

帕金森病患者的自主神经功能障碍

杨武芬 综述 任惠 审校

昆明医科大学第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650031

摘要: 自主神经功能障碍是帕金森病(PD)患者中较为常见的症状, 平均发生率为84%, 其发生率随着病情的进展和治疗时间的延长而增加, 且病情加重。自主神经功能症状可以影响PD患者的生活质量、对症状的主观感受及疾病的治疗。本文就国内外对帕金森病患者植物神经功能障碍的常见症状、可能发病机制、治疗措施等方面的相关研究做一综述。

关键词: 帕金森病; 自主神经功能障碍; 发病机制; 治疗

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病, 主要由黑质多巴胺能神经元变性引起。临床表现为运动症状和非运动症状。运动症状主要有运动迟缓、肌强直、静止性震颤、姿势步态障碍。非运动症状包括精神症状、睡眠障碍、自主神经功能障碍、感觉症状等。自主神经功能紊乱在PD患者中常常不被人们重视, 直到1870年James Parkinson^[1]初次报道PD和一系列自主神经功能有密不可分的联系。

1 直立性低血压

直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)是指从卧位到立位3 min后收缩压至少相差20 mmHg, 或舒张压相差10 mmHg。直立性低血压可导致头昏、视物模糊、晕厥等。据报道20%~50%的PD患者合并有直立性低血压^[2]。合并OH的患者年龄较不合并OH的患者大(72.6 vs. 68.2岁), 使用左旋多巴胺治疗的患者55%合并OH, 单独用多巴胺受体激动剂的患者28.5%合并OH^[3]。

PD患者合并OH是因为心血管系统的迷走功能障碍、交感神经反射异常及其他部位的交感神经功能失调导致的^[4]。PD患者即使未合并OH, 其交感反应也低于普通人, 若合并OH其压力调节功能则明显低于正常。另一种评估交感神经功能的方法是通过监测PD患者的血浆中去甲肾上腺素水平, 可发现合并OH患者血浆中的去甲肾上腺素浓度明显低于不合并OH的患者^[5]。大多数未合并OH的患者站立时血浆中的去甲肾上腺素浓度至少升高60%, 而合并OH的患者却升高很少, 正好与交感神经反射降低相一致。

通过比较新确诊的PD患者和长期使用多巴胺治疗的患者的心血管植物神经功能发现, 在新诊断的患者组E/I(心率/呼吸)比值降低, 心率的变异性降低; 多巴胺治疗组在多巴胺血药浓度升高的同时血压、心率、血浆中的肾上腺素和去甲肾上腺素明显降低。说明PD患者早期就有自主神经功能的轻度受损, 而多巴胺类药物可加重自主神经功能的损害。有研究发现多巴胺受体激动剂、利尿剂、降压药和三环类抑郁药都与OH出现有关^[6]。

PD合并OH可通过药物和非药物治疗。症状较轻的患者可给予非药物治疗如避免站立时排尿、穿弹力袜、保证至少每天5 g盐的摄入、避免高碳水化合物饮食、禁止饮酒、避免暴露在高温环境, 通过散步或骑自行车加强腓肠肌的运动预防卧位高血压等; 中重症患者需加用药物治疗, 氟氢可的松被认为是首选药物, 其他药物还有米多君、盐皮质激素、口服合成去甲肾上腺素前体等^[7]。

2 泌尿系统症状

泌尿系统功能异常在PD患者中较为常见。27%~39%的PD患者有排尿功能障碍^[8], 最常见的症状有尿频、尿急、遗尿、尿失禁, 少数患者也会出现排尿困难和尿潴留。此类症状随着病情的加重而加重。一项关于PD患者尿代动力学的研究发现, 67%的患者逼尿肌反射亢进, 16%的患者反射减弱或消失, 9%的患者膀胱逼尿肌反应增高伴收缩功能障碍, 3%的患者反射亢进伴逼尿肌和括约肌失调, 6%的患者逼尿肌功能正常, 此种异常尿代动力学可加重PD患者的病情^[9]。服用多巴胺受体激动剂的患者和未服用此类药物的患者尿代动力

收稿日期: 2012-05-22; 修回日期: 2012-09-11

作者简介: 杨武芬(1986-)女, 彝族, 在读硕士研究生, 主要从事帕金森病研究。

通讯作者: 任惠(1963-), 女, 教授, 硕士生导师, 主要从事帕金森病研究。Email: rh-3338@163.com。

学无明显差异,但此类药物可通过抑制膀胱功能而加重症状,说明泌尿系症状是 PD 本身所致^[10]。

PD 患者的泌尿系症状可能是因为膀胱逼尿肌缺少来自黑质纹状体的抑制,而盆底括约肌松弛或不自主收缩所致。尿频是因为膀胱功能过度活跃所致,抗胆碱能药物可改善膀胱功能,如奥西布宁或托特罗定;若伴有良性前列腺增生,a 受体阻滞剂(坦索罗辛)和 5- α 还原酶抑制剂(非那雄胺)可改善症状;间断性导尿是针对尿路梗阻症状较有效的方法。PD 患者低频脑深部电刺激在改善运动症状的同时可使膀胱逼尿肌的收缩幅度增高和膀胱容量增大从而改善泌尿系症状^[11]。最近有研究发现注射肉毒素 A 可改善 PD 患者的尿代动力学^[12]。

3 消化系统症状

3.1 流涎

流涎是神经变性疾病常见的症状之一。多达 80% PD 患者有唾液增多的现象。较早期是在夜间出现流涎,睡觉时枕头潮湿,以后白天也可发生,严重时需用手帕不停的擦试。流涎并不是唾液分泌增多所致,而是吞咽功能受损和 PD 患者向前冲的姿势致唾液停留在口腔内引起^[13]。

保守治疗包括口服抗胆碱药和抗组胺药,但其证据较少和依从性较差。外科治疗包括腮腺去神经术、唾液管结扎、双侧舌下腺和唾液腺切除等,但可导致不可逆的损伤。在腮腺内注射肉毒杆菌毒素 A 对帕金森病所致的流涎安全有效,肉毒杆菌毒素在减少唾液分泌功能的疗效上相当于切除唾液腺^[14]。在腮腺和下颌下腺内注射肉毒杆菌毒素 B 对改善流涎症状安全、有效、有较好的耐受性且不影响吞咽功能^[15]。流涎和吞咽困难都是 PD 患者晚期的常见症状,当 PD 患者合并此类症状时可增加误吸率,从而增加其死亡率。因此,医生提高对此类症状的认识和相关治疗是至关重要的。

3.2 吞咽困难

30%~82% 的 PD 患者存在不同程度的吞咽障碍。口、咽、食管的肌张力障碍均可以引起吞咽障碍,在帕金森病早期食管括约肌的功能即受到影响。吞咽困难常表现为与其相关的流涎症状和在疾病的晚期中由于吞咽障碍所致的吸入性肺炎。

吞咽困难目前没有满意的治疗措施。建议患者流质饮食或食易吞咽的食物,从经验来看,语言治疗、物理锻炼(嚼口香糖来增加吞咽的次数)和最大程度改善运动功能的药物治疗起着重要的作用。

3.3 胃排空延迟

胃排空延迟可出现在疾病早期,在疾病进展中有明显的个体差异,88% 的 PD 患者有固体食物排空延迟且与血浆中左旋多巴的水平显著相关^[16]。胃排空延迟可以引起饱食感、厌食、腹胀以及恶心呕吐,使左旋多巴不能及时运送至吸收位置——空肠,延迟或减少药物吸收。这也是除了避免食物氨基酸和左旋多巴的竞争作用外,不在进餐时服用左旋多巴的另一原因。胃排空延迟主要由于神经变性过程中支配消化道的神经传导束的直接受累(如自主神经丛内的路易小体形成、自主神经元的丢失)。国外有研究发现胃肠道功能异常与 PD 患者的 H-Y 分级成正相关^[17]。胃排空延迟的非药物治疗包括少量多餐及低脂肪饮食。多潘立酮有止吐及促进胃肠动力的作用,促进左旋多巴在小肠的重吸收,从而升高左旋多巴的血药浓度。而且它不能透过血脑屏障,中枢神经系统的反应并不常见,促胃肠动力效应与甲氧氯普胺相等。因此多潘立酮可做为左旋多巴治疗的辅助用药来减轻其恶心、呕吐等不良反应。静脉注射的红霉素是最强效的胃动力药,因此,它可做为严重胃瘫患者的初始治疗用药^[18]。

3.4 便秘

便秘是 PD 患者最常见的自主神经功能障碍的临床表现之一,甚至在运动症状出现的几年前就可出现,据统计 70%~80% 的 PD 患者有便秘^[19]。大多 PD 患者只有轻微的便秘,严重程度与病程长短和运动症状轻重密切相关。难治性便秘可导致巨结肠症、假性肠梗阻和乙状结肠扭转等。

PD 患者中便秘是由结肠运动缓慢、排便时自主括约肌的矛盾收缩导致直肠排空障碍。结肠运动迟缓是因为黑质多巴胺神经元的降低、支配食管上段到直肠间的副交感神经核及神经(迷走神经、肠肌和粘膜下神经丛)中多巴胺类神经元的变性或消失同时出现 Lewy 小体所致^[19]。便秘常被认为是 PD 药物的不良反应所致,但未用任何 PD 药物治疗的患者也会出现结肠运动迟缓。

便秘的治疗包括饮食的改变、适当的运动以及药物治疗。如多饮水(6~8 杯/d)、高纤维膳食、食用大量的蔬菜和麦麸等;一定量的户外运动和体育锻炼,如散步、打太极拳等;养成良好的排便习惯,PD 患者适当摄入益生菌有助于改善便秘和行成良好的排便习惯;对于顽固性便秘可用米索前列醇,

每天 400 单位的米索前列醇可以缩短肠蠕动的时间和增加排便次数。另外,聚乙二醇是广泛使用和被证明有确切疗效的唯一可预防 PD 患者便秘的药物,且其在改善便秘的同时不会加重 PD 的病情^[20]。

3.5 肛门直肠功能障碍

肛门直肠功能障碍表现为排便时过度用力并伴有疼痛和排便不尽。67% 的 PD 患者存在肛门直肠功能障碍。其机制是排便时肛门括约肌和耻骨直肠肌松弛障碍所致的功能性出口梗阻。测压调查发现不论是早期还是晚期 PD 患者都有盆底肌协调障碍和肛门内外括约肌的过度收缩^[21]。多巴胺能药物及阿扑吗啡注射剂可以改善肛肠的功能,但疗效因人而异。左旋多巴在治疗运动性症状的同时可通过增强直肠的收缩功能,降低排便时的肛门自主括约肌的矛盾收缩幅度而改善 PD 患者的肛门直肠便秘^[22]。耻骨直肠肌内注射肉毒素对治疗出口梗阻型直肠功能障碍有效。行为疗法包括排便训练、生物反馈技术,已成功地应用于出口梗阻型便秘的治疗。

4 性功能障碍

PD 患者中 50% 的男性(其中 60% 的患者有勃起障碍)和 70% 的女性患者有性欲改变^[23]。PD 患者的性功能障碍与大脑深部的损伤是否有关还尚不很明确。除了病程的进展和药物的影响外 PD 的并发症也是引起性功能障碍的原因之一,特别是抑郁、焦虑和睾酮的缺乏等。枸橼酸西地那非已被证明能增强勃起功能、提高生活质量、且不良反应较小,西地那非在改善性功能症状的同时可减轻抑郁症状^[24]。早期使用左旋多巴胺治疗的患者培高利特在控制运动症状的同时也可改善性功能。总之性功能障碍在 PD 患者中较为常见,但常常被人们忽视。

5 异常排汗

PD 患者可表现为异常排汗如少汗、多汗及无汗。异常排汗有两种机制障碍:第一种是中枢神经系统的节后纤维功能异常,第二种是中枢神经系统的节前纤维功能异常,后者多见于轻微患者而前者多见于严重患者^[25]。左旋多巴胺治疗可加重症状,而多巴胺受体激动剂可缓解症状^[7]。异常排汗是 PD 患者晚期出现的自主神经功能紊乱的症状之一,也是多巴胺受体激动剂不足的表现之一。

6 结语

尽管自主神经功能障碍在帕金森病患者中颇

为常见,但通常未得到正规的评估和认识,且常常被误诊。与运动症状相比,自主神经功能障碍对患者生活质量的影响可能更大。自主神经功能症状的出现与 PD 的药物治疗无明显关系,但药物可加重症状。因此临床医生提高对 PD 患者自主神经功能症状的认识和熟悉相关治疗,有助于降低 PD 患者死亡率和提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Rev Neurol*, 2007, 163(8-9): 846-850.
- [2] Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, et al. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain*, 2007, 130(9): 2425-2432.
- [3] Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2): 133-138.
- [4] Shibata M, Morita Y, Shimizu T, et al. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2009, 276(1): 79-83.
- [5] Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, et al. Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord*, 2008, 23(12): 1725-1732.
- [6] Senard M, Pathak A. Neurogenic orthostatic hypotension of Parkinson's disease: What exploration for what treatment? *Revue Neurologique*, 2010, 166(10): 779-784.
- [7] Viscomi P, Jeffrey J. Assessment and management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol*, 2011, 14: S17-S18.
- [8] Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord*, 2006, 21(6): 737-745.
- [9] Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, et al. Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. *J Neurol*, 2011, 82(12): 1382-1386.
- [10] Iacovelli E, Gilio F, Meco G, et al. Bladder symptoms assessed with overactive bladder questionnaire in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1203-1209.
- [11] Aviles-Olmos I, Foltynie T, Panicker J, et al. Urinary incontinence following deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(12): 2357-2360.
- [12] Giannantoni A, Conte A, Proietti S, et al. Botulinum toxin type A in patients with Parkinson's disease and refractory

- overactive bladder. J Urol, 2011, 186(3): 960-964.
- [13] Chou KL, Evatt M, Hinson V. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. Mov Disord, 2007, 22(16): 2306-2313.
- [14] Chinnapongse R, Gullo K, Nemeth P. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: A prospective double-blind trial. Mov Disord, 2012, 27(2): 219-226.
- [15] Svetel M, Vasić M, Dragasević N. Botulinum toxin in the treatment of sialorrhea. Vojnosanit Pregl, 2009, 66(1): 9-12.
- [16] Goetze O, Nikodem AB, Wieczorek J, et al. Predictors of gastric emptying in Parkinson's disease. Neurogastroenterol Motil, 2006, 18(5): 369-375.
- [17] Krygowska-Wajs A, Lorens K, Thor P, et al. Gastric electromechanical dysfunction in Parkinson's disease. Funct Neurol, 2000, 15(1): 41-46.
- [18] Friedenber FK, Parkman HP. Delayed gastric emptying: whom to test, how to test, and what to do. Curr Treat Options Gastroenterol, 2006, 9(4): 295-304.
- [19] Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Neurobiol Dis, 2012, 46(3): 559-564.
- [20] Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. Mov Disord, 2007, 22(9): 1239-1244.
- [21] Bassotti G, Maggio D, Battaglia E, et al. Manometric investigation of anorectal function in early and late stage Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68: 768-770.
- [22] Tateno F, Sakakibara R, Yokoi Y, et al. Levodopa ameliorated anorectal constipation in de novo Parkinson's disease: The QL-GAT study. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(9): 662-666.
- [23] Hand A, Gray W, Chandler B, et al. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(3): 172-176.
- [24] Safarinejad MR, Taghva A, Shekarchi B, et al. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Int J Impot Res, 2010, 22: 325-335.
- [25] Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. J Neurol, 2006, 253(7): 42-47.

蛇床子素在神经系统药理作用的研究进展

李志强¹ 综述 邹飒枫² 审校

1. 遵义医学院, 贵州省遵义市 563003

2. 大连大学附属新华医院, 辽宁省大连市 116021

摘要:蛇床子素是一种从蛇床子果实中提取的天然香豆素类单体, 研究显示其可以作用于全身多个系统发挥不同的药理作用, 近年来国内外学者的研究表明其在神经系统具有广泛的药理作用。本文就蛇床子素在抗脑缺血/再灌注损伤、抗中枢神经系统退行性变、镇静催眠、抗惊厥、神经阻滞等方面的一些研究成果作一综述。

关键词:蛇床子素; 药理作用; 神经系统; 缺血及再灌注; 退行性变; 镇静催眠; 镇痛; 抗惊厥; 神经阻滞

蛇床子素又名甲氧基欧芹酚或欧芹酚甲醚(osthole), 其化学名称为 7-甲氧基-8-异戊烯基香豆素, 是 1909 年首先从伞形科植物蛇床成熟果实蛇床子(Frucus Cnidii)中提取分离出的天然香豆素类单体(C₁₅H₁₆O₃), 分子量为 224. 29 Da。《本草纲目》中记载“蛇床子味辛苦, 性温功能入肾补命, 祛风燥湿”。现代药理研究发现, 蛇床子素

具有抗炎、抗氧化、调脂、抗肿瘤、清除自由基、骨质疏松症等药理特性^[1, 2]。

1 对脑缺血/再灌注损伤的保护作用

脑缺血是以脑循环血流量减少为特征的中枢神经系统疾病, 按发病部位不同可分为全脑缺血和局灶性脑缺血; 按发病的时间不同, 可以分为急性和慢性脑缺血。全脑缺血与局灶性脑缺区的区别

收稿日期: 2012-04-16; 修回日期: 2012-09-11

作者简介: 李志强(1984-), 男, 在读研究生, 主要从事癫痫的基础和临床研究。

通讯作者: 邹飒枫(1962-), 男, 教授, 硕士, 主要从事癫痫的基础和临床研究。