

# 帕金森病运动分型研究进展

杨勤, 田田, 赵然, 殷文晗, 周玉霞, 王赏 综述 卢宏 审校

郑州大学第一附属医院, 河南省郑州市 450052

**摘要:** 帕金森病是一种具有明显异质性的神经变性病。帕金森病的分型方法就是对其异质性的简化描述, 而最常用的分型方法是运动分型法, 将患者分为三型: 震颤为主型、姿势不稳/步态障碍型或少动-强直型、混合型。最新研究进展表明, 不同运动分型的帕金森病患者在病因、病理、生物标志物、影像、临床预后等方面存在差异, 但为进一步明确运动分型方法对于帕金森病异质性的描述, 仍需进行更多设计严密、结合病理诊断的纵向性研究。

**关键词:** 帕金森病; 运动分型; 震颤为主型; 姿势不稳/步态障碍; 少动-强直

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.024

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见于中老年的神经变性疾病。我国 65 岁以上人群的患病率为 1700/10 万, 并随年龄增加其发病率呈上升趋势。临床研究发现帕金森病患者的临床表现、体征、病程及药物反应各不相同。并且临床相关研究进一步表明帕金森病具有明显的异质性。目前所提出的各种帕金森病分型方法就是对帕金森病异质性的简化描述。通过使用分型方法, 将使研究中的帕金森病患者在发病因素、病理生理过程等方面具有更高的同质性, 以得到更为清晰和可靠的结论, 从而在临床诊疗中能更有效地评估帕金森病患者的预后以及制定更合理的治疗方案。帕金森病最早被描述且最具代表性的运动特征包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍, 因此根据运动症状特点进行分型是最早被提出的分型方法, 并且因其可操作性强、分组简单, 目前已成为临床及相关研究中最为常用的分型方法。

## 1 运动分型方法

临床上最常用的运动分型方法是将帕金森病患者分为震颤为主型 (tremor dominate, TD)、少动-强直型 (akinetic-rigid, A-R) 和混合型 (indeterminate) 三型。这种分型方法主要根据专家经验进行分型或者根据 UPDRS 中震颤项目及轴性症状项目

(言语、面部表情、姿势、步态和姿势不稳) 得分分布进行分型, 并且各个研究根据研究目的和纳入人群特点, 制定了更为具体、各有特点的分型标准。运动分型方法中最早并于 DATATOP 研究中应用的分型方法, 是将患者分为震颤为主型 (tremor dominate, TD)、姿势不稳/步态障碍型 (postural instability/gait disorder, PIGD) 和混合型 (indeterminate)。这种分型是由震颤分数均值与姿势不稳及步态障碍分数均值的比值 (TD/PIGD) 决定, 各运动症状分数可通过统一帕金森病评分量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 或 MDS-统一帕金森病评分量表 (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS) 计算。若使用 UPDRS, 判定标准为当 TD 类项目总分/PIGD 类项目总分  $\geq 1.5$  时, 判定为 TD, 当 TD 类项目总分/PIGD 类项目总分  $\leq 1$ , 判定为 PIGD<sup>[1]</sup>; 若使用 MDS-UPDRS, 当 TD 类项目总分/PIGD 类项目总分  $\geq 1.15$  时, 判定为 TD, 当 TD 类项目总分/PIGD 类项目总分  $\leq 0.90$  时, 判定为 PIGD<sup>[2]</sup>。运动分型方法的定义十分灵活, 具有非常多的演变型, 但分型的基础都是运动症状中最突出的特点, 仍可以将这些研究一起进行讨论, 本文使用原始文献中的术语。见表 1。

收稿日期: 2016-11-15; 修回日期: 2017-03-22

作者简介: 杨勤 (1991-), 女, 硕士, 主要从事帕金森病的研究。E-mail: yqdx12@163.com。

通信作者: 卢宏 (1965-), 女, 博士, 教授, 主要从事帕金森病及运动障碍疾病的研究。

表1 UPDRS 及 MDS-UPDRS 中 TD 类项目及 PIGD 类项目

	震颤	姿势不稳/ 步态困难
UPDRS	第Ⅱ部分	第Ⅱ部分
	2.16 震颤	2.13 摔倒
	第Ⅲ部分	2.14 冻结
	3.20 静止性震颤:面部	2.15 行走
	3.20 静止性震颤:右上肢	第Ⅲ部分
	3.20 静止性震颤:左上肢	3.29 步态
	3.20 静止性震颤:右下肢	3.30 姿势不稳
	3.20 静止性震颤:左下肢	
	3.21 运动性、姿势性震颤:右上肢	
	3.21 运动性、姿势性震颤:左上肢	
MDS-UPDRS	第Ⅱ部分	第Ⅱ部分
	2.10 震颤	2.12 行走和平衡
	第Ⅲ部分	2.13 冻结
	3.15 姿势性震颤:右上肢	第Ⅲ部分
	3.15 姿势性震颤:左上肢	3.10 步态
	3.16 动作性震颤:右上肢	3.11 冻结步态
	3.16 动作性震颤左上肢	3.12 姿势不稳
	3.17 静止性震颤:右上肢	
	3.17 静止性震颤:左上肢	
	3.17 静止性震颤:右下肢	
	3.17 静止性震颤:左下肢	
	3.17 静止性震颤:口唇/下颌	
	3.18 静止性震颤持续性	

注:UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale MDS-UPDRS; TD: tremor dominate; PIGD: postural instability/gait disorder

2 病因

造成运动分型之间差异的病因仍不清楚,但部分研究已经发现不同分型的帕金森病患者的环境危险因素及相关致病基因存在不同。

2.1 帕金森病环境危险因素

对帕金森病的环境危险因素研究发现吸烟和饮酒可以降低 PIGD 型中的患病风险<sup>[3]</sup>,但不影响 TD 型的患病风险,并且发现杀虫剂与 TD 型有着更强的相关性<sup>[4]</sup>。对老年人进行的磁共振影像学研究发现白质高信号和平衡及步态障碍相关,并且白质高信号最常见的原因因为小血管缺血疾病。有研究者由此提出 PIGD 型和小血管缺血疾病引起的白质损害相关的假设。最近一项纳入 122 位帕金森病的纵向性研究中,使用磁共振 DTI 技术发现额叶白质的变性和姿势不稳、步态障碍存在相关,并且如果白质变性出现在发病早期,帕金森病患者转化为 PIGD 型的风险将增大<sup>[5]</sup>。另一项纳入 63 位帕金森病患者并随访 4 年的纵向性研究也得出 PIGD 型和白质改变有相关性<sup>[6]</sup>。这提示这小血管缺血性疾病

对于帕金森病 PIGD 型的形成可能存在一定的作用。

2.2 帕金森病相关基因位点

在过去的 10 年中,已有 18 个帕金森病相关的致病基因位点被识别。部分常染色体显性及常染色体隐形遗传模式已被识别,它们有着独特或重叠的表现型。最常见的常染色体显性遗传模式有 LRRK2 基因错义突变。G2019S LRRK2 突变在德系犹太人和南美人群中有很高的发病率,LRRK2 的表现型非常多变,但是在散发的帕金森病患者中完全相同,为特殊的伴震颤的不对称帕金森综合征。但在一个对早发型帕金森病患者的研究中,G2019S 突变的携带者更多地表现为 PIGD 型而很少震颤<sup>[7]</sup>。帕金森病常染色体隐形遗传模式包括 PARK2、PINK1 和 DJ1,而这些突变都与早发帕金森病、临床症状对左旋多巴反应性佳及早发的多动相关<sup>[8]</sup>。但对于它们是否伴随着不同的运动分型,仍缺乏相关的研究。研究发现微管相关蛋白 tau 蛋白(microtubule-associated protein tau, MAPT) HI 纯合子与其他 MAPT 基因型相比更多的表现为非震颤为主型<sup>[9]</sup>。这些研究提示基因型对于帕金森病的运动分型不同发挥着作用。

3 病理生理

帕金森病诊断的金标准是发现典型的帕金森病病理改变,即黑质致密部多巴胺能神经元退化及路易小体、营养障碍的路易体神经突出现。但帕金森病的病理改变不仅累及颅内多巴胺能系统,也累及颅内非多巴胺能系统、周围神经系统、自主神经系统。研究表明,帕金森病的起始部位不是黑质,而可能是脑干尾部的核团或周围神经系统和周围器官<sup>[10]</sup>,并且中枢神经系统中帕金森病是由纹状体到黑质进展而不是既往认为的黑质到纹状体,即疾病的先累及部位在纹状体,逆死性轴突病变导致逆向的变性和黑质内神经元损害<sup>[11]</sup>。

临床病理学研究发现帕金森病不同运动分型的纹状体和苍白球多巴胺能神经元的损失模式不同<sup>[12]</sup>。如 PIGD 型苍白球内侧部腹侧有着严重的多巴胺损失,但 TD 型中多巴胺水平接近正常。另有研究显示非震颤患者皮质有着更严重的路易小体沉积<sup>[13]</sup>。一项纳入 27 位 A-R 型患者和 18 位 TD 型患者的神经病理研究学中,发现 A-R 型患者在黑质致密部(尤其是外侧部)和蓝斑有着更多的神经元丢失<sup>[14]</sup>。研究发现 TD 型患者中脑一个区域(A8)

的神经元发生变性,但在不伴震颤的患者这个区域仍是保留的<sup>[15]</sup>。

#### 4 化学生物标记物

随着最新的基因组学、蛋白组学、脂类组学和代谢物学发现被应用于对血液、脑脊液及其他组织的提取、化验中,PD 的早期识别会得到促进,并进一步辅助帕金森病的分类。研究已发现许多与帕金森病运动症状及非运动症状相关的血液和脑脊液标志<sup>[16]</sup>。如与 TD 分型患者相比,PIGD 分型患者脑脊液 A $\beta$ 1-41 和 P-tau181 浓度更低<sup>[17]</sup>。但仍然需要更多的相关实验去证实。

#### 5 影像学

使用单光子发射计算体层摄影(single-photon emission computed tomography, SPECT)测量纹状体多巴胺转运体的密度,进而评估突触前多巴胺能系统被广泛地应用于帕金森病的鉴别诊断和相关研究。且许多评估多种多巴胺能之外神经递质的核医学功能影像技术应用于帕金森病研究并取得很多进展。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)及多种磁共振的多种测量分析方法,因其无创性、灵敏性越来越多的应用于帕金森病研究之中。

##### 5.1 PIGD 型影像特点

SPET 研究发现帕金森病患者纹状体内可反应多巴胺转运体密度的<sup>123</sup>I-FP-CIT(iodine 123 fluoro-propyl carbomethoxy-3- $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane))摄取量和少动-强直的严重程度有显著的相关性,但和震颤无相关<sup>[18,19]</sup>,进一步对 24 位 TD 型患者和 28 位 A-R 型患者的<sup>123</sup>I-FP-CIT 摄取率进行比较,A-R 型患者对侧壳核的摄取量要明显低<sup>[18]</sup>。在对所得到的图像进行可视性分析,发现不同的运动分型间存在不同的多巴胺摄取模式。A-R 型患者纹状体形状呈“蛋形”,这与 A-R 型患者背侧壳核的多巴胺能丢失相符为主的假设相符合<sup>[19]</sup>。并且胆碱能 PET 影像研究显示,皮质胆碱能失神经和黑质纹状体失神经相比,与步态的减慢有着更强的相关性<sup>[20]</sup>。这些研究提示 PIGD 型不仅与纹状体多巴胺能的缺失更相关及有着特殊的分布情况,并与皮质胆碱能失神经可能相关。一项使用 fMRI 和基于像素的形态学测量法的研究纳入 20 位帕金森病患者,来同时研究他们之间功能和结构的差异。基于像素的分析法和感兴趣区分析法都显示非震颤为主患者与 TD 组、对照组相比,在额前区皮质和苍白

球脑活动降低<sup>[21]</sup>。另一项基于像素的形态学测量法的 MRI 研究显示 PIGD 组有着更小的灰质体积和辅助运动区体积,尤其是运动、认知、边缘和联想功能相关区域<sup>[22]</sup>。这提示 PIGD 型与运动计划相关的皮质区域的变性相关。

##### 5.2 TD 型影像特点

SPECT 图像可视性分析发现不同的运动分型间存在不同的多巴胺摄取模式,TD 型患者纹状体形状呈“鹰翅”,与 TD 型患者尾状核和壳核外侧的多巴胺丢失为主的假设相符合<sup>[19]</sup>。既往研究发现丘脑血清素的丢失与静止性震颤的产生有一定的相关<sup>[23]</sup>。一项纳入 23 位帕金森病患者的 PET 研究中发现缝核(raphe)5-HT1A 受体结合率降低 27%,并且降低和 UPDRS 中震颤得分相关,而与运动迟缓、强直得分无相关。TD 型不仅受多巴胺能的影响,血清素也发挥着作用。一项 fMRI 研究比较了 17 位帕金森病患者的纹状体-丘脑-皮质环路和小脑-丘脑-皮质环路,发现 TD 型患者的对侧小脑-丘脑-皮质环路有更强的激活功能<sup>[24]</sup>。另一项使用基于像素的形态学测量方法的 MRI 研究发现有静止性震颤的帕金森病患者与没有静止性震颤的患者相比,小脑灰质的体积更低<sup>[25]</sup>。这些研究为小脑-丘脑-皮质环路参与帕金森病震颤提供证据。另外一项研究将 fMRI 和 FP-CIT SPECT 两种技术相结合,探究当静止性震颤发生时,基底节和小脑-丘脑-皮质环路间的相互作用。这项研究发现苍白球多巴胺缺失和震颤严重程度相关<sup>[26]</sup>。这提示小脑-丘脑-皮质环路的改变话大部分由基底节多巴胺缺失引起的。

#### 6 临床表现及治疗

##### 6.1 PIGD 型临床表现及治疗

PIGD 型患者较 TD 型患者有疾病进展更快<sup>[1]</sup>。PIGD 型的非运动症状的发生率较高,并具有更差的生活质量<sup>[27]</sup>。发病初期 PIGD 型患者的流涎、便秘的发生率较 TD 型患者高<sup>[28]</sup>。另外,非 TD(non-tremor-dominant)型患者中抑郁、淡漠、幻觉、睡眠障碍更常见<sup>[27]</sup>。A/R 型患者有着更多的嗅觉损害<sup>[29]</sup>。随着病情进展发现 PIGD 型患者认知功能受损的速度更快、有更高的痴呆发生率,甚至有研究显示 TD 型患者仅在 PIGD 症状发展之后,才出现痴呆症状<sup>[30]</sup>。最新一项纵向性研究纳入了 PROPARK 队列(Profiling Parkinson's disease)396 位帕金森病患者和 ELEM 队列(Estudio Longitudinal de Pacientes

con Enfermedad de Parkinson) 365 位帕金森病患者,也证实 PIGD 型患者有着更为严重的非多巴胺能症状,并认为 PIGD 的严重程度对于帕金森病进展及预后是一个预测因素<sup>[31]</sup>。

进一步研究发现 PIGD 是有多个组分构成,可以进一步进行分组。PIGD 分型患者体位不稳伴跌倒(postural instability with falling, PIF)和冻结步态(freezing of gait, FOG)是非常突出的特征,他们有着很多共同点,如出现在疾病后期、对于多巴胺治疗反应较差、发作性和不可预测性等。但回顾性研究发现他们可能由不同的病理机制引起,可由此将 PIGD 分型进一步分为两组。同时,发现 FOG 有着更长的病程,精神症状发生率更高,并且它的发生和 CP2D6 \* 4 等位基因的发生率呈反比。PIF 则发生抑郁的危险性更高,并且与 APOE<sub>3</sub>4 的发生率呈反比<sup>[32]</sup>。

## 6.2 TD 型临床表现及治疗

患者初期易被误诊为原发性震颤,有着较为缓慢的疾病进展。对 PIGD 型及 TD 型患者对于多巴胺替代治疗的起始时间研究并未发现区别<sup>[33]</sup>。但有研究发现 TD 型患者发生异动症的危险性较低<sup>[34]</sup>,并且相较于其他症状虽然早期静止性震颤对左旋多巴的反应较差,但在晚期静止性震颤对多巴胺治疗的反应性得到了较好的保留<sup>[35]</sup>,且患者行脑深部刺激(deep brain stimulation, DBS)治疗较 PIGD 患者有更好的疗效,且与 STN DBS 相比,行 GPi DBS 在步态障碍改善中获益更大<sup>[36]</sup>。有研究提出了良性震颤型帕金森综合征(benign tremulous parkinsonism, BTP)的定义,特征是有着明显的静止性震颤、轻度的非震颤体征、无步态障碍和阳性家族史,且多年后除震颤外的症状进展缓慢<sup>[37]</sup>。但并没有证据显示震颤对于疾病进展、非多巴胺能症状的发生率有良性的影响,并不支持使用 TD 型作为预后判断的指标。

## 7 展望

随着对帕金森病的不断认识,运动分型方法得到了临床观察、影像学、化学生物标记物、病理生理、病因等研究的支持。运动分型方法可以在一定程度上代表帕金森病的异质性,使同一分型的患者具有更高的同质性。但部分研究者认为运动分型方法及既往的相关研究实验设计中仍存在缺陷。对运动分型方法与 H&Y 分级定义分析,PIGD 患者 H&Y 分级明显倾向于 2.5 级或者更高,TD 患者

H&Y 分级倾向于 1 至 2 级。既往许多研究被质疑,首先,由于震颤对于帕金森病有重要的诊断意义,PIGD 分型的早期症状却很隐匿,使得 PIGD 患者有潜在的更长的病史,研究并没有对此进行校正;其次,运动分型是不稳定的,最新的一项研究发现新诊断的帕金森病患者 1 年内 39% 的 PIGD 患者和 18% 的 TD 患者的运动分型发生变化<sup>[38]</sup>,并且许多纵向性研究证实 TD 患者随疾病进展最终大多数都会转变为 PIGD 患者。由于上述的种种原因运动分型方法的各分型间可能不仅存在着发病机制、病理生理的不同,也存在疾病进展阶段的不同。各项研究所得出的 PIGD 患者与 TD 患者临床预后、影像学 and 病理改变等各方面的不同,是否与两组患者疾病进展阶段不同相关。因此,在未来的运动分型研究中,需要更多的纵向性研究,包括详细记录患者病程、对患者运动分型进行多次评定、结合病理学检查明确诊断,来更进一步研究帕金森病运动分型方法及其意义。

## 参 考 文 献

- [1] Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group [J]. *Neurology*, 1990, 40(10): 1529-1534.
- [2] Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 668-670.
- [3] Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, et al. Differential effect of environmental risk factors on postural instability gait difficulties and tremor dominant Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(12): 1847-1852.
- [4] Moisan F, Spinosi J, Delabre L, et al. Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(11): 1123-1129.
- [5] Lenfeldt N, Holmlund H, Larsson A, et al. Frontal white matter injuries predestine gait difficulties in Parkinson's disease [J]. *Acta neurol Scand*, 2016, 134(3): 210-218.
- [6] Moccia M, Tedeschi E, Ugga L, et al. White matter changes and the development of motor phenotypes in de novo Parkinson's Disease [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 367: 215-219.
- [7] Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX, et al. Motor phenotype of LRRK2 G2019S carriers in early-onset Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(12): 1517-1522.

- [8] Crosiers D, Theuns J, Cras P, et al. Parkinson disease: insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes[J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42(2): 131-141.
- [9] Di Battista ME, Pascale E, Purcaro C, et al. Clinical subtypes in Parkinson's disease: the impact of MAPT haplotypes[J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(4): 353-356.
- [10] Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of Lewy pathology[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(1): 13-24.
- [11] Chu Y, Morfini GA, Langhamer LB, et al. Alterations in axonal transport motor proteins in sporadic and experimental Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 7): 2058-2073.
- [12] Rajput AH, Sitte HH, Rajput A, et al. Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes: clinical and brain biochemical correlation[J]. *Neurology*, 2008, 70(16 Pt 2): 1403-1410.
- [13] Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 709-715.
- [14] Paulus W, Jellinger K. The neuropathology basis of different clinical subgroups Parkinson's disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1991, 50(6): 743-755.
- [15] Hirsch EC, Mouatt A, Fauchoux B. Dopamine, tremor, and Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 1992, 340(8811): 125-126.
- [16] Chen-Plotkin AS, Hu WT, Siderowf A, et al. Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(4): 655-663.
- [17] Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, et al. Association of cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and alpha-synuclein levels with clinical features of drug-naïve patients with early Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(10): 1277-1287.
- [18] Rossi C, Frosini D, Volterrani D, et al. Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(4): 626-630.
- [19] Eggers C, Kahraman D, Fink GR, et al. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(3): 416-423.
- [20] Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration[J]. *Neurology*, 2013, 81(18): 1611-1616.
- [21] Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, et al. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(1): 100-106.
- [22] Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes[J]. *Neurology*, 2013, 80(16): 1476-1484.
- [23] Caretti V, Stoffers D, Winogrodzka A, et al. Loss of thalamic serotonin transporters in early drug-naïve Parkinson's disease patients is associated with tremor: an [(123)I] beta-CIT SPECT study[J]. *J Neural Transm*, 2008, 15(5): 721-729.
- [24] Lewis MM, Du G, Sen S, et al. Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2011, 177: 230-239.
- [25] Benninger DH, Thees S, Kollias SS, et al. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor[J]. *J Neurol*, 2009, 256(2): 256-263.
- [26] Helmich RC, Janssen MJ, Oyen WJ, et al. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 269-281.
- [27] Wu Y, Guo XY, Wei QQ, et al. Non-motor symptoms and quality of life in tremor dominant vs postural instability gait disorder Parkinson's disease patients[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(5): 330-337.
- [28] Muller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1): 65-72.
- [29] Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, et al. Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(3): 425-429.
- [30] Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(8): 1123-1130.
- [31] van der Heeden JF, Marinus J, Martinez-Martin P, et al. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2016, 86(24): 2243-2250.
- [32] Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, et al. Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: an exploratory analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2010, 82(5): 564-568.
- [33] Erro R, Picillo M, Amboni M, et al. Nonmotor predictors for levodopa requirement in de novo patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3): 373-378.
- [34] Zhang YH, Tang BS, Song CY, et al. The relationship between the phenotype of Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesia[J]. *Neurosci Letters*, 2013, 556: 109-112.
- [35] Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa? [J] *Par-*

kinsonism Relat Disord, 2016, 26: 10-16.

- [36] Katz M, Luciano MS, Carlson K, et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2015, 77(4): 710-719.
- [37] Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous

parkinsonism [J]. Arch Neurol, 2006, 63(3): 354-357.

- [38] Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, et al. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort? [J] Parkinsonism Relat Disord, 2016, 28: 62-67.

## 帕金森病睡眠障碍的研究进展

郭配<sup>1</sup>, 张晓韬<sup>1</sup> 综述 李秀华<sup>2</sup> 审校

1. 潍坊医学院, 山东省潍坊市 261000

2. 山东大学附属千佛山医院神经内科, 山东省济南市 250014

**摘要:** 睡眠障碍是帕金森病常见的一种非运动症状, 严重影响帕金森病患者的生活质量。本文就帕金森病睡眠障碍的发病机制及影像学表现、睡眠障碍的分类(包括快速眼动睡眠期行为障碍、失眠和白天睡眠过多等)、睡眠障碍的研究方法(包括睡眠评估的问卷调查和仪器监测两个方面)、睡眠障碍的主要影响因素及目前睡眠障碍的主要治疗策略共5个方面进行了综述, 以提高临床医生对帕金森病患者睡眠障碍的重视程度, 改善帕金森病患者的生活质量。

**关键词:** 帕金森病; 睡眠障碍; 研究方法; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.025

帕金森病(Parkinson disease, PD)是神经系统变性疾病的一种, 其临床表现主要有运动症状和非运动症状。运动症状主要包括静止性震颤和运动迟缓等; 非运动症状包括睡眠障碍、嗅觉障碍和精神症状等。非运动症状常较早出现, 睡眠障碍可作为帕金森病的首发症状出现。流行病学表明帕金森病患者中存在睡眠障碍者高达60%~98%<sup>[1]</sup>。睡眠障碍严重影响帕金森病患者的生活质量, 近年来越来越受到人们的重视。

### 1 帕金森病睡眠障碍的发病机制及其影像学表现

#### 1.1 帕金森病的发病机制

帕金森病患者脑内多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DA)的丧失, 神经元细胞内路易小体的形成, 下丘脑食欲素神经元的减少, 皮质醇和褪黑素的调节紊乱, 均是导致其睡眠障碍的病理基础。睡眠觉醒周期由恒定的睡眠驱动器和昼夜节律觉醒调节器控制<sup>[2]</sup>。睡眠和觉醒的控制区域包

括下丘脑的视前区、脑桥蓝斑和下丘脑后部的食欲素神经元。这些区域可释放胆碱、去甲肾上腺素和食欲素等神经递质调节睡眠与觉醒。食欲素是神经元分泌的一种神经肽, 可以促进觉醒<sup>[3]</sup>。分泌食欲素细胞的缺失, 不仅可以导致睡眠觉醒结构的紊乱, 也可导致病情进展加快<sup>[4]</sup>。睡眠紊乱通常是神经系统退行性变不断进展的标志。然而, 睡眠障碍是神经系统退行性疾病进行性发展的一个原因还是其一个症状, 目前仍不清楚<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 影像学表现

研究发现快速动眼睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)组与健康对照组比较, 尾状核的体积无差异, 而壳核的体积是缩小的, 这可能与年龄相关性的神经细胞退行性变有关。有研究显示PD患者头颅磁共振的脑白质显示高信号, 但是RBD患者较PD患者在头颅MR或PET-CT上是否较早出现改变尚待进一步研究<sup>[6]</sup>。

**基金项目:** 首都医科大学神经生物国家重点实验室开放课题(3500-112291); 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(2008BS03012)

**收稿日期:** 2016-11-22; **修回日期:** 2017-05-22

**作者简介:** 郭配(1990-), 女, 住院医师, 硕士研究生, 主要从事帕金森病的研究。

**通信作者:** 李秀华(1973-), 女, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事帕金森病与运动障碍疾病的研究。Email: lxh731023@126.com。