

帕金森病非运动性症状之皮脂溢与多汗

桂慧雯 刘军

【关键词】 帕金森病； 皮炎、脂溢性； 多汗症； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.03.019

帕金森病是一种常见的中枢神经系统变性疾病,临床表现以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动性症状为特征^[1]。事实上,帕金森病的非运动性症状对患者的生活质量影响很大^[2]。皮脂溢和多汗是帕金森病患者两个常见的非运动性症状,然而在这一领域的研究相对较少,本文试图总结归纳现有的研究成果,就帕金森病皮脂溢和多汗的流行病学,两种症状与疾病的相关性及其发病机制等内容作简要综述。

一、帕金森病皮脂溢与多汗的研究历史与流行病学

早在 1893 年, Gower 即描述了帕金森病患者汗腺分泌异常的现象^[3]。目前认为,多汗是帕金森病患者自主神经功能障碍的表现。1920 年, Cohen 即已报告了脑炎后帕金森病患者的皮脂溢现象^[4]。1927 年, Krestin 亦在原发性帕金森病患者中发现了同样的皮脂溢现象^[5]。

根据临床观察,皮脂溢和多汗主诉在帕金森病患者中并不鲜见,但迄今尚无法获知其确切的发生率,主要原因是诊断标准不明确,以及缺乏客观的衡量指标。根据文献报道,皮脂溢在普通人群中的发生率为 1%~5%^[6],而帕金森病患者皮脂溢的发生率尚无详细的流行病学调查资料。Fischer 等^[4]采用皮脂测量仪对 70 例原发性帕金森病患者和 22 例正常对照者进行皮脂量检测,由于皮肤表面易受外界环境的影响,因此要求所有受试者于试验前 6 h 内不得清洗皮肤及使用化妆品;然后于恒温、恒湿条件下测量前额、双侧前臂及前胸皮脂量,每一部位测量 3 次,取平均值。其观察结果显示,18.60% 帕金森病患者皮脂量 $> 220 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,即存在皮脂溢,而且男性显著高于女性[男性: $(173.40 \pm 56.60) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,女性: $(112.50 \pm 78.30) \mu\text{g}/\text{cm}^2$; $P < 0.001$]。Martignoni 等^[6]采用类似的方法检测 77 例帕金森病患者和 60 例正常对照者的皮脂量,发现帕金森病患者皮脂量显著高于正常对照者,以前臂尤为显著($P < 0.01$),而男性皮脂量同样高于女性($P < 0.001$)。上述临床观察结果表明,帕金森病患者皮脂溢患病率显著高于正常人群,更精确的数据有待更多研究的调查。

值得注意的是,上述研究所用的皮脂测量仪基于光学工作原理,配有专用的塑料片(厚度约 0.10 mm、大小约 64 mm²),吸收油脂后变成透明;操作时,将此塑料片以 6 Pa 压强与皮肤接触 30 s,然后插到光学部件上进行读数,范围从 0~600,读数大小与塑料片透明度有关,透明度越高,皮脂量越高^[5]。已知,多汗在帕金森病患者中的发生率可达 30%~50%^[3]。在无相应评价方法的情况下, Swinn 等^[7]认为帕金森病患者对多汗症状有着良好的感知,于是采用数位专家共同设计的一份针对运动障碍(包含 41 个项目)的调查问卷,评价帕金森病患者的多汗症状,调查结果显示,64% 帕金森病患者存在出汗障碍,而正常对照者仅约 12.50%。在另一项问卷调查中,141 例帕金森病患者中 46% 存在多汗症状,显著高于正常对照组(50 例)的 22% ($P = 0.010$)^[8]。多汗症状与皮脂溢一样,缺乏量化指标,定量困难,传统的检测方法是采用碘出汗试验判断出汗与否,但无法进行定量检测。对多汗症状的研究,其方法也多种多样, Fischer 等^[4]认为,如果患者在一天当中由于出汗而更换衣物 ≥ 1 次,则可判断该患者存在多汗症状,据此发现,51.40% 帕金森病患者存在多汗症状。

二、皮脂溢和多汗与帕金森病的关系

调查显示,帕金森病患者皮脂溢和多汗发生率显著高于普通人群^[7]。尽管现有的研究手段尚不足以准确而客观地评价皮脂溢与多汗症状,然而无论是通过光度计检测皮脂量、蒸发计测定出汗量,还是检测皮肤 pH 值、交感皮肤反应(SSR)、皮肤组织活检,或是通过问卷调查等方法对其症状与体征进行评价,一致提示,帕金森病患者皮脂量与正常对照者之间存在显著差异,有明显的皮肤及皮脂腺病变^[9]。

皮脂溢与患者的其他自主神经功能障碍无相关性。Martignoni 等^[6]在一项临床研究中对帕金森病患者皮脂溢进行观察,同时对其自主神经功能进行评价;记录所有患者的自主神经功能评分,其中有半数患者接受心血管功能测验,包括倾斜试验、立卧位血压、皮肤划痕试验等,结果提示:帕金森病患者自主神经功能仅轻微受损,与先前的自主神经功能评分结果基本相似,因此考虑皮脂溢与自主神经功能障碍无明显关联性。

药物治疗帕金森病皮脂溢效果甚微。Fischer 等^[4]的研究显示,左旋多巴治疗剂量与皮脂溢无相关性,与以往的报道结果相一致。而且,多巴胺受体激动药对帕金森病患者的

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870879);上海市浦江人才计划项目(项目编号:09PJ1407500)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科

通信作者:刘军(Email:jly0520@hotmail.com)

皮脂分泌异常亦无明确的疗效,即使初发且未曾接受过药物治疗的患者,经过 6 个月的药物治疗其运动性症状虽有显著改善,但其皮脂分泌异常却无任何改善^[5]。研究表明,多汗症状可发生于帕金森病的任意阶段,与病程长短无关^[7,10]。Swinn 等^[7]通过相关分析发现,多汗与帕金森病病程、严重程度及药物治疗均不存在相关关系,仅与每日左旋多巴总剂量、夜间多汗呈微弱正相关($r=0.260, P=0.040$)。多汗症状与帕金森病治疗过程中的剂末现象有关,出汗量随患者运动性症状的波动而变化。据 Pursiainen 等^[11]报告,多汗与帕金森病运动性症状之间具有一定关联性。该项临床试验共计纳入 16 例有剂末现象、15 例无症状波动的帕金森病患者和 16 例正常对照者,采用帕金森病统一评价量表(UPDRS)评价患者运动性症状波动情况,分别于 5 个不同的时间点(早晨服药后 0、1、2、3 和 4 h)检测患者出汗量,其结果显示,有症状波动的帕金森病患者出汗量随时间的延长而逐渐增加,而且观察于 UPDRS 评分达到最高时出汗量最多,明显高于正常对照者($P=0.008$);无症状波动患者和正常对照者出汗量则未显示出时间变化规律。多汗症状被视为帕金森病患者自主神经功能受损的表现之一,但是多汗症状的出现是否即意味着自主神经受损程度严重或与其他自主神经受损症状相伴随出现,至今尚无定论。在 Schestatsky 等^[10]的临床研究中,将 50 例帕金森病患者分为多汗组(13 例)和非多汗组(37 例),对比两组患者除多汗症状外是否还存在其他自主神经功能异常症状,结果发现,两组患者便秘、尿失禁、性功能障碍、直立性低血压等自主神经症状变化差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。Magerkurth 等^[8]的研究结论认为,存在心血管自主神经功能障碍的帕金森病患者,多汗患病率较高但无明显差异。另一项对 77 例帕金森病患者与 40 例健康对照者的临床观察结果则显示:多汗与其他自主神经功能异常症状存在关联性,与非多汗患者相比,多汗患者便秘、尿频、直立性低血压、流涎患病率均较高,其中尿频和流涎患病率组间差异具有统计学意义($P=0.030, 0.010$),提示多汗患者自主神经受损严重。帕金森病患者的多汗症状与药物治疗无关,无论患者服用何种抗帕金森病药物,如左旋多巴、多巴胺受体激动药,或司来吉兰、恩托卡朋、抗胆碱能药物等,其多汗症状均无明显改善^[7]。

三、帕金森病皮脂溢与多汗的发病机制

帕金森病患者皮脂溢和多汗的发病机制尚不十分明确。目前认为,皮脂溢主要与内分泌激素分泌异常有关,而多汗则与自主神经功能障碍有关。

1. 皮脂溢与内分泌激素异常 皮脂量受多种激素影响,包括雌激素、雄激素、催乳素、促黑素(MSH),目前尚未发现某一种特定调控皮脂的激素存在^[5]。中脑多巴胺水平降低可导致帕金森病患者促黑素抑制因子(MIF)释放减少,从而导致促黑素水平上升,进而引起皮脂溢^[5]。帕金森病患者皮脂溢与发生部位有关,严重程度从重到轻依次为前额、前胸、前臂,与皮脂腺的生理分布密度相一致^[5]。这一现象提示:

皮脂溢存在系统性病因,与内分泌激素异常学说相符^[4],但与之相悖的是,左旋多巴对皮脂溢的疗效并不确切^[4,5]。

据文献报道,男性帕金森病患者皮脂量显著高于女性和正常对照者;而女性患者相比正常对照者略有升高,未达到统计学差异^[5]。似乎可以提示:雄激素参与了皮脂溢的发病机制,但将男性帕金森病患者血清 17-甾酮类与正常对照者相比,并未发现显著性差异^[4,5]。其中的一种解释认为,帕金森病患者雄激素受体的敏感性发生异常改变,使体内并未升高的雄激素引起皮脂腺过度分泌。

2. 多汗与自主神经功能障碍 帕金森病可累及自主神经系统,引起各种自主神经功能障碍症状,例如便秘、排尿障碍、直立性低血压、性功能障碍、流涎等。目前普遍认为,多汗症状由自主神经功能障碍所诱发。交感皮肤反应或促汗皮肤反应常被作为评价帕金森病患者自主神经功能的有效指标^[10,12]。通常于患者手掌和手背安装表面电极,以一定强度和频率的电流刺激正中神经,记录起始潜伏期、峰间距、最大振幅、波形等各项参数并进行分析^[12],其他部位的检测也以类似的方法操作。Schestatsky 等^[10]观察 50 例帕金森病患者的交感皮肤反应,其中 13 例有多汗症状,检测这部分患者手掌部位的交感皮肤反应,分别刺激正中神经,记录潜伏期、振幅和波形;与对照组相比,主诉多汗患者(13 例)交感皮肤反应检测呈无反应型($P=0.021$)、振幅较小($P<0.001$)、N 型波较少($P=0.040$),13 例患者的多汗部位均集中在躯干。无反应型交感皮肤反应增多或振幅下降,表明自主神经受损,导致四肢少汗;而患者主诉躯干多汗则提示为四肢少汗的一种代偿;N 型波减少系汗腺受交感神经支配下降。在一项观察早期帕金森病患者交感皮肤反应的临床试验中,25 例早期帕金森病患者入组,均无临床自主神经功能障碍的证据,测试双侧足底交感皮肤反应,结果发现,帕金森病组患者交感皮肤反应左右振幅不对称($P<0.05$),且振幅下降的一侧正是患病的一侧^[12]。帕金森病早期交感皮肤反应异常提示患者即使尚未出现临床症状即已存在自主神经受损。Dabby 等^[13]曾经进行了一项有趣的研究,即帕金森病患者皮肤组织活检。初步结果显示,帕金森病患者毛细血管、汗腺和竖毛肌周围的神经纤维显著减少,提示自主神经在帕金森病早期即受累,且皮肤失神经先于自主神经功能障碍症状的出现。这或许可以解释为何在其他的一些研究中,多汗症状与其他自主神经功能障碍症状不相关。多汗症状可能出于自主神经受损的早期,成为帕金森病早期诊断的线索之一。

四、治疗原则

目前对帕金森病患者出现的皮脂溢和多汗症状尚无肯定的治疗方法,即使帕金森病运动性症状得到有效控制,其皮脂溢和多汗症状亦不能呈平行改善,使患者的生活质量受到影响。患者对皮肤科的常规治疗通常反应欠佳,左旋多巴或多巴胺受体激动药对改善症状可能略有作用^[14]。经研究证实,肉毒毒素局部注射对瘰疬有效,其原理为肉毒毒素可阻断自主神经与皮脂腺之间的乙酰胆碱传递及其他未

知的抗炎性反应作用^[15]。因此,推测此类药物可能对帕金森病皮脂溢有所帮助,但尚需临床研究加以证实^[15]。神经冲动通过末梢释放乙酰胆碱促进汗腺排汗,肉毒毒素局部注射能够阻断乙酰胆碱的释放从而治疗多汗症状^[15]。皮肤病学研究表明,肉毒毒素注射对局部多汗疗效确切且安全可靠,例如腋窝、手掌、足底、面部等部位,其可能的不良反应是注射部位无汗或少汗,目前鲜有探讨肉毒毒素对帕金森病患者多汗症状治疗作用的研究报道^[15-17]。

脑深部电刺激术(DBS)可能对帕金森病患者的多汗症状有效。Trachani等^[18]选择19例接受丘脑底核(STN)电刺激术的帕金森病患者,分别于术前和术后6个月时采用问卷调查和手掌、足底交感皮肤反应检测等方法评价其出汗情况,试验终点时患者多汗症状明显改善,术后出汗障碍下降66.70%;而且其他自主神经功能障碍也有不同程度改善,但与术前交感皮肤反应检测比较并未显示出显著的统计学差异。尽管脑深部电刺激术缓解帕金森病患者多汗症状的机制尚不明确,但有可能是今后值得关注的研究方向。

五、结束语

皮脂溢与多汗是帕金森病的两项“小”症状,现有的研究成果由于受到样本量和研究方法的制约,对它们的认识尚处于较肤浅的阶段。随着各项客观检测指标的完善与临床应用,对其研究和了解程度将有所提高。同时亦期待大样本临床试验的开展,使我们对这两项症状的本质能有更加深入的认识,以期更全面地认识帕金森病并提高其诊断治疗水平。

参 考 文 献

- [1] 洪桢, 陈生弟. 从文献分析看我国帕金森病及运动障碍性疾病研究进程. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:209-211.
- [2] 秦朝晖, 陈彪, 张丽燕, 等. 早期帕金森病患者非运动性症状与健康相关生活质量的研究: 随机对照临床试验. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:246-251.
- [3] Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. J Neurol, 2006, 253 Suppl 7:42-47.
- [4] Fischer M, Gemende I, Marsch WC, et al. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. J Neural Transm, 2001, 108:205-213.
- [5] Mastroianni M, Diaferio A, Logroscino G. Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im)possible links. Med Hypotheses, 2003, 60:907-911.
- [6] Martignoni E, Godi L, Pacchetti C, et al. Is seborrhea a sign of autonomic impairment in Parkinson's disease? J Neural Transm, 1997, 104(11/12):1295-1304.
- [7] Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord, 2003, 18:1459-1463.
- [8] Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. Clin Auton Res, 2005, 15:76-82.
- [9] Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. Mov Disord, 2009, 24:793-800.
- [10] Schestatsky P, Valls-Solé J, Ehlers JA, et al. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. Mov Disord, 2006, 21:1744-1748.
- [11] Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, et al. Sweating in Parkinsonian patients with wearing-off. Mov Disord, 2007, 22: 828-832.
- [12] Fusina S, Conte S, Bertolasi L, et al. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. Clin Neurophysiol, 1999, 110:358-366.
- [13] Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. J Neural Transm, 2006, 113:1169-1176.
- [14] Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004, 18:13-26.
- [15] Jankovic J. Disease-oriented approach to botulinum toxin use. Toxicol, 2009, 54:614-623.
- [16] Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15 Suppl 3:224-232.
- [17] Naumann M, Jost W. Botulinum toxin treatment of secretory disorders. Mov Disord, 2004, 19 Suppl 8:137-141.
- [18] Trachani E, Constantoyannis C, Sirrou V, et al. Effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on sweating function in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg, 2010, 112:213-217.

(收稿日期:2011-03-21)

《实用呼吸机治疗学》(第2版)出版

由王保国教授和周建新教授主编的《实用呼吸机治疗学》(第2版)已于2005年10月由人民卫生出版社出版。

该书在第1版基础上进行了大幅增删修定,由使用呼吸机经验丰富的临床专家、工程师对国内外呼吸机治疗的进展,尤其是新的通气模式的临床应用、呼吸机调节、通气功能监测、重症患者综合治疗和护理进行了系统论述;共对50余种临床常用呼吸机的性能特点、气路构造、电路控制、临床使用注意事项进行了由浅入深、图文并茂的介绍。全书共分为4篇,35章。第1篇介绍了与呼吸机治疗有关的基础知识,包括呼吸系统解剖与生理、呼吸衰竭的病理生理、氧气疗法的基础与临床、呼吸机的工作原理与分类;第2篇为呼吸机治疗总论,包括呼吸机治疗的适应证和禁忌证、呼吸机的临床应用和调节步骤、呼吸机通气对生理功能的影响、呼吸机治疗期间的监测、呼吸机治疗的常见问题及处理、机械通气期间的肺部感染、呼吸机的撤离与气管拔管、呼吸机治疗期间的护理,以及呼吸机的保养和消毒;第3篇为呼吸机治疗各论,分别论述了常见疾病的呼吸机治疗特点和机械通气在儿科的应用;第4篇系统介绍了国内外常用的呼吸机。

全国各大书店均有销售,定价78.00元。邮购地址:北京市朝阳区潘家园南里19号世界医药图书大厦B座人民卫生出版社图书经营部或销售中心。邮政编码:100021。邮购电话:(010)67605754或59787385。