

应重视帕金森病的诊断与治疗

陈彪 丁晖

【关键词】 帕金森病； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.001

运动障碍性疾病(movement disorders)是一组以随意运动迟缓、不自主运动、肌张力异常、姿势步态障碍等运动症状为主要表现的神经变性疾病。主要分为肌张力增高-运动减少[帕金森病(PD)]和肌张力降低-运动过多[亨廷顿病(HD)]两大症候群。随着人口老龄化,帕金森病作为典型的运动障碍性疾病,其发病率和患病率在全球尤其是我国老年人群中呈现明显增长趋势。该病是由于脑深部黑质多巴胺能神经元变性和死亡,导致脑内多巴胺能神经递质缺乏,从而引起静止性震颤、肌强直、运动迟缓及神经精神症状、睡眠紊乱、自主神经功能紊乱等运动和非运动症状。目前,从帕金森病诊断到死亡的平均生存期为 15 年,因此,临床医师在尽可能提高帕金森病患者生活质量的同时,如果能在临床诊断前提早发现高危患者、早期诊断,并给予合理干预以推迟甚至预防帕金森病的发生将为我国乃至整个老龄化社会带来福音。然而,帕金森病的临床表现因人、因时、因病期而各异,加上目前尚无任何可以辅助明确诊断的客观实验室检查方法,完全依靠临床医师的临床检查和经验来诊断,因此,临床医师对疾病的了解水平是正确诊断的关键。现阶段,神经科医师尤其是运动障碍性疾病专科医师必须重视对帕金森病的诊断,尤其是早期诊断,并加以早期干预。

一、重新认识帕金森病

2003 年, Braak 等^[1]于 *Neurobiology of Aging* 首次根据帕金森病患者的尸体解剖结果提出了帕金森病的新的病理分级,提示帕金森病病理变化并非始于黑质致密部。2007 年, Lang^[2]在 *Neurology* 上分析了 Braak 病理分级的意义,同时根据其病理改变

将帕金森病进行了相应的临床分期。2008 年, Siderowf 和 Stern^[3]根据帕金森病的病理生理学改变将其临床明确诊断前的病程进一步分为 4 期。(1)生理前期:无任何异常,仅有外显率较高的基因突变。(2)临床前期:无任何临床症状,仅有神经影像学或其他生物学标志异常。(3)运动前期:无帕金森病运动症状,仅出现帕金森病非运动症状。(4)诊断前期:有典型的帕金森病症状,但尚不符合诊断标准。(5)最后才是临床明确诊断帕金森病期(表 1)。上述分期的提出,有助于寻找帕金森病诊断前期各种指标用于辅助早期诊断。

表 1 Braak 病理分级与临床分期、临床症状之间的对应关系

Braak 病理分级	受累部位	临床分期	临床表现	早期诊断或干预方式
1 期	舌咽、迷走神经运动背核和(或)嗅球、嗅束	运动前期 I	嗅觉障碍	临床生物学标志物
2 期	延髓中缝核、巨细胞网状核、蓝斑	运动前期 II	睡眠障碍,头痛,运动减少,情感障碍	临床生物学标志物
3 期	豆状核、前脑基底节区大细胞核团、黑质致密部	运动前期 III	色觉异常,体温调节异常,认知障碍,抑郁,背部疼痛	早期诊断,早期保护治疗
4 期	前脑皮质、颞叶中间皮质(扣带回、海马旁回)	临床期	帕金森病四主征	症状治疗,提高生活质量
5 期	新皮质	临床中晚期	运动波动,频发疲劳	症状治疗,提高生活质量
6 期	新皮质	临床中晚期	幻视,痴呆,精神症状	症状治疗,提高生活质量

目前,在提出临床前期概念的同时,还提出了关于帕金森病临床症状阈值的假设:黑质致密部受损后(异常蛋白质聚积),增加了多巴胺能神经元的特异性氧化应激过程,加速黑质多巴胺能神经元死亡,使黑质变性达到临床症状阈值即黑质多巴胺能神经元减少 50%,多巴胺水平减少 70%~80%,这一

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(陈彪),神经生物研究室(丁晖)

通信作者:陈彪(Email:pbchan90@gmail.com)

过程比疾病其他方面(非黑质变性)的临床表现进展更为迅速。随着疾病的进展,多巴胺缺乏的临床症状占主导地位;当发展至疾病晚期,其他脑区受累程度达到出现临床症状阈值时,引起的非多巴胺能症状变得明显,从而导致其他合并症状如痴呆、精神症状等,并逐渐掩盖了多巴胺缺乏产生的运动症状。

二、帕金森病分类-诊断分级-治疗流程

目前,帕金森病主要分为原发性和继发性帕金森病,以及非典型性帕金森样病或帕金森叠加综合征三大类。原发性帕金森病是一组原因不明、以震颤、运动迟缓、肌张力增高、平衡障碍为临床特征的疾病症候群;继发性帕金森病是由已知原因所致的帕金森综合征,如由脑炎或脑血管疾病引起;而非典型性帕金森样病是不仅具有帕金森综合征,还同时伴有其他症状的一组神经变性疾病,例如多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)和路易体痴呆(LBD)等。非典型性帕金森样病根据所涉及的主要异常蛋白质和基因又可分为:突触核蛋白病(synucleinopathies),如多系统萎缩、路易体痴呆等;tau蛋白病(tauopathies),包括进行性核上性麻痹、皮质基底节变性等。在出现以下症状和(或)体征时提示非典型性帕金森样病的可能:疾病期无静止性震颤,左旋多巴治疗效果差,小脑和自主神经功能障碍,出现核上性共视运动障碍,早期出现认知和行为障碍等。帕金森病的临床表现个体差异较大,因此根据症状不同又可分为:(1)震颤型,以震颤为主,肌强直和(或)运动迟缓较轻。(2)强直和(或)少动型,以肌强直和(或)运动迟缓为主,震颤较轻或缺如。(3)姿势不稳和步态困难型,年龄偏大,易并发认知功能障碍,病程进展相对迅速。为了提高诊断的一致性和准确性,国际上已公布许多帕金森病诊断标准,如英国脑库帕金森病诊断标准、中国诊断标准、日本诊断标准,以及欧盟诊断标准等。目前多依据“四主征”,并排除继发性帕金森病的病因及帕金森叠加综合征,同时存在症状与体征的非对称性,以及对左旋多巴治疗有效等来诊断帕金森病。其诊断思路,首先需确定是否为帕金森病,其次确定是原发性还是继发性,最后再与非典型性帕金森样病进行鉴别。为了准确评价帕金森病不同阶段的症状与体征,以及观察药物治疗、手术及康复治疗等对帕金森病的效果,对帕金森病病情进行分级和评价是一项比较客观的

观察方法。目前,临床采用的分级和评价方法有:Hoehn-Yahr 分级、Webster 评价量表、帕金森病统一评价量表(UPDRS),以及 Schwab 和 England 日常生活活动量表。其中,Hoehn-Yahr 分级和 UPDRS 量表在国际上普遍采用。一般,姿势平衡欠佳是疾病轻重的分水岭,提示疾病已进入中晚期。目前帕金森病的诊断主要依据临床,明确诊断时疾病多已进展至中晚期,尽管如此,有研究显示临床与病理诊断符合率仅约 85%,对于临床前期明确诊断帕金森病尚未形成体系。依据临床前期的概念及分期发现帕金森病高危人群,早期明确诊断帕金森病,有赖于结合易感基因筛查、早期分子影像学检查、生物学标志物和非运动症状等客观检查结果的综合分析体系。

现阶段,对帕金森病治疗的主要目的是以改善患者运动症状和非运动症状、提高其日常生活活动能力(ADL)、减少药物治疗并发症为宗旨,同时积极寻找治愈疾病的方法和早期高危人群的神经保护治疗^[4]。主要的治疗手段还是以药物治疗为主,同时辅以必要的康复治疗甚至外科手术治疗或干细胞移植治疗。药物治疗的原理主要还是依据多巴胺在脑内的合成与代谢各个环节而发挥作用。治疗原则主要有:(1)辨证处理、个体化治疗。针对患者临床分期、临床特点,结合年龄、职业、工作情况和家庭经济条件,选择合适的治疗药物。(2)综合治疗、改善症状。多以多巴胺受体激动药为起始治疗药物,左旋多巴治疗则具有强烈的个体化特征;一旦出现明确症状,并经过辨证分析后确需处理则宜早不宜晚,无须等到对患者生活质量产生明显影响时再进行治疗。帕金森病的治疗应选择综合治疗,包括药物治疗、手术治疗、康复治疗、心理治疗等,其中药物治疗是首选且是主要的治疗手段。目前治疗只能改善症状,不能阻止病情的发展,尚无法治愈。因此,治疗不能仅顾及眼前,而不考虑将来。(3)权衡利弊、注意用药原则。主要是抗帕金森病药物与其他针对运动并发症和非运动症状药物的联合应用问题。应坚持“剂量滴定”、“细水长流、不求全效”的用药原则。尽可能延长症状控制的年限,同时尽量减少药物不良反应和并发症。(4)运动并发症的处理。随着疾病的进展,药物治疗效果会降低,逐渐出现剂末现象及运动波动症状。此时需要确定患者出现运动并发症的类型从而采取相应的治疗策略。寻找治疗交叉点,既能取得较好的疗

效又不引起异动。(5)晚期护理。对于晚期帕金森病患者,常见死亡原因是肺部感染、泌尿道感染、肺栓塞,以及由于跌倒或骨折带来的合并症,因此,晚期帕金森病的治疗需要注意家庭护理和社会支持,防止感染。

三、帕金森病诊断与治疗研究现状及临床意义

目前,对帕金森病的诊断主要依靠病史及体格检查,缺乏客观依据,尚不能早期发现临床前期帕金森病患者,更无可靠的实验室指标或辅助方法监测疾病的进展。如何提高临床诊断正确率?有哪些指标或手段有助于帕金森病的早期诊断?这些问题都是目前研究的热点也是未来的研究方向。根据 Braak 病理分级,早期受累组织为嗅前核、嗅球、迷走神经背核、中缝核等神经核团,相应临床上也最先表现出嗅觉减退、睡眠障碍等非运动症状。但是由于易疲劳、疼痛、嗜睡、社会活动减少、焦虑、抑郁、嗅觉减退、便秘等这些早期的非运动症状在临床上缺乏特异性,不容易辨别其为原发性或继发性而未能早期明确诊断和及时合理治疗。如果能够结合易感基因筛查、生物学标志物筛查,以及影像学检查而在高危人群中进一步筛查非运动症状将有助于早期发现临床前期帕金森病患者,以早期干预并监测病情进展。

目前, *LRRK2*、*GBA*、*PINK1* 等基因是否能够作为家族性和散发性帕金森病患者的易感基因筛查已被广泛研究。然而,国内开展帕金森病基因学检测的医疗中心较少,并且尚未完全在临床实践中广泛应用。但是对于有帕金森病家族史的患者检测家族性致病基因,在散发性患者中筛查帕金森病易感基因将是早期发现高危易感人群的必然趋势。另外,有许多研究致力于在血液或脑脊液中发现具有高敏感性和特异性的生物学和代谢标志物。但是众多研究的结论不尽一致,尚未发现可用于临床、有助于早期诊断、监测病情及药物疗效的理想生物学标志物。但这一方向的研究是必要的,若能取得突破性的结果将有巨大的临床意义和广阔前景。非运动症状在帕金森病中的诊断作用亦越来越受到重视。Müller 等^[5]研究发现,86%的帕金森病患者表现有严重嗅觉减退,采用嗅觉功能测验鉴别帕金森病患者和正常对照者的灵敏度为 88%,特异度为 83%。嗅觉障碍不仅出现在帕金森病的早期并可被检测到,而且在运动障碍出现之前即已

存在。与此一致,神经病理学研究亦发现,路易小体(LB)在黑质之前即已出现在嗅觉系统和相关脑区。目前,嗅觉检测在国内外已经逐步建立了标准化的方法,但是由于影响因素众多,各种检测方法标准不一致,尚需进一步细化统一。

瑞典的 Carlsson 等^[6]因发现多巴胺的信号转导功能及其在控制运动中的作用,成为 2000 年诺贝尔医学生理学奖的得主之一。他的研究使人们认识到:大脑特定部位的多巴胺缺乏可导致帕金森病,并推动了该病治疗药物的研制。近年来,随着各种抗帕金森病药物的研制,对症治疗的药物已经越来越丰富。探索新的治疗策略,改善晚期残疾,减少不良反应的途径,减慢疾病进展速度是目前治疗药物研制的目标。尤其随着“临床前期帕金森病”概念的提出和帕金森病早期诊断的深入研究,保护性治疗策略越来越受到重视。迄今为止,已开展众多治疗进展的实验研究,探讨神经元死亡机制、基底神经节病理生理学机制等;同时从临床研究上探讨神经保护策略,多巴胺受体激动药早期应用预防并发症等,然而尚无测评神经保护性治疗疗效的客观指标。何时开始施行保护性治疗?选择何种神经保护性药物?如何在对症治疗过程中联合神经保护药物治疗?这些问题成为引导帕金森病治疗的研究方向。目前普遍认为一旦诊断为帕金森病,就应开始治疗,如果保护性治疗疗效确切,应在功能障碍出现之前就开始治疗。针对病因和发病机制,对抗细胞凋亡和死亡过程的神经保护药物治疗是最为理想的治疗。

参 考 文 献

- [1] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [2] Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology*, 2007, 68:948-952.
- [3] Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*, 2008, 64 Suppl 2:139-147.
- [4] 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.
- [5] Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, et al. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*, 2002, 9: 521-524.
- [6] Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3, 4 - Dihydroxyphenylalanine and 5 - hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 1957, 180:1200.

(收稿日期:2011-01-12)