

应重视帕金森病早期诊断和运动并发症的防治

陈生弟 蒋天放

【关键词】 帕金森病； 早期诊断； 运动障碍； 综述

【Key words】 Parkinson disease; Early diagnosis; Movement disorders; Review

Pay attention to the early diagnosis of Parkinson's disease and prevention of its motor complications

CHEN Sheng-di, JIANG Tian-fang

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

帕金森病是一类以黑质多巴胺能神经元选择性、渐进性大量变性、缺失,黑质-纹状体多巴胺能通路变性为主要病理改变的神经系统变性疾病^[1-2]。Fearnley 和 Lees^[3]提出黑质多巴胺能神经元呈指数级缺失的假设,即有近 90% 的黑质多巴胺能神经元在疾病亚临床期可能已经死亡。由于帕金森病临床表现复杂多样,既有核心运动症状,如静止性震颤、肌强直、动作迟缓和姿势平衡障碍,又有睡眠和行为障碍、嗅觉功能减退、便秘、焦虑和抑郁症状等非运动症状。Braak 等^[4]和 Bloch 等^[5]分别于 2004 和 2006 年对帕金森病源于黑质致密部多巴胺能神经元缺失这一论点提出质疑,他们基于详细的研究结果证实舌咽-迷走复合体背侧区域神经元最早发生相应病理改变而非黑质致密部。结合 Braak 等^[4]的论点,早期受累区域以嗅球、嗅核前部和迷走神经背侧运动核为主,逐步影响到蓝斑、脑桥等其他神经核团,直至病变中后期才累及中脑黑质及其他深部核团。2006 年,帕金森病非运动症状问卷(NMSQuest, 30 项)调查发现,所有患者在运动症状波动期均存在至少一种非运动症状,且在运动症状出现之前或更早即已发生^[6]。无疑成为帕金森病早期诊断和治疗中尤为重要的部分。

流行病学调查资料显示,中国大陆地区帕金森

病患者约为 200 万例,严重威胁中老年人群的身心健康。有 75%~80% 接受左旋多巴治疗的帕金森病患者 5~10 年会出现运动并发症,且运动并发症在年轻患病组(<60 岁)更易发生,是致残的主要原因之一^[7];而青年帕金森病患者(<40 岁)发生异动症的比例高达 40%^[8]。国际运动障碍协会(MDS)欧洲分会主席 Werner Poewe 教授在中国巡讲时曾强调:帕金森病治疗除控制运动和非运动症状外,还应重视延迟运动并发症出现的措施。尽管左旋多巴替代治疗可以明显改善患者运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等临床症状,但随着疾病进展和药物干预,仍有不少患者可出现运动并发症,以剂末现象、异动症最为常见。在积极有效地治疗帕金森病的同时,应通过调整药物种类和剂量以减少或推迟运动并发症的发生与发展,提高患者生活质量。

一、帕金森病早期诊断

1. 遗传学研究 作为全球第二大类最常见的神经变性疾病,大多数帕金森病患者呈散发性,其遗传因素和潜在的分子机制至今尚未阐明。最近国内的一项研究对自噬相关蛋白(ATG)家族 ATG7 基因启动子的遗传学进行分析,结果显示,并非由于 ATG 基因突变导致氨基酸序列改变,而是基因突变后导致自噬相关蛋白表达水平下降才是可能影响帕金森病发病的主要原因^[9]。共有 4 种类型异常杂合子在 5 例患者中被发现,即 11313449G>A、11313811T>C、11313913G>A 和 11314041G>A,而正常对照组无一例发生突变。此类杂合子突变可导致 ATG7 基因转录活性明显降低,使其正常功能

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.07.001

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:陈生弟 (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

减退,继而影响自噬水平,无法正常降解诸如 α -突触共核蛋白(α -Syn)等异常聚集的致病蛋白,最终成为帕金森病发病的潜在危险因素。另一项与其相似的国内研究也于 2013 年 6 月报道其研究结果:与帕金森病炎症因子释放和氧化应激启动密切相关的受体蛋白 P2X7 的遗传多态性,可能是影响散发性帕金森病发病和疾病进展的重要因素^[10]。应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术对 285 例散发性帕金森病患者和数量相匹配的正常对照者进行 DNA 多态性研究,发现帕金森病组患者 DNA 多态性呈 1513A > C(rs3751143)和 1729T > A(rs1653624)。关于 1513A > C 基因型的分布,帕金森病组和晚发性帕金森病组与正常对照组之间存在显著差异;而且此类差异同时也发生在男性帕金森病患者和正常男性之间;1729T > A 则组间差异无统计学意义。由此得出结论:1513A > C 多态性是中国大陆汉族人群散发性帕金森病、晚发性帕金森病和男性帕金森病患者的危险因素。综上所述,基因学检测和遗传学研究已为帕金森病的早期诊断开拓了一个具备及时、准确、直观等优势的优势领域。

2. 多巴胺转运蛋白功能成像 近年来,针对帕金森病的早期诊断,各类功能神经影像学检测及生物化学标志物检测的飞速发展,为帕金森病的早期诊断提供了可靠的手段;并从神经生理学基础研究等领域开拓发展至临床实践,整合各项诊断技术的优势,不断完善帕金森病的诊断和治疗。经研究证实,帕金森病患者基底节多巴胺转运蛋白(DAT)水平可以作为多巴胺能神经元的特异性标志物,并成为早期诊断帕金森病的敏感指标。Ashkan 等^[11]以注射不同剂量 MPTP 的雄性猕猴作为动物模型,同时观察动物旋转行为,以及 SPECT 显示的纹状体和枕叶多巴胺转运蛋白表达水平的变化,结果显示,患侧纹状体多巴胺转运蛋白摄取能力在亚临床期即明显下降,而且病理及生化改变均支持 DAT SPECT 显像的结论,适用于对帕金森病的早期诊断及病情监测。无独有偶,2007 年开展的一项研究亦发现,早期帕金森病患者纹状体多巴胺转运蛋白功能与密度呈不对称性损害,以患侧更甚^[12]。这种 DAT SPECT 显像的“双侧不对称性减低”现象,以及帕金森病早期多巴胺转运蛋白功能损害的相关结果,均可作为帕金森病与继发性帕金森综合征[进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)等]和

原发性震颤的鉴别诊断提供明确依据^[12-14]。

3. 生物化学标志物 对帕金森病生物化学标志物的研究需求已经十分明确:监测疾病进展、用于鉴别诊断。有研究显示,脑脊液 DJ-1 蛋白和 α -突触共核蛋白水平降低可以作为帕金森病的潜在诊断指标^[15]。该项研究采用敏感性和特异性较高的 Luminex 技术对不同发病阶段帕金森病患者脑脊液中总 tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白(A β)和趋化因子等项指标进行检测,排除血液污染以及性别、年龄等影响因素后,显示上述生物学标志物不仅有助于诊断帕金森病,还可有效地鉴别帕金森病与阿尔茨海默病(AD)和多系统萎缩(MSA)。此与 da Costa 等^[16]的试验结果一致。Tokuda 等^[17]也发现,帕金森病患者脑脊液 α -突触共核蛋白寡聚体及寡聚体/总表达量比值均显著高于正常对照组,且诊断灵敏度和特异度高达 90%。然而,采集患者脑脊液标本存在道德伦理学及患者依从性的问题,因此目前更为关注外周血和唾液中 α -突触共核蛋白的表达变化。虽然,外周血液样品易因污染或溶血而使 α -突触共核蛋白的提取纯度或相关表达量受到影响^[18-19],但血液样品采集方便、可在短期内获得大样本的优点,仍有可能成为大型临床试验和帕金森病患者早期诊断可利用的方法之一。

二、帕金森病运动并发症

1. 流行病学调查 帕金森病中晚期患者,由于长期服用左旋多巴易出现运动并发症,包括症状波动和异动症两大类。临床研究发现,帕金森病患者自开始服用左旋多巴起,平均每年有近 10% 的患者出现症状波动^[20],服药 4~6 年可增至 12%~60%;而异动症发生率在服药 4~6 年时为 8%~60%^[21]。因此,在疾病初期选择治疗药物时应考虑药物不良反应的影响,及时控制左旋多巴剂量或尽可能延迟其服药时间,同时也可早期应用多巴胺受体激动药以替代左旋多巴,减少异动症的发生。根据美国罗彻斯特大学神经科帕金森病研究小组(Parkinson Study Group)关于“比较普拉克索和左旋多巴所致运动并发症(CALM)”的队列研究结果,301 例早期帕金森病患者分别服用左旋多巴或普拉克索,6 年后左旋多巴组患者运动并发症发生率(68.41%)明显高于普拉克索组(50%)^[22]。

2. 发生机制 多巴胺受体非生理性脉冲样刺激、间断给药模式和左旋多巴半衰期短均是症状波

动的主要发生机制。随着疾病的进展和黑质神经元的减少,对左旋多巴的缓冲能力逐渐减弱,造成血药浓度波动,从而加重对多巴胺能受体的脉冲样刺激,而此类非生理性刺激又可导致突触可塑性改变、基因或蛋白质表达失调和基底核输出神经元放电模式改变。Stocchi 等^[23]发现,血浆左旋多巴水平波动可导致对多巴胺能受体的脉冲样刺激,引起剂末现象和异动症。因此,避免症状波动是预防运动并发症的关键。他们还认为,与传统的“保持血药浓度平稳”的观点相比,保持血浆左旋多巴水平于最小阈值之上更为重要^[23]。

3. 治疗策略 对帕金森病患者的治疗目标应为:在症状波动和异动症中寻求平衡点,同时注意个体差异性,以免影响治疗药物的选择;治疗前还需对患者年龄、合并症,以及运动并发症形式等各项指标进行评价。目前提倡进行持续多巴胺能刺激(CDS)^[24-25],以减少非生理性脉冲样刺激引起的纹状体神经元突触后膜的异常改变。

多年来临床上预防或延缓运动并发症的主要措施是:疾病早期首选多巴胺受体激动药、推迟应用左旋多巴。美国罗彻斯特大学神经科帕金森病研究小组 CALM 试验随访 6 年的结果证实,首选多巴胺受体激动药普拉克索的患者其剂末现象和异动症发生率均明显低于首选左旋多巴者^[22]。我们的临床观察亦提示,在疾病早期首选小剂量多巴胺受体激动药,同时联合小剂量左旋多巴可以延缓帕金森病患者运动并发症的发生。体外实验结果显示,多巴胺受体激动药兼具抗氧化和抗细胞凋亡的作用^[26]。左旋多巴和儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制药可使左旋多巴半衰期延长,血药浓度趋于稳定,并提高左旋多巴的生物利用度,同时促进患者对左旋多巴的良好反应性,提高日常生活活动能力和生活质量^[27-29]。

随着基础研究和临床实践的不断深入,应更多地将目光聚焦于帕金森病早期诊断及其运动并发症的防治,才能真正达到提高患者生活质量的目的。由于在帕金森病早期多巴胺更新率增加及其受体失神经超敏两大机制,使得患者在代偿期可无明显临床症状或体征。若能在疾病早期即明确诊断,甚至于临床前诊断,再辅助有效的神经保护药物治疗,尽可能减少药物治疗带来的并发症,则有利于有效控制症状和延缓疾病进展,可为帕金森病患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Wang XJ, Zhang Y, Chen SD. Ten-year advance in the study on pathologic mechanism and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:36-42.[汪锡金, 张煜, 陈生弟. 帕金森病发病机制与治疗研究十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:36-42.]
- [2] Chan P, Ding H. An update comment on the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:1-3.[陈彪, 丁晖. 应重视帕金森病的诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:1-3.]
- [3] Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991, 114(Pt 5):2283-2301.
- [4] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease - related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004, 318:121-134.
- [5] Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32:284-295.
- [6] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*, 2006, 21:916-923.
- [7] Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-associated dyskinesia risk among Parkinson disease patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol*, 2006, 63:205-209.
- [8] Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R, Durif F, Agid Y. The phenomenology of L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1999, 14 Suppl 1:13-18.
- [9] Chen D, Pang S, Feng X, Huang W, Hawley RG, Yan B. Genetic analysis of the ATG7 gene promoter in sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2013, 534:193-198.
- [10] Liu H, Han X, Li Y, Zou H, Xie A. Association of P2X7 receptor gene polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in a Han Chinese population. *Neurosci Lett*, 2013, 546:42-45.
- [11] Ashkan K, Wallace BA, Mitrofanis J, Pollo C, Brard PY, Fagret D, Benabid AL. SPECT imaging, immunohistochemical and behavioural correlations in the primate models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:266-275.
- [12] Liu XH, Tan J, Zhang FH, Xiao Q, Jia Q, Dong F. Study of dopamine transporter imaging of different stages of Parkinson's disease. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Yu Lin Chuang*, 2007, 11:118-121.[刘晓华, 谭建, 张富海, 肖茜, 贾强, 董峰. 不同临床分级帕金森病多巴胺转运蛋白显像研究. *生物医学工程与临床*, 2007, 11:118-121.]
- [13] Kong YN, Su JJ, Xie HJ, Zhang ZF, Jiang YP. Clinic application value of ^{99m}Tc^m-TRODAT-1 SPECT and ¹²³I-epidepride SPECT imagings for patients with early-stage Parkinson's disease. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2006, 5:1125-1128.[孔岳南, 苏敬敬, 谢惠君, 张致峰, 蒋雨平. ^{99m}Tc^m-TRODAT-1 SPECT 与 ¹²³I-epidepride SPECT 显像对早期帕金森病人的临床应用价值. *中华神经医学杂志*, 2006, 5:1125-1128.]
- [14] Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2010, 7:284-290.
- [15] Hong Z, Shi M, Chung KA, Quinn JF, Peskind ER, Galasko D, Jankovic J, Zabetian CP, Leverenz JB, Baird G, Montine TJ,

- Hancock AM, Hwang H, Pan C, Bradner J, Kang UJ, Jensen PH, Zhang J. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*, 2010, 133(Pt 3):713-726.
- [16] da Costa AG, Gago MF, Garrett C. Cerebrospinal fluid biomarkers for the early diagnosis of Parkinson's disease. *Acta Med Port*, 2011, 24 Suppl 4:761-768.
- [17] Tokuda T, Salem SA, Allsop D, Mizuno T, Nakagawa M, Qureshi MM, Locascio JJ, Schlossmacher MG, El-Agnaf OM. Decreased alpha-synuclein in cerebrospinal fluid of aged individuals and subjects with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 349:162-166.
- [18] El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, Curran MD, Gibson MJ, Court JA, Schlossmacher MG, Allsop D. Detection of oligomeric forms of alpha-synuclein protein in human plasma as a potential biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*, 2006, 20:419-425.
- [19] Foulds PG, Mitchell JD, Parker A, Turner R, Green G, Diggle P, Hasegawa M, Taylor M, Mann D, Allsop D. Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*, 2011, 25: 4127-4137.
- [20] Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2006, 5:677-687.
- [21] Calabresi P, Centonze D, Bernardi G. Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends Neurosci*, 2000, 23(10 Suppl):57-63.
- [22] Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2009, 66:563-570.
- [23] Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol*, 2005, 62:905-910.
- [24] Bezard E. Experimental reappraisal of continuous dopaminergic stimulation against l-dopa-induced dyskinesia. *Mov Disord*, 2012.[Epub ahead of print]
- [25] Lv Q, Zhang B. Application of the concept of continuous dopaminergic stimulation for the management of Parkinson's disease. *Neurosci Bull*, 2013.[Epub ahead of print]
- [26] Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet*, 2002, 360:1767-1769.
- [27] Poewe W. The role of COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2004, 62(1 Suppl 1):31-38.
- [28] Torkaman-Boutorabi A, Shahidi GA, Choopani S, Choopani S, Rezvan M, Pourkosary K, Golkar M, Zarrindast MR. The catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase B polymorphisms and levodopa therapy in the Iranian patients with sporadic Parkinson's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2012, 72:272-282.
- [29] Fedotova Elu, Karabanov AV, Poleshchuk VV, Polevaia EV, Mirkasimov AF, Zagorovskaia TB, Ivanova-Smolenskaia IA, Illarioshkin SN. A combined preparation stalevo in Parkinson's disease: a 5-year experience of continuous dopaminergic stimulation. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 2012, 112:50-55.

(收稿日期:2013-07-04)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

5-阿扎胞苷 5-azacitidine(AZA)

癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)

白天过度嗜睡 excessive daytime sleepiness(EDS)

伴中央-颞区棘波的儿童良性癫痫

benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECT)

胞嘧啶核苷脱氨酶

activation-induced cytidine deaminase(AID)

比较普拉克索和左旋多巴所致运动并发症研究

Comparison of the Agonist Pramipexole with Levodopa on Motor Complications(CALM)study

标准化均数差 standardized mean difference(SMD)

波形蛋白 vimentin(Vim)

常染色体显性遗传 autosomal dominant(AD)

常染色体隐性遗传 autosomal recessive(AR)

常染色体隐性遗传性早发性帕金森综合征

autosomal recessive early-onset parkinsonism(AREP)

超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)

成人起病的原发性肌张力障碍

adult-onset primary dystonia(AOPD)

持续多巴胺能刺激

continuous dopaminergic stimulation(CDS)

重复经颅磁刺激

repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)

单胺氧化酶 monoamine oxidase(MAO)

电泳迁移率变动实验

electrophoretic mobility shift assay(EMSA)

多巴胺转运蛋白 dopamine transporter(DAT)

多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia(DRD)

多导睡眠图 polysomnography(PSG)

多聚谷氨酰胺 polyglutamine(PolyQ)

多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)

儿茶酚-O-甲基转移酶 catechol-O-methyltransferase(COMT)

二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)

发作性非运动诱发性运动障碍

paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia(PNKD)

发作性运动诱发性运动障碍

paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)

泛酸激酶相关性神经退行性疾病

pantothenate kinase-associated neurodegeneration(PKAN)

非癫痫性发作 non-epileptic seizures(NES)

非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)