

高度关注帕金森病非运动症状的早期识别与治疗

陈生弟 吴丽

【关键词】 帕金森病； 早期诊断； 药物疗法； 综述

【Key words】 Parkinson disease; Early diagnosis; Drug therapy; Review

Pay attention to the early identification and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease

CHEN Sheng-di, WU Li

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)

This study was supported by the State Key Development Program for Basic Research of China (973 Program, No. 2011CB504104).

帕金森病以经典的四大运动症状,即静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍为主要临床表现。根据帕金森病患者的症状主诉和临床医师的观察总结,发现在帕金森病患者经典运动症状外,还伴随诸多非运动症状,在疾病的发生发展过程中给患者带来较为严重的影响,加重运动障碍、缩短寿命、降低生活质量^[1]。然而,Shulman等^[2]认为,相对于运动症状,专科医师对帕金森病非运动症状的识别率和确诊率均低于50%。因此,在积极治疗运动症状的同时,如何早期识别并有效治疗非运动症状,已成为当前帕金森病诊断与治疗的重点和难点问题。

一、如何早期识别帕金森病非运动症状

早在1817年英国医师James Parkinson即描述了帕金森病的自主神经功能障碍。然而,由于传统观念认为帕金森病神经元变性起始于黑质多巴胺能神经元,虽然有许多研究业已对帕金森病非运动症状进行了报道和描述,但是由于没有病理学证据的支持,长期以来一直未得到重视。2003年,Braak等^[3]创立假说,对帕金森病病理演变过程与运动或非运动症状之间的关系作出了较为合理的解释,从

而为更好地识别帕金森病非运动症状提供了理论依据和可能。根据Braak假说,在运动症状(累及中脑黑质)出现前期,脑组织 α -突触核蛋白(α -Syn)主要累及嗅球、迷走神经背侧运动核、延髓及脑桥被盖等,表现为嗅觉障碍、吞咽困难、抑郁症状、睡眠障碍及疼痛;而在运动症状出现后期则累及边缘系统和新皮质,这在一定程度上解释了帕金森病中晚期患者出现幻视等精神和痴呆症状的原因^[3]。

随着流行病学研究的发展^[4-7],对帕金森病非运动症状逐步有了较为全面的认识,包括嗅觉功能减退、睡眠障碍、自主神经功能紊乱、神经精神症状、感觉症状等一系列症候群^[1]。本期专题即对帕金森病轻度认知损害^[8]、情绪障碍^[9]、冲动控制障碍^[10]及异态睡眠^[11]等非运动症状进行了详细介绍。

究竟如何诊断和量化帕金森病非运动症状?对于临床医师而言,首先应进行定性分析,即辨别非运动症状为原发性还是继发性;其次应进行定量分析,即通过标准化量表,对非运动症状的严重程度进行评价。其中最有意义的评价量表是帕金森病非运动症状工作组(PDNMG)推荐的非运动症状问卷(NMSQuest, 2006年)^[12]和非运动症状量表(NMSS, 2007年)^[13],以及Van Hilten及其同事制定的帕金森病评价量表(SCOPA),并根据非运动症状亚分类分别制定的相应量表^[14-16]。其后,国际运动障碍协会也推出了改良统一帕金森病评价量表(MDS-UPDRS)^[17]。到目前为止,自主神经症状、睡眠障碍、疲劳、健康相关生活质量(HRQoL)等帕金

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.001

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号:2011CB504104)

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)

森病非运动症状统一评价量表已经形成国际化统一标准^[18]。因此,根据病理生理学依据、流行病学对疾病特征的归纳描述及统一帕金森病非运动症状量表的评价证据,临床医师识别非运动症状已非难题。

二、如何治疗帕金森病非运动症状

在帕金森病早期,由于对非运动症状的治疗效果甚微,曾经流传的“治疗虚无主义学说(therapeutic nihilism)”认为帕金森病非运动症状与多巴胺能刺激无关。然而这一学说随着大样本随机双盲对照临床试验证据的出现而被否定:2011年报道的一项随机双盲安慰剂对照临床试验结果证实,多巴胺受体激动药对改善帕金森病早期出现的睡眠障碍、疼痛及提高生活质量有一定疗效^[19]。来自欧洲帕金森病研究小组(EUROPAR)的队列研究结果表明,皮下注射阿朴吗啡及持续微控泵注左旋多巴可以改善帕金森病患者的失眠、情绪障碍等非运动症状^[20]。近年来,国内开展的多巴胺受体激动药对非运动症状疗效的临床观察亦证明,其对帕金森病非运动症状有一定疗效,具有代表性的治疗方法为“鸡尾酒疗法(cocktail therapy)”^[21]。表明帕金森病非运动症状可被治疗。

综合国内外研究结果,我们提出的非运动症状治疗方案与运动症状相似,即以药物治疗为主,同时辅以必要的康复锻炼。其药物治疗原则包括^[22]:(1)辨证处理、合理用药。当出现非运动症状时,首先应分析其与运动症状的关联程度,并考虑患者正在服用的抗帕金森病药物,避免盲目用药。例如,对于在服用抗胆碱能药物、金刚烷胺或多巴胺受体激动药治疗过程中出现的神经精神症状,可考虑减量或停药,症状缓解者则无须服用其他药物;若减量或停药后症状仍未得到缓解,可对症应用抗精神病药物。(2)早期用药、个体化治疗。非运动症状一经明确,应及时采取对症治疗,以免对患者生活质量产生不良影响。(3)权衡利弊、对症加减。主要针对与抗帕金森病药物联合应用的药物,当能够有效控制运动症状的抗帕金森病药物(如左旋多巴等)诱发或加重非运动症状时,应权衡利弊,于二者之间寻求“最大公约数”,通过适当调整药物剂量或替换药物种类予以解决。

三、提高早期识别能力,提升有效治疗水平

我国对帕金森病非运动症状的研究起步较晚,由于其症状复杂、种类繁多,而且个体化表现各

异^[23],特别是在疾病晚期,非运动症状可严重影响患者生活质量。因此,应加强对帕金森病非运动症状的早期识别和有效防治。(1)早期识别:病理生理学和流行病学证据提示,部分患者在帕金森病运动症状出现前即已发生嗅觉功能减退、抑郁症状、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)和便秘等非运动症状。因此,临床专科医师对于初诊患者,应将上述症状作为筛选因素,进行NMSQuest量表测验,并根据需要进行必要的相关实验室检查,进而识别非运动症状。(2)有效治疗:在积极治疗运动症状的同时,重视非运动症状的治疗,可以更好地改善患者的全面症状,提高生活质量。在治疗过程中,可以通过相关量表(如NMSS、SCOPA、MDS-UPDRS量表)对治疗效果进行客观评价。(3)机制研究:现阶段关于帕金森病动物模型,例如MPTP和6-羟多巴胺(6-OHDA)诱发的动物模型主要是模拟帕金森病的运动症状,而非运动症状难以通过动物实验模拟,给实验研究带来一定困难。未来应致力于研究更接近帕金森病临床表现(包括运动症状和非运动症状)的动物模型,以期更好地了解帕金森病非运动症状的发生机制,从而为临床有效诊断与治疗提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006, 5:235-245.
- [2] Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002, 8:193-197.
- [3] Braak H, Del Yredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [4] Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quattrale R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD, PRIAMO study group. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:1641-1649.
- [5] Ma JH, Zou HQ, Sun F, An J, Chen B. Prevalence of non-motor symptoms in 440 patients with Parkinson's disease and their correlative factors. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 11:1225-1228. [马敬红, 邹海强, 孙菲, 安静, 陈彪. 440例帕金森病患者非运动症状的发生率及相关因素分析. *中华神经科杂志*, 2012, 11:1225-1228.]
- [6] Yu B, Xiao ZY, Li JZ, Yuan J, Liu YM. Study of an integrated non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123:1436-1440.

- [7] Qin ZH, Chen B, Zhang LY, Fan WH, Sun F, Liu HJ, Fang XH, Ding H, Meng C, Tanner C. Study on non-motor symptoms impacting on health related quality of life in early Parkinson disease: randomized controlled clinical trial. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:246-251.[秦朝晖, 陈彪, 张丽燕, 樊文辉, 孙菲, 刘宏军, 方向华, 丁晖, 孟琛, Caroline Tanner. 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.]
- [8] Fu R, Luo XG. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13: 673-678.[付饶, 罗晓光. 帕金森病轻度认知损害. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:673-678.]
- [9] Li SH, Chen HB. Emotional impairment in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13: 679-682.[李淑华, 陈海波. 帕金森病情绪障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:679-682.]
- [10] Xie AM, Li YS, Han X. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:683-686.[谢安木, 栗永生, 韩珣. 帕金森病冲动控制障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:683-686.]
- [11] Zhang LY, Liu J, Chen SD. Parasomnias in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13: 687-690.[张淋源, 刘军, 陈生弟. 帕金森病异态睡眠. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:687-690.]
- [12] 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.
- [13] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, Ondo W, Abe K, MacPhee G, Macmahon D, Barone P, Rabey M, Forbes A, Breen K, Tluk S, Naidu Y, Olanow W, Williams AJ, Thomas S, Rye D, Tsuboi Y, Hand A, Schapira AH. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord*, 2007, 22:1901-1911.
- [14] Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2002, 17:867-876.
- [15] Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*, 2004, 19:1306-1312.
- [16] Marinus J, Visser M, Martinez-Martin P, Van Hilten JJ, Stiggelbout AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56: 61-67.
- [17] Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, Stern MB, Tilley BC, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, Van Hilten JJ, LaPelle N. Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 2007, 22:41-47.
- [18] Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez - Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:717-723.
- [19] Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, Dioszeghy P, Hill D, Anderson T, Myllyla V, Kassubek J, Steiger M, Zucconi M, Tolosa E, Poewe W, Surmann E, Whitesides J, Borojerdi B, Chaudhuri KR, Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*, 2011, 26:90-99.
- [20] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74:924-931.
- [21] Huang R, Wang C, Wu JY. 105 cases of non-motor symptoms of Parkinson's disease and clinical analysis of "cocktail therapy". *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 20:201-203.[黄嵘, 王翀, 吴家勇. 105例帕金森病非运动症状及“鸡尾酒疗法”临床分析. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 20:201-203.]
- [22] Chen SD, Wang G. Devote much attention to the diagnosis and management of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:1-3.[陈生弟, 王刚. 应重视对帕金森病非运动性症状的诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:1-3.]
- [23] Chen W, Xu ZM, Wang G, Chen SD. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:446-452.

(收稿日期:2013-07-11)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
(AMPA)
白天过度嗜睡 excessive daytime sleepiness(EDS)
胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 cytosine-adenine-guanine(CAG)
本顿线方向测验
Benton's Judgment of Line Orientation(JLO)
苯甲基磺酰氟 phenylmethylsulfonyl fluoride(PMSF)
编码序列 coding sequence(CDS)

病理性赌博 pathological gambling(PG)
波形蛋白 vimentin(Vim)
不典型性脊髓神经细胞瘤
atypical spinal neurocytoma(ASN)
不典型性神经细胞瘤 atypical neurocytoma(ANC)
不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
苍白球内侧部 globus pallidus interior(Gpi)
苍白球外侧部 globus pallidus exterior(Gpe)