

帕金森病情绪障碍

李淑华 陈海波

【摘要】 情绪障碍可以影响帕金森病患者的生活质量及疾病预后。神经心理学测验和神经影像学研究发现,帕金森病患者情绪障碍可能与中脑-边缘系统、中脑-皮质多巴胺能通路损害有关,但具体的病理学机制尚待进一步研究。本文拟就帕金森病患者情绪障碍的临床表现、可能的病理生理学机制、诊断及治疗进行探讨。

【关键词】 帕金森病; 情绪障碍; 综述

Emotional impairment in Parkinson's disease

LI Shu-hua, CHEN Hai-bo

Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHEN Hai-bo (Email: chenhbneuro@263.net)

【Abstract】 Emotional impairment is the common complication of Parkinson's disease (PD). Depression, anxiety and apathy affect the quality of life and the prognosis of PD patients. Neuropsychological and neuroimaging studies of emotional impairment in PD patients suggest abnormalities involving mesolimbic and mesocortical dopaminergic pathways, but the specific mechanism needs further study. In this review we discuss the clinical manifestation, possible pathological mechanism, diagnosis and treatment in PD patients.

【Key words】 Parkinson disease; Mood disorders; Review

This study was supported by Capital Health Development Research Foundation Project (No. 2011-4011-01).

帕金森病的非运动症状已经成为影响患者生活质量的重要因素。流行病学调查资料显示,帕金森病患者平均存在 12 项非运动症状,其中情绪障碍较为常见^[1];早期帕金森病患者大多伴有抑郁症状且极少接受治疗,而抑郁症状是致残及导致患者寻求症状治疗的重要因素^[2]。提高对情绪障碍诊断与治疗的认知,可有效改善帕金森病患者生活质量、减轻照料者负担^[3]。

一、帕金森病情绪障碍的流行病学资料

抑郁症状是帕金森病患者相对常见的严重并发症,由于研究方法之间存在的差异性,各医疗中心有关帕金森病相关抑郁症状发生率的报道不同,为 7%~76%^[4-6]。Reijnders 等^[7]对 36 项临床试验进

行 Meta 分析,发现约有 17% 的帕金森病患者伴重度抑郁,22% 呈轻度抑郁表现,13% 存在心境恶劣。Slaughter 等^[8]对 1922-1998 年发表的 45 篇有关帕金森病相关抑郁症状的文献进行回顾分析,结果显示,帕金森病相关抑郁症状发生率为 31%、焦虑症状发生率 > 40%。抑郁和焦虑症状可共存,二者共病发生率为 14%~56%^[7]。由于帕金森病的中枢性病损首先发生在嗅球及延髓,向上可发展至脑桥蓝斑,再到中脑黑质,因此抑郁和焦虑症状均可出现于帕金森病运动症状之前。

由于研究方法的不同,帕金森病情感淡漠发生率变化较大,一般为 16.50%~70%。情感淡漠多与抑郁症状及认知功能障碍共存,据 Levy 等^[9]报告,有 5% 的帕金森病患者仅表现有情感淡漠,28% 为单纯抑郁症状,28% 抑郁症状与情感淡漠共存。Oguru 等^[10]对 150 例帕金森病患者的临床观察显示,约有 60% 存在情感淡漠,56% 有抑郁症状,43% 抑郁症状与情感淡漠共存。国内的一项流行病学调查结果提示,帕金森病患者情感淡漠患病率为

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.006

基金项目:首都卫生发展科研专项资助项目(项目编号:2011-4011-01)

作者单位:100730 卫生部北京医院神经内科

通讯作者:陈海波 (Email: chenhbneuro@263.net)

49.43%, 抑郁症状为 46.78%^[11]。

二、帕金森病情绪障碍的诊断与治疗

1. 帕金森病相关抑郁症状 目前认为, 帕金森病相关抑郁症状的发生机制与脑组织内儿茶酚胺和 5-羟色胺缺乏导致的额叶-皮质下神经网络功能异常有关。对帕金森病患者神经递质转运等位基因变化的研究未取得一致性结论, Ring 等^[12]采用 PET 对帕金森病患者的脑代谢情况进行观察, 发现与无抑郁症状的帕金森病患者相比, 帕金森病相关抑郁症状患者双侧前额叶、前扣带回血流量下降, 而且其边缘系统多巴胺能和去甲肾上腺素能神经投射减少。以上研究均支持帕金森病相关抑郁症状有其产生的结构及生物化学基础, 可能与帕金森病存在相似的病理生理学机制^[12]。迄今的研究均提示, 抑郁症状可存在于帕金森病病程的每一阶段, 且可能为帕金森病的前驱症状。帕金森病相关抑郁症状程度不一, 但多为轻至中度抑郁, 表现为持久性情绪低落、注意力不集中、工作和生活兴趣丧失、睡眠障碍、冷漠、悲观、缺乏幽默感、自杀念头、焦虑、敏感, 但自责、自罪和自杀行为则相对少见^[2]。帕金森病相关抑郁症状可呈反应性或波动性(剂末现象的表现之一), 更多为内源性; 伴严重认知功能障碍、女性、早发帕金森病及帕金森病诊断前即有抑郁症状病史者更容易出现抑郁症状。由于帕金森病患者存在的面部表情减少、疲劳感等症状易与抑郁症状相互重叠, 因此在选择更适用于帕金森病的抑郁量表时存在疑问。两项前瞻性队列研究结果显示, 汉密尔顿抑郁量表(HAMD, 17 项)对帕金森病相关抑郁症状的评价有较好的效果, 评分 > 13 分者考虑为抑郁症状^[13-14]。此外, 一项前瞻性双盲对照队列研究结果显示, Beck 抑郁量表(BDI)对帕金森病相关抑郁症状的评价效果良好, 评分 > 13 分考虑为抑郁症状。这两种量表均可以用于帕金森病相关抑郁症状的筛选及严重程度评价^[13-14]。Starkstein 等^[15]应用美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)抑郁症诊断标准对帕金森病患者进行评价, 提示其可以直接用于帕金森病相关抑郁症状的诊断。

近期的循证医学证据表明, 普拉克索、文拉法辛缓释胶囊及帕罗西汀对帕金森病相关抑郁症状有良好疗效。一项多中心双盲安慰剂对照临床试验对 323 例帕金森病相关抑郁症状患者进行比较, 结果显示, 多巴胺受体激动药普拉克索可以降低帕

金森病患者的抑郁症状评分^[16], 其机制可能与普拉克索对去甲肾上腺素能和多巴胺能神经元自发放电具有修饰作用有关^[17]。Richard 等^[18]采用随机双盲安慰剂对照临床试验对 115 例帕金森病患者进行临床观察, 发现帕罗西汀和文拉法辛缓释胶囊可明显改善患者抑郁症状, 且不加重帕金森病病情。另一些临床观察则显示, 去甲替林可改善帕金森病相关抑郁症状^[19], 地昔帕明与西酞普兰可显著降低帕金森病相关抑郁症状评分^[20]。但上述这些研究或病例数偏少或证据等级较低。

2. 帕金森病相关焦虑症状 研究结果显示, 有 10%~30% 的帕金森病患者存在惊恐障碍, 其机制与帕金森病患者边缘系统多巴胺能和去甲肾上腺素能神经元减少、脑内神经递质改变有关^[21]。Erro 等^[22]的研究发现, 新诊断的未经治疗的帕金森病患者焦虑症状评分与右侧尾状核低代谢相关, 提示帕金森病相关焦虑症状也可能与黑质-纹状体多巴胺能系统功能异常相关。帕金森病相关焦虑症状主要表现为广泛性焦虑、惊恐障碍、社交恐惧和不符合特定焦虑症诊断标准的焦虑症状。焦虑症状可在“关”期出现, 也可独自出现。其中广泛性焦虑、惊恐障碍较为常见。广泛性焦虑主要表现为过度担心, 恐惧死亡或成为他人负担, 在公共场合感觉尴尬; 惊恐障碍主要表现为惊恐发作, 心前区不适, 呼吸困难、濒死感、过度换气、手足搐溺。有研究显示, 焦虑症状与帕金森病分期有关, 但很难区分这些患者的焦虑症状是对运动症状加重的反应, 还是焦虑症状和运动症状均与多巴胺递质水平降低有关^[23]。Stefanova 等^[24]应用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)对 360 例帕金森病患者进行检查, 发现 37.80% 的患者存在焦虑症状, 5.60% 的患者焦虑与抑郁症状并存。目前尚缺乏针对筛选量表的随机双盲对照临床试验, 因此测验量表多为经验性应用。汉密尔顿焦虑量表、医院抑郁焦虑量表(HADS)、Beck 焦虑量表(BAO)、焦虑自评量表(SAS)等均可用于帕金森病相关焦虑症状的评价。然而, 目前所有量表均缺乏必要的临床度量信息, 需行进一步研究加以明确。

关于我国帕金森病相关焦虑症状的诊断, 《帕金森病相关抑郁、焦虑及精神障碍的诊断标准及治疗指南》提出建议: 帕金森病患者伴随的焦虑症状, 符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)焦虑症诊断标准者即可明确诊断为帕

森病相关焦虑^[25]。由于缺乏足够的循证医学证据,帕金森病相关焦虑症状以经验性治疗为主,可应用选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI)或 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药(SNRI)。焦虑程度严重者,可辅助应用苯二氮草类药物,如劳拉西泮或地西洋。

3. 情感淡漠 与帕金森病相关抑郁症状的机制不同,情感淡漠多与认知功能障碍有关。情感淡漠的帕金森病患者可伴言语、记忆及时间依赖任务障碍。有研究发现,帕金森病患者情感淡漠与前额叶执行能力相关,但 MRI 研究未发现情感淡漠评分与额颞叶萎缩存在明确的关联性^[26]。帕金森病患者情感淡漠可能与脑内多巴胺能水平降低有关,但 Dujardin 等^[27]发现,非多巴胺能神经环路可能也参与情感淡漠的病理生理学过程。Robert 等^[28]经临床观察发现,帕金森病情感淡漠患者右侧额下回、额中回、楔叶、岛叶葡萄糖代谢降低。但迄今为止,有关帕金森病患者情感淡漠的发病机制仍未阐明。Pederson 等^[29]的研究显示,有 14% 的帕金森病患者可在发病同时或发病后 4 年出现情感淡漠,49% 的患者在发病后 4 年出现情感淡漠,37% 在观察期间无情感淡漠,随访发现,情感淡漠的帕金森病患者更易进展至痴呆。提示情感淡漠可能是帕金森病神经病理损害进程广泛和进展的信号,表明运动症状及认知功能障碍进展迅速。伴情感淡漠的患者大多表现为对周围发生的事情漠不关心,外界刺激难以引起相应的情感反应,内心体验缺乏或减少,受意外打击时不吃惊害怕,受他人捉弄时不愤怒。根据临床表现不同,情感淡漠可以分为 3 种亚型:(1)行为型。行为缺乏创造性,依赖他人。(2)认知型。对新鲜事物缺乏兴趣,对周围人物的问题漠不关心。(3)情感型。情感平淡,对负面事件缺乏应有的情感反应^[27]。情感淡漠评价量表(AES)、情感淡漠量表(AS)及统一帕金森病评价量表(UPDRS)第 IV 部分(动力或始动力)均可用于帕金森病情感淡漠的评价,但 UPDRS 第 IV 部分的检测项目较少,不能全面评价情感淡漠,因此仅可作为筛查量表。Leentjens 等^[30]对 4 种评价情感淡漠的量表进行比较后,推荐情感淡漠量表作为帕金森病情感淡漠评价量表,该量表内容及敏感性良好,有患者及家属两部分内容,且既往在脑卒中及阿尔茨海默病患者中应用后临床信度良好。目前国际上常采用以下标准作为帕金森病情感淡漠的诊断标准:(1)动机缺

乏,与患者年龄、文化水平和既往活动水平不相符。(2)以下 3 项标准中每一标准至少存在 1 项症状。①目标指向行为的活动减少(行为启动需依赖他人、缺乏主观努力)。②目标指向行为的认知活动减少(对新鲜事物缺乏兴趣、对自身问题缺乏关注)。③目标指向行为伴情绪减少(对正面和负面事件反应缺乏)。(3)排除意识障碍、药物因素后,新出现的动机缺乏。以上情况引起患者社会功能下降可考虑帕金森病伴情感淡漠^[30]。

帕金森病情感淡漠的治疗尚缺乏足够的循证医学证据,一般认为治疗帕金森病的拟多巴胺类药物、苯丙胺、非典型抗精神病药物及胆碱酯酶抑制药均可以改善帕金森病情感淡漠。Ray Chaudhuri 等^[31]进行的一项随机双盲安慰剂对照临床试验比较罗替高汀对帕金森病非运动症状的影响,发现罗替高汀透皮贴剂可以改善患者的情感淡漠。Chatterjee 和 Fahn^[32]认为,哌醋甲酯对帕金森病情感淡漠亦有一定的疗效。此外,环境刺激及行为矫正也可对帕金森病情感淡漠有一定的治疗效果。

三、结语

帕金森病情绪障碍对患者的社会功能、人格及行为有较大影响,而且增加社会经济负担。因此,需加强对帕金森病患者情绪障碍的病因、治疗等进行持续的基础及转化研究。对帕金森病患者进行神经精神评价,并就情绪障碍对认知功能和生活质量的影响进行探讨,有助于提高对该病的认识,并可为患者提供最佳的诊断与治疗决策,从而提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Jia SH, Chen HB, Zhang WW. Characteristics and influencing factors of non - motor symptoms in Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90:1886-1889. [贾树红, 陈海波, 张玮玮. 帕金森病非运动症状特点及其影响因素. *中华医学杂志*, 2010, 90:1886-1889.]
- [2] Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, Elm J. The impact of depressive symptoms in early Parkinson's disease. *Neurology*, 2007, 69:342-347.
- [3] 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症状的诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:1-3.]
- [4] Gu JP, Liu ZG, Gan J, Zhou MZ, Lu LX, Wu JY. Analysis of cognition disorder and its correlative factors in Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9: 252-256. [顾剑萍, 刘振国, 干静, 周明珠, 陆丽霞, 吴佳英. 帕金森病认知障碍及相关因素分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:252-256.]

- [5] Li SH, Chen HB, Zheng JH, Su W, Zeng XY, Mu YL. Study of emotional disorder in patients with Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:222-225. [李淑华, 陈海波, 郑剑晖, 苏闻, 曾湘豫, 母艳蕾. 帕金森病患者情绪障碍研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:222-225.]
- [6] Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2005, 17:310-323.
- [7] Reijnders JS, Eht U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23:183-189.
- [8] Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13:187-196.
- [9] Levy ML, Cumming JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998, 10:314-319.
- [10] Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23:35-41.
- [11] Liu ZQ, Chen HB. Apathy and related factors in patients with Parkinson's disease. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:373-376. [刘正琴, 陈海波. 帕金森病患者的情感淡漠及相关因素分析. *中华神经科杂志*, 2012, 45:373-376.]
- [12] Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry*, 1994, 165:333-339.
- [13] Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000, 15:1221-1224.
- [14] Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery - Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15:644-649.
- [15] Starkstein S, Dragovic M, Jorge R, Brockman S, Merello M, Robinson RG, Bruce D, Wilson M. Diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: a study of symptom patterns using latent class analysis. *Mov Disord*, 2011, 26:2239-2245.
- [16] Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9:573-580.
- [17] Chernoloz O, El Mansari M, Blier P. Sustained administration of pramipexole modifies the spontaneous firing on dopamine, norepinephrine and serotonin neurons in the rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34:651-661.
- [18] Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, Lyness JM, Como PG, Pearson N, Factor SA, Juncos J, Serrano Ramos C, Brodsky M, Manning C, Marsh L, Shulman L, Fernandez HH, Black KJ, Panisset M, Christine CW, Jiang W, Singer C, Horn S, Pfeiffer R, Rottenberg D, Slevin J, Elmer L, Press D, Hyson HC, McDonald W, SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson's disease. *Neurology*, 2012, 78:1229-1236.
- [19] Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*, 2009, 72:886-892.
- [20] Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destée A, Bordet R, Defebvre L. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled Study. *Mov Disord*, 2008, 23:850-857.
- [21] Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenergic innervation in the limbic system. *Brain*, 2005, 128:1314-1322.
- [22] Erro R, Pappatà S, Amboni M, Vicidomini C, Longo K, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, Moccia M, Giordano F, Brunetti A, Pellicchia MT, Salvatore M, Barone P. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:1034-1038.
- [23] Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, Marsh R, Mellick GD. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord*, 2010, 25:838-845.
- [24] Stefanova E, Ziropadja L, Petrovic M, Stojkovic T, Kostic V. Screening for anxiety symptoms in Parkinson disease: a cross-sectional study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2013, 26:34-40.
- [25] Neuropsychological and Behavioral Neurology Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease and depression, anxiety and psychosis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2013, 46:56-60. [中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神障碍的诊断标准及治疗指南. *中华神经科杂志*, 2013, 46:56-60.]
- [26] Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2002, 17:366-371.
- [27] Dujardin K, Sockeel P, Deros D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, Defebvre L. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22:778-784.
- [28] Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Péron J, Travers D, Sauleau P, Millet B, Vérin M, Drapier D. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: a PET study. *Neurology*, 2012, 79:1155-1160.
- [29] Pederson KF, Alves G, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinson disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:1279-1282.
- [30] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, Martinez - Martin P, Richard IH, Starkstein SE, Weintraub D, Sampaio C, Poewe W, Rascol O, Stebbins GT, Goetz CG. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*, 2008, 23:2004-2014.
- [31] Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofri M, Surmann E, Ghys L, Trenkwalder C. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:660-665.
- [32] Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14:461-462.

(收稿日期:2013-06-03)