

帕金森病冲动控制障碍

谢安木 栗永生 韩珣

【摘要】 冲动控制障碍是帕金森病十分常见的非运动症状,有 13.61% 的帕金森病患者可出现冲动控制障碍。其不同亚型呈不同临床表现,多与抑郁症、焦虑症、强迫症、寻求新刺激及易冲动等有关,严重影响帕金森病患者生活质量。近年来,大量研究为帕金森患者潜在的冲动控制障碍发生机制提供了理论基础,有助于预防冲动控制障碍的发生并优化治疗方案。本文拟就帕金森病冲动控制障碍的流行病学、危险因素、发病机制、诊断及治疗最新进展进行综述。

【关键词】 帕金森病; 冲动控制障碍; 多巴胺; 综述

Impulse control disorders in Parkinson's disease

XIE An-mu, LI Yong-sheng, HAN Xun

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China

Corresponding author: XIE An-mu (Email: xieanmu@163.com)

【Abstract】 Impulse control disorders (ICDs) in Parkinson's disease (PD) are common with a frequency of 13.61%, which are associated with impaired functioning and with depressive, anxiety and obsessive symptoms, novelty seeking and impulsivity. These behaviors have a bad influence on PD patients in the quality of life. Different behavioral subtypes suggest pathophysiological differences. Recent large scale studies and converging findings are beginning to provide an understanding of mechanisms underlying ICDs in PD which can guide the prevention of these behaviors and optimize therapeutic approaches. This paper will take a review on the recent advances in the epidemiology, risk factors, pathophysiology, diagnosis and therapy of ICDs in PD.

【Key words】 Parkinson disease; Impulse control disorders; Dopamine; Review

近年来,拟多巴胺类药物相关冲动控制障碍(ICDs)越来越引起关注。其表现行为主要包括病理性赌博(PG)、强迫性购物、强迫性性行为 and 暴食症,以及捶打行为、拟多巴胺类药物成瘾、囤积行为、偷窃狂和冲动性吸烟等。本文拟就帕金森病冲动控制障碍的相关研究进行概述,以期对其可能的发病机制提供理论依据,从而预防帕金森病冲动控制障碍的发生,提高患者生活质量。

一、流行病学调查及相关危险因素分析

1. 流行病学调查 帕金森病冲动控制障碍发生率为 5.88%~13.71%^[1]。一项来自北美的多中心横断面流行病学调查资料显示,帕金森病冲动控制障碍发生率约为 13.61%,其表现行为分别为病理性赌

博(5%)、强迫性性行为(3.52%)、强迫性购物(5.71%)、暴食症(4.32%),其中单一症状发生率高于复合症状^[2]。据英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)报告,帕金森病患者赌博发生率为 1.71%~6.11%、性欲亢进发生率为 0.41%~3%^[3]。另一项研究显示,伴随终生的病理性赌博发生率为 3%~8%,其中北美为 0.42%~2.51%^[4]。有研究表明,未接受拟多巴胺类药物治疗的帕金森病患者冲动控制障碍发生率约为 6%,接受拟多巴胺类药物治疗者为 17%^[5];接受多巴胺受体激动药治疗的帕金森病患者冲动控制障碍发生率为 14%^[1]、性欲亢进为 7.21%、强迫性购物为 0.40%~1.51%,相比之下,北美地区强迫性购物患病率较高,约为 5.81%^[5]。

2. 危险因素分析 危险因素至今仍不十分清楚。对帕金森病冲动控制障碍高度相关因素的研究有助于确定其发生率并研究其病理生理学过程。由于这些危险因素只能通过横断面研究才能

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.007

作者单位:266003 青岛大学医学院附属医院神经内科

通讯作者:谢安木(Email:xieanmu@163.com)

确定,因此目前无论对发病前还是发病过程中的危险因素均未阐明。有研究显示,冲动控制障碍与性别、年龄、婚姻状况、生活方式、性格及是否服药有关^[6]。美国的调查资料显示,男性帕金森病患者冲动控制障碍主要表现为性欲亢进及病理性赌博,而女性患者则以强迫性购物及暴食症为特征^[2],与普通人群的研究结果相一致;而且越年轻,冲动控制障碍发生风险越高,对帕金森病基因型或临床表型的影响也越大。据文献报道,有吸烟、酗酒、赌博史或赌博家族史的帕金森病患者更易罹患冲动控制障碍,而且伴冲动控制障碍的帕金森病患者更可能现在或曾经吸烟或有赌博家族史^[2,6]。在美国未婚人群中,有些社会因素可能对冲动控制障碍的高发生率起促进作用,在一定程度上亦可能是由不同的生活方式引起。多项临床试验显示,冲动控制障碍与喜新厌旧和易冲动等性格有关^[7],而且这一结论已在一项针对 282 例伴冲动控制障碍的帕金森病患者的临床研究中得到证实^[6]。上述研究提示,伴冲动控制障碍的帕金森病患者更易发生抑郁和焦虑症状及强迫观念和行为。由此可见,有必要加强对多个神经心理学领域的评价。日常生活活动能力障碍对冲动控制障碍亦有一定影响。一般情况下冲动控制障碍患者主观能动性差,提示其行为表现与喜新厌旧、冲动行为有关。该研究也揭示各种行为学之间的差异,与性欲亢进和暴食症相比,病理性赌博和强迫性购物与喜新厌旧、冲动性格的相关性更明显^[6]。另外,美国开展的一项多中心临床试验表明,冲动控制障碍与多巴胺受体激动药高度相关,高剂量左旋多巴与冲动控制障碍呈弱相关^[2]。但亦有研究发现,冲动控制障碍与高剂量多巴胺受体激动药呈正相关^[8];而与多巴胺受体激动药种类无明显关联性,罗匹尼罗和普拉克索诱发冲动控制障碍的发生率分别为 15.51% 和 17.71%,二者无明显差异性^[9]。表明拟多巴胺类药物是诱发冲动控制障碍的主要危险因素。有研究表明,拟多巴胺类药物可以使帕金森病冲动控制障碍的发生风险增加 2~3.50 倍,但无剂量相关性^[10]。冲动控制障碍与脑组织多巴胺水平相关,高水平多巴胺可导致冲动控制障碍、强迫性服药和捶打行为;而低水平多巴胺则可引起淡漠和抑郁症状。淡漠和抑郁可定义为低多巴胺能综合征,冲动控制障碍则可定义为高多巴胺能综合征。冲动控制障碍亦可能与撤药及可能的受体高敏感性有关,用于治疗冲动控制障碍的金

刚烷胺即与其高敏感性有关^[11]。然而,一项随机对照临床试验表明,金刚烷胺治疗帕金森病病理性赌博有效^[9]。金刚烷胺对谷氨酸和多巴胺的双重作用或许能够解释这种矛盾现象,有待进一步研究。

二、发病机制

目前比较认同的观点是,皮质纹状体通路运动和非运动症状的作用机制相同。最近的证据表明,冲动控制障碍与左旋多巴诱导的运动障碍的病理学机制具有相似性^[12]。有研究显示,与对照组相比,伴多种冲动控制障碍的帕金森病患者具有更严重的运动障碍症状与体征^[13],这一证据支持其潜在的神经生理学机制理论。

1. 神经解剖学机制 ^{99m}Tc-SPECT 显像显示,帕金森病患者病理性赌博与参与奖励和冲动控制的脑区过度激活有关,例如基底核、海马、杏仁核和岛叶^[14],表明边缘系统功能异常。另有两项 fMRI 研究结果显示,病理性赌博患者在应对奖励相关任务时,其纹状体腹侧、前额叶腹外侧皮质(VLPFC)兴奋性降低^[15-16],而且病理性赌博患者参与冲动调节的脑区如额叶、边缘系统等脑区的活动相对减少,提示基底核、海马、杏仁核、岛叶、额叶、颞叶等脑区参与帕金森病冲动控制障碍的形成。

2. 多巴胺诱因动机与奖励成瘾机制 诱因动机理论即多巴胺可改变伏隔核对诱因过程的敏感性,归为奖励相关暗示^[9]。PET 显像表明,伴混合冲动控制障碍的帕金森病患者脑组织多巴胺释放显著增加^[17],支持诱因动机理论。在冲动控制障碍过程中,由左旋多巴合成的纹状体腹侧多巴胺能神经递质是与强迫性药物的“依赖(wanting)”而非“偏好(liking)”相关,表明纹状体腹侧及其环路调节奖励(亦称“突出奖励”)之间存在一定相关性。在帕金森病的治疗过程中拟多巴胺类药物的重复应用加强了大脑奖赏系统作用及其影响^[15]。由拟多巴胺类药物引起的刻板行为提示纹状体腹侧和相关神经环路调节奖励机制之间存在可塑性。伴病理性赌博的帕金森病患者,其参与奖励成瘾的多巴胺能神经通路受损。该通路的连接机制十分复杂,取决于多巴胺 D1、D2 和(或)D3 受体之间的平衡。针对动物的 PET 研究结果显示,伏隔核多巴胺 D2 和 D3 受体表达水平显著降低,而可卡因刺激伏隔核多巴胺能受体可使其表达水平升高,进一步支持奖励成瘾过程中神经行为易感性的理论^[18]。

3. 多巴胺能受体参与机制 多巴胺 D3 受体主

要分布于纹状体腹侧,与情感激动和认知功能关系密切^[19]。左旋多巴与多巴胺受体激动药联合应用可使左旋多巴对冲动控制障碍的促进作用增强^[20],此与灵长类动物的研究结果相一致,表明左旋多巴可激活异位纹状体背侧的多巴胺 D3 受体。

4. 遗传多态性对冲动控制障碍易感性亦有作用 目前已知多巴胺 D3 受体基因多态性与冲动控制障碍有关,而其他相关受体尚未见诸报道。多巴胺和谷氨酸能受体与血清转运蛋白基因多态性是帕金森病患者发生冲动控制障碍的危险因素^[8]。

总之,帕金森病伴冲动控制障碍的病理生理学机制可能是在其遗传易感性基础上,与相关神经解剖学机制、多巴胺能受体和拟多巴胺类药物之间的相互作用,以及多巴胺诱因动机和奖励成瘾机制的参与有关。

三、临床表现

1. 病理性赌博 为一种无法抗拒的赌博冲动,严重影响个人、家庭或职业生活。病理性赌博是持久性、复发性、不能忍受或逆转的严重赌博,具有严重不良后果(患者不惜冒着失去亲朋好友等重要关系或失业的风险,向他们寻求财务援助)^[7]。病理性赌博多以“老虎机”、彩票“刮刮卡”等形式为主。病理性赌博更频繁地发生在帕金森病之“开”期^[9]。

2. 性欲亢进 与发病前相比,性行为增加、形式变化增多。患者需为性行为耗费更多金钱、时间、精力,甚至失去自我控制能力,这些行为可对日常生活产生严重影响,同时亦可因性行为过度而引起焦虑^[7]。性高潮不能产生与其年龄相匹配的性满足感,性欲亢进主要发生于男性且较年轻的帕金森病患者,与吸烟、酗酒、其他不恰当行为或精神病有关,或与多巴胺单药治疗或辅助左旋多巴、司来吉兰和金刚烷胺等药物治疗有关^[9]。

3. 强迫性购物 主要表现为经常购买一些负担不起或并不需要的物品,或未来很长时间才需要的物品。强迫性购物可造成患者明显的精神痛苦,而且耗费较多时间、金钱,显著干扰正常的家庭生活并影响工作,导致财务困难^[9]。

4. 暴食症 以食物摄入量突然显著增加为主要临床特点,主要指对碳水化合物或高盐食物的食欲及摄入量剧增。新发病的暴食症患者,呈强迫性饮食或更频繁地吃零食,以及夜间强迫性饮食,最终导致体质量明显增加^[9]。强迫性购物及暴食症以女性患者更为常见。

5. 其他冲动控制障碍 主要表现为对新奇事物的寻求和冲动,其中病理性赌博和强迫性购物与强烈的好奇心和冲动有关^[9]。冲动控制障碍患者运动波动症状十分常见,在疾病早期(发病后的前 12~24 个月),严重的运动障碍被认为是多巴胺失调综合征或冲动控制障碍的一项预警标志^[9],潜在的工作记忆损害则与前额叶背外侧皮质(DLPFC)功能障碍有关,视空间工作记忆测验显示帕金森病冲动控制障碍患者数字广度明显减小^[9]。

四、临床诊断标准

帕金森病冲动控制障碍调查表(QUIP)对明确诊断具有重要意义。其诊断灵敏度和特异度均超过 80%,患者一般可于 5 分钟内完成测验^[21]。对于阳性预测值较低的患者(21%~59%),调查过程应遵循阳性筛查方式,即由患者监护人完成量表的测验内容^[22]。

1. 强迫性购物诊断标准 (1)异于常人的关注购物或亲自购物,并对自身产生严重不良影响,至少有下列情况之一:经常购买一些负担不起的、不需要的物品,或未来很长时间才需要的物品。(2)导致患者显著的精神痛苦,导致严重的财务问题(例如债务或破产)^[9]。

2. 强迫性性行为诊断标准 (1)性冲动及性行为为过度,至少有下列情况之一:迷恋性行为;对配偶或性伴侣有过分的性要求;习惯性滥交;强迫性手淫;通过电话、网络进行色情活动。(2)至少持续 1 个月。(3)至少引起以下一项症状:导致显著的焦虑或痛苦;影响其他工作的完成;显著干扰社会功能^[5]。

五、防治原则

冲动控制障碍预防至关重要,与运动障碍一样,应重视疾病早期的防治,一旦病情进展将很难控制。因此,对于高危人群如男性、低龄和有药物滥用史的冲动控制障碍患者,应考虑予以拟多巴胺类药物治疗。当停用或减量多巴胺受体激动药或改用其他类型拟多巴胺类药物时,均可能导致撤药综合征,甚至严重残疾,对于此类患者须进行严密监测。撤药综合征主要表现为戒断症状,包括焦虑、恐慌、出汗、疲劳、疼痛、体位性低血压和药物依赖症状^[23],对于能够耐受的患者,停用或减量多巴胺受体激动药或许有效^[9],但其长期效果尚不十分清楚。目前仅有一项临床对照试验显示,减少多巴胺受体激动药剂量可以改善冲动控制障碍患者的临床症状^[13],但改换拟多巴胺类药物种类是否有效

尚不清楚。长效拟多巴胺类药物可提供更为持续的多巴胺刺激效应,可能比快速、间歇或脉冲式刺激的风险低^[13]。然而,迄今为止尚无任何证据显示这种治疗策略有效^[9]。最近的一项随机交叉临床试验显示,金刚烷胺治疗冲动控制障碍有效,200 mg/d 即可完全控制或减少病理性赌博的发生^[9]。然而,一项相反的研究结果显示,金刚烷胺可增加冲动控制障碍的发生风险^[2],说明金刚烷胺的临床疗效尚未取得一致结论。另外,非典型抗精神病药物奥氮平或奎硫平可治疗性欲亢进;硫化锌亦可能对帕金森病患者冲动控制障碍有效^[9];抗抑郁或情绪稳定药对冲动控制障碍可能有效;各种心理干预也可能具有一定作用,心理咨询、限制获取金钱,同时结合拟多巴胺类药物治疗可使部分患者受益^[7]。采用脑深部电刺激术(DBS)刺激丘脑底核(STN)治疗帕金森病冲动控制障碍的疗效尚未明确。有研究显示,该项手术可以停用或减少左旋多巴剂量,并改善冲动控制障碍症状,然而术后早期可能出现轻度躁狂或新发病理性赌博^[9]。

帕金森病冲动控制障碍发病率较高,年龄越大越应引起重视,发病因素与年龄、性别、婚姻状况、生活方式、性格及是否服用拟多巴胺类药物有关。冲动控制障碍的预防至关重要,应重视疾病的早期防治,可以通过停用或减量拟多巴胺类药物达到目的,必要时予以非典型抗精神病药物治疗,金刚烷胺也可能有效。

参 考 文 献

- [1] Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathological gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*, 2006, 66:1750-1752.
- [2] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010, 67:589-595.
- [3] National Institute for Health and Clinical Excellence. Parkinson's disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- [4] Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2006, 63:969-973.
- [5] Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*, 2006, 67: 1254-1257.
- [6] Voon V, Sohr M, Lang AE, Potenza MN, Siderowf AD, Whetteckey J, Weintraub D, Wunderlich GR, Stacy M. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case control study. *Ann Neurol*, 2011, 69:986-996.
- [7] Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 2006, 67:1258-1261.
- [8] Ondo WG, Lai D. Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14:28-32.
- [9] Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 Suppl 1:80-84.
- [10] Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 2003, 61:422-423.
- [11] Weintraub D, Sohr M, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, Whetteckey J, Wunderlich GR, Lang AE. Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol*, 2010, 68:963-968.
- [12] Voon V, Fernagut PO, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos JL, Obeso JA, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 1140-1149.
- [13] Potenza MN. Review: the neurobiology of pathological gambling and drug addiction. An overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008, 363:3181-3189.
- [14] Wu K, Politis M, Piccini P. Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management. *Postgrad Med J*, 2009, 85:590-596.
- [15] Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, Duff-Canning S, Lang AE, Zurowski M. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2007, 64:212-216.
- [16] Santangelo G, Vitale C, Trojano L, Verde F, Grossi D, Barone P. Cognitive dysfunctions and pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:899-905.
- [17] O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, Lawrence AD, Evans AH, Bose SK, Djamshidian A, Lees AJ, Piccini P. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain*, 2011, 134:969-978.
- [18] Frank MJ, Seeberger LC, O'reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, 2004, 306:1940-1943.
- [19] Li W. The research status of dopamine and its receptor ligands. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:104-106. [李伟. 多巴胺及其受体的研究现状. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:104-106.]
- [20] Bordet R, Ridray S, Carboni S, Diaz J, Sokoloff P, Schwartz JC. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94:3363-3367.
- [21] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, Lyons KE, Pahwa R, Driver-Dunckley ED, Adler CH, Potenza MN, Miyasaki J, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, Colcher A, Horn SS, Stern MB, Voon V. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:1461-1467.
- [22] Papay K, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Lyons KE, Pahwa R, Driver - Dunckley ED, Adler CH, Weintraub D. Patient versus informant reporting of ICD symptoms in Parkinson's disease using the QUIP: validity and variability. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:153-155.
- [23] Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010, 67:58-63.

(收稿日期:2013-07-01)