

帕金森病非运动症状研究进展

李婷¹, 陈靖茹¹, 陆佳宁¹, 张丽萍²

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053
2. 浙江省中医院神经内科, 浙江 杭州 310006

[摘要] 帕金森病 (Parkin's disease, PD) 是一种以黑质中多巴胺能神经元变性丢失和路易小体形成为特征的中老年神经退行性疾病。随着人们对神经性疾病的深入研究, PD 中的非运动症状如感觉障碍、睡眠障碍、神经精神障碍、胃肠道症状等也被广泛关注。笔者就 PD 各类非运动症状的流行病学、发病机制、病理研究及治疗等方面进行综述。

[关键词] 帕金森病 (PD); 非运动症状; 文献综述

[中图分类号] R742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0037-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.011

Research Progress of Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease

LI Ting, CHEN Jingru, LU Jianing, ZHANG Liping

Abstract: Objective: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the degeneration and loss of dopaminergic neurons in substantia nigra and the formation of Lewy bodies in the middle-aged and elderly people. With the in-depth study of neurological diseases, the non-motor symptoms of PD such as sensory disturbance, sleep disorders, neuropsychiatric disturbance and gastrointestinal symptoms have also drawn extensive concern. The epidemiology, pathogenesis, pathology and treatment of various non-motor symptoms of PD were reviewed by the author.

Keywords: Parkinson's disease (PD); Non-motor symptoms; Literature review

帕金森病 (Parkin's disease, PD) 是常见的进行性神经退行性疾病, 且有多种症状^[1]。目前中国 PD 患者人数已超过 200 万, 其中 65 岁以上人群患病率为 1.7%^[2], 超过 90% 的 PD 患者因出现非运动症状而影响生活质量^[3]。长期使用单胺氧化酶和多巴胺受体激动剂治疗会引起精神问题和睡眠障碍^[4], 带来许多副作用及药物效果进行性下降等问题, 目前国外常采用低剂量药物配合非药物替代疗法来改善病情, 并获得良好疗效^[5]。笔者对近年来国内外对 PD 非运动症状的研究进展综述如下。

1 睡眠障碍

PD 的几种非运动症状中, 睡眠障碍是多因素的, 且已有睡眠障碍与其他非运动症状之间关联性的报道^[6]。此外, 研究表明患有昼夜节律紊乱的 PD 患者, 表现出合并睡眠障碍, 似乎与皮质醇和褪黑激素水平的变化有关^[7]。睡眠障碍包括失眠、白天嗜睡、快速眼动睡眠行为障碍 (Rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD) 等。Guo T 等^[8]为检测有和没有快速眼动 PD 患者的结构相关网络变化, 将 191 名 PD 患者 (51 名有可能出现快速眼动的 PD 患者和 140 名没有快速眼动的 PD 患者)

及 76 名正常对照者纳入研究, 通过对灰质体积相关矩阵进行阈值处理来构建脑网络, 使用图论理论分析后发现与没有快速眼动的 PD 患者相比, 特别是在边缘系统中, 可能出现 RBD 的 PD 患者表现出淋巴结性质的重组以及全脑中枢分布的重新映射, 这可能为 RBD 的病理生理学提供理论依据。而症状轻微的 PD 患者不太可能报告其症状并寻求医疗护理, 所以随着症状的进一步发展, 夜间睡眠障碍和白天嗜睡逐渐加重, 可能对日常生活产生重大影响, 如可能会导致机动车事故, 因此识别和评估 PD 患者的睡眠障碍, 对患者的治疗及康复有重大意义^[9]。Li XD 等^[10]为探索特发性 RBD 患者前瞻记忆是否损伤及不同前瞻记忆任务与传统认知测试之间是否存在关系, 对 28 例特发性 RBD 患者、25 例 PD 患者及 21 例健康者进行标准认知测试, 发现基于事件的前瞻记忆测试评分仅在特发性 RBD 患者中较低, 而在 PD 患者中发现明显的前瞻记忆异常。除了特发性 RBD 患者的工作记忆外, 基于事件的前瞻记忆测试还与注意力、执行功能和即时记忆相关。前瞻记忆任务涉及 PD 患者的更多记忆功能, 因而得出患有特发性 RBD 的患者在情景记

[收稿日期] 2018-11-24

[基金项目] 浙江省中医药管理局资助项目 (2015ZA091)

[作者简介] 李婷 (1992-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗神经系统疾病。

[通信作者] 张丽萍, E-mail: zlp_hmx@163.com。

忆中受到损伤,这些任务与注意力、执行功能和即时记忆相关,前瞻记忆异常是特发性RBD的早期认知变化,应引起更多关注。目前,睡眠障碍中的快速眼动似乎是临床前驱标志物中特异性最强的,因此是鉴定未来疾病修复和神经保护治疗PD患者的最佳候选标志^[11]。

2 胃肠道症状

虽然PD患者中有一小部分是遗传造成,但大多数病例是散发性的。值得注意的是,PD患者的胃肠道症状可作为最终运动功能障碍的前驱症状^[12]。肠神经系统控制运动性的事实以及在肠壁中发现典型PD标准物之一的 α -突触核蛋白阳性沉积物使得肠神经系统成为研究的热门话题。PD中存在胃肠道症状的事实表明肠神经系统也可能受到影响。然而肠神经系统在PD中的实际作用或参与程度仍然难以捉摸。胃肠道功能障碍包括胃运动障碍、便秘和厌食功能障碍,是PD早期常见的非运动症状,PD的进展包括多巴胺(DA)神经元的退行性丧失和黑质中 α -syn的聚集,它们都存在于PD患者的肠神经系统中^[13]。已有研究提出肠道炎症为疾病病理学的驱动因素,且粪便中炎症介质的评估可能鉴定有价值的早期生物标志物,Angelini M等^[14]通过多重免疫检测156名PD患者和110名正常人粪便分析物中免疫和血管生成相关蛋白,以检测与PD相关的炎症特征,发现PD组患者肠道疾病和消化问题的发生率高于对照组,直接比较患者和对照组中的粪便分析物水平显示患者粪便中血管内皮生长因子受体1、白细胞介素-1 α 和CXCL8升高,提示可通过检测粪便免疫因子水平来判断PD患者是否存在肠道炎症。

3 焦虑症

焦虑症是PD的常见非运动症状之一,属神经精神障碍,根据DSM-IV诊断标准,PD中焦虑症的患病率为25%,明显高于一般人群^[15]。虽然焦虑与PD有关,但焦虑症可以在运动症状出现前开始。焦虑波动被认为是非运动“关闭”现象^[16]。“关闭”现象是运动症状和体征的波动,常发生在PD的晚期,然而焦虑可能发生在疾病的前驱阶段。广泛性焦虑症是过度和持续的焦虑,损害日常生活,常伴有疲劳等身体症状。广泛性焦虑症的患病率为5%~10%,焦虑通常与严重抑郁共存^[17],且伴有抑郁的广泛性焦虑症患者预后比单独的焦虑或抑郁更差。焦虑与运动障碍密切相关,尤其是在休息期间。如果在休息期间出现焦虑症,针对休息期的药物可能有助于焦虑,但在大多数患者中,情绪状态与运动状态无关,使用抗抑郁药可有效对抗焦虑。一些学者建议使用五羟色胺再摄取抑制剂和苯二氮卓类药物治疗PD患者的焦虑^[18],但三环类抗抑郁药可能比五羟色胺再摄取抑制剂或选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂更有效,不推荐使用苯二氮卓类药物。DA代替疗法可能导致病情的发展和恶化,以及免疫和DA失调综合征,其病理生理学可能与基底神经节基底区域的异常DA能刺激有关,特别是通过黑质-中脑边缘通路^[19]。

4 感觉障碍

感觉障碍是PD患者常见的主要非运动症状,包括嗅觉障碍、视觉异常、疼痛等。嗅觉障碍存在于约90%的PD患者,检测晚年可能发展为PD风险高的人群中,检查嗅觉系统会是一种有效的筛查工具^[20]。PD流行病学研究表明暴露于某些环境毒素的人群其发病率显著增加,有学者从解剖上对PD嗅觉障碍的机制进行研究,发现嗅神经轴突通过筛板入颅,这个投射系统可有效的绕开血脑屏障,因此外源性物质可通过嗅觉器官入颅。如Prediger RDS等^[21]将1-甲基-4-苯基1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)给大鼠滴鼻,发现其可降低大鼠嗅球和黑质中酪氨酸羟化酶的表达,导致嗅球、前额皮质和纹状体中的多巴胺浓度显著降低,此研究表明嗅觉系统可作为一种特殊的传输途径,将神经毒素等转运到中枢神经系统。目前临床中尚无有效的办法治疗嗅觉障碍,治疗上常给予DA受体激动剂改善症状,或对PD患者进行嗅觉训练来帮助其恢复^[22]。

5 小结

综上,PD发病早期和多巴胺治疗前,非运动症状对患者的影响较运动症状更大,其发病机制不明确且相互影响,已成为近几年来临床研究热点。早期危险因素评估并采取积极治疗措施进行干预,对病情的缓解以及改善患者生活质量都有重要的意义,因此对于PD非运动症状的发病机制这一领域值得进行更加深入的探索和研究。对于中药治疗PD的有效成分的现代药理研究也取得了巨大进步,希望能早日研制出缓解PD各类临床症状的新药,以提高患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] POEWE W, SEPPI K, TANNER C M, et al. Parkinson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 14(3): 170-183.
- [2] 魏丹, 刘金玲, 薛龙星, 等. 帕金森病感觉障碍研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(4): 456-459.
- [3] SHI J, TIAN J, LI T, et al. Efficacy and safety of SQJZ herbal mixtures on non-motor symptoms in Parkinson disease patients: Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(7): 824-831.
- [4] HATANO T, HATTORI N, KAWANABE T, et al. An exploratory study of the efficacy and safety of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *Neural Transm(Vienna)*, 2014, 121(12): 275-281.
- [5] 张世正, 陈新新, 宋成城, 等. 帕金森病神经精神症状及其相关非药物疗法应用概况[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(2): 164-167.
- [6] KURTIS M M, RODRIGUEZ-BLAZQUEZ C, MARTINEZ-MARTIN P, et al. Relationship between sleep disorders and

- other non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(5): 1152-1157.
- [7] BOLITHO S J, NAISMITH S L. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(3): 342-347.
- [8] GUO T, GUAN X J, ZENG Q L, et al. Alterations of brain structural network in Parkinson's disease with and without rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 334-338.
- [9] HÖGL B, ARNULF I, COMELLA C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(16): 2704-2716.
- [10] LI X D, WANG K, JIA S H, et al. The prospective memory of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder [J]. *Sleep Med*, 2018, 47: 19-24.
- [11] SKORVANEK M, FEKETEVOVA E, KURTIS M M, et al. Accuracy of rating scales and clinical measures for screening of rapid eye movement sleep behavior disorder and for predicting conversion to Parkinson's disease and other synucleinopathies[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 376-382.
- [12] OHAYON M M, VITIELLO M V. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature [J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16(4): 283-295.
- [13] BHALSING K, SURESH K, MUTHANE U B, et al. Prevalence and profile of Restless Legs Syndrome in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders: a case control study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(4): 426-430.
- [14] ANGELINI M, NEGROTTI A, MARCHESIE, et al. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2): 286-288.
- [15] 程志清, 黄建平, 朱文宗, 等. 帕金森病伴不宁腿综合征的研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(2): 196-201.
- [16] CHEN Y, SHAO Q H, YUAN Y H, et al. Prion-like propagation of α -synuclein in the gut-brain axis[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 140(7): 341-346.
- [17] HOUSER M C, CHANG J J, FACTOR S A, et al. Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5): 793-804.
- [18] DISSANAYAKA N N, SELLBACH A, MATHESON S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(7): 838-845.
- [19] SAWADA H, UMEMURA A, KOHSAKA M, et al. Pharmacological interventions for anxiety in Parkinson's disease sufferers[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(10): 1071-1076.
- [20] ROSS G W, PETROVITCH H, ABBOTT R D, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(2): 167-173.
- [21] PREDIGER R D S, BATISTA L C, MEDEIROS R, et al. The risks in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(2): 391-403.
- [22] KNUDSEN K, FLENSBORG DAMHOLDT M, MOURIDSEN K, et al. Olfactory function in Parkinson's disease-effects of training[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(6): 395-400.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)