

帕金森病伴抑郁的诊治分析

杨永秀¹, 潘冰²

[摘要] 抑郁是帕金森病患者常见的精神症状,是影响帕金森病患者生活质量、增加致残率的重要因素。然而,由于重叠症状的存在以及认知功能的损害,对帕金森病伴抑郁做出正确的诊断还存在一定的困难,一些抑郁量表已被用来帮助诊断。三环类抗抑郁药以及新一代抗抑郁药,包括 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂,5-HT、去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂,选择性 NE 再摄取抑制剂已被用于改善帕金森病患者的抑郁症状并显示出一定的疗效,多巴胺受体激动剂也具有一定的抗抑郁作用。

[关键词] 帕金森病;抑郁;抑郁量表;抗抑郁药;综述

Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease Following Depression(review) YANG Yong-xiu, PAN Bing. Rehabilitation Center for Elderly, the 7th Hangzhou People's Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China

Abstract: Depression is a common comorbid condition in Parkinson's disease (PD) and a major contributor to poor quality of life and disability. However, depression can be difficult to assess in patients with PD due to overlapping symptoms and difficulties in the assessment of depression in cognitively impaired patients, several rating scales have been used to assess depression in PD. Tricyclic and new selective antidepressants including serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, selective noradrenaline reuptake inhibitors appear to be effective in treating depression in PD. Clinical investigation indicate antidepressive effects in PD.

Key words: parkinson's disease; depression; depression rating scale; antidepressants; review

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2009)06-0545-03

[本文著录格式] 杨永秀,潘冰.帕金森病伴抑郁的诊治分析[J].中国康复理论与实践,2009,15(6):545—547.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性退行性中枢神经系统疾病,除表现为运动障碍之外还可以表现出精神症状。抑郁是最常见的精神症状^[1],会影响 PD 患者的生活质量、损害认知功能以及增加家属的负担^[2]。因此,正确评估及治疗抑郁十分重要。

1 发病率

PD 患者抑郁的发病率报道差异很大,范围是 2.7%~90%^[3]。一个原因是采用不同的诊断标准。若采用 ICD-10 及 DSM-IV 半结构式诊断问卷,PD 中抑郁的发生率是 20%~40%,其中约一半可以达到重症抑郁(MDD)的诊断标准,其余的一半可诊断为心境恶劣、轻微抑郁、情感缺乏^[4]。另一个原因是样本的来源不同。在研究机构中调查,抑郁发病率是 40%~50%,而当以社区为背景时这一比例低于 10%^[1]。另外不同的国家发病率也会有差别。挪威帕金森患者中抑郁的发生率是 7.5%^[1],对中国四大城市综合医院调查的结果是 24.1%^[5]。

2 PD 伴抑郁的诊断

PD 患者抑郁诊断的金标准是 DSM-IV 关于抑郁发作的定义。该标准指出患者表现为持续的心境低落、兴趣缺乏或快感缺失至少 2 周,同时满足 5 条其他的症状:包括体重及食欲变化、失眠或睡眠过多、精神运动性迟滞或激越、疲乏或精力不济、无用感、自责或

自罪、注意力不集中、犹豫不决、反复出现做人没意思的想法或消极意念,但要排除躯体所致的抑郁。

然而,对 PD 患者的抑郁做出正确的诊断存在一定的难度。首先,抑郁和 PD 的症状常重叠存在。PD 可以像抑郁患者一样出现乏力、反应迟钝、食欲下降、体重下降、睡眠障碍等躯体症状以及兴趣下降、焦虑、恐惧等精神症状。抑郁伴有精神病性症状时很难确定是多巴胺或抗胆碱能药物副作用还是抑郁本身的症状^[6]。另外,30%~40%的 PD 患者有某种程度上的认知功能损害,即所谓的痴呆,这就增加诊断的难度^[2]。其次,PD 患者“开关”现象也会干扰抑郁的诊断。患者在“开期”症状突然缓解,表现为多动;在“关期”时表现为运动迟缓,此时更难区分这究竟是 PD 本身的症状还是抑郁的表现。

科学研究以及临床工作中,尤其是进行流行病学调查时 DSM-IV 并不十分适合。一些抑郁量表则可以提供有用的帮助,一个好的量表要包括 DSM-IV 关于抑郁发作的所有症状,又能帮助排除 PD 与抑郁相重叠的症状,避免过度诊断。目前常用的抑郁量表有汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、蒙哥马利抑郁量表(MADRS)、Beck 抑郁自评量表(BDI)、老年患者抑郁自评量表(GDS)、Zung 抑郁症状自评量表(SDS)。每个量表必须有一个合适的界值分。作为从 PD 患者中筛选抑郁的工具而言,其界值应具有较高的敏感度及负性预测值。作为诊断抑郁症的工具,界值应具有较高的敏感度及特异度,以使诊断的准确度最大化^[2]。

HAMD 在临床上被广泛用于评估抑郁的严重程

作者单位:1. 浙江省杭州市第七人民医院老年康复中心,浙江杭州市 310013;2. 浙江大学附属第二医院精神科,浙江杭州市 310009。
作者简介:杨永秀(1971-),女,山东临沂市人,硕士研究生,主治医师,主要从事:神经精神疾病的神经影像学研究。

度,经过适当培训的专业人员很容易达成较好的一致性。在 PD 患者中取 15/16^[7] 或 13/14^[8] 作为诊断 MDD 的界值具有较高的敏感度、特异度、正性及负性预测值,尤适用于评估治疗过程中的抑郁程度变化。该量表对于认知功能损害的患者也有一定的效用。然而该量表包括较多的躯体症状,其中 60% 条目可以出现在 PD 患者中,因此作为筛选工具并不十分适合。

MADRS 是一种观察式量表,要求评估者具备一定的临床经验,除精神运动性迟滞、植物神经功能紊乱外,几乎涵盖所有 DSM-IV 中关于抑郁的症状,主要被用于评估治疗过程中患者抑郁严重程度的变化,也可被用于轻到中度认知功能损害的老年患者。Leentjens 指出,在 PD 患者中取 14/15 作为筛选抑郁的界值具有较高的敏感度及负性预测值,选 17/18 分作为诊断标准具有较高的特异度及正性预测值^[2]。

BDI 是临床上常用的自评量表,在 PD 患者中被广泛用来筛选抑郁患者,也可用来评估抑郁的严重程度,对于严重认知功能损害的患者也有效。常常用 8/9 作为筛选界值,16/17 作为诊断界值^[2]。最近有研究认为,13/14 是一个理想的诊断界值,具有较高的敏感度及特异度^[9]。

GDS 适用于 55 岁以上的老年人,对轻、中度认知功能损害的患者也适用。它侧重于精神心理症状及对社会功能的影响,其条目不包括躯体症状。这就避免与躯体疾病的症状相重叠。它的信度及内部一致性较高,有 15 项及 30 项 2 个版本及电话问卷。该量表在 PD 患者中应用较少。对于 GDS-15,Weintraub 指出,对于 75 岁以下的 PD 患者,选 4/5 作为筛选界值,75 岁以上的患者选 5/6 作为筛选界值具有较高的敏感度及特异度^[1]。对于 GDS-30,选 9/10 为界值,与金标准 DSM-IV 相比具有较高的区分效度^[2]。

SDS 是一种症状自评量表,包括抑郁的躯体及精神症状。在临床研究中 SDS 常作为筛选量表,用来评估抑郁的严重程度,但在 PD 患者中其界值尚未确定,有待大规模研究证明其在 PD 患者中的效度。

3 PD 伴抑郁的治疗

大多数 PD 伴抑郁的患者并未得到治疗或治疗不充分。这些患者的致残率较高,对医疗资源的消耗较大^[11]。然而,少有治疗 PD 伴抑郁的大规模随机双盲安慰剂对照实验,目前知道的证据是三环类抗抑郁药(TCAs),5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs),5-HT、去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRI)、选择性 NE 再摄取抑制剂(NRI)、多巴胺受体激动剂有一定抗抑郁作用。

关于 TCAs 在 PD 患者中的应用资料相对匮乏。早在上世纪 60 年代,有随机双盲对照实验提示米帕

明、地昔帕明可以降低患者 BDI 分数及改善运动障碍^[1]。Devos 对 48 例未合并痴呆的 PD 伴 MDD 患者随机给予地昔帕明、西酞普兰或安慰剂,14 d 后地昔帕明明显降低 MADRS 总分(优于西酞普兰或安慰剂),30 d 后两种抗抑郁药均显著降低 MADRS 评分^[12]。这一随机双盲安慰剂对照实验表明,对于 PD 伴 MDD 患者,地昔帕明短期疗效优于 SSRIs,但副作用较多。TCAs 可以加重 PD 患者体位性低血压、延长 Q-T 间期,其抗胆碱能作用可加重认知功能损害,引起便秘、口干等,因此,TCAs 应从小剂量开始,并随访心电图,对伴有心血管疾病的患者尽量避免使用,对老年患者尤其如此^[6]。

相比之下,SSRIs 副作用较少且耐受性好。Weintraub 指出,对于 PD 伴抑郁患者应首选 SSRIs,并用足剂量以使其抗抑郁作用最大化^[11]。目前临床试验并未能证明一种 SSRI 类药物优于另一种,但西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林三种药物因其药物相互作用较少,可以较好地用于 PD 患者。有推测 SSRIs 可以提高中缝核 5-HT 水平,降低黑质通路的多巴胺水平,引起锥体外系副作用,加重 PD 的运动障碍^[1],但这一结果尚存在争议。Weintraub 对 14 例 PD 伴 MDD 的患者进行为期 12 周的开放性试验,起始剂量给予艾司西酞普兰 10 mg/d,4 周后可根据患者的耐受程度及疗效增加到 20 mg/d,试验结束后患者 HAMD 平均降低 7.5 分,HAMA 平均降低 2.7 分,50% 的患者有效,患者的运动障碍并未加重^[13]。Angello 对 62 例非痴呆的 PD 患者随机给予西酞普兰、氟西汀、伏氟沙明、舍曲林,6 周后未发现患者的 UPDRS(统一帕金森病量表)评分有明显变化^[6]。

对 SSRIs 效果欠佳的患者可以换用非 SSRIs 类抗抑郁药物,如 SNRI、NRI 类等。例如 Hashi 报道 2 例用 SSRI 无效的患者换用米那普仑(SNRI 类)而达到临床痊愈^[14]。Pintor 等对 17 例 PD 伴 MDD 的患者给予选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂瑞波西汀,4 个月,患者 HAMD 从治疗前的 (16.76 ± 2.68) 降到 (5.85 ± 2.42) ($P < 0.002$),而 UPDRS 评分从 (18.18 ± 2.6) 变为 (18.25 ± 2.4) ($P = 0.8$)^[15]。这说明瑞波西汀可以有效的改善患者抑郁症状,并没有加重 PD 患者的运动障碍。

少量临床数据表明多巴胺受体激动剂有抗抑郁作用,目前研究较多的是普拉克索。有假说认为,涉及奖赏系统的中脑边缘系统的多巴胺能神经元变性,会导致患者出现抑郁。普拉克索是一种非麦角类中枢多巴胺 D2/D3 受体激动剂,可以作用于中脑边缘系统及其他脑区的 D3 受体,并可能通过参与上调抗细胞凋亡蛋白 Bcl-2 而发挥神经保护作用,影响神经元的可塑性从

而达到抗抑郁效果及改善 PD 患者运动症状^[16]。它在疾病早期可单独用于治疗 PD,在晚期可联合左旋多巴。Lemke 对 657 例 PD 伴抑郁的患者给予普拉克索进行为期 9 周的多中心研究,治疗前轻度抑郁患者占 47%,中到重度患者占 22%,试验结束后,轻度抑郁患者占 37.6%,中到重度患者下降到 6.8%,短期帕金森量表(SPES)的运动因子分从 (16.17 ± 6.88) 下降到 (9.93 ± 6.07) ,左旋多巴的平均剂量从 (372.3 ± 125) mg/d 下降到 (344.3 ± 105) mg/d^[16]。这说明它不仅可以改善抑郁和帕金森症状,而且可以减少左旋多巴的用量,因此有望成为 PD 伴抑郁的一线用药。但较大规模的回顾性研究^[17]提示普拉克索有较严重的 3 个罕见副作用,分别是发作性睡眠(sleep attacks,发生在 PD 患者中)、强迫行为及病理性赌博(在 PD 及不宁腿综合征患者中发生)、诱发精神病性症状(在神经以及精神疾病的患者中出现),在临床的应用中需要引起注意。

4 结语

抑郁是 PD 患者常见的精神症状,是影响 PD 患者生活质量的首要因素。对于 PD 伴抑郁做出正确的诊断存在一定的难度,抑郁量表可以用来帮助筛选、诊断及评估抑郁的严重程度。对于 PD 伴抑郁的患者是否给予抗抑郁药尚无统一定论,一个荟萃分析^[11]结果表明抗抑郁药所起的作用与安慰剂相当。Kanda^[18]总结抑郁与 PD 关系的 3 种模式:①共病:这种患者不论 PD 的严重程度如何,必须使用抗抑郁药;②由 PD 引起社会功能下降从而出现反应性抑郁:针对这类病例,可治疗帕金森症状,PD 症状好转后抑郁情绪也会减轻;③神经病理性改变(如黑质等部分神经元缺失):对于这类患者,只有改变其神经病理变化,否则任何抗抑郁药或抗帕金森药物均无效。因此对于 PD 伴抑郁患者,临床医生首先需要判定患者抑郁的原因及严重程度,然后决定是否需要给予抗抑郁药以及选择何种抗抑郁药。有不少开放性试验建议首选 SSRIs,疗效欠佳的患者可换用 TCAs、SNRI、NRI 等,也可以加用多巴胺受体激动剂、联合心理治疗等。对于难治性抑郁患者,可以选择电休克疗法(ECT),它不会引起 PD 患者锥体外系副作用,甚至可以提高患者的运动功能。

[参考文献]

- [1] McDonald WM, Richard HI, Delong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(3):363-375.
- [2] Kalbe E, Calabrese P, Kohn N, et al. Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 14(2): 93-101.
- [3] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's dis-

ease[J]. Mov Disord, 2008, 23(2):183-189; quiz 313.

- [4] Mimura M. Depression and apathy in Parkinson disease[J]. Brain Nerve, 2007, 59(9):935-942.
- [5] Fu CW, Xu B, Zhan SY, et al. A cross-sectional study on the prevalence of depressive and/or anxiety symptoms in neurological patients from four cities in China[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2006, 27(9): 803-807.
- [6] Sawabini KA, Watts RL. Treatment of depression in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2004, Suppl 1:S37-41.
- [7] Naarding P, Leentjens AFG, van Kooten F, et al. Disease-specific properties of the Hamilton Rating Scale for depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002, 14:329-334.
- [8] Leentjens AF, Verhey FRJ, Lousberg R, et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg Depression Rating Scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2000, 15: 644-649.
- [9] Visser M, Leentjens AF, Marinus J, et al. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21:668-672.
- [10] Weintraub D, Saboe K, Stern MB. Effect of age on geriatric depression scale performance in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(9):1331-1335.
- [11] Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease-Part 3: Neuropsychiatric symptoms[J]. Am J Manag Care, 2008, 14(2 Suppl):S59-69.
- [12] Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Mov Disord, 2008, 23(6):850-857.
- [13] Weintraub D, Taraborelli D, Morales KH, et al. Escitalopram for major depression in Parkinson's disease: an open-label, flexible-dosage study [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2006, 18(3):377-383.
- [14] Takahashi H, Kamata M, Yoshida K, et al. Remarkable effect of milnacipran, a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI), on depressive symptoms in patients with Parkinson's disease who have insufficient response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): two case reports [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(2):351-353.
- [15] Pintor L, Baillès E, Valdeoriola F, et al. Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with a major depressive episode[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2006, 28(1):59-64.
- [16] Lemke MR, Brecht HM, Koester J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 248(1-2):266-270.
- [17] Aiken CB. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(8): 1230-1236.
- [18] Kanda F, Oishi K, Sekiguchi K, et al. Characteristics of depression in Parkinson's disease: evaluating with Zung's Self-Rating Depression Scale [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 14(1):19-23.

(收稿日期:2009-02-19)