

帕金森病的非运动症状

贾树红,陈海波

[摘要] 最初认为帕金森病是单纯累及锥体外系的运动障碍性疾病,但是非运动症状如神经精神症状、自主神经功能障碍、睡眠障碍、嗅觉障碍等也很常见。这些非运动症状通常被误诊或没有给予足够的重视。本文介绍帕金森病的非运动症状的表现、相关因素、发病机制及治疗。

[关键词] 帕金森病;非运动症状;综述

Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease(review) JIA Shu-hong, CHEN Hai-bo. *Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China*

Abstract: Parkinson's disease was primarily considered to be a movement disorder affecting only the extrapyramidal system. Although the non-motor symptoms such as neuropsychiatric symptoms, dysautonomia, sleep disturbances and olfactory dysfunction, etc., were also common, they were often misdiagnosed or neglected. This paper would review the manifestation, relevant factors, pathogenesis and treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; non-motor symptoms; review

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2009)07-0635-03

[本文著录格式] 贾树红,陈海波. 帕金森病的非运动症状[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(7): 635—637.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以运动迟缓(bradykinesia)、强直(rigidity)、静止性震颤(tremor at rest)和姿势平衡障碍(postural instability)为主的运动障碍疾病^[1]。近年来,越来越多的学者在临床工作中发现,PD患者同时还受许多非运动症状(non-motor symptoms, NMS)的困扰,这些症状严重影响患者的生活质量。NMS主要包括抑郁、痴呆、睡眠障碍、自主神经功能障碍、嗅觉减退等(表1)^[2]。在悉尼一项长达15~18年的随访研究显示,对左旋多巴治疗无效的NMS是导致患者致残的主要原因^[3]。所以,尽早发现这些症状并给予有效的治疗对提高患者的生活质量十分关键。

1 非运动症状的发病机制

传统观点认为,PD的发病是由于黑质的多巴胺能神经元退行性变引起。Braak等提出,将PD的病理过程分为6期^[4]: Braak 1期代表嗅球以及前部嗅神经核的变性,临床上可出现嗅觉障碍; Braak 2期退行性变逐渐进展累及低位脑干,包括舌咽神经及迷走神经运动核、中间网状结构、中缝核、巨细胞网状核以及蓝斑-蓝斑下核复合体,延髓的核团如迷走神经背核、疑核、延髓腹外侧核、腹内侧核等的退行性变与自主神经功能障碍有关;中缝核、蓝斑及脑桥脚核等的变性会导致睡眠-觉醒环路功能障碍,从而出现睡眠障碍; Braak 1期和2期属于PD的临床前期;典型的震颤、强直、运动迟缓等运动三联征出现于Braak 3期和4期,此时,病变已累及到黑质、中脑深部核团及前部脑干(颞叶内侧皮质及原脑皮质),PD的临床诊断通常也在此期; Braak 5期和6期边缘系统以及新皮层出现Lewy小体^[5], 此期患者可能出现抑郁、认知损害、视幻觉等神经精神方面症状。但是, Braak分期仍有待进一步证实。

2 神经精神症状(neuropsychiatric symptoms)

2.1 抑郁(depression) PD伴发抑郁的发病率报道不一致,大约10%~45%,这可能与所应用的诊断标准不一致有关^[6]。大部分患者表现为轻度抑郁和恶劣心境^[7];少动强直型患者伴发抑郁的比率比震颤型要高,发病年龄越早抑郁的发病率也越

高^[8]。有人认为PD伴发抑郁与原发性抑郁相比,前者更容易出现焦虑、悲观、罪恶感和自责则较少出现,有自杀想法但很少实施。

目前还没有系统的研究来评价抗抑郁药物对PD伴发抑郁的疗效。选择性5-羟色胺重吸收抑制剂(SSRI)类药物由于副作用少、容易耐受而作为首选。但有少数研究表明,SSRI类药物可能加重PD的运动症状。电休克疗法可用于药物难治性抑郁,并且可以同时改善运动症状。普拉克索是一种新型的多巴胺D₃受体激动剂,有多项研究表明,普拉克索可以改善PD伴发的抑郁、情感缺乏、双相障碍等^[9]。

2.2 焦虑(anxiety) 焦虑障碍在PD患者发病率可达到40%^[9]。PD患者的焦虑障碍通常表现为惊恐发作、广泛性焦虑障碍和社交恐惧症,并且经常与抑郁症状并存。焦虑和抑郁障碍在出现运动症状波动和左侧肢体患病的患者更易出现^[10]。

2.3 淡漠(apathy) 淡漠目前已被确定为PD的一个特征性症状,独立于抑郁、嗜睡和疲乏^[11]。PD患者与残疾程度相匹配的骨关节病患者相比,更容易出现淡漠,这提示PD患者存在脑内的神经退行性变。睾酮缺乏被认为是引起淡漠、乏力、性功能障碍及抑郁的原因^[12]。

2.4 精神症状(psychiatric symptoms) PD患者约有1/3伴发精神症状,最突出的症状是幻觉和妄想,其中视幻觉可达到40%^[8]。其他的症状还包括偏执、欣快、攻击行为、退缩和缄默。PD患者的视幻觉通常是刻板的,典型的图像是人物,幻觉在夜间更容易出现。所有用于治疗PD的药物都有诱发视幻觉的潜在危险^[13],多巴胺受体激动剂可能更易诱发。Williams等通过尸检证实,视幻觉与Lewy小体有明确的相关性,那些脑内未发现Lewy小体的PD患者生前不伴有视幻觉^[14]。视幻觉是PD患者出现痴呆的先兆。

PD伴发精神症状的治疗主要是在保证患者基本活动能力的情况下尽可能减少抗PD药物的应用;如果精神症状仍没有缓解,再加用抗精神病药物^[15]。氯氮平对改善精神症状有效^[8],但有潜在导致粒细胞减少的副作用。利培酮和奥氮平被证实会加重PD运动症状,对改善精神症状有效。

2.5 谵妄状态(delirium) 谵妄出现于痴呆的早期,或由于合并有感染,或由于多巴胺能药物所诱发^[16]。突然停用抗PD药

作者单位:卫生部北京医院神经内科,北京市 100730。作者简介:贾树红(1983-),女,北京市人,博士,医师,主要研究方向:帕金森病。通讯作者:陈海波。

物而引起的恶性综合征也可能与谵妄有关。

表 1 PD 的非运动症状

神经精神症状
抑郁,焦虑,冷淡
情感缺乏
注意障碍
幻觉,错觉,妄想
痴呆
强迫行为(通常是药物所致),重复行为
糊涂
谵妄(可能为药物所致)
惊恐发作
睡眠障碍
不安腿以及周期性肢体运动障碍
快速动眼睡眠期(REM)行为障碍以及 REM 失张力
非 REM 睡眠相关运动障碍
白天睡眠过多
多梦,梦境逼真
失眠
睡眠呼吸困难
自主神经功能障碍
膀胱功能障碍
尿频,尿急
夜尿增多
多汗
体位性低血压
摔倒
衣架样疼痛
性功能障碍
性欲亢进(倾向于药物所致)
勃起障碍
眼干(口干)
胃肠道症状(与自主神经功能障碍有重叠)
流涎
味觉缺失
吞咽困难以及呛咳
反流,呕吐
恶心
便秘
便不尽感
便失禁
感觉障碍
疼痛
感觉异常
嗅觉障碍
其他症状
疲乏
复视
视物模糊
皮脂溢
体重减轻
体重增加(可能药物所致)

2.6 认知障碍(cognitive impairment) Hely 等在长达 15~18 年的对 PD 患者的随访研究中指出,PD 患者出现认知障碍的比例高达 40%^[3]。帕金森痴呆(PD dementia,PDD)是以皮质下功能障碍为主,又称执行功能障碍综合征^[17],表现为记忆障碍、思维迟钝、视空间障碍、定向障碍及执行功能障碍。Katai 等研究发现,PD 患者基于事件的前瞻性记忆受损^[18]。发病年龄晚、有痴呆家族史、严重的锥体外系症状、教育水平低、服用左旋多巴

后出现精神症状(视幻觉)等为 PDD 的危险因素^[17]。抑郁、性别以及病程长短与痴呆无明显相关。

Emre 等^[19]在 2005 年进行一项针对 390 例 PDD 患者的药物临床研究,结果显示,与阿尔茨海默病相比,卡巴拉汀对 PDD 的疗效相当甚至更胜一筹,而且不加重 PD 运动症状。

3 自主神经功能障碍(dysautonomia)

一项针对 141 例 PD 患者的研究显示,PD 患者体位性低血压、便秘、膀胱功能障碍、勃起障碍和多汗的症状明显高于对照组^[20]。通过心肌间碘苯胍(MIBG)显像可以肯定,PD 患者的心脏交感神经支配减少,而多系统萎缩(MSA)患者的心脏交感神经支配是正常的^[21]。进一步证明 PD 不只是黑质纹状体系统多巴胺能神经元丢失导致的运动障碍疾病。

3.1 心血管症状(cardiovascular dysfunction) PD 患者大约 20%~50%会出现体位性低血压,症状表现为体位改变后出现全身乏力、头昏、思维迟钝甚至晕厥^[22]。闷热、饱餐、酒精、运动、增加胸内压的动作(如排便、咳嗽)以及药物(如扩血管药)均可以加重体位性低血压。

3.2 胃肠道症状(gastrointestinal dysfunction) 吞咽困难在 PD 患者不少见,是由于唇、咽喉、食道括约肌运动功能减退导致,多巴胺能药物可能部分改善症状^[9]。吞咽减少会导致流涎,可试用抗胆碱药以及肉毒素封闭唾液腺。研究发现,大约 70%的 PD 患者的胃肠运动机能减退,从而导致一系列的症 状,如早饱、厌食、腹胀、恶心呕吐、便秘等^[23]。治疗 PD 的各种药物也可能加重胃肠道的症状。便秘是 PD 最常见的非运动症状之一,甚至可能出现于 PD 之前。Abbott 等对 7000 例男性的排便习惯进行 24 年的随访研究,发现原发性便秘(大便次数少于每天 1 次)的男性 10 年后患 PD 的比例是正常人的 3 倍^[24]。肛门直肠的肌肉运动不协调会导致里急后重和便不尽感,缓泻剂有时反而会加重症状。

3.3 泌尿生殖系统症状(urogenital dysfunction) 尿路刺激性症状,如尿频、尿急、尿失禁在 PD 患者发生率为 57%~83%^[25]。尿动力学检查发现与逼尿肌的高反应性有关。尿路梗阻症状,如排尿延迟、尿线无力等个别报道发生率为 17%~27%。与 PD 所致的逼尿肌收缩功能障碍及可能合并前列腺增生、膀胱颈部纤维组织增生有关。性功能障碍在 PD 患者也很常见,可能与抑郁、躯体运动障碍以及自主神经功能障碍有关^[26],也有报道睾酮水平下降也是原因之一^[12]。性功能障碍主要表现为性冷淡、勃起障碍、快感缺失;也有性功能异常亢进,主要与多巴胺能药物治疗有关。

3.4 体温调节功能障碍(thermoregulatory dysfunction) 在 PD 患者,体温调节异常可表现为对热和冷的不耐受,头颈部汗液分泌异常增多而双下肢皮肤干燥^[27]。在疾病的中晚期表现更加明显,排汗异常在“关”期易出现。

4 睡眠障碍(sleep disturbances)

几乎所有的 PD 患者都有睡眠障碍并且在疾病的早期就会出现^[28]。PD 的一些 NMS 如夜尿增多、尿频尿急、不安腿综合征及严重的运动障碍导致翻身困难、持续震颤等都会影响睡眠。几乎所有用于治疗 PD 的药物也会影响夜间睡眠。通过多导睡眠监测发现:PD 患者慢波睡眠、REM 睡眠比例、NREM 睡眠 3 期和 4 期、总睡眠时间、睡眠潜伏期及睡眠效率均减少^[29]。4.1 REM 睡眠行为障碍(REM sleep behaviour disorder, RBD) RBD 指在 REM 睡眠期间,患者的肌张力减低,从而无意识地通过躯体动作来反映梦境,这些梦境通常是很生动的或者噩梦^[30]。与患者同屋的人经常主诉患者说梦话(对话、大叫、恐吓)和舞动肢体(肢体抽动、坠床、打人)。与便秘和嗅觉障碍一样,RBD 也可以出现于 PD 运动症状之前。

4.2 白天过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS) EDS 以及发作性睡眠困扰着大约 50% 的 PD 患者,并且这可能也是 PD 的临床前兆之一^[31]。在 Frucht 等报道 8 例服用多巴胺能药物的 PD 患者在驾驶过程中由于突发的睡眠而出现交通意外^[32]之后,人们开始关注多巴胺能药物的镇静以及导致睡眠发作的副作用。应用多导睡眠监测发现,有睡眠发作的患者从清醒到进入 2 期睡眠仅经过数秒钟^[31]。

4.3 不安腿综合征(restless legs syndrome, RLS) Ondo 等报道,RLS 在 PD 患者的发生率高于对照组^[33]。RLS 表现为安静状态下患者自觉肢体有不舒服的感觉而被迫活动肢体来缓解不适感。有 68% 的 RLS 患者发病之前就确诊 PD。

4.4 睡眠呼吸暂停(sleep apnea) 中枢性与梗阻性的睡眠呼吸暂停在 PD 患者均有报道,并且发生率要高于对照组^[34]。睡眠呼吸暂停可能与某些 PD 患者的清晨死亡有关系。

5 感觉障碍(sensory symptoms)

5.1 嗅觉障碍(olfactory disturbance) Doty 等报道,大约 90% 的 PD 患者出现嗅觉障碍^[35]。PD 患者的嗅觉功能障碍与临床分型无明显相关。Ross 等人在 1991 年~1996 年对 2263 位老年人进行嗅觉监测发现,嗅觉减退与患 PD 具有相关性^[36],证实 Braak 1 期的理论,确定嗅觉障碍是 PD 的早期表现。

5.2 疼痛(pain) Tinazzi 等在对 117 名 PD 患者疼痛情况进行调查发现,骨骼肌疼痛的发生率为 19%,根性疼痛的发生率为 3%,运动障碍性疼痛的发生率为 37%,有时运动障碍性疼痛能成为运动障碍的先兆^[37]。肩部或肢体疼痛的发生率为 37%。口腔痛与生殖器疼痛也有少量报道。

6 皮肤改变(skin changes)

PD 患者常见的皮肤表现是出油和真菌感染导致的脂溢性皮炎^[8]。出油使皮肤更易感染真菌,所以两者出现于皮肤相同的部位,如前额、面颊和下颌等。皮肤出现红斑、鳞屑,头皮屑也增多。

7 结论

目前大部分 PD 患者的治疗主要是针对 PD 的运动症状,但是 PD 的非运动症状也很普遍,并且影响患者的生活质量,应当引起广大临床医师的重视并予以有效地治疗和宣教。另外,对于嗅觉障碍和 RBD 等的早期识别也可以为 PD 的诊断提供帮助。

【参考文献】

- [1] Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study[J]. *Neurology*, 1992, 42: 1142-1146.
- [2] Chaudhuri KR. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5: 275-283.
- [3] Hely MA. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years[J]. *Mov Disord*, 2005, 20: 190-199.
- [4] Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24: 197-211.
- [5] Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 64: 1404-1410.
- [6] Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2002, 17: 445-454.
- [7] Zesiewicz TA, Gold M, Chari G, et al. Current issues in depression in Parkinson's disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1999, 7: 110-118.
- [8] Leora L, Borek MD, Melissa M, et al. Non-motor aspects of Parkinson's disease[J]. *CNS Spectr*, 2006, 11: 541-554.
- [9] Tjalf Z, Heinz R. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13: 323-332.

- [10] Fleming S. Left-sided Parkinson's disease is associated with greater anxiety and depression[J]. *Psychol Med*, 1991, 21: 629-638.
- [11] Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73: 636-642.
- [12] Okun MS, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the non motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59: 1750-1753.
- [13] Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy[J]. *Am J Psychiatry*, 1982, 139: 494-497.
- [14] Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 605-610.
- [15] Chou KL, Fernandez HH. Combating psychosis in Parkinson's disease: the use of antipsychotic drugs[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2006, 15: 339-349.
- [16] Kipps CM, Fung VSC, Grattan-Smith P, et al. Movement disorder emergencies[J]. *Mov Disord*, 2005, 20: 322-334.
- [17] Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, pathologic, and biochemical correlates[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1988, 1: 24-36.
- [18] Katai S, Maruyama T, Hashimoto T, et al. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 704-709.
- [19] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2509-2518.
- [20] Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life[J]. *Clin Auton Res*, 2005, 15: 76-82.
- [21] Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2: 669-675.
- [22] Mathias CJ. Cardiovascular autonomic function in Parkinsonian patients[J]. *Clin Neurosci*, 1998, 5: 153-166.
- [23] Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2: 107-116.
- [24] Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and future risk of Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2001, 57: 456-462.
- [25] Fowler CJ. Urinary disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Funct Neurol*, 2001, 16: 277-282.
- [26] Wermuth L, Stenager E. Sexual problems in young patients with Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 1995, 91: 453-455.
- [27] Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome[J]. *Arch Neurol*, 1971, 24: 50-57.
- [28] Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management[J]. *Neurology*, 2003, 61(Suppl 3): S17-S23.
- [29] Poewe W, Hogl BE. Parkinson's disease and sleep[J]. *Curr Opin Neurol*, 2000, 13: 423-426.
- [30] Comella CL. Sleep disturbances in Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003, 3: 173-180.
- [31] Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD[J]. *Neurology*, 2002, 58: 341-346.
- [32] Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole[J]. *Neurology*, 1999, 52: 1908-1910.
- [33] Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless legs syndrome[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59: 421-424.
- [34] Maria B, Sophia S, Michalis M, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *Respir Med*, 2003, 97: 1151-1157.
- [35] Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, et al. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 138-142.
- [36] Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk of future Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63: 167-173.
- [37] Tinazzi M, Vesco DC, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 822-825.

(收稿日期: 2009-02-27)