

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.11.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.11.031>

帕金森病患者非运动症状的研究进展

陈苏毅 综述 张险平 审校

(安徽芜湖海螺医院神经内科, 安徽 芜湖 241003)

[摘要] 帕金森病(Parkinson's Disease, PD)除了典型的运动症状, 非运动症状主要包括嗅觉障碍、睡眠障碍、神经精神症状和自主神经功能症状等, 也给患者带来了严重影响。非运动症状机制复杂、发病时间不一、种类繁多。阐明非运动症状的病理生理机制、早期识别并治疗这些非运动症状有益于早期预防、早期诊断和及时治疗PD。

[关键词] 帕金森病; 非运动症状; 自主神经功能; 神经精神障碍; 认知功能障碍; 治疗

New progress of non-motor symptoms in Parkinson's disease

CHEN Suyi, ZHANG Xianping

(Department of Neurology, Anhui Wuhu Conch Hospital, Wuhu Anhui 241003, China)

Abstract Except for motor symptoms, non-motor symptoms (NMS), such as olfactory, sleep, neuropsychiatric autonomic dysfunctions, also have a great impact on the life of Parkinson's disease (PD) patients. The neuropathobiology mechanism of NMS is unclear up to now, the onset time of NMS are differ with a complicated classification. Clarify the pathophysiology, recognizing and treating NMS will facilitate early diagnosis and provide more effective preventive and therapeutic options of this devastating disease.

Keywords Parkinson's disease; non-motor symptoms; autonomic; neuropsychiatric symptoms; cognitive impairment; treatment

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种中老年人常见的神经系统退行性疾病, 目前认为PD存在多系统障碍, 除了静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势步态异常等典型的运动症状, 非运动症状(non-motor symptoms, NMS)对患者的社会功能和生活质量也造成了严重危害, 甚至超过运动症状的影响。早期识别和及时治疗这些非运动症状对及时诊断和改善PD患者生活质量非常重要。

1 PD患者NMS的现状

PD患者的NMS发生率很高, 一项1 072名PD患

者参与的研究发现, 98.6%的患者都存在NMS, 每个PD患者平均存在8~12个NMS^[1-2]。但是目前临床对于PD患者的NMS的关注度还不高, 一些NMS的发生早于运动症状, 甚至早于PD临床确诊20年或者更多, 并且随着疾病进展恶化。运动和非运动症状没有明显的性别差异, 但是在早期未治疗的PD患者中, 女性患者更易出现抑郁和认知障碍^[3]。

目前对于NMS的评估主要包括: 非运动症状评分(Non-Motor Symptoms Scale, NMSS)^[4]、运动障碍疾病学会-统一帕金森病评定量表(Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)^[5]、非运动症状问卷(non-

收稿日期 (Date of reception): 2015-08-20

通信作者 (Corresponding author): 张险平, Email: ahwhly009_1212@163.com

motor symptom questionnaire, NMSQuest)^[6]等。

2 PD患者NMS的病理生理基础

PD的病理变化的主要特征是黑质纹状体的多巴胺能(dopamine, DA)神经元变性、坏死以及残存的神经元内出现路易小体(Lewybody, LB)。

早期PD的运动症状和NMS都与多巴胺能黑质纹状体系统受损有关,而NMS还主要涉及5-羟色胺能和去甲肾上腺素能脑干区域、胆碱能额叶和脑干区域等。NMS与 α -突触核蛋白(α -synuclein, 路易小体的重要成分)分布异常有关,不仅局限于多巴胺能黑质纹状体系统(dopaminergic nigrostriatal system),还涉及中枢、自主、外周神经系统,视网膜^[7],交感和副交感神经,皮肤,唾液腺等其他器官。神经解剖学发现, LB病理开始于低位脑干、自主神经系统的中枢、外周部分和嗅球,逐渐影响间脑、基底前脑、内侧颞叶结构,最终到达新皮层^[8],临床上出现嗅觉、睡眠、运动和神经精神症状等,但 α -突触核蛋白的这些阶段分期是否与NMS的发生时间完全一致仍然存在争议。尽管NMS的发生存在不同机制,但是抗PD治疗也会影响NMS的发生,如冲动控制障碍和精神病^[9],年龄老化对NMS的发生也有关联^[10]。

3 PD患者NMS的临床表现

NMS出现于整个PD病程的所有阶段,从前驱期、疾病早期、疾病进展期,严重影响了PD患者生活质量。

3.1 嗅觉障碍

高达85%的PD患者存在嗅觉障碍,嗅觉障碍是PD常见的早期(临床前)特征之一,主要包括嗅觉减退和嗅觉丧失,机制可能是路易小体相关的 α -突触核蛋白病理影响了嗅球的神经元、神经突和相关嗅核。

3.2 昼夜节律受损(睡眠障碍)

PD患者昼夜节律受损多表现为:快速眼动睡眠障碍(rapid eye movement sleep disorder, RBD)、日间嗜睡、失眠和不宁腿综合症。睡眠障碍的发生多早于运动障碍出现,在PD的各个时期均可出现,其中RBD是PD早期生物标志物之一^[11]。接近50%的RBD患者可能进展为PD。RBD与脑干核在早

期(LB I~III期)受损有关,涉及GABA能、谷氨酸能和胆碱能系统。

3.3 自主神经功能

胃肠道症状,主要包括唾液分泌增加、吞咽障碍和便秘,它的发生也可能早于PD运动症状的前20年。 α -突触核蛋白病理影响自制控制区域,包括背侧迷走神经运动核、骶副交感神经核、肠神经系统、肾上腺髓质和胸脊髓交感神经节等。便秘对于诊断早期PD至关重要,通过常规结肠镜检查活检分析肠神经系统^[12]对于早期诊断PD、预测NMS和运动症状的进展是一个良好的方法。一项研究^[13]发现PD患者结肠突触核蛋白沉积在临床PD确诊前的2~5年就已经存在。前驱期PD患者泌尿生殖系统失调症状包括尿急、夜尿增多、尿潴留和男性功能障碍^[14],主要是因为外周自主神经系统受损引起。心血管系统障碍主要表现为直立性低血压、晕厥,主要由于心脏交感神经支配异常引起^[15],发生于PD早期和进展期。研究^[16]发现PD中心脏交感神经变性与嗅觉障碍同时发生,是PD临床前诊断的重要标记物。呼吸系统障碍有时表现为呼吸困难、喘鸣。在PD的晚期阶段,呼吸系统的变化包括呼吸体积减小、呼吸肌收缩的速度降低。研究认为这些改变是继发于姿势和骨关节变性,引起脊髓轴改变进而影响了呼吸行为^[17]。

3.4 感觉功能障碍

疼痛也是PD的NMS之一,早期位于脑干的疼痛控制系统受损引起^[18],随着疾病进展,可能是基底神经节的多巴胺系统失调引起^[18]。皮肤功能障碍主要表现为皮脂溢和汗腺分泌异常,可发生于PD的临床前期和早期,与皮神经的 α -突触核蛋白病理密切相关^[19]。

3.5 视力障碍

视力障碍主要表现是复视、视力模糊、阅读困难、眼睛干涩和幻觉。这些症状的发生涉及不同的视觉通路。视网膜内多巴胺突触活性改变,高级视觉通路障碍共同引起了PD和患者的视力障碍^[20]。

3.6 神经精神症状

神经精神症状主要有焦虑、抑郁、冲动、行为异常、视空间受损、执行缺陷综合征、冷漠、幻觉和认知障碍(痴呆)等。

30%的PD患者存在抑郁和焦虑,通常发生于疾病早期。确诊的PD患者有2.4倍发生抑郁的风险^[21]。情感障碍与5-羟色胺能通路异常有关,眶额叶皮层5-羟色胺能通路的灰质密度降低^[22],此外,PD患者早期中缝核也出现了路易小体,更加证实5-羟色胺能异常在PD患者抑郁障碍的作用^[23]。肾上腺素能和5-羟色胺能神经元的丢失引起PD患者焦虑的主要原因^[24]。

早期PD患者的认知障碍主要表现为注意力、执行功能、语言流畅性、视觉空间的领域的轻度受损。大约19%~36%的PD患者发生认知损害或者轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI),研究者使用新的诊断标准发现42.5% PD患者存在轻度认知功能障碍^[25]。

3.7 其他

除此以外,PD患者的NMS还可能包括头晕、疲劳写字过小症和耳聋等。

4 PD患者NMS的动物模型

根据PD不同的可能生理机制,研究者提出了不同种类动物模型。

4.1 药物诱导的胃肠道失调的啮齿类动物模型

胃肠道束的多巴胺异常是PD主要特点之一。

4.1.1 12-羟基多巴胺(6-OHDA)大鼠模型

6-OHDA处理的大鼠胃肠道的酪氨酸羟化酶和多巴胺转运体增加,而两者的mRNA降低^[26]。

4.1.2 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)小鼠模型

MPTP处理的小鼠,酪氨酸羟化酶表达明显降低,胃上皮细胞减少,多巴胺转运体没有明显改变。

4.1.3 鱼藤精模型

该模型大鼠表现出胃肠道失调,但是没有肠神经系统神经元的丢失^[27],肠路易小体的 α -突触核蛋白聚集增加^[28]。

4.2 基因动物模型

1)过表达野生型 α -突触核蛋白的转基因小鼠,也出现胃肠道功能失调和嗅觉障碍^[29]。表达突变型 α -突触核蛋白(人类SNCA基因的A53T或者A30P)的转基因小鼠模型在中枢神经系统改变之

前也出现了肠神经系统异常。2)囊泡单胺转运体T2(vesicular monoamine transporter e, VMA T2)缺乏的小鼠^[30],表现进展性纹状体多巴胺丢失,该模型小鼠表现出嗅觉障碍、胃排空障碍、睡眠节律改变、焦虑抑郁样行为。

5 PD患者NMS的治疗进展

目前PD的NMS的循证治疗还很局限,多采用基于5-羟色胺能、去甲肾上腺素能和多巴胺能的方法,未来对于NMS的治疗应更特异性针对PD的发病机制,采用综合的治疗方法。

2010年的美国神经病学年会(American Academy of Neurology, AAN)、2011年的运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)等认为PD的NMS治疗还是需要使用严格的标准,并且推荐循证治疗。

对于PD患者便秘症状,研究推荐使用等渗的聚乙二醇^[31],在治疗PD患者的肠功能失调时,应避免使用多巴胺受体阻滞剂类的止吐剂,如甲氧氯普胺和丙氯拉嗪。自主神经功能障碍,如体位性低血压,最常见的治疗是先开始非药理学干预,如增加液体摄入,继而使用药物治疗,如氟氢可的松、米多君、或吡哌美辛。最新研究^[32]表明,屈西多巴(droxidopa)一类去甲肾上腺素能的前提药物,能有效治疗神经源性直立性低血压。情感障碍,大多数研究者建议使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂作为一线治疗。抑郁症状建议选择去甲替林,地昔帕明,普拉克索,此外MDS建议避免使用奈法唑酮^[33]。而对于PD患者发生的精神疾病,一般推荐尽可能减少多巴胺的治疗^[34],再使用奎硫平或氯氮平,出于安全性考虑,MDS建议避免使用奥氮平^[33]。最新研究^[32]表明,帕金森精神分裂新药Nuplazid(pimavanserin tartrate),一类5-HT_{2A}兴奋剂能有效改善PD精神症状。PD患者认知障碍,特别是痴呆,推荐使用卡巴拉汀^[33]治疗,这是目前广泛使用的胆碱酯酶抑制剂。睡眠障碍在PD患者中异质性很高,因此治疗需要个体化,AAN推荐使用莫达非尼或者哌醋甲酯治疗疲劳。

未来的治疗策略聚焦于新的传递技术,结合多种程序和泵等,以提供更多的持续的多巴胺输送,包括新的肠灌注方法。此外,除了多巴胺能,还应该增加其他治疗靶点,如谷氨酸、5羟色胺、腺苷酸等。

6 结语

除了运动症状, 非运动症状也严重影响了PD患者的生活质量。NMS的病理机制远不止黑质纹状体多巴胺通路, NMS可出现于症状前、疾病早期、疾病晚期或者贯穿整个PD的病程, 需要系统的方法去识别治疗NMS, 早期识别NMS可以评估PD的风险率, 对疾病进行早期干预或者疾病修饰治疗。

参考文献

- Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1641-1649.
- Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2): 195-202.
- Song Y, Gu Z, An J, et al. Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(12): 1991-1996.
- Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15):2493-2500.
- Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(1): 37-43.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(7): 916-923.
- Beach TG, Carew J, Serrano G, et al. Phosphorylated α -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 571: 34-38.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.
- Vilas D, Pont-Sunyer C, Tolosa E. Impulse control disorders in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 Suppl 1: S80-S84.
- Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 266(1-2): 216-228.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(7): 572-577.
- Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12728.
- Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 716-719.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115(3): 443-460.
- Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 3): 642-650.
- Iijima M, Osawa M, Momose M, et al. Cardiac sympathetic degeneration correlates with olfactory function in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1143-1149.
- de Campos PS, Hasegawa K, Kumei Y, et al. Cineradiographic analysis of respiratory movements in a mouse model for early Parkinson's disease[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 218: 40-45.
- Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1-2): 60-65.
- Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(10): 945-953.
- Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, et al. α -synuclein in the inner retina in parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 964-966.
- Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(4): 414-418.
- Blonder LX, Slevin JT. Emotional dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Behav Neurol*, 2011, 24(3): 201-217.
- Tan SK, Hartung H, Sharp T, et al. Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus?[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(3): 387-399.
- Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, et al. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 115-124.
- Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study[J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 308-316.
- Zheng LF, Wang ZY, Li XF, et al. Reduced expression of choline acetyltransferase in vagal motoneurons and gastric motor dysfunction in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2011, 1420: 59-67.

27. Greene JG, Noorian AR, Srinivasan S. Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(1): 154-161.
28. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2008, 70(20): 1916-1925.
29. Fleming SM, Tetreault NA, Mulligan CK, et al. Olfactory deficits in mice overexpressing human wildtype alpha-synuclein[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 28(2): 247-256.
30. Taylor TN, Caudle WM, Shepherd KR, et al. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease revealed in an animal model with reduced monoamine storage capacity[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(25): 8103-8113.
31. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2010, 74(11): 924-931.
32. Jankovic J, Sherer T. The future of research in Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11): 1351-1352.
33. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26 Suppl 3: S42-S80.
34. Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, 8(4): 294-315.

本文引用: 陈苏毅, 张险平. 帕金森病患者非运动症状的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(11): 2013-2017. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.11.031

Cite this article as: CHEN Suyi, ZHANG Xianping. New progress of non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(11): 2013-2017. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.11.031