

帕金森病的诊断与治疗

肖卫忠 刘娜

100191 北京大学第三医院神经内科

通信作者: 刘娜, Email: cnliuna@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.001

【摘要】 帕金森病是中老年人常见的神经系统变性病,其患病率高、致残率高,早期诊断困难,给患者家庭和社会造成沉重的负担。现就帕金森病最新的诊断和治疗做一综述,以期读者更好地了解该疾病并服务于患者。

【关键词】 帕金森病; 诊断; 治疗; 进展

Diagnosis and treatment of Parkinson disease Xiao Weizhong, Liu Na
Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: Liu Na, Email: cnliuna@126.com

【Abstract】 Parkinson disease is a common neurodegenerative disease among the middle-aged and the elderly. Because of its high prevalence rate, high disability rate and difficulty of early diagnosis, Parkinson disease puts heavy burden on patient's family and the whole society. This article reviews the latest diagnosis and treatment of Parkinson disease, in order to make a better understanding of the disease and serve the patients.

【Key words】 Parkinson disease; Diagnosis; Treatment; Progress

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种多见于中老年人的神经系统变性疾病。调查结果显示,在65岁以上人群中PD患病率约1.7%,我国目前至少有200万PD患者,随着我国步入老龄社会,患病人数正在持续增长^[1-3]。临床主要表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直以及姿势步态的异常。除以上运动症状以外还包括许多非运动症状,有些非运动症状出现在运动症状之前,如嗅觉减退、疼痛、睡眠障碍、精神情绪异常、便秘、认知功能障碍等^[4]。运动症状和非运动症状均严重影响患者及其照料者的生活质量,给家庭和社会带来沉重的负担。现对PD的临床诊治方面的新进展做一综述。

一、PD的诊断

PD的诊断方面,从20世纪90年代提出英国脑库的诊断标准至今已经应用了20余年,临床操作中存在一定的局限性。为了解决以上问题,新的诊断标准应运而生。2015年国际运动障碍协会提出了新的PD诊断标准,并且提出了临床前期、前驱期和临床期的概念,更方便研究和临床诊断。临床前期是指神经变性已经出现,但是没有明显的临床症状和体征;前驱期是指已经出现某些非运动症状或轻微的症状体征,但仍不足以做出PD的诊断;临床期

则是基于典型的运动症状做出PD的诊断。新的诊断标准仍是首先要符合帕金森综合征的诊断,即运动迟缓为核心,静止性震颤或肌强直至少一项。较英国脑库的标准去掉了姿势异常一项,因为PD患者往往晚期出现姿势异常,如果早期就有,多提示帕金森叠加综合征或血管性帕金森综合征^[5]。新的诊断标准将支持项简化为4条,分别为:单个肢体静止性震颤(既往或本次检查);多巴胺能药物治疗具有明确且显著的有效应答;出现左旋多巴诱导的异动症(疾病早期不易出现);存在嗅觉丧失或心脏间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG)闪烁显像法显示存在心脏去交感神经支配。将原来的排除标准进行了分层,分为绝对排除项和警示项。临床确诊的PD为不符合绝对排除标准,至少两条支持性标准,没有警示征象。很可能的PD需要具备不符合绝对排除标准,如果出现警示征象需要通过支持性标准来抵消,1条警示征象,必须至少1条支持性标准;2条警示征象,必须至少2条支持性标准^[6]。需要注意的是关于锥体束征的解释:轻微的反射不对称也可以在PD中出现;单独的足跖反射阳性也要注意可能是PD足趾肌张力障碍的表现,不是病理征;轻微的颈椎病也可能锥体束征阳性但不能作为

警示项,除此之外的不能解释的病理征阳性作为警示项。另外新的标准也强调了非运动症状,如果发病5年内不出现任何一种非运动症状,则需要警惕PD的诊断。新的诊断标准更加细致,临床可操作性更强。

二、PD的治疗

帕金森病的治疗方面,2016年出版了最新的中国帕金森病及运动障碍学会关于PD治疗的专家共识。共识提到,PD的治疗原则既要考虑运动症状也要考虑非运动症状;治疗的方法包括药物、手术、体育锻炼以及其他康复、心理咨询及照料护理等。药物是首要的和关键的,外科手术是药物治疗的有益补充。不论哪种方法目前治疗仅能改善症状而不能治愈该病,因此治疗不能只看眼前而不考虑将来。

在疾病的早期,运动锻炼和疾病修饰性药物是首先要考虑的;药物应从小剂量开始逐渐增加剂量以减少运动并发症的发生。中国PD患者发生异动症的比率明显低于西方国家,与我们遵从的用药原则有关。用药既要遵循证据,又要个体化。根据疾病的严重程度、认知的情况、起病年龄、共病情况、经济状况等采取不同的用药方案。抗PD的药物,尤其左旋多巴不能骤停,以避免症状的恶化或者恶性综合征的发生^[7-9]。

1. 早期(Hoehn-Yahr 分级1~2.5)PD的治疗:临床证据表明PD在早期进展比晚期快,因此一旦早期诊断,就应该进行修饰性治疗,把握好早期干预的时间窗。药物治疗包括修饰性药物和改善症状的药物。司来吉兰联合维生素E、雷沙吉兰能够延缓疾病的进展;多巴胺受体激动剂普拉克索、罗匹尼罗可能也具有疾病修饰的作用^[10-11],但证据尚不充分。早发型PD没有认知功能障碍可以选择非麦角类多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂单独或合用维生素E、金刚烷胺、左旋多巴联合脱羧酶抑制剂、达灵复、苯海索。但并不是完全按照以上的顺序,要根据患者具体情况而定。见图1、2^[12]。

2. 中晚期(Hoehn-Yahr 分级3~5)PD的治疗:主要是运动并发症的处理,运动并发症包括运动症状和非运动症状的波动及异动症。调整药物剂量或用药频率可以改善症状波动或异动症,脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)手术也是有帮助的^[13-15]。

(1) 剂末现象的处理:剂末现象是一种通常可以预见的运动症状和非运动症状的再发,通常出现于下次预定给药之前而且给予抗PD药物通常可以改善。PD进展到一定程度,自身残存的多巴胺神经元进一步变性坏死,体内多巴胺的水平主要依靠外界供给,

因此出现随给药时间和次数变化的症状波动。剂末现象的处理主要包括:增加用药频率或适当增加每日总剂量;用控释剂替代速释剂,控释剂的量要增加20%~30%;增加半衰期长的受体激动剂;当一种激动剂无效时可以换用其他受体激动剂;增加儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂(COMT-I),如恩他卡朋和托卡朋;增加MAO-B抑制剂,如雷沙吉兰和司来吉兰;尽量减少蛋白饮食以及血脑屏障对左旋多巴吸收的影响;外科干预,如丘脑底核(STN)-DBS是有帮助的。(2) 剂峰异动的处理:PD中晚期,随着疾病的进展及左旋多巴的应用,患者会出现面部、四肢或者躯干的自主运动,称为异动症。剂峰异动是指药物的血药浓度达到高峰时出现的异动,剂峰异动的处理包括:减少左旋多巴的单次剂量,如果运动症状恶化,适当增加多巴胺受体激动剂或COMT-I;增加金刚烷胺;增加非典型神经安定剂如氯氮平,小剂量起始,密切监测血粒细胞;用左旋多巴速释剂替换控释剂,以避免累积效应导致的异动症加重。(3) 双相异动的处理:双相异动是指患者在剂初和剂末均会出现不自主的异常运动,双相异动的处理包括:用左旋多巴速释剂替代控释剂,尤其是左旋多巴分散片,可以改善剂初异动的情况;增加长半衰期的激动剂或COMT-I,增加血浆中左旋多巴的半衰期,可以减轻剂末异动,对剂初的异动也有效。(4) 开关现象的处理:开关现象是中晚期PD患者出现的症状波动的一种,患者表现为突然的症状加重,僵直、震颤、运动不能,经过一段时间又突然恢复,通常不可预测,像电源开关一样,称为开关现象。开关现象的处理包括:口服长半衰期的多巴胺受体激动剂或持续的甲基左旋多巴、麦角乙胺的微泵入。其他治疗异动症的药物包括腺苷A2A受体拮抗剂,正在临床试验过程中。晨起肌张力障碍的处理推荐在晚间服用左旋多巴控释剂或长效的多巴胺受体激动剂;在起床前口服速释的左旋多巴,尤其是左旋多巴分散片;开期肌张力障碍的处理类似于剂峰异动;DBS手术对于异动症有效。(5) 姿势不稳的处理:姿势不稳是晚期PD跌倒最常见的原因,常发生在姿势转换时。目前没有有效的方法,尽管调整药物剂量或增加其他药物偶尔有帮助。最初,调整重心可能有效,如踏步、有节奏地行走、听从口令、音乐节拍或跨越障碍物等。必要时,要加强看护照料,借助步行器或轮椅^[16]。

3. 非运动症状的治疗:(1) 非运动症状的治疗包括感觉异常、精神症状、自主神经功能障碍和睡眠障碍。最常见的是焦虑、抑郁、幻觉、认知下降和痴

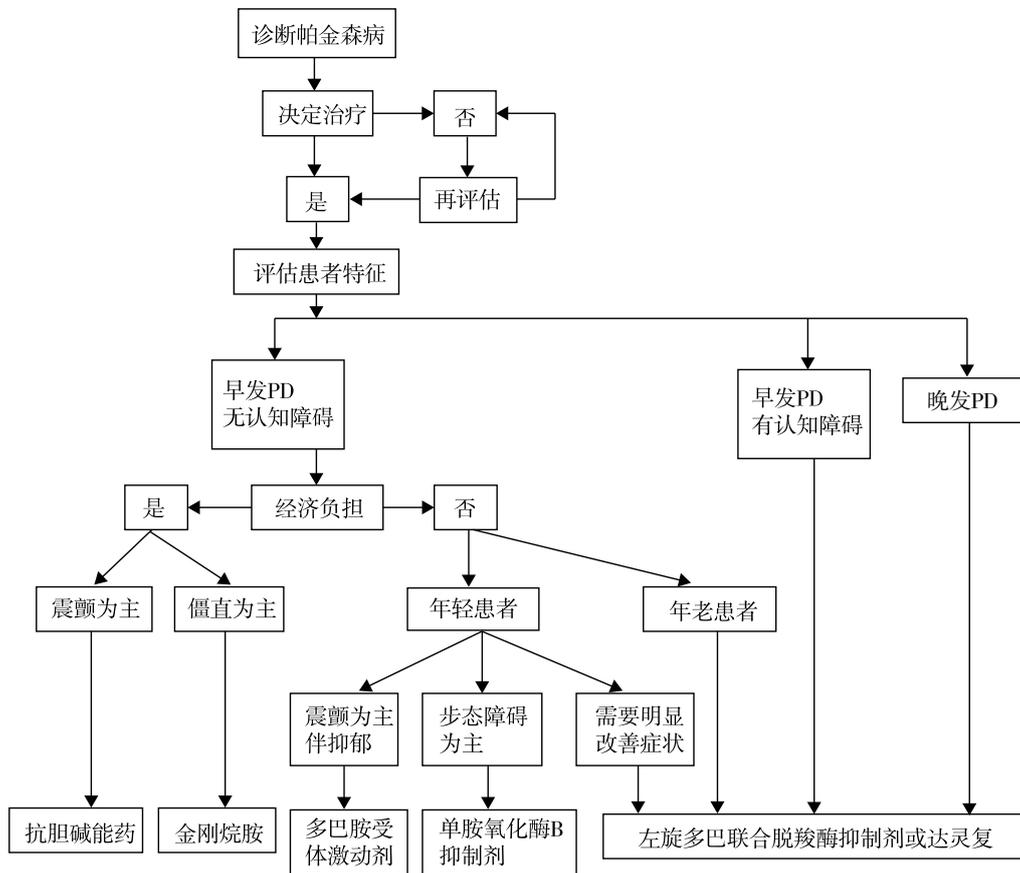


图1 早期帕金森病单药治疗路径

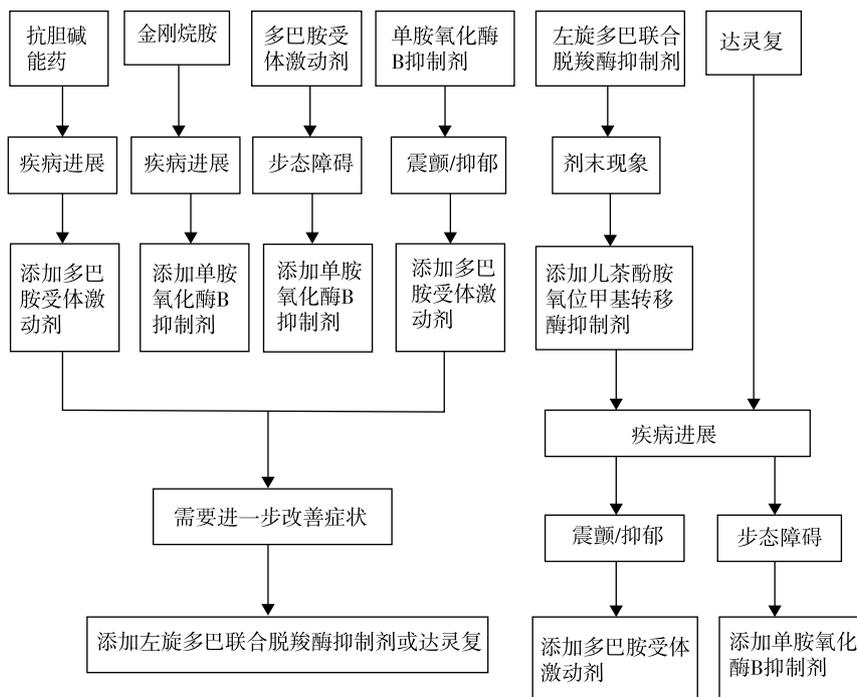


图2 早期帕金森病联合药物治疗路径

呆。若以上症状是由药物引起的,需减药或停药,减停的顺序:抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-B抑制剂、多巴胺受体激动剂。如果采取以上措施症状持续存在,可以减少左旋多巴剂量而不加重运动症状。如果是疾病本身所致要考虑应用抗精神病药,对于幻觉妄想推荐氯氮平和喹硫平;氯氮平疗效优于喹硫平,但有粒细胞减少的可能。抗精神病药可增加死亡风险,喹硫平风险最低。匹莫范色林,一种选择性5-HT_{2A}受体拮抗剂,美国FDA批准用于PD的精神症状,可明显减少患者的幻觉妄想,而不加重运动症状,数据来源于Ⅱ期和Ⅲ期临床试验^[17-19]。焦虑和抑郁的治疗推荐多巴胺受体激动剂,尤其是普拉克索既可以改善运动症状又可以改善抑郁,也可应用SSRI类药物。劳拉西泮和地西泮对于易怒焦虑有效。胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀和多奈哌齐,美金刚均可以改善PD患者的认知障碍和痴呆,卡巴拉汀作为首选。(2)自主神经功能障碍包括便秘、小便障碍和直立性低血压。便秘的处理可以摄入足够的水分、水果、蔬菜纤维素和乳果糖,或者应用其他泻药如中国传统药物如大黄、芦荟、番泻叶等;增加胃肠动力药如多潘立酮或莫沙必利;停用抗胆碱能药。小便障碍包括尿频、尿急、尿失禁,可用外周抗胆碱能药物如奥昔布宁、丙胺太林、托特罗定和茛菪碱。逼尿肌无反射可用拟胆碱类药物,这些药物可能会加重PD的运动症状。尿滞留需要间歇性导尿。直立性低血压的处理包括增加盐和水的摄入、抬高床头,避免从卧位、坐位到站立动作过快;穿弹力袜或弹力裤可能有帮助;α-肾上腺素能激动剂,盐酸米多君为首选药物;选择性外周多巴胺受体拮抗剂多潘立酮也可应用。(3)睡眠障碍包括夜间多巴胺能药物疗效减退,患者翻身困难、震颤导致失眠,增加左旋多巴控释剂、多巴胺受体激动剂或COMT-I可能有效。快动眼睡眠行为障碍应用氯硝西泮;白天过度嗜睡与疾病的严重程度和认知下降有关,也与应用受体激动剂和左旋多巴有关,减少药物剂量可能改善。目前有3个RCT研究关于莫达非尼治疗白天过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS),因其结果存在矛盾,没有足够的证据说明该药的疗效。有1个临床试验研究盐酸哌甲酯(30 mg, q.d.)治疗PD患者的EDS和疲乏,尽管结果显示阳性,也没有足够的证据说明该药的疗效和安全性^[20]。(4)感觉异常包括嗅觉减退、疼痛麻木和不宁腿。嗅觉减退没有有效的方法;疼痛麻木:如果开期减轻关期加重,需要增加长半衰期的受体激动剂和COMT-I延长开期;不宁腿综合征:首选受

体激动剂普拉克索或罗匹尼罗,睡前2 h服用,左旋多巴也有效。类鸦片药物对于多巴胺能药物无效、难治性RLS可以试用^[7]。

4. 外科治疗:包括核团损毁术和DBS,后者因创伤性小、安全、可控成为主要的手段。内科医生要掌握好手术适应证,最大程度的使患者获益。DBS仅仅是改善症状并不能治愈疾病,术后仍需要服药,药物剂量可以减少。DBS对于震颤,肌强直有很好的疗效,但对于姿势不稳无显著疗效。DBS的靶点有STN和苍白球内侧核(medial nucleus of globus pallidus, Gpi),能够有效地改善震颤、强直、运动迟缓和异动症。年龄轻、病程短的疗效优于年纪大、病程长的患者^[21]。

5. 其他:其他补充治疗包括太极、轻功、瑜伽、推拿按摩、针灸、舞蹈和传统草药,在改善运动症状及延缓疾病进展方面有效。对于患者的步态障碍、姿势不稳、语言障碍及吞咽困难可能有效^[22-24]。

PD是高度复杂和不可治愈的疾病,尤其在进展期。不同的患者症状不同,对药物的反应也不同;同一个患者在疾病的不同阶段,用药也不一样。因此PD的治疗没有固定的模式,既要遵循指南又要根据患者具体情况个体化处理。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无任何利益冲突

作者贡献声明 资料收集为刘娜,论文撰写为刘娜,论文修订、审核为肖卫忠

参 考 文 献

- [1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. Lancet, 2005, 365(9459): 595-597. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17909-4.
- [2] Chen W, Xu ZM, Wang G, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(5): 446-452. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.002.
- [3] Gui YX, Wan Y, Xiao Q, et al. Verification of expressions of Kir2 as potential peripheral biomarkers in lymphocytes from patients with Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2011, 505(2): 104-108. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.09.070.
- [4] 李淑华,陈海波.帕金森病非运动症状研究进展及临床意义[J].中华神经科杂志, 2017, 50(1): 71-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.01.018
- [5] Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2008, 23(8): 1093-1099. DOI: 10.1002/mds.21992.
- [6] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601. DOI: 10.1002/mds.26424.
- [7] Liu CF, Yin WH, Luo WF. Factors of dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease[J]. Chin J Neurol, 2003, 36

- (6): 411-413.
- [8] Zhang ZX, Chen H, Chen SD, et al. Chinese culture permeation in the treatment of Parkinson disease: a cross-sectional study in four regions of China[J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 65. DOI: 10.1186/1756-0500-7-65.
- [9] Chen W, Xiao Q, Shao M, et al. Prevalence of wearing-off and dyskinesia among the patients with Parkinson's disease on levodopa therapy: a multi-center registry survey in mainland China[J]. Transl Neurodegener, 2014, 3(1): 26. DOI: 10.1186/2047-9158-3-26.
- [10] Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2009, 66(5): 563 - 70. DOI: 10.1001/archneurol.2009.32.
- [11] Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study[J]. Ann Neurol, 2003, 54(1): 93-101. DOI: 10.1002/ana.10609.
- [12] Chen S, Chan P, Sun S, et al. The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease[J]. Transl Neurodegener, 2016, 5:12. DOI: 10.1186/s40035-016-0059-z.
- [13] Olanow CW, Stocchi F. COMT inhibitors in Parkinson's disease: can they prevent and/or reverse levodopa-induced motor complications? [J]. Neurology, 2004, 62(1 Suppl 1): S72-S81. DOI: 10.1212/WNL.62.1_suppl_1.S72.
- [14] Waters C. Other pharmacological treatments for motor complications and dyskinesias[J]. Mov Disord, 2005, 20 Suppl 11: S38-44. DOI: 10.1002/mds.20462.
- [15] Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, et al. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2001, 345(13): 956-963. DOI: 10.1056/NEJMoa000827.
- [16] Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease [J]. Curr Opin Neurol, 2004, 17(4): 405-415.
- [17] Hunter NS, Anderson KC, Cox A. Pimavanserin[J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51(11): 645-652. DOI: 10.1358/dot.2015.51.11.2404001.
- [18] Abbas A, Roth BL. Pimavanserin tartrate: a 5-HT2A inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(18): 3251-3259. DOI: 10.1517/14656560802532707.
- [19] Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 383(9916): 533-540. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62106-6.
- [20] Mendonça DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial [J]. Mov Disord, 2007, 22(14): 2070-2076. DOI: 10.1002/mds.21656.
- [21] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2006, 66(7): 983-995. DOI: 10.1212/01.wnl.0000215250.82576.87.
- [22] Zigmond MJ, Smeyne RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work? [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20 Suppl 1: S123-127. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)70030-0.
- [23] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 511-519. DOI: 10.1056/NEJMoa1107911.
- [24] Dong J, Cui Y, Li S, et al. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(4): 339-355.

(收稿日期: 2018-04-13)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2019年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161