

· 综述 ·

帕金森病多巴胺失调综合征的研究进展

段理人 李俊英 彭蓉

610041 成都, 四川大学华西医院神经内科

通信作者: 彭蓉, Email: qrongpeng@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.022

【摘要】 多巴胺失调综合征(DDS)是一种由于对多巴胺能药物成瘾而产生一系列精神行为异常表现的临床综合征, 最常见于使用多巴胺能药物替代治疗的帕金森病患者。现从危险因素、发病机制、临床表现、诊断评估、治疗及预后等多个方面阐述帕金森病DDS的研究进展。

【关键词】 帕金森病; 多巴胺能药物替代治疗; 多巴胺失调综合征; 综述

Research progress of dopamine dysregulation syndrome in Parkinson disease Duan Liren, Li Junying, Peng Rong

Neurology Department, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Peng Rong, Email: qrongpeng@126.com

【Abstract】 Dopamine dysregulation syndrome (DDS) is a clinical syndrome that produces a series of psychological and behavioral abnormalities due to the addiction to dopaminergic drugs, most commonly found in patients with Parkinson disease who are under dopaminergic replacement therapy. This article reviews the research progress of dopamine dysregulation syndrome in Parkinson disease in terms of the risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, evaluation, treatment, and prognosis.

【Key words】 Parkinson disease; Dopaminergic replacement therapy; Dopamine dysregulation syndrome; Review

多巴胺失调综合征(dopamine dysregulation syndrome, DDS)是一种对多巴胺能药物成瘾所导致的医源性精神行为障碍^[1]。该综合征由Giovannoni等^[1]于2000年首次提出, 其将DDS定义为一种享乐主义体内平衡失调综合征(由于对某种药物成瘾所导致的一系列精神行为异常表现的综合征)。DDS患者表现为服用超过治疗原发疾病所需剂量的多巴胺能药物, 即便引起了严重的不良反应也不愿停药或减药, 同时可引发躁狂、幻觉、刻板行为、冲动控制障碍(impulse control disorder, ICD)(如病理性赌博、强迫性购物、性欲亢进、强迫进食等)等精神行为异常表现。DDS最常见于使用多巴胺能药物替代治疗 dopaminergic replacement therapy, DRT; 包括左旋多巴类药物和多巴胺受体激动剂)的帕金森病(Parkinson disease, PD)患者, 此外还可见于一些极少数的长期使用DRT的非PD患者(如血管性帕金森综合征、多巴反应性肌张力障碍、不宁腿综合征等)^[2]。PD是一种常见的中枢神经系统变性疾病^[3], 临床主要表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势步态障碍的运动症状以及感觉障碍、睡眠障碍、自主

神经功能障碍、精神及认知功能障碍等非运动症状。对于PD患者, 最核心的治疗方案是DRT^[4]。DRT可以显著改善PD患者的运动症状, 并可改善因运动症状而产生的焦虑、抑郁等消极情绪, 但长期接受DRT可导致部分患者对DRT成瘾, 最终出现躁狂、精神病、ICD、社会职业功能显著损害等精神行为异常表现, 即DDS。

一、流行病学

目前DDS的发病率仍不清楚。国内目前尚缺乏大样本的数据统计。国外研究报道普遍认为PD人群中DDS发病率为3%~4%^[1,5], 但是该结果还不够准确, 有以下几个原因: (1) 报道该结果的诊疗机构统计的患者大多来源于三级或四级转诊的PD患者。DDS的发病与PD病程相关, PD人群的病程越长, DDS所统计的发病率越高; 三级或四级转诊的PD患者中的中晚期PD患者所占比例较高, 故在所有PD患病人群中, DDS的发病率可能更低。(2) 目前关于DDS的诊断标准仍不够完善^[1], 可能存在遗漏现象^[6]。(3) DDS患者可能碍于身份、名誉、文化环境等因素不愿意承认自身存在DDS相关症状或

故意隐瞒症状的严重程度。Pedro等^[7]于2018年报道了PD人群中DDS的发病率约为8.8%，其数据来源于2005—2016年期间英国伦敦大学神经病学研究所脑库收集的所有病理诊断为PD的尸体捐赠者，共193例(男性124例，女性69例)，其中DDS患者共17例，发病率高达8.8%，远高于以往报道，原因在于其收集的这些PD患者随访时间普遍较长，且DDS患者由于性格的冲动性提高所以更可能捐献尸体。因此，关于DDS的发病率仍需进一步明确。

二、危险因素

PD人群中的DDS发病可能存在多种危险因素，2014年Cilia等^[8]通过一项病例对照研究比较了35例合并DDS的PD患者和70例未合并DDS的PD患者，发现具有如下临床特征的PD患者更易发生DDS，即(1)PD发病年龄较早：与非DDS组相比，DDS患者的发病年龄要小10岁左右；(2)具有PD家族史：这也支持了DDS的发病与PD遗传因素相关的论点；(3)物质滥用史：既往有个人或家族性嗜酒史或非法药物滥用史的PD患者更易患DDS；(4)精神心理疾病史：既往有抑郁症病史的患者更易患DDS；(5)大量使用迅速起效的多巴胺能药物^[9]：尤其是摄入大量的速效左旋多巴制剂，或者皮下注射阿扑吗啡；(6)异动症：合并异动症的PD患者往往比不合并异动症的PD患者DDS发病率更高^[10]。此外，DDS的发生可能还与男性、病程、帕金森病Hoehn-Yahr(H-Y)分级、帕金森综合评分量表(UPDRS)评分、喜欢寻求刺激及冲动型人格等因素有关^[11]。关于DDS的危险因素，目前仍需进一步的数据支持和研究证明。

三、发病机制

多巴胺是脑内最重要的神经递质之一，多巴胺能神经元在中枢神经系统的分布相对集中，投射通路清晰，支配范围局限，在大脑的运动控制、情感思维和神经内分泌等方面发挥着重要作用。中枢神经系统主要存在4条多巴胺能通路：(1)黑质-纹状体通路：连接到背侧纹状体，其多巴胺含量占所有多巴胺能通路的70%以上，与运动控制密切相关；(2)中脑-边缘通路：连接到腹侧纹状体，主要调控人类的精神及情绪；(3)中脑-皮层通路：主要调控人类的精神、认知、思想及推理能力等；(4)结节-漏斗通路：主要调控垂体激素的分泌^[12]。PD的病理改变涉及多巴胺能神经元尤其是黑质纹状体通路神经元的变性死亡，这导致黑质-纹状体通路多巴胺含量不足，从而引起一系列运动症状^[3]，如运动迟缓、静止性震颤、肌张力增高、姿势平衡障碍等，而

其他多巴胺能神经元通路相对保留。当PD患者接受DRT治疗时，一方面可以补充黑质-纹状体通路的多巴胺含量从而改善运动症状，另一方面可以引起其他多巴胺能神经元通路多巴胺含量增多。目前普遍认为人脑的奖赏中枢位于大脑的边缘系统^[13]，尤其是腹侧纹状体(伏隔核)，当中脑边缘通路的多巴胺含量增多时，可引起一种情绪上的愉悦感^[14-15]。

迄今为止，关于成瘾的神经生理机制主要分为以下几类：享乐主义体内平衡失调理论^[14]、快乐驱动理论^[15]、习惯性理论^[16]、激励敏化理论^[13, 17]等。(1)最初使用享乐主义体内平衡失调理论来解释对多巴胺能药物成瘾的现象^[1, 18-19]，即长期使用DRT的患者一方面在服药后受到药物的刺激而产生愉悦感，另一方面在药效过后出现消极情绪和行为，如烦躁、焦虑、易怒等，即戒断反应，随着对药物的耐受，每次用药后的愉悦感减弱、持续时间缩短，药效过后的戒断反应越来越强，为了避免戒断反应，患者只能继续服药。然而，也有一些长期过量使用DRT的DDS患者没有出现主观上令人不快的戒断症状^[20]，此外，在停药后相当长的一段时间内，即使戒断症状逐渐缓解，DDS患者仍然渴望服用多巴胺能药物，故该理论用来解释DDS仍有不足之处。(2)快乐驱动理论^[15]认为，成瘾药物带来的愉悦感驱使患者长期服用药物，但该理论难以解释部分患者为何会在大量使用多巴胺能药物时产生不愉快的感觉。(3)习惯性理论^[16]强调学习机制，认为通过长期服用药物形成一种习惯性用药的自动行为，无需意愿控制，但该理论难以解释部分成瘾患者为了获取成瘾物质而采取的一些灵活多变的策略及行为。

目前认为解释DDS最好的理论是激励敏化理论^[13, 17]，即认为长期使用多巴胺能药物引起奖赏中枢的神经回路形成渐进性和持续性神经适应。这些神经适应包括多巴胺能和 γ -氨基丁酸能神经元传递的长期变化、神经递质激活的细胞内信号通路的变化，以及神经元自身物理结构的持续变化^[21]。这种神经适应性使该神经系统对多巴胺能药物的刺激作用敏感。被敏化的奖赏性神经回路系统调节一个被称为“激励显著性”的奖励子成分(奖赏性神经回路的组成成分之一)。“激励显著性”是一种对刺激的渴望，这种渴望与喜欢(感官上的愉悦)是完全不同的。长期的多巴胺能药物刺激导致过度的“激励显著性”，即对多巴胺能药物的渴望日益增强，从而导致大量服药以及出现觅药行为。这一理论也得到了相关研究的支持。2006年Evans等^[22]通过对比8例DDS患者和8例非DDS的PD患者的PET-CT影像学

结果发现,当两组患者均使用左旋多巴后,DDS患者的腹侧纹状体多巴胺释放较非DDS患者增加,且通过药物效应问卷评估发现DDS患者对于左旋多巴表现为“渴望”而非“喜欢”,这表明左旋多巴在腹侧纹状体中引起异常高水平的多巴胺,体现了腹侧纹状体致敏,且支持了腹侧纹状体致敏与多巴胺能药物的强迫性使用相关。2015年Loane等^[23]通过比较6例DDS患者和12例非DDS的PD患者在接受多巴胺能药物图片带来的视觉刺激后产生的主观感觉以及功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)结果,发现DDS患者自身处于治疗有效期(“开”期)的主观感觉显著强于非DDS的PD患者(无论患者事实上是处于“开”期还是“关”期),而且与非DDS的PD患者相比较,DDS患者对于多巴胺能药物更多的是“渴望”而并非“喜欢”,同时,DDS患者在fMRI图像上腹侧纹状体的信号显著高于非DDS的PD患者,这进一步证实了DDS患者的大脑奖赏通路产生了紊乱,仅凭视觉刺激就产生了类似于接受药物治疗后的主观感觉,且腹侧纹状体被致敏并参与调节对多巴胺能药物的渴望情绪。

多巴胺通过激活中枢神经系统不同种类的多巴胺受体从而发挥功能。多巴胺受体可分为D1、D2、D3、D4、D5五种亚型,既往多项研究发现多巴胺D2和D3受体与药物成瘾相关。腹侧纹状体作为奖赏中枢,是多巴胺D3受体分布的主要区域之一^[24-25]。2017年Sokoloff和Le Foll^[26]总结既往的一系列研究得出结论,大多数成瘾性药物都能引起腹侧纹状体(伏隔核)的多巴胺水平上升,此外,一些能提升体内多巴胺水平的成瘾物质如可卡因^[27]、尼古丁^[28]、酒精^[29]等均已被发现能够引起腹侧纹状体D3受体的上调。2018年Lv等^[30]通过一项随机对照试验比较野生型小鼠和多巴胺D3受体基因敲除小鼠接受吗啡后的行为敏化程度,发现基因敲除小鼠的敏化行为少于野生型($P < 0.05$),且在野生型小鼠中,使用多巴胺D3受体拮抗剂YQA14的小鼠比未使用的小鼠的敏化行为少($P < 0.05$)。这也证实了多巴胺D3受体与成瘾相关。虽然多巴胺能D3受体的上调可能会导致腹侧纹状体对成瘾性药物更加敏感,但这一结论应用于DDS时仍需进一步的研究证实。

腹侧纹状体也是多巴胺D2受体分布较多的区域。2017年Trifilieff等^[31]总结既往一些关于药物成瘾的PET-CT及fMRI等影像学研究后得出结论,在服用各种不同种类的成瘾物质如酒精^[32]、可卡因^[33]、阿片类药物^[34]等的大多数患者中,腹侧纹状体多

巴胺D2受体水平及结合力降低,这可导致表现出更明显的自我给药倾向及冲动行为,其特征是倾向于选择较小的即时奖励,而非选择需要更多努力的较大的延迟奖励,即更注重短期利益而不顾长远利益,并且未考虑因此可能导致的不良后果。目前尚缺乏关于多巴胺能药物成瘾中多巴胺受体改变的研究,这有待进一步探索。

四、临床表现

DDS主要的临床表现^[1]为患者早期表现为私自服用远超过控制其运动症状所需剂量的多巴胺能药物,而且随着时间推移,剂量会越来越大,自我给药会越来越频繁,若令其减量则会遭到强烈的抵触,许多患者会想尽办法去藏药和觅药。这些患者通常发展为明显的、致残的异动症,但是患者却能够在情绪上较好地耐受,并且不会克制自己进一步加量。随着长期过量的服用多巴胺能药物,患者常出现精神症状,他们变得苛刻、易怒、躁狂和脆弱,他们的想法缺乏逻辑,判断力下降,容易产生攻击性行为,当DRT减量时,精神症状会迅速被控制,但取而代之的是严重的消极情绪,如烦躁不安、焦虑、抑郁等。由于PD患者对于长期的DRT出现耐受性,原有的剂量相对不足,因而需要服用越来越多的多巴胺能药物。这类患者的职业和社会功能受到严重影响,可出现多种行为障碍,如刻板行为、病理性赌博、强迫性购物、性欲亢进、暴食症、漫无目的地长途行走等。

五、诊断评估

DDS目前还没有统一的诊断标准,Giovannoni等^[1]、Beam等^[5]、Pezzella等^[35]都曾对其进行定义。目前受到广泛认可同时也是最早提出DDS定义的是Giovannoni等^[1]在2000年提出的临时诊断标准。该临时诊断标准为:(1)对左旋多巴治疗效果较好的PD患者;(2)需要过量的远超过常规缓解PD症状的DRT剂量;(3)病理性药物使用:尽管“开”期伴随异动症,仍需增加DRT药物剂量;储藏或寻觅药物的行为;不愿意减少药物剂量;没有出现痛性肌张力障碍;(4)社会职业功能损害:打斗、暴力行为、失去朋友、缺席或丢失工作、违法、争吵、与家人关系变差;(5)与DRT相关的躁狂、双相情感障碍等;(6)当DRT减量时出现戒断症状,如烦躁不安、抑郁、易怒、焦虑等;(7)相关行为障碍持续至少6个月。相关行为障碍包括刻板行为和ICD,最常见的是病理性赌博、强迫性购物、性欲亢进,此外还有暴饮暴食、沉溺于某些行为、癖好等。2017年Warren等^[6]的一篇系统评价中收集了1964年至2016年9月收录在Pubmed和1974年至2016年9月期间收录在Embase

的所有关于“多巴胺能药物成瘾”“多巴胺失调综合征”“享乐主义的体内平衡失调”等术语的文献,并从中筛选出98例广义上符合DDS诊断的患者。Warren等认为,被证实的想要过量使用DRT治疗并超过治疗剂量的PD患者即可诊断为DDS,这样做是为了减少遗漏,通过与之前的临时诊断标准对比发现,98例患者中符合Bearn等^[5]制定的标准的患者有61例(62.2%),符合Giovannoni等^[1]制定的标准的患者有40例(40.8%),由此可见,现有的临时诊断标准只适用于部分DDS病例,但Warren等也发现,所有病例均符合《精神疾病诊断与统计手册》第五版(DSM-5)物质使用障碍的标准。因此,当前关于DDS的诊断标准还不够完善,可能存在遗漏等情况,还需进一步研究及改善。

目前用于初筛和评估DDS患者的量表主要有新版世界运动障碍协会帕金森病综合评估量表(the Movement Disorders Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)^[36]、冲动控制障碍问卷(the Questionnaire for Impulsive Compulsive Disorders in PD, QUIP)^[37]。2017年Hinkle等^[38]使用MDS-UPDRS研究异动症和DDS/ICD的相关性时发现其存在一些不足,该量表并未针对DDS和ICD分别设计单独的提问,而是用一个提问合并了对DDS和ICD特征的筛查。该量表评估DDS/ICD的灵敏度不高^[39],且该项提问无法进行效度研究^[38],也缺乏合适的量表工具来比较。QUIP问卷是由宾夕法尼亚大学医学院Weintraub等学者设计,其中的多巴胺控制失调部分可用于DDS的初筛^[37],帕金森病冲动控制障碍问卷评定量表(Questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson disease-rating scale, QUIP-RS)^[40]是在QUIP的基础上设计的,两者的主要内容相似,不同之处在于QUIP-RS能够更好地将DDS的严重程度量化,从而评估DDS病情的严重程度。关于QUIP/QUIP-RS对DDS的评估价值尚未得到DDS的大范围、大样本量人群试验验证,故QUIP/QUIP-RS评估DDS的有效性和可靠性有待进一步证实。

尽管目前用于初筛和评估DDS患者的量表主要有MDS-UPDRS、QUIP/QUIP-RS,但这两种量表在评估DDS方面均有不足,且在评价同一PD患者群体时可出现不同的结果,因此,制定一个准确的、统一的量表用于DDS患者的初筛和评估,还需进一步研究探索。

六、治疗及预后

DDS的治疗至今仍是一个难题,难治且复发率

高,常见的治疗方法有减少DRT剂量、心理辅导和使用抗精神病药物或情绪稳定剂、脑深部电刺激术等。2017年Warren等^[6]关于DDS的系统评价中筛选出98个广义的符合DDS诊断的患者,其中有18个患者的治疗记录失访,剩下80例患者中,治疗成功的仅45例(56.3%),成功治疗后又复发的达到2/3。其中调整DRT剂量和药物种类的治疗成功率为48.1%(25/52),8例接受左旋多巴持续输注治疗,成功4例;11例接受抗精神病药物治疗,成功6例;8例接受丙戊酸的治疗,全部成功;12例接受脑深部电刺激术治疗成功7例,有5例术后复发,且98例DDS患者中8例是在接受脑深部电刺激术术后发生了DDS。由此可见,DDS的治疗成功率低,复发率高。

在DDS的众多治疗方案中,首选的是调整DRT剂量和给药途径。对于任何一种可能成瘾的药物,首选的治疗方案是调整该药物的用法用量,然而部分患者在减少DRT剂量时,虽然DDS症状得以缓解,但运动症状也会加重,这样的平衡点难以把握,需根据患者制定个体化方案。

当单纯调整DRT剂量仍不能达到治疗目的,而DDS患者又伴有明显的精神行为异常时,常常联用心理辅导治疗和抗精神病药物治疗。经典的抗精神病药物如氯丙嗪、氟哌啶醇、利血平等可以拮抗相对亢进的中脑-边缘系统多巴胺传递,从而改善精神症状和成瘾行为,同时也会非选择性的拮抗PD患者中原本缺乏的黑质-纹状体多巴胺传递,从而减弱DRT的疗效,加重锥体外系症状。故PD患者常使用非经典的抗精神病药物治疗精神症状,这类药物较少引起或加重锥体外系症状。目前受到广泛认可的抗精神病药物有喹硫平、氯氮平等^[41],2012年Mizushima等^[42]报道了一例关于多巴胺D2受体部分激动剂阿立哌唑成功治疗DDS的案例,指明了一种新型的可能治疗DDS的抗精神病药物。尽管联用抗精神病药物治疗DDS是一个常见的选择,但并非对所有DDS患者有效,其机理有待进一步研究。

值得注意的是上述研究中总共收录了5例使用丙戊酸治疗的DDS患者,分别是2013年Sriram等^[43]报道的4例和2014年Epstein等^[44]报道的1例DDS患者,症状均得到明显缓解,其中可能的机制有:(1)丙戊酸能抑制 γ -氨基丁酸转氨酶,减少 γ -氨基丁酸的代谢,从而提高脑组织 γ -氨基丁酸的含量,达到抑制下游放电的作用;(2)丙戊酸还能阻断神经元的钠离子通道和钙离子通道,减少钠离子和钙离子内流,从而抑制神经元放电的传播。由于服用丙戊酸治疗的患者样本量太小(仅5例),故还需要进一步

的数据报道来论证支持。

脑深部电刺激术是用来缓解PD患者运动症状的手术治疗手段,上述研究中提到的12例脑深部电刺激术治疗DDS中,有5例术后复发,且98例DDS患者中共计8例是在接受脑深部电刺激术后发生了DDS,故脑深部电刺激术可能不是DDS治疗的优先选择和考虑^[45]。

总之,目前对DDS尚缺乏标准的临床治疗方法,因此早期识别其危险因素并积极预防其发生尤为重要。对临床医师来说,需要熟知DDS可能的危险因素,如PD起病年龄、患者的性格特征及有无药物滥用史等高危因素。存在这些高危因素的PD患者就要求临床医师以最小有效剂量去控制患者的运动症状,避免大剂量使用DRT类药物,同时给予患者、家属、照料者DDS相关教育,使患者、家属、照料者了解DDS高危因素及临床表现并在日常生活中留心注意。对于患者、家属、照料者来说,管理、监控日常治疗药物的使用并予以记录,当发现患者存在可疑的DDS表现时,应及时检查药物的剂量,并及时到正规医院就诊。有效的教育及管理将对DDS的预防产生重要的作用。

综上所述,DDS多见于DRT治疗的PD患者,发病率较低、但一旦发生则难以治疗且易于复发。目前对于DDS的危险因素、发病机制、临床表现、诊断评估、治疗及预后等各个方面的认识仍很有限。当前急需制定一个准确、统一的诊断标准和行之有效的筛查、评估的量表工具,以便于更好地早期发现和明确诊断DDS患者,这也是展开和深入后续相关研究的基础。对于DDS的治疗目前尚缺乏标准的治疗方案,丙戊酸因其目前治疗DDS的高成功率值得更多的关注和进一步研究。此外,在对于DDS相关机理研究还不够深入的情况下,根据DDS的危险因素做好预防、教育和管理是目前对于防治DDS所能够做到的简易可行的、快速起效的手段。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 搜集资料及撰写编辑为段理人,修订及审校为李俊英、彭蓉

参 考 文 献

- [1] Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(4): 423-428. DOI: 10.1136/jnnp.69.4.566a.
- [2] Cartoon J, Ramalingam J. Dopamine dysregulation syndrome in non-Parkinson's disease patients: a systematic review[J]. *Austra Psychia*, 2019, 29(4): 1039856219839476. DOI: 10.1177/1039856219839476.
- [3] Dickson, DW. Neuropathology of Parkinson disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 46 Suppl 1: S30-S33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.033.
- [4] 中华医学会神经病学分会分会帕金森病与运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.06.017.
- [5] Bearn J, Evans A, Kelleher M, et al. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2004, 76(3): 305-310. DOI: 10.1016/j.drugaldep.2004.06.005.
- [6] Warren N, O'Gorman C, Lehn A, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: a systematic review of published cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(12): 1060-1064. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315985.
- [7] Pedro B, Athin D, Andrew JL, et al. The Outcome of Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's Disease: A Retrospective Postmortem Study[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5(5): 519-522. DOI: 10.1002/mdc.3.12671.
- [8] Cilia R, Siri C, Canesi M, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(3): 311-318. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303988.
- [9] Ceravolo R, Frosini D, Rossi C, et al. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders[J]. *J Neurol*, 2010, 257Suppl 2: S276-S283. DOI: 10.1007/s00415-010-5715-0.
- [10] Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, et al. Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: The ALTHEA study[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(11): 1557-1565. DOI: 10.1002/mds.27181.
- [11] Zhang G, Zhang Z, Liu L, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(12): 318. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00318.
- [12] 陈宜张. 结节漏斗系统[J]. *生理科学进展*, 1980, 24(4): 361-364.
- [13] Robinson TE, Berridge KC. Addiction[J]. *Annu Rev Psychol*, 2003, 54(8): 25-53. DOI: 10.1146/annurev.psych.54.101601.145237.
- [14] Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of acquired motivation, II: cigarette addiction[J]. *J Abnorm Psychol*, 1973, 81(2): 158-171.
- [15] Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on[J]. *Neurotox Res*, 2008, 14(2/3): 169-183. DOI: 10.1007/BF03033808.
- [16] Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour[J]. *Brain Res Revs*, 2001, 36(2/3): 129-138. DOI: 10.1016/S0165-0173(01)00088-1.
- [17] Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view[J]. *Addiction*, 2000, 95 suppl 2: S91-S117. DOI: 10.1046/j.1360-0443.95.8s2.19.x.
- [18] Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation[J]. *Science*, 1997, 278(5335): 52-58. DOI: 10.1126/science.278.5335.52.
- [19] Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2001, 24(2): 97-129. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00195-0.

- [20] Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(10): 595-604. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00529-5.
- [21] Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory [J]. *Neuron*, 2000, 25(3): 515-532. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81056-9.
- [22] Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(5): 852-858. DOI: 10.1002/ana.20822.
- [23] Loane C, Wu K, O'Sullivan SS, et al. Psychogenic and neural visual-cue response in PD dopamine dysregulation syndrome [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(11): 1336-1341. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.042.
- [24] Sokoloff P, Giros B, Martres MP, et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics [J]. *Nature*, 1990, 347(6289): 146-151. DOI: 10.1038/347146a0.
- [25] Murray AM, Ryo HL, Gurevich E, et al. Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(23): 11271-11275. DOI: 10.1073/pnas.91.23.11271.
- [26] Sokoloff P, Le Foll B. The dopamine D3 receptor, a quarter century later [J]. *Eur J Neurosci*, 2017, 45(1): 2-19. DOI: 10.1111/ejn.13390.
- [27] Le Foll B, Frances H, Diaz J, et al. Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 15(12): 2016-2026. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2002.02049.x.
- [28] Le Foll B, Frances H, Diaz J, et al. Disruption of nicotine conditioning by dopamine D3 receptor ligands [J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(2): 225-230. DOI: 10.1038/sj.mp.4001202.
- [29] Jeanblanc J, He DY, McGough NN, et al. The dopamine D3 receptor is part of a homeostatic pathway regulating ethanol consumption [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(5): 1457-1464. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3786-05.2006.
- [30] Lv Y, Hu RR, Jing MY, et al. Selective dopamine D3 receptor antagonist YQA14 inhibits morphine-induced behavioral sensitization in wild type, but not in dopamine D3 receptor knockout mice [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39(9): 1-6. DOI: 10.1038/s41401-018-0153-0.
- [31] Trifilieff P, Ducrocq F, van der Veldt S, et al. Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior [J]. *Semin Nucl Med*, 2017, 47(1): 64-74. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2016.09.003.
- [32] Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(46): 12700-12706. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3371-07.2007.
- [33] Martinez D, Carpenter KM, Liu F, et al. Imaging dopamine transmission in cocaine dependence: link between neurochemistry and response to treatment [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(6): 634-641. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10050748.
- [34] Martinez D, Saccone PA, Liu F, et al. Deficits in dopamine D (2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(3): 192-198. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.08.024.
- [35] Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(1): 77-81. DOI: 10.1002/mds.20288.
- [36] Zitser J, Peretz C, Ber David A, et al. Validation of the Hebrew version of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 45(10): 7-12. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.09.012.
- [37] Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(10): 1461-1467. DOI: 10.1002/mds.22571.
- [38] Hinkle JT, Perezko K, Rosenthal LS, et al. Markers of impaired motor and cognitive volition in Parkinson's disease: correlates of dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorder, and dyskinesias [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 47(12): 50-56. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.11.338.
- [39] Hinkle JT, Perezko K, Rosenthal LS, et al. Markers of impaired motor and cognitive volition in Parkinson's disease: correlates of dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorder, and dyskinesias [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 53(5): 108-109. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.027.
- [40] Probst CC, Winter LM, Möller B, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP) and the QUIP-rating scale in a German speaking sample [J]. *J Neurol*, 2014, 261(5): 936-942. DOI: 10.1007/s00415-014-7299-6.
- [41] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(2): 180-198. DOI: 10.1002/mds.27602.
- [42] Mizushima J, Takahata K, Kawashima N, et al. Successful treatment of dopamine dysregulation syndrome with dopamine D2 partial agonist antipsychotic drug [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2012, 11(1): 19. DOI: 10.1186/1744-859X-11-19.
- [43] Sriram A, Ward HE, Hassan A, et al. Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2013, 260(2): 521-527. DOI: 10.1007/s00415-012-6669-1.
- [44] Epstein J, Madieto CJ, Lai L, et al. Successful treatment of dopamine dysregulation syndrome with valproic acid [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014, 26(3): E3. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13060126.
- [45] Moum SJ, Price CC, Limotai N, et al. Effects of STN and GPI deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29768. DOI: 10.1371/journal.pone.0029768.

(收稿日期: 2019-04-04)

(本文编辑: 赵金鑫)