

· 述 评 ·

重视帕金森病非运动症状

苏 闻, 陈海波*

(北京医院神经内科, 北京 100730)

【摘 要】随着对帕金森病(PD)认识的加深,非运动症状已成为PD症状学的重要组成部分。PD患者嗅觉下降发生率高,并可用来鉴别PD与非典型性和继发性帕金森综合征;对PD患者消化道症状的研究发现,便秘患者PD发病风险增加5倍,且肠道神经中发现了 α -突触核蛋白和Lewy体的沉积;精神症状如快速动眼期睡眠行为障碍(RBD)、抑郁、焦虑及幻觉妄想等显著降低了患者生活质量,且RBD转化为PD等神经变性疾病的风险显著增高。非运动症状有可能成为PD早期诊断的突破点,需给予更大关注,加强研究。

【关键词】帕金森病;非运动症状;嗅觉下降;便秘;精神症状

【中图分类号】 R742

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.146

Nonmotor symptoms in Parkinson's disease deserve great attention

SU Wen, CHEN Hai-Bo*

(Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

【Abstract】 With profound understanding of Parkinson's disease (PD), non-motor symptoms have been considered as an important part of its symptomatology. In addition to the high prevalence, the occurrence of hyposmia may also be used to differentiate PD from atypical and secondary parkinsonism. Studies on the gastrointestinal symptoms among PD patients showed that the risk of PD was increased to six-fold in people with constipation, and the α -synuclein deposition and Lewy bodies were found in the enteric nervous system. psychiatric symptoms such as rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD), depression, anxiety and hallucinations, and delusions significantly impaired the quality of life in PD patients, and those patients with idiopathic RBD were at approximately higher risk for PD and other neurodegeneration diseases. Non-motor symptoms may become a breakthrough in early diagnosis of PD and should be paid more attention.

【Key words】 Parkinson's disease; non-motor symptoms; hyposmia; constipation; psychiatric symptoms

This work was supported by the Special Fund of Scientific Research for Capital Medical Development (SF2011-4011-01) and the Project of Capital Characteristic Clinical Application Research (BJ-2012-147).

Corresponding author: CHEN Hai-Bo, E-mail: chenhbneuro@263.net

帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为中老年常见的神经变性病,以其典型的运动症状被广大的神经科医师所熟识。近年来,随着对其病理进程的理解和认识的提高,越来越多的研究者开始关注PD非运动症状对于疾病早期诊断、病程进展、疗效观察的价值,以及非运动症状对患者生活质量的影响。在国际帕金森病和运动障碍学会(MDS)即将推出的新的PD诊断标准中,非运动症状将成为PD诊断依据的重要组成部分。这些研究结果不断涌现,对于我们重新审慎地考虑PD的定义、更

好地掌握疾病的发生发展,并尽早地实施神经保护或疾病修饰治疗,最终战胜疾病使患者获益,具有深远的意义。

1 嗅觉障碍已成为PD诊断的依据

嗅觉障碍成为最受关注的PD非运动症状之一,高达85%的PD患者存在嗅觉减退^[1]。早在2003年,Braak等人^[2,3]提出的病理分级更为嗅觉障碍的发生提供了可靠的理论依据。2013年欧洲神经病学联盟(EFNS)和国际帕金森病和运动障碍学会(MDS)

收稿日期: 2015-08-02

基金项目: 首都卫生发展科研专项基金(SF2011-4011-01);首都临床特色应用研究专项(BJ-2012-147)

通信作者: 陈海波, E-mail: chenhbneuro@263.net

共同推荐嗅觉检查用于PD与非典型性和继发性帕金森综合征的鉴别诊断,以及隐性PD的筛查^[4]。目前,国际流行的嗅觉检验方法主要为Sniffin' Sticks 16项测试,其中包括中国人日常并不熟悉的小茴香、松节油、甘草等味道,我国亟待开发既适合本国患者、又同国际接轨的嗅觉评价方法^[4,5]。

2 消化系统可能是PD发生的源头,症状不容忽视

早在1817年,James Parkinson描述PD运动症状的同时,即提及患者的非运动症状——便秘。然而,直至近十年,人们才更加关注PD患者的消化道症状。Schrage教授等^[6]近期基于大样本的流行病学调研结果证实,PD患者早在发病前5~10年便秘的发生率就显著高于健康人群。来自美国的一项研究指出,男性每周大便<3次时,其PD的发生风险提高近5倍^[7]。然而,便秘在正常人群中的发生率亦较高,单以此症状作为PD诊断标志的特异性远远不够。研究者们相继从PD患者下颌腺、食管下段、阑尾及结肠神经的病理检查中发现了 α -突触核蛋白和Lewy体的沉积。患者消化系统的这些病理变化,将Braak教授提出的病理分级更加延伸。新的理念认为,PD可能是由具有类似朊蛋白功能的 α -突触核蛋白通过消化道迷走神经通路转染至中脑及大脑皮质所致^[8]。2015年5月Svensson等^[9]研究证实,行迷走神经干切断术的患者,其PD的发生概率显著降低,高度支持上述论点。动物实验同样证实 α -突触核蛋白可以通过消化道转染至大脑。其实,正常情况下人的消化道神经丛就存在 α -突触核蛋白,是什么因素导致其具有转染性呢?目前尚不可知。消化道内环境的变化成为备受关注的诱因,尤其是幽门螺杆菌的感染和肠道菌群的过度增长,一方面可能通过周围免疫炎症机制,另一方面产生某些毒性物质诱导神经变性,同时加剧内环境变化,产生消化道症状,并影响治疗药物的吸收,出现运动症状波动^[10]。

3 精神症状伴随疾病发展,严重影响患者生活质量

PD的精神症状表现多样,主要包括睡眠障碍、焦虑抑郁、精神病性症状及认知功能障碍。大多数的研究结果提示,具有快速动眼期睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)的患者,将来发展为PD和Lewy体痴呆这两种 α -突触核蛋白相关的神经变性疾病的概率相当。其中一项研究显示,随访RBD患者5年后,有45%的RBD患者发展

为神经变性疾病(包括PD),而14年后这一人群的神经变性疾病发生率竟高达76%^[11]。虽然仅仅以RBD作为诊断PD的单一生物学标志物仍缺乏特异性,但其与便秘、嗅觉减退一起均可能成为PD临床前诊断的生物标志物。焦虑抑郁症状可以发生在运动症状之前,并伴随整个病程,严重影响患者的生活质量,同时又可能是其他非运动症状产生的诱因^[12]。2014年,ICICLE研究显示,与以往印象中PD仅在中晚期出现认知功能障碍不同,PD早期出现轻度认知功能障碍的发生率可高达42.5%,且以记忆障碍为主要表现,与抑郁症状显著相关^[13]。EFNS/MDS推荐,PD早期诊断中,应对患者进行精神及认知功能的评价。

对于PD的非运动症状,我国的研究者也开始逐步关注。中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组及神经心理学与行为神经病学组共同制订了《帕金森病痴呆的诊断与治疗指南》和《帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准和治疗指南》,且在《中国帕金森病治疗指南(第三版)》中,更明确指出针对PD患者应采取运动症状和非运动症状综合治疗,并详细介绍了常见非运动症状的治疗方法和原则^[14-16]。非运动症状是PD的早期症状并贯穿于疾病的始终,早期非运动症状有可能成为PD早期诊断的突破点,晚期非运动症状则严重损害患者的生活质量,因此有必要对其深入研究。虽然国内相关研究的文章不断地发表在国际杂志上,但是,不可否认,我国目前尚缺乏真正有分量的与PD非运动症状相关的临床及基础研究,对PD非运动症状的认识依然任重道远。

【参考文献】

- [1] Siderowf A, Jennings D, Eberly S, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 406-412.
- [2] 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.
- [3] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(1): 121-134.
- [4] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] Recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1): 16-34.
- [5] Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease (the ONSET

- PD study][J]. *Mov Disord*, 2015, 30(2): 229–237.
- [6] Schrag A, Horsfall L, Walters K, *et al*. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 57–64.
- [7] Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, *et al*. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease[J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174(5): 546–551.
- [8] Fasano A, Visanji NP, Liu LW, *et al*. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015 14(6): 625–639.
- [9] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, *et al*. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2015 May 29. doi: 10.1002/ana.24448. [Epub ahead of print]
- [10] Fasano A, Bove F, Gabrielli M, *et al*. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(9): 1241–1249.
- [11] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, *et al*. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 443–453.
- [12] 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.
- [13] Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, *et al*. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson's disease: the ICICLE-PD study[J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 308–316.
- [14] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neuropsychological and Behavioral Neurology Group, Chinese Society of Neurology. Guideline for Diagnosis and Treatment of Dementia Following Parkinson's Disease[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(9): 635–637. [中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病痴呆的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 635–637.]
- [15] Neuropsychological and Behavioral Neurology Group, Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Society of Neurology. Guideline for Diagnosis and Treatment of depression, Anxiety and Psychological Disorder Following Parkinson's Disease[J]. *Chin J Neurol*, 2013, 46(1): 56–60. [中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(1): 56–60.]
- [16] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Society of Neurology. Chinese Guideline for Treatment of Parkinson's Disease[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(6): 428–433. [中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428–433.]

(编辑: 王雪萍)