

帕金森病的诊断与治疗

周桃峰, 周志明

皖南医学院弋矶山医院神经内科, 安徽 芜湖 241000

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见中枢神经系统变性疾病,1817年James Parkinson首次描述,其核心病理特征是黑质纹状体区多巴胺能神经元的丢失和残存神经元内胞浆包涵体的形成,从而临床表现为特征性的静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常。我国65岁以上人群帕金森病患病率为1.7%。目前临床面临的主要挑战是早期确诊,并规范化、全程化管理,减少或延缓晚期运动并发症的发生。

1 病因及发病机制

PD的确切病因至今未完全阐明,目前大家普遍认为遗传因素、环境因素、年龄老化所致,氧化应激、细胞内钙超载、线粒体损伤、溶酶体自噬、铁沉积、神经炎症反应等均可能参与PD多巴胺能神经元的变性死亡过程。

2 病理

PD最重要的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的丢失、纹状体多巴胺含量显著性减少。另一个帕金森病的病理标志就是黑质残存神经元胞质内出现嗜酸性包涵体,即路易小体,异常折叠蛋白聚集,这是许多神经退行性疾病的共同特点,帕金森病主要是表现 α -synuclein错误折叠蛋白聚集,因为发现SNCA基因突变导致 α -synuclein蛋白聚集。

3 临床表现

PD好发于50~60岁。男性略多于女性。起病通常以单侧或单个肢体开始,逐渐累及另一肢体。病情发展缓慢,症状逐渐加剧。主要运动症状临床表现为震颤、肌强直及运动迟缓。起病症状通常是一侧上肢抖动、强直感、不灵活,也有以乏力、起步困难、声音低顿、构音含糊为主要表现,同时合并一些非运动症状。

3.1 运动症状

3.1.1 静止性震颤 大约70%的患者均有震颤,4~6 Hz的“搓丸样”震颤,主要是肢体处于静止状态时出现,作随意活动时消失或减轻,故称静止性震颤,情绪激动时加重,睡眠时完全消失。震颤多自一侧上肢开始,然后逐渐扩展到同侧下肢和对侧。下颌、口唇、舌和头部在晚期才累及。

3.1.2 肌强直 肌强直呈全身性,在近端肢体和沿上肢轴性转动时更易发觉肌张力增高。活动患者的肢体、颈部或躯干时可觉察到有明显的阻力,这种阻力的增加呈现各方向均匀一致的特点,故称为“铅管样强直”。患者合并有肢体震颤时,可在均匀阻力中出现断

续停顿,如转动齿轮,故称“齿轮样强直”。

3.1.3 运动迟缓 随意运动减少,动作变慢,始动困难。患者的运动幅度会减小。面部呆板,瞬目减少,称作“面具脸”。说话语音低调、吐字不清。写字可越写越小,称为“小写征”。行走的速度变慢,手臂摆动幅度会慢慢变小。做快速重复性动作如拇、示指对指时表现运动速度缓慢和幅度减少。

3.1.4 姿势步态障碍 姿势反射消失往往在疾病的中晚期出现,患者不易维持身体的平衡,稍不平整的路面即有可能跌倒。PD患者行走时常常会越走越快,不易止步,称为慌张步态。晚期帕金森病患者可出现冻结现象,表现为行走时突然出现短暂的不能迈步,双足似乎粘在地上,须停顿数秒钟后才能再继续前行或无法再次启动。

3.2 非运动症状 PD患者除运动症状外,可出现嗅觉减退、情绪低落、焦虑、睡眠障碍、认知障碍、自主神经功能障碍等非运动症状。

4 诊断和鉴别诊断

4.1 诊断 PD的临床诊断是基于PD运动症状即运动迟缓加上肌强直和静止性震颤,并且没有警示征象提示有继发性帕金森综合征和其他如进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底节变性等神经退行性疾病的可能。

4.1.1 帕金森综合征 诊断的确立是诊断PD的先决条件。诊断帕金森综合征基于3个核心运动症状,即必备运动迟缓和至少存在静止性震颤或肌强直2项症状中的1项,上述症状必须是显而易见的,且与其他干扰因素无关。对所有核心运动症状的检查必须按照统一帕金森病评估量表(UPDRS)中所描述的方法进行。

4.1.2 PD的诊断 一旦患者被诊断存在帕金森综合征表现,可按照以下支持标准、绝对排除标准以及警示征象进行临床分层诊断。①临床确诊的PD需要具备:a.不存在绝对排除标准,b.至少存在2条支持标准,c.没有警示征象。②临床很可能的帕金森病需要具备:a.不符合绝对排除标准,b.如果出现警示征象则需要通过支持标准来抵消,如果出现1条警示征象,必须需要至少1条支持标准抵消;如果出现2条警示征象,必须需要至少2条支持标准抵消,如果出现2条以上警示征象,则诊断不能成立。

4.1.3 支持标准 ①患者对多巴胺能药物的治疗明确且显著有效。②出现左旋多巴诱导的异动症。③临床体检显示既往或本次检查观察到单个肢体的静止性震颤。④以下辅助检测阳性有助于区别帕金森病与非典型性帕金森综合征:存在嗅觉减退或丧失或头颅超

声显示黑质异常高回声 ($>20 \text{ mm}^2$), 或心脏间碘苜蓿闪烁显像法显示心脏去交感神经支配。

4.1.4 绝对排除标准 出现下列任何一项即可排除PD的诊断: ①存在明确的小脑性共济失调, 或者小脑性眼动异常。②出现向下的垂直性核上性凝视麻痹, 或者向下的垂直性扫视选择性减慢。③在发病后5年内, 患者被诊断为高度怀疑的行为变异型额颞叶痴呆或原发性进行性失语。④发病3年后仍局限于下肢的帕金森样症状。⑤多巴胺受体阻滞剂或多巴胺耗竭剂治疗诱导的帕金森综合征, 其剂量和时程与药物性帕金森综合征相一致。⑥尽管病情为中等严重程度, 但患者对高剂量 ($\geq 600 \text{ mg/d}$) 左旋多巴治疗缺乏显著的治疗应答。⑦存在明确的皮质复合感觉丧失, 以及存在明确的肢体观念运动性失用或进行性失语。⑧分子神经影像学检查突触前多巴胺能系统功能正常。⑨存在明确可导致帕金森综合征或疑似与患者症状相关的其他疾病, 或者基于全面诊断评估, 由专业医师判断其可能为其他综合征, 而非PD。

4.1.5 警示征象 ①发病后5年内出现快速进展的步态障碍。②运动症状或体征在发病后5年内或5年以上完全不进展。③发病后5年内出现球麻痹症状。④发病后5年内出现吸气性呼吸功能障碍。⑤发病后5年内出现严重的自主神经功能障碍。⑥发病后3年内由于平衡障碍导致反复 (>1 次/年) 跌倒。⑦发病后10年内出现不成比例的颈部前倾或手足挛缩。⑧发病后5年内不出现任何一种常见的非运动症状。⑨出现其他原因不能解释的锥体束征。⑩起病或病程中表现为双侧对称性的帕金森综合征症状。

4.2 鉴别诊断 PD主要需与其他原因所致的帕金森综合征相鉴别。另需与特发性震颤鉴别。此病隐袭起病, 进展很缓慢, 部分有家族史。震颤是唯一的临床症状, 主要表现为姿势性震颤和动作性震颤, 常累及双侧肢体, 头部也较常受累。频率为6~12 Hz。情绪激动或紧张时可加重, 静止时减轻或消失。

5 治疗

5.1 治疗原则 药物治疗是PD最主要的治疗手段, 多巴胺能制剂仍是最有效的药物, 此外还有手术治疗、运动疗法、心理治疗和康复护理。用药多讲究小剂量滴定原则, 尽量以较小剂量达到满意临床效果。要强调个体化特点, 根据患者的发病年龄、主要症状、疾病严重程度、有无共病、药物可能的副作用、职业及经济承受能力等因素采用最佳的治疗方案。

5.2 早期治疗 (Hoehn-Yahr 1&2) 早期治疗可采用药物治疗和运动疗法等, 开始多单药治疗, 力争疗效最佳, 持续时间更长, 运动并发症发生率更低。常用治疗药物如下。①抗胆碱能药物: 临床常用的是盐酸苯海索, 用法1~2 mg, 3次/d。适用于震颤明显且年轻的患者, 如年龄 <65 岁, 否认闭角型青光眼及前列腺肥大者。②金刚烷胺: 它能促进神经末梢多巴胺的合成

和释放, 防止多巴胺的再吸收。对少动、僵直、震颤均有改善作用, 对改善异动症也有效。用法50~100 mg, 2~3次/d, 最后一剂应在下午4点以前服用。肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病者慎用。③单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂: MAO-B抑制剂可单药治疗新发、年轻的帕金森病患者, 也可辅助复方左旋多巴治疗中晚期患者。它可能具有神经保护作用, 此原则上推荐早期使用。目前市面上主要有司来吉兰和雷沙吉兰, 一般在早、中午合用, 晚上使用易引起失眠。胃溃疡者慎用, 禁与5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)联用。④DR激动剂: 可直接刺激多巴胺受体而发挥作用。目前临床常用的是非麦角类DR激动剂。适用于早期帕金森病患者, 也可与复方左旋多巴联用治疗中晚期患者。年轻患者病程初期首选MAO-B抑制剂或DR激动剂。激动剂均应从小剂量开始, 逐渐加量。常见的副作用包括胃肠道症状、嗜睡、幻觉等。⑤复方左旋多巴(苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴): 左旋多巴是多巴胺的前体。外周补充的左旋多巴可通过血脑屏障, 在脑内经多巴脱羧酶的脱羧转变为多巴胺, 从而发挥替代治疗的作用。苄丝肼和卡比多巴是外周脱羧酶抑制剂, 可减少左旋多巴在外周的脱羧, 增加左旋多巴进入脑内的含量以及减少其外周的副作用。⑥儿茶酚-氧位-甲基转移酶(COMT)抑制剂: 通过抑制COMT酶减少左旋多巴在外周的代谢, 从而增加脑内左旋多巴的含量。COMT抑制剂包括恩他卡朋和托卡朋。恩他卡朋需与左旋多巴同时服用才能发挥作用。托卡朋第1剂与复方左旋多巴同服, 此后间隔6 h服用, 可以单用。

5.3 中晚期PD治疗 (Hoehn-Yahr 3~5) 对于中晚期PD患者的治疗, 一方面要改善运动症状, 另一方面需要妥善处理一些运动和非运动并发症。

5.4 手术治疗 手术方法主要有2种, 神经核毁损术和脑深部电刺激术(DBS)。①神经核毁损术常用的靶点是丘脑腹中间核(Vim)和苍白球腹后部(PVP)。术后复发及损伤大, 目前很少使用。②脑深部电刺激术因其微创、安全、有效, 已作为手术治疗的首选。帕金森病患者出现明显疗效减退或异动症, 经药物调整不能很好的改善症状者可考虑手术治疗。手术对肢体震颤和肌强直的效果较好, 而对中轴症状如姿势步态异常、吞咽困难等功能无明显改善。术后仍需服用药物。③目前国际上还有磁波刀(MRgFUS)技术进行神经核团毁损术, 有可重复性操作优点。

6 预后

PD是一种慢性退行性疾病, 具有高度异质性, 不同患者疾病进展的速度不同。目前尚不能根治, 但一般不影响预期寿命, 早期患者通过药物治疗多可很好的控制症状, 疾病晚期由于患者对药物反应差, 症状不能得到良好控制, 生活不能自理, 甚至长期卧床, 最终多死于肺炎等并发症。