

多巴胺失调综合征

闫磊 刘卫国

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)06-0465-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.06.022

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经系统变性疾病,平均发病年龄为 60 岁左右。最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡,由此而引起纹状体多巴胺(DA)含量显著性减少。临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍及其他非运动症状。对于中晚期或伴有智能障碍的 PD 患者,可首选给予复方左旋多巴替代治疗(Dopaminergic replacement therapy, DRT)^[1]。DRT 可以改善 PD 患者的运动症状,使其处于良好的情绪及运动状态,并有一种欣快感。但长期使用多巴胺替代药物治疗的帕金森病患者中可诱发多巴胺失调综合征(Dopamine dysregulation syndrome, DDS)^[2]。该病首次由 Giovannoni 等在 2000 年描述为“享乐主义体内平衡失调综合征”^[3],是一种与药物滥用或成瘾有关的神经精神障碍疾病。PD 患者为了摆脱“关期”情绪低落及焦躁、苦恼状态,不适当地过多服用多巴胺类药物,从而对其产生渴望、成瘾及依赖^[4]。主要表现为患者会自行增加多巴胺能药物的使用或向他们的医生索要大剂量的该类药物,或是没有得到医生的同意而自行增加药物剂量,从而导致心理障碍,类似于长期滥用精神兴奋剂导致的精神、行为障碍,最终影响社会职业功能^[3]。

多巴胺失调综合征的发病率目前仍不清楚。国外报道一般在帕金森病人群中的发病率约为 4%^[5]。国外对 PD 患者的药物成瘾问题非常关注,而国内却很少有相关报道。其原因可能为(1)DDS 的出现与左旋多巴等药物剂量有关,相对于国外人群,国人对多巴胺制剂药物的耐受性差、敏感性高,服药剂量远远低于西方 PD 患者;(2)国内临床医生对 DDS 认识还不足,可能忽视了患者存在的相关症状。

1 危险因素与发病机制

国外的一项研究^[5]显示,具有如下临床特征的 PD 患者较易发生 DDS,即(1)年轻或早期发病的 PD;PD 发病年龄 <45 岁,早期暴露于多巴胺类药物治疗,较易发生 DDS;(2)喜欢寻求刺激与冲动型性格;寻求刺激与冲动感觉的人格特质被认为易发生物质依赖,这种性格特征是 DDS 有意义的预测因素;(3)既往有个人或家族性嗜酒史或者是非法的药物滥用史;(4)精神疾病史;研究显示有抑郁症状的患者更易发生 DDS;(5)大量使用起效迅速的多巴胺替代药物^[6],如

进入人体以后快速释放的左旋多巴制剂,或者注射阿扑吗啡。另外,还可能与病程、H-Y 分期、UPDRS 评分、男性及遗传因素等有关。其中,帕金森的发病年龄及喜欢寻求刺激与冲动性格是 PD 患者中最有预测意义的危险因素^[7]。目前 DDS 发病机制尚不明确,有学者认为该病可能与破坏人类奖赏系统以及学习记忆机制有关,也有学者认为与多巴胺不同受体的激活有关。

2 临床特征与诊断标准

DDS 通常表现为自行增加药量,尽管造成了严重的异动症^[8],甚至造成 PD 运动症状恶化但仍不停止对药物的使用,进而形成恶性循环摄入更大剂量的多巴胺类药物。另有研究表明,DDS 与多巴胺受体激动剂撤药综合征(Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome, DAWS)具有相关性^[9]。

DDS 的临床特征与物质依赖障碍或物质成瘾具有很多相似性,但并不完全符合物质成瘾在 DSM-IV(《精神疾病的诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)的诊断标准^[9]。现在的诊断标准对诊断物质依赖,特别是当患者长期服用该种药物去治疗慢性神经系统变性疾病很难做出准确的诊断。物质依赖是指长期滥用某种物质后产生一种心理上与躯体上的强烈而不能克制寻觅该种物质的状态,从而体验重复使用该物质的心理快感,同时避免戒断的躯体不适。前者称为心理依赖,后者称为躯体依赖。过去物质依赖有一个同义语,叫做“药物成瘾”。药物成瘾具有以下特点:(1)为了能继续使用这些药物而不择手段去获取它;(2)用量不断增加(产生耐药性);(3)可产生精神性的和躯体性的依赖(戒断症状),对个人、社会产生恶劣影响^[6]。帕金森病患者需要服用多巴胺能类药物去控制运动障碍,甚至在某种程度上可以表述为“自适应依赖”(Adaptive dependence)。这同样见于在慢性疼痛患者长期服用阿片类物质来镇痛的情况中,确定该患者是否对该物质有传统意义上的“成瘾”也存在困难。

宾夕法尼亚大学医学院 Weintraub 等学者设计的 QUIP 多巴胺控制失调部分可用于 DDS 的初筛。帕金森病患者冲动控制障碍调查问卷(Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease, QUIP)对 ICD 的筛查具有重要意义^[10]。其诊断灵敏度和特异度均超过 80%,患者一般可于 5 min 内完成测验(表 1)。

表 1 帕金森病患者冲动控制障碍问卷 DDS 部分

问题	答案
你或者你的主治医师是否认为你服用了过多的治疗 PD 的药物或超过治疗你 PD 症状的处方量的药物?	Y _ N _
随着时间的推移,你是否自行提高治疗 PD 的药物,以达到你自己期望达到的身体或精神上的满足?(例如去提高自己的情绪或者是避免“关期”出现的运动状态)	Y _ N _
随着时间的推移,你有没有在没有医生建议的情况下,自己私自增加摄取治疗帕金森的药物,因为只有在在你出现异动症的时候你才会感觉自己是完全处于“开期”的?	Y _ N _
你是否在控制或减少 PD 药物剂量方面存在困难?(如会出现戒断症状、情绪低落、攻击行为或焦虑不安)	Y _ N _
你有过为了能继续摄取大量 PD 药物而采取一下的方法吗?如隐藏或囤积大量的药物、寻找能够额外供应 PD 药物的方法。	Y _ N _

注:采取调查的方法可以参考 ICD 调查问卷部分。本调查表需患者本人及照料者(家属)分别填写。根据评分标准,有任何一人的任意一项问题回答“是”则视为 QUIP 筛查阳性,进入下一个环节,由精神科医生或运动障碍疾病专科医生进一步了解病史,并确认有无冲动控制障碍及相关行为

目前国内外公认、简化的 DDS 诊断标准是 Giovannoni 等^[3]在 2000 年制定,该诊断标准为(1)对左旋多巴治疗效果较好的 PD 患者;(2)需要过量的左旋多巴剂量;(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;不愿意减少药物剂量;没有出现痛苦的肌张力障碍;(4)社会职业功能损害;打斗、暴力行为、失去朋友、丢失工作、与家人关系变差;(5)与 DRT 相关的躁狂、双相情感障碍等;(6)相关行为障碍持续至少 6 个月。

3 多巴胺失调综合征的治疗与管理

目前对于 DDS 的临床治疗与管理尚未取得实质性进展,各国的临床医师对于该病的治疗与管理也处于一个探索阶段。DDS 治疗过程有以下特点,首先患者难以意识到自己的异常行为表现及其与药物治疗的关系。另外,对于医生如何长期调整药物的治疗过程,使患者没有抵触并能配合治疗,也是一个棘手的问题。目前没有针对治疗 DDS 的特效药物,迫切需要有一套综合的治疗与临床管理策略。临床中如遇到 DDS 患者,可从以下几个方面着手进行治疗。

3.1 识别异常行为表现以及提供社会心理支持 现在没有公开的研究来评价心理干预对多巴胺失调综合征的治疗效果。社会心理治疗包括应急管理、预防复发、家庭支持管理及一般行为治疗(General cognitive behavior therapy, CBT),这些治疗方法已经证明对药物滥用者有一定的帮助。对于有严重 DDS 的患者,一方面神经病学与精神病学的专家合作对患者控制症状很有益处;另一方面应说服患者家庭成员去监督患者,通过外界压力限制患者接触财物、网络等,避免病理性赌博以及网络成瘾等相关行为障碍的发生。国外有研究显示,患者的家庭成员及其照顾者在改善患者 DDS 症

状的过程中起着至关重要的作用^[5]。让患者参加一些组织活动。例如帕金森病患者俱乐部,成员之间可能更加容易互相帮助及监督。

3.2 调整治疗药物 首先应停止或减少多巴胺能药物的使用^[4],特别是左旋多巴制剂如息宁、美多芭等。临床治疗研究发现 PD 患者由于多巴胺替代药物治疗所致的多巴胺失调综合征的症状会随着多巴胺替代药物剂量的减少或停用而好转甚至消失。虽然在强迫性服用药物的患者中将多巴胺替代药物减量或逐渐停用会减少异常行为,但患者却遭受着撤药综合征的出现或帕金森病运动症状加重,因而在这类患者中往往难以减药,需要家人、地方药剂师以及临床处方医师的共同参与^[11],密切监督患者,这是一个长期的调药过程,最终制定出一个合理的用药方案。对于 DDS 的药物治疗仍主张“最小药物剂量,最佳满意效果”原则,即达到药物治疗既能控制 PD 症状又能避免异常行为的目的。

如果帕金森病患者因过量服用多巴胺药物而导致的行为异常,那么早期出现异动症(治疗的 12~24 个月内)或习惯性重复行为就是发生 DDS 的红色警报。服用左旋多巴水剂或皮下注射阿朴吗啡很大可能会引起类似 DDS 的症状,所以应避免应用这种起效快、作用时间短的药物^[2]。值得注意的是,调整这类药物的使用时会导致严重的运动波动、轻度躁狂、焦虑及抑郁的出现。若出现轻度躁狂发作,抗精神病药物如喹硫平、阿立哌唑^[12]等可以使用,但临床效果有待观察。如果以上两种药物治疗无效,可使用氯氮平,但要注意定期检测患者血常规,防止氯氮平导致的粒细胞缺乏症的出现。若出现抑郁、焦虑症状,应考虑给予抗抑郁及抗焦虑药物并联合行为治疗方法。根据对可卡因药物成瘾患者治疗的经验,谨慎使用三环类抗抑郁药物,因该类药物可能会增加药物依赖复发的风险。一些临床观察发现西酞普兰可能有一定的效果。若出现严重的抑郁症状,如出现自杀及攻击行为,电抽搐治疗也可考虑给予,但须谨慎。

另有文献报道,丙戊酸钠 250~500 mg^[13]睡前 1 次口服可以治疗 DDS,具体的治疗机制并不明确。但这只是个案报道,需进一步的研究观察。国外有个别病例报道,左旋多巴或卡比多巴制作的肠凝胶用于 DDS 治疗可能有效,但需要密切观察患者对该类药物的反应,以达到最优剂量,否则可能会加重 DDS 或 PD 的运动症状^[14]。

3.3 手术治疗 除了以上探讨的药物治疗外,下丘脑底核刺激术(Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, STN-DBS)^[15]或者内侧苍白球刺激术对多巴胺失调综合征的治疗仍有争议。这两种手术方式不仅都能显著改善“关期”患者的运动症状,而且可以显著减少所需多巴胺类药物的每日剂量。DBS 可能的手术作用机制尚不明确,其可能与术后患者对 DRT 药物的需求量减少有关。对于发病年龄较早、有严重的运动波动症状伴有 DDS 患者适合手术治疗。国外的一些临床观察发现,17 例患有 DDS 的 PD 患者。都接受了双侧 STN-DBS 手术,术后发现有 12 例患者 DDS 症

状明显改善,但剩余的 5 例患者非但没有任何改善反而加重了原有的症状,表现为加大服用多巴胺类药物来避免出现的焦虑、烦躁不安及其他非运动症状^[7]。患者在大脑深部刺激术(DBS)后出现 DDS,可能与患者在术后尝试到电刺激带来愉快的奖励效应后在无人照料的情况下自行调整刺激频率,从而导致 DDS 的发生。也可能是患者大脑内的电池耗尽而无所知,从而自行服用大剂量的药物。因此,术后专人照看对 PD 患者的治疗很重要。很多 PD 患者在其照顾者相继离世后均出现不同程度的病情加重,甚至出现 DDS,说明家庭护理对患者康复的重要性。总之,未来的研究应着重于发现一些预测指标,预测那些 PD 患者能受益于 DBS 手术,那些患者术后会加重原先症状。

目前对 DDS 缺乏有效的临床治疗方法,因此早期识别该病的危险因素并积极预防该病的发生显得至关重要。为了评估 PD 患者有多大机率能发展为 DDS,就要求临床医师熟知 DDS 可能的危险因素,如 PD 起步年龄、患者的性格特征及有无药物滥用史等高危因素。在有这些高危因素的 PD 患者中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。虽然目前没有好的方法来诊治 DDS,但是如果能通过刺激奖赏系统提高 PD 患者的欲望与动机,那么 PD 患者的自理能力及情绪也会得到很大改善。有文献报道,对于部分画家患有 PD,并给予多巴胺类药物应用,在一些患者身上也发生了 DDS,但同时他们的想象力与创作能力也得到了很大的提升^[16],这就给我们认识并研究 DDS 提供了另一种方法。

参 考 文 献

[1] 中华医学会神经病学分会帕金森病与运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428.

[2] Hisahara S, Shimohama S. Dopamine receptors and Parkinson's disease[Z]. 2011; 403039.

[3] Giovannoni G, O. Sullivan, J. D.; Turner, A.; Manson, J., hedonistic homeostatic dysregulation in patients with parkinson's disease on dopamine replacement therapies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69, 562-567.

[4] Katzenschlager R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2011, 310(1/2, SI): 271-275.

[5] 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.

[6] 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, 257(Suppl 2): S276-S283.

[7] Zhang G, Zhang Z, Liu L, et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease[Z]. 2014; 318.

[8] Solla P, Cannas A, Corona M, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease patients with unsatisfactory switching from immediate to extended release pramipexole: a further Clue to incentive sensitization mechanisms? [J]. Behav Neurol, 2013, 27(4): 563-566.

[9] Okai D, Samuel M, Askey-Jones S, et al. G[J]. Impulse control disorders and dopamine dysregulation in Parkinson's disease: a broader conceptual framework. European journal of neurology, 2011, 18(12): 1379-1383.

[10] 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.

[11] Djamshidian A, Averbeck BB, Lees A. J.; O'Sullivan, S. S., clinical aspects of impulsive compulsive behaviours in parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2011, 310(1/2): 183-188.

[12] 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.

[13] Epstein J, Madieto CJ, Lai L, et al. T[J]. Successful treatment of dopamine dysregulation syndrome with valproic acid. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2014, 26(3): E3.

[14] Cannas A, Solla P, Marrosu MG, et al. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease patients on duodenal levodopa infusion[J]. Mov Disord, 2013, 28(6): 840-841.

[15] Casa-Fages LD. 2011[Z]. 2011; 759895.

[16] Lopez-Pousa S, Lombardia-Fernandez C, Olmo JG, et al. Dopaminergic dysregulation, artistic expressiveness, and Parkinson's disease [J]. Case Reports in Neurology, 2012, 4(3): 159-166.

(2016-04-11 收稿)

• 投稿要求 •

《卒中与神经疾病》法定计量单位的书写要求

本刊发表的学术论文执行 GB3100~3102-1993《量和单位》中有量量、单位和符号的规定及其书写规则,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年版)一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ 或 $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A,“A”为斜体字母。