

# 帕金森病患者自主神经功能障碍的相关研究

李卫云 段淑荣 赵敬堃

【中图分类号】 R742.5    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2018)04-0486-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.034

50岁以前PD的发生率是较低的,但是从50岁以后其发病率迅速增加;65岁以上人群的年发病率为160/10万,PD患者男性发病率多于女性;在大多数研究中男女比例大约为2.0:1。近年来随着对PD临床研究的不断发展,PD的非运动症状(non-motor symptoms,NMS)逐渐引起人们的广泛关注,NMS已被纳入PD的诊断标准<sup>[1]</sup>。许多NMS包括痴呆、抑郁、睡眠障碍、嗅觉减退、精神症状、自主神经功能障碍等使PD患者的生活质量受到严重影响,同时也大大缩短了PD患者的生存时间。人们认识最早、发生率最高的非运动症状为自主神经功能障碍,有研究表明70%~80%的PD患者表现有自主神经功能障碍<sup>[2]</sup>。本研究现对PD患者自主神经功能障碍的发病机制、主要临床表现和治疗进行简要综述,以提高医生和患者对自主神经功能障碍的认识,帮助临床医生对PD患者进行早期诊断和治疗,提高PD患者的生活质量和延长PD患者的生存时间。

## 1 自主神经功能障碍的病理、生理基础

Braak等将PD患者的病理过程按Lewy小体出现的时间先后顺序分为6期<sup>[3]</sup>,1期主要以便秘、嗅觉障碍为主要表现,主要累及嗅球、迷走神经运动核受累;2期主要引起抑郁、焦虑、快速眼动相睡眠障碍(RBD)、自主神经功能障碍等症状,表现为脊核、蓝斑及脑干其他核团受累;3、4期临床主要出现运动症状,且此期易被确诊,病变主要累及到中脑黑质及其他深部核团;5、6期患者可表现为认知损害、幻觉、抑郁、焦虑等症状,此期PD患者即可表现出运动症状,又可表现出非运动症状,此期主要是因为Lewy小体累及边缘系统、皮质造成的。自主神经功能障碍的发生主要是因为病变累及到自主神经调节区域,病变所累及的自主神经调节区域主要位于交感和副交感神经系统、下丘脑、肾上腺髓质以及支配心血管系统、消化系统、及泌尿系统等神经丛。另外,不少的抗PD药物也会损害自主神经功能,例如左旋多巴开始使用阶段可引起直立性低血压、心律不齐等副作用,但是长期使用之后血压可以恢复原来的水平。

## 2 自主神经功能障碍的临床表现、发病机制及治疗

### 2.1 心血管系统

目前由于放射性核素间位碘代苄胍(MIBG)单光子发射

断层扫描技术的开展和儿茶酚胺临床检测的发展和完善,已更明确地研究了PD患者的血管系统的自主神经功能障碍。有研究发现心脏碘-123-间碘苯甲基胍(MIBG)摄取与PD的非运动症状相关,提示 $\alpha$ -突触核蛋白聚集越多的地方,心脏MIBG摄取率越低<sup>[4]</sup>。此外,PD的直立性低血压可能与心脏MIBG摄取率偏低相关,PD患者心脏的交感和副交感神经丛去神经支配可导致心脏自主神经功能障碍<sup>[5]</sup>,而与黑质纹状体通路多巴胺能神经元的缺失关系不大<sup>[6]</sup>,主要表现为心率异常、体位性低血压、卧位高血压等,多早于运动症状出现。

#### 2.1.1 神经性直立性低血压

神经性直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)是指先从卧位到立位,然后等待2 min后重新测血压,收缩压下降 $\geq 20$  mm Hg和(或)舒张压下降 $\geq 10$  mm Hg,是帕金森疾病患者中最常见的自主神经功能障碍,约一半以上的PD患者诉有OH的症状<sup>[7]</sup>,表现为突然站起时出现头晕、恶心、呕吐、眼前黑蒙、视物模糊、四肢无力,甚至晕厥摔倒在地等症状。在正常情况下脑部对血压的自动调节范围为80~160 mmHg SBP,血压在这个范围内变化时不会引起脑血流量的改变。但是,对于帕金森病患者脑自动调节失败,血压下降引起脑部灌注不足从而出现上述一系列症状。正常情况下在1个人处于直立位置后重力将大约700 mL的血量转移到身体的下部,特别是内脏循环<sup>[8]</sup>。通常压力反射介导的引起血管收缩的交感神经激活维持站姿的血压。这种代偿性血管收缩在PD患者中不存在或减弱,导致OH。OH的发生也与病程、年龄、疾病严重程度及抗PD药物等有关联<sup>[9]</sup>。有研究表明体位性低血压也与姿势和步态不稳有关。

神经性直立性低血压使帕金森病患者死亡、跌倒和创伤相关的风险大大增加。神经性直立性低血压大大降低了帕金森病患者的生活质量,并导致认知功能的减退和身体平衡的失调。

治疗应针对改善症状,改善患者的功能状态,降低与OH相关的摔倒和晕厥的风险。治疗应该集中于减轻症状,而不是任意的血压目标。OH的治疗首选非药物治疗,例如穿弹力袜、保证足量食盐的摄入等;如果非药物治疗无效,米多君和屈西多巴为较好的选择。对于少数伴高血压病的PD患者应减少或停用抗高血压病药物,尤其是直接血管扩张药、利尿剂、交感神经药和 $\alpha_1$ 受体阻滞剂。

#### 2.2 消化系统

帕金森病患者胃肠道素功能乱是常见的自主神经功能紊乱,伴有各种胃肠道症状(如慢性流涎、吞咽困难、恶心、呕

吐、便秘等)。虽然它们在帕金森病的各个阶段都很明显<sup>[10]</sup>,特别是便秘为早期非运动性症状的前驱标志,可能比嗅觉障碍等出现的更早<sup>[11-12]</sup>。

### 2.2.1 流涎

有研究表明有 70%~75%<sup>[13]</sup> PD 患者可出现流涎,长时间严重的流涎可导致口周皮肤出现糜烂、溃疡,持续的流涎也可导致患者吐字不清,严重影响患者的生活质量及社交能力,同时也使患者罹患吸入性肺炎的风险大大增加。关于流涎的发生机制主要是因为帕金森病患者吞咽困难所造成的唾液清除障碍,而不是唾液分泌过多造成的,在流涎的 PD 患者中绝大多数伴有吞咽困难。此外,流涎也与病程的长短、疾病的严重程度、是否伴有痴呆、幻觉、直立性低血压及是否服用抗抑郁药物密切相关。

### 2.2.2 吞咽困难

绝大多数 PD 患者随着疾病的不断发展逐渐出现不同程度的吞咽困难<sup>[14]</sup>,严重的吞咽困难可导致食物摄入量绝对不足,继而导致营养不良、重度贫血等不良后果,且吞咽困难易导致 PD 患者发生呛咳,进而导致发生吸入性肺炎的机率大大增加。吞咽困难可能与咽部肌肉肌张力增高、运动不协调有关。对 PD 患者死后进行尸检时发现,支配 PD 患者整个胃肠道的神经元变性缺失,最严重的是食管下段神经元<sup>[15-16]</sup>。另外,中枢胆碱能功能障碍在吞咽困难中的作用也被提出<sup>[17]</sup>。

### 2.2.3 便秘

目前的研究认为便秘是 PD 患者最常出现的自主神经功能障碍的表现之一,发生率高达 70%~89%,可发生于 PD 患者的各个病程阶段。便秘给 PD 患者的生活带来很大痛苦,长期便秘导致患者生活质量严重下降,甚至会诱发如肠梗阻、脑出血、心肌梗死等严重并发症,严重时可能导致患者猝死,给患者带来了极大的痛苦。研究表明,大量的  $\alpha$  突触核蛋白沉积便秘的 PD 患者的结肠中,甚至在 PD 患者运动症状出现前 8 年就可找到  $\alpha$  突触核蛋白<sup>[18]</sup>,提示便秘可早于 PD 运动症状发生。另一项耗时 20 年的临床研究显示在帕金森病患者患病过程中便秘比运动障碍早出现近 20 年或者更长时间<sup>[19]</sup>,这些证据足够证明便秘是 PD 患者重要的早期临床表现。支配胃肠道的神经发生变性,导致胃肠道正常的有节律的蠕动功能和分泌功能紊乱是 PD 便秘发生的主要原因。另外,便秘的发生还可能与疾病本身的严重程度、患者的年龄、纤维和水的摄入量、患者的运动量等均有相关性。

流涎的治疗首选药物治疗,目前治疗流涎的药物有抗胆碱药或抗组胺药两种,必要时还可以于舌下腺、颌下腺局部注射肉毒毒素可减轻症状,上述方法治疗无效时可选择外科手术切除舌下腺和唾液腺等。对于吞咽困难的 PD 患者,建议每次进食少量的食物,缓慢进流质或半流质饮食,严重者可鼻饲饮食以保证足够的营养供应及药物进入。长期便秘的患者可多食用含植物纤维多的蔬菜(例如韭菜、菠菜、芹菜、白菜等),多饮温开水,适当增加运动量,适当间断口服轻泻剂(如芦荟胶囊、六味安消胶囊、番泻叶)、增加胃肠道蠕动的药(如马丁灵)可有一定效果。

## 2.3 泌尿系统

大约将近一半的 PD 患者有泌尿系统症状<sup>[20]</sup>,最常见的症状为尿失禁、尿频、尿急,严重地影响了 PD 患者的夜间睡眠质量。膀胱和尿道分别是由胆碱能副交感神经和去甲肾上腺素能交感神经元控制的。感受膀胱容积变化的阴部神经起源于位于脊髓内的 Onuf 核,并且阴部神经还支配外部尿道括约肌。有研究证明, $\alpha$  突触核蛋白沉积于具有泌尿系统症状的 PD 患者上述 3 个部位,这解释了上述症状与自主神经受损、大量  $\alpha$  突触核蛋白沉积相关<sup>[21]</sup>。也有一部分患者出现排尿困难、尿潴留的症状,与 PD 患者的膀胱逼尿肌收缩功能降低、膀胱颈部纤维组织过度增生以及患者可能合并前列腺增生、肥大有关。针对患者的刺激症状,应除外尿路感染,夜尿增多应减少睡前摄水量及避免吃各种水果,必要时还可以使用外周抗胆碱能药物。针对梗阻症状, $\alpha$  受体阻滞剂和 5 $\alpha$  还原酶抑制剂可有效改善症状,上述药物无效时还可以选择间断性导尿。另外,对丘脑底核的深层脑刺激(DBS-STN)也可能改善膀胱功能。

## 2.4 生殖系统

PD 患者的性功能障碍很容易被人们所忽视,原因是多方面的,比如大多数患者在咨询期间感到不好意思和尴尬,无法向神经内科医生咨询该方面的问题。此外,许多人认为,性欲亢进或者性功能的下降是老年人不可避免的伴随症状,而另一些人则认为面对令人困扰的运动症状和其他非运动症状,性功能方面的问题是无关紧要的。众所周知,随着年龄的增长、疾病和社会心理因素的出现,性生活的渴望逐渐衰退。多达 80% 的男性 PD 患者出现性欲降低和勃起功能障碍、射精困难、性不满等<sup>[22]</sup>。有研究表明,阳痿在男性患者中高达 30%~40%;女性表现为欲望下降,觉醒,阴道干燥导致性交困难,阴道痉挛和性欲减退,达到性高潮困难等。有研究表明,自主神经功能障碍是 PD 发生勃起功能障碍的重要原因。PD 患者发生性功能障碍的主要原因包括运动障碍、运动迟缓、卧床、翻身困难、情绪不稳定、认知功能障碍、睡眠障碍、抑郁以及抗帕金森病药物的副作用<sup>[23]</sup>。此外,流涎、过度出汗和皮脂溢出、睡眠周期性腿运动和不安腿综合征也使患者感到自责,主动提出与性伴侣分居<sup>[24]</sup>;Bronner<sup>[25]</sup>等人研究表明由于害怕被拒绝,患者不愿意接近他们的性伴侣,而他们的配偶觉得他们被忽视;还有可能与患者的年龄、夫妻关系、病程严重程度、社会压力及 PD 的并发症等因素相关。中枢多巴胺能通路在男性性功能障碍中起重要作用,包括性欲增强或勃起活动减退,左旋多巴可改变射精和性高潮的潜伏期<sup>[26]</sup>;有研究表明在 PD 患者的抗抑郁药物中选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可以导致性功能障碍,而高剂量的三环类抗抑郁药如阿米替林或去甲替林和 SSRIs 可以延迟射精。非典型的精神抑制剂如利培酮和氯氮平可阻断多巴胺和 5-羟色胺受体,还会引起延迟射精<sup>[27]</sup>。此外,枸橼酸西地那非及阿朴吗啡可以提高患者的阴茎勃起功能和性兴奋<sup>[28]</sup>。

## 2.5 排汗障碍

排汗障碍也是 PD 患者常见的自主神经功能障碍的表现,可表现为多汗、少汗或无汗,一般四肢多表现为少汗,而

躯干、面颈部则表现为多汗为主。异常排汗可能与 PD 患者的交感神经皮肤反射反应缺失或减少及汗腺的胆碱能神经支配减少有关。现阶段的研究表明左旋多巴可加重排汗异常,而多巴胺受体激动剂可缓解排汗症状<sup>[29]</sup>。另外,也可以通过调整室温恒定、穿着适量衣物、避免剧烈活动来缓解上述症状。

### 3 结束语

自主神经功能障碍发生于绝大多数 PD 患者身上,给患者的生活带来很多不便。临床医生应提高自己的诊断水平,早期识别 PD 患者自主神经功能障碍的症状并及时给予最安全、有效的治疗,从而给 PD 患者的生活质量带来新的希望。

### 参 考 文 献

- [1] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [2] Arnao V, Cinturino A, Valentino F, et al. In patient's with Parkinson disease, autonomic symptoms are frequent and associated with other non-motor symptoms[J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25(5): 301-307.
- [3] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 24(2): 197-211.
- [4] Choi MH, Yoon JH, Yong SW. Cardiac sympathetic denervation and dementia in de novo Parkinson's disease: A 7-year follow-up study[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381(2017): 291-295.
- [5] Millar Vernetti P, Rossi M, Cerquetti D, et al. Comparison of olfactory identification patterns among parkinson's disease patients from different countries[J]. *Chem Senses*, 2016, 41(1): 77-83.
- [6] Wolfgang HJ. An update on the recognition and treatment of autonomic symptoms in Parkinson's disease[J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2017, 17(8): 791-799.
- [7] Jiang-Qiong Ke M-, Heart Rate Variability In Predicting Autonomic Disorders In Patients With Parkinson Disease Ke EA. *Medicine*[Z], 2017; 18.
- [8] Holmberg B, Kallio M, Johnels B, et al. Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(2): 217-225.
- [9] Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension[J]. *Clinical Autonomic Research*, 2008, 18(1): 8-13.
- [10] Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts[J]. *Clin Auton Res*, 2004, 14(3): 146-147.
- [11] Ziemssen T, Reichmann H. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010, 3(1): 53-67.
- [12] Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, et al. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B) [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(5): 646-654.
- [13] Volonté MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2002, 23(Suppl 2): S121-S122.
- [14] Kalf JG, De Swart BJ, Bloem BR, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(4): 311-315.
- [15] Derkinderen P, Rouaud T, Lebouvier T, et al. Parkinson disease: the enteric nervous system spills its guts[J]. *Neurology*, 2011, 77(19): 1761-1767.
- [16] Mu L, Sobotka S, Chen J, et al. Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(7): 614-623.
- [17] Lee KD, Koo JH, Song SH, et al. Central cholinergic dysfunction could be associated with oropharyngeal dysphagia in early Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(11): 1553-1561.
- [18] Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of  $\alpha$ -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(2): 235-241.
- [19] Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study[J]. *Neurology*, 2009, 73(21): 1752-1758.
- [20] Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(6): 737-745.
- [21] Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders[J]. *Neurourol Urodyn*, 2015, [Epub ahead of print].
- [22] Hand A, Gray WK, Chandler BJ, et al. Sexual and relationship dysfunction in People with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(3): 172-176.
- [23] Bronner G, Royter V, Korczyn AD, et al. Sexual dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Sex Marital Ther*, 2002, 30(2): 95-105.
- [24] Basson R. Sex and idiopathic Parkinson's disease[J]. *Advances in Neurology*, 2001, 86(3): 295-300.
- [25] Bronner G, Vodusek, et al. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2011, 4(6): 375-383.
- [26] Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(Suppl 1): S94-S98.
- [27] Csoka BA, Bahrack, et al. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *The Journal of Sexual Medicine*, 2008, 5(1): 227-233.
- [28] Bronner G, Aharon-Peretz J, Hassin-Baer S. Sexuality in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other dementias[J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 130(3): 297-323.
- [29] Viscomi P, Jeffrey J. Assessment and management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2011, 14(1): 17-18.