

帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组

中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组

通信作者:刘振国,上海交通大学医学院附属新华医院神经内科,上海 200092, Email: liuzhenguo@xinhuaumed.com.cn; 陈海波,北京医院(国家老年医学中心)神经内科,北京 100730, Email: chenhbneuro@263.net; 陈生弟,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025, Email: chen_sd@medmail.com.cn

基金项目:国家重点研发计划资助项目(2017YFC1310300; 2016YFC1306600; 2018YFC1314700)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200407-01106

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年人神经系统退行性疾病,临床特征包括动作迟缓、震颤、肌强直等运动症状和非运动症状(non-motor symptoms, NMS)。常见的NMS主要包括:神经精神症状(抑郁、焦虑、精神症状、认知障碍/痴呆、淡漠、冲动控制及相关障碍)、自主神经功能障碍(体位性低血压、便秘、流涎、泌尿功能障碍、性功能障碍、与药物相关的胃肠不适、多汗等)、睡眠-觉醒障碍(失眠或睡眠碎片化、日间过度嗜睡和睡眠发作、快速眼球运动期睡眠行为障碍)、疼痛、疲劳、嗅觉及视觉障碍等^[1]。NMS涉及范围广,个体差异大,症状表现可能与PD本身或其他共病症状重叠,缺乏特异性,导致临床医师对其诊治存在困难。

鉴于近年对PD-NMS认识和治疗的新进展,参考和借鉴国际帕金森病及运动障碍协会(International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS)2011及2019年非运动症状治疗循证指南^[2-3],同时结合新的循证证据^[4-16](截至2019年12月31日),经学组专家讨论,根据中国国情制定出本共识。本共识依据循证证据的有效性(包括有效、可能有效、不太可能有效、无效、证据不足)、安全性和临床意义(包括临床有用、临床可能有用、临床待研究、临床不太可能有用、临床无用)(下文简称“循证证据”)对每种干预进行评估,并提供推荐意见,旨在进一步规范和优化临床医生对PD-NMS的治疗思路,促进相关基础及临床研究。

一、神经精神症状

(一)抑郁和焦虑

抑郁是PD常见的NMS,发生率为2.7%~90.0%^[17],可贯穿PD全病程,有时可在运动症状出现之前发生,是PD的前驱症状之一。抑郁症状既可随运动波动而变化,表现为“关”期抑郁,也可与运动症状无明确相关。PD焦虑主要表现为广泛性焦虑、惊恐障碍和社交恐惧,并以前两者居多,常与抑郁症状相伴^[18]。

1. 治疗选择:(1)药物治疗:①多巴胺受体激动剂(dopamine receptor agonists, DA):一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究(randomized controlled trial, RCT)纳入323例PD抑郁患者,观察普拉克索(pramipexole)疗效,结果发现普拉克索可降低PD患者贝克抑郁量表评分^[19]。因此普拉克索对PD抑郁的疗效为“有效”“临床有用”^[2]。②选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin-norepinephrine reuptakeinhibitors, SNRIs):一项RCT研究纳入115例符合DSM-IV抑郁或阈下抑郁诊断的PD患者,分组接受文拉法辛(venlafaxine)、帕罗西汀(paroxetine)和安慰剂治疗12周,结果提示文拉法辛和帕罗西汀明显改善抑郁症状,且未加重PD运动症状,耐受性及安全性均在可接受范围内^[20],因此循证证据表明文拉法辛治疗PD抑郁为“有效”“临床有用”。③选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptakeinhibitors, SSRIs):帕罗西汀在前述RCT研究^[20]中显示可改善PD抑郁症状,但在另一项为期8周的RCT研究中,发现疗效与安慰剂组无明显差

异^[21],因此循证证据表明帕罗西汀为“证据不足”。同样的,在不同研究中西酞普兰(citalopram)、舍曲林(sertraline)治疗PD抑郁的疗效均不一致。氟西汀(flouxetine)治疗PD抑郁的临床研究未设置安慰剂组,因此循证证据表明上述4种药物疗效为“证据不足”,但因它们在抑郁症治疗中均有可靠疗效^[22],故认为“临床可能有用”。SSRIs的耐受性总体优于三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs),安全性较好,抗胆碱能效应及心血管毒性较轻。④TCAs:阿米替林(amitriptyline)为“证据不足”,但一项荟萃分析表明,在成人抑郁症治疗中其疗效优于其他抗抑郁药^[22],故“临床可能有用”^[2]。需要注意TCAs不良反应,例如口干、便秘、尿潴留和多汗等。此外需注意,PD患者服用TCAs可能会出现精神症状、镇静和日间嗜睡。PD伴痴呆患者服用TCAs可能导致认知障碍加重或谵妄,服用过量甚至导致死亡。有尿潴留、闭角型青光眼、心血管疾病和认知功能障碍的患者应慎用。高剂量TCAs有Q-T间期延长的风险。(2)非药物干预:①认知行为治疗(cognitive-behavioral therapy, CBT):一项高质量的临床研究提示CBT有效改善PD抑郁症状^[23],但由于无法进行双盲治疗,因此循证证据表明CBT治疗PD抑郁疗效为“可能有效”“临床可能有用”。②重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS):由于在治疗PD抑郁的两项高质量研究中疗效存在差异^[24-25],因此循证证据表明rTMS疗效为“证据不足”。由于rTMS治疗抑郁症是有效的,故“临床可能有用”,但其疗效维持时间短,需重复治疗。

2. 推荐意见:(1)PD抑郁:①首选普拉克索或文拉法辛,均为临床有效药物。②舍曲林、帕罗西汀、氟西汀以及西酞普兰对PD抑郁虽证据不足,因不良反应较轻,临床也可考虑使用,应该指出的是它们禁与单胺氧化酶B抑制剂(MAO-BI)合用,需注意SSRIs可能会使多达5%的PD患者震颤加重;60岁以上的患者若服用西酞普兰每日剂量超过20 mg时,有Q-T间期延长的风险,建议心电监护。③阿米替林临床可能有用,但需要注意抗胆碱能副作用、认知功能下降及心律失常等不良反应。④非药物干预CBT可能有效、rTMS可能短期有效。(2)PD伴焦虑:目前缺乏PD伴焦虑药物治疗的循证证据,仅有经验性建议:①如同时伴有抑郁者可参照抗抑郁治疗。②如中等程度焦虑,可使用苯二氮草类药物,如劳拉西泮或地西泮^[18]。

(二)精神症状

PD患者的精神症状,主要表现为幻觉、错觉和妄想等,也称为PD精神病性障碍(Parkinson's disease psychosis, PDP)。约半数患者在病程中会出现PDP,其中视幻觉最为常见^[26]。

1. 治疗选择:(1)氯氮平(clozapine):一项RCT研究提示氯氮平能明显改善PDP患者的精神症状相关评分和临床整体印象评分^[3],不加重锥体外系症状,循证证据表明“有效”“临床有用”。但需监测血常规。(2)喹硫平(quetiapine):用于PDP的疗效缺乏足够证据,但一项研究中喹硫平与氯氮平的疗效相似^[3],因此喹硫平疗效循证证据为“证据不足”,但“临床可能有用”。(3)奥氮平(olanzapine):循证证据表明“无效”“无用”^[2,27]。

2. 推荐意见:(1)首先根据抗PD药物诱发PDP的概率,依次逐渐减量或停用:抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-BI、DA和复方左旋多巴^[18]。(2)如调整抗PD药物效果不佳,根据安全性,可首选低剂量喹硫平治疗^[2]。(3)可选择氯氮平治疗,但需定期监测血常规。(4)对有认知障碍的患者,非典型抗精神病药可能增加意外跌倒、认知恶化、肺炎、心血管疾病、脑血管病等不良事件,甚至增加患者病死率,需谨慎使用^[28]。

(三)痴呆/认知障碍

认知功能障碍在PD中较为常见,但发生时间及特征存在个体差异,轻度认知障碍(PD mild cognitive impairment, PD-MCI)可进展为痴呆(PD dementia, PDD),中晚期PD患者出现PDD的风险较高^[29]。

1. 治疗选择:乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitors, ChEI):一项纳入541例PDD患者,为期24周的RCT研究,评估卡巴拉汀(rivastigmine)的疗效,结果发现认知评分和总体印象评分明显改善^[30]。另一项高质量、随机、开放、长期安全性研究表明,卡巴拉汀胶囊和经皮贴剂无安全性问题^[31]。因此卡巴拉汀治疗PDD的循证证据表明“有效”“临床有用”,安全性佳。多奈哌齐(donepezil)治疗PDD的4项RCT研究结果疗效不一致^[3,32];加兰他敏(galantamine)治疗PDD的疗效结果源自一项低质量开放RCT研究^[3],因此上述两种药对PDD的疗效循证证据评定为“证据不足”。近期一项荟萃分析表明ChEI能轻微改善临床总体印象-变化量表评分^[33]。鉴于多奈哌齐和加兰他敏在非PDD治疗中有明确的适应证,故在

PDD 治疗中评定为“临床可能有用”。ChEI 治疗除少数患者出现恶心或震颤加重外,多数可耐受。

2. 推荐意见:(1)应关注抗 PD 和抗 PDP 药物对认知功能的影响,尽量避免使用抗胆碱能药物(如苯海索)。(2)首选卡巴拉汀,安全有效;其次可选择多奈哌齐或加兰他敏。(3)对于合并高血压和(或)糖尿病的 PD 患者,需要预防或治疗脑血管病相关的认知障碍。

(四)冲动控制障碍(impulse control disorder, ICD)

ICD 是 PD 患者出现的一类难以自我控制的异常行为,存在多种类型(如病理性赌博、性欲亢进、暴饮暴食和病理性购物等),发生率为 17.1%~28.6%,可发生于 PD 病程的任何阶段,与 DA 的使用密切相关^[34]。

1. 治疗选择:非药物干预:在一项纳入中等程度 PD-ICD 患者的小样本研究显示,CBT 6 个月后可有效改善 ICD 严重程度^[35],因此 CBT 疗效循证证据表明“可能有效”“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)尽早识别 ICD,一旦出现,应逐渐减少或停用 DA,同时增加左旋多巴剂量,并需监测 DA 撤药综合征^[36]。(2)若无效,建议实施 CBT。

(五)淡漠

淡漠是指缺乏动力和进取心,对外界事物漠不关心的状态^[37]。PD 患者中淡漠发生率约 39.8%^[38],可与抑郁、疲劳和认知功能障碍等症状伴发,也可单独出现。

1. 治疗选择:一项小样本高质量 RCT 研究^[39],非痴呆、抑郁的 PD 患者随机进行卡巴拉汀透皮贴剂治疗 6 个月,结果发现淡漠量表评分明显改善,提示卡巴拉汀对 PD 淡漠症状治疗为“有效”“临床可能有用”。DA 对淡漠症状改善的证据级别不高,吡贝地尔(piribedil)^[40]在 STN-DBS 手术后出现淡漠的 PD 患者中循证证据表明“可能有效”“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)优化抗 PD 药物后仍有淡漠者,可加用卡巴拉汀。(2)STN-DBS 手术后患者如出现淡漠症状,可加用吡贝地尔。

二、自主神经功能障碍

(一)体位性低血压(orthostatic hypotension, OH)

OH 是 PD 最常见的心血管自主神经功能障碍,约 60% 的 PD 患者存在 OH,包括有症状和无症状 OH。

1. 治疗选择:(1)屈昔多巴(droxidopa):为去甲肾上腺素的前体,一项设计为 8 周的高质量临床研究,评估屈昔多巴对 PD-OH 的疗效,因中期未观察到治疗的有效性,故提前终止,研究结果提示屈昔多巴治疗 PD-OH 在 1 周时疗效为“有效”,而 1 周后的疗效为“证据不足”^[41-42]。屈昔多巴治疗神经源性 OH(nOH)的 RCT 研究显示出良好的耐受性,但存在卧位高血压的风险^[43],因此短期内屈昔多巴对 PD-OH 治疗为“临床可能有用”。(2)米多君(midodrine):是一种选择性肾上腺素 α 受体激动剂。一项混合性 OH 患者的 RCT 研究,仅在亚组分析时发现米多君能改善 PD-OH^[44],因此米多君的循证证据为“证据不足”,但“临床可能有用”。(3)氟氢可的松(fludrocortisone):临床证据与米多君类似,循证证据为“证据不足”,但“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)优化治疗方案,减少或停用可能加重 OH 的药物(如利尿剂、抗抑郁药物等)。(2)非药物干预:如增加水、盐摄入、睡眠时抬高头位、避免快速的体位改变、穿弹力裤等。(3)药物治疗:可选用屈昔多巴、米多君、氟氢可的松。

(二)慢性便秘

PD 伴慢性便秘包括排便频率减少和排便困难两种情况,发生率为 7%~71%,严重影响患者生活质量^[45]。

1. 治疗选择:(1)益生菌(probiotics)和益生元纤维(prebiotic fiber):一项纳入了 120 例 PD 伴便秘患者的高质量研究结果显示,在予以益生菌和益生元纤维干预后,患者每周排便次数明显增加^[46],因此循证证据表明益生菌和益生元纤维“有效”“临床有用”。(2)聚乙二醇(macrogol):是一种渗透性缓泻剂。一项为期 8 周共纳入 57 例 PD 伴便秘患者的 RCT 研究,旨在评价聚乙二醇的疗效,结果显示聚乙二醇组可以改善 PD 便秘,由于该组脱落率较高^[47],因此疗效为“可能有效”“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)调整生活方式(如摄入足够液体和纤维、适当运动等)。(2)停用或减少抗胆碱能药。(3)使用益生菌和益生元纤维治疗,也可试用聚乙二醇。

(三)药物相关的纳差、恶心、呕吐

接受左旋多巴、DA 治疗的患者可能会出现纳差、恶心或呕吐。

1. 治疗选择:多潘立酮(domperidone)为选择性外周多巴胺受体拮抗剂,循证证据表明“可能有效”,因可能导致 Q-T 间期延长,并增加有心脏病史

的 PD 患者出现室性心律失常和心脏骤停的风险,安全性为可接受的风险,需监控^[48],故多潘立酮为“临床可能有效”。

2. 推荐意见:(1)调整服药方式,可在正餐前服用左旋多巴时配些点心,0.5~1 h 后再用正餐或餐后 2 h 服药。(2)以上尝试 2 周后症状仍存在,可加用多潘立酮,需监测心电图^[48]。

(四)流涎

PD 患者流涎可能与吞咽困难、吞咽频率减少、吞咽效率降低及无意识张口等因素有关,而非唾液分泌增加^[49]。流涎常给 PD 患者带来社交困扰,严重时可能出现误吸、呛咳等。

1. 治疗选择:肉毒毒素:A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)和 B 型肉毒毒素(botulinum toxin B, BTX-B)在治疗 PD 流涎的临床研究中均显示有效^[2, 8]。一项纳入 54 例 PD 患者的多中心研究,评估 BTX-B 治疗流涎的有效性、安全性。结果显示流涎的频率和程度有明显改善且安全性、耐受性好^[50]。肉毒毒素注射需专业医师操作,其安全性为“有专门监控的可接受风险”,因此肉毒毒素治疗流涎的循证证据为“有效”“临床有用”。

2. 推荐意见:(1)咀嚼口香糖或口含糖果有助于吞咽。(2)流涎严重患者,推荐专业医师在超声引导下进行 A 型或 B 型肉毒毒素注射,注射部位为腮腺和颌下腺。

(五)泌尿功能障碍

PD 常见的泌尿功能障碍多为膀胱功能过度活动症状(overactive bladder, OAB),可表现为尿急、尿频、夜尿增多和急迫性尿失禁等,发生率为 27%~80%。

1. 治疗选择:索利那新(solifenacin)为毒蕈碱样受体拮抗剂,一项纳入 23 例 PD 伴 OAB 患者的高质量 RCT 研究^[51],观察索利那新 5~10 mg/d 或安慰剂治疗 12 周,后 8 周开放治疗,结果提示在双盲期 OAB 的主要指标没有显著改善,但开放期索利那新组尿失禁症状有改善,故索利那新在 PD-OAB 中疗效“证据不足”,但因其治疗 OAB 中有明确的疗效和适应证^[52],故循证证据为“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)首先排除其他相关疾病(如男性前列腺疾病、女性盆底疾病、尿路感染等)。(2)可选索利那新,注意其可能存在抗胆碱能(如口干、便秘)和非胆碱能(如消化不良、头晕、头痛)的不良反应。

(六)勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)

男性 PD 患者会出现勃起功能障碍。

1. 治疗选择:西地那非(sildenafil)为磷酸二酯酶(PDE)-5 抑制剂。一项纳入 20 例 PD 患者的双盲、安慰剂对照、交叉研究^[53]提示西地那非对改善 ED“有效”“临床有用”,但缺少安全性数据。源于普通人群的安全性数据提示西地那非无需特别监测^[54]。

2. 推荐意见:(1)首先需排除所服药物或相关疾病(如抑郁、前列腺疾病和糖尿病)引起的 ED。(2)可选用西地那非,PD 患者合并直立性低血压者需谨慎。

三、睡眠-觉醒障碍

(一)失眠

PD 失眠主要表现为入睡困难、频繁觉醒或早醒,常伴发焦虑、抑郁。

1. 治疗选择:(1)多巴胺受体激动剂:一项 RCT 研究提示罗替戈汀(rotigotine)透皮贴剂^[55]能改善 PD 患者睡眠质量,但证据级别不高,因此循证证据为“可能有效”“临床可能有用”。(2)安眠类药物:右佐匹克隆(eszopiclone)可改善普通人群的失眠症状,但缺乏 PD 人群研究,故疗效“证据不足”,“临床可能有用”。(3)褪黑素(melatonin):在治疗 PD 失眠的临床研究中较安慰剂有效^[56-57],但因证据级别不高,故列为“证据不足”,鉴于其安全性好,因此推荐为“临床可能有用”。(4)持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP):一项 RCT 研究将伴有阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的 PD 失眠患者^[58]分为两组(6 周 CPAP 治疗组和 3 周安慰剂+3 周 CPAP 组),观察 OSA 及睡眠相关指标,结果提示 CPAP 能改善睡眠障碍。因该研究证据级别不高,故对 PD 伴 OSA 的失眠患者,CPAP 疗效循证证据为“可能有效”“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)调整药物:加用左旋多巴控释剂、长效 DA(罗替戈汀透皮贴剂等)。(2)规范服药时间(如司来吉兰早晨、中午服用,金刚烷胺在下午 4 点前服用)或逐渐减量、停用影响睡眠的抗 PD 药物。(3)睡眠卫生咨询。(4)加用安眠类药物(右佐匹克隆、褪黑素等)。(5)伴 OSA 的失眠患者,可选用 CPAP。

(二)日间过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)和睡眠发作

EDS 即白天睡眠过多,发生率约 30%。睡眠发作指突然发生的不可抗拒的睡眠现象,常持续数秒

至数十秒。常与疾病进展、多巴胺类药物有关。

1. 治疗选择:(1)莫达非尼(modafinil):为精神兴奋类药物,治疗PD伴EDS和睡眠发作的疗效和安全性均为“证据不足”。但一项系统评价提示莫达非尼能降低PD伴EDS患者的Epworth睡眠评分^[59],因此认为莫达非尼“临床可能有效”。(2)CPAP:为“可能有效”、“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)首先明确EDS的原因。如患者在每次服药后出现嗜睡,可调整药物将DA等药物减量。如因失眠或伴有OSA或伴抑郁等引起,则应对因治疗。(2)可试用莫达非尼。

(三)快速眼球运动期睡眠行为障碍(rapid-eye-movement sleep behavior disorder, RBD)

目前缺乏针对PD-RBD治疗的RCT研究。

推荐意见:(1)首先明确并去除潜在的影响因素(如SSRIs、SNRIs、TCAs、MAO-BI或苯二氮草类药物可能引起或加重RBD)。(2)可选用氯硝西泮、褪黑素或两者合用^[2]。

四、疼痛

PD疼痛分为五类:肌肉骨骼疼痛、神经根性或神经性疼痛、肌张力障碍相关性疼痛、原发性或中枢性疼痛及静坐不能相关疼痛。其中以肌肉骨骼疼痛最常见^[60]。

1. 治疗选择:阿片类药物羟考酮/纳洛酮缓释剂(oxycodone-naloxone prolonged release, OXN-PR)治疗成人严重慢性疼痛有明确疗效^[61],故对PD疼痛“临床可能有用”。常见不良反应包括头晕、头痛、疲劳、认知功能障碍以及恶心、便秘等胃肠道症状。

2. 推荐意见:(1)首先排除其他原因所致疼痛(如骨关节病等)。(2)其次判断疼痛是否与症状波动有关,可调整抗PD药物以延长“开期”,改善“关期”疼痛。(3)选择阿片类药物对症治疗,伴便秘者慎重。

五、疲劳

疲劳对PD患者的生活质量影响较大,主要表现为精力不足、疲倦和疲惫感^[62],与PD病程或运动症状的严重程度无关。

1. 治疗选择:一项RCT研究^[63],雷沙吉兰(rasagiline)组(1 mg/d)治疗12周可改善PD疲劳症状,但样本量小、证据级别低,故疗效为“有效”“临床可能有用”。

2. 推荐意见:(1)识别并明确可能引起疲劳的原因。(2)可试用雷沙吉兰。

六、总结

PD-NMS表现形式多样,治疗无固定模式。患者对治疗的需求因人而异,对治疗的敏感性也均存差异。主要基于PD-NMS的RCT研究结果,尽可能提供治疗推荐,然而某些PD-NMS缺乏循证研究,如嗅觉及视觉障碍的治疗,且所有研究的治疗疗程均未超过6个月,故本共识之推荐仅供参考,用于短期治疗观察。另外,PD-NMS的药物治疗仍需遵循“剂量滴定,力求平衡,临床满意”的原则,即“小剂量滴定,平衡药物疗效与不良反应,以较低剂量达到临床满意疗效”。临床医生应遵循指南,重视个体化治疗,结合临床治疗经验,识别并积极干预PD-NMS,以提高患者生活质量。

执笔人:刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院神经内科);陈海波(北京医院神经内科)

参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音排序):蔡晓杰(北京医院神经内科);陈彪(首都医科大学附属宣武医院神经内科);陈海波(北京医院神经内科);陈蕾(天津市环湖医院神经内科);陈玲(中山大学附属第一医院神经内科);陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);陈伟(上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科);陈先文(安徽医科大学第一附属医院神经内科);承欧梅(重庆医科大学附属第一医院神经内科);程焱(天津医科大学总医院神经内科);崔桂云(徐州医科大学附属医院神经内科);冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);郭纪锋(中南大学湘雅医院神经内科);胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科);黄卫(南昌大学第二附属医院神经内科);焦玲(贵州医科大学附属医院神经内科);金莉蓉(复旦大学附属中山医院神经内科);靳令经(同济大学附属同济医院神经内科);乐卫东(四川省医学科学院四川省人民医院神经内科);梁秀龄(中山大学附属第一医院神经内科);梁战华(大连医科大学附属第一医院神经内科);刘春风(苏州大学附属第二医院神经内科);刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);刘卫国(南京脑科医院神经内科);刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经内科);刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院神经内科);卢宏(郑州大学第一附属医院神经内科);卢晓东(杭州第二人民医院神经内科);罗蔚锋(苏州大学附属第二医院神经内科);罗晓光(暨南大学第二临床医学院深圳市人民医院神经内科);商慧芳(四川大学华西医院神经内科);邵明(广州医科大学附属第一医院神经内科);沈岳飞(广西医科大学第一附属医院神经内科);苏闻(北京医院神经内科);孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);唐北沙(中南大学湘雅医院神经内科);陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科);万新华(中国医学科学院北京协和医院神经内科);王春喻(中南大学湘雅二院神经内科);王含(中国医学科学院北京协和医院神经内科);王坚(复旦大学附属华山医院

神经内科);王丽娟(广东省人民医院神经内科);王铭维(河北医科大学第一医院神经内科);王青(南方医科大学珠江医院神经内科);王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);王晓平(上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科);王振福(解放军总医院第二医学中心神经内科);吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);吴云成(上海交通大学附属第一人民医院神经内科);肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);谢安木(青岛大学附属医院神经内科);徐评议(广州医科大学附属第一医院神经内科);薛峥(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);杨新玲(新疆医科大学第一附属医院神经内科);叶氏(南京明基医院神经内科);叶钦勇(福建医科大学附属协和医院神经内科);张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院神经内科);张克忠(南京医科大学第一附属医院神经内科);张玉虎(广东省人民医院神经内科);张振涛(武汉大学人民医院神经内科);朱晓冬(天津医科大学总医院神经内科);邹海强(中国人民解放军南部战区总医院神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Titova N, Padmakumar C, Lewis S, et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017,124(8):907-914. DOI: 10.1007/s00702-016-1667-6.
- [2] 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.
- [3] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2011,26 (Suppl 3):S42-S80. DOI: 10.1002/mds.23884.
- [4] Cattaneo C, Müller T, Bonizzoni E, et al. Long-term effects of safinamide on mood fluctuations in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2017, 7(4): 629-634. DOI: 10.3233 / JPD-171143.
- [5] Rutten S, Vriend C, Smit JH, et al. Bright light therapy for depression in Parkinson disease: a randomized controlled trial [J]. Neurology, 2019, 92(11): e1145-e1156. DOI: 10.1212 / WNL.0000000000007090.
- [6] Manenti R, Cotelli MS, Cobelli C, et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled study[J]. Brain Stimul, 2018,11(6):1251-1262. DOI: 10.1016/j.brs.2018.07.046.
- [7] Espay AJ, Guskey MT, Norton JC, et al. Pimavanserin for Parkinson's disease psychosis: effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications[J]. Mov Disord, 2018,33(11):1769-1776. DOI: 10.1002/mds.27488.
- [8] Jost WH, Friedman A, Michel O, et al. SIAXI: Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxinA for sialorrhea[J]. Neurology, 2019,92(17): e1982-e1991. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007368.
- [9] Schrempf W, Fauser M, Wienecke M, et al. Rasagiline improves polysomnographic sleep parameters in patients with Parkinson's disease: a double-blind, baseline-controlled trial [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(4): 672-679. DOI: 10.1111 / ene.13567.
- [10] Büchele F, Hackius M, Schreglmann SR, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness and sleep disturbance in Parkinson's disease: a randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2018, 75(1): 114-118. DOI: 10.1001 / jamaneurol.2017.3171.
- [11] Videnovic A, Klerman EB, Wang W, et al. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson's disease: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(4):411-418. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5192.
- [12] Cattaneo C, Barone P, Bonizzoni E, et al. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: a post-hoc analysis[J]. J Parkinsons Dis, 2017,7(1):95-101. DOI: 10.3233 / JPD-160911.
- [13] Cattaneo C, Kulisevsky J, Tubazio V, et al. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain[J]. Adv Ther, 2018,35(4):515-522. DOI: 10.1007/s12325-018-0687-z.
- [14] Bruno V, Freitas ME, Mancini D, et al. Botulinum toxin type A for pain in advanced Parkinson's disease[J]. Can J Neurol Sci, 2018,45(1):23-29. DOI: 10.1017/cjn.2017.245.
- [15] Kong KH, Ng HL, Li W, et al. Acupuncture in the treatment of fatigue in Parkinson's disease: a pilot, randomized, controlled, study[J]. Brain Behav, 2018, 8(1): e00897. DOI: 10.1002 / brb3.897.
- [16] Forogh B, Rafiei M, Arbabi A, et al. Repeated sessions of transcranial direct current stimulation evaluation on fatigue and daytime sleepiness in Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2017,38(2):249-254. DOI: 10.1007/s10072-016-2748-x.
- [17] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(2): 183-189; quiz 313. DOI: 10.1002 / mds.21803.
- [18] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.01.015.
- [19] Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(6): 573-580. DOI: 10.1016 / S1474-4422(10)70106-X.
- [20] Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson's disease[J]. Neurology, 2012, 78(16): 1229-1236. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182516244.
- [21] Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson's disease and depression[J]. Neurology, 2009,72(10):886-892. DOI: 10.1212 / 01.wnl.0000336340.89821.b3.
- [22] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. Lancet, 2018, 391(10128): 1357-1366. DOI: 10.1016 / S0140-6736(17) 32802-7.
- [23] Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral

- therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2011,168(10):1066-1074. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10111669.
- [24] Brys M, Fox MD, Agarwal S, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson's disease: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2016,87(18):1907-1915. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003279.
- [25] Makkos A, Pál E, Aschermann Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neuropsychobiology*, 2016, 73(3):169-177. DOI: 10.1159/000445296.
- [26] Ffytche DH, Creese B, Politis M, et al. The psychosis spectrum in Parkinson's disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017,13(2):81-95. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.200.
- [27] Nichols MJ, Hartlein JM, Eicken MG, et al. A fixed-dose randomized controlled trial of olanzapine for psychosis in Parkinson's disease[J]. *F1000Res*, 2013, 2: 150. DOI: 10.12688/f1000research.2-150.v1.
- [28] Weintraub D, Chiang C, Kim HM, et al. Antipsychotic use and physical morbidity in Parkinson's disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017,25(7):697-705. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.01.076.
- [29] Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson's disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017,13(4):217-231. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.27.
- [30] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004,351(24):2509-2518. DOI: 10.1056/NEJMoa041470.
- [31] Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al. Long-term safety of rivastigmine in Parkinson's disease dementia: an open-label, randomized study[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2014,37(1):9-16. DOI: 10.1097/WNF.000000000000010.
- [32] Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(10):1230-1238. DOI: 10.1002/mds.25098.
- [33] Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(2): 135-143. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
- [34] Weintraub D, David AS, Evans AH, et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015,30(2):121-127. DOI: 10.1002/mds.26016.
- [35] Okai D, Askey-Jones S, Samuel M, et al. Trial of CBT for impulse control behaviors affecting Parkinson's patients and their caregivers[J]. *Neurology*, 2013, 80(9): 792-799. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182840678.
- [36] Patel S, Garcia X, Mohammad ME, et al. Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) in a tertiary Parkinson's disease treatment center[J]. *J Neurol Sci*, 2017,379:308-311. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.022.
- [37] Liu H, Ou R, Wei Q, et al. Apathy in drug-naïve patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017,44: 28-32. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.008.
- [38] den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, et al. Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2015,30(6):759-769. DOI: 10.1002/mds.26208.
- [39] Devos D, Moreau C, Maltête D, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014,85(6):668-674. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306439.
- [40] Thobois S, Lhommée E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with priribedil[J]. *Brain*, 2013,136(Pt 5):1568-1577. DOI: 10.1093/brain/awt067.
- [41] 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. DOI: 10.1002/mds.26086.
- [42] Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A) [J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(1):57-65. DOI: 10.3233/JPD-130259.
- [43] White WB, Hauser RA, Rowse GJ, et al. Cardiovascular safety of droxidopa in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(7): 1111-1115. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.11.066.
- [44] Management of Parkinson's disease: an evidence-based review [J]. *Mov Disord*, 2002,17 (Suppl 4):S1-S166. DOI: 10.1002/mds.5555.
- [45] Gan J, Wan Y, Shi J, et al. A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in Shanghai and literature review[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 29. DOI: 10.1186/s12883-018-1034-3.
- [46] Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson's disease: an RCT[J]. *Neurology*, 2016,87(12):1274-1280. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003127.
- [47] Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(9):1239-1244. DOI: 10.1002/mds.21243.
- [48] Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and risk of ventricular arrhythmia and cardiac death: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(2): 97-107. DOI: 10.1007/s40261-015-0360-0.
- [49] Karakoc M, Yon MI, Cakmakli CY, et al. Pathophysiology underlying drooling in Parkinson's disease: oropharyngeal bradykinesia[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(12): 1987-1991. DOI: 10.1007/s10072-016-2708-5.
- [50] Chinnapongse R, Cullo K, Nemeth P, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial[J]. *Mov Disord*, 2012,27(2):219-226. DOI: 10.1002/mds.23929.
- [51] Zesiewicz TA, Evatt M, Vaughan CP, et al. Randomized, controlled pilot trial of solifenacin succinate for overactive bladder in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015,21(5):514-520. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.025.
- [52] Luo D, Liu L, Han P, et al. Solifenacin for overactive bladder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urogynecol J*, 2012,23(8):983-991. DOI: 10.1007/s00192-011-1641-7.
- [53] Bernard BA, Metman LV, Levine L, et al. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(3): 412-415. DOI: 10.1002/mdc3.12456.
- [54] Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of

- erectile dysfunction[J]. Sex Med Rev, 2018, 6(2): 242-252. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.08.001.
- [55] Pierantozzi M, Placidi F, Liguori C, et al. Rotigotine may improve sleep architecture in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled polysomnographic study [J]. Sleep Med, 2016, 21: 140-144. DOI: 10.1016 / j. sleep.2016.01.016.
- [56] Dowling GA, Mastick J, Colling E, et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease[J]. Sleep Med, 2005,6(5): 459-466. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.04.004.
- [57] Medeiros CA, Carvalho de Bruin PF, Lopes LA, et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. J Neurol, 2007, 254(4): 459-464. DOI:10.1007/s00415-006-0390-x.
- [58] Neikrug AB, Liu L, Avanzino JA, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep and daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease and sleep apnea[J]. Sleep, 2014,37(1):177-185. DOI: 10.5665/sleep.3332.
- [59] Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016,27:25-34. DOI: 10.1016/j. parkreldis.2016.03.002.
- [60] Fu YT, Mao CJ, Ma LJ, et al. Pain correlates with sleep disturbances in Parkinson's disease patients[J]. Pain Pract, 2018,18(1):29-37. DOI: 10.1111/papr.12578.
- [61] Morlion BJ, Mueller-Lissner SA, Vellucci R, et al. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone for managing pain and opioid-induced constipation: a review of the evidence[J]. Pain Pract, 2018,18(5):647-665. DOI: 10.1111/papr.12646.
- [62] Schapira A, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson's disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(7): 435-450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.
- [63] Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(13): 1825-1830. DOI: 10.1002 / mds.26429.

(收稿日期:2020-04-07)

(本文编辑:朱瑶)

·文献速览·

非运动症状负担、情绪和步态障碍是导致帕金森病非痴呆患者生活质量下降的最重要因素

Santos García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, et al. Non-motor symptoms burden, mood, and gait problems are the most significant factors contributing to a poor quality of life in non-demented Parkinson's disease patients: Results from the COPPADIS Study Cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 66: 151-157. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.031.

帕金森病存在多种运动和非运动症状表现,其中非运动症状对于帕金森病患者生活质量的影响更为严重。改善帕金森病非运动症状,有助于提高患者的生活质量。既往帕金森病非运动症状研究多为单中心、小样本研究,所涉及的非运动症状类型较为局限,无法全面反映非运动症状对帕金森病患者生活质量的影响。为此,该研究通过分析 COPPADIS-2015 研究队列来关注帕金森病患者非运动症状对其生活质量的影响。该队列是西班牙全国范围内为期 5 年的多中心、综合观察性随访队列研究。共纳入 898 例随访样本,采用简易智力状态检查量表(MMSE)排除痴呆患者,采用帕金森病患者生活质量问卷(PDQ-39)、全球生活质量的主观评分量表(PQ-10)和 EUROHIS-QOL 8 量表进行生活质量评估,采用改良的 Hoehn-Yahr 分期和统一帕金森病评分量表(UPDRS)第三、四部分进行帕金森病运动症状评估。采用帕金森病非运动症状量表(NMSS)、冻结步态问卷(FOGQ)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、VAS 疼痛评分量

表、VAF 疲劳评分量表、贝克抑郁量表-II (BDI-II)、神经精神病学量表(NPI)和帕金森病冲动控制障碍量表进行帕金森病非运动症状评估。研究发现 PD 患者 [$n=692$, (62.6 ± 8.9) 岁,男性比例 60.3%] 的生活质量较健康对照组 [$n=206$, (61.0 ± 8.3) 岁,男性比例 49.5%] 更差 [PDQ-39: (17.1 ± 13.5) 分比 (4.4 ± 6.3) 分 ($P < 0.0001$); PQ-10: (7.3 ± 1.6) 分比 (8.1 ± 1.2) 分 ($P < 0.0001$); EUROHIS-QOL8: (3.8 ± 0.6) 分比 (4.2 ± 0.5) 分 ($P < 0.0001$)]。此外,PDQ-39 与 NMSS 评分、BDI-II 评分及 FOGQ 评分显著相关。PQ-10 与情绪和步态障碍显著相关。

该研究表明帕金森病患者的生活质量比健康对照组差。非运动症状负担、情绪和步态障碍可能是影响帕金森病非痴呆患者生活质量下降的最重要因素。

(张煜编译 上海交通大学医学院附属新华医院神经内科)