

·基层常见疾病诊疗指南·

帕金森病基层诊疗指南(2019 年)

中华医学会 中华医学杂志社 中华医学会全科医学分会 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会 神经系统疾病基层诊疗指南编写专家组

通信作者:陈海波,100730 北京医院神经内科 国家老年医学中心,Email:chenhbneuro@263.net

【关键词】指南; 帕金森病

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2020.01.003

Guideline for primary care of Parkinson's disease(2019)

Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners of Chinese Medical Association, Expert Group of Guidelines for Primary Care of Nervous System Disease

Corresponding author: Chen Haibo, Department of Neurology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China, Email:chenhbneuro@263.net

一、概述**(一)定义**

原发性帕金森病,简称为帕金森病(Parkinson's disease, PD)是发生于中老年人群的神经系统变性疾病,隐袭起病,进展缓慢,其特征性病理改变为黑质多巴胺能神经元进行性退变减少和路易小体形成,导致纹状体区多巴胺递质减少,从而临床上出现运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势平衡障碍等特征性症状^[1],同时伴各种非运动症状,如嗅觉障碍、便秘、睡眠障碍等^[2]。诊断主要依靠详尽的病史和完整的神经系统体格检查,尚无确诊的特异检查。

(二)流行病学

我国 65 岁以上人群帕金森病的患病率为 1 700/10 万,与西方国家相似。患病率随年龄增长而逐渐增加,男女患病比例接近 1:1 或男性略多于女性。中国现已逐步进入老龄化社会,据估计,我国帕金森病患者已达到 260 万例,约占全球患者的一半,预计每年新增帕金森病患者近 20 万例,至 2030 年将有 500 万例帕金森病患者^[3]。

(三)分型

传统上,根据帕金森病的主要临床表现可分为 3 型^[4]:

1. 震颤型:主要以肢体震颤为主,而肌肉强直很轻或不明显。

2. 强直型:主要以肌肉僵硬、强直表现为主,可

以没有震颤或伴轻微震颤。

3. 混合型:同时有肢体震颤和肌肉强直的表现,即震颤-强直型或强直-震颤型,此型占帕金森病的大多数。

根据起病年龄又可分出早发型帕金森病(发病年龄≤50 岁)和晚发型帕金森病(发病年龄>50 岁)。

二、病因与发病机制

帕金森病的病因迄今尚未完全明确,暂时还没有确切可靠的临床或检测手段来确定其病因。目前多数学者认为本病与年龄因素、环境因素和遗传因素之间的相互作用有关^[5]。

(一)危险因素

1. 高龄:主要发生在中老年人,40 岁以前发病较为少见,提示高龄与发病有关。

2. 环境因素:如接触吡啶类衍生物 1-甲基-4-苯基 1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)分子结构类似的工业或农业毒素可能是病因之一。

3. 遗传因素:帕金森病在一些家族中呈聚集现象。有报道约 10% 帕金森病患者有家族史,为不完全外显的常染色体显性遗传。遗传因素可使患病易感性增加,但只有在环境因素及年龄老化的共同作用下,才会导致发病。

研究显示,农业环境如杀虫剂和除草剂的使用,以及遗传因素等是帕金森病比较确定的危险因素。居住在农村或橡胶厂附近、饮用井水、从事田间劳动、在工业化学品厂工作等也可能是危险因

素。吸烟与帕金森病发病存在负相关,被认为是保护因素,但吸烟有众多危险性,不能因该“保护因素”而提倡吸烟。饮茶和喝咖啡者患病率也较低。总体而言,大多数帕金森病是散发性的(85%~90%),病因不明。

(二)发病机制^[6-7]

1. 线粒体功能障碍:帕金森病患者普遍存在线粒体复合物 I 活性下降,活性氧(ROS)生成增加。线粒体上的质子泵功能下降,膜电压降低和渗透性通道开放,从而触发凋亡过程。线粒体复合物 I 缺失可导致氧化应激和增加神经元对兴奋性毒性损伤的易感性。

2. 氧化应激:与脑内其他部位相比,黑质致密部暴露于较高水平的氧化应激状态,原因有:多巴胺的代谢过程中产生大量的自由基;多巴胺自身氧化形成的神经黑色素中含大量的铁离子,这种还原型铁离子可与多巴胺代谢中产生的过氧化氢(H_2O_2)反应生成高度毒性的羟自由基,进而导致脂质过氧化,黑质神经元凋亡。正常情况下,多巴胺毒性产生的 H_2O_2 被还原型谷胱甘肽清除,故不会造成危害。但在帕金森病患者残存的多巴胺神经元中,可能因代偿作用,使得多巴胺代谢中产生毒性物质的过程加速,或单胺氧化酶(MAO)-B(降解多巴胺生成 H_2O_2)活性增高,或还原型谷胱甘肽缺乏,导致 H_2O_2 不能有效清除,并与还原型铁离子通过芬顿(Fenton)反应,生成高度毒性的羟自由基。氧化应激与线粒体功能障碍互为因果,恶性循环。氧化应激产生的大量自由基可损伤线粒体复合物 I。另一方面,线粒体复合物 I 的抑制导致更多自由基的生成。这是目前帕金森病发病机制中多数学者认同的学说。

3. 谷氨酸的毒性作用:在帕金森病中,谷氨酸的神经毒性作用机制如下:

(1) 亲离子型谷氨酸受体中的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型受体受谷氨酸激活后,导致大量的细胞外 Ca^{2+} 内流,胞内 Ca^{2+} 大量增加,激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶,导致神经元坏死和/或凋亡。

(2) 谷氨酸可激发线粒体自由基的生成,引起线粒体功能障碍,这种毒性作用与NMDA受体无关。

谷氨酸的神经毒性作用与帕金森病发生之间的关系渐被重视。目前应用NMDA受体拮抗剂和谷氨酸释放抑制剂治疗帕金森病也是相关研究的热点之一。

4. 免疫炎症机制:已有多项研究认为免疫炎症

机制可能参与了帕金森病神经变性的发病过程。临床发现帕金森病患者血液和脑脊液中淋巴细胞数目增多,其脑脊液可引起体外培养的多巴胺能神经元的死亡,同时患者体内免疫球蛋白复合物、细胞因子和C反应蛋白等多项指标发生改变。因此,目前免疫炎症机制已成为发病机制研究的又一热点。

5. 细胞凋亡学说:神经递质、自由基、化学毒物、营养缺乏、物理性损害等都能诱发细胞凋亡。导致帕金森病患者黑质细胞凋亡的可能原因:

(1) 线粒体功能缺陷与氧化应激。

(2) 细胞色素C:细胞色素C在细胞凋亡的启动中作为凋亡起始因子,起着重要作用。

(3) 凋亡诱导因子:它是一种双功能黄素蛋白,除具有电子供体/受体功能外,还可独立作用于核染色质,具有促凋亡作用。

(4) 金属离子:研究显示中脑黑质含色素的神经元具有蓄积金属元素的特性,此部位多种金属元素的蓄积已被证实有促黑质细胞凋亡的作用,有锰离子、钙离子、铁离子、镁离子等。

(5) Caspase:它是一种天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,已经证实Caspase的激活都发生在细胞凋亡之前,属于凋亡起始因子。被活化的Caspase蛋白酶激活后通过级联反应激活下游的Caspase效应分子,最后水解一系列底物,造成DNA降解,进入细胞凋亡的最终通路。

(6) 细胞内多种基因调节物:主要是Bcl-2家族,该家族共有15个成员,其中Bcl-2蛋白在帕金森病患者基底节的浓度比同年龄人群明显增高,被认为是患者自身抗ROS的一种防御机制。其他相关基因还包括p53、C-myc等。

6. 转运体失调学说:转运体失调学说能解释多巴胺能神经元选择性缺失的机制。对多巴胺毒性作用机制的研究以及能产生实验性帕金森病的毒物如6-羟基多巴胺(6-OHDA)、MPTP代谢产物1-甲基-4-苯基-吡啶离子(MPP⁺)的研究已集中在多巴胺能神经元两种表达的转运体上。神经元细胞膜上多巴胺转运体(DAT)可将外源性毒物MPTP等运到细胞质内,并在此合成MPP⁺,而多巴胺无需DAT就可进入细胞质内,并被氧化产生高活性的苯醌和过氧化基团等有毒物质,提示多巴胺可对神经元产生毒性作用,这一点与MPTP的毒性作用不同。

7. 遗传因素:近年来遗传因素在帕金森病发病机制中的作用越来越受到人们的关注,尤其是相继发现了 α -突触核蛋白(α -synuclein)、Parkin、

UCH-L1 等致病基因。 α -synuclein、UCH-L1 基因见于常染色体显性家族性帕金森病;而 Parkin 基因见于常染色体隐性少年型帕金森综合征。在北欧犹太人及北非人种中, LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2 gene) 中除了 G2019S 突变外, 3 个氨基酸置换物 (R1441C, R1441G, R1441H) 基因突变已经被证实是导致帕金森病重要原因。

目前, 大多数学者认同帕金森病并非单一因素引起, 而是上述多种因素通过多种机制共同作用所致。

(三) 病理及生化病理

1. 病理: 帕金森病主要病理改变为含色素神经元变性、缺失, 黑质致密部多巴胺能神经元最显著。镜下可见神经细胞减少, 黑质细胞黑色素消失, 黑色素颗粒游离散布于组织和巨噬细胞内, 伴不同程度神经胶质增生。残留神经元胞浆中出现嗜酸性包涵体-路易小体 (Lewy body) 是本病重要的病理特征, Lewy 小体是细胞质蛋白质组成的玻璃样团块, α -突触核蛋白和泛素是 Lewy 小体的重要组成成分^[5]。

2. 生化病理: 帕金森病最显著的生物化学特征是脑内多巴胺含量减少。多巴胺和乙酰胆碱 (ACh) 是纹状体内两种重要的神经递质, 功能相互拮抗。帕金森病由于黑质多巴胺能神经元变性、丢失, 纹状体多巴胺含量显著降低, ACh 系统功能相对亢进, 产生震颤、肌强直、运动减少等临床症状。此外, 中脑-边缘系统和 中脑-皮质系统多巴胺含量亦显著减少, 可能导致认知功能减退、行为情感异常、言语错乱等高级神经活动障碍。多巴胺递质减少程度与患者症状严重度一致, 病变早期通过多巴胺更新率增加 (突触前代偿) 和多巴胺受体失神经后超敏现象 (突触后代偿), 临床症状可能不明显 (代偿期), 随疾病的进展可出现典型帕金森病症状 (失代偿期)。基底核其他递质或神经肽如去甲肾上腺素、5-羟色胺、P 物质、脑啡肽、生长抑素等也有变化^[8]。

三、诊断、鉴别诊断与评估

(一) 诊断

帕金森病的诊断主要依靠详尽的病史、完整的神经系统体格检查, 辅以治疗初期患者对多巴胺能药物反应。实验室检查无特异性。因此, 对于帕金森病的诊断, 还需基层医生在临床中不断摸索、积累经验。病史的询问尤其要全面仔细, 包括起病时间、症状分布部位及对称性, 症状出现的次序, 症状类型 (运动或非运动, 包括启动、运动幅度、速度、运动量、音量、表情、连续动作、精细运动、起立、步态、步距、步基、伴随动作等); 疾病发展速度及症

状变化、发病诱因、曾进行的检查及结果、治疗及反应, 以及试验性药物治疗的效果等。体格检查需测量不同体位的血压、观察角膜、触诊甲状腺等。神经系统检查除了针对运动障碍以统一帕金森病评定量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)^[9]为基础外, 还需注意不支持帕金森病诊断的症状和体征。辅助检查的目的是寻找支持诊断的条件及排除其他疾病的证据。具体如下:

1. 临床表现: 包括特征性的运动症状及非运动症状。

(1) 运动症状:

①运动迟缓: 表现为随意运动减少, 主要是动作速度缓慢和幅度减小。手指精细动作障碍, 书写字迹弯弯曲曲, 越写越小呈“写字过小征”; 系鞋带、解纽扣、持筷夹物等精细动作不能顺利进行; 面肌强直、运动减少致表情缺乏, 眼球凝视, 眼球运动不协调, 眨眼少, 呈“面具脸”。由于口、舌、腭及咽部肌肉运动障碍, 自动的吞咽唾液动作消失, 使唾液难以咽下, 可致大量流涎, 而患者的唾液分泌并无增加。病情严重时可有吞咽困难、饮水呛咳, 构音含糊不清、音量降低、语言单调、平坦而无韵律, 有时有加速倾向, 呈爆发性语言。

②静止性震颤: 早期表现为静止性震颤, 多从一侧上肢的远端 (手指) 开始, 常为规律性的手指屈曲和拇指对掌动作, 呈“搓丸样动作”, 逐渐发展到同侧下肢与对侧上、下肢体, 呈 N 字形进展。震颤频率为 4~6 Hz, 随意运动时减弱或消失, 疲劳、紧张及情绪激动时震颤加剧, 睡眠时停止。努力控制可暂时抑制震颤, 但持续时间较短, 过后震颤反而加重。到晚期随意运动时震颤也不减弱或消失, 而演变为经常性震颤, 影响日常生活。少数患者可不出出现震颤, 部分患者可合并轻度姿势性震颤。

③肌强直: 由于协同肌与拮抗肌的肌张力均增高, 出现伸、屈肌张力都增高, 受累肢体运动缓慢, 在关节做被动运动时, 有均匀的阻力, 呈“铅管样强直”。若合并有震颤时, 被动伸屈关节时在均匀阻力上出现断续停顿的“齿轮样强直”。面部、颈部、躯干及四肢肌肉均可受累。肌强直严重者可引起肢体的疼痛, 称为痛性痉挛。

④姿势平衡障碍: 帕金森病患者常出现特殊姿势: 全身呈前倾屈曲体态, 头颈部前倾, 躯干俯屈、肘关节屈曲前臂内收, 髋及膝关节略为弯曲。行走时缺乏上肢前后摆动等联合动作及姿势反射减少直至丧失, 容易跌倒。步态障碍早期表现为下肢拖

曳,逐渐发展为起步困难,想迈步但迈不开,双足似黏在地面上一般,一旦迈开后即可行走,一停步会再次出现起步困难,称为“冻结步态”。或迈开步后,即以极小步伐(小碎步)向前冲去,越走越快,不能及时转弯或停步,称为“慌张步态”。

(2)非运动症状:

①自主神经功能障碍:包括顽固性便秘,可能与肠系膜神经丛的神经元变性导致胆碱能功能降低,胃肠道蠕动减弱有关;尿频、排尿不畅、尿失禁,阳痿;交感神经功能障碍导致体位性低血压;汗液分泌增多或减少;头面部皮脂分泌增多呈“油脂面容”,伴有脂溢性皮炎倾向。

②精神障碍:多数表现出无欲和迟钝的精神状态,近半数患者抑郁,常伴有焦虑、淡漠、疲劳。有15%~30%的患者逐渐发生认知障碍乃至痴呆,以及幻觉、妄想及冲动控制障碍。

③睡眠障碍:可有失眠、快速眼动期睡眠行为障碍(RBD)、白天过度嗜睡(EDS)等;有些患者夜间睡眠可伴有不宁腿综合征(RLS)、睡眠呼吸暂停。

④感觉障碍:80%~90%的帕金森病患者出现嗅觉减退,常会有肢体麻木、疼痛等。

2.体格检查:由于缺乏客观的能明确诊断的辅助检查手段,体格检查就显得尤为重要。应进行详细的神经系统检查,除了确定帕金森病的运动症状特征外,应注意有无提示继发性及帕金森叠加综合征的体征,如共济失调、眼球运动障碍、皮层复合感觉、语言能力、运用能力、卧立位血压及后拉试验等。后拉试验,即令患者睁眼直立,两腿略分开,做好准备,检查者用双手突然向后拉患者双肩,正常人能马上恢复直立位,有平衡障碍的帕金森病患者出现明显的后倾,轻者可自行恢复,后退2步及2步以内视为正常,3步及3步以上及可能摔倒者或站立时不能维持平衡,即为阳性。

3.辅助检查:辅助检查主要用于排除其他疾病和鉴别诊断,包括常规、生化、电生理、神经影像等。尚无可用于确诊的特异性检查。

(1)常规检查:应检测血、尿、便常规,血生化(肝肾功能、血脂、血糖),甲状腺功能等。上述检查一般无异常。

(2)头CT、MRI:排除血管性帕金森病及其他颅内结构异常。多数帕金森病患者的头颅影像学检查结果正常。

(3)血铜蓝蛋白:排除肝豆状核变性。

(4)分子影像学:正电子发射断层显像(PET)

或单光子发射式计算机断层显像(SPECT)检查进行特定的放射性核素检测,可显示脑内多巴胺转运体摄取率降低、多巴胺递质合成减少等,对早期诊断、鉴别诊断及监测病情有一定价值,但非临床诊断所必需和常用。

(5)嗅觉测试:嗅棒测试可发现早期患者的嗅觉减退^[10]。

(6)黑质超声检查:经颅超声可通过耳前的听骨窗探测黑质回声,可以发现大多数帕金森病患者的黑质回声增强^[11]。

(7)心脏交感神经检查:心脏间碘苯甲胍(MIBG)闪烁照相术可显示心脏交感神经功能,帕金森病患者的MIBG摄取率下降或消失^[12]。

(8)基因诊断:采用DNA印记技术、聚合酶链反应(PCR)、DNA序列分析、全基因组扫描等可能发现基因突变。

(二)诊断标准与诊断流程

由于帕金森病表现的复杂性,在国际运动障碍协会(MDS)最新的诊断标准^[1]以及《中国帕金森病的诊断标准(2016年版)》^[13]中将帕金森病的特征分解为核心症状、支持标准、警示标准和绝对排除标准,满足必要的条件后即可诊断为临床确诊和临床可能的帕金森病。具体诊断标准如下:

1.核心症状:即帕金森症(Parkinsonism),是诊断帕金森病的第一步,具备(1)加上(2)中两条症状的一条,即可诊断为帕金森症。

(1)运动迟缓。

(2)静止性震颤(4~6 Hz)和/或肌强直。

2.临床确诊的帕金森病:

(1)不存在绝对排除标准和警示征象。

(2)至少2条支持标准。

3.临床很可能的帕金森病:

(1)不存在绝对排除标准。

(2)支持标准条数多于警示征象条数。

(3)警示征象不能多于2条。

4.支持标准:

(1)对多巴胺能治疗明确且显著有效。在初始治疗期间,患者功能恢复正常或接近正常水平。缺乏初期治疗明确记录时,显著疗效包括:

①症状改善与否与药物剂量相关,通过客观评价(UPDRSⅢ评分改善>30%)或主观评估(由患者或照料者提供的可信的显著改变的明确记录)记录以上改变。症状轻微者无参考意义。

②明显的“开-关”期症状波动,且在某种程度

上包括可预测的剂末现象。

“开-关”现象是指症状在突然缓解(开期)与加重(关期)之间波动,与服药的时间、血药浓度无关,不可预知。剂末现象是指每次服药后药效维持时间越来越短,每次到用药后期会出现帕金森病的症状恶化,直到再次服药后症状才能逐渐好转。

(2)存在左旋多巴诱发的异动症。

(3)既往或本次体格检查存在单个肢体的静止性震颤。

(4)存在嗅觉丧失,或头颅超声显示黑质异常高回声(>20 mm²)或 MIBG 闪烁显像,提示心脏失交感神经支配。

5. 绝对排除标准:存在以下任何 1 项即可排除帕金森病:

(1)存在明确的小脑异常,如小脑性步态、肢体共济失调或小脑性眼动异常。

(2)向下的垂直性核上性凝视麻痹,或向下的垂直性扫视选择性减慢。

(3)发病后 5 年内,诊断为行为变异型额颞叶痴呆或原发性进行性失语^[14]。

(4)发病 3 年后仍局限于下肢的双侧帕金森样症状。

(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诱导的帕金森综合征一致。

(6)尽管病情为中等严重程度,但患者对高剂量左旋多巴治疗缺乏显著的治疗应答。

(7)明确的皮质复合感丧失(如在主要感觉器官完整的情况下出现皮肤书写觉和实体辨别觉损害),及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)存在可能导致帕金森综合征或疑似与患者症状有关的其他疾病的证据,或专业医师基于完整的诊断性评估判断其可能为其他综合征,而非帕金森病。

6. 警示征象:

(1)发病后 5 年内出现快速进展的步态障碍,以至于需要经常使用轮椅。

(2)运动症状或体征在发病 5 年或 5 年以上完全无进展,除非这种病情的稳定是与治疗相关的。

(3)早期延髓功能障碍,即发病后 5 年内出现严重发音困难或构音障碍(绝大部分的言语难以被理解)或严重吞咽困难(需进软食,鼻饲或胃造瘘

进食)。

(4)吸气性呼吸功能障碍,即在白天或夜间出现吸气性喘鸣或者频繁的吸气性叹息。

(5)发病后 5 年内出现严重的自主神经功能障碍,包括:

①体位性低血压:站立后 3 min 内,收缩压下降>30 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压下降>15 mmHg,并排除脱水、药物或其他可能解释自主神经功能障碍的疾病。

②严重的尿潴留或尿失禁:不包括女性长期或低容量压力性尿失禁;不包括简单的功能性尿失禁,如不能及时如厕;男性患者须排除前列腺疾病,且伴勃起障碍。

(6)发病 3 年内由于平衡障碍导致反复跌倒(>1 次/年)。

(7)发病 10 年内出现不成比例的颈部前倾(肌张力障碍)或手足挛缩。

(8)尽管病程>5 年,不出现以下任何 1 种常见的非运动症状:

①睡眠障碍(维持睡眠障碍,EDS,RBD)。

②自主神经功能障碍(便秘,日间尿急,症状性体位性低血压)。

③嗅觉减退。

④精神障碍(抑郁、焦虑或幻觉)。

(9)其他无法解释的锥体束征,表现为锥体束性肌无力或明确的病理反射亢进,排除轻度的反射不对称以及孤立性的跖趾反应(偶发颈椎狭窄等)。

(10)双侧对称性帕金森综合征,患者或照料者报告双侧症状起病,无侧别优势,客观检查亦未观察到侧别优势。

帕金森病诊断流程见图 1。

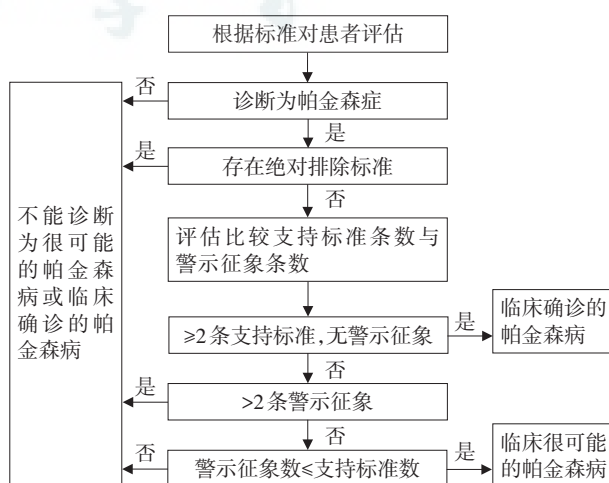


图 1 帕金森病诊断流程图^[13]

(三)病情评估

目前临床上帕金森病病情评估方法较多,其中修订的 Hoehn-Yahr 分级^[10]和 UPDRS^[11]最为常用。前者用于记录病情轻重,评估方法简便易行;当需要详细评估患者运动功能障碍的程度及对治疗评判时,常采用 UPDRS,评估者需要进行专业量表的培训。

1. 修订的 Hoehn-Yahr 分级:目前临床上常用的帕金森病分级方法是修订的 Hoehn-Yahr 分级^[15],根据病情严重程度可分为 5 级,分别为:0 级,无症状;1.0 级,单侧患病;1.5 级,单侧患病,并影响到躯干中轴的肌肉,或另一侧躯体可疑受累;2.0 级,双侧患病,未损害平衡;2.5 级,轻度双侧患病,姿势反射稍差,但是能自己纠正;3.0 级,双侧患病,有姿势平衡障碍,后拉试验阳性;4.0 级,严重残疾,仍可独自站立或行走;5.0 级,不能起床,或生活在轮椅上。处于 1.0~2.5 级的患者可以被称为早期,处于 3.0 级的患者可以被称为中期,4.0~5.0 级的患者属于疾病的晚期。有些患者处于相邻两个级别之间,很难确切划分。

2. UPDRS:UPDRS 是一个较为全面评估帕金森病病情严重程度的工具。它共 42 项,分为 4 个部分,可以对帕金森病患者的运动、日常生活能力、病程发展程度、治疗后的状态、治疗的不良反应和并发症等方面作出客观的评价,是目前国际上公认的临床评价帕金森病的标准工具。量表分值越高,表示症状越严重^[9]。

(四)鉴别诊断

主要需要与以下疾病进行鉴别:

1. 继发性帕金森综合征:帕金森症是由明确的病因引起,如感染、药物、中毒、脑动脉硬化、外伤等,相关的病史结合不同疾病的临床特征是鉴别诊断的关键。老年人基底节区多发性腔隙性梗死可引起血管性帕金森综合征,患者有高血压、动脉硬化及卒中史,症状对称,步态障碍较明显,震颤少见,常伴锥体束征。药物诱导帕金森综合征的高风险药物包括干扰中枢儿茶酚胺储存的丁苯那嗪和利血平,以及干扰儿茶酚胺合成的甲基多巴。另外,钙通道阻滞剂氟桂利嗪和桂利嗪具有多巴胺受体阻断特性,并可能影响多巴胺的储存和释放。大多数典型和非典型抗精神病药物具有药物诱导帕金森综合征的高风险,对于必须服用这类药物的患者,应避免同时使用多种抗精神病药物。将非典型抗精神病药物改为喹硫平和氯氮平是安全的。见表 1。

2. 伴发于其他神经变性疾病帕金森综合征:许多神经变性疾病具有帕金森症表现。见表 1。除程度不一的帕金森症表现外,还有其他征象,如不自主运动、垂直性眼球凝视障碍(见于进行性核上性麻痹)、直立性低血压(如多系统萎缩 P 型)、小脑性共济失调(如多系统萎缩 C 型)、早期出现严重的痴呆和视幻觉(路易体痴呆)、角膜色素环(肝豆状核变性)、皮质复合感觉缺失和锥体束征(皮质基底节变性)。这些疾病所伴发的帕金森症状,以强直、少动为主,静止性震颤很少见,以双侧起病(除皮质基底节变性外),对左旋多巴治疗不敏感。

3. 其他:帕金森病早期患者尚需鉴别下列

表 1 帕金森病的鉴别诊断

疾病名称	症状及体征	辅助检查
继发性帕金森综合征	1. 脑炎后:甲型脑炎、乙型脑炎等在愈合期的表现,症状短暂轻微 2. 药物性:镇静药物、抗精神病药物、氟桂利嗪、甲氧氯普胺等,及时停用一般可逆 3. 中毒性:一氧化碳中毒所致者有中毒史,弥散性脑损害症状,可有震颤,但较轻微;锰中毒者有长期接触史 4. 血管性:常伴脑卒中危险因素,假性球麻痹、腱反射亢进、锥体束征等;步态障碍明显,震颤少见 5. 外伤性	1. 一氧化碳中毒:MRI 表现为苍白球和脑白质区 T2 呈对称性高信号灶 2. 血管性帕金森:头颅 CT 或 MRI 可见皮质下白质弥散性脱髓鞘改变,可伴多发腔隙性梗死灶,或黑质纹状体通路上梗死灶
多系统萎缩(MSA)	病变累及脑桥、橄榄、小脑及自主神经系统,故除锥体外系症状外,常有小脑及自主神经受累,分两种临床亚型: 1. MSA-P:以对称性帕金森症为突出表现 2. MSA-C:以小脑性共济失调为突出表现	MRI 显示壳核、小脑中脚、脑桥或小脑出现萎缩,第四脑室、脑桥小脑脚池扩大;高场强(1.5 T 以上)MRI T2 相可见壳核背外侧缘条带状弧形高信号、脑桥基底部“十字征”和小脑中脚高信号;对左旋多巴类药物反应不良
进行性核上性麻痹	垂直性眼球凝视障碍,特别是下视麻痹,早期出现平衡障碍,易向后跌倒	神经影像学检查提示,中脑顶盖部和四叠体区明显萎缩
皮质基底节变性	非对称性帕金森症,常有异己手(肢)综合征、失用、皮质复合感觉障碍、锥体束征	头颅 CT 或 MRI 可见单侧或双侧顶叶皮质萎缩
路易体痴呆	早期出现波动性认知功能障碍、视幻觉、对镇静安眠药物过度敏感	影像学呈弥漫性脑皮质萎缩,无特异性

疾病:

①特发性震颤,大多有家族史,各年龄段均可发病,姿势性或动作性震颤为唯一表现,无肌强直和运动迟缓,饮酒或用普萘洛尔后震颤可显著减轻,见表2。

表2 帕金森病与特发性震颤的鉴别要点

项目	帕金森病	特发性震颤
发病年龄	老年多见	中老年多见
家族史	10%~15%	50%~70%
遗传方式	多散发型,早发型呈AD/AR	AD
致病基因	α -synuclein, Parkin, LRRK-2等	PET1
病理	黑质神经元脱失、路易小体	无特殊
起病方式	非对称	多对称
受累部位	手、腿、躯干、面	手、头、腿
震颤	静止性为主	姿势性、意向性
震颤频率	4~6 Hz	8~12 Hz
少动	有	无
肌强直	有	无
姿势反射障碍	有,出现时间较早	无,或出现时间晚
酒精、镇静药	无效	震颤减轻
治疗	左旋多巴制剂、多巴胺受体激动剂等	普萘洛尔、阿罗洛尔、扑米酮等

注:AD 常染色体显性遗传;AR 常染色体隐性遗传

②抑郁症可伴有表情贫乏、言语单调、随意运动减少,但无肌强直和震颤,抗抑郁剂治疗有效。

四、治疗

(一)药物治疗

药物治疗的原则是以达到有效改善症状、提高工作能力和生命质量为目标。提倡早期诊断、早期治疗。应坚持“剂量滴定”以避免产生药物的急性不良反应,力求实现“尽可能以小剂量达到满意临床效果”的用药原则,避免或降低运动并发症尤其是异动症的发生率。治疗应强调个体化特点。进行抗帕金森病药物治疗时,特别是使用复方左旋多巴制剂及多巴胺受体激动剂时不能突然停药,以免发生撤药恶性综合征^[16],即突然停用抗帕金森病药物引起肌强直、高热、肌酶增高、意识障碍伴自主神经功能障碍等临床症状。

1. 常用药物及注意事项:

(1)抗胆碱能药:目前国内主要应用苯海索,药理作用为选择性阻断纹状体的胆碱能神经通路,剂量为1~2 mg、3次/d。主要适用于伴有震颤的患者。对年龄<60岁的患者,要告知长期应用本类药物可能会导致其认知功能下降,所以要定期复查认知功

能;对≥60岁的患者应慎用抗胆碱能药。狭角型青光眼及前列腺肥大患者禁用。

(2)金刚烷胺:本药物能够促进纹状体多巴胺的合成和释放,减少神经细胞对多巴胺再摄取,剂量为50~100 mg、2~3次/d,末次应在下午4:00前服用。对少动、强直、震颤均有改善作用,并且对改善异动症有帮助。肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病患者慎用,哺乳期妇女禁用。

(3)复方左旋多巴(多巴丝肼、卡左双多巴缓释片):左旋多巴可以脱羧生成多巴胺,初始用量为62.5~125.0 mg、2~3次/d,根据病情而逐渐增加剂量至疗效满意和不出现不良反应的适宜剂量维持,餐前1 h或餐后1.5 h服药。活动性消化道溃疡者慎用,狭角型青光眼、精神病患者禁用。运动并发症是帕金森病中晚期常见的症状,包括症状波动和异动症,多由长期及高剂量左旋多巴诱发。以往多主张尽可能推迟应用复方左旋多巴;现有证据提示早期应用小剂量(≤400 mg/d)并不增加异动症的发生。建议复方左旋多巴单药治疗时剂量不超过400 mg/d(以左旋多巴含量计)。

(4)多巴胺受体(DR)激动剂:药理作用为与DR结合,兴奋DR。目前大多推崇非麦角类DR激动剂为首选药物^[17]。激动剂均应从小剂量开始,逐渐增加剂量至获得满意疗效而不出现不良反应为止。DR激动剂的不良反应与复方左旋多巴相似,它的症状波动和异动症发生率低,而体位性低血压、脚踝水肿和精神异常(幻觉、食欲亢进、性欲亢进等)的发生率较高。

目前国内上市多年的非麦角类DR激动剂有:

①吡贝地尔缓释剂:初始剂量为50 mg、1次/d,易产生不良反应患者可改为25 mg、2次/d,第2周增至50 mg、2次/d;有效剂量为150 mg/d,分3次口服,最大剂量不超过250 mg/d。

②普拉克索:有常释剂和缓释剂2种剂型。常释剂的用法:初始剂量为0.125 mg、3次/d(个别易产生不良反应患者则为1~2次/d),每周增加0.125 mg、3次/d,一般有效剂量为0.500~0.750 mg、1次/d,最大剂量不超过4.500 mg/d。缓释剂的用法:每日的剂量与常释剂相同,但为1次/d服用。

③罗匹尼罗:包括常释片和缓释片。初始剂量为0.25 mg、3次/d,每服用1周后每日增加0.75 mg至3.00 mg/d,一般有效剂量为3.00~9.00 mg/d,分3次口服,最大剂量为24.00 mg/d。

④罗替高汀贴片:为经皮肤吸收的DR激动剂。

初始剂量 2 mg, 贴于皮肤之上, 1 次/d, 每使用 1 周后每日增加 2 mg。一般有效剂量早期患者为 4~8 mg/d, 中晚期患者为 8~16 mg/d。

(5) 单胺氧化酶 B 型(MAO-B)抑制剂: 抑制多巴胺的重摄取及突触前受体。主要有司来吉兰^[18]和雷沙吉兰^[19]。司来吉兰的用法为 2.5~5.0 mg、1~2 次/d, 在早晨、中午服用, 勿在傍晚或晚上应用, 以免引起失眠。雷沙吉兰的用量为 1 mg、1 次/d, 早晨服用, 胃溃疡者慎用。MAO-B 抑制剂与 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)、三环类和四环类抗抑郁药物联合使用时, 有发生严重不良反应的报告, 因此与抗抑郁药物联合应用时应谨慎或避免联用。

(6) 儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂: 在疾病早期选用 COMT 抑制剂恩他卡朋与复方左旋多巴合用, 可以增强复方左旋多巴疗效但可能增加异动症发生^[20]; 在疾病中晚期, 当复方左旋多巴疗效减退时, 添加恩他卡朋可达到进一步改善症状的作用。恩他卡朋用量为每次 100~200 mg, 服用次数与复方左旋多巴相同, 若每日服用复方左旋多巴次数较多, 也可少于复方左旋多巴次数。需与复方左旋多巴同服, 单用无效。其药物不良反应有腹泻、头痛、多汗、口干、转氨酶升高、腹痛、尿色变黄等。

2. 针对不同时期的运动症状的药物治疗决策:

(1) 早期(Hoehn-Yahr 1.0~2.5 级): 一旦早期诊断, 即应尽早开始治疗。药物治疗包括疾病修饰治疗药物和症状性治疗药物。疾病修饰治疗药物除了可能的疾病修饰作用外, 也具有改善症状的作用; 症状性治疗药物除了能够明显改善疾病症状外, 部分也兼有一定的疾病修饰作用。疾病修饰治疗的目的是延缓疾病的进展。目前, 临床上可能有疾病修饰作用的药物主要为 MAO-B 抑制剂。症状

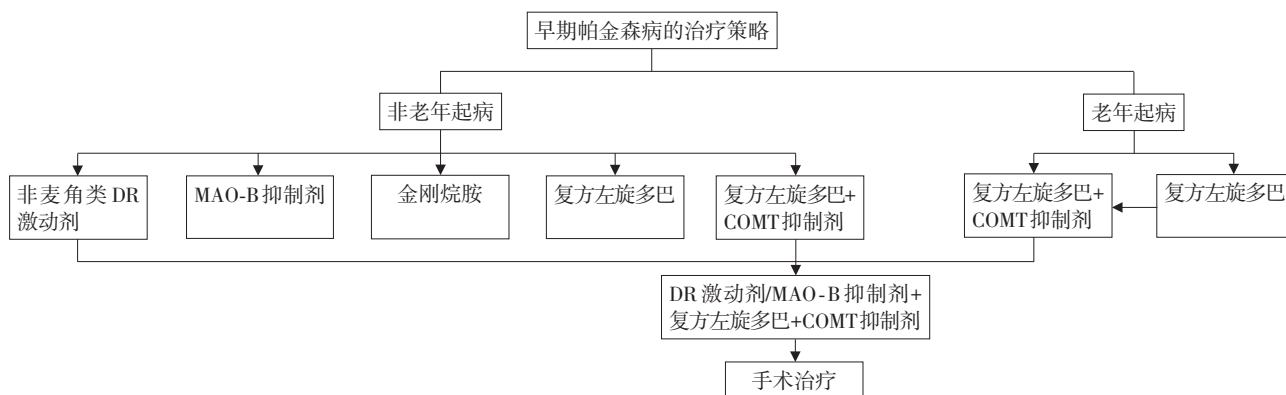
性药物治疗首选药物应遵循以下原则(图 2):

①非老年起病患者: 在不伴有认知功能减退的情况下, 可有如下选择: 非麦角类 DR 激动剂; MAO-B 抑制剂; 金刚烷胺; 复方左旋多巴; 复方左旋多巴 + COMT 抑制剂。首选药物并非按照以上顺序, 需根据不同患者的具体情况而选择不同方案。若遵照美国、欧洲的治疗指南, 首选方案为非麦角类 DR 激动剂、MAO-B 抑制剂或复方左旋多巴 + COMT 抑制剂; 若患者由于经济原因不能承受高价格的药物, 则首选方案为金刚烷胺; 若因特殊工作之需, 力求显著改善运动症状, 或出现认知功能减退, 则首选方案为复方左旋多巴或复方左旋多巴 + COMT 抑制剂; 也可在小剂量应用方案非麦角类 DR 激动剂、MAO-B 抑制剂或金刚烷胺时, 同时小剂量联合应用复方左旋多巴。对于震颤明显而其他抗帕金森病药物治疗欠佳的情况下, 可选用抗胆碱能药, 如苯海索。

②老年起病或有伴认知功能减退的患者: 一般首选复方左旋多巴治疗。随着症状的加重, 疗效减退时可添加 DR 激动剂、MAO-B 抑制剂或 COMT 抑制剂治疗。尽量不应用抗胆碱能药物, 尤其针对老年男性患者, 因其具有较多的不良反应。

(2) 中晚期(Hoehn-Yahr 3~5 级): 中晚期帕金森病, 尤其是晚期帕金森病的临床表现极其复杂, 其中有疾病本身的进展, 也有药物不良反应或运动并发症的因素参与其中。对中晚期帕金森病患者的治疗, 一方面要继续力求改善患者的运动症状; 另一方面要妥善处理一些运动并发症。

运动并发症(症状波动和异动症)是帕金森病中晚期常见的症状, 调整药物种类、剂量及服药次数可以改善症状, 手术治疗如脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)亦有疗效。



注: DR 多巴胺受体; MAO-B 单胺氧化酶 B 型; COMT 儿茶酚-O-甲基转移酶

图 2 早期帕金森病运动症状的治疗策略

①症状波动的治疗:症状波动主要包括剂末恶化、“开-关”现象。处理原则见图3。

剂末恶化的处理方法为:

④不增加服用复方左旋多巴的每日总剂量,而适当增加每日服药次数,减少每次服药剂量(以仍能有效改善运动症状为前提),或适当增加每日总剂量(原有剂量不大的情况下),每次服药剂量不变,而增加服药次数。

⑤由常释剂换用控释剂以延长左旋多巴的作用时间,更适宜在早期出现剂末恶化,尤其发生在夜间时为较佳选择,剂量需增加20%~30%^[21]。

⑥加用长半衰期的DR激动剂,其中普拉克索、罗匹尼罗为B级证据,卡麦角林、阿朴吗啡为C级证据,溴隐亭不能缩短“关”期,为C级证据,若已用DR激动剂而疗效减退可尝试换用另一种DR激动剂。

⑦加用对纹状体产生持续性多巴胺能刺激的COMT抑制剂,其中恩托卡朋为A级证据,托卡朋为B级证据。

⑧加用MAO-B抑制剂,其中雷沙吉兰为A级证据,司来吉兰为C级证据。

⑨避免饮食(含蛋白质)对左旋多巴吸收及通过血脑屏障的影响,宜在餐前1h或餐后1.5h服药,调整蛋白饮食可能有效。

⑩手术治疗主要为丘脑底核(STN)行DBS可获裨益,为C级证据。

对“开-关”现象的处理较为困难,可以选用口服DR激动剂,或可采用微泵持续输注左旋多巴甲酯、乙酯或DR激动剂(如麦角乙脲等)。

②异动症的治疗:异动症又称为运动障碍,包

括剂峰异动症、双相异动症和肌张力障碍。处理原则见图4。

对剂峰异动症的处理方法为:

①减少每次复方左旋多巴的剂量。

②若患者是单用复方左旋多巴,可适当减少剂量,同时加用DR激动剂,或加用COMT抑制剂。

③加用金刚烷胺(C级证据)。

④加用非典型抗精神病药如氯氮平。

⑤若使用复方左旋多巴控释剂,则应换用常释剂,避免控释剂的累积效应。

对双相异动症(包括剂初异动症和剂末异动症)的处理方法为:

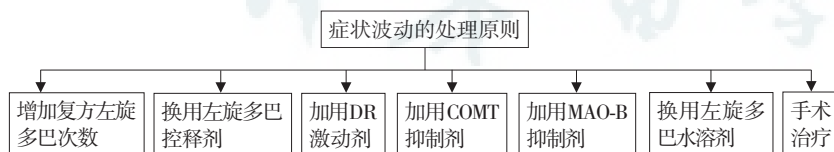
①若在使用复方左旋多巴控释剂应换用常释剂,最好换用水溶剂,可以有效缓解剂初异动症。

②加用长半衰期的DR激动剂或延长左旋多巴血浆清除半衰期的COMT抑制剂,可以缓解剂末异动症,也可能有助于改善剂初异动症。微泵持续输注DR激动剂或左旋多巴甲酯或乙酯可以同时改善异动症和症状波动,目前正在试验口服制剂是否能达到同样效果。其他治疗异动症的药物如作用于基底节非多巴胺能的腺苷A_{2A}受体拮抗剂等治疗效果的相关临床试验正在开展。

对晨起肌张力障碍的处理方法为:睡前加用复方左旋多巴控释片或长效DR激动剂,或在起床前服用复方左旋多巴常释剂或水溶剂;对“开”期肌张力障碍的处理方法同剂峰异动症。手术治疗方式主要为DBS,可获裨益。

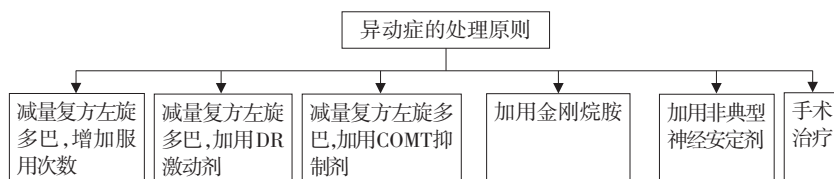
3. 针对非运动症状的药物决策:帕金森病的非运动症状涉及许多类型,主要包括感觉障碍、精神障碍、自主神经功能障碍和睡眠障碍,需给予积极、相应的治疗。

(1)精神障碍的治疗:最常见的精神障碍包括抑郁和/或焦虑、幻觉、认知障碍或痴呆等。首先需要甄别患者的精神障碍是由抗帕金森病药物诱发,还是由疾病本身导致。若为前者则依次按顺序逐减或停用如下抗帕金森病药物:抗胆碱能药、金刚烷胺、MAO-B抑制剂、DR激动剂;若采取以上措施症状仍然存在,在不加重帕金森病运动症状的前提下,可将复方左旋多巴逐步减量。如果药物调整效果不理想,



注:DR多巴胺受体;COMT儿茶酚-O-甲基转移酶;MAO-B单胺氧化酶B型

图3 帕金森病症状波动的处理原则



注:DR多巴胺受体;COMT儿茶酚-O-甲基转移酶

图4 帕金森病异动症的处理原则

则提示患者的精神障碍可能为疾病本身导致,需对症用药。针对幻觉和妄想的治疗,推荐选用氯氮平或喹硫平,氯氮平会有 1%~2% 的概率导致粒细胞缺乏症,故需监测血细胞计数。对于抑郁和/或焦虑的治疗,可应用 SSRI,也可应用 DR 激动剂,如普拉克索既可以改善运动症状,同时也可改善抑郁症状。劳拉西泮和地西泮可用于缓解易激惹状态。针对认知障碍和痴呆的治疗,可应用胆碱酯酶抑制剂。

(2)自主神经功能障碍的治疗:最常见的自主神经功能障碍包括便秘、泌尿障碍和体位性低血压等。

①对于便秘,摄入足够的液体、水果、蔬菜、纤维素和乳果糖(10~20 g/d)或其他温和的导泻药物能改善便秘症状,如乳果糖、龙荟丸、大黄片、番泻叶等;也可加用胃蠕动药,如多潘立酮、莫沙必利等。需要停用抗胆碱能药并增加运动。

②对泌尿障碍中的尿频、尿急和急迫性尿失禁的治疗,可采用外周抗胆碱能药,如奥昔布宁、溴丙胺太林、托特罗定和茛菪碱等;而对逼尿肌无反射者则给予胆碱能制剂(但需谨慎,因会加重帕金森病的运动症状),若出现尿潴留,应采取间歇性清洁导尿,若由前列腺增生肥大引起,严重者必要时可行手术治疗。

③体位性低血压患者应增加盐和水的摄入量;睡眠时抬高头位,不要平躺;可穿弹力裤;不要快速地从卧位或坐位起立;首选 α -肾上腺素能激动剂米多君治疗;也可使用选择性外周多巴胺受体拮抗剂多潘立酮。

(3)睡眠障碍的治疗:睡眠障碍主要包括失眠、RBD、EDS。如果与夜间的帕金森病症状相关,加用左旋多巴控释剂、DR 激动剂或 COMT 抑制剂则会有效。如果正在服用司来吉兰或金刚烷胺,尤其在傍晚服用者,首先需纠正服药时间,司来吉兰需在早晨、中午服用,金刚烷胺需在下午 4:00 前服用;若无明显改善,则需减量甚至停药。或选用短效的镇静安眠药。对 RBD 患者可睡前给予氯硝西泮,一般 0.5 mg/晚。EDS 可能与帕金森病的严重程度和认知功能减退有关,也可与抗帕金森病药物 DR 激动剂或左旋多巴应用有关。如果患者在每次服药后出现嗜睡,则提示药物过量,将用药减量会有助于改善 EDS;也可予左旋多巴控释剂代替常释剂,可能会有助于避免或减轻服药后嗜睡^[22]。

(4)感觉障碍的治疗:最常见的感觉障碍主要

包括嗅觉减退、疼痛或麻木、RLS。目前尚无明确措施能够改善嗅觉障碍。疼痛或麻木在帕金森病患者中比较常见,可以由帕金森病本身引起,也可以是伴随骨关节病变所致,如果抗帕金森病药物治疗“开期”疼痛或麻木减轻或消失,“关期”复现,则提示由帕金森病所致,则调整抗帕金森病治疗以延长“开期”。反之,则由其他原因引起,选择相应的对症治疗。对伴有 RLS 的患者,在入睡前 2 h 内选用 DR 激动剂如普拉克索,或给予复方左旋多巴。

(二)非药物治疗

1. 手术治疗:早期药物治疗显效明显,而长期治疗的疗效明显减退,或出现严重的运动波动及异动症者可考虑 DBS 治疗,详见中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识^[23]。需要强调的是手术可以明显改善运动症状,但不能根治疾病,术后仍需应用药物治疗,但可相应减少剂量。手术需严格掌握其适应证,继发性帕金森综合征和帕金森叠加综合征不适合 DBS 治疗。DBS 对肢体震颤和/或肌强直有较好的疗效,但对躯体性中轴症状如姿势平衡障碍则无明显疗效。

2. 中医、康复与运动疗法:中医或针灸等作为辅助手段对改善运动及非运动症状也可起到一定的作用。康复与运动疗法对帕金森病症状的改善乃至对延缓病程的进展可能都有一定的帮助^[24-25]。帕金森病患者多存在步态障碍、姿势平衡障碍、语言和/或吞咽障碍等,可以根据不同的行动障碍进行相应的康复或运动训练。如健身操、太极拳、慢跑等运动;进行语言障碍训练、步态训练、姿势平衡训练等。特别是姿势平衡障碍,可让患者主动调整身体重心、踏步走、大步走、听口令、听音乐或拍拍子行走或跨越物体(真实的或假想的)等可能有益。必要时使用助行器甚至轮椅,做好防护。若能每日坚持,则有助于提高患者的生活自理能力,改善运动功能,并能延长药物的有效期。关于传统医学多种类型的干预方法与抗帕金森病药物的联合治疗的临床证据与推荐建议,见表 3^[26-27]。

3. 心理疏导:帕金森病患者多存在抑郁等心理障碍,抑郁可以发生在帕金森病运动症状出现前和出现之后,是影响患者生命质量的主要危险因素之一,同时也会影响抗帕金森病药物治疗的有效性。因此,对帕金森病的治疗不仅需要关注改善患者的运动症状,而且要重视改善患者的抑郁等心理障碍,予以有效的心理疏导和抗抑郁药物治疗,从而达到更满意的治疗效果。

表3 《帕金森病的补充和替代疗法:2018循证临床实践指南》评价内容与推荐建议

与PD药物联合治疗的 干预方法类型	推荐强度	证据水平
中草药	B	低
针刺	B	低
艾灸	C	低
药物针刺	GPP	不足
运动(气功、太极、瑜伽、步行等)	B	低

注:推荐强度等级:A,推荐;B 应该考虑;C 可以考虑;D 不推荐;GPP 建议根据临床经验。证据水平等级:高,对疗效估计非常有信心,有确切的疗效;中,对疗效估计有一定的信心,真实疗效可能接近预期结果,但可能存在很大差异;低,对疗效估计的信心有限,真实疗效可能与预期结果存在很大差异;不足,对疗效估计几乎没有信心,真实疗效可能与预期结果存在很大差异

五、转诊

(一)普通转诊建议

1. 帕金森病的临床确诊对于基层医疗机构医生来讲有一定的难度,若遇到初诊诊断不清且怀疑是帕金森病的患者,可建议进一步就诊上级医院以明确诊断,并开始治疗。

2. 应注重帕金森病患者的情绪管理,每3个月进行抑郁量表测评,可采用2个问题的简单量表筛查,问题①过去1个月内,你是否经常受到情绪低落、压抑或无望的困扰,问题②过去1个月内,你是否经常受到做事缺乏兴趣和乐趣的困扰^[28],并询问患者是否有幻觉等精神症状出现。若存在,建议转诊。

3. 建议患者每6~12个月到上级医院复诊,重新评估有无非典型的临床症状出现,并考虑诊断是否恰当。

(二)紧急转诊建议

已经确诊的帕金森病患者若出现以下情况,建议紧急转诊:

1. 出现严重的内科合并疾病如肺炎等。
2. 严重的嗜睡。
3. 症状控制不佳及出现运动并发症,如“开关”现象、冻结步态、异动症等。
4. 严重的精神症状。
5. 服用抗帕金森病药物的患者在突然停药后,出现发热、大汗、肌强直及震颤加重等撤药综合征表现。

六、疾病管理

(一)帕金森病的疾病管理要点

帕金森病是一种隐匿起病、缓慢进展的神经变性病,疾病管理首先需要明确以下3点:

1. 尽早诊断:PD早期症状并不典型,明确诊断困难,当出现典型运动症状时,疾病已进展至中晚期,对患者日常生活和工作均产生明显影响;而且帕金森病进展速度与发病时间并不呈线性关系。

2. 尽早治疗:早期诊断、及时干预,对提高疗效、改善生命质量和预后极为重要。一旦诊断帕金森病,就应该早期开始治疗,力求实现“尽可能以小剂量达到满意临床效果”的用药原则,避免或降低运动并发症尤其是异动症的发生率。

3. 个体化治疗模式:帕金森病的治疗没有绝对的固定模式,因为不同患者之间的症状可能会存在区别,对治疗的敏感度也存在一定差异。不同患者对治疗的需求存在不同,同一患者在不同病情阶段对治疗的需求也不尽相同。因此,结合自己的治疗经验,体现个体化原则,以期达到更为理想的治疗效果,提高患者的生命质量。

(二)帕金森病的全程管理^[28-30]

鉴于帕金森病是一种需要终生接受治疗的慢性疾病,在治疗过程中,要做到以下4点:

1. 不仅要考虑控制患者的运动症状,也应改善非运动症状。抗帕金森病一线药物单用或与复方左旋多巴联用对运动症状的总体效果评价见表4、5。

表4 抗帕金森病一线药物单用对运动症状总体效果评价

项目	复方左旋多巴	多巴胺受体激动剂	MAO-B抑制剂
运动症状	较大改善	较少改善	较少改善
日常生活能力	较大改善	较少改善	较少改善
运动并发症	较多	较少	较少
不良反应 ^a	较少	较多	较少

注:^a包括白天睡眠过多、幻觉和冲动控制障碍;如果症状影响日常生活,给予复方左旋多巴,不影响日常生活,可以选择三者任一种;MAO-B单胺氧化酶B型

表5 各类抗帕金森病药物与复方左旋多巴联合使用时对运动症状总体效果评价

项目	多巴胺受体激动剂	MAO-B抑制剂	COMT抑制剂	金刚烷胺
运动症状	改善	改善	改善	无证据
日常生活能力	改善	改善	改善	无证据
关期	明显减少关期时间	减少关期时间	减少关期时间	无证据
不良反应 ^a	居中	较少	较多	无证据
幻觉	风险较高	风险较低	风险较低	无证据

注:^a包括白天睡眠过多、幻觉和冲动控制障碍;MAO-B单胺氧化酶B型;COMT 儿茶酚-O-甲基转移酶

PD 非运动症状的管理要点如下:

(1) 白天睡眠过多:减少白天每顿服用的抗帕金森病药量,或换用控释剂型;改善认知。

(2) RBD:服用氯硝西泮或褪黑素。

(3) EDS:睡前服用多巴胺受体激动剂或复方左旋多巴。

(4) 直立性低血压:选用米多君或屈普多巴,无禁忌可使用氟氢可的松。

(5) 幻觉和妄想:喹硫平、氯氮平可用于无认知受损患者。良性幻觉可不干预。

(6) 痴呆:选用胆碱酯酶抑制剂,若有禁忌可使用美金刚。

(7) 抑郁或焦虑:选用 SSRI,也可应用 DR 激动剂,如普拉克索。

2. 不仅要关注当前的疗效,还要考虑长远的治疗效益。

3. 采取包括药物、心理指导、运动等全方位综合的治疗,从而形成连续而全面管理模式。

4. 药物治疗是帕金森病全程干预管理中的首选方法和主要治疗手段,手术治疗则是药物治疗的补充手段,对于晚期帕金森病患者,当经内科药物治疗症状仍控制不满意,可行 DBS 术。

而贯穿始终的科学护理和定期接受帕金森病专业护理人员提供的护理服务,以及对平衡障碍、步态问题、语言和吞咽的康复训练等是提高患者生命质量的重要手段。科学的照料护理包括:

(1) 根据患者的功能障碍程度和运动喜好,制定家庭训练计划,使其参加自己喜欢的体育运动。

(2) 使用辅助器具、适应性工具和改造环境可以弥补患者认知和运动方面的困难,减少跌倒次数,如重新安排房间里的家具,创建畅通无阻的行走和转弯路线;或提高床/椅/沙发的高度,垫高马桶,方便患者转移。

(3) 对于晚期患者,目标是保护重要脏器功能,预防并发症及废用性肌肉萎缩,仍应积极进行支持性锻炼,以避免体能进一步降低;每天都要有一定时间离开床去坐椅子,在椅子上保持正确的身体姿势^[25]。

科学的护理对于有效控制病情、改善症状起一定辅助治疗作用;同时也能够有效地防止误吸或跌倒等可能意外事件的发生。

对 PD 患者的管理需要因人而异,没有任何一种治疗方法是普遍适用的。若患者症状稳定,无需定期调药。应注重 PD 患者的情绪管理,每 3 个月进行抑郁量表测评,并询问患者是否有幻觉等精

神症状出现。要特别注意 PD 患者的步态和姿势平衡问题,积极锻炼,防止跌倒。对服用左旋多巴有运动波动的患者,建议将一日所需的大部分蛋白质放在晚上进食,不要减少患者每天的蛋白质摄入总量^[31]。建议患者每 6~12 个月到上级医院复诊,重新评估有无非典型的临床症状出现,并考虑诊断是否恰当。

《基层医疗卫生机构常见疾病诊疗指南》项目组织委员会:

主任委员:饶克勤(中华医学会)

副主任委员:于晓松(中国医科大学附属第一医院);祝瑾瑜(复旦大学附属中山医院)

委员(按姓氏拼音排序):迟春花(北京大学第一医院);杜雪平(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心);龚涛(北京医院);顾媛(首都医科大学);何仲(北京协和医学院);胡大一(北京大学人民医院);江孙芳(复旦大学附属中山医院);姜永茂(中华医学会);施榕(上海中医药大学);王爽(中国医科大学附属第一医院);魏均民(中华医学会杂志社);吴浩(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);曾学军(北京协和医院);周亚夫(南京医科大学)

秘书长:刘岚(中华医学会杂志社);郝秀原(中华医学会杂志社)

神经系统疾病基层诊疗指南编写专家组:

组长:王拥军 龚涛

神经专家组成员(按姓氏拼音排序):陈海波(北京医院);陈立华(陆军总医院);龚涛(北京医院);侯世芳(北京医院);黄旭升(解放军总医院);鞠奕(首都医科大学附属北京天坛医院);马宁(北京大学第六医院);盛爱珍(北京医院);王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院);王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院);伍文清(首都医科大学附属北京地坛医院);武冬冬(北京医院);薛峥(华中科技大学附属同济医院);杨欢(中南大学湘雅医院);于逢春(北京海淀医院)

全科专家组成员(按姓氏拼音排序):姜岳(北京市高碑店社区卫生服务中心);刘秀梅(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);沙悦(北京协和医院);吴浩(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);易春涛(上海市徐汇区枫林社区卫生服务中心);张娜(北京市东花社区卫生服务中心)

本指南执笔专家:武冬冬 陈海波 审校专家:陈海波
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI:10.1002/mds.26424.
- [2] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management

- [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- [3] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 595-597. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17909-4.
- [4] Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 668-670. DOI: 10.1002/mds.25383.
- [5] 王维治. 神经病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1386-1398.
- [6] Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 382-397. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6.
- [7] 卢芳, 刘树民, 杨婷婷, 等. 帕金森病的最新国内外研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(9): 1171-1174. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2009.09.062.
- [8] Watts RL, Standaert DG, Obeso JA. Movement Disorders: Neurologic Principles & Practice[M]. 3rd ed. McGraw-Hill Professional, 2011.
- [9] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society—sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale(MDS—UPDRS): scale presentation and clinimetric Testing results[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
- [10] Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(9): 698-700. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.011.
- [11] Zhou HY, Sun Q, Tan YY, et al. Substantia nigra echogenicity correlated with clinical features of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016; 28-33. DOI: 10.1016 / j. parkreldis.2016.01.021.
- [12] Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5): 494-500. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.009.
- [13] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- [14] Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia(bvFTD): current limitations and future directions[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2007, 21(4): S14-S18. DOI: 10.1097 / WAD.0b013e31815c3445.
- [15] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. *Neurology*, 1967, 17(5): 427-442.
- [16] 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(第三版)[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428-433. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.06.017.
- [17] Blandini F, Armentero MT. Dopamine receptor agonists for Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23: 387-410. DOI: 10.1517/13543784.2014.869209.
- [18] Lew MF, Pahwa R, Leehey M, et al. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of "off" episodes in patients with Parkinson's disease[J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23: 741-750. DOI: 10.1185/030079906x167697.
- [19] Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease[J]. *Drugs*, 2012, 72: 643-669. DOI: 10.1007/s40263-014-0206-y.
- [20] Olanow CW, Stocchi F. COMT inhibitors in Parkinson's disease: can they prevent and / of reverse levodopa-induced motor complications? [J]. *Neurology*, 2004, 62(1 suppl 1): S72-S81. DOI: 10.1212/WNL.62.1_suppl_1.S72.
- [21] National Collaborating Centre for Chronic Conditions(UK). Parkinson's disease: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care[M]. London: Royal College of Physicians (UK), 2006.
- [22] Lemke MR. Dopamine agonists in the treatment of non-motor symptoms of Parkinson's disease: depression[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15 Suppl 2: S9-S14. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02213.x.
- [23] 中国帕金森病脑深部刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 541-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.023.
- [24] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 511-519. DOI: 10.1056/NEJMoa1107911.
- [25] Zigmond MJ, Smye RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work?[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1: S123-S127. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)70030-0.
- [26] Cho KH, Kim TH, Kwon S, et al. Complementary and Alternative Medicine for Idiopathic Parkinson's Disease: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 323. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00323.
- [27] 王共强, 金平, 余静, 等. 《帕金森病的补充和替代疗法: 2018 循证临床实践指南》解读[J]. *安徽中医药大学学报*, 2019, 38(1): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.001.
- [28] National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults with a chronic physical health problem: recognition and management (NICE clinical guideline CG91)[EB/OL]. (2009-10)[2018-11-18]. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg91>.
- [29] National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults: diagnosis and management (NICE clinical guideline NG71)[EB/OL]. (2017-07)[2019-11-18]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.
- [30] Mueller C, Rajkumar AP, Wan YM, et al. Assessment and management of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease [J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(7): 621-635. DOI: 10.1007/s40263-018-0540-6.
- [31] 宋云, 熊余, 王涛. 与帕金森病预防和治疗相关的饮食研究[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(10): 663-666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.10.005.

(收稿日期: 2019-11-18)

(本文编辑: 赵静姝 刘岚)