

■ 主编 陈生弟

帕金森病

临床诊治手册

CLINICAL MANUAL OF PARKINSON DISEASE



人民卫生出版社

帕金森病

临床诊治手册

CLINICAL MANUAL OF PARKINSON DISEASE

主 编 陈生弟

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

帕金森病临床诊治手册/陈生弟主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 11

ISBN 978-7-117-10620-7

I. 帕… II. 陈… III. 震颤性麻痹-综合征-诊疗-手册 IV. R742.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 140878 号

帕金森病临床诊治手册

主 编: 陈生弟

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/32 印张: 6.25

字 数: 122 千字

版 次: 2008 年 11 月第 1 版 2008 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10620-7/R · 10621

定 价: 23.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编者

(以姓氏笔画为序)

万新华	中国协和医科大学北京协和医院神经科	教授
王丽娟	广东省人民医院神经科	教授
王振福	中国人民解放军总医院老年神经科	教授
乐卫东	上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科	教授
刘艺鸣	山东大学齐鲁医院神经科	教授
刘春风	苏州大学附属第二医院神经科	教授
刘振国	上海交通大学医学院附属新华医院神经科	教授
孙圣刚	华中科技大学同济医学院附属协和医院神经科	教授
孙伯民	上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科	副教授
陈彪	首都医科大学附属宣武医院神经科	教授
陈生弟	上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科	教授
陈晓春	福建医科大学附属协和医院神经科	教授
陈海波	卫生部北京医院神经科	教授
邵明	广州医学院第一附属医院神经科	教授
唐北沙	中南大学附属湘雅医院神经科	教授
徐评议	中山大学附属第一医院神经科	教授
彭国光	重庆医科大学附属第一医院神经科	教授
蒋雨平	复旦大学附属华山医院神经科	教授
程焱	天津医科大学总医院神经科	教授
蔡定芳	复旦大学附属中山医院中医科	教授

秘书

王刚	上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科	博士
----	--------------------	----

前 言

帕金森病，又名震颤麻痹，是神经变性疾病中的一种常见疾病，而且随着社会进入老龄化及人均寿命的延长，患病率及发病率正逐渐增高，已构成对人类健康特别是中老年人健康的极大危害。自英国医生詹姆斯·帕金森(James Parkinson)1817年报道本病以来，医学科学界对本病的研究已有长达191年的历史。无论是对本病的病因与发病机制的认识，还是对诊断与治疗手段的探索，都有了非常显著的进步。然而人们对本病的了解达到终极还需有相当漫长的探索之路，尤其是现代的医学科学水平尚没有找到根治本病的方法和手段。帕金森病的治疗目前仍然是一相当复杂的难题，国内治疗仍存在不很规范的现象，尤其在小城市及边远地区。两年前本人主编的《帕金森病》专著由人民卫生出版社出版，系统详细地介绍了帕金森病的基本知识和最新研究成果。由本人执笔、以中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组名义制定了《中国帕金森病治疗指南》，发表在2006年6月《中华神经科杂志》上，对规范国内帕金森病治疗起到了积极的作用。由于专著的篇幅较大不便于携带，治疗指南在杂志上发表的字数又受到限制，不能进行必要的阐述，以及近两年来在帕金森病研究领域又有

了新的进展，特此邀请了全国 20 位长期从事帕金森病临床和科研工作且颇有造诣的著名神经病学专家，共同编写了这本诊治手册。

本手册是一本供临床医师阅读的实用性很强的临床参考书，编写过程中力求学术严谨、文字简练，体现本手册的科学性和实用性。由于编写人员较多，各人写作风格难免不统一，但也体现了博采众长的特点，期望对广大读者有所裨益。

本手册的写作及出版得到各位参编专家的大力支持，在此，我对他们付出的辛勤劳动致以衷心的感谢！由于本人学识所限，差错在所难免，我真诚地欢迎同道和所有读者批评指正。

陈世弔

2008 年 8 月于上海

目 录

第一章	帕金森病概述	… 张江伟 彭国光	1
第二章	帕金森病临床特征 与分级	…… 邬剑军 蒋雨平	9
第三章	帕金森病 诊断	…… 王丽娟 张玉虎 王丽敏	19
第一节	临床诊断	……	19
第二节	基因学分型及诊断	……	23
第三节	功能影像学诊断	……	25
第四章	帕金森叠加综合征及 诊断	…… 程 焱	29
第一节	多系统萎缩	……	29
第二节	进行性核上性麻痹	……	33
第三节	皮质基底节变性	……	37
第四节	路易体痴呆	……	40
第五节	关岛型帕金森综合征-痴呆-肌 萎缩侧索硬化复合征	……	43
第五章	遗传性帕金森综合征及 诊断	…… 唐北沙	47
第一节	哈勒沃登-施帕茨病	……	47
第二节	亨廷顿病	……	48

第三节	肝豆状核变性	50
第四节	神经棘红细胞增多症	51
第五节	原发性基底节钙化	53
第六节	性连锁肌张力障碍-帕金森综合征	54
第七节	快速发病肌张力障碍-帕金森综合征	56
第六章	继发性帕金森综合征及 诊断	徐评议 李 毅 冯慧宇 59
第一节	脑炎后帕金森综合征	59
第二节	血管性帕金森综合征	61
第三节	药物性帕金森综合征	62
第四节	中毒性帕金森综合征	63
第五节	外伤性帕金森综合征	69
第七章	帕金森病治疗指南	陈生弟 71
第八章	帕金森病的神经保护 治疗	乐卫东 陈 晟 84
第九章	帕金森病的左旋多巴替代 治疗	陈海波 92
第十章	帕金森病的多巴胺受体激动剂 治疗	刘振国 103
第十一章	帕金森病的单胺氧化酶 B 抑制剂 治疗	邹海强 陈 彪 115
第十二章	帕金森病的儿茶酚-氧位-甲基 转移酶抑制剂治疗 ...	邵 明 123

第十三章	帕金森病的抗胆碱能 治疗	万新华	130
第十四章	帕金森病的金刚烷胺 治疗	王振福	136
第十五章	帕金森病的腺苷 A_{2A} 受体 拮抗剂治疗	孙圣刚	143
第十六章	帕金森病药物治疗并发症 及其处理	刘春风	151
第十七章	帕金森病非运动症状的 治疗	陈晓春	158
第十八章	帕金森病的营养 支持	王 刚 陈生弟	164
第十九章	帕金森病的中医治疗 ...	蔡定芳	171
第二十章	帕金森病的康复治疗 ...	刘艺鸣	176
第二十一章	帕金森病的外科 治疗	孙伯民	182

第一章

帕金森病概述

帕金森病(Parkinson disease, PD)又称震颤麻痹,是多发于中老年的一种渐进性中枢神经系统变性疾病。起病隐袭,早期无特征性症状和体征,因而难以察觉而常被忽视。病因目前尚不清楚。病理变化是黑质致密部、蓝斑和中缝核等处的多巴胺(DA)能神经元严重缺失,尤以黑质最明显。残留的神经元胞浆内出现同心形的嗜酸性包涵体,称 Lewy 小体。神经生化方面主要有纹状体多巴胺含量减少。临床主要症状有静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势异常等运动症状;次要症状有精神症状、认知功能障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍、语言障碍等其他非运动症状。治疗目前尚没有有效的根治方法。

【流行病学】

我国 PD 患者总人数已超过 200 万。所以,进行 PD 的流行病学调查,了解其流行病学特征,描述疾病的分布,对获得有关病因的线索,以及研究防治 PD 的对策至关重要。

1. 地区分布 在世界范围内,PD 的发生在地区分布上和种族分布上有较大差异。我国患病率以中南

地区最高:21.1/10万;华北地区最低:9.2/10万,华东地区:14.9/10万,西南地区:14.7/10万,西北地区:13.4/10万。世界不同地区的PD患病率可分为低、中、高三组,白种人PD发病率高,黄种人和非洲黑人发病率低。研究认为种族因素可能起重要影响作用。但事实上生活在不同环境下的相同人种,发病率和患病率也有差异,所以不能单独用种族因素解释这种差异。综合世界各国的PD流行病学资料,欧美患病率最高,日本次之,中国较低。但1997~1998年,我国北京、西安和上海对PD流行病学调查发现,中国人群中的PD患病率并不低。

2. 年龄分布 国内外流行病学调查显示,65岁以上老年人群PD的患病率约为2%。大部分地区人群PD的患病率和发病率随年龄的增长而增加,70~79岁年龄组达高峰,80岁以后有所减少。但也有资料显示,患病率和发病率在80岁后随年龄的增长而增加。PD与人老化密切相关,但PD不等同于老化。

3. 危险因素 流行病学调查显示,长期接触某些化学物品可能是PD发病的危险因素。研究显示,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)本身并无毒性,其代谢物1-甲基-4-苯基-吡啶离子(MPP⁺)却有嗜神经毒性。MPP⁺对黑色素神经细胞有高度亲和力,故脑内DA能神经元成为MPP⁺慢性毒性作用的靶点,导致进展性的发病过程。接触杀虫剂、除草剂或锰尘等也可引起PD。毒素接触作为PD发病的主要危险因素,正在得到越来越广泛的认可。此外,职业、性别、遗传等也是患PD的相关因素。

【病因】

PD 的研究虽然已有近 190 年的历史,但遗憾的是,其病因及发病机制至今不明。目前认为,PD 是由多种突变基因间相互作用和(或)基因突变加上环境毒素共同作用所致。

1. 遗传学发病基础 PD 患者中绝大多数为散发病例,仅 10% 为家族性 PD。家族性 PD 与散发性 PD 不同:如起病早,病程短,锥体束损害等特征。对双生子研究也发现,基因易感性在早年发病的 PD 患者所起的作用显著大于晚年发病的患者。对这些相关基因的发现和研究,将极大地提高对 PD 神经变性潜在机制方面的理解。目前研究证据表明导致 PD 发病的致病基因主要有:① α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)基因,又称 PARK1 基因,位于 4 号染色体长臂 4q21.3-23。此基因包含 6 个外显子和若干内显子,产物是一个有 140 个氨基酸构成的相对分子量为 19000 的可溶性蛋白。利用抗 α -syn 基因抗体进行免疫组化染色发现,Lewy 小体中含有大量 α -syn。这表明, α -syn 的过量表达参与了 Lewy 小体形成,并且在某种程度上说明其与多巴胺能神经元的变性坏死相关。越来越多的学者认识到: α -syn 的效应不仅与其表达量多少相关,同时也与其状态有关。②Parkin 基因,又称 PARK2 基因,位于 6 号染色体长臂 6q25.2-27。Parkin 基因突变是常染色体隐性遗传性 PD 的最常见病因。Parkin 蛋白是一个由 456 个氨基酸残基组成的蛋白,氨基端有泛素样结构域(UBL),羧基端有两个环指模

式。Parkin 具有泛素连接酶(E3)功能。迄今为止发生的基因突变多数发生在这个环指模式上。环指模式部位突变,阻碍泛素化,UPS 清除异常蛋白质的功能受损,使靶蛋白堆积,产生细胞毒性。但具体机制不清楚。③DJ-1 基因,又称为 PARK7 基因,位于 1 号染色体 1p36,编码的 DJ-1 蛋白由 189 个氨基酸残基组成,功能不明确。研究显示,DJ-1 具有抗氧化作用,能够保护或挽救被氧化应激损伤的蛋白。DJ-1 的 L166p 突变引起早发性 PD。④ UCH-L1 基因,又称为 PARK5 基因,位于 4 号常染色体短臂 4p14-15,与常染色体显性遗传性 PD 有关。UCH-L1 主要有三种功能:A. 水解功能;B. 稳定单个泛素分子的水平,调节其在细胞内的降解;C. 非 ATP 依赖性的 lys-63 泛素连接酶功能,该连接方式不容易被 26S 蛋白酶体识别,易使蛋白聚集。⑤PINK1 基因,野生型 PINK1 基因可通过抗凋亡来保护 DA 能神经元。当 PINK1 基因突变时,其抗凋亡作用减弱而发病,但机制不清楚。总之,PD 患者约 5%~10%有常染色体显性遗传家族史,尤其是发病年龄比较轻的患者,但大多数散发性 PD 患者中基因因素可能并没有起到主要的作用。

2. 环境因素 20 世纪 80 年代初,美国发现正常人接触 MPTP 后出现 PD 症状。其临床表现与原发性 PD 极其相似,病理解剖部位上与 PD 病变部位高度一致。调查发现吸毒者把自制的海洛因副产品 MPTP 当作海洛因注射入人体后,出现静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势反射障碍等不可逆的临床症状;应用左旋多巴或其他抗 PD 药物可缓解这些症状。

病理显示 MPTP 对黑质 DA 能神经元有选择性损伤。事实上,自然界可能存在诸多结构与 MPTP 相近的化学物质。目前认为,环境因素可能在 PD 的发生中起到了比遗传因素更大的作用。但国内外的报道显示单独的环境因素,不大可能成为原发性 PD 的发病原因,环境因素和遗传易感性相互作用可能是大多数 PD 发病的主要原因。

【发病机制】

环境因素和(或)基因遗传是 PD 最重要的致病原因。PD 患者黑质 DA 能神经元变性与线粒体功能障碍、氧化应激、蛋白质过度表达和聚集、免疫异常、细胞凋亡等一系列事件有关。

1. 线粒体复合体 I 活性降低 MPTP 为脂溶性,能够通过血脑屏障。但 MPTP 本身并无毒性,需经脑部胶质细胞内 MAO-B 催化变成 MPP^+ 后通过与 DA 能神经元突触前膜上多巴胺转运蛋白结合,经非特异性能量依赖的亲脂正离子吸收机制成百倍地聚集于线粒体内,与线粒体呼吸链复合体 I 结合,以一种不清楚的机制抑制线粒体基因,减少线粒体复合体 I 相关蛋白的表达,并且抑制呼吸链复合体 I 的活性,减少 ATP 的生成,细胞去极化,引起一系列 Ca^{2+} 依赖性酶体的释放,细胞结构完整性遭到破坏,导致细胞死亡。同时,呼吸链和氧化磷酸化是氧自由基产生的一个重要来源。

2. 氧化应激 细胞氧化反应可产生过氧化氢和自由基,这些自由基性质极其不稳定,易迅速与邻近细

胞的组分(脂类、蛋白质、DNA)发生反应以达到电子饱和状态。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。正常情况下,多巴胺产生的过氧化氢在酶性和非酶性抗氧化系统作用下被清除,不会造成危害。但 PD 患者脑内因 MAO-B 活性增高,铁和总铁含量增加,以及自由基清除系统活性下降等因素,使脑部氧化过剩或抗氧化不足,导致过氧化氢不能被有效清除,引起多巴胺能神经元变性。残存多巴胺能神经元,可能因代偿过程中产生更多的氧自由基,使得对神经元的毒性损害进一步加强。同时,氧化应激产生的大量自由基又可损伤线粒体复合体 I。总之,氧化应激与线粒体功能障碍互为因果,形成恶性循环。

3. 蛋白质过度表达和聚集 Lewy 小体是 PD 的重要病理改变,也是 PD 诊断的金标准。 α -syn 是构成 Lewy 小体的主要蛋白。众多资料显示, α -syn 在生理和病理情况下都有表达,但生理表达量较少。目前尚不清楚 α -syn 的生理功能,可能在神经元的发育形成、保持突触可塑性等方面参与了神经元的保护;当 α -syn 基因突变导致大量的突变 α -syn 蛋白产生并聚集时,可对神经元产生毒性。目前已经证明 α -syn 转基因小鼠和果蝇能复制出 PD 的病理和行为学改变,并且 α -syn 基因敲除小鼠模型凸显出了良好的抗毒效应。因此, α -syn 基因突变能增加 PD 患者黑质 DA 能神经元对一系列毒素的易感性,具体作用机制还不十分清楚。

PD 的病因和发病机制迄今不十分清楚。可能随着年龄的老化,基因修复功能和抗损伤蛋白表达下降

使患病易感性增加。环境因素作为重要的启动和增强因素,通过线粒体功能下降、氧化应激、免疫异常等机制的协同作用,促进了 PD 的发病和病理演变。

【病理生理学改变】

PD 的病理改变是中脑黑质致密部尤其是含色素的神经元变性脱失,临床症状出现之前往往已经脱失 50% 以上,症状明显时细胞脱失更严重。肉眼检查脑外观基本正常,可有轻微的额叶萎缩,脑干切片可见黑质变得苍白。光镜下可见黑质致密部黑色素细胞丢失,并且黑质神经元脱失具有特殊分布区。在黑质残存神经元胞浆中可见含嗜伊红包涵体,外周为暗淡的晕圈,称为 Lewy 小体。有时一个细胞体内可见到多个大小不等的 Lewy 小体。电镜下 Lewy 小体核心呈同心圆层状结构,由颗粒状物和微纤维混杂而成,小体周围的空晕有放射状排列的中间丝,并含有电子致密颗粒及泡状结构。尽管 Lewy 小体常见于 PD,但也可见于其他神经系统变性疾病,但是 PD 患者的 Lewy 小体主要见于基底节区。

纹状体中 DA 和乙酰胆碱是两种重要的神经调节递质,功能互相拮抗,主要维持基底节各环路的动态平衡。脑内 DA 递质主要存在于黑质纹状体通路。而脑 DA 的产生主要在黑质致密部,PD 患者因黑质致密部的 DA 能神经元丧失及酪氨酸羟化酶(TH)活性降低,导致合成 DA 减少。并且 DA 分解加速也是 DA 减少的一个重要原因。DA 合成减少和分解增加使纹状体中 DA 显著减少,使居于纹状体神经末梢处的 DA 不

足。从而破坏了纹状体中这对拮抗递质的平衡状态,出现 PD 的临床症状。因此临床上通过补充外源性 DA 或给予抗乙酰胆碱药物,来重建二者的平衡,达到缓解和治疗 PD 症状的目的。

(张江伟 彭国光)

参 考 文 献

1. 中国人民解放军神经病学流调组. 中国震颤麻痹患病及发病调查. 中国流行病学杂志, 1991, 12: 363-365.
2. 罗海燕, 彭国光. 脑抗氧化系统与帕金森病. 国外医学: 老年医学分册, 2001, 6: 257-259.
3. Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian and Shanghai. Lancet, 2005, 365: 595-597.
4. Fiskum G, Starov A, Olster, et al. Mitochondrial mechanism of neural cell death and neuro-protective interventions in Parkinson's disease. Ann NY Acad Sci, 2003, 991: 111-119.
5. Liu Y, Fallon L, Lashuel HA, et al. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect alpha-synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. Cell, 2002, 11: 209-218.