

帕金森病非运动症状波动的临床研究进展

梁 波综述

摘要: 帕金森病(PD)是一种以进行性锥体外系症状和一系列非运动症状为特征的神经系统变性疾病,除运动症状波动外,许多非运动症状也会发生波动变化。非运动症状波动对于帕金森病患者生活质量影响很大,并可能独立于运动症状波动。目前国内学者对于非运动波动缺乏重视,故本文总结近些年国外对于非运动波动的相关研究,进行初步综述。

关键词: 帕金森病; 非运动症状波动; 神经精神症状波动; 自主神经症状波动; 感觉症状波动

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A

Clinical research advances in non-motor symptom fluctuations in Parkinson disease LIANG Bo. (Department of Neurology, The Fourth People's Hospital of Lu'an City, Lu'an 237000, China)

Abstract: Parkinson disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive extrapyramidal symptoms and a range of non-motor symptoms, and in addition to the fluctuation of motor symptoms, there are also fluctuations of non-motor symptoms. Non-motor symptom fluctuations have a significant impact on the quality of life of patients with Parkinson's disease and may be independent of motor symptom fluctuations. At present, scholars in China do not pay much attention to non-motor fluctuations, and therefore, this article reviews the foreign studies on non-motor fluctuations in recent years.

Key words: Parkinson disease; Non-motor symptom fluctuations; Neuropsychiatric symptom fluctuation; Autonomic symptom fluctuation; Sensory symptom fluctuation

帕金森病(Parkinson disease, PD)的特征包括运动症状,以及各种非运动症状,如心血管、睡眠、情绪、疲劳、认知、胃肠道、泌尿系统及性功能等症[1]。疾病的慢性进展及长期的左旋多巴治疗可导致运动并发症,如运动症状波动(motor fluctuations, MF)、开关现象、异动症等。与运动症状类似,非运动症状也可以发生波动现象(non-motor fluctuations, NMF)[2,3]。NMF会严重影响患者的生活质量,比MF的影响更大,NMF是降低患者生活质量的独立危险因素[3,4]。国内外关于NMF的数据较少,且异质性较大,故本文就NMF的流行病学、病理生理机制、临床表现、评估工具及治疗等方面的研究进展作如下综述。

1 流行病学

既往的研究表明,NMF的发生率在不同研究中呈现较大差异,可能主要与研究对象、疾病阶段及评估工具等不同有关。早期横断面研究提示在有MF波动的患者队列中NMF的患病率高达100%[5]。在一项大型前瞻性研究中,共纳入在不同疾病阶段的303例PD(包括有或无运动波动)患者,有57例(19%)患者发现NMF,50例(86%)NMF患者同时存在MF,PD发病后平均(9.8±7.7)年出现NMF[6]。最新利用运动障碍协会非运动评定量表(MDS-NMS)

的研究中NMF的发生率为:<2年为9.1%,2~5年为54.3%,5~10年为63.6%,≥10年为71.0%,平均为49.2%[7]。值得一提的是,通常情况下NMF与MF同时出现,但某些患者在没有MF的情况下出现NMF[6],利用MDS-NMS的新研究也报告在病程较短的PD患者中,NMF仅占9.1%(均无运动障碍),而病程为>10年的PD患者中,NMF占71.0%[7]。

2 危险因素

关于NMF的相关危险因素分析,既往的研究表明NMF是异质性和复杂性的。一项对新发PD患者进行了4年随访的前瞻性队列研究发现,无论发病年龄、左旋多巴剂量、诊断时的运动和运动非运动症状,女性是NMF发病的主要危险因素[8]。在所述的大型横断面研究中,与非波动型PD患者相比,NMF患者的病程、左旋多巴治疗时间和左旋多巴等效剂量显著更高。有趣的是,自主神经异常和运动波动在NMF患者组中也更为常见[6]。Storch等[9]最近发现,NMF的严重程度随着Hoehn & Yahr分期的增加而增加,但MF和NMF的波动幅度也在减小,在病程较长

收稿日期:2024-04-02;修订日期:2024-12-25

作者单位:(六安市第四人民医院神经内科,安徽 六安 237000)

通信作者:梁 波,E-mail: liangbola@126.com

的PD患者中NMF的流行率和严重程度趋于稳定。但与其他研究表明,NMF与疾病严重程度、运动障碍或运动波动之间没有发现显著的关系^[10,11],Carpi等^[11]还观察到性别与NMF没有存在关联,Ossig等^[12]发现NMF与运动波动的开关状态的一致性较低。

3 病理生理机制

NMF的机制尚不清楚。NMF可能与运动并发症共享多巴胺能机制,但可能也涉及非多巴胺能机制(5-羟色胺能、肾上腺素能、乙酰胆碱),多巴胺能和非多巴胺能因子之间复杂的相互作用是NMF发病的基础,多巴胺作为一种神经递质、或其他神经递质(如乙酰胆碱或去甲肾上腺素)的神经调质参与对NMF的调节^[13]。在自主神经性症状波动的情况下,多巴胺能系统可以调节肾上腺素能系统,在神经精神性症状波动的情况下,可能涉及5-羟色胺能或边缘系统^[6]。最新的研究观察到的非运动症状及其波动与运动波动之间缺乏关联也证明,非运动症状及其波动可能与药物治疗的多巴胺能作用没有本质上的联系,而是PD的一种固有特征,其机制可能(至少部分)与运动波动的机制不同,NMF与疾病严重程度、运动障碍或运动波动之间没有发现显著相关^[11]。

4 临床表现

帕金森病非运动症状主要包括神经精神症状、自主神经功能失调、睡眠障碍、感觉障碍等,以往的研究将非运动症状波动分为3类,即自主神经性症状、感觉性症状、认知/精神性症状(神经精神性症状)^[6,14]。国内研究表明:神经精神性症状波动发生率(42.3%)显著高于自主神经性症状(27.9%)与感觉性症状(23.4%)^[15]。类似的法国的大型前瞻性研究提示44%患者有感觉症状波动,49%有自主神经症状波动,44%有神经精神症状波动^[6]。

4.1 神经精神性症状波动 神经精神性症状主要包括情感性症状如焦虑、惊恐发作、抑郁、淡漠和疲劳,精神性症状如幻觉、妄想、躁狂等,以及认知性症状如记忆力减退、执行功能下降、思维迟缓、视空间障碍、皮质下痴呆等^[14]。出现运动并发症的患者经常报告在关期状态下出现疲劳、执行功能下降、情绪低落和思维迟缓,相反在开期状态下出现幸福感、高执行力、思维活跃、良好的注意力和活力^[13]。最近一项专门针对神经精神波动的研究中报告PD患者在关期状态下表现为焦虑、冷漠和抑郁,而开期

状态下表现为自信、能力和做事的兴趣^[16]。巴西的研究者也报告NMF频率为54.1%,焦虑是整个样本中最常见的NMF(35.1%),也是女性中最常见的NMF(63.3%),而在男性中,焦虑(23.1%)和情绪变化(23.1%)是最常见的NMF^[17]。2023年意大利的研究者们发布了一项利用非运动波动评估问卷(No-MoFA)对121例PD进行非运动症状及NMF的评估的研究,结果提示所有PD患者报告至少1例非运动症状,87例(71.9%)也报告NMF,整个样本中波动频率最高的是睡眠/疲劳(52.6%),其次是认知(49.5%),抑郁/焦虑、自主神经、睡眠/疲劳非运动症状波动得分较高,“感觉无精打采或精力不足”(47.2%)以及“白天极度困倦”(40.0%)是最常见的NMF^[18]。

4.2 自主神经性症状波动 自主神经性症状包括体温调节、泌尿、消化道、循环和呼吸等系统功能障碍^[14]。既往的研究提示29%~94%的患者有自主神经症状,包括呼吸困难、出汗、心血管异常、便秘、尿急等症状存在与左旋多巴剂量一致波动^[13]。大型前瞻性研究报告自主性波动最常见(发生率49%),其中膀胱功能障碍28%、出汗11%、消化功能紊乱7%、呼吸困难4%、腿部水肿4%、胸痛2%、脸红2%、姿势适应障碍2%、直立性低血压2%,并且他们还发现MF和自主神经异常是NMF的两个独立预测因素^[6]。Kleiner等^[19]利用NoMoFA对NMF评估结果显示尿路症状波动率15.2%,便秘12.6%,出汗过多12%,心悸10%,呼吸急促13%,提示自主神经性波动常见。恶心作为一种波动的非运动症状很少被提及,Weisbach等^[20]报告了1例PD患者的可预测和复发性的恶心,这是对常规剂量左旋多巴反应,并提出它是由于非运动症状剂末现象造成。

4.3 感觉性症状波动 感觉性症状包括疼痛、静坐不能、不安腿综合征、麻木、感觉异常/感觉迟钝等^[14]。大型前瞻性研究报告感觉性症状波动发生率44%,其中风湿病痛23%,腿部疼痛11%,腹痛5%,半身疼痛5%,抽筋2%,生殖器疼痛2%,并报告PD的早期发病、左旋多巴治疗时间和高左旋多巴等效剂量可以预测感觉和自主神经波动^[6]。巴西的研究者也报告了感觉性症状波动发生率包括疼痛21.6%、麻木24.3%^[17]。Kurihara等^[21]研究提示PD患者疼痛的总体患病率为32.6%,有疼痛经历的患者中32.4%的疼痛表现为波动性疼痛,波动性疼痛组的特点是发病年龄较年轻,Hoehn & Yahr期较高,

以及剂末现象和运动障碍的频率较高,并提出疼痛是影响 PD 患者生活质量的一个不可忽视的症状,波动性疼痛可以被认为是 PD 的一个独立临床亚型。

5 评估工具

国际上针对非运动症状波动的筛查方法存在多样化,且缺乏一致意见,早期多采用自行设计的问卷,先前国际剂末现象研究组推出 Wearing-Off Questionnaire 32 (WOQ-32)^[22] 及简化的 WOQ-19^[23]、WOQ-9^[24]后,WOQ 问卷逐渐被临床及科研工作者采用。WOQ-32 包括 32 项症状,对运动症状和非运动症状进行了较为详尽的描述,然而问卷较为复杂,为了减轻受试者的作答负担及方便临床使用,简化的 WOQ-19 被推出。WOQ-19 包含 9 项运动症状和 10 项非运动症状,其中 10 项非运动症状分别为焦虑、情绪变化、惊恐发作、情绪低落/思维迟钝、多汗、腹部不适感、忽冷忽热感、疼痛、酸痛、麻木。运动障碍协会推荐将 WOQ-19 作为一种诊断工具,用于筛查 PD 患者的症状波动。近几年,一些新的调查问卷逐渐被开发问世,包括:运动障碍协会非运动评定量表 (Movement Disorders Society-Non-Motor Symptoms Scale, MDS-NMS)、非运动波动评估问卷 (Non-Motor Fluctuation Assessment, NoMoFA)、NMF-Park 问卷。非运动症状量表 (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS) 是专为评估非运动症状设计的量表,此前有研究者利用该量表筛查 NMF^[25];运动障碍协会非运动评定量表 (MDS-NMS) 是 NMSS 的更新版本,包含 8 个项目的非运动波动,已被证明是评估各种非运动症状的可靠和有效的工具,它也是第一个包含 NMF 评估的全面和全球工具^[26]。NoMoFA 包括 27 个项目:注意力 (项目 1~4)、记忆 (项目 15)、语言 (项目 5)、抑郁/焦虑 (项目 6~10)、冲动 (项目 12~14 和 16)、麻木 (项目 17)、幻觉/知觉 (项目 11 和 23)、睡眠/疲劳 (项目 18~19)、自主神经失调 (包括心血管,泌尿和胃肠功能,项目 24~27) 和杂项 (疼痛,气短,项目 20~22);它是第一个专门用于深入评估关期和开期阶段 NMF 存在的工具,能够有效且可靠地在 PD 患者中捕获静态和波动非运动症状^[11,18,19]。NMF-Park 问卷是一份关于 PD 患者不同阶段 NMF 的异质性问卷:包括没有治疗期、没有运动波动期、有运动波动期,经计量验证发现 NMF 的三个维度:自主神经异常、认知、精神病学,适用于不同阶段的帕金森病^[27]。

6 治疗

当前国内外缺乏针对非运动症状波动的治疗指

南,有研究提出类似于运动波动的管理,给予连续、非脉动性多巴胺能刺激^[13],如增加左旋多巴服用次数,更换为长效左旋多巴制剂,改用儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT) 抑制剂的左旋多巴组合,加用 COMT 抑制剂或单胺氧化酶 B 型抑制剂。设备辅助治疗包括深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、皮下注射阿扑吗啡 (apomorphine, APO) 或左旋多巴凝胶肠道灌注 (levodopa-carbidopa intestinal gel, LCIG),均显示出对非运动症状的疗效^[28-30],DBS 短期内即可改善患者的抑郁、睡眠、泌尿系统症状、胃肠道症状等非运动症状及生活质量^[30],但缺乏对于 NMF 治疗效果的充分研究。先前在一项长达 2 年的随访研究中发现,丘脑底核深部脑刺激 (STN-DBS) 在“关闭”状态 (无药物治疗) 下,自主神经性和神经精神性 NMF 数量和严重程度显著降低,而在“打开”状态 (有药物治疗) 下,感觉神经 NMF 数量和严重程度显著降低^[31],近期缺乏相关研究,故当前仍需要更多前瞻性、多中心研究评估设备辅助治疗对 NMF 的作用。在临床中应警惕发病年龄较低、统一帕金森病评定量表 III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, UPDRS-III) 分值及左旋多巴终末剂量偏高的患者发生非运动症状波动,根据个体化特征进行个体化治疗^[32]。

7 总结

综上所述,帕金森病除具有运动症状波动外,非运动症状也可发生波动现象,NMF 可能独立于运动症状波动,严重影响生活。NMF 发生率不一,但表现形式多样,主要包括神经精神性症状波动、自主神经性症状波动及感觉性症状波动。早期识别和评估 NMF,特别是运用各种调查问卷筛查,可以提高临床医师对 NMF 的认识,避免对缺乏典型症状的帕金森病患者行不必要的检查,并且积极干预以减少 NMF 发生,提高患者生活质量。

利益冲突声明: 本文作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 梁波负责拟定写作思路、论文设计、撰写论文、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 钟真真, 申 佩, 高云春. 原发性帕金森病患者非运动症状的临床特点[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(4): 488-492.
- [2] 覃宏伟, 万 赢, 胡莹莹, 等. 帕金森病剂末现象的临床特征分析[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27(4): 395-404.
- [3] Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Dávila-Avila NM, et al. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease [J]. Arq Neuro-Psiquiatr,

- 2018, 76(8): 517-521.
- [4] Kakimoto A, Kawazoe M, Kurihara K, et al. Impact of non-motor fluctuations on QOL in patients with Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1149615.
 - [5] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling[J]. *Neurology*, 2002, 59(3): 408-413.
 - [6] Brun L, Lefaucheur R, Fetter D, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 127: 93-96.
 - [7] van Wamelen DJ, Rota S, Schrag A, et al. Characterization of non-motor fluctuations using the Movement Disorder Society Non-Motor Rating Scale [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(7): 932-940.
 - [8] Picillo M, Palladino R, Moccia M, et al. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: a prospective study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 27: 89-92.
 - [9] Storch A, Rosqvist K, Ebersbach G, et al. Disease stage dependency of motor and non-motor fluctuations in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(7): 841-851.
 - [10] Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications[J]. *Neurology*, 2013, 80(9): 800-809.
 - [11] Carpi M, Pierantozzi M, Cofano S, et al. Both motor and non-motor fluctuations matter in the clinical management of patients with Parkinson's disease: an exploratory study[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(2): 242.
 - [12] Ossig C, Sippel D, Fauser M, et al. Assessment of Nonmotor Fluctuations Using a Diary in Advanced Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6(3): 597-607.
 - [13] Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martínez-Martin P, et al. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: a review on nonmotor fluctuations [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(8): 1080-1094.
 - [14] Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1-2): 89-92.
 - [15] 梁波, 黄磊, 李雪莲, 等. 帕金森病患者非运动症状波动的临床特点[J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(3): 188-191.
 - [16] Del Prete E, Schmitt E, Meoni S, et al. Do neuropsychiatric fluctuations temporally match motor fluctuations in Parkinson's disease?[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(6): 3641-3647.
 - [17] Santos Barreto K, Oliveira Filho J, Reis LD, et al. Non-motor symptoms fluctuations in patients with Parkinson's disease at the Clinical Hospital of Salvador, Bahia [J]. *Dement Neuropsychol*, 2022, 16(2): 213-219.
 - [18] Donzuso G, Cicero CE, Vinciguerra E, et al. Gender differences in non-motor fluctuations in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2023, 130(10): 1249-1257.
 - [19] Kleiner G, Fernandez HH, Chou KL, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(6): 1392-1400.
 - [20] Weisbach E, Friedman J, Akbar U. Nausea as a non-motor fluctuation in Parkinson's disease[J]. *Clin Park Relat Disord*, 2022, 8: 100178.
 - [21] Kurihara K, Fujioka S, Kawazoe M, et al. Fluctuating pain in Parkinson's disease: its prevalence and impact on quality of life[J]. *eNeurologicalSci*, 2021, 25: 100371.
 - [22] Stacy M, Bowron A, Guttman M, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(6): 726-733.
 - [23] Stacy M, Hauser R. Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2007, 114(2): 211-217.
 - [24] Stacy M, Hauser R, Oertel W, et al. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2006, 29(6): 312-321.
 - [25] Storch A, Schneider CB, Klingelhöfer L, et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) [J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(12): 1673-1684.
 - [26] Rodriguez-Blazquez C, Schrag A, Rizos A, et al. Prevalence of non-motor symptoms and non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the MDS-NMS [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2020, 8(2): 231-239.
 - [27] Faggianelli F Jr, Loundou A, Baumstarck K, et al. Validation of a non-motor fluctuations questionnaire in Parkinson's disease [J]. *Rev Neurol*, 2022, 178(4): 347-354.
 - [28] Chaudhuri KR, Kovács N, Pontieri FE, et al. Levodopa carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: DUOGLOBE final 3-year results[J]. *J Parkinsons Dis*, 2023, 13(5): 769-783.
 - [29] Fernández-Pajarán G, Sesar Á, Jiménez Martín I, et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in the early phase of advanced Parkinson's disease: a prospective study of 22 patients [J]. *Clin Park Relat Disord*, 2021, 6: 100129.
 - [30] 许行飞, 祖洁, 张伟, 等. 脑深部电刺激术对帕金森病患者非运动症状及生活质量的短期影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(4): 264-267.
 - [31] Ortega-Cubero S, Clavero P, Irurzun C, et al. Effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on non-motor fluctuations in Parkinson's disease: two-years' follow-up[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(5): 543-547.
 - [32] 张敏, 朱红灿, 刘金玲, 等. 帕金森病剂末现象的危险因素[J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33(4): 288-291.

引证本文:梁波. 帕金森病非运动症状波动的临床研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(2): 143-146.