

综 述

帕金森病伴发焦虑的研究进展

石松鑫¹, 孙正芹¹, 张永志², 王大力¹, 解冰川², 顾平^{2*}

(1. 华北理工大学附属医院, 河北 唐山 063000;

2. 河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050031

* 通信作者: 顾平, E-mail: gpwh2000@126.com)

【摘要】 焦虑是帕金森病(PD)患者常见的非运动症状之一,严重影响 PD 患者的生活质量,给家庭和社会带来很大的负担。但在临床工作中,PD 患者的焦虑情绪并未引起足够重视,更难做到正确诊断和治疗。本文从 PD 患者焦虑的发生机制、临床特征、危险因素、诊断及其治疗进行综述,为 PD 患者焦虑的诊治提供参考。

【关键词】 帕金森病;焦虑

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.05.021

Research development of anxiety in parkinson's disease

Shi Songxin¹, Sun Zhengqin¹, Zhang Yongzhi², Wang Dali¹, Xie Bingchuan², Gu Ping^{2*}

(1. North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan 063000, China;

2. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

* Corresponding author: Gu Ping, E-mail: gpwh2000@126.com)

【Abstract】 Anxiety is one of the common non motor symptoms in patients with parkinson's disease, which seriously affects their quality of life, and it brings a great burden to the family and society. However, PD patients with anxiety did not get enough attention in clinical work, let alone correct diagnosis and treatment. In this article, the occurrence mechanism, clinical features, risk factors, diagnosis and treatment are reviewed, and the reference for the diagnosis and treatment are provided in anxiety patients with parkinson's disease.

【Keywords】 Parkinson's disease; Anxiety

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统变性疾病,多发于中老年人。其病理改变为中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性死亡、纹状体 DA 受体数量减少、嗜酸性包涵体形成。PD 的运动症状主要表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、步态姿势异常,是诊断 PD 的重要依据。PD 不仅表现为运动症状,还存在一些非运动症状(non-motor symptoms, NMS),包括焦虑、抑郁、认知功能障碍、睡眠障碍、便秘、嗅觉减退等。焦虑情绪是 PD 患者最重要的 NMS 之一,严重影响其生活质量^[1],甚至超越了抑郁对 PD 患者生活质量的影响^[2],给患者及其家庭带来很大的负担^[3]。有研究报道,焦虑在普通人群中的患病率为 3.4%^[4],而在 PD 患者中为 31.0%^[5]。目前,国内外已有研究表明焦虑增加 PD 的患病风险^[6-7],但在临床工作中,PD 患者的焦虑情绪并未引起足够重视,更难做到正确诊断及治疗。本文从 PD 患者焦虑的发生机制、临床特征、危险因素、诊断及其治疗进行综述,为 PD 患者

焦虑的诊治提供参考。

1 PD 患者焦虑的发生机制

PD 患者焦虑的发生机制尚不明确,可能与脑的解剖结构、遗传因素、神经递质代谢、炎症细胞因子及社会心理因素有关。结构与功能核磁共振成像研究显示,PD 患者的焦虑情绪与大脑边缘系统有关,焦虑越重,海马、杏仁核、后扣带皮层、前额叶的体积越小^[8]。Moraga-Amaro 等^[9]的研究显示,多巴胺 D₃ 受体缺陷可导致焦虑样症状,而刘卓等^[10]认为 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)转运体等位基因可能是 PD 患者发生焦虑的危险因素。Remy 等^[11]使用正电子发射断层扫描(photon emission tomography, PET)技术检查伴和不伴焦虑情绪的 PD 患者,结果显示 PD 患者焦虑的发生可能与边缘系统去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)和 DA 能系统的代谢异常有关。也有观点认为 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric, GABA)和谷氨酸(glutamate, GLU)与 PD 患者焦虑的发生有关^[12-13]。炎症细胞因子可能

参与了 PD 患者焦虑的发生, Wang 等^[14]的研究显示, PD 患者外周血中的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF - α)、超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs - CRP)、可溶性白介素 2 受体 (soluble interleukin - 2 receptor, SIL - 2R) 水平与焦虑严重程度相关。PD 患者焦虑的发生可能与社会心理因素有关, 如女性、年轻的患者更加不能接受自己患病的事实, 可能更容易出现焦虑情绪; Hoehn - Yahr 分级高、运动功能差的患者, 其日常生活能力和生活质量受到严重影响, 更加担心自己的病情, 因此更容易发生焦虑^[15]。

2 PD 患者焦虑的临床特征

PD 患者的焦虑主要表现为广泛性焦虑障碍、惊恐障碍和社交恐惧, 以前两者更为多见, 其中广泛性焦虑障碍的发生率最高。广泛性焦虑障碍在 PD 患者中多表现为长期、非特异性的焦虑感, 患者表达出对自身疾病相关的担忧, 包括对药物治疗和运动功能的担忧^[16]; 惊恐发作主要表现为发热感、出冷汗、头晕、心率加快; 而社交恐惧以害怕失去控制的表现更为突出^[17]。Leentjens 等^[18]对 PD 患者焦虑症状学的研究显示, 伴广泛性焦虑的 PD 患者焦虑情绪、紧张、失眠、抑郁情绪、肌肉症状、感觉症状、心血管系统症状、自主神经症状更明显; 伴惊恐障碍的 PD 患者恐惧、呼吸系统症状和自主神经症状更明显, 而失眠、抑郁、心血管系统症状、泌尿系统症状并不明显, 甚至与非焦虑患者没有差异; 伴社交恐惧的 PD 患者则存在明显的失眠、恐惧和抑郁。尽管在 PD 的各个阶段均可出现焦虑情绪^[19], 但目前尚缺乏系统的研究证实焦虑与 PD 病程的关系。

3 PD 患者焦虑的危险因素

Dissanayaka 等^[19]认为年龄小、发病早、生活能力及运动功能差、Hoehn - Yahr 分级高、生活质量差的 PD 患者更容易发生焦虑, 而病程、左旋多巴使用剂量与焦虑无关; Leentjens 等^[18]的研究显示, 女性 PD 患者焦虑检出率更高。提示对于有上述临床特征的 PD 患者, 临床工作者更应重视其情绪问题。PD 的运动症状可能与焦虑有关, 有研究报道左旋多巴制剂通过改善 PD 患者的运动症状, 从而改善与运动症状相关的焦虑情绪^[16]。目前 PD 的偏侧优势是否与焦虑情绪有关尚无统一结论, Foster 等^[20]的研究显示, 以右侧运动症状为主的 PD 患者更容易出现焦虑, 但 Dissanayaka 等^[19]认为偏侧优势与 PD 患者的焦虑无关。此外, 姿势步态异常和冻结步

态、症状波动等运动并发症也可能与焦虑相关^[16, 19]。故改善 PD 患者运动症状和运动并发症可能有助于焦虑情绪的缓解。PD 患者的焦虑与其他非运动症状之间的关系尚不明确, 其易与其他非运动症状重叠出现是造成 PD 患者焦虑情绪漏诊的原因之一。有研究显示, 抑郁、排尿障碍、疼痛、睡眠障碍是影响 PD 患者焦虑最主要的非运动症状^[21], 提示改善 PD 患者非运动症状可能有助于缓解其焦虑症状。

4 PD 患者焦虑的诊断

目前诊断 PD 患者焦虑的主要依据为: 同时符合 PD 和焦虑的诊断。国内 PD 患者焦虑的诊断可参考: ①符合英国帕金森病协会脑库或中国帕金森病诊断标准的原发性 PD; ②符合《中国精神障碍分类与诊断标准 (第 3 版)》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disease, third edition, CCMD - 3) 广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、社交恐惧症或强迫症诊断标准 (四者具备其一即可)^[22]。

临床通常使用量表评定 PD 患者的焦虑情绪, 常用的有帕金森病焦虑量表 (Parkinson's Anxiety Scale, PAS), 老年焦虑量表 (Geriatric Anxiety Inventory, GAI), 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA), 贝克焦虑量表 (Beck Anxiety Inventory, BAI), 医院焦虑抑郁量表 (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) 等。目前缺乏有效证据证明哪些量表更适用于对 PD 患者焦虑的评测。Leentjens 等^[18]使用 HAMA、BAI 和 HADS 的焦虑部分评定小样本 PD 患者的焦虑情绪并比较 3 个量表的效度, 结果显示, 三者的阳性预测值并不理想, 而阴性预测值尚可, 且 HAMA 的效度更佳, 说明 HAMA 可能是较适用于 PD 患者焦虑评定的量表。Dissanayaka 等^[23]综合分析 HAMA、BAI、HADS、GAI、PAS 等 9 个量表的信度与效度, 结果显示, PAS、GAI 被推荐用于非痴呆的 PD 患者, HAMA、BAI、HADS 的评测效能不佳, 而其他量表在伴焦虑 PD 患者中的使用缺乏可靠依据, 由于焦虑情绪与 PD 的运动症状及多种非运动症状相互重叠, 无法完全区分清楚, 故适用于 PD 患者焦虑的评定量表还有待深入研究。

目前 PD 患者焦虑的诊断主要依靠症状特征, 尚无合适的影像学等辅助检查应用于 PD 患者焦虑的诊断。PET 相关研究结果显示, 伴焦虑 PD 患者的边缘系统和蓝斑存在异常代谢^[9], 但因 PET 费用高昂、操作复杂, 不适用于临床的筛查工作。

5 PD 患者焦虑的治疗

苯二氮草类药物如劳拉西泮^[22]、氯硝西泮^[16]常用于改善 PD 患者的焦虑情绪,但仍缺乏有效的证据。目前一些研究认为,苯二氮草类药物对 PD 伴发的快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)^[24]和不宁腿综合征^[25]有较好的效果。但应注意苯二氮草类药物的不良反应,包括认知损害、平衡障碍和跌倒等,不建议长期使用。

非苯二氮草类药物丁螺环酮可用于治疗 PD 患者的焦虑,有研究报道,小剂量(10~40 mg/d)丁螺环酮不产生运动功能障碍等副作用,但较大剂量会使运动症状加重。丁螺环酮在治疗 PD 患者焦虑的同时可减少左旋多巴引起的异动症,其可能是通过激活 5-HT 改善焦虑相关的运动症状,甚至症状波动,但其具体作用机制有待进一步研究^[15]。尽管尚无研究报道枸橼酸坦度螺酮可以改善 PD 患者的焦虑情绪,但有动物实验显示枸橼酸坦度螺酮可以改善左旋多巴引起的异动症^[26]。

目前尚缺乏伴焦虑 PD 患者药物治疗的循证医学证据,PD 患者的焦虑多与抑郁伴发,故抗抑郁治疗可改善患者的焦虑症状,如 5-HT 再摄取抑制剂西酞普兰^[27]、艾司西酞普兰^[28]、帕罗西汀^[29]、舍曲林^[30]。然而 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)文拉法辛^[29]与度洛西汀^[31]对 PD 患者焦虑情绪的改善作用不如其对抑郁情绪的效果明显。有研究显示,NE 和特异性 5-HT 再摄取抑制剂米氮平可治疗 PD 患者的焦虑症状,甚至可能改善因焦虑情绪而加重的运动症状^[8]。一项 Meta 分析结果显示,三环类抗抑郁药能有效改善 PD 患者的焦虑症状^[29],但由于三环类抗抑郁药有抗胆碱及影响心血管的副作用而被限制临床使用。

除了药物治疗,一些非药物治疗也能改善 PD 患者的焦虑。有研究报道,高频重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)能有效改善 PD 患者的焦虑情绪^[32],而低频 rTMS 对 PD 患者的焦虑症状则无明显疗效^[33]。国内外也有研究认为双侧丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)治疗 PD 患者的焦虑情绪短期内有效。常崇旺等^[34]对术后患者进行随访,结果显示短期内 STN-DBS 治疗可改善 PD 患者的焦虑情绪,但随访 4 个月后发现结果显示患者焦虑情绪加重,且焦虑情绪严重程度与 STN-DBS 的电压和脉宽有关,提示 STN-

万方数据

DBS 在术后的不同阶段对 PD 患者焦虑的疗效可能存在差异,从一定程度上解释了既往研究得出不同结果的原因。Witt 等^[35]对术后患者随访 6 个月结果显示,STN-DBS 可减轻 PD 患者的焦虑症状,而一项随访 8 年的研究显示,STN-DBS 治疗后,患者焦虑情绪并未得到改善^[36],这可能与术后患者 DA 的撤退或电极位置的改变有关^[16]。因此,STN-DBS 对 PD 患者焦虑的疗效尚需进一步研究。认知行为治疗(Cognitive Behavior Therapy, CBT)能改善 PD 伴发的焦虑^[29]、抑郁、睡眠及疼痛^[37],是一种改变 PD 患者痛苦思想和行为的心理治疗方法^[38],其中行为激活、认知重建、放松疗法三个基本要素被认为是治疗 PD 患者焦虑抑郁的有效手段。也有研究报道,CBT 在改善 PD 患者焦虑的同时可改善 PD 的运动症状,被认为是改善 PD 伴发的焦虑抑郁最有效的方法之一^[8]。

6 小结与展望

综上所述,PD 伴发焦虑的危险因素及其发病机制有待进一步的研究完善。PD 患者伴发焦虑的临床表现具有多样性,目前尚无确切的诊断标准及评测工具,不利于非专业医师对其的识别,更多简便易行的评估方法有待更深入的研究。焦虑情绪使 PD 的治疗变得复杂,故临床医师应提高对 PD 伴发焦虑的识别能力,早期诊断和合理治疗 PD 患者的焦虑症状,将有助于提高 PD 患者的生活质量。目前针对 PD 伴发焦虑的药物治疗尚需多中心、大规模的临床试验来探索验证,而非药物治疗可能更适用于 PD 患者的焦虑。

参考文献

- [1] Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Corona T, et al. Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with parkinson's disease[J]. Arch Med Res, 2013, 44(2): 110-114.
- [2] Hanna KK, Cronin-Golomb A. Impact of anxiety on quality of life in parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2012; 640707.
- [3] Liu AA, Boxhom CE, Klufas MA, et al. Clinical predictors of frequent patient telephone calls in parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(2): 95-99.
- [4] Kohlmann S, Gierk B, Hibert A, et al. The overlap of somatic, anxious and depressive syndromes: a population-based analysis[J]. J Psychosom Res, 2016, 90: 51-56.
- [5] Broen MP, Narayan NE, Kuijf ML, et al. Prevalence of anxiety in parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Mov Disord, 2016, 31(8): 1125-1133.
- [6] Lin CH, Lin JW, Liu YC, et al. Risk of parkinson's disease following anxiety disorders: a nationwide population-based cohort study[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(9): 1280-1287.

- [7] Bower JH, Grossardt BR, Maraganore DM, et al. Anxious personality predicts an increased risk of parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(13): 2105-2113.
- [8] Coakeley S, Martens KE, Almeida QJ. Management of anxiety and motor symptoms in parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, 14(8): 937-946.
- [9] Moraga - Amaro R, Gonzalez H, Pacheco R, et al. Dopamine receptor D₃ deficiency results in chronic depression and anxiety [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 274: 186-193.
- [10] 刘卓, 孙莉, 黄曦妍, 等. 帕金森病伴发焦虑与运动症状及非运动症状关系的研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(2): 288-293.
- [11] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1314-1322.
- [12] Castrioto A, Lhommée E, Moro E, et al. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 287-305.
- [13] Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, et al. Anxiety in parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 115-124.
- [14] Wang XM, Zhang YG, Li AL, et al. Relationship between levels of inflammatory cytokines in the peripheral blood and the severity of depression and anxiety in patients with parkinson's disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(18): 3853-3856.
- [15] Lutz SG, Holmes JD, Ready EA, et al. Clinical presentation of anxiety in parkinson's disease: a scoping review [J]. *OTJR (Thorofare N J)*, 2016, 36(3): 134-147.
- [16] Djamshidian A, Friedman JH. Anxiety and depression in parkinson's disease[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2014, 16(4): 285.
- [17] Dissanayaka NN, White E, O'Sullivan JD, et al. The clinical spectrum of anxiety in parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(8): 967-975.
- [18] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Symptomatology and markers of anxiety disorders in parkinson's disease: a cross-sectional study[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(3): 484-492.
- [19] Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorder in parkinson's disease: prevalence and risk factors [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(7): 838-845.
- [20] Foster PS, Drago V, Crucian GP, et al. Anxiety and depression severity are related to right but not left onset parkinson's disease duration[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 305(1-2): 131-135.
- [21] Jiang SM, Yuan YS, Tong Q, et al. The association between clinically relevant anxiety and other non-motor symptoms in parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(11): 2105-2109.
- [22] 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、焦虑及精神性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.
- [23] Dissanayaka NN, Torbey E, Pachana NA. Anxiety rating scales in parkinson's disease: a critical review updating recent literature [J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(11): 1777-1784.
- [24] Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, et al. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder [J]. *Intern Med*, 2013, 52(18): 2123-2126.
- [25] Sahli ZT, Jo J, Mousa SA, et al. Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients [J]. *CNS Spectr*, 2017, 22(1): 14-21.
- [26] Iderberg H, McCreary AC, Varney MA, et al. Activity of serotonin 5-HT(1A) receptor biased agonists in rat models of parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 93: 52-67.
- [27] Peña E, Mata M, López-Manzanares L, et al. Antidepressants in parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid [J]. *Neurologia*, 2016, pii: S0213-4853(16)00055-4.
- [28] Weintraub D, Taraborelli D, Morales KH, et al. Escitalopram for major depression in parkinson's disease: an open-label, flexible-dosage study[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18(3): 377-383.
- [29] Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79510.
- [30] Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, et al. Motor changes during sertraline treatment in depressed patients with parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(9): 953-959.
- [31] Bonuccelli U, Meco G, Fabbrini G, et al. A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressed patients with parkinson's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(16): 2269-2280.
- [32] 郑秀琴, 于苏文, 陈升东, 等. 高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者情绪障碍及 P300 电位的影响[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(2): 149-152.
- [33] 王铭维, 顾平, 马晓伟, 等. 低频重复经颅磁刺激对帕金森病运动功能和情感障碍的疗效观察[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(9): 729-732.
- [34] 常崇旺, 耿宁, 李楠, 等. 丘脑底核脑深部电刺激对帕金森病焦虑状况的影响[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(4): 157-161.
- [35] Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for parkinson's disease: a randomised, multicentre study [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(7): 605-614.
- [36] Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with parkinson's disease 8 years after subthalamic implants [J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2664-2676.
- [37] Mallick S. Palliative care in parkinson's disease: role of cognitive behavior therapy [J]. *Indian J Palliat Care*, 2009, 15(1): 51-56.
- [38] Egan SJ, Laidlaw K, Starkstein S. Cognitive behaviour therapy for depression and anxiety in parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(3): 443-451.

(收稿日期:2016-12-17)

(本文编辑:唐雪莉)