

帕金森病“阴霾”何时消散

■本报记者 胡珉琦

今年4月11日是第18个“世界帕金森病日”,这种疾病本身并不致命,但会终身伴随,严重影响患者的运动功能和生活质量。在已进入老龄化社会的欧美国家,帕金森病的发病率在55岁以上人群中已经达到了1%。而在我国,随着患者就诊率和诊出率的提升,目前认为,患病率也已经接近该水平。遗憾的是,科学家对于这种疾病究竟为什么发生、怎样预防均没有得到确切的答案。

发病机制不清,难预防

帕金森病是一种常见的神经变性疾病,最直接的问题出现在大脑。

众所周知,多巴胺是一种脑内极其重要的神经递质,由于它传递快乐、兴奋情绪的功能,又被称作快乐物质。位于中脑的黑质细胞是脑内合成多巴胺的主要核团,其神经纤维投射到大脑的其他一些区域,例如纹状体等,对大脑的运动功能进行调控。

首都医科大学宣武医院功能神经外科副主任、主任医师胡永生在接受《中国科学报》记者采访时表示,在正常情况下,随着年龄增长,这些黑质细胞会自然地出现退行性的改变,合成的多巴胺会相应减少。但对有些人而言,黑质细胞的退化速度超过了正常情况的数倍,以至于多巴胺减少到不能维持调节神经系统的正常功能,就出现了帕金森病的症状。

因此,也可以这样认为,帕金森病是一种与衰老有关的退行性疾病。“不过,直到现在,科学家依然不清楚,退化的机制究竟是什么。”胡永生说,目前,有关帕金森病发病机制的说法有氧化应激、线粒体损伤、神经兴奋毒性、细胞凋亡等,但很难说它是由单一机制所导致的。

中华医学会神经病学分会帕金森和运动障碍学组委员、首都医科大学附属北京天坛医院神经内科主任医师冯涛指出,近年来,有越来越多的学者关注到帕金森病的易感基因,它们既有家族遗传性的,也有非家族性的。

研究发现,帕金森病患者最常见的基因突变发生在一种编码葡萄糖苷酶(GBA)的基因上,这种酶主要用于降解葡萄糖神经酰胺,因此患有帕金森病的患者脑部的葡萄糖神经酰胺含量经常过高。而遗传因素则被认为一般只存在于比较罕见的早发性病例中(病人年龄在40岁以下)。

正因如此,对于这种疾病的预防极其困难。不过,胡永生表示,对于帕金森病的研究显示,环境因素与疾病的发生存在较强的相关性,远离这些诱发因素,一定程度上可以降低患病风险。通过临床流行病学调查发现,随着农药的普及,例如杀虫剂、除草剂的暴露,以及一些工业化学制剂的使用,导致在该环境下工作、生活的人患帕金森病风险增加。

此外,国外一些临床资料显示,高知群体例如科学家、教师队伍中,患帕金森病的似乎较多。但是,冯涛向《中国科学报》记者强调,目前并没有统计学证据证明这些人属于高危群体,所谓的发病率更高,很可能只是由于高知群体对健康的关注度更高,因而诊出率比较高而已。

不过,冯涛提到,在问诊过程中发现,患有帕金森病的人病前性格大多比较内向,精神压力比较大,有的曾出现抑郁情绪甚至患过抑郁症。虽然并不能因此认为,这类性格、情绪特征与帕金森病



之间一定存在相关性,但从预防的角度,避免焦虑、保持心理健康也不失为是一种重要的手段。

早发现、早治疗面临挑战

帕金森病本身并没有致死性,它主要影响的是人的运动功能,使生活质量大大下降。既然现阶段人们还很难从根本上预防这种疾病,那么如何更早地提供帕金森病早期的预警信号,继而尽早明确帕金森病的诊断,以便更早给予神经保护干预就显得尤为重要。

据胡永生介绍,帕金森病有几种典型的临床表现:首先是震颤。患者在静止状态下,四肢会按照一定的频率(一般是每秒4~6次)颤抖,变换一下姿势则颤抖减轻或者消失;其次是肌强直。帕金森病患者的肢体和躯体通常都失去了柔软性,变得很僵硬。他们往往还具有一种特殊的面相——“面具脸”,没有表情,不容易笑,看上去很严肃;帕金森患者行动迟缓,例如系鞋带、扣纽扣等动作变得比以前缓慢许多,或者根本不能顺利完成。有的还会伴有“小写症”,写字时越写越小。后期严重时,可导致进食饮水呛咳,日常生活彻底无法自理;如果从侧面看去,帕金森患者的体态会呈现出“猿猴状”——头前倾、躯干略屈、四肢紧缩;此外,帕金森病也会有一些其他的伴随问题,比如顽固性便秘,植物神经功能紊乱导致的盗汗、睡眠不好等。

“目前,前去医院就诊的大多已经出现了上述症状中的一种或几种,生活受到了一定影响。事实上,一旦出现这些明显特征,意味着已经

具有特征性的多发性硬化灶,Charcot将这类震颤以及肌无力、感觉异常、视力模糊、眼球震颤的症状归为多发性硬化。

在 Parkinson 的基础上,Charcot 独立出帕金森病的四项核心症状。虽然 Charcot 认为震颤是帕金森病的主要临床表现,但他坚持这并非诊断的必要因素,因此他认为震颤麻痹的命名不妥。绝大部分的患者都具有肌强直和震颤,但对于只具有其中一种临床表现的患者,他将它们分为震颤型和肌强直型帕金森病。

虽然没有特别的说到运动不能,但 Charcot 清楚地认识到动作迟缓是有别于肌强直的独立的临床特征,并且纠正了肌肉无力的论断。他还描述了帕金森病患者特征性的面具脸。对于姿势和步态异常,Charcot 描绘了患者迟疑和缓慢的步态以及前冲的趋势。

19世纪80年代之后,Charcot的研究重点逐渐转到癱症上去,但他对帕金森病仍保持浓厚的兴趣,并终其一生。1888年他建议将本病称为“帕金森病”。(谷兰)



不是发病早期了。”胡永生表示。

冯涛指出,嗅觉减退是帕金森病常见的早期症状,它可以比震颤等运动症状早出现几年。但在过去,并没有得到患者本身或是医生的重视。

他向《中国科学报》记者介绍,社区做的有关帕金森病早期筛查的科研项目中发现,如果一个老年人满足了嗅觉丧失、便秘、抑郁倾向、疲劳现象等非运动症状中的两个,并在基因检测中,GBA 基因及其他若干基因检测呈阳性,那么他的患病几率可判定在30%以上。

但冯涛也坦言,这样的早期筛查目前还处在小范围的试验阶段,临床上还无法做到真正意义上的早发现。更重要的是,即便能做到早发现,对应的早期治疗也面临挑战。对此,他的解释是:现有的治疗手段是针对黑质细胞的退化导致的多巴胺合成减少,而在疾病早期未必已经出现了这些问题。要从根本上控制甚至逆转病情的发展,涉及神经修复、再生技术,而这仍属于世界性难题。

病理确诊,降低误诊率

尽管帕金森病所表现出的典型症状已经被公众和医生很好地识别并重视,但有调查显示,中国帕金森病患者诊断延误严重。出现相关症状后,就诊时间平均延迟6.73个月,近半数患者需要超过一年的时间才能获得确诊。此外,主要依据医生临床经验的诊断方式,容易出现误诊。据了解,英国脑库和加拿大临床病理研究发现帕金森病的临床诊断错误率高达25%。

医生除了根据患者的病情、临床表现作出综合分析,排除原发性震颤,或者由多发性脑梗塞、脑出血、脑缺氧等引起的帕金森综合征外,随着检测技术的发展,真正从病理上确诊原发性帕金森病已经成为了可能。

据冯涛介绍,如果发现高危人群,或者临床表现不易判断的患者,首先可以进行黑质超声检测。在正常人群中,黑质超声没有任何回声,但帕金森病人却表现出高回声,这意味着在黑质上

记者亲历

4月8日12点30分,记者走进首都医科大学宣武医院功能神经外科手术室,那里正在进行一台治疗帕金森病的左侧脑起搏器手术。

接受手术的是一名已有15年病程的59岁男性,他在2006年已经接受了右侧毁损手术,术后左侧肢震颤消失,但如今右侧肢震颤严重,坐姿呈明显的“猿猴状”,言语时口齿不清。

记者在手术室见到的该名患者头部已被四个钉子固定上了立体定向头架,结合此前检查时的磁共振图像,医生可以定位刺激的靶点,精确度能够达到到毫米以下水平。事实上,早在手术之前,记者注意到了,在一台名为神经导航仪的仪器上,靶点定位的路径已经被准确模拟出来。

但这样依然不足以确保定位的精确性。立体定向完成以后,医生将一根尖端比发丝还细的神经微电极放入靶点,进一步确认位置的准确性。

只见手术台的正后方摆放着一台微电极记录仪,仪器会显示神经核团的放电情况,根据不同的频率、波幅以及声音,医生可以进一步判断异常神经核团的位置。该方法可以精确到单个神经细胞的水平,精确度能够达到到微米级水平。

立体定向头架加神经微电极监测的双保险,基本可以引导定位刺激靶点万无一失。紧接着,

存在很多铁沉积。临床及动物实验结果显示,帕金森患者黑质致密部的铁水平显著增高,而过量的铁对神经系统确实具有毒性作用。因此,目前铁沉积是检测帕金森病的一项重要指标。不过,他也表示,在黑质超声检测中,依然存在30%~40%的漏诊率,也就是说,这种检测手段也并不十分可靠。

在冯涛看来,目前准确度相对较高的检测方法应该是被称为“脑多巴胺转运体PET功能显像”的分子影像学技术。通过化学方法合成一些放射性配基作为示踪剂,与多巴胺能神经元末梢中的一些酶和蛋白结合,然后借助正电子发射断层扫描技术(PET)显示突触前和突触后多巴胺能系统的变化。

这些检测手段也可以在帕金森病的早期诊断过程中发挥作用。但冯涛提到,由于这些技术出现得较晚,分子影像学检测中的示踪剂需要在医院当地合成,目前,只有大医院才拥有这些技术,国内普及率不高。

脑起搏器手术疗效最佳

针对帕金森病的治疗,最常用也是最成熟的方法就是药物治疗。胡永生介绍说,常用的药物类型主要有三种:一种是多巴胺制剂,直接用来补充分泌不足的多巴胺;其次是抑制多巴胺降解的药物,使本就不足的多巴胺消耗少一些;最后一种是多巴胺受体激动剂,可以增强大脑对多巴胺的吸收和利用。

不过,帕金森病是一种终身疾病,需要终身治疗,药物治疗针对的仅是运动症状,无法根治。而长期服用带来的后果是,大部分患者在后期会出现明显的副作用。

冯涛表示,药物副作用往往表现出两个极端:一种是由于药量不断加大,用药时间,大脑对药物的反应性降低;另一种是对药物出现超敏反应,运动动作非常夸张,有的甚至出现了舞蹈症,针对这类症状,难以再用药物治疗。

走近脑起搏器手术

■本报记者 胡珉琦

医生就将一根正式的脑起搏器刺激电极准确地植入患者脑内的核团。

至此,手术都是局部麻醉的情况下完成的,患者的意识清醒,期间,医生还时不时与其进行交流。之所以要让患者保持清醒,是因为接下去一个十分重要的步骤,医生需要进行试验性刺激,观察患者的临床症状是否消失,并调整到最合适的刺激参数。

只见患者的右侧上肢逐渐停止了震颤。在医生的要求下,他还进行了眼球转动、背数等测试,并与医生确认右侧上肢没有出现麻痹、抽筋的感觉。患者对手术效果表示非常满意。

最后一个步骤相对简单,在患者全麻的状态下,医生将一小块正方形的电刺激脉冲发生器植入其左侧胸前的皮肤下,并通过连接导线与电极相连。

不过,术后电刺激器并没有立即开始工作,一般术后一周后患者身体状况稳定后开机更为合适。刺激参数因人而异,术后根据患者情况和治疗效果可能需要调整参数1~2次。

单侧脑起搏器手术过程不足2小时,术中出血也较少。该手术是神经外科手术中对精度

他告诉记者,国外统计资料显示,吃药5年病程,出现副作用的概率在50%左右,而随着时间的延长,发生副作用的概率也会继续上升。

因此,目前国际上一致认可的治疗帕金森病的最佳方法是“药物治疗+手术治疗+运动康复治疗”。

随着立体定向技术及电刺激装置的迅速发展,脑深部电刺激治疗帕金森病作为一种非破坏性的功能性治疗方法,被认为是目前最理想的治疗方法。

在世界范围内,这种治疗方法的临床应用已有近30年的历史,早在上个世纪50年代脑立体定向神经外科开展的初期,神经外科医生就在术中采用电刺激技术对脑深部结构进行电生理学定位。他们发现对伴有震颤的运动障碍性疾病,低频刺激可诱发或加重震颤,当刺激频率超过100Hz时则可抑制震颤及运动障碍。

此前,针对这些疾病最常用的手术是毁损术,通过破坏过度兴奋的神经核或它的纤维通路,从而纠正神经元环路的神经活动以改善症状。1987年,法国医生Benabid最早发现,高频刺激可使帕金森病症状改善,而无需做永久性的破坏。事实上,与毁损术相比,脑深部点刺激没有毁损术后出现的神经元损害的症状,且疗效持久。随着刺激定位越来越精确,脑深部电刺激几乎可以改善帕金森病的所有症状,并且能扭转药物引起的副作用。胡永生提到,最新研究表明,这种治疗手段还能在一定程度上延缓病情的发展。

脑深部电刺激术采用的是埋藏式电刺激系统,由植入电极、连接导线及电刺激脉冲发生器3部分组成,这一系统也被称为“脑起搏器”。随着病情的进展,医生可以为每一个不同的病人通过体外遥控器来调整电刺激器给出不同的刺激参数。

不过,冯涛指出,要想使该手术达到最理想的效果,一般建议在吃药5年病程以内,如果过度延迟手术,到患者晚期出现跌倒、幻觉或痴呆等表现,很可能失去了植入起搏器的有效时机。

目前,全球已进行了10万例脑起搏器手术,我国的第一台脑起搏器手术是在2004年,至今已完成了5000多例。宣武医院功能神经外科作为脑深部电刺激全球最大治疗中心,每年完成脑起搏器手术350余例。此外,天坛医院神经外科等每年也能完成几百例手术,但总体上,国内脑起搏器手术总数与欧美发达国家依然存在很大的差距,远没有达到普及的水平。

关注帕金森病人精神障碍

帕金森病之所以让人倍感痛苦是因为,如果没有及时进行手术治疗,随着病情的发展,虽然病人意识清醒,但可能会完全丧失活动能力,并伴随睡眠障碍、便秘、血压波动等症状,还可能出现吞咽困难、咳嗽无力、丧失言语能力。因此,常常感到孤独、寂寞、无助,多数患者会产生焦虑、抑郁的心理。受访专家均表示,对帕金森病人的关注仅仅停留在运动症状的改善上是远远不够的。

北京回龙观医院副院长庞宇告诉《中国科学报》记者,在前期可以采用抗抑郁的药物合并心理疏导的方法,缓解帕金森病带来的情绪障碍,让患者对疾病有正确认识,不要过度关注,建立治疗的依从性和康复的信心,前提是患者的自我意识没有出现问题。“此时,医院、家庭、社会的护理以及支持对病人病情的控制就显得尤为重要。”

“但情绪障碍只是帕金森病最后转归的一个方面。到了后期,患者会出现意识模糊,不认人,还有可能出现幻觉,或者被害妄想。”庞宇认为,这些症状的出现可能跟大脑本身的器质性改变有关。这时候,由于患者已经受精神症状的支配,心理疏导几乎没有效果,所以必须进行药物干预。此外,帕金森病晚期还可能引发痴呆,此时,一切治疗手段均可能失效。

帕金森病史话

1817年英国医师James Parkinson发表了题为《关于震颤麻痹的短论》的小册子,报告了6例患者的临床特征,第一次清晰地描述了帕金森病的定义、病程和特征性的症状。然而著作发表之后并未引起学术界广泛的关注。

直到19世纪50年代, Parkinson和其他学者都认识到震颤麻痹主要累及运动系统。早期的观点认为,运动减少和缓慢是由于肌力虚弱或麻痹的结果,这也就是震颤麻痹命名的由来。不过在19世纪60年代之前,震颤麻痹是关注较少的学术主题,虽然有少量文献报道,或是重复 Parkinson 的叙述,或是引用之余加以评论,或是对新发病例稀疏的临床描述,并没有将帕金森病与其他以“震颤”或“麻痹”为临床特征的疾病区分开来,也鲜有增添新的信息。

Jean-Martin Charcot 是法国神经病学家、解剖病理学家,他的工作极大地影响了神经病学和心理学的进展,被誉为现代神经病学之父、“神经病学界的拿破仑”。

19世纪60年代,Charcot研究多发性硬化和帕金森病。由于都以震颤为主要症状,这两种疾病在当时经常混淆。Charcot首先进行了观察性的研究,他注意到一些震颤发生在动作时,而当患肢放松不动时,震颤消失;相反的,另一些震颤在休息时也持续存在,甚至仅发生在休息时。

Charcot 还采用脉搏描记器来记录患者震颤的频率和振幅。Charcot 发现,静止性震颤的患者没有可识别的神经病理学损害,通常伴有肌强直、平衡障碍、动作缓慢症状,构成了震颤麻痹的一类症状群;而动作性震颤的患者脑内



植入电极进行试验性刺激

胡珉琦摄

要求极高的手术,脑内神经核团彼此紧密相连,刺激靶点定位稍有差池,就无法调控运动症状,同时可能波及周围的神经核团,从而导致出现新的功能异常。此外,术中出血感染也是可能面临的风险。不过,目前宣武医院在进行该手术时,出血感染的概率可以控制在1%以内,低于国际平均水平。