

帕金森病诊治近况

温剑峰 钱锁开

(解放军第九四医院 江西南昌 330002)

关键词: 帕金森病; 诊断; 治疗; 综述

中图分类号: R 742.5

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2005)04-0087-03

帕金森病(Parkinson's Disease, PD), 又称原发性帕金森病。是多发生于中年以上人群的中枢神经变性疾病, 主要病理是黑质、苍白球区的多巴胺能神经元的变性、缺失, 导致脑内多巴胺能神经递质相对减少。震颤、肌强直及运动减少是本病主要的临床特征。现就近年来帕金森病诊治的近况做以下介绍:

1 发病机理

PD 发病机理现认为包括有多巴胺能神经元丧失和神经递质相对变化机制两个方面。人体大脑基底节诸结构之间有错综复杂的联系, 并与皮质及脑干形成环路, 以主宰如何启动、执行人体的运动及维持人体正常的姿势与平衡^[1]。基底节中含有许多递质和肽类, 其中与 PD 最有关系的递质包括多巴胺(DA)、乙酰胆碱(Ach)、r-氨基丁酸(GABA)及谷氨酸(Glu)等。正常情况下它们在体内部分表现为抑制性递质, 部分表现为兴奋性递质, 且处于一种动态平衡状态。帕金森发病时多巴胺能神经元严重缺乏, 脑中神经黑色素神经元变性, 许多的残存神经元中发现有本病的重要病理标志——嗜酸性胞浆内包涵体, 称为路易小体 Lawy 的物质生成, 现已明确, PD 病人均可见到 Lawy 小体。虽然 Lawy 小体并非 PD 所特有的, 但 PD 中 Lawy 小体出现的部位和数量具有特征性。由于基底节中各递质及肽类物质的动态平衡被打破, 表现为抑制性递质(主要是多巴胺)严重不足, 相对兴奋性递质(主要是乙酰胆碱)增强而出现震颤麻痹的症状^[2-3]。另外中医学认为帕金森病的主要病理基础是肝、肾阴亏、气血不足、肝风内动, 随着年纪增长, 肝肾渐亏, 精衰血少, 虚风内动, 以至筋脉失濡, 脑窍失养, 临床上以肝肾虚型为常见, 也有风痰阻络型及气虚血瘀型。其病虽位在脑, 但与肝肾关系密切。肝肾血虚基础上形成风、痰、火瘀等病理改变^[4]。

2 PD 的诊断

目前, PD 的诊断仍主要依据病人的临床表现, 在过去的三大主征即震颤、僵直、和行动迟缓外, 又加上了平衡障碍。主要考虑几点: (1) 至少具备上述 4 个典型症状和体征中的 2 个。(2) 多数患者中年以后发病, 常以一侧肢体开始, 范围渐广, 程度渐重。(3) 多伴有不同程度的植物神经功能紊乱和精神异常。(4) 应用左旋多巴有效。(5) 要与原发性震颤、Shy-Rager 综合征、肝豆状核变性、纹状体黑质变性及各种原因导致的帕金森综合征等容易混淆疾病鉴别^[5]。(6) 脑脊液中多巴胺代谢产物高香草酸以及 5-羟色胺代谢产物 5-羟吲哚醋酸含量下降对诊断早期帕金森病有帮助^[6]。(7) 头颅影像学检查(CT 和 MRI)及脑电图无特殊异常。但 PD 经常在脑部 CT 中表现有中央型弥漫性脑萎缩, 以脑室系统扩大为主, 有时含有基底节钙化, 常常发生于苍白球, 几乎均匀双侧。单光子发射断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)是通过特征性示踪剂对多巴胺受体(DAR)的功能和多巴胺转

运蛋(DAT)的功能及脑葡萄糖代谢功能进行显像, 是目前反映多巴胺神经终末部位活性的良好指标, 对 PD 的早期诊断和亚临床诊断提供了重要依据^[7]。

3 PD 的治疗

3.1 内科治疗

3.1.1 DA 替代疗法 左旋多巴加外周多巴脱羧酶抑制剂(复方左旋多巴), 包括美多巴和息宁。20 世纪 60 年代开始应用左旋多巴作为替代治疗并取得显著疗效, 在 PD 的治疗史上称为新的里程碑。目前复方多巴已取代了左旋多巴的地位, 它加用了脱羧酶抑制剂, 提高了药物疗效, 而副作用明显减少, 在临床上有美多巴、信尼麦、息宁等。但据统计大约 1/3 患者在服用美多巴后 5 年出现并发症, 包括疗效减退、剂末恶化、开关现象、冻结现象。运动障碍包括剂峰运动障碍, 双相运动障碍和肌张力障碍, 其机制尚不十分清楚。在发生运动障碍并发症时, 可通过静脉滴注左旋多巴或麦角乙脲或阿扑吗啡(DA 激动剂)使症状减轻^[8]。

3.1.2 DA 能受体激动剂 左旋多巴、美多巴、信尼麦对少数严重病例可毫无效果, 可能是因纹状体缺乏把左旋多巴变成 DA 的酶(多巴脱羧酶)。因此临床应用 DA 受体激动剂, 以直接刺激纹状体上的 DA 受体来治疗这类病人。它可以作为第一线药物, 在疾病早期单独使用, DA 激动剂可推迟左旋多巴的应用, 延缓 PD 病情发展, 也可与复方多巴合用, 协同作用可提高疗效, 延长左旋多巴使用蜜月期 2 年, 减少左旋多巴的用量, 减少或避免发生症状波动与运动障碍。临床上有麦角类衍生物(溴隐亭、协良行、麦角乙脲等)与非麦角类衍生物(罗匹尼罗、普拉克斯、阿扑吗啡等)^[8-9]。

3.1.3 抗胆碱能药物 如安坦、东莨菪碱、开马君。此类药物能抑制乙酰胆碱的作用, 相对提高另一种神经递质 -DA 的效应, 而达到缓解症状的目的。此类药物一般有口干、面红、出汗减少、瞳孔放大、调节反应障碍和顽固性便秘等副作用, 剂量大者可引起青光眼发作、失眠或谵妄等严重反应^[10]。

3.1.4 β 型单胺氧化酶抑制剂(MAO-BI) 此类药物如丙炔苯丙胺, 是选择性 MAO-BI, 抑制 DA 再摄取, 抑制突触前膜的 DA, 促进 DA 的释放和加速 DA 的合成, 阻止脑内 DA 的降解, 增加脑内 DA 含量, 延长其作用时间, 有效治疗 PD, 阻止氧自由基生成, 加速自由基清除, 具有保护神经元作用, 改善 DA 替代治疗中带来的症状波动, 增加和延长左旋多巴的疗效, 减少左旋多巴的用量和副作用^[11]。

3.1.5 儿茶酚-D-甲基转移酶(COMT 抑制物) 在外周血中, 左旋多巴代谢受芳香族氨基酸脱羧酶(AAAD)和儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂的催化。目前主要有 2 种 COMT 抑制剂获准与左旋多巴联合用于治疗帕金森病, 它们分别为托卡朋和思他卡朋。除上述已经证明的作用外, 目前一个全新的观点已引起广泛关注, 该观点认为在最初使用左

旋多巴治疗 PD 的同时就给予 COMT 抑制剂,后者可能减少左旋多巴对纹状体多巴胺能受体进行脉冲式刺激机会,从而防止运动并发症的发生。COMT 抑制剂的副作用多为多巴胺能副作用,如异动症,而恶心、呕吐、低血压及精神症状较少见。常在应用 COMT 抑制剂最初 1-2d 内出现,控制这些药物副作用的方法是患者及时反应异动症和其它多巴胺能副作用增加的情况。控制这些药物副作用的方法应当是减少左旋多巴的剂量,而非改变 COMT 抑制剂的剂量^[12]。

3.1.6 金刚烷胺 20 世纪 90 年代发现金刚烷胺有抗帕金森病症状的作用,其作用机制尚不完全清楚。有研究表明该药可促进 DA 神经末梢的释放,阻滞 DA 再摄取并有抗乙酰胆碱能作用,同时也是一种 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,具有神经元保护作用,但抗帕金森病症状的作用有限,临床多主张早期患者单独应用,且对癫痫患者忌用^[13]。

3.1.7 神经营养剂 据国外报道,神经营养因子对神经元的发育、分化及存活有重要作用,作用于多巴胺能神经元的神经营养因子有助于 PD 的防治。

3.1.8 中药针灸疗法 中医辨证方法治疗 PD 是我国的一大特色,临床观察认为中药和针灸辅助西药对 PD 治疗,有一定程度的促进和改善作用。近年中医界应用养肝熄风方药对 PDTH-mRNA 表达的影响和研究,证明中药对 PD 有确切治疗作用,为中西医综合治疗 PD 提供了理论依据。尤强调养肝柔筋、平肝熄风之法,辨证施治。首选白芍药、羚羊角、山萸肉、熟地黄、当归、五味子、龙骨、牡蛎、珍珠母等滋阴养血、平肝熄风之药,临床证明对 PD 症状有明显的改善症状,减轻西药副作用的功效。近年来在治疗原则上强调针灸加中西药结合治疗的优势,尤其对其中重症患者,仅靠一方一法难以起效,因此在治疗过程中采用综合疗法(中西医药配以头针、体针、艾灸辅助)取得了良好效果^[14]。各综合疗法有效率大多在 90%以上。中西医结合,针药并用,在治疗 PD 过程中发挥了各自特点,减少了副作用,对提高疗效十分有益。

3.2 外科治疗

3.2.1 脑立体定向手术 通过手术毁坏深部脑核团。脑核团立体定位导航系统加磁共振成像技术使手术成功率提高,副作用减少。由于经济、实用且疗效较好,基底节核团毁损术仍是目前外科治疗 PD 的主要方法。20 世纪 90 年代以后随着微电极技术的发展,影像技术提高,毁损术定位准确,手术的疗效与安全性均明显提高。选择不同部位的靶点,对临床症状改善程度不同。苍白球腹后部毁损术(PVP)对震颤、僵直与运动不能均有效。丘脑腹外中间核(Vim)毁损术对震颤疗效明显,丘脑腹外侧核团仍是疗效较好,应用最多点。值得注意的是如 PVP 毁损灶累及内囊可引起偏瘫,双侧 PVP 毁损易发生假性球麻痹,患者容易跌倒^[15,16]。

3.2.2 深部脑核团刺激术 (brain deep stimulation, DBS) 是一种定位准确、安全性高、疗效持久且并发症少的手术方法,近年来有成为手术治疗 PD 主要手段趋势,目前国外开展约 3 万例,国内也已开展近 500 例。DBS 不破坏脑组织,从颅骨钻一小洞,用立体定向技术把电极植入丘脑底核(STM)或丘脑腹中间核(VIM)或黑质(Gpi)3 个部位,以高频电流刺激(130HZ)阻滞靶点区电极周围的神经电活动,以防止这种电活动的播散。高频 DBS 可通过调节参数来提高疗效,双侧受累可双侧手术,其脑组织不被破坏,其术后的神经功能是可逆的,优点是不产生胆碱能过多损伤表现,可以刺激不易手

术的部位,例如刺激 STN、Gpi 可以改善 PD 二主症(震颤、强直),刺激丘脑底核(STN)可改善 PD 三主症(震颤、强直、少动),刺激苍白球改善震颤 STN 靶点效果理想,副作用小,术后患者可明显减少多巴胺服药量,故目前多采用 STN 靶点,并根据报道 5 年以上仍可保持稳定疗效,术后控制 PD 症状效果理想且副作用少。缺点是有一少部分患者疗效短暂,且费用十分昂贵,且需要更换电池及脉冲发生器^[17,18],从某种程度上限制了手术的普遍开展。

3.2.3 γ -刀治疗 用立体定向技术,以 γ -射线为毁损靶点的手段,给 VIM、Gpi 神经核团造成缓慢的破坏,达到治疗效果。自 γ -刀问世以来,即对 PD 给予尝试。侵袭小、并发症少、无痛苦等为其优点,但作用缓慢,不如毁损术立竿见影,且费用也较高^[19]。

3.3 组织移植技术的应用 20 世纪 80 年代以后,在实践动物基础上,PD 患者神经干细胞移植,自体肾上腺髓质和胎脑移植的手术在全球范围内间或有所开展,但由于存在有组织细胞凋亡、异种移植材料选择、感染及排斥反应等一些技术问题尚未完全解决。故理论上组织移植技术治疗 PD 有许多优点和前景,但要在临床上达到修复患者已丧失的神经元,改善神经递质的功能,还有一段遥远的路程^[20]。

3.4 基因治疗的应用 在 PD 的治疗中,人们对基因治疗也寄予了厚望。目前研究比较多的是将酪氨酸羟化酶的基因和脑源性神经营养因子(BDNF)的基因装入特定的载体中,再导入脑内,以起到多分离多巴胺和营养神经元,减缓神经变性的作用。PD 患者脑内多巴胺能神经元减少,酪氨酸羟化酶的数量也随之下降,所以多巴胺的转换也下降,因此对 PD 基因治疗的研究主要集中在酪氨酸羟化酶的转基因研究上。其实,在多巴胺生成的途径中脱羧酶也是很重要的。因此,现在有人研究将这 2 个基因共同导入脑内,可以提高多巴胺的生成。国内外的学者在 PD 的动物模型中通过转入上述基因都取得了一定的效果。而 BDNF 可以阻止和减轻神经元的变性和死亡,可能延缓进展的 PD 病程,人们试图在脑内导入 BDNF 的基础和上述基因联用,可望产生理想的效果^[21,22]。

3.5 非药物治疗 非药物治疗是帕金森病整体治疗的基本组成部分。因本病的主要表现为震颤、强直、运动障碍、便秘和生活不能自理,故对医师来讲,不仅要重视药物治疗和手术治疗,对非药物治疗的重要性也不可忽视。其中包括对患者的教育,医疗支持服务,工作、法律和经济方面的咨询,情绪的控制,对患者的生活照顾、身体锻炼和饮食营养方面的帮助,以及解除患者的痛苦等^[23]。

4 结语

总之,帕金森病是一种常见的中老年人神经系统变性疾病,目前虽无法治愈,但可通过药物、手术及康复等手段改善症状,提高患者生活质量,延长寿命。目前在治疗上普遍认为在 PD 的初期应先用各种抗 PD 药物治疗,手术方法是对中晚期患者可考虑的一种治疗手段,多适宜于经各种药物治疗欠佳的严重 PD 患者或因多巴胺诱发严重异动症的患者,DBS 胜过毁损手术,但价格昂贵。治疗措施应采取综合治疗,治疗方案需个体化,不同患者不仅要考虑病情特点,而且要考虑患者的年龄、就业状况及经济承受能力等因素。

参考文献

- [1] Hallett M, Litvan I. Scientific position paper of the movement society evaluation of surgery for Parkinson's disease [J]. Movement

脂肪肝中医治疗荟萃

王春霞¹ 邓晓红² 王春梅³

(1 武警新疆兵团指挥部医院 乌鲁木齐 830063; 2 武警总医院消化科 北京 100039;
3 兰州军区乌鲁木齐总医院 乌鲁木齐 830000)

关键词: 脂肪肝; 中医药疗法; 综述

中图分类号: R 575.5

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2005)04-0089-03

脂肪肝是各种原因引起的肝脏脂肪代谢紊乱, 脂类物质动态平衡失调, 肝细胞物质摄取增加而脂肪氧化减少, 导致肝细胞内脂肪蓄积的一种病理过程。脂肪肝的常见诱发因素主要包括高血脂症、肥胖、糖尿病、饮酒及家族性遗传等因素。近年来中医对该病认识不断提高, 对本病治疗取得了肯定疗效。现综述如下:

1 病因病机

中医古代文献中未见到“脂肪肝”之名, 但根据其临床表现一般认为属于中医的“胁痛”、“痰浊”、“血瘀”、“黄疸”等范畴。认为多因饮食不节, 过食肥甘厚味或酗酒无度所致, 主要累及肝、肾、脾、胃。韩伟锋等^[1]认为肝郁脾虚、痰浊瘀血阻滞是本病的主要病机。王丽萍等^[2]认为脾肾两虚为病之本, 而痰浊、血瘀、肝郁只是病之标。曹建春^[3]认为恣食肥甘, 酒食不节损伤脾胃, 健运失司, 聚湿生痰, 阻滞中焦; 脾胃损伤日久, 脾

气虚弱; 湿阻气滞日久, 血行不畅, 而成气滞血瘀之征。汪晓军^[4]应用张学文教授清肝活血法辨治脂肪肝经验认为肝经郁热、气滞血阻、瘀血内结是脂肪肝发病的重要病机。李勇等^[5]认为痰郁互结、肝脾同病是主要病机。

2 中医治疗

2.1 辨证施治 辨证施治是中医学独有的治疗方法, 曹氏^[6]治疗脂肪肝分 3 型: 痰浊中阻型 (28 例), 用二陈汤合三子养亲汤加减; 脾气虚弱型 (14 例), 用参苓白术散加减; 气滞血瘀型 (18 例), 用血府逐瘀汤加减; 治疗 60 例, 总有效率 93.3%。朱氏^[6]等依据《中医肝胆病学》, 将脂肪肝辨证分为 3 型: 肝气郁滞型 (17 例), 治以逍遥散加减; 痰湿内阻型 (23 例), 治以平胃散加减; 痰瘀阻络型 (12 例), 治以自拟方 (处方: 当归、赤芍、佛手、白芍、何首乌、黄芪、炙鳖甲、生牡蛎、半枝莲、丹参、山楂), 治疗 52 例, 总有效率 94.2%。潘氏等^[7]将脂肪肝辨证

- Disorders, 2000, 15 (3): 436~438
- [2] Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, et al. Pathophysiological basis of surgery for parkinson's disease [J]. Neurology, 2000, 55 (12 Suppl 6): 7~12
- [3] 刘道宽. 帕金森病治疗研究的现状 [J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16 (2): 65~66
- [4] 董晓贤, 李东柱. 张学文教授治疗帕金森病的经验 [J]. 中华实用医学, 2002, 4(23): 46
- [5] 任汝静, 陈生弟. 帕金森病的早期诊断 [J]. 诊断学理论与实践杂志, 2004, 4(2): 263~265
- [6] Vossler DG, Wilensky Aj, Cawthon DF, et al. Serum and CSF glu-tamine levels in Valproate-related hyperammonemic encephalopathy [J]. Epilepsia, 2002, 43 (2): 154~159
- [7] 陈生弟. 我国帕金森病的研究进展 [J]. 中国神经免疫病学和神经病学杂志, 2001, 8 (2): 67~68
- [8] Katano H, Fukushima T, Karasawa K, et al. Primidone-induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with cerebral astrocytoma [J]. J Clin Neurosci, 2002, 9(1): 79~81
- [9] 谢瑞满. 帕金森病研究进展 [J]. 现代实用医学, 2003, 15 (7): 401~403
- [10] Louis ED, Levy G, Cote LJ, et al. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease [J]. Arch Neurol, 2001, 58 (10): 1630~1634
- [11] Jarkovic J. New and emerging therapies for Parkinson disease [J]. Arch Neurology, 1999, 56: 785~790
- [12] Bowers WJ, Howard DF, Federoff HJ. Gene therapeutic strategies for neuroprotection: implications for Parkinson's disease [J]. Exp Neurol, 1997, 144(11): 58~62
- [13] Parkinson Study Group. Evaluation of dyskinesias in a pilot, randomized placebo-controlled trial of remacemide in advanced parkinson disease [J]. Arch Neurol, 2001, 58(10): 1660~1668
- [14] 黄文燕, 张云云, 张秋娟. 中医药治疗帕金森病的思路与方法 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(1): 75~76
- [15] Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, et al. Microelectrode guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease [J]. J Neurosurg, 1998, 88: 1027~1043
- [16] 汪业汉. 立体定向外科进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2000, 16(S0): 86~91
- [17] 凌至培, 牛朝诗. 运动障碍性疾病的慢性深部脑刺激治疗 [J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2001, 14(3): 125~128
- [18] Asby P, Rothwell JC. Neurophysiologic aspects of deep brain stimulation [J]. Neurology, 2000, 55: 17~20
- [19] Young RF, Jacques S, Mark R, et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results [J]. J Neurosurg, 2000, 93 (suppl 3): 128~135
- [20] Hebb AO, Hebb K, Ramechandran AC, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor-supplemented hibernation of fetal ventral mesencephalic neurons for transplantation in Parkinson disease: long-term study [J]. J Neurosurg, 2003, 98 (5): 1078~1083
- [21] 罗涌, 梁希彬, 王晓民. 帕金森病基因治疗的研究进展 [J]. 现代康复, 2000, 4(3): 35~36
- [22] Derek L, Choi-Lundberg, Qing Lin, et al. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy [J]. Science, 1997, 275 (2): 838~842
- [23] 崔建庄, 毕淑琴. 帕金森病治疗的研究动态 [J]. 中国临床康复杂志, 2003, 7(3): 422

(收稿日期: 2004-07-09)