专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001276

关注帕金森病抑郁的评估与治疗



苏　闻，陈海波

（北京医院、国家老年医学中心神经内科，北京　100730）

【摘　要】抑郁是帕金森病（Parkinson's disease，PD）常见的非运动症状之一，由于往往与 PD 的运动症状及其他神经精神症状并发，临床上对其正确评估仍存在一定问题，因此，选择有效的、适合 PD 抑郁的评估量表至关重要。汉密尔顿抑郁量表、Beck 抑郁量表、蒙哥马利抑郁量表、老年抑郁量表、康奈尔痴呆抑郁量表等可以有效地评价不同临床类型的 PD 抑郁。而且，不同临床类型的 PD 抑郁可能需要选择不同的治疗方法。其中，心理行为治疗有效，但在神经科容易被忽视。由于副作用较少，口服抗抑郁药仍然是最常用的手段，而剂末抑郁可通过调整多巴胺能药物得到改善。重复经颅磁刺激以及脑深部电刺激术等方法尚需更多临床对照研究验证。进一步提高 PD 抑郁的识别，开发更为有效的治疗方法，对帮助改善患者的生活质量至关重要。

【关键词】帕金森病；抑郁；评估；治疗

【中图分类号】R749.1+5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-04-01

Attention on the evaluation and treatment of depression in Parkinson's disease

Su Wen, Chen Haibo

(*Department of Neurology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology*)

【Abstract】Depression is one of most common non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD). Due to the overlap of somatic symptoms and other neuropsychiatric manifestations, assessing the depression of PD is still a challenge in clinical practice. It is of great importance to choose a valid and appropriate depression scale to detect it. Hamilton depression scale, Beck depression inventory, Montgomery-Asberg depression rating scale, geriatric depression scale, Cornell scale for depression in dementia can effectively evaluate different clinical types of depression in PD. Moreover, different clinical types of depression may need to choose different treatments. Among them, the cognitive behavioral therapy is effective, but easy to be ignored by the neurologist. With fewer side effects, oral antidepressant drugs are still the most commonly used, and depression in the "off" period can be improved by adjusting the dopaminergic drugs. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation and deep brain stimulation method still needs more controlled clinical study to be verified. Further improving the recognition to the depression of PD and developing more effective treatments, is crucial to help improve the patient's quality of life.

【Key words】Parkinson's disease; depression; evaluation; treatment

作者介绍：苏　闻，北京医院神经内科主任医师，科室副主任，北京大学医学部副教授。从事神经内科临床工作 23 年，专业方向为帕金森病的临床与基础研究，分别在 *Clinical Neurology and Neurosurgery*、《中华神经科杂志》、《中华老年医学杂志》、《中华全科医师杂志》、《中国神经免疫学和神经病学杂志》及《中国临床康复》等发表论文三十余篇。参与多项国际合作临床研究，参与"十二五"国家科技支撑计划课题 2 项，863 项目 1 项，省部级课题 2 项。中华老年医学杂志编委、中华医学会神经病学分会青年委员、中华医学会行为医学分会青年副主任委员、中华医学会行为医学分会临床学组委员、中华医学会老年医学分会基础医学委员、中国老年保健医学研究会老年认知心理疾病分会常委、北京医学会神经病学分会青年委员兼学术秘书、北京神经内科学会认知障碍及相关疾病专业委员会常委、北京神经内科学会神经变性疾病专业委员会常委。Email：suwendy@126.com。

专家介绍：陈海波，北京医院神经内科主任，主任医师；北大医学部神经病学系副主任，教授。中华医学会神经病学分会常委兼帕金森病与运动障碍学组副组长、中华医学会行为医学分会常委兼行为临床学组副组长、中国医师协会神经内科医师分会副会长兼帕金森病与运动障碍专业委员会副主任委员、中国老年保健医学研究会老年认知心理疾病分会主任委员，《中国神经免疫学和神经病学杂志》主编、《中华神经科杂志》副总编辑。Email：chenhbneuro@263.net。

基金项目："十二五"国家科技支撑计划资助项目（编号：2012BAI10804、2012BAI10803）；首都卫生发展科研专项资助项目（编号：首发 2011-4011-01）。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1136.034.html（2017-05-16）

非运动症状是影响帕金森病(Parkinson's disease,PD)诊断和治疗的重要因素,2015 年国际运动障碍协会的 PD 临床诊断标准中引入嗅觉障碍为支持条件,并将 5 年内没有便秘、嗅觉障碍、睡眠障碍、抑郁焦虑等非运动症状作为警示征,提示需要进一步鉴别诊断[1]。其中,抑郁是 PD 的常见非运动症状之一,其发生率高达 76%[2],不仅伴随疾病全程,严重影响患者生活质量,而且可以是临床前驱症状,提示疾病的发生。但是,在国外临床工作中,仅不足 1/4 的 PD 患者伴随的抑郁症状得到治疗[3],而国内的实际情况更加不容乐观。如何更好地认识和评估 PD 患者的抑郁症状,并给予有效的治疗措施,改善患者生活质量成为亟待关注和解决的问题。

1 有效评价我国 PD 患者的抑郁症状

目前国内对于 PD 抑郁的诊断,主要应用 2013 年《帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南》,患者需要同时满足 UK 脑库的 PD 诊断标准及 DSM-Ⅳ抑郁症的诊断标准,对于抑郁程度的评估,该指南推荐了汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale-17,HAMD-17)和 Beck 抑郁量表(Beck depression inventory,BDI),由此,国内的相关研究大多应用此 2 项量表进行 PD 患者抑郁症状的评价[4]。然而,最近 5 年,国际上随着对 PD 非运动症状研究的不断深入,应用于 PD 抑郁程度评估的量表越来越多,研究者开始评价哪些量表更符合 PD 抑郁的临床表型,哪些量表更适应年龄及认知功能匹配的对照研究,哪些量表对于临床药效研究及生活质量评价更为优越,等等。现有的研究提示,蒙哥马利抑郁量表(Montgomery-Asberg depression rating scale,MADRS)[5]适用于 PD 抑郁诊断性评价,具有较高的可靠性和一致性,如果评分>18 分其敏感性高于 90%,特异性近 100%。HAMD 有不同项目的改良版,其中 17 项量表不仅可以作为 PD 抑郁的筛查工具,同时用于评价抑郁的严重程度,临界值>13 分时敏感度和特异度均>90%。PD 以老年人为主,当与年龄匹配的人群对照评价抑郁的严重程度时,老年抑郁量表(geriatric depression scale,GDS-15)更加适用,有研究证实其敏感度为 81%,特异度为 91%。BDI 是最早的自评量表之一,由于评价方便易行广为应用,临界值为 13 分时其敏感性和特异性均不足 90%,但提高临界值到 18 分后,敏感性虽然提高到 100%,特异性却降为 76%。PD 患者中有轻度认知功能障碍者抑郁的发生率更高[6],康奈尔痴呆抑郁量表(Cornell scale for depression in dementia,CSDD)推荐用于伴有认知功能下降的 PD 患者抑郁症状的筛查。除上述量表外,还有 10 余种量表应用于 PD 抑郁的评定。而我国一直以来在评估 PD 抑郁方面,以翻译沿用国外的量表为主,缺乏相关量表对中国患者的敏感性和特异性研究,探讨哪些量表更适用于中国患者并进行相应的改良,将更有利于识别我国 PD 患者的抑郁症状。

2 进一步加强 PD 抑郁的治疗

抑郁对于 PD 患者生活质量的影响甚至高于运动症状,而真实世界中能够得到治疗的 PD 抑郁患者更是有限[7]。然而只要能够识别 PD 抑郁,可采取的治疗方法还是很多。其中最容易被忽略的方法是心理行为干预,包括提高患者对疾病的认识,做必要的心理疏导和日常生活注意事项的告知,对改善反应性抑郁及生活质量均有意义。1 项认知行为疗法(cognitive behavioural therapy,CBT)的随机双盲对照(randomized controlled trial,RCT)研究结果表明,89%的患者抑郁症状显著改善;Xie 等的 Meta 分析结果同样证实了其有效性,临床工作中此类方法方便易行值得应用[8-9]。

口服药物仍然是治疗 PD 抑郁最有效的手段。除内源性抑郁、反应性抑郁外,剂末抑郁是临床常见的类型之一,对此的有效治疗主要靠调整多巴胺能的药物。其中,上述的中国指南 B 级推荐普拉克索作为治疗 PD 抑郁的药物,源于 1 项 RCT 研究[10]。该试验中普拉克索平均剂量 2.18 mg/d,可以改善患者运动症状的同时,显著改善抑郁症状,分析其中可能机制归因于对多巴胺 D3 受体的作用。然而,其他具有类似作用机制的多巴受体激动剂如罗匹尼罗等尚缺乏相关 RCT 研究,或者与普拉克索的头对头研究,那么普拉克索对于 PD 抑郁的作用是否存在其他机制呢? 近期的动物实验发现,其抗抑郁效应可能依赖于免疫介导的抗炎性能,提示多巴受体激动剂对于 PD 抑郁的作用可能存在异质性[11]。选择性单胺氧化酶 B 抑制剂也有潜在的抗 PD 抑郁疗效,但由于与选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective noradrenalin reuptake inhibitors,SSRI)类药物联合应用可能出现五-羟色胺综合征,在 PD 抑郁治疗中的应用受到一定的限制。虽然近期 ADAGIO 的后续研究提示雷沙吉兰联合抗抑郁药对 PD 抑郁具有显著的疗效(P=0.048),同时安全性较好,未发生严重不良反应[12],但有待更多的临床实践证实。左旋多巴诱导的运动及非运动症状波动包括剂末抑郁,与脉冲样的多巴胺能刺激有关,已有小样本的研究通过改变左旋多巴的药物剂型——肠道内的滴注,证实可以改善患者的抑郁症状[13]。综上可见,对于 PD 患者的剂末抑郁,临床实践中可根据病情,个体化调整其多巴胺能药物,达到一定的疗效。

内源性的 PD 抑郁需添加合适的抗抑郁药物,缓解症状的同时改善生活质量。关键问题是包括 SSRI、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor,SNRI)、去甲肾上腺素和特异性 5 羟色胺抗抑郁剂(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant,NASSA)、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(Noradrenalin and dopamine reuptake inhibition,NDRI)以及三环类抗抑郁

药(Tricyclic antidepressants,TCAs)等几大类数十种抗抑郁的药物中,哪些更适用于 PD 抑郁,既不加重运动症状,又安全有效呢? 目前相关的 RCT 研究样本量相对较少,国内外指南的推荐级别较低,虽然对文拉法辛均为 B 级推荐,但同类药物如盐酸度洛西汀是否能够替代还有待进一步研究。SSRI 类药物除尽量避免与 MAO-B 抑制剂联合应用外,副作用较少,多数医生选择此类药物作为抗 PD 抑郁的一线用药,但其有效性仍需较大样本的 RCT 研究进行验证[14]。对于 TCAs,由于考虑到其可能加重锥体外系症状临床应用较少,而地昔帕明的有效性和安全性已得到部分研究的验证,推荐临床使用[15]。

对于难治性的 PD 抑郁,一方面可以尝试更为先进的技术,近期纳入 8 项重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)治疗 PD 抑郁 RCT 研究的 Meta 分析提示,与假刺激相比,rTMS 可显著改善 PD 抑郁症状,疗效与 SSRI 类药物相当[16];另一方面脑深部电刺激术(deep brain stimulation,DBS)对 PD 抑郁的疗效有待进一步验证,因为对前期 7 项评估 DBS 治疗 PD 抑郁症状疗效 RCT 研究的 Meta 分析结果并不一致,分析原因可能是手术靶点及研究设计不同有关[17]。当然,还有传统的中药、针灸、电休克治疗等手段,对于不同程度的 PD 抑郁可以应用,希望能有更多的 RCT 研究作为指导临床的依据。

PD 的抑郁症状既可以发生于运动症状之前，又可能贯穿 PD 全程。关注 PD 抑郁的识别,提高治疗的有效性,不仅可以改善患者的生活质量，未来随着对抑郁与 PD 两者共病的认识,可能通过有效控制 PD 抑郁症状而影响疾病的进程。

参 考 文 献

[1] Postuma RB,Berg D,Stern M,et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord,2015,30(12):1591-1601.

[2] Bomasang-Layno E,Fadlon I,Murray AN,et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord,2015,21(8):833-842.

[3] Pachana NA,Egan SJ,Laidlaw K,et al. Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease [J]. Mov Disord,2013,28(14):1930-1934.

[4] 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、焦虑及精神病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.

[5] Goodarzi Z,Mrklas KJ,Roberts DJ,et al. Detecting depression in Parkinson disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2016,87(4):426-437.

[6] Pedersen KF,Larsen JP,Tysnes OB,et al. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease:the Norwegian Park West Study[J]. JAMA Neurol,2013,70(5):580-586.

[7] Pontone GM,Bakker CC,Chen S,et al. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2016,31(5):458-465.

[8] Dobkin RD,Menza M,Allen LA,et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease:a randomized,controlled trial [J]. Am J Psychiatry,2011,168(10):1066-1074.

[9] Xie CL,Wang XD,Chen J,et al. A systematic review and meta-analysis of cognitive behavioral and psychodynamic therapy for depression in Parkinson's disease patients[J]. Neurol Sci,2015,36(6):833-843.

[10] Barone P,Poewe W,Albrecht S,et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease:a randomized,double-blind,placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2010,9(6):573-580.

[11] Lieberknecht V,Cunha MP,Junqueira SC,et al. Antidepressant-like effect of pramipexole in an inflammatory model of depression[J]. Behav Brain Res,2017,320:365-373.

[12] Smith KM,Eyal E,Weintraub D,et al. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study:effects on nonmotor symptoms and tolerability[J]. JAMA Neurol,2015,72(1): 88-95.

[13] Bellante F,Dethy S,Zegers de Beyl D. Depression,anxiety and non-motor symptoms on initiation of intrajejunal levodopa/carbidopa therapy[J]. Acta Neurol Belg,2016,116(1):39-41.

[14] Qiu BY,Qiao JX,Yong J. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) compared to tricyclic antidepressants(TCAs) in the efficacy and safety of anti-depression therapy in Parkinson's disease(PD) patients[J]. Iran J Pharm Res,2014,13(4):1213-1219.

[15] Connolly BS,Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease:a review[J]. JAMA,2014,311(16):1670-1683.

[16] Xie CL,Chen J,Wang XD,et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. Neurol Sci, 2015,36(10):1751-1761.

[17] Gökbayrak NS,Piryatinsky I,Gavett RA,et al. Mixed effects of deep brain stimulation on depressive symptomatology in Parkinson's disease:a review of randomized clinical trials[J]. Front Neurol,2014,5: 154-160.

（责任编辑:冉明会）