

帕金森病冲动控制障碍研究进展

曹婷婷,李苏亚,任冰焱,李在望,奚广军,张剑平

摘要 帕金森病(PD)是中老年人常见的神经系统变性疾病,存在运动症状和非运动症状。冲动控制障碍是PD非运动症状之一,但常被临床忽视。本文从PD冲动控制障碍危险因素、发病机制、临床表现、辅助检查、治疗等方面展开综述。

关键词 帕金森病;非运动症状;冲动控制障碍;综述

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.013

曹婷婷,李苏亚,任冰焱,等. 帕金森病冲动控制障碍研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 111-113.

作者单位

江苏省无锡市人民医院

江苏 无锡 214023

收稿日期

2018-12-06

通讯作者

张剑平

284739983@qq.

com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的慢性进展性锥体外系疾病,主要临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直、姿势异常等运动症状,还包括冲动控制障碍等非运动症状。冲动控制障碍是指患者在强烈欲望驱使下,采取不当行为以获得自我满足的精神障碍。本文对PD冲动控制障碍展开综述,旨在提高临床医师认识,及时给予适当干预,改善患者预后。

1 危险因素

冲动控制障碍的发生与许多因素有关,如遗传因素、地域、性别、发病年龄、病程、饮酒或吸烟、性格特征、药物滥用及家族史、多巴胺类药物应用、给药途径等。多巴胺D1受体基因rs4867798、rs4532位点、多巴胺D2受体基因rs1800497位点和多巴胺D3受体基因rs6280位点及其多态性与冲动控制障碍有关^[1]。除了遗传因素外,冲动控制障碍的发生具有地域性,印度发病率较高,中国、韩国发病率较低^[2]。65岁以下的男性病程越长,发病率越高^[3]。有研究表明,具有猎奇或冲动性格、药物滥用或家族史可增加发病风险。此外,高剂量左旋多巴(等效剂量>450 mg/d)和多巴胺受体激动剂(剂量无明确界限)与冲动控制障碍的发生密切相关。多巴胺D3受体激动剂(如普拉克索和罗匹尼罗)引起冲动控制障碍的风险相对较高^[4,5]。另外,冲动控制障碍还与给药途径相关,口服给药较经皮给药风险更高^[6]。

2 发病机制

PD发病机制主要为 α 突触核蛋白异常表达或聚集导致多巴胺能神经元受损。黑质多巴胺能神经元受损,导致黑质纹状体通路异常,造成运动障碍,引起震颤麻痹等运动症状。中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元受损可造成中脑边缘及中脑皮质系统异常。边缘及皮质系统参与调节机体多种生物功能,如情绪、行为、学习、记忆、摄食、饮水、性爱等。因此,中脑多巴胺能神经元受损,与PD非运动症状密切相关。冲动控制障碍作为非运动症状之

一,其发病机制与边缘及皮质系统关系密切。

中脑腹侧被盖多巴胺能神经元可将神经纤维投射至伏隔核,伏隔核具有参与成瘾、摄食、饮水、性爱等奖赏强化行为的功能。当神经元兴奋时,伏隔核多巴胺释放增加,促进奖赏行为的发生。同时,伏隔核投射至苍白球的抑制性神经元活性增加,通过背侧丘脑再投射至前额叶皮质,减弱前额叶皮质情绪调节、行为控制等功能。此外,中脑腹侧被盖多巴胺能神经元可将神经纤维投射至海马、杏仁核。海马、杏仁核是情绪学习和记忆的重要机构,可形成对奖励刺激的长时记忆,促进冲动行为的发生^[7]。中脑腹侧被盖多巴胺能神经元还可将神经纤维投射至皮质,构成中脑-皮质系统,它参与调节认知、思维、感觉等功能,多巴胺能神经元受损,认知功能障碍,影响冲动控制^[8]。

除了“奖赏效应”外,还存在一种“过量刺激理论”。多巴胺能神经元损伤呈不均一性,腹侧纹状体保留的功能较背侧纹状体多,因此,为了补偿背侧纹状体运动症状,需要增加多巴胺剂量,继而过度刺激腹侧纹状体,导致皮质-纹状体系统失衡,破坏前额皮质行为认知控制功能,增加冲动控制障碍易感性,引起奖赏相关行为^[9]。

3 临床表现

15%的PD患者有一种或多种冲动控制障碍临床症状^[10],主要临床表现包括病态性赌博、强迫性进食、性欲亢进、强迫性购物等^[11]。其中,男性病态性赌博及性欲亢进居多,女性强迫性进食及强迫性购物居多。冲动控制障碍还包括强迫性绘画^[12]、强迫性偷窃^[13]、宠物杀戮^[14],但这些临床表现相对少见。

3.1 病态性赌博

主要表现为持续且反复的赌博行为以获得兴奋感,虽努力控制,却无法成功。赌博方式包括彩票、双色球、刮刮卡、老虎机等。患者长期赌博,生活作息紊乱,容易神经衰弱,增加心脑血管疾病风险。陪伴家人时间减少,日常开销增多,影响家庭和睦。患者沉迷赌博,难以集中注意力进行工作、

学习,影响事业发展。部分参赌者为偿还赌债,用各种方式骗取钱财,甚至做出违反法律法规的事情,如伪造、侵吞或挪用公款等,影响社会治安。

3.2 强迫性进食

主要表现为无法控制的摄食行为以获得内心满足。患者强迫性大量进食会导致体重迅速增加。女性患者在意外自我形象,追求形体美,为预防体重增加,常采用不合适的补偿行为控制体重,如催吐、灌肠、滥用泻药、过量运动等。不合理的补偿行为常导致脱水、电解质紊乱、肠道菌群紊乱等。此外,患者强迫性进食容易增加消化系统疾病及心血管疾病发病风险,严重危害身体健康。

3.3 性欲亢进

主要表现性欲过分强烈和旺盛。患者沉湎于性冲动,通过色情小说、淫秽录像等寻找性刺激,无休止地要求性交。患者对性的欲望强烈,常伴性关系紊乱,甚至卖淫、嫖娼、强奸,增加性传播疾病发病风险,影响社会治安。当性欲强烈而无处宣泄时,患者便出现焦虑、失眠等症状,影响日常生活和工作。

3.4 强迫性购物

主要表现为无法抗拒强烈的内心冲动,反复购物,过度消费。在当今消费型社会里,PD患者强迫性购物常被误认为是正常的消费模式,难以引起重视。患者通过不合理的消费方式,短期内可获得内心满足,花销巨大,严重时,负债累累,人际关系疏离。

4 辅助检查

冲动控制障碍患者临床表现可通过量表进行初步筛查,常用的评估量表有:冲动与强迫障碍问卷(Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders, QUIP)及QUIP评级量表(QUIP-RS)、耶鲁-布朗强迫症严重程度量表(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)、明尼苏达冲动障碍访谈(Minnesota Impulse Disorders Interview, MIDI)、精神科并发症量表(Psychiatric Complications Scale, SCOPA-PC)。在经过初步筛查后,可针对具体临床表现进行进一步评估。南奥克斯赌博筛选量表(South Oaks Gambling Screening Scale, SOGS)、赌博症状评价量表(Gambling Symptom Assessment Scale, G-SAS)等量表用于评估赌博情况;性成瘾筛查测试用于评估性欲亢进情况;强迫性购物量表、囤积量表修订版用于评估强迫性购物情况^[15]。

对于高危人群,除了应用评估量表进行初步筛查外,还可通过影像学检查辅助诊断。头颅CT、MRI等普通影像学检查并无特异性改变,正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可为冲动控制障碍的诊断提供线索。PET包括18F-FDG显像、DAT显像与18F-DOBA、DR显像^[16]。18F-FDG显像是目前常用的显像技术,通过葡萄糖代谢反应多巴胺神经元活性。PD冲动控制障碍18F-FDG显像主要表现为腹内侧额叶、前扣带回代谢降低,前额皮质、右颞中下回代谢增加。性欲亢进患者内侧颞区灌注增加^[17]。DAT显像与18F-

DOBA主要反应突触前膜多巴胺转运体改变,冲动控制障碍患者主要表现为腹侧纹状体多巴胺转运体密度较低^[18]。DR显像主要反映突触后膜多巴胺受体功能,主要表现为腹侧纹状体和壳核d2、d3受体结合力低,多巴胺释放增加^[19]。fMRI示腹侧纹状体与前扣带回、眶额皮质、岛叶、苍白球、丘脑连接增加,表明腹侧纹状体与边缘-皮质系统网络连接增加^[20]。背外侧前额叶皮质及纹状体激活下降,顶叶皮质与尾状核之间功能连接减弱^[21]。这些脑功能连接网络变化与冲动控制障碍严重程度和发病时间相关^[8]。

5 治疗

冲动控制障碍作为PD非运动症状,在疾病进展过程中较为常见。因患者或家属对该症状缺乏重视或难以启齿,常造成这一症状的难以识别。对于应用多巴胺类药物的PD患者,临床医生应告知患者及家属冲动控制障碍发生的可能性。家属应加强对患者生活的关心,若发现行为异常,加强规劝并及时就诊。临床医生需及时调整治疗方案,逐渐减少多巴胺类药物使用剂量,密切观察病情变化。若出现戒断综合征,应立即恢复最低有效剂量。认知行为疗法可有效控制冲动控制障碍症状^[22]。若非药物治疗难以控制,需加用精神类药物,包括5-羟色胺选择性再摄取抑制剂、抗惊厥药、阿片类拮抗剂等^[23]。有报道指出,奥氮平、利培酮等抗精神病药物可使PD运动功能进一步恶化^[24]。氯氮平、喹硫平可用于PD冲动控制障碍治疗,但氯氮平会导致粒细胞缺乏,需定期监测血常规^[25]。因此,精神类药物的应用需谨慎。目前,丘脑底核的深部脑刺激对于冲动控制障碍的疗效尚不明确。部分患者经深部脑刺激手术后,症状好转,然而,部分无冲动控制障碍的PD患者术后出现冲动控制障碍症状^[26]。

6 总结

冲动控制障碍作为PD疾病的非运动症状,主要表现为病态性赌博、强迫性进食、性欲亢进、强迫性购物等。因患者及家属缺乏重视或羞于表达,常导致这一症状的难以发现。对于服用多巴胺类药物的PD患者,临床医师应告知患者及家属冲动控制障碍发生的可能性。对于冲动控制障碍高危人群,可通过临床量表初步筛查,影像学检查辅助诊断。同时,临床医生应及时进行治疗方案调整并密切观察病情变化,以防戒断综合征的发生。总之,PD冲动控制障碍需引起患者及临床医生的重视。

参考文献

- [1] Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association[J]. Drug Saf, 2018, 41: 19-75.
- [2] Eisinger RS, Ramirez-Zamora A, Carbanaru S, et al. Medications, Deep Brain Stimulation, and Other Factors Influencing Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease[J]. Front Neurol, 2019, 10: 86.
- [3] Marinus J, Zhu K, Marras C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2018, 17: 559-568.
- [4] 刘黔芳. 帕金森病的冲动控制障碍[D]. 重庆医科大学, 2014.
- [5] Castro-Martinez XH, Garcia-Ruiz PJ, Martinez-Garcia C, et al. Behavioral addictions in early-onset Parkinson disease are associated with

DRD3 variants[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 49: 100-103.

- [6] Garcia-Ruiz PJ, Martinez CJ, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85: 840-844.
- [7] Tessitore A, Santangelo G, De Micco R, et al. Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders[J]. *Cortex*, 2017, 94: 63-72.
- [8] Tessitore A, De Micco R, Giordano A, et al. Intrinsic brain connectivity predicts impulse control disorders in patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2017, 32: 1710-1719.
- [9] Martini A, Dal Lago D, Edelstyn N, et al. Dopaminergic Neurotransmission in Patients With Parkinson's Disease and Impulse Control Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of PET and SPECT Studies[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1018.
- [10] Vriend C. The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373: 327-336.
- [11] Vargas AP, Cardoso F. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76: 399-410.
- [12] Matsuda N, Kobayashi S, Ugawa Y. [Devotion to painting in a Parkinson's disease patient][J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2018, 58: 756-760.
- [13] Clemm VHC, Dressing H. [Stealing as an Impulse Control Disorder Associated with Pramipexole - A Case Report from Forensic Psychiatric Practice][J]. *Psychiatr Prax*, 2017, 44: 172-174.
- [14] Micheli F, Pellene A, Arcushin D, et al. Pet killing as a manifestation of impulse control disorder secondary to pramipexol[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2015, 38: 55-56.
- [15] Evans AH, Okai D, Weintraub D, et al. Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations[J]. *Mov Disord*, 2019, 34: 791-798.

- [16] 崔莉莉, 程刚. PET/CT对帕金森病早期诊断价值的研究[J]. *中国临床影像学杂志*, 2018, 29: 435-438.
- [17] Verger A, Klesse E, Chawki MB, et al. Brain PET substrate of impulse control disorders in Parkinson's disease: A metabolic connectivity study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39: 3178-3186.
- [18] Aracil-Bolanos I, Strafella AP. Molecular imaging and neural networks in impulse control disorders in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 Suppl 1: S101-S105.
- [19] Stark AJ, Smith CT, Lin YC, et al. Nigrostriatal and Mesolimbic D2/3 Receptor Expression in Parkinson's Disease Patients with Compulsive Reward-Driven Behaviors[J]. *J Neurosci*, 2018, 38: 3230-3239.
- [20] Petersen K, Van Wouwe N, Stark A, et al. Ventral striatal network connectivity reflects reward learning and behavior in patients with Parkinson's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39: 509-521.
- [21] Filip P, Linhartova P, Hlavata P, et al. Disruption of Multiple Distinctive Neural Networks Associated With Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 462.
- [22] Koychev I, Okai D. Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review[J]. *Evid Based Ment Health*, 2017, 20: 15-20.
- [23] Lopez AM, Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control Disorders and Related Complications of Parkinson's Disease Therapy[J]. *Semin Neurol*, 2017, 37: 186-192.
- [24] Guedes BF, Goncalves MR, Cury RG. Psychosis and concurrent impulse control disorder in Parkinson's disease: A review based on a case report[J]. *Dement Neuropsychol*, 2016, 10: 148-151.
- [25] Rothenberg KG, Rajaram R. Advances in Management of Psychosis in Neurodegenerative Diseases[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21: 3.
- [26] Kim A, Kim YE, Kim HJ, et al. A 7-year observation of the effect of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorder in patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 56: 3-8.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第98页)

- Acute and Chronic Pain[J]. *J Pain*, 2017, 18: 1027-1035.
- [13] Pochon JB, Levy R, Fossati P, et al. The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 5669-5674.
- [14] 姜晓薇, 周千, 汤艳清, 等. 双相障碍抑郁相患者静息态脑功能磁共振局部一致性的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45: 305-308.
- [15] Yang H, Li L, Peng H, et al. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with major depressive disorder screening positive on the 32-item hypomania checklist (HCL-32) [J]. *Synapse*, 2016, 203: 69-76.
- [16] Liu CH, Ma X, Wu X, et al. Regional homogeneity of resting-state brain abnormalities in bipolar and unipolar depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 41: 52-59.
- [17] Strakowski SM, Adler CM, Cerullo M, et al. Magnetic resonance imaging brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2008, 2: 225-233.
- [18] Graves WW, Desai R, Humphries C, et al. Neural systems for reading aloud: a multiparametric approach[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20: 1799-1815.
- [19] Binder JR, Desai RH, Graves WW, et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 2767-2796.
- [20] Ischebeck A, Zamarian L, Schocke M, et al. Flexible transfer of knowledge in mental arithmetic--an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2009, 44: 1103-1112.
- [21] Arsalidou M, Taylor MJ. Is 2+2=4? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations[J]. *Neuroimage*, 2011, 54: 2382-2393.
- [22] Chen Q, Weidner R, Vossel S, et al. Neural mechanisms of attentional reorienting in three-dimensional space[J]. *J Neurosci*, 2012, 32:

13352-13362.

- [23] Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions[J]. *Neuroscientist*, 2013, 19: 43-61.
- [24] Bocca F, Tollner T, Muller HJ, et al. The Right Angular Gyrus Combines Perceptual and Response-related Expectancies in Visual Search: TMS-EEG Evidence[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8: 816-822.
- [25] Szily E, Keri S. Emotion-related brain regions[J]. *Ideggyogy Sz*, 2008, 61: 77-86.
- [26] Lehericy S, Ducros M, Van De Moortele PF, et al. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55: 522-529.
- [27] Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders[J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16: 61-71.
- [28] Ong D, Walterfang M, Malhi GS, et al. Size and shape of the caudate nucleus in individuals with bipolar affective disorder[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2012, 46: 340-351.
- [29] Jiang X, Dai X, Kale Edmiston E, et al. Alteration of cortico-limbic-striatal neural system in major depressive disorder and bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 221: 297-303.
- [30] Lu D, Jiao Q, Zhong Y, et al. Altered baseline brain activity in children with bipolar disorder during mania state: a resting-state study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10: 317-323.
- [31] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates[J]. *Brain*, 2006, 129: 564-583.
- [32] Zhang S, Li CS. Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI[J]. *Neuroimage*, 2012, 59: 3548-3562.
- [33] 潘梦洁, 陈峰, 林明方, 等. 基于局部一致性的重度抑郁症患者脑静息态功能磁共振成像研究[J]. *海南医学*, 2016, 27: 363-367.

(本文编辑:唐颖馨)