

帕金森病多汗症的研究进展

姚尾尾 孟毅 谢鑫玉 王颖楠

【关键词】 帕金森病多汗症;病因;发病机制;治疗;研究进展

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.11.023

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年人神经系统退行性疾病,临床特征包括动作迟缓、震颤、肌强直等运动症状和非运动症状^[1]。PD患病率随着年龄的增长而增加,中国60岁以上人群的PD患病率为1.37%^[2]。尽管有典型的运动症状,但各种非运动症状包括感觉不适、精神障碍、自主神经功能障碍和睡眠障碍也对PD患者的生活质量产生负面影响,并对疾病管理构成重大挑战^[3]。随着自主神经功能障碍深入研究,PD多汗症亦成为临床研究的重点^[4]。PD多汗症的临床表现是以头面部、颈部及躯干上部出汗为主,而下肢一般表现为少汗,且汗出时间不固定,严重者可汗出如珠^[5]。尽管人们对PD多汗症的关注日益增多,但PD多汗症的发病机制不明,目前循证医学推荐的治疗手段有限,临床疗效不佳^[6],国内研究及相关报道也较少。本文从PD多汗症的流行现状、病因、可能发病机制、治疗等方面进行综述,以期探索出PD多汗症的发病机制及切实有效的临床诊疗方案。

1 PD多汗症的流行现状

全球疾病负担研究^[7]发现,神经系统疾病目前是世界范围内导致残疾的主要疾病,PD是这些疾病中患病率、致残率和死亡率增长最快的疾病,从1990年至2019年,世界上大多数地区和国家都发现PD负担增加的趋势,年均增长0.61%。人口老龄化、寿命延长、吸烟率上升以及工业化的副产品助长了PD大流行,PD可发生于各个年龄段,发病率随着年龄的增长而增加,并在65岁以上人群中占比最多^[8]。世界人口结构发生变化,老龄化社会逐渐形成,这使得PD病患者人数空前增加,预计到2040年,全球PD病患者人数预计将超过1200万^[9],其中自主神经功能障碍的发生频率与PD患者的运动症状呈正相关,且发生率最高,可贯穿于疾病始终^[10]。统计资料数据^[11]表明,约70%~80%的PD患者存在自主神经功能障碍,严重影响患者生活质量,多汗作为PD自主神经功能障碍的常见临床症状之一,在PD早期约有5.5%~12.9%的患者出现此症状,而在PD晚期则高达64%的患者伴有多汗^[12],而PD多汗症患者通常比无自主神经功能异常的PD患者表现出更高的自主神经功能异常负担,还倾向于表现出较高的运动障碍,生活质量较

差,抑郁焦虑水平较高^[13]。

2 PD多汗症的病因

2.1 遗传因素 遗传因素影响PD的多种表型,包括运动症状和非运动症状,目前PD的20多个单基因形式已经被发现,如*LRRK2*、*SNCA*、*PPKN*、*GBA*等,超过100个位点已被确定为PD的危险因素^[14-15]。还有研究发现家族性PD的基因变异与PD的自主神经功能障碍相关,*LRRK2*基因突变是家族性PD常见的原因之一,该突变基因使星形胶质细胞清除细胞外 α -突触核蛋白聚集体的能力下降^[16],而 α -突触核蛋白的毒性聚集导致淀粉样纤维蛋白原聚集和神经元破坏进而引起PD^[17]。

2.2 环境因素 环境因素亦可引起PD样病理和PD相关的自主神经功能障碍,目前已经发现了75个与PD疾病相关的危险因素,包括生物标志物、饮食因素、药物、接触有毒环境因素、习惯和药物史等^[18]。环境因素可能会导致多种细胞功能发生化学变化,包括基因表达,而新出现的证据^[19]强调,吸烟、喝咖啡、农药暴露和重金属(锰、砷、铅等)可能通过表观遗传修饰潜在地影响PD的发展。于哲斌等^[20]通过前瞻性队列研究发现空气污染使PD风险增加,而周围绿色环境可使PD发生风险降低;亦有研究^[21]发现幽门螺杆菌感染后可触发自身免疫效应物质通过脑-肠轴,从而影响PD的发生和发展;而大量饱和脂肪以及阿司匹林的摄入亦使罹患PD的风险增加^[22-23]。

2.3 年龄老化 PD的发病与年龄也密切相关,PD的发病率随着年龄的增长而增加,并在65岁以上的人群中数量最多,在80岁以上的人群中比例迅速增加^[8]。而一项关于北美PD患病率的研究^[24]发现,45~54岁的男性和女性PD患病率均不到1%,而85岁或以上的男性和女性PD患病率明显升高至4%和2%。Kouli等^[25]也报道年龄老化导致的PD可能与免疫衰老有关。

3 PD多汗症可能的发病机制

3.1 PD多汗症的外周体温调节障碍 外周体温调节过程主要是受到自主神经释放的胆碱能作用于汗腺和去甲肾上腺素能舒缩皮肤血管的影响^[26],故PD多汗症的发病机制可能是由

作者单位:450046 河南郑州 河南中医药大学第二临床医学院(姚尾尾,谢鑫玉,王颖楠)

450003 河南郑州 河南省中医院老年病科(孟毅)

通信作者:孟毅, meng5055@126.com

于自主神经系统周围神经中的交感神经、副交感神经以及肠神经丛的功能或结构损伤,而与这些神经损伤密切相关的原因主要是神经元破坏和 α -突触核蛋白积累^[27]。目前,许多研究已证实该观点,如在脊髓中,脊髓板 I 层神经元、副迷走神经副交感神经元和脊髓交感神经节前神经元中发现 α -突触核蛋白病理产物^[28];在延髓中,路易小体形式的 α -突触核蛋白病理学集中在酪氨酸羟化酶共染色的区域也突出了交感核群的参与^[29];而 α -突触核蛋白损害多巴胺能神经元主要是通过 Toll 样受体的相互作用激活胶质细胞的 NLRP3 炎症体,导致核因子- κ B 易位释放促炎细胞因子损伤线粒体^[30],线粒体的损伤促进氧化多巴胺积累和减少糖苷酶的积累^[31],进而导致 PD。还有研究^[32]表明 α -突触核蛋白累及自主神经节前纤维时表现为轻中度多汗,累及自主神经节后纤维时表现为重度多汗。除了 α -突触核蛋白对交感系统的影响外,PD 中存在大小纤维周围神经病变的临床和组织病理学证据,小纤维神经病变与 PD 患者的体温调节亦有关,因为血管、汗腺和竖毛肌的自主神经支配减少,这可能出现在 PD 早期,但在 PD 晚期变得更为突出^[33]。同时情绪应激也可能会触发血管收缩剂和催汗剂流出^[34],PD 对情绪的影响可能也会影响汗液的分泌。

3.2 PD 多汗症的中枢体温调节障碍 体温调节中枢机制主要来自下丘脑,下丘脑的视前区和前部区域作为中枢神经系统的主要温度敏感区域,主要通过神经递质调节机体处于恒温状态,而神经递质如多巴胺和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)可能分别通过多巴胺 D2 受体和 5-HT 1 受体引起体温过低,而 5-HT 对 5-HT 2 受体的作用要排除引起体温升高的食欲素 A 和一氧化氮^[35]。下丘脑对热量损失或保存的反应途径涉及到延髓头端的中缝苍白核区^[36],中缝苍白核投射到脊髓中的交感神经和运动神经元,然后激活外周效应器,如皮肤血管舒缩张力、颤抖和代谢产热^[37]。PD 患者下丘脑 α -突触核蛋白积累可能使下丘脑的温度下降,使得皮肤血管收缩张力下降,汗液分泌增加^[27]。有学者^[38]对 PD 患者下丘脑深部脑刺激后的出汗情况进行观察,发现约 48% 患者的出汗症状有所改善。

3.3 其他导致 PD 多汗症的可能机制 PD 多汗症与 α -突触核蛋白病理学密切相关,但有学者提出 PD 多汗症可能还与该病的治疗方案有关,这一概念基于以下观察结果:自主神经系统中周围神经病变往往在 PD 的晚期最为突出,并且经常见于接触左旋多巴的患者,当根据接触左旋多巴的时间对患者进行分组时,根据总神经病变评分和传导速度,使用左旋多巴超过 3 年的 PD 患者患周围神经病变的风险超过两倍,也就是说 PD 多汗症可能与长期服用左旋多巴有关^[39]。而 Swinn 等^[5]认为 PD 患者多汗的发生率明显高于普通人群,且多汗的严重程度与病程长短、药物剂量均不存在相关关系。还有学者^[40]认为周围神经病变与 B12 水平降低和同型半胱氨酸水平升高之间存在关联,这表明 PD 的神经病理变化与 B12 功能不全和暴露于同型半胱氨酸、甲基丙二酸的有毒代谢物有关,根据这些研究,建议对 PD 患者进行神经病变症状筛查,并进行维生素 B12 水

平、同型半胱氨酸和叶酸的血清学检测。

4 PD 多汗症的治疗

PD 出汗过多者可在医师指导下试用抗焦虑药或抗胆碱能药物;局部多汗的患者,可以局部外用铝剂或者采用肉毒毒素注射来改善症状^[41]。而早在 2008 年美国神经病学会治疗和技术评估小组委员会已经对肉毒杆菌毒素治疗 PD 多汗症进行了循证审查,并建议其作为 A 级治疗选择^[42]。但目前肉毒毒素用于治疗 PD 多汗症时仅对治疗区域有效,有效期 9 个月,且没有使用肉毒毒素治疗 PD 多汗症的随机对照试验^[43]。

丘脑深部脑刺激可引起 PD 患者出汗情况减少,Yavasoglu 等^[38]对 PD 患者深部脑刺激术后的出汗情况进行观察,发现约 48% 患者的多汗症状减少。Bjerknes 等^[44]在对 PD 患者进行深部脑刺激的睡眠障碍和自主神经功能障碍的疗效观察时发现,患者术后 3 个月时自主神经功能障碍的几个方面也得到改善,但在术后 12 个月时只有体温调节(汗液运动症状)仍显著改善,其机制可能与深部脑刺激引起脑网络拓扑组织重建^[45]和影响多巴胺转运蛋白水平有关^[46],但亦有报道^[47]显示深部脑刺激可使 PD 患者的认知能力下降。随着基因技术的高速发展,基因治疗 PD 的观点被提出并用于临床试验,Christine 等^[48]使用 AADC 基因治疗中晚期 PD 安全性的研究发现,AADC 基因治疗中晚期 PD 具有良好的耐受性,并使 PD 患者的运动功能和生活质量稳定或改善,减少了 PD 药物需求,但对 PD 多汗症的治疗是否有效尚未可知。Ma 等^[49]报道使用电针作用于 PD 小鼠的胃肠系统,进而通过抑制肠道炎症、促进肠道屏障修复和减少结肠中 α -突触核蛋白的沉积来减轻神经炎症和神经性损伤,同时降低黑质中 Iba-1 抗体的表达,改善 PD 小鼠运动功能障碍和非运动症状,此类报道为治疗 PD 及 PD 多汗症提供了新的切入点。

综上所述,虽然 PD 自发现至今两百多年,人们也发现多汗为其常见的临床症状,但并引起足够的重视,目前 PD 多汗症的研究尚处于萌芽阶段,对于 PD 多汗症的病理机制尚不明确,多汗也常常是在发现 PD 之后被进一步了解,而不能作为 PD 的前驱症状所识别,目前循证医学推荐的治疗手段有限、临床疗效不佳。由于 PD 多汗症的概念尚处于提出阶段,国内对其研究较少,同时缺少规范化、科学化的治疗方案及疗效评价标准。从 PD 多汗的流行病学来看该病极为常见,其发展局仍有极大的潜力,通过本综述以引起更多临床工作者对 PD 多汗症的重视,明确 PD 多汗症的生理病理机制,从而制定出科学、规范的临床诊断、治疗和疗效判定标准,以便于临床推广,并寻求出更加有效的治疗手段。

参考文献

- [1] 帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志,2020,100(27):2084-2091.
- [2] QI S, YIN P, WANG L, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a community-based study in China [J]. Mov Dis-

- ord,2021,36(12):2940–2944.
- [3] LIU X, LE W. Profiling non – motor symptoms in monogenic Parkinson’s disease [J]. *Front Aging Neuro Sci*, 2020 (12): 591183.
 - [4] PFEIFFER R F. Autonomic dysfunction in Parkinson’s disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1464–1479.
 - [5] SWINN L, SCHRAG A, VISWANATHAN R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson’s disease [J]. *Mov Disord*, 2003, 18(12): 1459–1463.
 - [6] SEPPI K, RAY CHAUDHURI K, COELHO M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson’s disease – an evidence – based medicine review [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(2): 180–198.
 - [7] OU Z, PAN J, TANG S, et al. Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson’s disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019 [J]. *Front Public Health*, 2021, 9: 776847.
 - [8] BRAKEDAL B, TOKER L, HAUGARVOLL K, et al. A nationwide study of the incidence, prevalence and mortality of Parkinson’s disease in the Norwegian population [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 1–8.
 - [9] DORSEY E R, BLOEM B R. The Parkinson pandemic—a call to action [J]. *JAMA neurology*, 2018, 75(1): 9–10.
 - [10] BERG A, BECH S, AASLY J, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson’s disease: results from the faroese Parkinson’s disease cohort [J]. *Neurosci Lett*, 2022: 136789.
 - [11] ARNAO V, CINTURINO A, VALENTINO F, et al. In patient’s with Parkinson disease, autonomic symptoms are frequent and associated with other non – motor symptoms [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25(5): 301–307.
 - [12] LETA V, VAN WAMELEN D J, RUKAVINA K, et al. Sweating and other thermoregulatory abnormalities in Parkinson’s disease: a review [J]. *Ann Mov Dis*, 2019, 2(2): 39–47.
 - [13] VAN WAMELEN D J, LETA V, PODLEWSKA A M, et al. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson’s disease [J]. *J Neurol*, 2019, 266(7): 1736–1742.
 - [14] BLAUWENDRAAT C, NALLS M A, SINGLETON A B. The genetic architecture of Parkinson’s disease [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 170–178.
 - [15] NALLS M A, BLAUWENDRAAT C, VALLERGA C L, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson’s disease: a meta – analysis of genome – wide association studies [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(12): 1091–1102.
 - [16] STREUBEL – GALLASCH L, GIUSTI V, SANDRE M, et al. Parkinson’s disease – associated LRRK2 interferes with astrocyte – mediated alpha – synuclein clearance [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(7): 3119–3140.
 - [17] TANUDJOJO B, SHAIKH S S, FENYI A, et al. Phenotypic manifestation of α – synuclein strains derived from Parkinson’s disease and multiple system atrophy in human dopaminergic neurons [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1–16.
 - [18] BELLOU V, BELBASIS L, TZOULAKI I, et al. Environmental risk factors and Parkinson’s disease: an umbrella review of meta – analyses [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 23(4): 1–9.
 - [19] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, PAPAGEORGIOU S G, et al. Environmental impact on the epigenetic mechanisms underlying Parkinson’s disease pathogenesis: a narrative review [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(2): 175–199.
 - [20] YU Z, WEI F, ZHANG X, et al. Air pollution, surrounding green, road proximity and Parkinson’s disease: a prospective cohort study [J]. *Environ Res*, 2021, 197: 111170.
 - [21] 赵光祖, 李俊海, 余明, 等. 幽门螺旋杆菌感染与神经系统疾病关系的研究进展 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(10): 1183–1185.
 - [22] HANTIKAINEN E, ROOS E, BELLOCCO R, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson disease: results from the swedish national march cohort [J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(6): 603–613.
 - [23] GABBERT C, KÖNIG I R, LÜTH T, et al. Coffee, smoking and aspirin are associated with age at onset in idiopathic Parkinson’s disease [J]. *J Neurol*, 2022, 269(8): 4195–4203.
 - [24] MARRAS C, BECK J C, BOWER J H, et al. Prevalence of Parkinson’s disease across North America [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4(1): 1–7.
 - [25] KOULI A, WILLIAMS – GRAY C H. Age – related adaptive immune changes in Parkinson’s disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(s1): S93–S104.
 - [26] MORRISON S F, NAKAMURA K. Central mechanisms for thermoregulation [J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 285–308.
 - [27] CHRISTOPHER L, KOSHIMORI Y, LANG A E, et al. Uncovering the role of the insula in non – motor symptoms of Parkinson’s disease [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2143–2154.
 - [28] DELTREDICI K, BRAAK H. Spinal cord lesions in sporadic Parkinson’s disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(5): 643–664.
 - [29] KINGSBURY A E, BANDOPADHYAY R, SILVEIRA – MORIYAMA L, et al. Brain stem pathology in Parkinson’s disease: an evaluation of the braak staging model [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15): 2508–2515.
 - [30] LI Y, XIA Y, YIN S, et al. Targeting microglial α – synuclein/TLRs/NF – kappaB/NLRP3 inflammasome axis in Par-

- kinson's disease [J]. *Front Immunol*,2021(12):719807.
- [31] WONG Y C, LUK K, PURTELL K, et al. Neuronal vulnerability in Parkinson disease: should the focus be on axons and synaptic terminals? [J]. *Mov Disord*,2019,34(10):1406–1422.
- [32] DUBOW J S. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Dis Mon*,2007,53(5):265–274.
- [33] DOPPLER K, EBERT S, UÇEYLER N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology [J]. *Acta Neuropathol*,2014,128(1):99–109.
- [34] TANG R, LUO M, LI J, et al. Relationships between vasomotor symptoms and mood in midlife urban chinese women: observations in a prospective study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2020,105(11):3437–3448.
- [35] COON E A, LOW P A. Thermoregulation in Parkinson disease [J]. *Handb Clin Neurol*,2018,157:715–725.
- [36] BENARROCH E E. Thermoregulation: recent concepts and remaining questions [J]. *Neurology*,2007,69(12):1293–1297.
- [37] ROMANOVSKY A A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2007,292(1):R37–R46.
- [38] YAVASOGLU N G, COMOGLU S S. The effect of subthalamic deep brain stimulation on autonomic dysfunction in Parkinson's disease: clinical and electrophysiological evaluation [J]. *Neurol Res*,2021,43(11):894–899.
- [39] CERAVOLO R, COSSU G, BANDETTINI DI POGGIO M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: evidence from a multicenter study [J]. *Mov Disord*,2013,28(10):1391–1397.
- [40] TOTH C, BROWN M S, FURTADO S, et al. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*,2008,23(13):1850–1859.
- [41] RZANY B, BECHARA F G, FEISE K, et al. Update of the SI guidelines on the definition and treatment of primary hyperhidrosis [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*,2018,16(7):945–952.
- [42] NAUMANN M, SO Y, ARGOFF C E, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence – based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology [J]. *Neurology*,2008,70(19):1707–1714.
- [43] MITCHELL S D, SIDIROPOULOS C. Therapeutic applications of botulinum neurotoxin for autonomic symptoms in Parkinson's disease: an updated review [J]. *Toxins (Basel)*,2021,13(3):226.
- [44] BJERKNES S, SKOGSEID I M, HAUGE T J, et al. Subthalamic deep brain stimulation improves sleep and excessive sweating in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*,2020,6(1):1–7.
- [45] CHU C, HE N, ZELJIC et al. Subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease induce distinct brain topological reconstruction [J]. *Neuroimage*,2022,255:119196.
- [46] NOZAKI T, SUGIYAMA K, ASAKAWA T, et al. Increased anteroventral striatal dopamine transporter and motor recovery after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *J Neurosurg*,2021,1(31):1–11.
- [47] REICH M M, HSU J, FERGUSON M, et al. A brain network for deep brain stimulation induced cognitive decline in Parkinson's disease [J]. *Brain*,2022,145(4):1410–1421.
- [48] CHRISTINE C W, RICHARDSON R M, VAN LAAR A D, et al. Safety of AADC gene therapy for moderately advanced Parkinson disease: three – year outcomes from the PD – 1101 trial [J]. *Neurology*,2022,98(1):e40–e50.
- [49] MA X, WANG Q, YUAN W, et al. Electroacupuncture alleviates neuroinflammation and motor dysfunction by regulating intestinal barrier function in a mouse model of Parkinson disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*,2021,80(9):844–855.

(2022 – 03 – 28 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)