

## 帕金森病非运动症状的运动治疗研究进展

尹苗苗 张玥 于洋 巫嘉陵

帕金森病(Parkinson's disease)的非运动症状包括情绪障碍、睡眠障碍、认知功能障碍、嗅觉减退、便秘、疼痛等<sup>[1]</sup>。非运动症状在疾病早期出现,且存在于疾病的全程,显著影响帕金森病患者的生活质量。研究证实,康复治疗,特别是运动治疗,可以有效改善帕金森病患者运动障碍、平衡障碍、冻结步态等运动症状<sup>[2-3]</sup>。近年来,帕金森病患者非运动症状的运动治疗逐渐受到重视,本文就帕金森病患者非运动症状的运动治疗研究进展综述如下。

### 运动治疗与帕金森病患者的情绪障碍

帕金森病患者常常伴发情绪障碍,包括焦虑、抑郁等。帕金森病患者出现重度抑郁的比例为 20%~40%<sup>[3]</sup>,发生焦虑的比例约 40%<sup>[4]</sup>。抑郁往往影响患者的日常生活和社会交流,且增加致残率、跌倒风险和照料者的负担。有学者发现抑郁可以预测帕金森病患者 10 年的病死率。除广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、社交恐惧症外,帕金森病患者的焦虑与姿势平衡控制障碍有关,包括因步态冻结害怕去拥挤的地方或害怕跌倒等引起的焦虑<sup>[4]</sup>。焦虑在很大程度上比抑郁更影响患者的生活质量,即使运动症状已经得到控制后仍还有焦虑<sup>[4]</sup>。然而帕金森病患者的情绪障碍在临床工作中往往不被重视,缺乏有效的治疗方法。迄今药物治疗对帕金森病情绪障碍效果不佳且疗效不稳定,可能导致诸多不良反应。目前对于帕金森病患者情绪障碍的临床管理仍然不足。

运动治疗可显著改善一般人群和老年人的情绪症状,但在帕金森病研究中很少把情绪问题作为一项观察指标。Wu 等<sup>[5]</sup>对 11 项研究包括 342 例帕金森病患者进行 17 种体育活动干预,结果显示有氧运动训练能显著提高患者统一帕金森氏病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)第 3 部分评分、生活质量方面的得分,降低贝克抑郁量表评分,改善患者的运动和非运动症状。Park 等<sup>[6]</sup>对 31 例帕金森病患者进行每周 3 次,每次 60 min 的耐力训练联合肌肉力量训练,早期干预组(48 周运动干预)与晚期干预组(后 24 周运动干预)相比,患者贝克抑郁量表评分降低、抑郁症状好转。Uc 等<sup>[7]</sup>研究显示,49 例 Hoehn-Yahr 分期 I/II 期帕金森病患者在社区环境中进行为期 6 个月的有氧步行训练(强度为最大心率的 70%~80%,每次 45 min,3 次/周),有助于改善轻中度帕金森病患者的心肺适应能力、运动功能、疲劳、情绪和生活质量。Dastipour 等<sup>[8]</sup>对 11 例早中期的帕金森病患者进行为期 4 周运动训练,5 例完成联合训练(有氧运动和上肢力量训练,每次 60 min,4 次/周),6 例完成励-协夫曼运动治疗(以运动为基础的行为治疗,

侧重于增加运动幅度),结果显示,2 组患者的 UPDRS 评分、贝克抑郁量表、改良疲劳量表评分差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明联合运动不仅可以改善帕金森病患者的运动功能,而且还可以改善帕金森病患者的非运动症状。也有研究显示,3 种不同运动训练方式,即高强度运动跑台训练(70%~80%心率储备)、低强度运动跑台训练(40%~50%心率储备)及抗阻训练,均可提高帕金森病患者的步速、肌肉力量,并改善运动症状,但对帕金森病患者的非运动症状包括抑郁、疲劳、生活质量等的改善并不显著<sup>[9]</sup>。上述研究表明,运动治疗可能对帕金森病的情绪障碍有一定作用,但研究结果不尽一致,尚待高质量临床研究进一步证实。

### 运动治疗与帕金森病患者的认知功能障碍

与情绪障碍一样,认知功能障碍在帕金森病中很常见且具有异质性,并与其它非运动症状同时出现,严重影响患者的生活质量。高达 57%的帕金森病患者在诊断后的 3~5 年内出现认知功能障碍,包括视空间障碍、执行功能障碍、记忆和言语障碍等<sup>[10]</sup>。帕金森病患者执行功能障碍常出现最早,被认为与额叶-纹状体区多巴胺功能障碍相关,随着认知功能进一步下降,出现记忆障碍和视空间能力障碍,可能与皮质路易小体形成和胆碱能缺乏有关<sup>[11]</sup>。相比抑郁等情绪障碍,认知功能障碍更严重影响患者的生活质量,因此,在疾病早期出现认知功能障碍时,需要认知功能康复的介入。

研究表明,有氧运动训练有助于提高帕金森病患者的执行功能。Cruise 等<sup>[12]</sup>对 15 例帕金森病患者进行 12 周、每周 2 次的有氧运动和力量训练的组合训练,结果显示,与 13 例非运动组帕金森病患者相比,运动组额叶执行功能(空间工作记忆、言语流畅性、相对空间和模式识别记忆)显著改善。有研究显示,骑脚踏车训练可以改善帕金森病患者认知功能<sup>[13]</sup>。Tabak 等<sup>[14]</sup>的病例报道显示,1 例帕金森病痴呆和 1 例帕金森病合并轻度认知功能障碍患者,8 周的脚踏车训练(开始强度为最大心率的 50%,逐渐增加直到最大心率的 75%,每周 3 次,每次 20~40 min),可以改善 2 例帕金森病患者的工作记忆、执行和言语功能。究其原因,可能与有氧运动促进生长因子释放、血管再生或增加脑灌注有关,具体机制尚待进一步研究。影像学研究证实,在健康的老年人中,相对于非有氧运动组,6 个月的有氧运动训练可以增大脑灰质和白质的体积,尤其是与执行功能相关的前额皮质区<sup>[15]</sup>。值得注意的是,帕金森病患者会出现前额叶萎缩和执行功能障碍,甚至在疾病的早期阶段。近年来的研究证据表明,渐进性抗阻训练可以改善帕金森病患者的工作记忆和注意力<sup>[16]</sup>。David 等<sup>[16]</sup>对 38 例早中期的帕金森病患者进行为期 24 个月的运动训练(每周 2 次,每次 60~90 min),18 例完成伸展、平衡和非渐进强化运动训练,20 例完成渐进抗阻训练,结果显示,24 个月后渐进抗阻训练组在数字广度测验、

Stroop 色词测验、简单注意力测试方面均较训练前显著提高。以上研究表明,有氧运动和抗阻训练可以改善帕金森病患者的认知功能,但仍然需要进行更大、更好的对照研究来证实运动干预对帕金森病患者的认知效应。

### 运动治疗与帕金森病患者睡眠障碍

帕金森病患者的睡眠障碍极为常见,患者存在睡眠障碍,包括失眠、白天过度嗜睡、快速动眼期睡眠行为障碍及不宁腿综合征<sup>[17]</sup>。此外,帕金森病的睡眠障碍可以加重情绪和认知功能障碍,可能与疾病本身神经退行性改变有关<sup>[17]</sup>。目前认为,帕金森病的病理改变先从脑干损伤开始,特定的核团(如蓝斑核、脑桥核)受损,导致参与觉醒与睡眠的神经递质(如去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺、GABA、乙酰胆碱)改变,出现睡眠障碍<sup>[10]</sup>。

研究显示,运动治疗可以改善帕金森病患者的睡眠质量,提高生活质量。Nascimento 等<sup>[18]</sup>的研究显示,经 6 个月的多模式运动训练(肌肉力量训练+运动协调训练+有氧体适能训练,每周 3 次,每次 60 min),17 例轻度至中度帕金森病患者的睡眠质量得到改善。该研究中的睡眠调查问卷包括失眠和日间嗜睡,结果只有总分用于数据分析,所以不能确定运动训练是否单独影响失眠或白天嗜睡。Rodrigues 等<sup>[19]</sup>对 20 例 Hoehn-Yahr 分期 I ~ III 期的帕金森病患者进行 12 周有氧训练和抗阻训练(每次 75 min,每周 3 次),结果显示,帕金森病患者的生活质量、运动功能和睡眠质量均得到改善。然而,需要进一步的研究(包括主观和客观的睡眠结果测量)来阐明运动训练对帕金森病患者睡眠障碍的潜在影响。

### 运动治疗改善帕金森病患者非运动症状的机制

下丘脑和边缘区的多巴胺能功能紊乱可能与帕金森病患者的情绪障碍、认知功能障碍和睡眠障碍有关<sup>[10]</sup>。运动治疗可以通过多巴胺能机制改善这些非运动症状。运动治疗可以调节帕金森病患者多巴胺能和谷氨酸能神经传递,进而降低基底神经节的兴奋性,改善非运动症状<sup>[3]</sup>。动物实验显示,与不运动大鼠组相比,6 周跑台训练可以增加大鼠黑质致密部多巴胺合成,减少多巴胺能神经元抑制<sup>[20]</sup>。临床研究显示,8 周有氧跑台运动(强度为最大心率的 75%,每周 3 次,每次 60 min),通过增加多巴胺释放和多巴胺 D2 受体表达而使多巴胺信号增强,改善帕金森病患者的姿势控制<sup>[21]</sup>。该研究并未显示有氧运动对非运动症状的结果,但是姿势控制改善与控制焦虑潜在相关。运动治疗除对多巴胺能的影响外,还可能对非多巴胺能神经递质起作用,包括 5-羟色胺、去甲肾上腺素和  $\gamma$ -氨基丁酸,这些神经递质与抑郁、焦虑和睡眠障碍有关<sup>[3,10]</sup>。研究发现,每周 5 d、连续 10 周的游泳训练可以提高帕金森病大鼠海马组织 5-羟色胺和去甲肾上腺素水平<sup>[22]</sup>。临床研究显示,功率自行车训练(强度为最大心率的 70%,每周 3 次,每次 30 min,共 7 周)可以改善抑郁症状、降低血 5-羟色胺水平,这种效应类似于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的效果<sup>[23]</sup>。以上研究表明,运动治疗可以增加大脑中 5-羟色胺和去甲肾上腺素等非多巴胺能系统的水平,这可能会对情绪、认知和睡眠产生积极影响。如帕金森病患者的认知功能障碍和睡眠障碍通常对多巴胺治疗无效,提示这些症状可能通过非多巴胺能机制调控,而帕金森病患者的焦虑与多种神

经递质系统的功能障碍有关,包括去甲肾上腺素和 5-羟色胺,其代谢异常早于多巴胺耗竭<sup>[10]</sup>。提示有氧运动可以作用于这些非多巴胺能系统,改善早期非运动性症状。

运动治疗改善非运动症状的机制,特别是改善认知功能的机制,可能与脑结构和功能的改变及脑源性生长因子的增殖有关。高强度有氧训练可以提高老年人执行功能和空间记忆力、延缓认知功能下降,这与背外侧前额叶皮层灰质体积增加有关,而帕金森病患者在疾病的早期可出现前额叶的萎缩<sup>[24]</sup>。影像学研究采用正电子发射断层成像技术对帕金森病患者进行研究,更直观地证明了背外侧前额叶功能障碍可以导致注意力缺陷、转移困难<sup>[25]</sup>。经过 1 年有氧运动(每周 3 次,每次 40 min),健康老年人额颞叶白质纤维连接增强、短时记忆改善,这可能与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、相关胰岛素样生长因子-1 和血管内皮生长因子表达上调有关<sup>[26]</sup>。BDNF 除具有调节神经元发生、树突生长等基本作用外,还可通过调节突触可塑性影响认知功能。动物实验发现,4 周跑台训练(每周 5 次,每次 30 min)可以提高大鼠纹状体 BDNF 水平,进而改善注意缺陷大鼠的运动症状并延缓病情进展,还可提高大鼠海马的 BDNF 水平<sup>[27]</sup>。Frazzitta 等<sup>[28-29]</sup>研究发现,28 d 的有氧跑台运动(60%心率储备)提高了早期帕金森病患者的 UPDRS 评分、Berg 评分及 6 min 步行能力,改善了患者的平衡和步态且提高了患者的血 BDNF 水平,且 2 年的随访还发现,有氧运动延缓了患者运动症状的进展。总之,运动治疗可以增加帕金森病患者脑源性生长因子的生成,促进灰质和白质的变化,尤其是前额叶区,从而改善认知功能。

研究证实,渐进性抗阻训练可以改善帕金森病患者的力量和运动症状、认知功能<sup>[16,30-31]</sup>。未来的研究应观察抗阻训练对帕金森病非运动症状的作用,特别是认知功能。这可能与同型半胱氨酸水平降低、胰岛素样生长因子 1 水平增加有关<sup>[30]</sup>。同时,抗阻训练可以促进神经驱动和中枢神经改变,进而提高运动能力<sup>[31]</sup>。从功能神经影像学研究,抗阻训练也可以促进在皮层和基底神经节的功能可塑性,虽然所有这些潜在的机制需要进一步研究<sup>[30]</sup>。以上研究表明,运动治疗对帕金森病患者具有潜在的神经保护和神经修复作用,进而改善患者的非运动症状。然而目前关于运动改善帕金森病症状的研究主要是大量的动物实验研究和很少量的临床试验,尚待大样本、高质量临床研究进一步证实。

### 总结

目前,帕金森病的情绪、认知和睡眠症状管理方面的研究仍然有限,而且这些症状常常是并存的。随着对非运动症状病因和临床表现认识的增加,寻找有效的治疗方法是必要的。值得注意的是,早期运动训练的运动方式、强度、运动介入及持续时间对帕金森病非运动症状的影响仍是未知的,需要进一步的研究。

运动治疗在帕金森病中提供了一种有效可行的治疗方法,其成本低、不良反应最小,并能产生与情绪、认知和睡眠等有关的益处,特别是在疾病的早期阶段。目前帕金森病的康复研究主要集中在运动症状上,在很大程度上没有考虑其改善非运动症状的潜力。未来的研究应该包括各种非运动症状结果的检测,系统地检查康复训练对这些症状的影响。

## 参 考 文 献

- [1] Kadastik-Eerme L, Rosenthal M, Paju T, et al. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study focusing on non-motor symptoms[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2015, 13: 83. DOI: 10.1186/s12955-015-0281-x.
- [2] Canning CG, Sherrington C, Lord SR, et al. Exercise for falls prevention in Parkinson disease: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2015, 84(3): 304-312. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001155.
- [3] LaHue SC, Comella CL, Tanner CM. The best medicine? The influence of physical activity and inactivity on Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10): 1444-1454. DOI: 10.1002/mds.26728.
- [4] Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(9): 1333-1338. DOI: 10.1002/mds.22611.
- [5] Wu PL, Lee M, Huang TT. Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181515. DOI: 10.1371/journal.pone.0181515.
- [6] Park A, Zid D, Russell J, et al. Effects of a formal exercise program on Parkinson's disease: a pilot study using a delayed start design[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(1): 106-111. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.003.
- [7] Uc EY, Doerschug KC, Magnotta V, et al. Phase I/II randomized trial of aerobic exercise in Parkinson disease in a community setting[J]. *Neurology*, 2014, 83(5): 413-425. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000644.
- [8] Dastipour K, Johnson E, Kani C, et al. Effect of exercise on motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2015, 2015: 586378. DOI: 10.1155/2015/586378.
- [9] Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2): 183-190. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.646.
- [10] Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, et al. The therapeutic potential of exercise to improve mood, cognition, and sleep in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(1): 23-38. DOI: 10.1002/mds.26484.
- [11] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis[J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(2): 79-92. DOI: 10.1159/000341998.
- [12] Cruise KE, Bucks RS, Loftus AM, et al. Exercise and Parkinson's: benefits for cognition and quality of life[J]. *Acta Neurol Scand*, 2011, 123(1): 13-19. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01338.x.
- [13] Nocera JR, Altmann LJ, Sapienza C, et al. Can exercise improve language and cognition in Parkinson's disease: a case report[J]. *Neurocase*, 2010, 16(4): 301-306. DOI: 10.1080/13554790903559663.
- [14] Tabak R, Aquije G, Fisher BE. Aerobic exercise to improve executive function in Parkinson disease: a case series[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2013, 37(2): 58-64. DOI: 10.1097/NPT.0b013e31829219bc.
- [15] Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(11): 1166-1170.
- [16] David FJ, Robichaud JA, Leurgans SE, et al. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1657-1663. DOI: 10.1002/mds.26291.
- [17] Neikrug AB, Maglione JE, Liu L, et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(11): 1119-1129. DOI: 10.5664/jcsm.3148.
- [18] Nascimento CM, Ayan C, Cancela JM, et al. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14(2): 259-266. DOI: 10.1111/ggi.12082.
- [19] Rodrigues de Paula F, Teixeira-Salmela LF, Coelho de Moraes Faria CD, et al. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(8): 1073-1077. DOI: 10.1002/mds.20763.
- [20] Foley TE, Fleshner M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue[J]. *Neuromolecular Med*, 2008, 10(2): 67-80. DOI: 10.1007/s12017-008-8032-3.
- [21] Fisher BE, Li Q, Nacca A, et al. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease[J]. *Neuroreport*, 2013, 24(10): 509-514. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328361dc13.
- [22] He SB, Tang WG, Tang WJ, et al. Exercise intervention may prevent depression[J]. *Int J Sports Med*, 2012, 33(7): 525-530. DOI: 10.1055/s-0032-1306325.
- [23] Wipfli B, Landers D, Nagoshi C, et al. An examination of serotonin and psychological variables in the relationship between exercise and mental health[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2011, 21(3): 474-481. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.01049.x.
- [24] Weinstein AM, Voss MW, Prakash RS, et al. The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(5): 811-819. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.11.008.
- [25] Sawada Y, Nishio Y, Suzuki K, et al. Attentional set-shifting deficit in Parkinson's disease is associated with prefrontal dysfunction: an FDG-PET study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38498. DOI: 10.1371/journal.pone.0038498.
- [26] Voss MW, Heo S, Prakash RS, et al. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(11): 2972-2985. DOI: 10.1002/hbm.22119.
- [27] Rhodes JS, Gammie SC, Garland T. Neurobiology of mice selected for high voluntary wheel-running activity[J]. *Integr Com Biol*, 2005, 45(3): 438-455. DOI: 10.1093/icb/45.3.438.
- [28] Frazzitta G, Maestri R, Ghilardi MF, et al. Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in Parkinsonian patients: a randomized study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(2): 163-168. DOI: 10.1177/1545968313508474.
- [29] Frazzitta G, Maestri R, Bertotti G, et al. Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(2): 123-131. DOI: 10.1177/1545968314542981.
- [30] David FJ, Rafferty MR, Robichaud JA, et al. Progressive resistance exercise and Parkinson's disease: a review of potential mechanisms[J]. *Parkinsons Dis*, 2012, 2012: 124527. DOI: 10.1155/2012/124527.
- [31] Falvo MJ, Schilling BK, Earhart GM. Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(1): 1-11. DOI: 10.1002/mds.21690.