

· 临床研究 ·

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.03.014

早发型与晚发型帕金森病震颤特征比较

柳竹, 冯涛, 王雪梅, 王展, 杨雅琴, 马惠姿

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心神经变性病科, 北京市 100050

通讯作者: 马惠姿。E-mail: mahuizi1127@126.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81771367)

摘要

目的 探讨早发型帕金森病(YOPD)与晚发型帕金森病(LOPD)患者震颤的特征和急性左旋多巴冲击试验改善率的差异。

方法 2017 年 3 月至 9 月, 至少有一侧肢体存在静止性或姿势性震颤的帕金森病住院患者 70 例, 根据发病年龄分为 YOPD 组($n=23$)和 LOPD 组($n=47$), 行震颤分析和急性左旋多巴冲击试验, 分别检测患者静止、姿势及持物 1000 g 震颤的优势频率、振幅及震颤节律形式。

结果 YOPD 组较 LOPD 组年龄小($t=-2.423, P<0.01$), H-Y 分期病情较轻($\chi^2=4.604, P<0.05$), 病程早期(≤ 5 年)左旋多巴等效剂量较少($t=-2.119, P<0.05$)。静止性震颤频率 4~6 Hz 的患者数, YOPD 组多于 LOPD 组($\chi^2=3.896, P<0.05$)。LOPD 组强直与运动迟缓评分与病程呈正相关($r=0.34, P<0.05$), 而 YOPD 组无明显相关性。

结论 YOPD 多表现为经典帕金森震颤, 震颤分析可以帮助年轻震颤患者鉴别病因。YOPD 和 LOPD 均对左旋多巴反应有较好反应, YOPD 早期用量较少。

关键词 早发型帕金森病; 晚发型帕金森病; 震颤; 急性左旋多巴冲击试验; 震颤分析

Characteristics of Tremor in Young or Late Onset Parkinson's Disease

LIU Zhu, FENG Tao, WANG Xue-mei, WANG Zhan, YANG Ya-qin, MA Hui-zi

Center for Neurodegenerative Disease, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Correspondence to MA Hui-zi. E-mail: mahuizi1127@126.com

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81771367)

Abstract

Objective To compare the characteristics of tremor and improvement after acute levodopa challenge test in young onset Parkinson's disease (YOPD) and late onset Parkinson's disease (LOPD) with a cross-sectional study.

Methods From March to September, 2017, 70 Parkinson's disease inpatients with rest or postural tremor in at least one extremity were included, in which 23 patients were in YOPD group, and other 47 in LOPD group according to their ages of onset. They finished acute levodopa challenge test and were analyzed for dominant tremor frequency, amplitude and rhythm under resting state, posturing and holding 1000 grams state, respectively.

Results YOPD group was younger ($t=-2.423, P<0.01$) with lower Hoehn-Yahr stage ($\chi^2=4.604, P<0.05$), and needed less equivalent dose of levodopa at early stage (first five years) ($t=-2.119, P<0.05$). There was a bigger ratio of patients with rest tremor in frequency of four to six Hz in YOPD group than in LOPD group ($\chi^2=3.896, P<0.05$). Rigidity and bradykinesia scores of LOPD group positively correlated with the course of disease ($r=0.34, P<0.05$), while it was not found in YOPD group.

Conclusion Tremor expresses most in the classical way in YOPD patients, and tremor analysis could help to diagnose young adults. Both YOPD and LOPD patients get well in acute levodopa challenge test, while YOPD patients need less equivalent dose of levodopa at early stage.

Key words: young onset Parkinson's disease; late onset Parkinson's disease; tremor; acute levodopa challenge test; tremor analysis

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2018)03-0319-04

[本文著录格式] 柳竹, 冯涛, 王雪梅, 等. 早发型与晚发型帕金森病震颤特征比较[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(3): 319-322.

作者简介: 柳竹(1984-), 女, 汉族, 浙江湖州市人, 博士, 医师, 主要研究方向: 神经变性病。通讯作者: 马惠姿, 女, 硕士, 副主任医师。

CITED AS: Liu Z, Feng T, Wang XM, et al. Characteristics of tremor in young or late onset Parkinson's disease [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2018, 24(3): 319-322.

帕金森病存在明显临床异质性,如发病年龄、疾病进展速度、运动障碍的程度和类型等,因此可以分为不同亚型。1987 年 Quinn 等首先提出发病年龄在 21~40 岁典型特发性帕金森病为青年型帕金森病;发病年龄<21 岁的称为少年型帕金森病。近来多数文献将起病年龄 20~50 岁称为早发型帕金森病(young onset Parkinson's disease, YOPD),起病年龄>50 岁称为晚发型帕金森病(late onset Parkinson's disease, LOPD)^[1-2]。既往研究认为,YOPD 与 LOPD 不同,YOPD 对抗帕金森病药物,特别是左旋多巴治疗反应良好,疾病进展缓慢(平均可达 20 年以上)^[3],认知功能保留较好,但出现各种运动并发症的概率极高(92%),有 70% YOPD 出现异动^[4]。也有报道称,YOPD 出现的震颤多为姿势性或不规律性,而非帕金森病特有的静止性震颤^[5]。本研究探讨 YOPD 与 LOPD 患者的震颤部位、震颤方式、静止性震颤和姿势性震颤频率、振幅和震颤形式的异同,以及急性左旋多巴冲击试验改善率的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续观察 2017 年 3 月至 9 月本院神经内科住院的帕金森病患者 70 例,患者至少具有一侧上肢静止性或姿势性震颤,根据国际帕金森病和运动障碍学会(International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS)2015 年帕金森病临床诊断标准^[6-7]符合临床确诊帕金森病,排除继发性帕金森综合征、帕金森叠加征或多巴反应肌张力障碍。

将发病年龄≤50 岁的患者纳入 YOPD 组,>50 岁纳入 LOPD 组。

本研究已通过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审核。

1.2 评价方法

详细记录临床信息并填写调查问卷,内容包括性别、发病年龄、病程、现使用药物情况等。所有研究对象均由 2 名运动障碍专科医生测评 Hoehn-Yahr 分期、运动障碍疾病协会修订统一帕金森病评定量表(Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)及急性左旋多巴冲击试验,并由经过培训的专科医师行震颤分析。

1.2.1 运动障碍

采用 MDS-UPDRS 第Ⅲ部分(运动功能)。疾病严重程度依据 Hoehn-Yahr (H-Y)分期量表,将疾病分为 5 期,均在关期进行测量。

1.2.2 急性左旋多巴冲击试验

患者经心电图、肝肾功能、皮肤检查、眼压测定等排除禁忌症,签署知情同意书后,行该诊断试验。试验前 12 h 停用左旋多巴、复方多巴及其他抗帕金森病药物,试验前 72 h 停用多巴胺能受体激动剂。采用阶梯式给药方法予左旋多巴/苄丝肼(美多芭,上海罗氏制药公司),剂量依次为 50/12.5 mg、100/25 mg、150/37.5 mg、200/50 mg;如果小剂量即可达 30% 治疗有效率,则不再进行下一剂量,否则逐渐增加剂量,直至 1 片(200/50 mg)。晨起空腹服药,服药前予多潘立酮 10 mg 以减轻胃肠道不良反应。由 2 名未参加患者筛选的神经内科医生进行评定,采用 MDS-UPDRS 第Ⅲ部分评价服药前及服药后 1 h、2 h 和 3 h 临床改善率,计算最大改善率:

$$\text{最大改善率} = \frac{\text{服药前评分} - \text{服药后最低评分}}{\text{服药前基线评分}} \times 100\%$$

在试验过程中监测心率、血压等,记录不良反应。

1.2.3 震颤分析

应用 Nicolet EDX 十导联肌电图仪,包括 4 对肌电图表面电极和 2 个压阻加速计。肌电图放大器灵敏度 100 $\mu\text{V}/100 \text{ ms}$,低频滤波 10.0 Hz,高频滤波 1000.0 Hz。压阻加速计灵敏度 2.2 mV/g,低频滤波 0.5 Hz,高频滤波 30.0 Hz。

将 4 对表面电极的记录电极分别放置在患者双侧尺侧腕屈肌和尺侧腕伸肌肌腹上,参考电极放置在相应的肌腱上,2 个加速计分别放置在双侧手背第 3 掌骨远端距掌指关节 2 cm。采集患者 3 种状态下的数据。①静止状态:患者舒适地坐在有扶手的靠背椅上,双侧前臂和双手完全放松置于扶手上。②姿势状态:患者坐在靠背椅上,双手前平举,手腕伸直。③患者坐在靠背椅上,双手分别紧握质量 1000 g 重物,双前臂侧平举。每种状态记录 30 s。采用震颤分析软件 TRAS 系统对震颤进行数据分析。记录 3 种状态下震颤优势频率、震颤振幅及震颤节律形式。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用两独立样本 t 检

验。不符合正态分布计量资料用 $M(Q_1, Q_2)$ 表示, 采用两成组资料秩和检验。震颤部位、震颤形式、震颤特征发生频数分布行 χ^2 检验。病程与不同状态下震颤频率、振幅, 以及震颤评分、MDS-UPDRS 第Ⅲ部分强直与运动迟缓评分行 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 一般情况

YOPD 组 23 例, LOPD 组 47 例。YOPD 组较 LOPD 组明显年轻($P<0.01$), H-Y 分期疾病严重程度轻($P<0.05$)。两组间性别、病程、MDS-UPDRS 第Ⅲ部分评分和震颤评分均无显著性差异($P>0.05$)。见表 1。在病程早期(≤ 5 年), YOPD 组左旋多巴等效剂量少于 LOPD 组($P<0.05$), 中晚期(>5 年)无显著性差异($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般资料比较

项目	YOPD 组 (n=23)	LOPD 组 (n=47)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁)	47.22±11.79	65.68±6.96	-2.423	0.001
性别(男/女, n)	13/10	27/20	0.132	0.716
病程(年)	7.27±4.13	5.43±3.34	2.058	0.051
H-Y 分期	2.0(2.0, 2.13)	2.0(2.0, 3.0)	-4.604	0.043
MDS-UPDRS Ⅲ	45.48±25.09	36.90±19.16	1.791	0.100
震颤评分	8.91±6.69	7.22±6.21	0.975	0.312

表 2 两组不同病程左旋多巴等效剂量比较(mg)

组别	n	≤ 5 年	>5 年
YOPD 组	23	85.50±99.08	527.08±327.43
LOPD 组	47	412.00±300.36	589.63±279.33
t		-2.119	-0.566
P		0.032	0.572

2.2 震颤特征

YOPD 与 LOPD 均以上肢受累多见, 静止性震颤+姿势性震颤的混合性震颤多见, 在震颤部位和震颤类型上无显著性差异($P>0.05$), 静止性震颤和姿势性震颤的震颤形式无显著性差异($P>0.05$); 静止、姿势、和持物状态下, 震颤频率、振幅无显著性差异($P>0.05$)。YOPD 组静止性震颤频率在典型 4~6 Hz 的患者比例多于 LOPD 组($P<0.05$)。见表 3~表 5。

2.3 急性左旋多巴冲击试验治疗效果

两组予急性左旋多巴冲击试验, 震颤和 MDS-UPDRS 第Ⅲ部分最大改善率均无显著性差异($P>0.05$)。见表 6。

2.4 病程的影响

LOPD 组病程与强直与运动迟缓评分呈正相关($r=$

0.34, $P=0.02$)。LOPD 组各项指标均与病程无相关性($P>0.05$)。

表 3 两组震颤部位和震颤方式比较(n)

项目		YOPD 组 (n=23)	LOPD 组 (n=47)	χ^2	P
震颤侧	双侧	22	40	1.687	0.193
震颤部位	上肢	14	31	0.174	0.676
	下肢	9	27	2.074	0.150
	头	8	10	1.475	0.225
震颤类型	静止性	14	25	0.369	0.544
	姿势性	22	46	0.274	0.600

表 4 两组不同状态下震颤频率与振幅比较

状态	项目	YOPD 组 (n=23)	LOPD 组 (n=47)	t	P
静止	频率(Hz)	4.504±0.458	4.427±0.828	0.293	0.772
	振幅(μ V)	811.691±449.879	738.633±427.319	0.474	0.652
姿势	频率(Hz)	6.656±2.073	5.877±1.643	1.481	0.154
	振幅(μ V)	1197.584±1114.917	1036.126±794.595	0.598	0.551
持物	频率(Hz)	7.142±2.144	6.422±2.298	1.054	0.296
	振幅(μ V)	1339.388±960.837	1190.684±789.466	0.563	0.584

表 5 两组静止性震颤和姿势性震颤中震颤形式比较(n)

震颤类型	震颤形式	YOPD 组 (n=23)	LOPD 组 (n=47)	χ^2	P
静止性震颤	同步	6	6	1.929	0.165
	交替	7	12	0.188	0.665
	非同步非交替	2	10	1.721	0.190
	4~6 Hz	13	15	3.896	0.048
	无震颤	8	18	0.082	0.775
姿势性震颤	同步	9	19	0.011	0.917
	交替	8	10	1.475	0.225
	非同步非交替	5	15	0.784	0.376
	4~6 Hz	11	18	0.578	0.447
	>6 Hz	8	13	0.373	0.541

表 6 两组予急性左旋多巴冲击试验改善率比较(%)

项目	YOPD 组 (n=23)	LOPD 组 (n=47)	Z	P
震颤改善率	45.00 (23.50, 71.53)	42.20 (25.00, 100.00)	2.072	0.067
MDS-UPDRS 改善率	36.30 (13.00, 55.60)	36.20 (20.00, 51.20)	1.145	0.252

3 讨论

帕金森病是中老年人常见的中枢神经系统变性疾病, 发病年龄通常为 50 岁以上, 多项研究证实, 帕金森病的发生发展与老年化密切相关^[8-9]。而 YOPD 则与遗传因素关系密切^[10-11]。提示 YOPD 与 LOPD 病因可

能不同。

YOPD 与 LOPD 临床表现也存在差异,如起病症状、多巴胺治疗反应、病程、认知障碍发生率等^[12]。LOPD 首发症状更典型,以震颤、强直、动作迟缓等混合症状起病多见,临床特点则集中于步态障碍^[13];而 YOPD 主要以不典型症状起病,如双侧肢体对称起病,对左旋多巴治疗效果好但易早期出现异动症,疾病进展更为缓慢等^[14]。本研究显示,在具有震颤症状患者中,YOPD 较 LOPD 患者年龄小,病情轻,相对良性,与既往非震颤患者的研究一致^[14]。

柏雪等^[5]总结,YOPD 起病特点为震颤发生率低,50%患者病初无震颤表现,50%患者自始至终均无震颤表现;震颤多为不典型的姿势性或不规律性。早期研究认为 YOPD 少见震颤,且多为姿势性震颤,震颤特点与典型帕金森病不同。但近年来也有研究认为^[15],以往 YOPD 研究中部分患者的震颤被误诊为特发性震颤,使 YOPD 诊断延误,震颤被低估。本研究显示,有震颤表现的 YOPD 患者中,静止性震颤并不少见,发病早期即可表现为经典的 5 Hz 左右静止性交替性震颤,且 YOPD 多见经典 4~6 Hz 交替震颤,有益于帕金森病的诊断。间接证实以往研究对因震颤就诊的中青年患者患有帕金森病的低估。

震颤分析可以提供震颤频率、震颤方式等信息。YOPD 虽发病年龄不同于典型帕金森病,却在病程早期即可有典型帕金森病震颤表现。我们认为,对于≤50 岁的青中年患者因震颤就诊,如有条件应行震颤分析检查,可以协助 YOPD 诊断。

急性左旋多巴冲击试验对判断和诊断帕金森病有重大作用^[6-7]。本研究显示,急性左旋多巴冲击试验同样有助于 YOPD 诊断。

本研究显示,有震颤的 YOPD 患者,病程早期左旋多巴等效剂量少于 LOPD,强直与运动迟缓评分不随病程进展而明显增高。根据中国帕金森病治疗指南^[16],不伴有认知功能障碍的 YOPD 患者早期多使用受体激动剂,LOPD 患者则一般首选复方左旋多巴治疗;受体激动剂对等的左旋多巴有效剂量较小,可能是早期 YOPD 左旋多巴等效剂量小于 LOPD 的原因。但在中晚期,YOPD 多巴胺能药物剂量增加,与 LOPD 差距缩小。也可能为有震颤表现 YOPD 较 LOPD 发展缓慢,相对良性,早期对多巴胺类药物反应良好,可在一段时间内维持较小剂量,剂末现象不明显。Pagano 等^[3]发现,LOPD 有更严重的运动和非运动症状,多巴胺源脑内示踪剂 DaTSCAN 显像多巴胺能神经元功能失调更明显,脑脊液中 α -突触核蛋白和

tau 蛋白减少更显著。临床病理也证实,发病年龄越晚,Lewy 体形成和分布越多,证实 LOPD 多巴胺能神经元损害更显著。另有研究发现,LOPD 患者神经系统退行性变较 YOPD 更快、更广泛,但具体机制仍不清楚^[13]。

总之,本研究发现,YOPD 多表现为经典帕金森震颤;震颤分析可以帮助年轻震颤患者鉴别病因。YOPD 对急性左旋多巴冲击试验有较好反应,可作为帕金森病的辅助诊疗手段。但本研究为横断面研究,且样本量较小,有待于更多大样本队列研究进一步探索 YOPD 震颤的表现特征。

[参考文献]

- [1] Arshad AR, Sulaiman SA, Saperi AA, et al. MicroRNAs and target genes as biomarkers for the diagnosis of early onset of Parkinson disease [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 352.
- [2] Mehanna R, Moore S, Hou JG, et al. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(5): 530-534.
- [3] Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, et al. Age at onset and Parkinson disease phenotype [J]. *Neurology*, 2016, 86(15): 1400-1407.
- [4] Ku S, Glass GA. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9): 1177-1182.
- [5] 柏雪,胡风云. 青年型帕金森病诊断与治疗[J]. *中国实用医刊*, 2013, 40(21): 89-90.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病的诊断标准(2016 年) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [7] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [8] Abdullah R, Basak I, Patil KS, et al. Parkinson's disease and age: The obvious but largely unexplored link [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 33-38.
- [9] Bobela W, Aebischer P, Schneider BL. Alpha-synuclein as a mediator in the interplay between aging and Parkinson's disease [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 2675-2700.
- [10] Huang Y, Wang G, Rowe D, et al. SNCA Gene, but Not MAPT, influences onset age of Parkinson's disease in Chinese and Australians [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 135674.
- [11] Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 499-504.
- [12] 冯涛,陈李. 早发型帕金森病及其基因研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(8): 729-731.
- [13] 李芳菲,冯涛. 早发型帕金森病研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(6): 663-664.
- [14] 万志荣,商梦晴,冯涛. 早发型帕金森病患者临床特征横断面调查分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(5): 409-431.
- [15] Rana AQ, Siddiqui I, Yousuf MS. Challenges in diagnosis of young onset Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 323(1-2): 113-116.
- [16] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版) [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428-433.

(收稿日期:2017-12-12 修回日期:2018-01-11)