



南方醫院
NAN FANG HOSPITAL

运动障碍性疾病

南方医科大学南方医院神经内科

瞿少刚

概述

运动障碍性疾病(movement disorders)

又称为锥体外系疾病(extrapyramidal diseases)

随意运动迟缓、不自主运动、肌张力异常和姿势步态障碍

肌力&感觉正常

病变部位主要为基底节(basal ganglia)

运动障碍疾病分类

➤ 肌张力增高-运动减少


- 帕金森病、多系统萎缩

➤ 肌张力降低-运动过多

- 亨廷顿病、舞蹈症、投掷症、肌阵挛

第一节 帕金森病

(Parkinson's Disease PD)



然而 当身患疾病 人生陷入低谷

帕金森病（Parkinson's Disease, PD）

全球第二位高发神经退行性疾病，慢性进行性运动障碍性疾病



邓小平



巴金



陈景润

◆ 静止性震颤

◆ 运动迟缓

◆ 肌强直

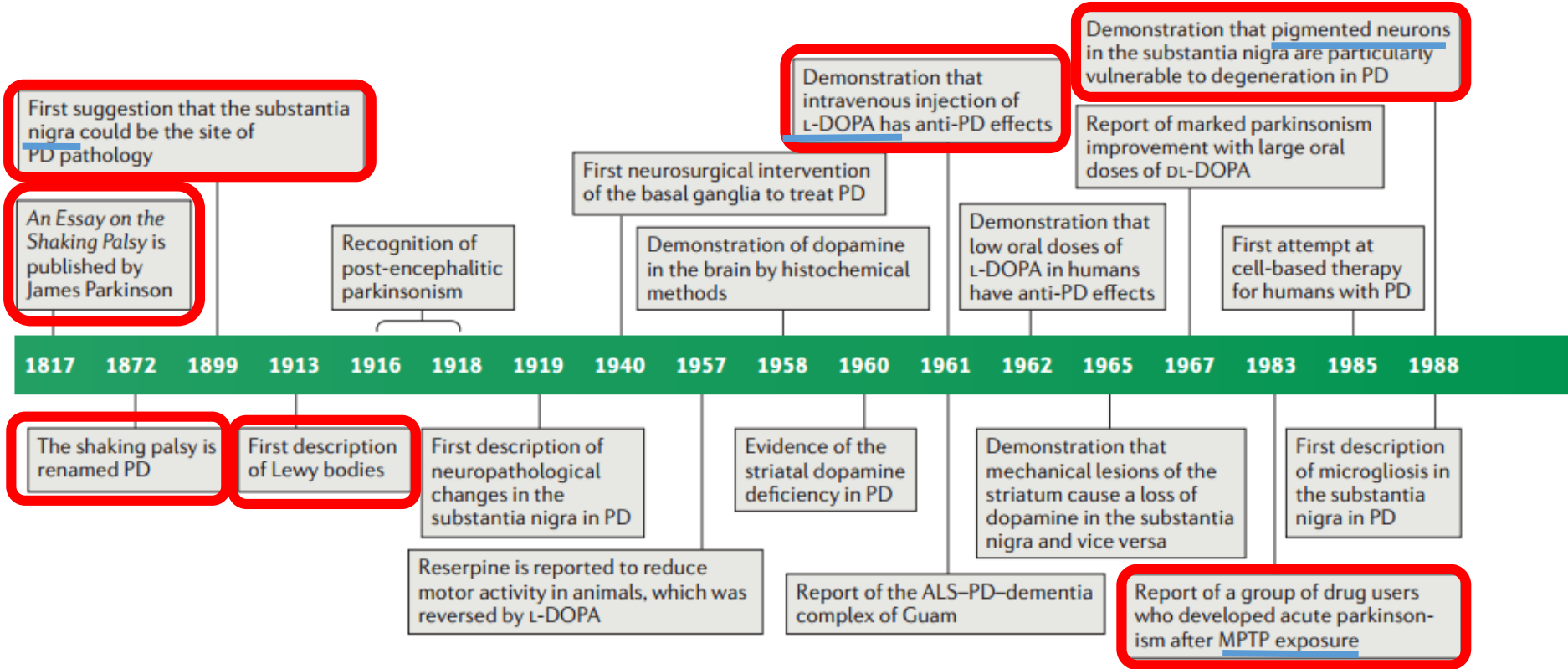
◆ 姿势步态异常

致残率高，严重威胁老年人身心健康

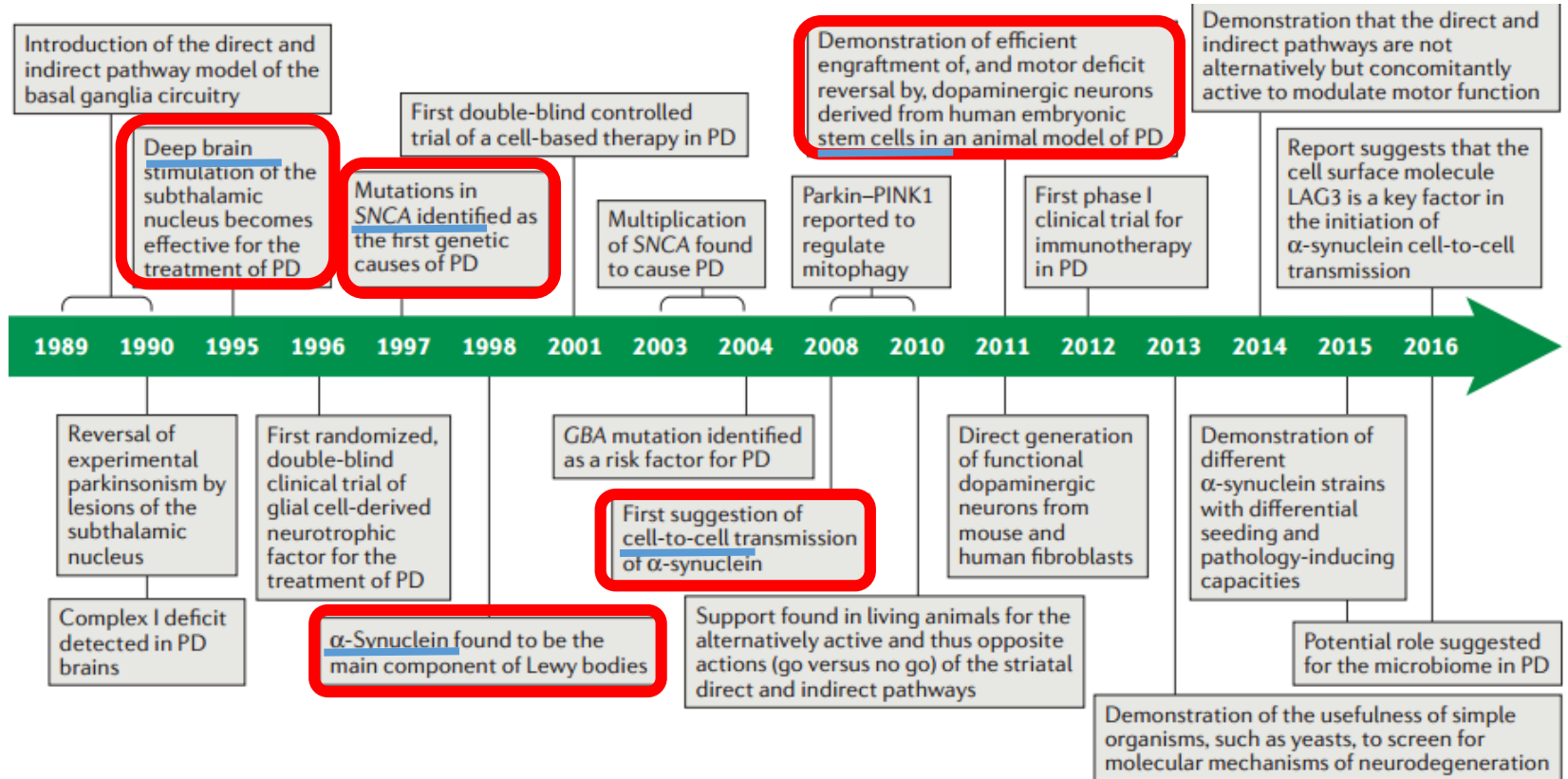
疾病简史

- 张从正，元朝，《儒门事亲》，“手足震掉，不能持物，抖擞之状如线引傀儡”
- 孙一奎，明朝，《赤水玄珠》，“壮年鲜有，中年以后乃有之，老年尤多” 震颤为主疾病
- Jame Parkinson: 1817, “伴随意肌力减弱的不随意性震颤” 作为一种独立的疾病，《震颤麻痹论》
- Jean Martin Charcot, 1872, 发现本病并无肌无力，改称帕金森病。

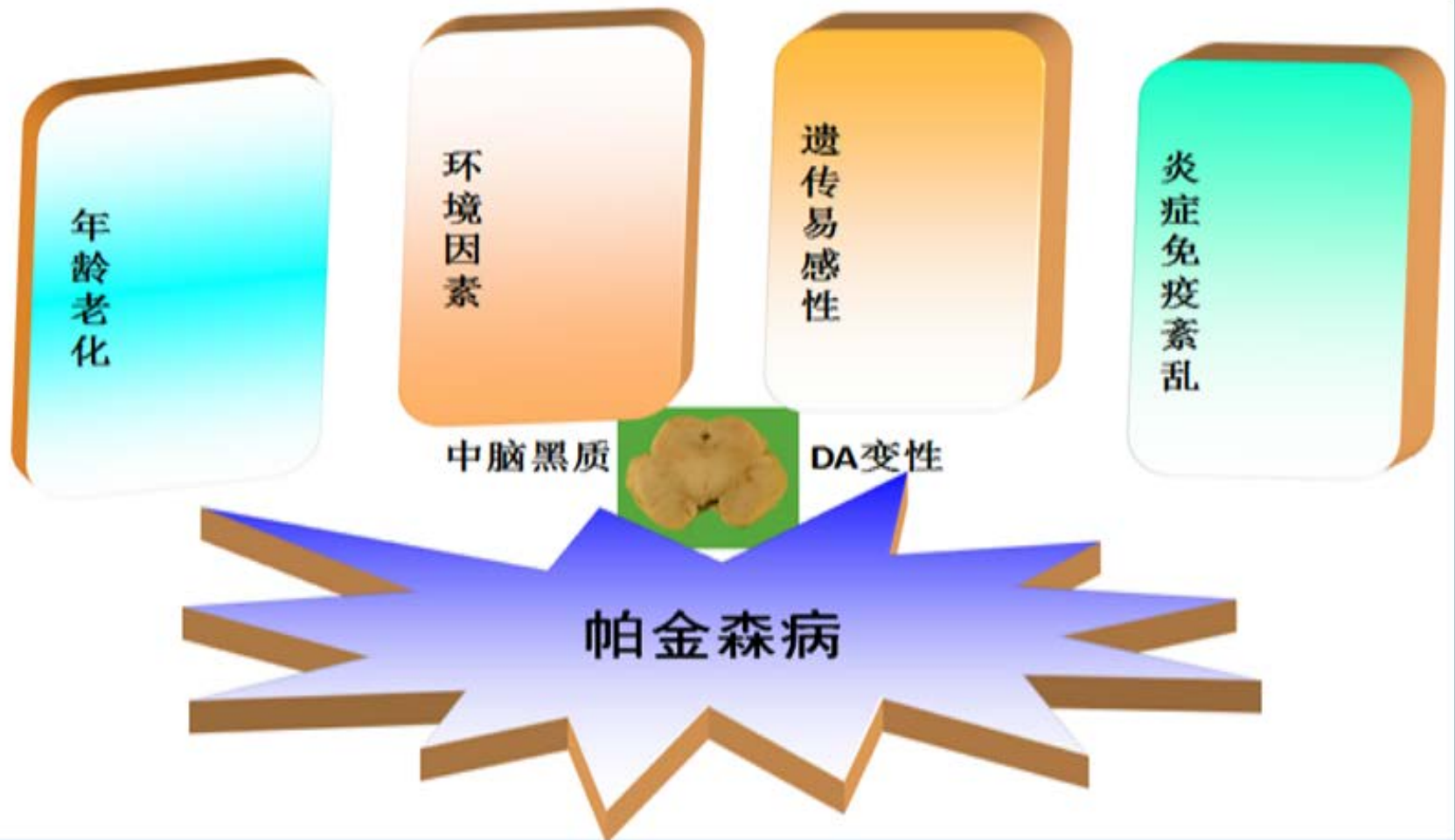
帕金森病的研究历程



帕金森病的研究历程



病因及发病机制



病因及发病机制

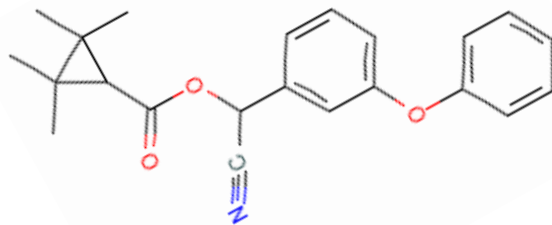
➤ 环境：

长期接触杀虫剂\除草剂\工业化学品与PD发病有关

PD模型：用嗜神经毒1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)可制备猴、小鼠PD模型

甲氰菊酯 (Fenpropathrin)

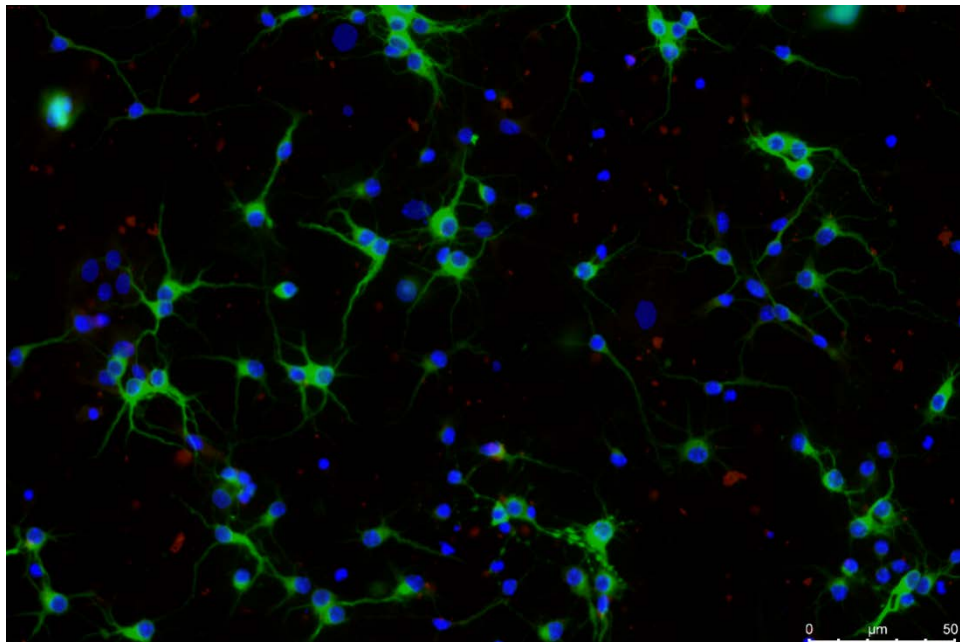
- 甲氰菊酯 (Fen) 代谢降解较快、对哺乳动物低毒
- 广泛使用的农用和家用杀虫剂



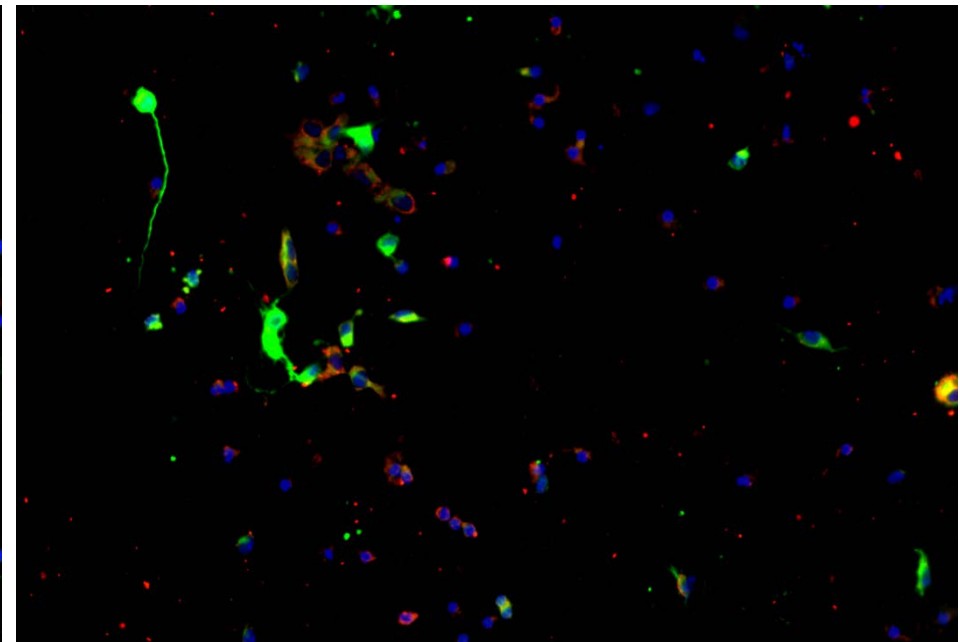
甲氰菊酯

甲氰菊酯处理后神经元细胞数明显减少，突触大量丢失

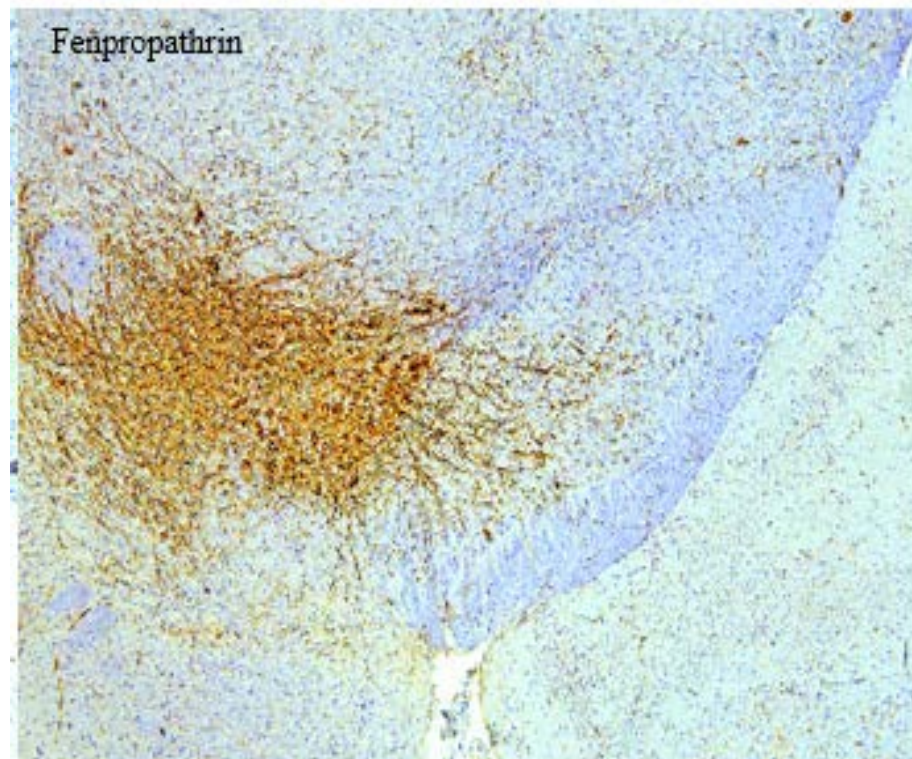
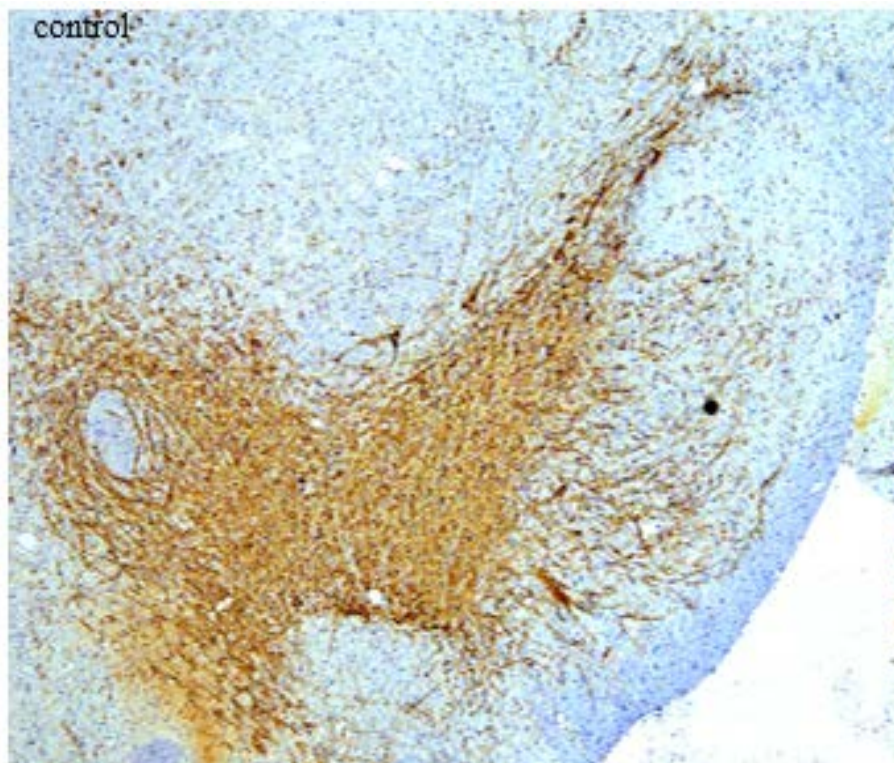
Control



Fen

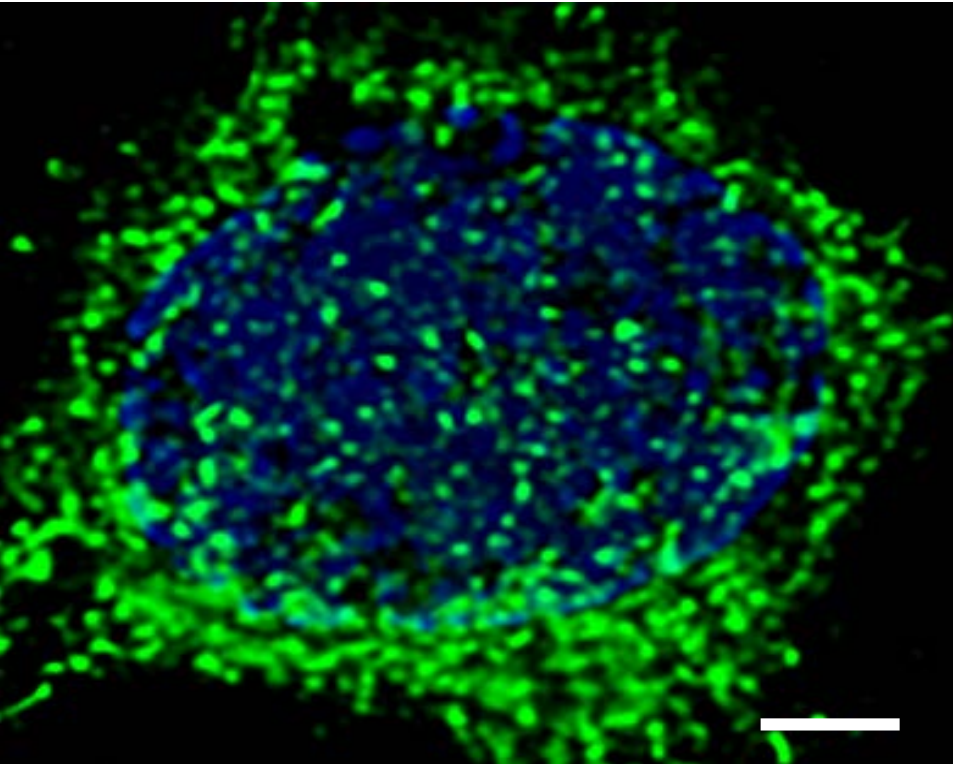


甲氰菊酯处理后小鼠黑质多巴胺能神经元减少

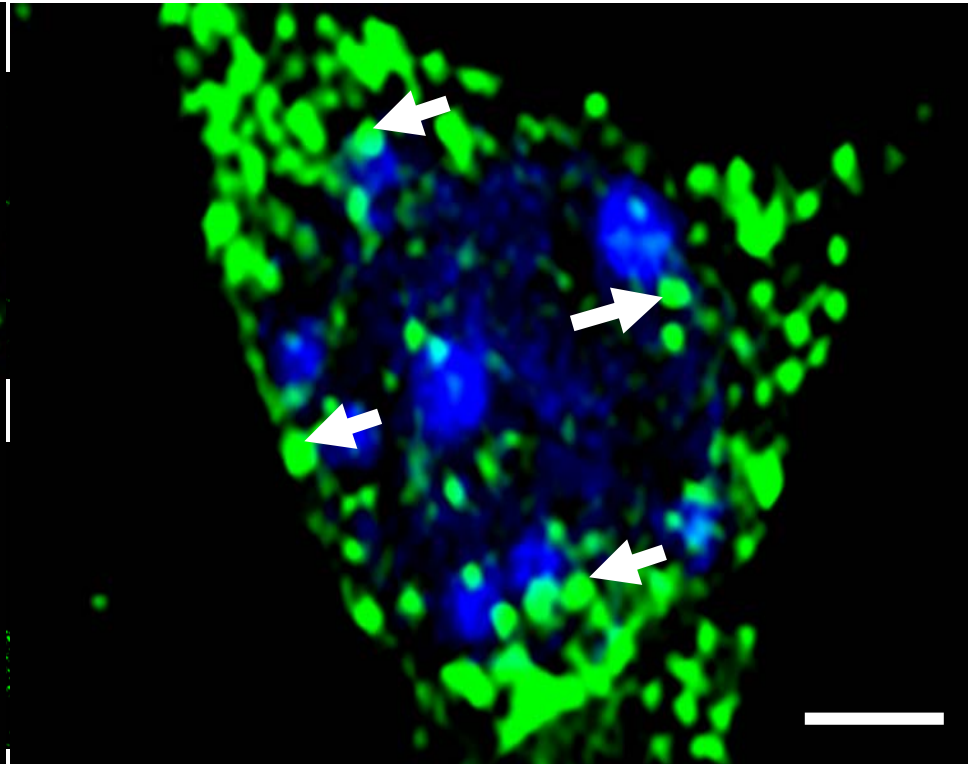


甲氰菊酯诱导线粒体形态异常改变

Control

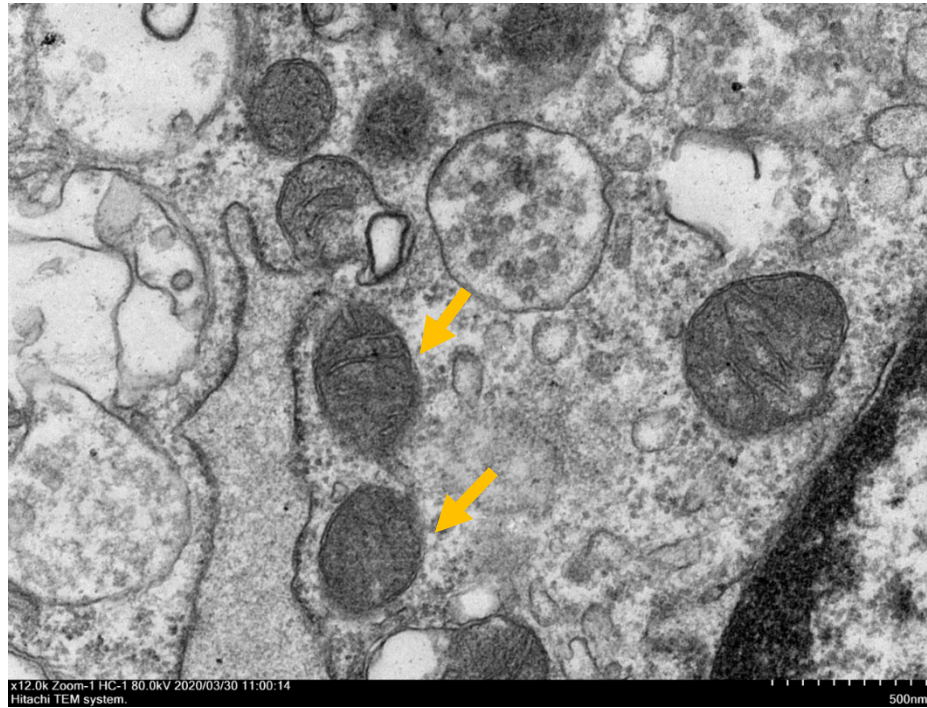


Fen



甲氰菊酯诱导线粒体形态异常改变

Control

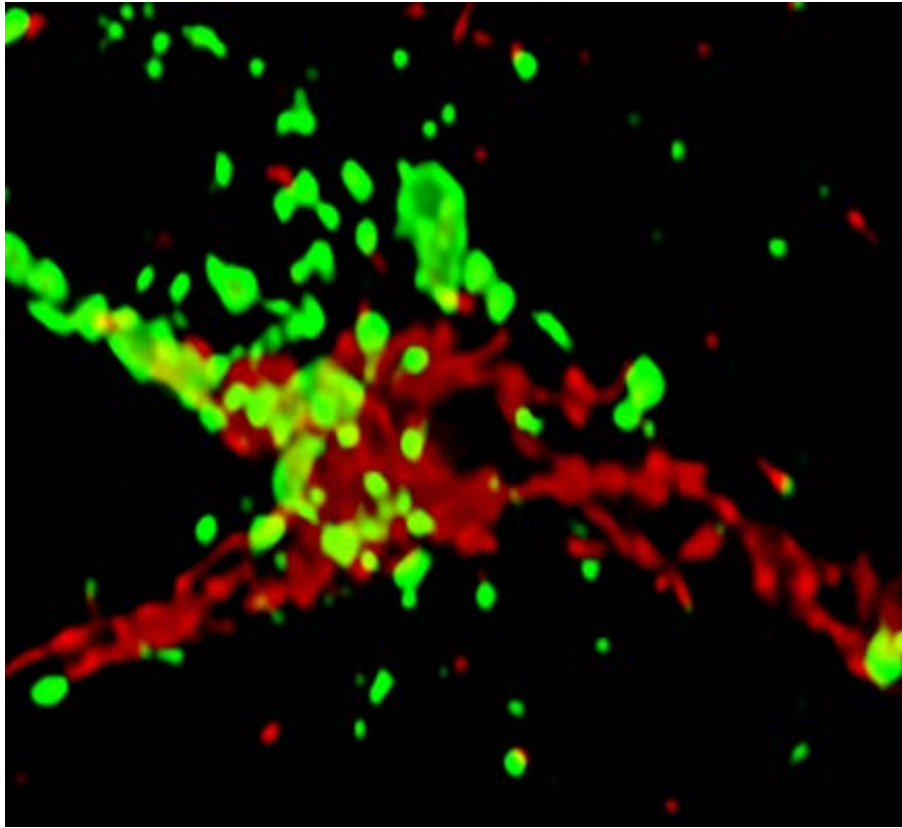


Fen

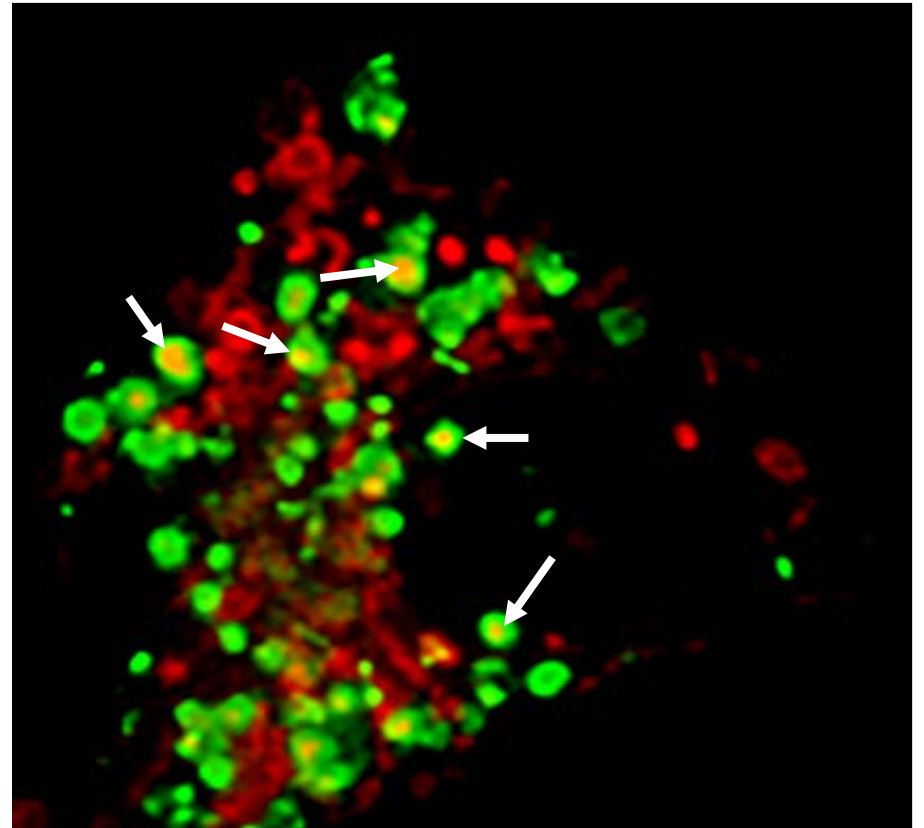


甲氰菊酯增强原代神经元的线粒体自噬

Control

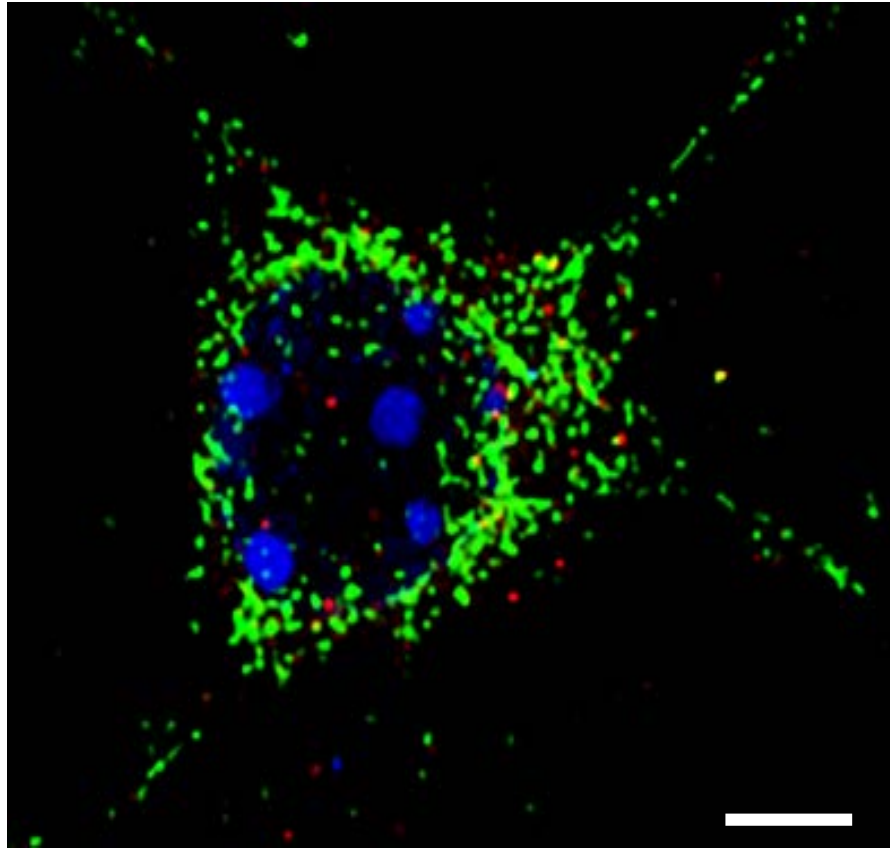


Fen

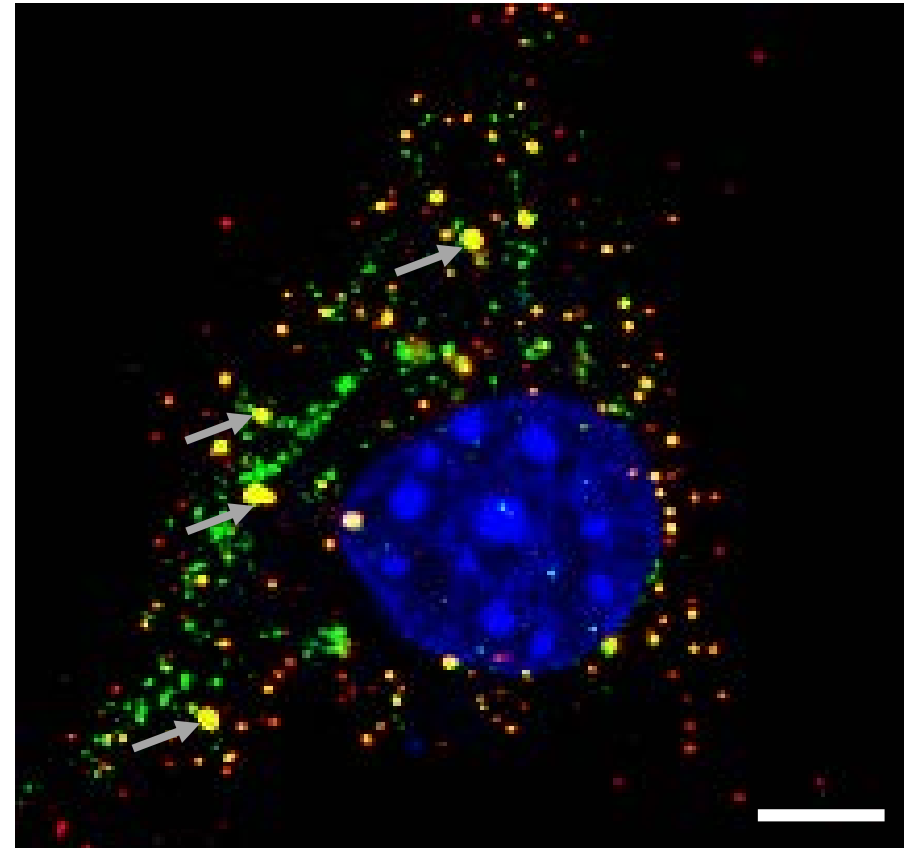


甲氰菊酯增强原代神经元的线粒体自噬

Control

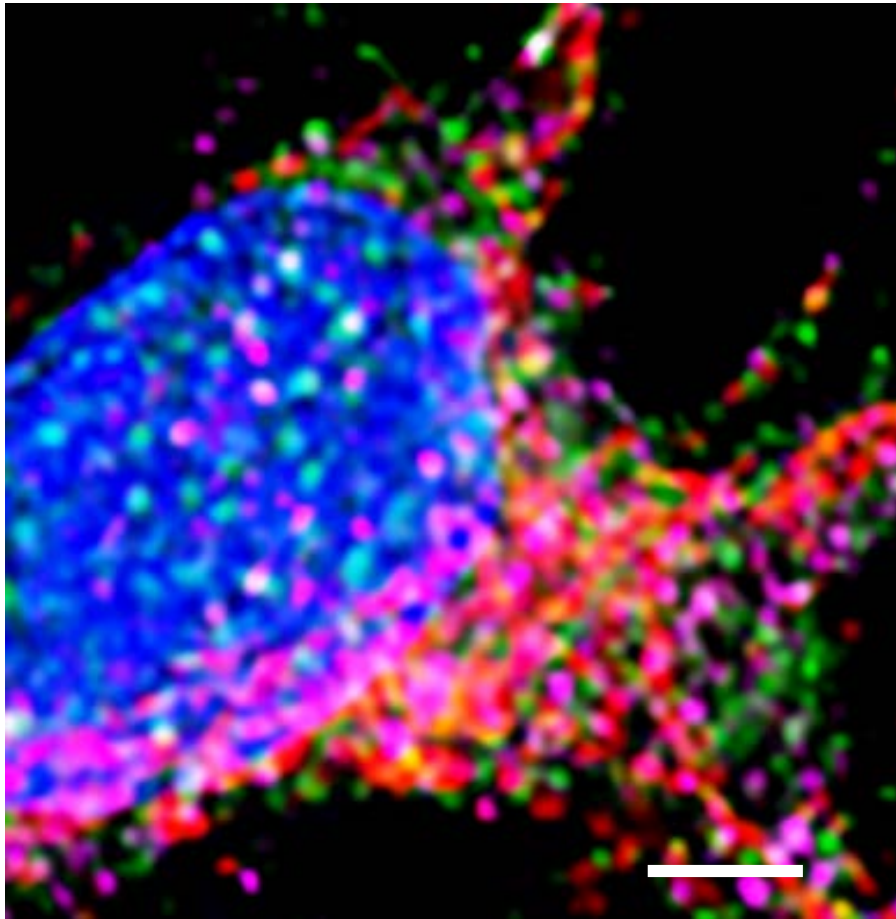


Fen

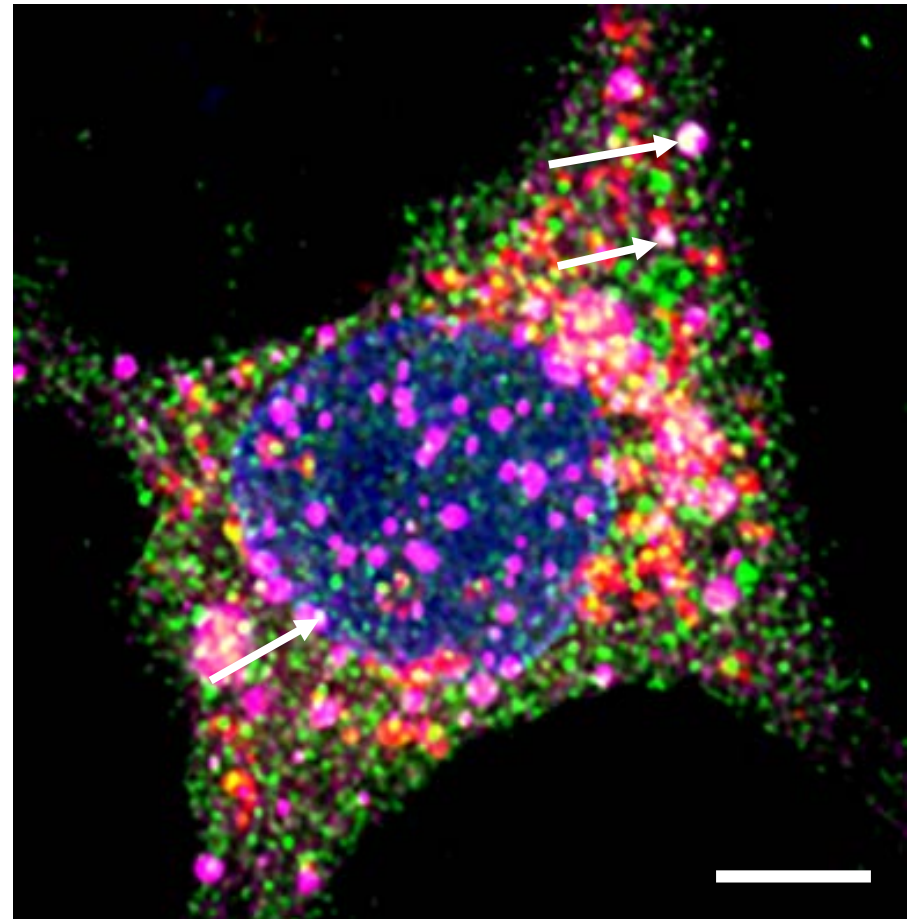


甲氰菊酯增强原代神经元的线粒体自噬

Control

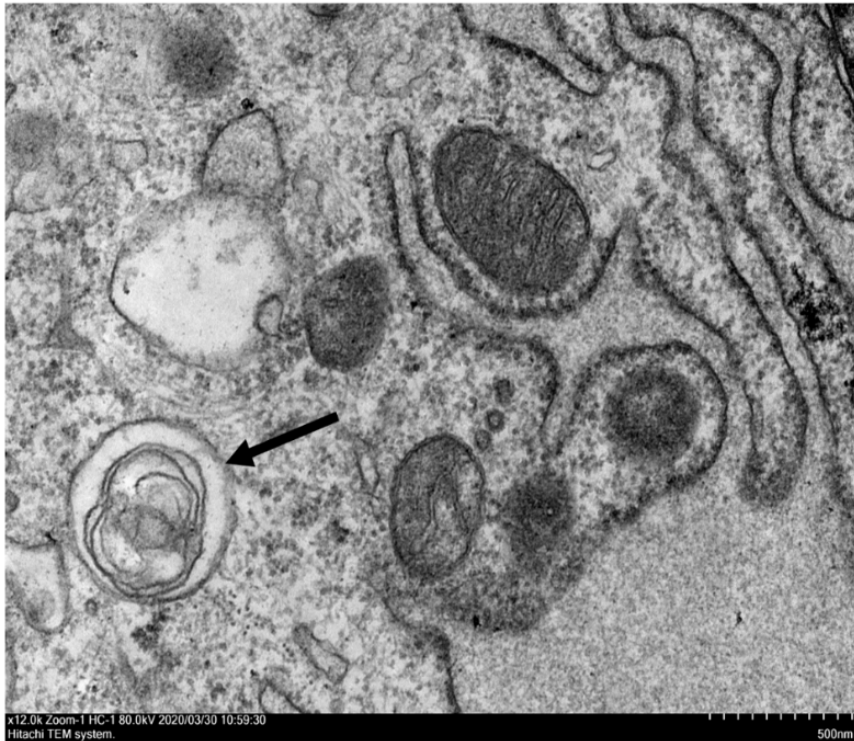


Fen



甲氰菊酯增强原代神经元的线粒体自噬

Control



Fen



病因及发病机制

➤ 遗传：

10%帕金森氏病患者具有家族史，其余为散发性。迄今已确定PARK、PINK、DJ-1、LERRK2等单基因与PD有关。

➤ 老化：

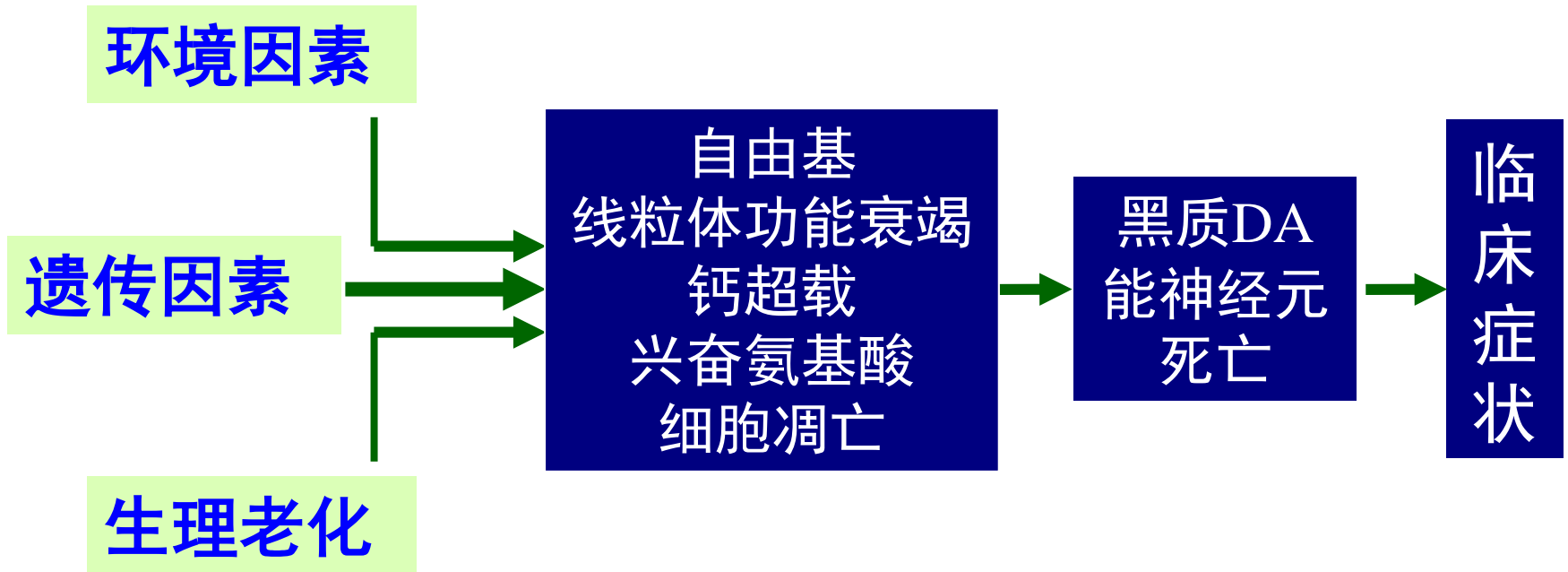
主要发生于中老年，40岁前发病少见，提示老龄与发病有关。

并非每个老年人都患帕金森氏病

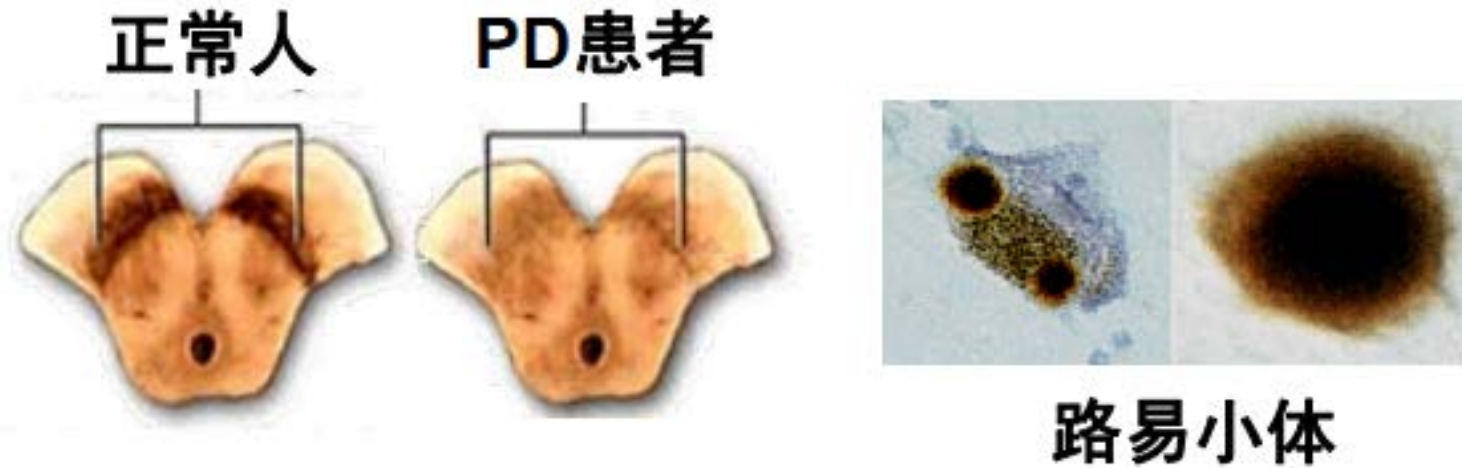
说明生理性DA神经元退变--PD促发因素

病因及发病机制

PD发病：多种因素、多种发病机制参与



病理



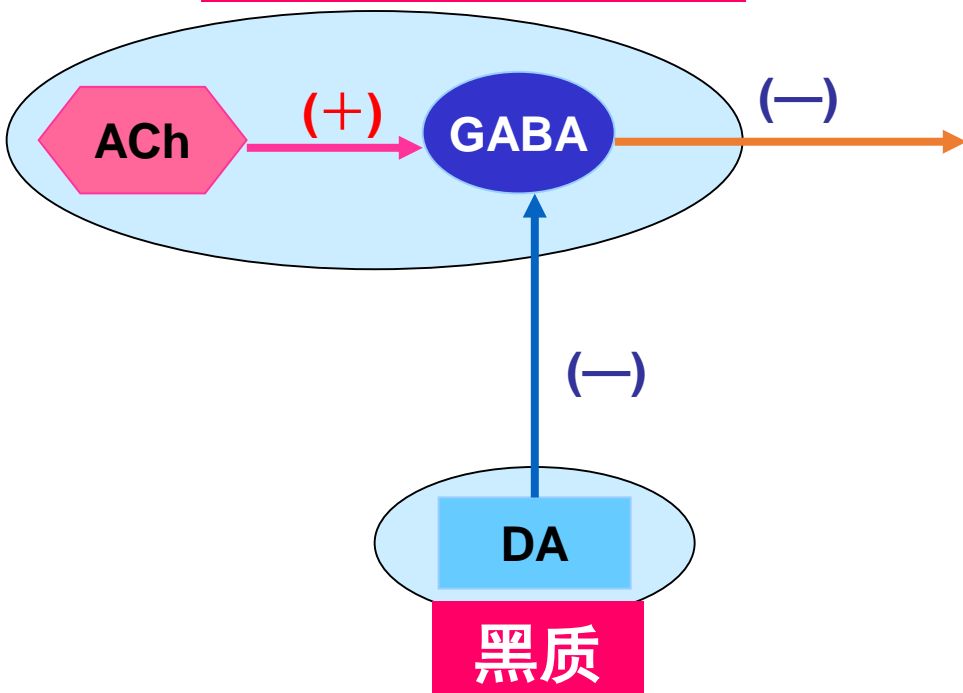
两大病理特征：

- **黑质致密部**DA能神经元显著丢失；其他部位（蓝斑、中缝核、迷走神经背核）也有较为明显的丢失。
- **残留神经元**胞浆中出现嗜酸性包涵体路易(Lewy)小体

病理生理

ACh神经元兴奋
纹状体GABA递质释放

纹状体



DA神经元抑制
纹状体GABA递质释放

DA

ACh

DA与ACh递质系统
相互拮抗, 维持平衡

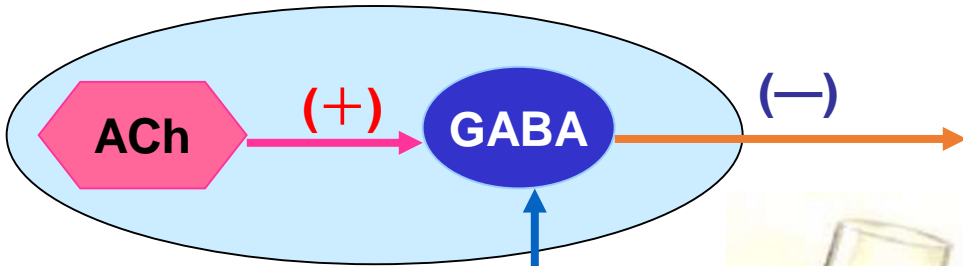
调节正常的基底节环路功能

协调不同肌群动作, 调节肌张力

病理生理

ACh神经元**兴奋**
纹状体GABA递质释放

纹状体



黑质

DA神经元抑制
纹状体GABA递质释放

PD患者: DA ↓

DA-ACh平衡失调

纹状体抑制性递质
GABA释放↑

PD运动障碍
临床表现

临床表现

- 好发年龄50-60岁，平均55岁
- 男性略多于女性
- 症状不对称：常由一侧上肢起病→同侧下肢
→对侧上肢及下肢



临床表现

➤ 运动症状（四主征）：

静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常

□ 起病隐袭, 缓慢进展

□ 首发症状:

- | | |
|---------|---------|
| ➤ 静止性震颤 | 60%~70% |
| ➤ 步态异常 | 12% |
| ➤ 肌强直 | 10% |
| ➤ 运动迟缓 | 10% |



➤ 非运动症状（嗅觉障碍、便秘、抑郁、睡眠障碍等）

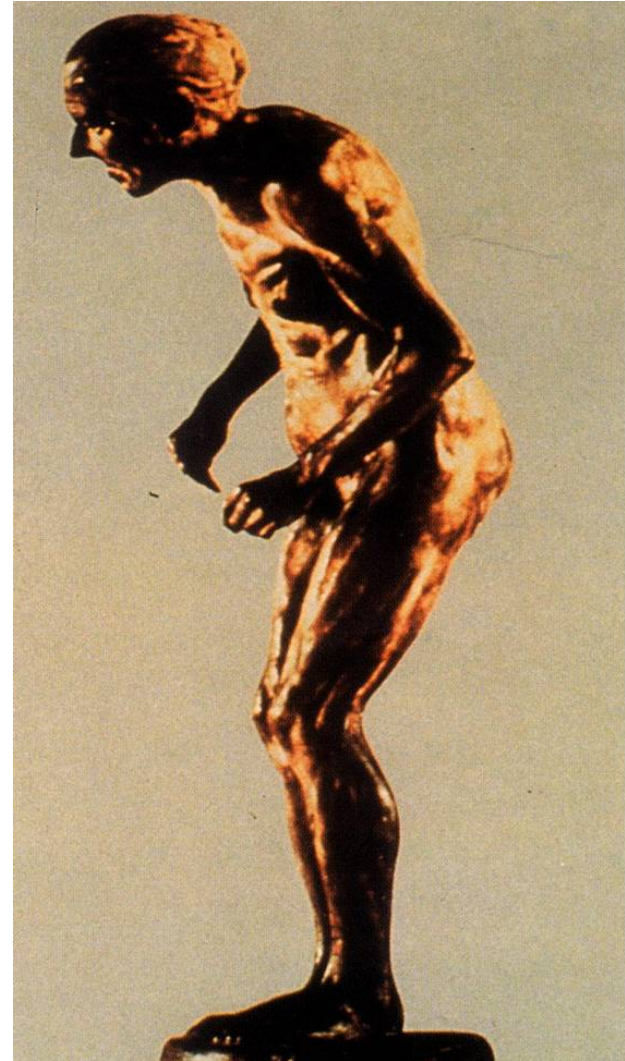
静止性震颤

- 见于70-80%的患者
- 静止性震颤：
 - ✓ 静止状态出现；
 - ✓ 随意活动消失或减轻，情绪激动时加重，入睡后消失
 - ✓ “搓丸样”震颤，节律4-6Hz
- 70岁以上发病者可无震颤



肌强直

- 几乎所有患者均有
- 特点: 被动运动关节时阻力增加
- 肌张力升高（铅管样强直、齿轮样强直）
- 全身性（屈肌和伸肌）
- 屈曲体姿



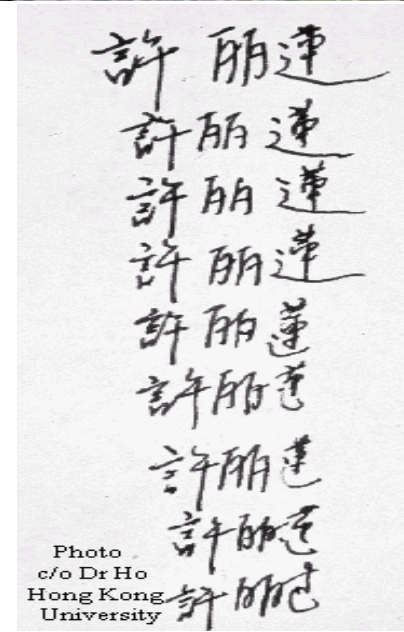
运动迟缓

随意动作减少，动作缓慢，笨拙

开始是精细运动为主，后期发展到全面性动作缓慢



面具脸：表情肌活动少，双眼凝视，瞬目减少；
小写征



姿势步态异常

步态:

■ 早期: 下肢拖曳, 上肢摆动消失

■ 后期: 小步态, 启动困难, 慌张步态

起步困难, 步伐小, 越走越快, 不能急停和转弯, 伴随动作减少



非运动症状

植物神经功能障碍：顽固性便秘，大量出汗，皮脂溢出增多，性功能障碍，直立性低血压等

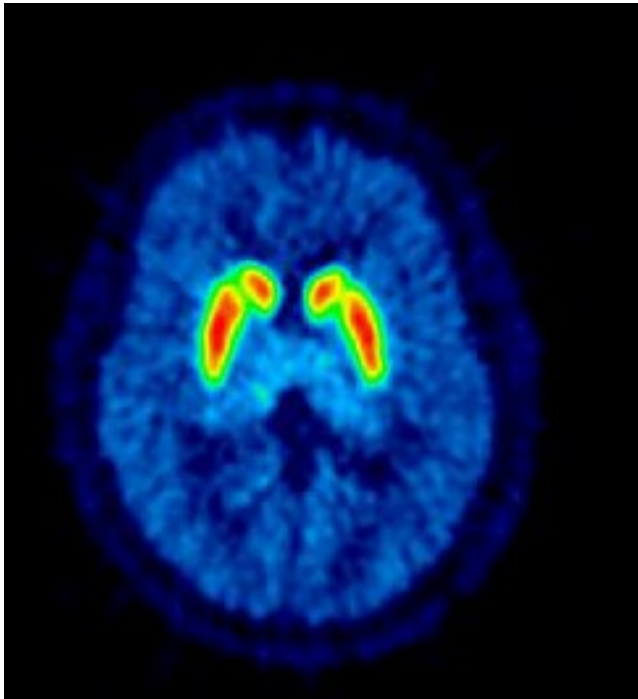
嗅觉减退或缺乏：75-90%

情绪和智力障碍：迟钝、抑郁、焦虑，15-30%逐渐发生认知障碍乃至痴呆

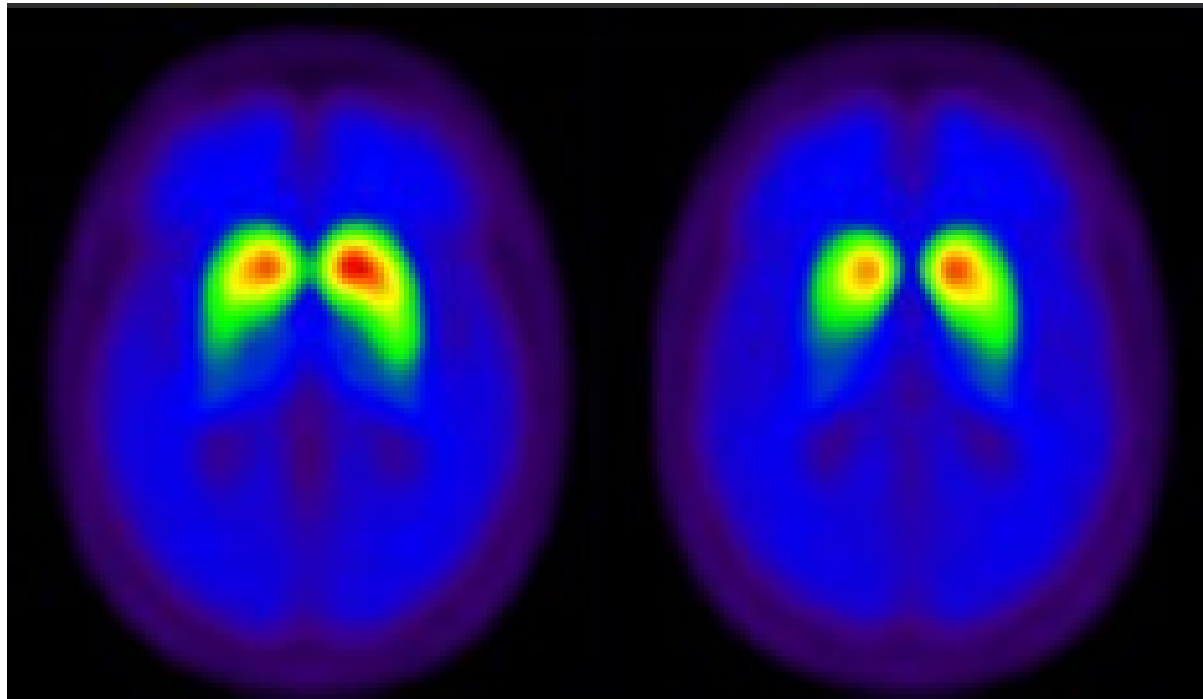
辅助检查

- 血、脑脊液常规检查均无异常
- CT、MRI检查亦无特征性改变
- 功能性脑影像PET检查有辅助诊断价值
- 嗅觉测试
- 经颅超声（TCS）探测黑质回声
- 生化检测: CSF高效液相色谱(HPLC)检测HVA↓
- 基因检测**家族性PD基因突变**

功能影像学改变 (DAT)



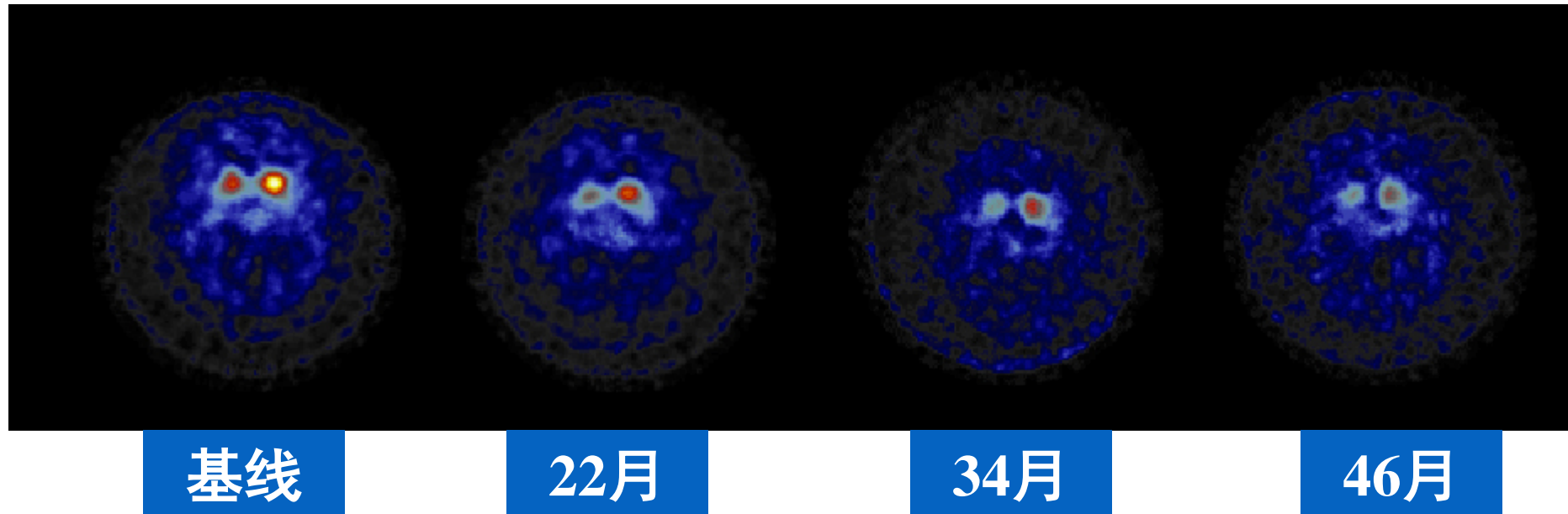
正常



PD

功能影像学改变 (DAT)

^{125}I - β -CIT 示踪DA转运体PET成像



PD纹状体DAT功能逐渐显著降低

PD临床诊断

PD诊断步骤

第一步

确定parkinsonism

第二步

Parkinson's disease

核心症状

 排除标准

 支持标准

 警示症状

MDS帕金森综合征诊断标准

帕金森综合征：
(必备条件)

运动迟缓

肌强直或静止性震颤

PD临床诊断

再明确是否属于PD?

支持
标准
(4条)



绝对
排除
标准
(9条)



警示
征象
(10条)



支持标准



L-dopa疗效显著



出现L-dopa诱导的异动症








存在静止性震颤



**特异性高的非运动症状：嗅觉障碍，
心脏交感神经损害**

绝对排除标准

出现下列任何一项即可排除 PD 诊断：

-  **小脑性共济失调**：比如小脑性步态、肢体共济失调
-  向下的垂直性核上性**凝视麻痹**，或者向下的垂直性扫视选择性减慢
-  在发病后 5 年内，诊断为高度怀疑的行为变异型**额颞叶痴呆**或原发性进行性失语
-  发病 3 年后仍**局限于下肢**的帕金森综合征的表现
-  **药物性PDS**：多巴胺受体阻滞剂或多巴胺耗竭剂治疗诱导的帕金森综合征

绝对排除标准

出现下列任何一项即可排除 PD 诊断:



L-dopa无效



明确的皮层复合感觉丧失，明确的肢体观念运动性失用或者进行性失语



神经影像学检查突触前多巴胺能系统功能正常



专家意见：明确记录的可导致帕金森综合征或疑似与患者症状相关的其他疾病

警示征象(Red Flags)

三年内出现:

- 平衡障碍导致的反复 (>1次/年) 跌倒

五年内出现:

- 依赖轮椅、快速进展的步态障碍;
- 病情无进展, 排除与治疗相关的;
- 球麻痹: 发音困难、构音障碍、严重的吞咽困难等;
- 吸气性呼吸功能障碍
- 严重自主神经功能障碍: 体位性低血压、严重的尿潴留或尿失禁

五年内不出现:

- 不出现任何一项常见的非运动症状

其他

- 十年内颈部前倾或手足挛缩;
- 锥体系损害;
- 双侧对称性发病与发展

PDI临床诊断标准

临床确诊PD 需要具备

1. 不存在绝对排除标准
2. 至少两条支持性标准
3. 没有警示征象

诊断为很可能PD 需要具备

1. 不存在绝对排除标准
2. 如果出现警示征象需要通过支持性标准来抵消：
 - 1条警示征象，必须至少1条支持性标准
 - 2条警示征象，必须至少2条支持性标准

如超过2条警示征象则诊断不成立

鉴别诊断

(1) 特发性震颤

姿势性或动作性震颤

(2) 继发性帕金森综合征

脑外伤、脑卒中、感染、药物

(3) 伴发其他变性疾病帕金森综合征

- 路易体痴呆：痴呆出现早
- 进行性核上性麻痹：垂直凝视障碍
- 肝豆状核变性：角膜K-F环
- 皮质基底核变性：皮质复合感觉缺失和锥体束征
- 多系统萎缩：小脑共济失调

治 疗

治疗目的

- 缓解症状, 减轻生活残疾
- 避免/推迟/减轻药物并发症&不良反应
- 神经保护治疗, 减缓/阻断神经变性过程

治疗原则

1. 综合治疗：

药物治疗是最主要的治疗手段

手术治疗是有效补充

康复治疗、心理治疗及护理能在一定程度上改善症状

2. 用药原则：

剂量滴定，用药宜从小剂量开始逐渐加量

以较小剂量达到较满意疗效，不求全效

治 疗

对症治疗, 恢复DA-ACh平衡

抗ACh (安坦)

1. 药物治疗

2. 手术治疗

3. 康复治疗

拟DA

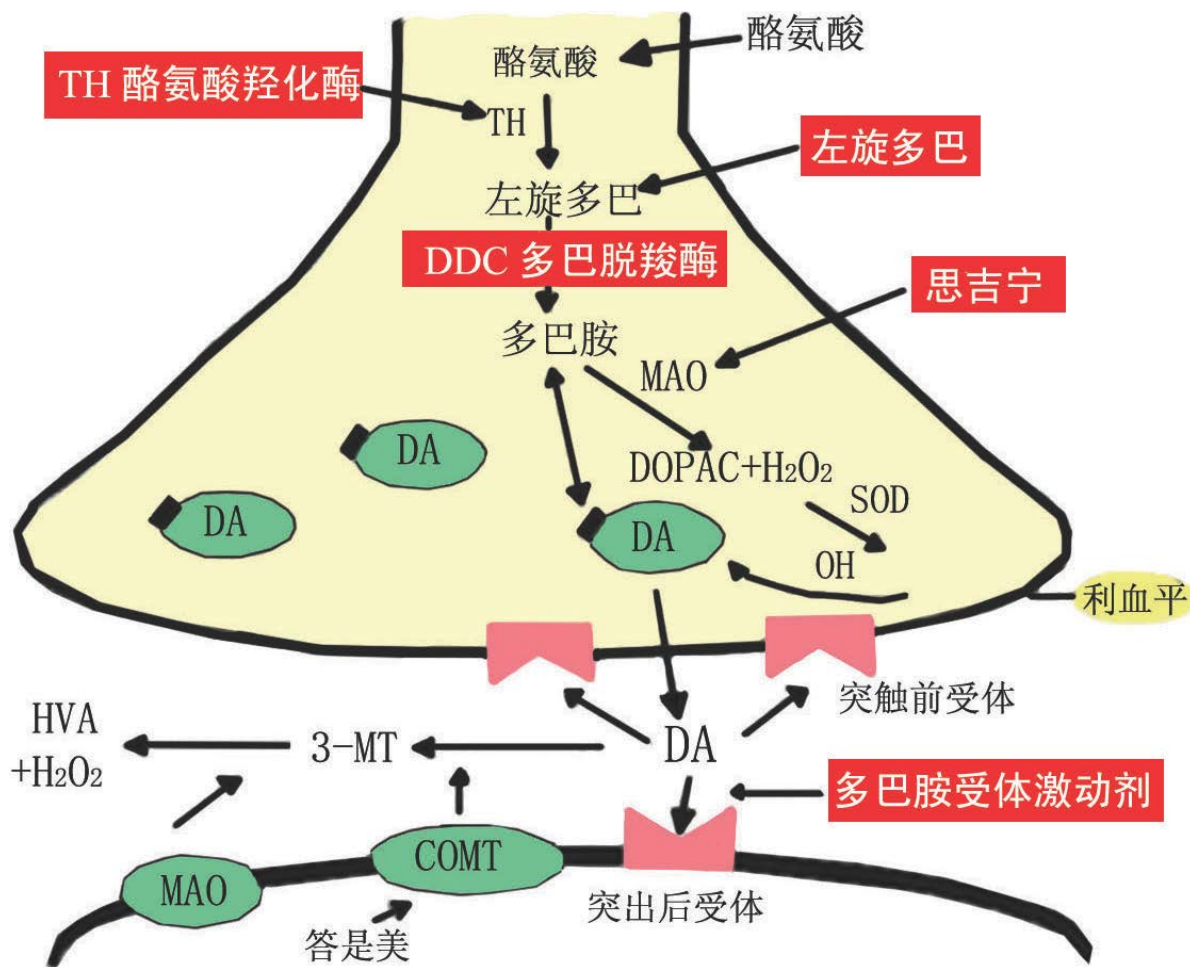
促进DA释放 (金刚烷胺)

L-Dopa替代 (L-Dopa)

DA受体激动 (溴隐亭、森福罗、泰舒达)

L-Dopa增效剂 (恩他卡朋、咪多吡)

PD药物治疗作用位点



恩他卡朋

药物治疗

名称	机制	特点	副作用
苯海索(安坦)	阻断中枢胆碱能受体	震颤效果明显	认知功能障碍、口干、心动过速
金刚烷胺	促进多巴胺释放	早期病例和异动症患者	幻觉, 精神异常
左旋多巴	补充多巴胺前体	效果最佳 (金标准)	运动并发症
普拉克索	多巴胺受体激动剂	震颤和强直均有效, 运动并发症少	体位性低血压、冲动控制障碍
司吉林来	单胺氧化酶B (降解多巴胺) 抑制剂	可能有脑保护作用	体位性低血压, 失眠 (早晨服用)
恩他卡朋	儿茶酚甲基转移酶 (COMT 左旋多巴降解酶) 抑制剂	必须和美多芭合用	恶心呕吐

早期治疗

首选药物原则

不伴智能减退的老年前期 (<65岁) 患者

- ① 非麦角类DR激动剂
- ② MAO-B抑制剂，或加用维生素E
- ③ 金刚烷胺；若震颤明显而其他抗PD药物效果不佳则可选用抗胆碱能药
- ④ 复方左旋多巴+儿茶酚-氧位-甲基转移酶（COMT）抑制剂，即达灵复（Stalevo）
- ⑤ 复方左旋多巴：一般在①、②、③方案治疗效果不佳时加用

出现认知功能减退，或因特殊工作之需，需要显著改善运动症状
复方左旋多巴可作为首选

早期治疗

首选药物原则

老年（ ≥ 65 岁）患者或伴智能减退

- ① 首选复方左旋多巴，必要时可加用多巴胺受体激动剂、MAO-B抑制剂或COMT抑制剂
- ② 尽可能不使用苯海索，尤其是老年男性患者，除非有严重震颤

左旋多巴制剂

DA替代药物(L-Dopa, 复方L-Dopa)

- 对运动迟缓&肌强直疗效好
- 可改善PD病人所有临床症状

❖ 目前控制症状最有效药物/PD治疗的金标准

- 早期小剂量、晚期可合用DA受体激动剂

❖ 替代机制: 外源性多巴胺前体(L-Dopa)→透过血脑屏障(BBB)→DA能神经元摄取&脱羧→DA

左旋多巴制剂

标准片：左旋多巴+苄丝肼（多巴脱羧酶抑制剂）美多巴

左旋多巴+卡比多巴：息宁

控释片：息宁控释片，持续时间长，利于控制症状波动

弥散型美多巴：吸收快，用于晨僵。

饭前1小时或饭后1.5小时服用

DA受体激动剂

药物	剂量	作用受体
溴隐亭	7.5~15mg/d	D2(+), D1(-)
普拉克索(森福罗)	0.375~1.5mg/d	D2(+), D3(+)
吡贝地尔(泰舒达)	50~150mg/d	D2(+), D3(+)

年轻PD患者早期可单用, 中晚期患者与复方L-Dopa合用

单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂--L-Dopa增效剂

➤ 抑制神经元内DA分解, 增加脑内DA含量-司来吉兰

➤ 协同复方L-Dopa的作用, 减少其用量

➤ 延缓开关现象出现

➤ 早期病人可单用

➤ 中期病人可与复方L-Dopa合用

➤ 不易引起异动症&症状波动

儿茶酚-氧位-甲基转移酶(COMT)抑制剂-恩他卡朋

增加脑内DA含量机制

- 抑制L-Dopa在外周代谢
- 加速通过血脑屏障
- 阻止胶质细胞内DA降解

- 增强美多巴疗效
- 减少症状波动
- 单独使用无效

中晚期治疗 运动并发症的治疗

运动并发症（症状波动和异动症）是晚期患者在治疗中最棘手的副作用

治疗

- 药物剂量、用法等治疗方案调整
- 手术治疗（脑深部电刺激术）

症状波动治疗

① 疗效减退或剂末恶化：

可增加每日服药次数或增加每次服药剂量，
或改用缓释剂，也可加用其他辅助药物

② “开-关”现象：

处理困难，可试用多巴胺受体激动剂

异动症治疗

异动症： 不自主的舞蹈样、肌张力障碍样动作，
可累及头面部、四肢、躯干

主要有三种形式：

- ① 剂峰异动症
- ② 双相异动症
- ③ 肌张力障碍

剂峰异动症

表现:

- 血药浓度高峰期 (用药1~2h)出现运动增多
- 与用药过量&DA受体超敏有关

治疗:

- 减少复方L-Dopa单次剂量
- 晚期患者需合用DA受体激动剂

双相异动症

■ 表现:

- 剂初&剂末期
- 机制不清, 治疗困难

■ 治疗:

- 用弥散型美多芭
- 增加服药次数
- 加用DA受体激动剂

肌张力障碍

表现:

- 足/小腿痛性肌痉挛
- 多发于清晨服药前

治疗:

- 睡前用复方L-Dopa控释片或长效DA受体激动剂
- 起床前服弥散型美多芭或标准片
- 发生于“关”期或“开”期可增减复方L-Dopa用量

外科治疗

❖ 苍白球/丘脑底核毁损术

❖ 脑深部电刺激(DBS)

■ 总体评价:

❑ 不适合早期患者, 术后仍须坚持服药

❑ DBS是中晚期PD患者药物治疗无效时的较好选择

脑深部电刺激(DBS)

❑ 原理: 纠正基底节过高的抑制性输出, 改善症状

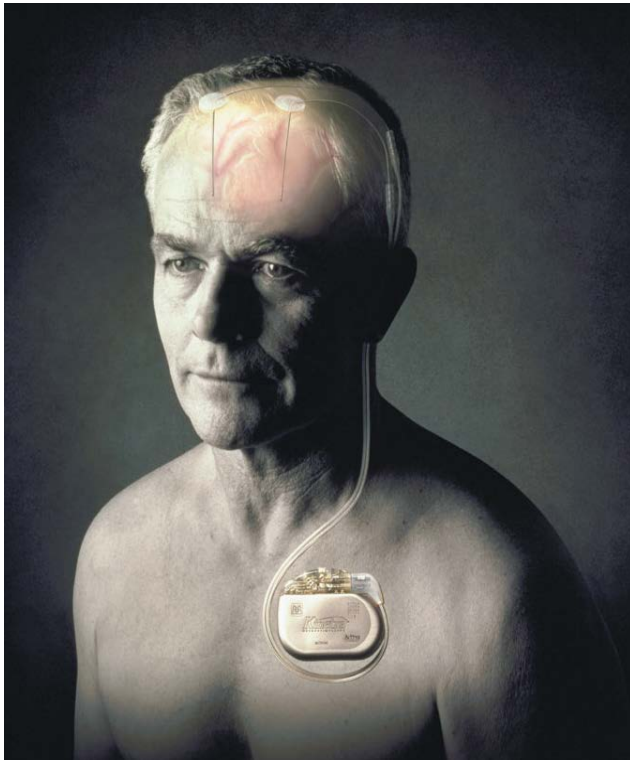
❑ 刺激靶点: 丘脑底核, 苍白球

❑ 适应证:

- 药物治疗失效不能耐受&出现异动症患者
- 对年龄较轻, 一侧的震颤、强直疗效好
- 术后仍需药物治疗

脑深部电刺激(DBS)

*Activa*TM 运动控制系统



干细胞移植

➤ 目前仍处于试验阶段

➤ 目标: 移植细胞继续合成释放DA

康复治疗

➤ 改进日常用具

房间/卫生间的扶手, 防滑橡胶桌垫, 餐具把手

➤ 提高生活自理能力

➤ 功能训练: 语言/进食/行走等训练&指导

➤ 加强护理, 减少并发症: 晚期卧床者适用

预后

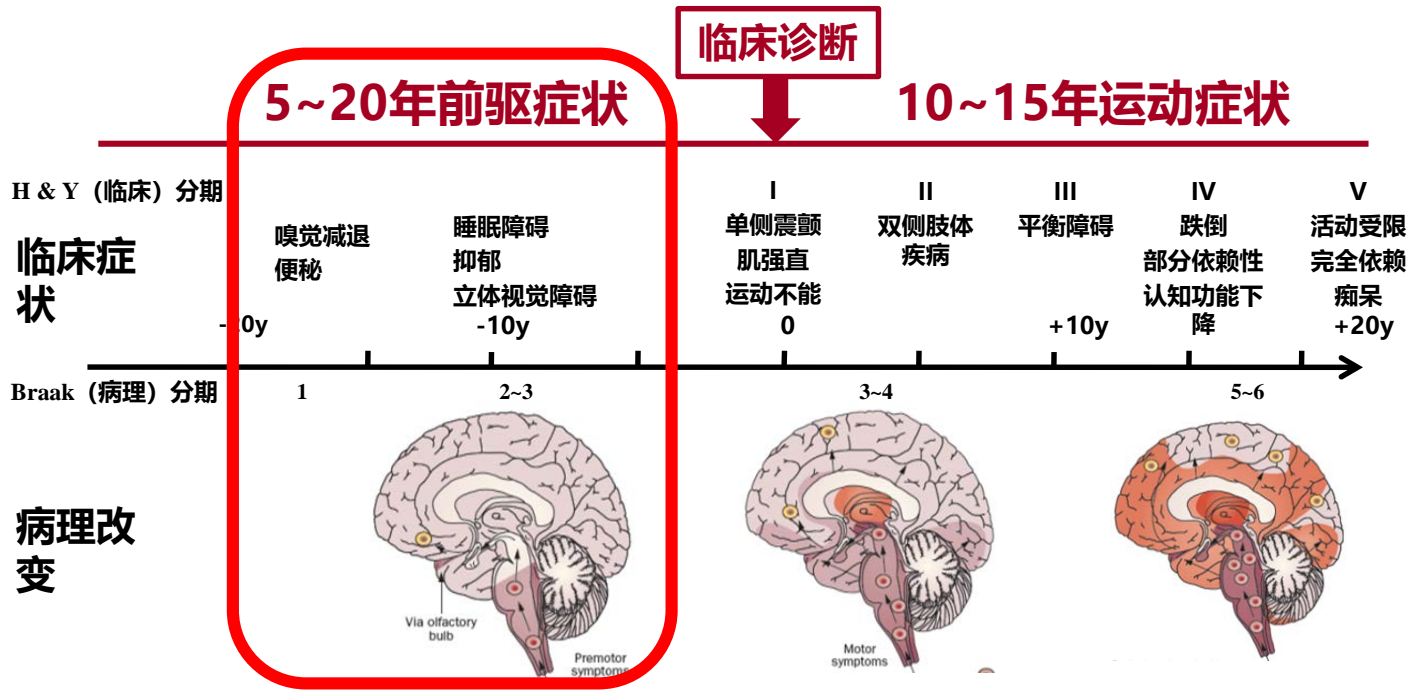
- 变性疾病, 无根治方法
 - 早期患者: 合理的DA治疗, 可维持数年工作&生活自理能力
 - 晚期患者: 全身僵直, 卧床不起
-
- 常见的死因: 肺炎、骨折等并发症

帕金森病的研究难点

- 实验动物无法完整复制病理过程和临床表型
- 涉及的发病机制过于复杂
- 起病隐匿，无症状期过长



复杂性：病理改变和症状发展不平行



实现早期诊断的关键在于 “前驱期”

展望

——更深入的机制研究

——更有效的药物和治疗手段的开发



第二节 肝豆状核变性

(hepatolenticular degeneration, HLD)

概 述

- **肝豆状核变性，是一种常染色体隐性遗传性铜代谢障碍疾病。以肝硬化和脑部基底节变性为主的遗传性疾病**
- **由Wilson（1912）首先报道和描述。临床主要表现为进行性加重的锥体外系症状、肝硬化症状、精神症状、肾功能损害症状及角膜色素环(K-F环)**

发病机制

肝细胞中

铜作为辅基参与多种生物酶合成

Cu^{++}

白蛋白

P型铜转运ATP酶

Cu^{++}

α -2球蛋白

P型铜, 结合疏松
容易沉积在组织中

铜蓝蛋白, 结合紧密
氧化酶活性, 呈蓝色

临床症状

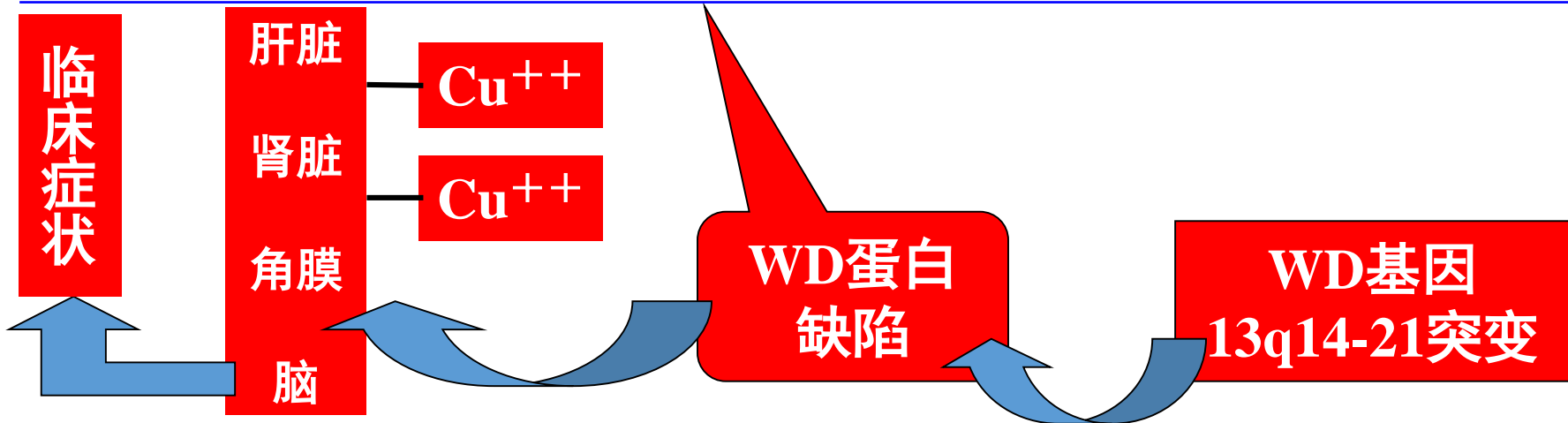
肝脏
肾脏
角膜
脑

Cu^{++}

Cu^{++}

WD蛋白
缺陷

WD基因
13q14-21突变



病理

肝 → 结节性肝硬化

脑 → 神经元显著减少/脱失，壳核病变明显

角膜 → 弹力层出现细小铜颗粒沉积

临床表现

- 多于青少年期起病，少数迟至成年。
- 初起症状**42%**为肝病表现，**34%**为神经系统，**10%**为精神症状。
- 起病多较缓慢，少数可由于外伤和感染或其他原因而呈急性发病。

临床表现 — 神经系统

➤ 锥体外系症状:

- ✓ 肌张力升高-运动减少 青少年患者
- ✓ 肌张力下降-运动增多 年长患者

➤ 锥体束症状:

- ✓ 肌力改变

➤ 皮层症状:

- ✓ 少数患者可以出现癫痫

临床表现 — 肝脏

➤ 初期表现:

- ✓ 儿童常以肝病为首发症状
- ✓ 成人患者可追索到“肝炎”病史

➤ 后期表现:

- ✓ 逐渐加重可出现肝硬化症状
- ✓ 脾脏肿大，脾功亢进，静脉曲张破裂

临床表现 一角膜

角膜色素环(K-F环)

角膜边缘可见宽约2~3mm左右的棕黄或绿褐色色素环，为本病重要体征



临床表现 — 肾脏

➤ 肾小管损害：

- ✓ 蛋白尿
- ✓ 糖尿
- ✓ 氨基酸尿
- ✓ 尿酸尿
- ✓ 肾性佝偻病

辅助检查

➤ 血清铜蓝蛋白:

- ✓ 正常人血清铜蓝蛋白值为0.26-0.36克/升
- ✓ WD患者，血清铜蓝蛋白显著降低，甚至为零

➤ 尿铜:

- ✓ 大多数患者24小时尿铜含量显著增加
- ✓ 尿铜可作为排铜药物剂量调整的参考指标

➤ 肝肾功能:

- ✓ 不同程度的肝功能异常
- ✓ 尿素氮、肌酐增高及蛋白尿等

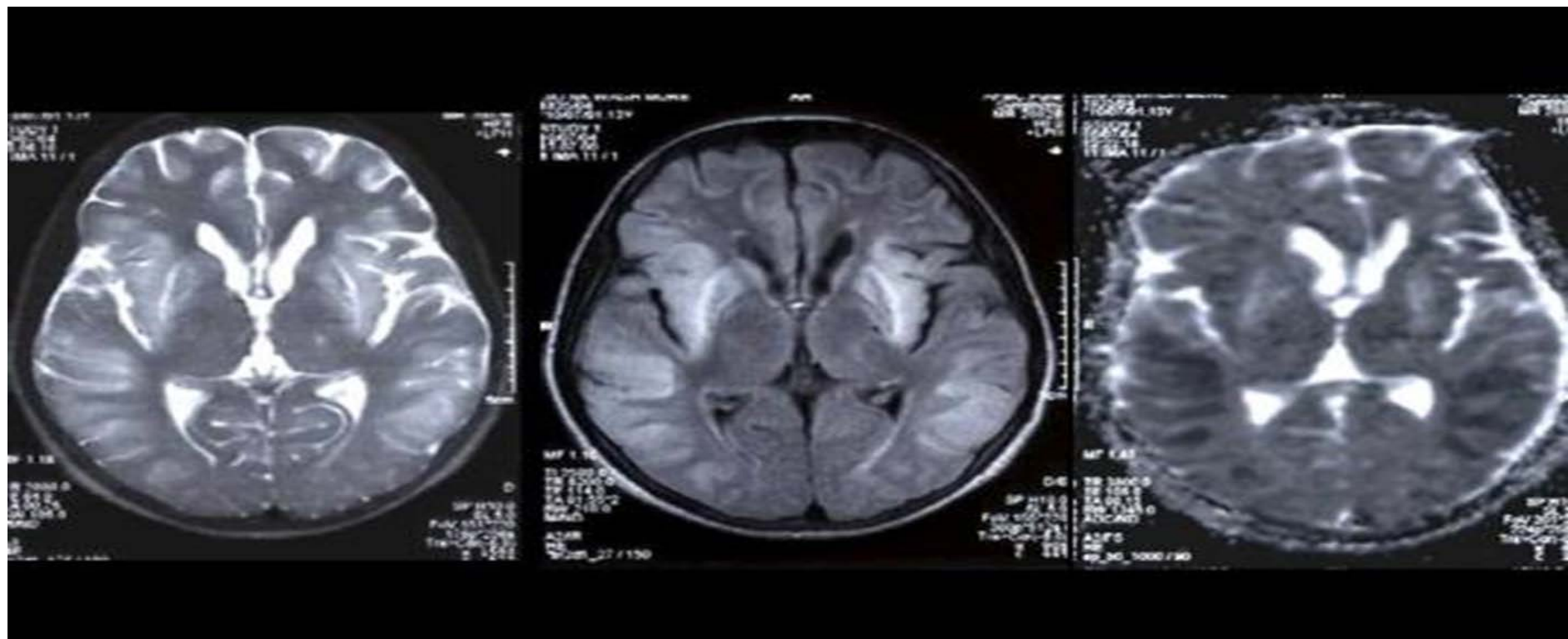
➤ 基因检测:

- ✓ 高度遗传异质性，不能取代常规筛查手段

头颅CT扫描及核磁共振

早期无特异性表现

晚期双侧豆状核区低密度灶最具有特征性



诊断及鉴别诊断

➤ 诊断标准

- ✓ 肝病史/肝病征+锥体外系体征
- ✓ 血清CP显著降低和/或肝铜增高
- ✓ 角膜K-F环
- ✓ 阳性家族史

➤ 诊断等级

- ✓ 确诊WD--符合①②③或①②④
- ✓ 很可能的典型WD--符合①③④
- ✓ 很可能的症状前WD--符合②③④
- ✓ 可能的WD--符合4条中的2条

鉴别诊断

- ▶ 肝损害表现：
应与急性/慢性肝炎&肝硬化鉴别
- ▶ 神经系统异常应与以下鉴别：
 - ✓ 小舞蹈病
 - ✓ 青少年起病Huntington病
 - ✓ 扭转痉挛
 - ✓ 帕金森病
 - ✓ 精神病

治 疗

➤ 治疗的基本原则

- ✓ 低铜饮食
- ✓ 药物减少铜的吸收
- ✓ 增加铜的排出

治 疗

➤ 低铜饮食：

- ✓ 避免食用含铜多的食物，如坚果类、豆类、玉米、动物肝和血
- ✓ 饮用水应软化
- ✓ 每日铜摄入低于1.5毫克

治 疗

➤ 阻止铜吸收-锌剂是首选

✓ 锌剂：抑制铜在肠道吸收，致使粪铜排泄增多

✓ 副作用轻，偶有恶心等消化道症状

治 疗

➤ 促进排铜

- ✓ **D-青霉胺清除P型铜**
- ✓ **首次用药须青霉素皮试**
- ✓ **尽早用药, 需终生用药**
- ✓ **观察: 血清铜水平及K-F环**

治 疗

➤ 对症治疗

- ✓ 肌强直&震颤: 安坦, 美多芭
- ✓ 精神症状: 抗精神病药
- ✓ 智力减退: 促智药
- ✓ 护肝治疗: 肝泰乐\肌苷\维生素C

治 疗

➤ 手术治疗

✓ 脾切除术：严重脾功能亢进→白细胞
&血小板下降

✓ 肝移植：治疗无效的严重肝衰竭病例

谢谢!

