

略论运动障碍性疾病的诊断评估思路

王 刚, 陈生弟

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科、帕金森病诊疗研究中心, 上海 200025)

A brief discussion on the diagnosis and evaluation of movement disorders

Wang Gang, Chen Shengdi

(Department of Neurology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment Research Center)

【中图分类号】R747.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-02-24

运动障碍性疾病(movement disorders, MD)是一类以躯体运动症状为主要临床表现的神经系统变性疾病,同时可伴发非运动症状(non-motor symptoms, NMS)。临床上对这一大类疾病的诊断评估主要应从运动症状入手,先确定运动症状的类型,明确属于何种类型的 MD,然后再寻找病因,明确疾病性质。与其他神经系统疾病不同的是,MD 的运动症状表现和体征形式多样,挑战性和趣味性强,部分甚至具有戏剧性,即在见到患者的第一眼就可以基本确定诊断,常有一叶知秋的妙处。和其他神经系统疾病一样,MD 的临床诊断程序仍然需要通过病史询问、体检,再结合适当的辅助检查,综合分析作出诊断^[1-3]。

作者简介:王 刚,博士,主任医师,博士生导师,现任上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科副主任。曾先后赴加拿大多伦多大学医学院运动障碍中心和美国埃默多大学医学院神经变性疾病中心从事临床进修和博士后研究。中国神经科学学会神经退行性疾病分会常委兼秘书长、中国老年医学学会认知障碍分会常委、中华医学会神经病学分会认知障碍学组委员、中国医师协会神经内科分会委员兼第一届青委会副主任、中国医师协会老年医学分会青年委员、中国医师协会神经内科分会脑和脊髓损伤专委会委员、中国人脑组织库协作联盟学术委员会委员、中国微循环学会神经变性病专委会分子影像学组常委、中华医学会老年医学分会青年委员、*Journal of Alzheimer's disease* 副主编、*Genes & Diseases* 编委;发表 SCI 论文 80 余篇,主编(译)神经病学(PD/AD)专著 5 本,获 8 项省部级科研成果奖励;第二届中国杰出神经内科青年医师、上海医苑新星杰出青年医学人才、上海市曙光学者、上海市浦江人才。研究方向:神经系统常见病及疑难杂症(尤其 AD/PD)诊治。Email:wgneuron@hotmail.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81971068);上海市教委高峰高原计划-研究型医师(2017)资助项目;上海市医苑新星杰出青年医师计划(2018)资助项目。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210519.1128.002.html

(2021-05-19)

1 病史采集

病史采集作为 MD 诊断不可或缺的首个环节,常在诊室内或床边采集,询问对象既包括患者本人,也包括照料者、家人甚至目击者;采集内容主要包括以下方面(要点见表 1):

(1)发病年龄:年轻者多提示遗传代谢性疾病,老年患者可能与神经变性疾病或脑血管病等关系较大^[3-4]。

(2)起病方式及病程:环境因素引起的 MD 多为急性或亚急性起病,如急性起病的肌张力障碍常提示为药物不良反应或中毒;缓慢起病多为慢性疾病如原发性扭转痉挛、肝豆状核变性(Wilson's disease, WD)等;急性起病的舞蹈症或偏侧投掷症提示血管性病因可能,病程相对较短,慢性隐袭起病的舞蹈症提示神经变性病可能,病程相对较长^[5]。

(3)症状表现:通常为描述性词汇,如“抖动”“抽动”“拖曳”等,由家属或本人提供;对不能亲眼观察到的症状,请患者家属在家中用手机录制视频,对诊断很有帮助。体检时尽量细致全面,仔细甄别运动症状/体征的类型和性质。有些患者运动症状复杂,如多种不自主运动症状并存,一时难以确定症状类型,可通过录像进行分析^[6]。同时要注意了解疾病症状的时间延续特征,是阵发性[如发作性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)],或是突发突止(功能性运动障碍),还是经常性(舞蹈症),或是持续性[帕金森病(Parkinson's disease, PD)]^[7-9]。

(4)加重及缓解因素:紧张、焦虑会使所有 MD 症状加重,常无鉴别诊断价值。抚摸皮肤等感觉性刺激可使肌张力障碍暂时缓解;主动运动动作和负重可分别减轻静止性、姿势性震颤,而心因性震颤相反。突然的声光刺激可使肌阵挛加重,疲劳、富含碳水化合物饮食可加重发作性非运动诱发的运动障碍(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PNKD),突然运动动作(如门铃响起后,患者从椅子上站起来去开门)可诱发 PKD^[10]。酒精摄入(酒精家庭摄入试验*)可减轻特发性震颤(essential tremor, ET)。倒退或跑动可改善肌张力障碍性步

态,而正向行走困难常提示功能性疾病可能。不宁腿综合征下肢活动或走动后可明显缓解蚁爬等不适感。

(5)治疗情况及反应:药物治疗反应对某些 MD 具有诊断价值,如原发性 PD 对左旋多巴治疗反应良好[诊断 PD 中常涉及左旋多巴冲击试验,治疗后统一帕金森病评分量表(UPDRS-III)评分改善超过 30%],其他帕金森综合征疗效较差或无效;多巴反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia, DRD)对左旋多巴治疗反应极佳,具有戏剧性效果(常可短期内迅速而极显著改善运动症状),而其他类型的肌张力障碍则对左旋多巴治疗无反应^[1]。

(6)用药史:用药史易被忽视,但对药物相关的运动障碍性疾病诊断至关重要,特别注意询问抗精神病药物(如利培酮等)、抗抑郁焦虑药物(如氟哌啶酮、美利曲辛等)、抗癫痫药物(如丙戊酸等)、甲氧氯普胺(胃复安)、多巴胺耗竭剂(利血平)、胺碘酮、长效钙离子拮抗剂(氟桂利嗪)等用药史。用药史对 MD 的诊断至关重要,特别是帕金森综合征、急性肌张力障碍、迟发性运动障碍综合征、震颤患者^[2]。

(7)既往史:既往病史、生长发育史、伴发疾病对发现病因也有重要意义。如婴幼儿期起病的 MD,若合并有脑缺氧、产伤、核黄疸等则考虑为症状性,若无相关病史则可能与遗传有关。青年患者姿势性或运动性震颤如伴焦虑、失眠、甲亢等病史则考虑为增强的生理性震颤,若无则考虑 ET 可能^[12-13]。非典型帕金森病(atypical Parkinsonism, APS)若伴多发性腔隙性脑梗死、脑积水、脑炎等疾病,则考虑继发性帕金森综合征可能,如无相关病史则考虑帕金森叠加综合征可能。

(8)家族史:如果家中直系亲属中 2 代及以上出现类似症状则要高度怀疑为家族遗传性 MD 可能,如亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、ET、遗传性肌张力障碍等,家族史及基因分析对病因诊断极为关键。

表 1 MD 病史采集要点总结

病史内容	要点
现病史	发病时间、症状表现、疾病进展或发作情况、治疗情况及反应、对正常活动及生活质量的影响 神经精神状况:询问家人及照料者视幻觉、认知障碍状况 自主神经功能:体位改变时头晕黑朦、二便障碍(MSA 早期即出现) 睡眠:REM 睡眠行为障碍(与 PD、MSA 相关)、喘鸣(与 MSA 相关)
既往史	感染史(如风湿热、梅毒)、有毒物质暴露史(一氧化碳/锰)
用药史	目前用药和既往用药、对酒精摄入的反应
家族史	如家族中患者较多,需绘制家系图(可用绘制家系的软件,如 VP Online 等)

2 查体要点

2.1 内科检查

观察一般营养状况、是否有贫血貌,出现吞咽障碍且伴发异动症的 PD 患者易出现营养不良^[14];评估心血管功能:立卧位血压、心率,末梢循环状况[体位性低血压、四肢末端发绀多见于多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)];既往有血压异常病史的患者需要在诊室进行卧立位血压评估

以及随后的 24 h 动态血压监测^[15]。

2.2 神经系统检查

除了常规的 12 对颅神经、四肢肌力、肌张力、共济、深浅感觉、病理征等查体外,针对 MD 还有一些相对特异的查体内容:通常在诊室中以患者坐位查体,病房中可以卧位坐位结合。结合笔者师承陈生弟教授、Tony Lang 教授的临床及自身近 20 年的实践,总结为“视、听、看、查”。

2.2.1 视 初见患者时的第一眼印象,即“first expression”,包括身材、体型、相貌、动作及其分布,初步得出少动、多动的判断。如老年男性,体型偏瘦,面部呆板,脂颜,口角及四肢不自主扭动,首先应想到 PD 合并异动症;男童,父母搀扶下拖曳步态进入诊室,傻笑,流涎,则考虑 WD 可能;幼儿,唇、手指明显咬伤,需要想到 Lesch-Nyhan 综合征引起的强迫性自残行为可能;年轻女性,平车推入诊室,哭闹喊叫伴口面部不自主运动、肢体震颤、舞蹈样动作,应想到抗 NMDAR 脑炎可能。

2.2.2 听 第二步是和患者交谈,询问患者,通过患者的对答,初步判断患者的反应、语音、语调、是否有失语(底节性失语多见于 PD)等;是否有声音的抽动,甚至秽语;耳部是否有“咯嗒”声(如有,需张口观察有无软腭震颤)。

2.2.3 看 第三步是开始近距离观察及指令性查体(不包括检查者动手查体)。观察有无不自主运动及其分布;近距离观察头面部及四肢;皮肤是否有黑色素瘤^[16];尤其是头面部是否有眼睑和口角、舌头的不自主动作[如 PD 眨眼减少,进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)眨眼显著减少,眼睑痉挛、面肌痉挛、抽动症眨眼频率增加],伸手是否有肢体远端皮肤冰冷(检查者可快速触摸判断)、灰暗(提示自主神经障碍);设置 10~15 m 的直线行走距离(可结合步态检测仪),嘱患者正常行走,进行步态检测及步态任务(单任务、双任务)评估,观察其步态(前冲步态、冻结步态、醉酒步态、额叶步态、黏着步态、失稳综合征等)及姿势(包括步宽、步长、转弯、肢体姿势、摆臂动作)^[17],是否有颈部歪斜(痉挛性斜颈)、比萨综合征*(Pisa syndrome, PS;躯干向身体一侧强直性弯曲)、躯干前屈征(camptocormia;站立或行走时脊柱异常弯曲,仰卧位时缓解,出现在 5%~10% 的 PD 患者中,与肌张力障碍及椎旁肌变性有关)。

2.2.4 查 第四步为检查者动手查体(图 1)。

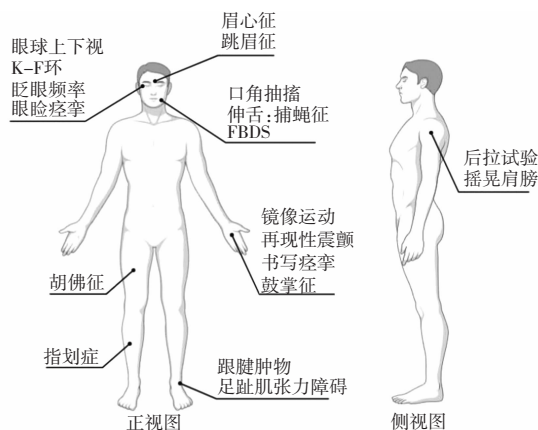


图 1 MD 特殊查体要点

(1)头面部:①用食指连续轻敲鼻梁或前额至发际线的皮肤,观察是否有持续不自主的眨眼,观察是否有眉心征*(Myerson's sign;常为PD的早期典型体征);同时注意眉间及眉弓以上是否有不自主动作(跳眉征,常提示HD),甚至波及耳部(跳耳征)。②嘱患者注视检查者的手指,检查眼球运动速度和范围,是否有上下视受限、角膜是否有可疑K-F环(确诊需要裂隙灯下观察)、眨眼频率、眼睑是否有不自主运动等。③嘱患者伸舌示齿;观察口角是否有不自主运动,伸舌是否受限或突然伸出舌头且不能在口外维持较长时间[捕蝇(舌)征(fly catcher tongue),常提示长期服用抗精神病药物引起的迟发性运动障碍(tardive dyskinesia,TD)],口角抽搐的同时伴有同侧上肢的肌张力障碍发作[面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure,FBDS)],常提示LGI1抗体相关的自身免疫性脑炎^[18]。

(2)四肢:①上肢:嘱患者一侧肢体做随意运动时,观察对侧肢体同源性肌肉是否同时出现复制的不随意运动——镜像运动*(mirror movement,MM)。双手平放在桌面或椅子上和平举时,是否出现“再现性震颤”*(re-emergent tremor,RET),即PD患者中出现的一种特殊类型的姿势性震颤(当患者取上肢平伸姿势时先出现短暂的停顿,数秒潜伏期后手指或手腕部位出现震颤)。而ET患者的姿势性震颤却缺乏这种数秒停顿的潜伏期,以此可以作为PD样震颤和ET的一个重要的鉴别点。坐位时嘱患者书写画图(阿基米德螺旋试验),观察是否有书写痉挛。书写完毕后,可接着检查鼓掌征*(applause sign),检查者给受试者一个连续拍3次手的指令后(注意检查前提示患者模仿医师的动作而不要告诉患者拍几次手),观察受试者所出现的自主拍手行为。鼓掌征阳性表现为:受试者拍手次数超过3次,甚至无法终止拍手。②下肢:脱掉袜子,暴露双足及踝关节、跟腱部位,观察跟腱后是否有突出肿物[脑腱黄瘤病(cerebrotendinous xanthomatosis,CTX)]^[19],踝关节是否有水肿,足趾是否变形(肌张力障碍),是否有下肢的不自主动作,是否有指划症(手足徐动)和中晚期PD好发的纹状体足/趾(需与心因性足/趾征、巴宾斯基征鉴别)。如果患者有肌无力主诉,需要行胡佛征*(Hoover sign)检查,即坐位检查时,患侧髋部伸展无力,而当健侧大腿做抗阻力屈曲运动时,患侧全部伸展变为正常;卧位检查时,嘱患者健侧下肢做抗阻力屈曲,阳性反应患侧下肢出现无意识的伸展。目前胡佛征是诊断下肢心因性乏力的经典体征。

(3)躯干:观察步态及姿势后,行牵拉试验(pull test),一般为后拉(站在患者身后推拉试验),如果后退超过3步以上提示轴性肌张力增高,同时站在患者身后左右摇晃肩膀,如一侧晃动减少也提示肌张力增高。坐位暴露肩部及卧位暴露腹部,观察是否有抽动或阵挛运动。

3 辅助检查

目前,包括神经影像、电生理、体液标志物等在内的辅助检查对MD的病因诊断有重要参考价值。

3.1 神经影像

根据由作者执笔并主持撰写的PD影像共识^[20],目前推

荐:“常规影像检查推荐3.0T及以上MRI T1、T2加权+FLAIR序列+SWI序列(加做矢状位);而根据患者的临床体征、经济条件和所在医院设备情况,推荐可选择经颅超声显像、PET-CT/MRI或SPECT(颅内或颅外)检查”。结构影像学CT/MRI可显示燕尾征(消失)(帕金森病,Parkinson's disease,PD)、基底节区钙化(Fahr病或继发于甲状旁腺功能减退症)、面包征、十字征、壳核裂隙征[多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA)]、蜂鸟征[进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy,PSP)]、虎眼征[脑组织铁沉积神经变性病(neurodegeneration with brain iron accumulation,NBIA)]、蛛网膜下腔不成比例扩张征(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus,DESH)及Evan指数大于0.3[正常颅压性脑积水(normal pressure hydrocephalus,NPH)]、皮层下绸带征(尿布征)[神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease,NIID)]等^[21-22];功能影像如PET或SPECT可显示脑部代谢状况,对某些MD的诊断和鉴别诊断有重要价值,如纹状体¹⁸F-多巴PET、多巴胺转运体(dopamine transporter,DAT)SPECT功能显像不仅在APS诊断上有重要意义,在原发性PD的鉴别诊断方面也很有帮助^[8,11]。

3.2 神经电生理

除了常规的脑电图(如区分肌阵挛癫痫与原发性肌阵挛)和肌电图外,目前要高度重视震颤电图(tremogram,TREM)。在表面肌电的基础上,用加速器直接确定震颤的加速度,可采集一维或三维加速器记录,通过傅立叶转化来完成对波形的分析,明确震颤的特点,特别是确定频率(frequency)、幅度(amplitude)和电发放的宽度(burst)等;协助鉴别运动障碍的类型;对临床上难以区分的震颤、肌阵挛(包括扑翼样震颤)、肌张力障碍、抽动等进行鉴别;区别器质性和心因性震颤。此外,特殊脑电图——准备电位(bereitschafts potential,BP)对诊断及鉴别诊断器质性和心因性MD有重要的价值,但遗憾的是现阶段国内开展较少,期待其尽快成为MD的常规检查项目^[14,23-26]。

3.3 体液生物标志物

体液生物标志物也能对部分MD诊断提供有价值的诊断依据,如WD的血清铜蓝蛋白、尿铜含量测定,外周血涂片发现棘红细胞对诊断神经棘红细胞增多症(neuroacanthocytosis,NA)具有重要价值。脑脊液及唾液检测 α -突触核蛋白及外泌体检测目前还限于临床研究,无法真正用于临订检验^[27-28]。

3.4 基因检测

基因分析对某些遗传性MD的确诊有决定性意义。对于家族性显性遗传PD病例,推荐进行LRRK2分子检测,其中LRRK2 G2019S突变检测推荐用于特定人群的家族性和散发性患者;在暗示隐性遗传的家族或发病很早(<35岁)的散发性患者中检测隐性PD基因(Parkin、PINK1、DJ-1)的突变,尤其是表型特殊的患者(如早发PD合并偏侧肌张力障碍高度提示Parkin突变可能)。Panel和全外显子组测序分析可以根据患者表型来合理选择^[8,11]。同时,基因检测也为MD的精准治疗提供依据*,如有研究表明Parkin、DJ-1、LRRK2和PINK1基因突变的PD患者主要表现为运动症状,非运动症状表现少,DBS疗效相对较好,可长期改善其运动症状。SNCA、

PLA2G6、ATP13A2 和 VPS35 等基因突变 PD 患者早期 DBS 治疗疗效可,但随着病程进展非运动症状会日渐突出,长期疗效不佳。

4 MD 诊断思路小结

4.1 排除假性 MD 症状

排查内科、口腔科疾病(强直性脊柱炎、颞下颌关节障碍引起的肌强直)、抑郁症(患者表情呆板、活动少、动作缓慢看似 PD)、疼痛保护姿势(类似肌张力障碍)引起的假性 MD 症状。

4.2 识别 MD 症状类型

其目的在于确定表型而不为表型所迷惑(如抽动症患者最后确诊为 HD^[29])。一旦确定患者的症状属于 MD,接下来就要确定症状的类型(震颤、肌张力障碍、抽动、肌阵挛、舞蹈症、步态障碍等)和性质(持续时间、诱发加重/减轻因素、累及部位、不自主运动的速度、幅度、力度等)。

4.3 寻找病因以有效干预

在确定 MD 的类型后,主要依靠病史和辅助检查,进一步筛查病因,明确疾病的性质,对症和(或)对因治疗,部分 MD 症状可逆或部分可逆,预后良好,属于可治性较高的神经系统疾病。

* 推荐延伸阅读:微信公众号《运动和认知障碍论坛》相关文章(https://mp.weixin.qq.com/cgi-bin/home?t=home/index&lang=zh_CN&token=1583076139)



参 考 文 献

- [1] 陈生弟,王 刚. 从制定指南和共识着手规范运动障碍疾病的诊疗与管理[J]. 中华神经科杂志,2016,49(4):265-267.
- [2] 陈生弟,王 刚. 从世界看中国:对运动障碍疾病研究现状的思考[J]. 中华神经科杂志,2014,47(6):361-366.
- [3] 段月琴,王 刚. 儿童心因性震颤 1 例[J]. 重庆医科大学学报,2012,37(5):471-472.
- [4] 王 刚,刘小坤,陈生弟. 应重视儿童运动障碍疾病的分类和诊断[J]. 内科理论与实践,2010,5(5):394-396.
- [5] 桂雅星,王 刚,陈生弟. 急性运动障碍疾病的诊断和治疗[J]. 内科理论与实践,2010,5(5):434-437.
- [6] 任汝静,陈生弟,王 刚. 视频教学在运动障碍疾病诊断学教学中的应用思考[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(4):482-484.
- [7] 王 刚,崔海伦,刘 军,等. 帕金森病发病机制及诊断与治疗

转化研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2018,18(1):19-24.

- [8] 王 刚,崔海伦. 帕金森病临床诊断和治疗现状及进展[J]. 重庆医科大学学报,2019,44(4):464-467.
- [9] 王 刚,陈生弟. 心因性运动障碍诊治的现状、挑战及展望[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(6):659-661.
- [10] 石红琴,林国珍,王 刚. 发作性运动诱发性运动障碍 1 例[J]. 内科理论与实践,2020,15(3):174-175.
- [11] 张月琪,王 刚. 国际运动障碍疾病协会帕金森病临床诊断新标准(2015)介绍[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(2):122-123.
- [12] 王 刚,陈生弟. 从原发性震颤的过度诊断看少见、罕见震颤综合征的识别[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(2):89-91.
- [13] 王 刚,高 颖,邹 扬,等. 震颤的电生理评估[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(2):199-201.
- [14] Wang G, Wan Y, Cheng Q, et al. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: results from a pilot investigation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(2): 119-123.
- [15] 陈施吾,窦荣花,王玉凯,等. 帕金森病血压管理专家共识[J]. 内科理论与实践,2020,15(3):176-183.
- [16] 孟 洁,张月琪,孟云霞,等. 帕金森病和肿瘤的分子机制相关性研究进展[J]. 重庆医科大学学报,2018,43(11):1523-1526.
- [17] 王 刚,刘小坤,陆建春,等. 帕金森病步态障碍的诊断与治疗[J]. 中国现代神经疾病杂志,2009,9(5):504-506.
- [18] 高 颖,陈施吾,任汝静,等. 复合杂合突变型脑腱黄瘤病 1 例及其基因型和临床表型关系探讨[J]. 内科理论与实践,2018,13(5):296-300.
- [19] 陈 卓,崔诗爽,刘晓英,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体致面-臂肌张力障碍发作的病例一例及文献回顾[J]. 诊断学理论与实践,2019,18(4):473-474.
- [20] 崔海伦,张一帆,管晓军,等. 帕金森病及相关运动障碍的神经影像学诊断专家共识[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(4):403-408.
- [21] 崔海伦,任汝静,王 刚. 帕金森病及帕金森叠加综合征神经影像学诊断价值及研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2018,18(4):231-237.
- [22] 周敏慧,谢心怡,任汝静,等. 以肢体无力为主要表现的原发性家族性脑钙化症一例报告[J]. 诊断学理论与实践,2020,19(1):92-94.
- [23] 邹 扬,崔海伦,胡勇博,等. 运动诱发电位用于鉴别诊断原发性帕金森病和多系统萎缩的临床研究[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(4):409-413.
- [24] 邹 扬,胡勇博,高 颖,等. 长病程帕金森病患者的运动诱发电位研究[J]. 诊断学理论与实践,2016,15(2):124-127.
- [25] Chen R,任汝静,王 刚. 经颅磁刺激在运动障碍疾病中的应用进展[J]. 内科理论与实践,2010,5(5):363-369.
- [26] 马克·哈尔特. 心因性运动障碍和其他转换障碍[M]. 王 刚,主译. 上海:上海交通大学出版社,2020:210-215.
- [27] 崔诗爽,陈生弟,王 刚. 帕金森病体液生物标志物研究进展[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(4):471-476.
- [28] Prashanth LK, Shah BB, 范小宁,等. 运动障碍疾病与脑内金属铜、铁、钙沉积[J]. 内科理论与实践,2010,5(5):370-377.
- [29] Cui SS, Ren RJ, Wang Y, et al. Tics as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease: case report and literature review[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1):152.

(责任编辑:冉明会)