

· 帕金森病与运动障碍性疾病 ·

帕金森病躯干前曲症的发病机制与治疗

戎天艺 陈生弟

【关键词】 帕金森病； 肌张力过强； 基底神经节疾病； 脊柱； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.004

帕金森病(PD)是中老年人常见的中枢神经系统变性疾病,主要病理变化是黑质致密部多巴胺神经元变性、缺失,以及路易小体(LB)形成。其发病缓慢,呈慢性进行性进展,以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常为主要表现。在帕金森病患者中,姿势异常是最为常见却又十分有特征的表现。早在1817年,英国医师James Parkinson首次描述震颤麻痹时即提出,躯干向前弯曲的倾向是疾病的典型体征之一。随着帕金森病诊断与治疗水平的提高,尤其是对患者生活质量的日益关注,帕金森病患者的姿势异常也越来越引起重视。帕金森病姿势异常包括弯腰姿势(stooped posture)、Pisa综合征、头下垂综合征(head drop syndrome)和躯干前曲症(camptocormia)等。躯干前曲症不同于普通的弯腰体态,系指胸腰椎极度向前弯曲并在行走或长时间站立时加重,然而卧位时完全消失^[1]。一般躯干弯曲度可超过45°甚者躯干与地面平行,伴或不伴腰部疼痛。据流行病学资料显示,帕金森病患者躯干前曲症患病率约为6.90%^[2],多见于以运动迟缓和肌强直发病者,轴性症状更为突出如构音障碍、颈项强直、姿势不稳和步态障碍,通常出现于帕金森病进展期,与帕金森病临床严重性相关。由于这种强迫姿势造成患者行走不便,丧失独立生活能力,严重影响其生活质量,给家庭和社会带来了沉重负担。“camptocormia”一词,来源于希腊名词“弯曲”和“躯干”,最早由法国神经科医师Souques和Rosanoff-Saloff^[3]在1914年提出,用于描述第一次

世界大战中某些呈弯腰姿势的士兵。在战壕里,士兵们不得不用弯曲的姿势不断移动以避免不断飞来的子弹和弹片的伤害,渐渐地,一些无法克服战争压力的新兵亦表现出躯干弯曲的症状。最初,躯干前曲症被视为躯体转换障碍,认为是对激烈战争的应激反应或“装病”。随着研究的不断深入,逐渐认识到躯干前曲症可以由多种器质性病变造成^[1];能够导致躯干前曲症的疾病谱系十分广泛,包括神经和骨骼肌肉疾病,其中最为常见的疾病是运动障碍性疾病,尤其是帕金森病。由于躯干前曲症发病率较低,而且病因纷繁复杂,时至今日仍不能为临床医师所充分认识,帕金森病合并躯干前曲症易与多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP)等表现为帕金森样症状的神经变性疾病相混淆,在一定程度上阻碍了该病的研究进展。与帕金森病的经典症状相比,无论是发病机制的阐述还是治疗策略的应对,在现阶段躯干前曲症均望尘莫及。笔者拟就近年来帕金森病躯干前曲症的发病机制与治疗研究进展作一概述。

一、发病机制

帕金森病躯干前曲症的发病机制至今尚未完全阐明,目前主要有以下两种假说,即中枢神经系统病变假说和肌肉病变假说。

1. 中枢神经系统病变假说 该假说立论为:帕金森病躯干前曲症是躯干运动性肌张力障碍或肌强直的极端类型,病变部位可能位于基底节区和脑干^[4-5]。基底节区运动环路对调节姿势反射和维持直立姿势有着重要作用,网状脊髓束主要投射于躯干肌,控制躯干的运动活动,由于控制网状脊髓通路的基底节区功能异常,造成躯干屈肌强直和伸肌无力,二者的不平衡导致这一特殊姿势。苍白球损毁术和脑深部电刺激术(DBS)对躯干前曲症的有效治疗证实了基底节区存在输出异常。一些影像学

基金项目:国家重点基础研究计划(“973”计划)资助项目(项目编号:2006cb500700);上海市科学技术委员会科研计划重点项目(项目编号:10411954500)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通信作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

研究结果同样支持中枢神经系统病变的理论,急性起病的躯干前曲症患者可能与豆状核缺血有关^[6]。一项临床研究结果表明,帕金森病伴躯干前曲的患者脑标准化横断面面积小于正常对照者,而且躯干前曲的严重程度与标准化脑体积和脑桥矢状位面积之间呈负相关^[7]。提示:可能叠加脑干的损伤,尤其是控制姿势部位如脑桥核、网状脊髓束等。在帕金森病躯干前曲症患者中,躯干弯曲程度可因精神压力或疲劳而加重,有些患者甚至可触及腹直肌收缩,这些临床症状可通过“感觉诡计(sensory trick)”和肉毒毒素(BTX)注射治疗而得到改善,这也支持躯干前曲症是一种特殊的肌张力障碍。由于患者对左旋多巴疗效欠佳,机制可能与非多巴胺能神经元有关。

2. 肌肉病变假说 躯干前曲症可由躯干伸肌原发性肌病或椎旁肌肌炎引起^[8-10]。肌肉病变假说认为,此为一缓慢进展的过程,MRI检查显示椎旁肌异常是其主要影像学改变。在疾病早期,MRI检查仅见水肿而无退行性改变;进展期肌肉出现萎缩和脂肪化,椎旁肌活检提示肌源性损害、肌纤维萎缩和纤维化,可见脂肪细胞分布;至疾病晚期肌肉则被大量脂肪组织所取代。这种病理改变不见于正常对照组,考虑是一种致病性改变。肌电图检查呈椎旁肌肌源性损害,血清肌酶谱可升高或正常。除了慢性肌病,少数患者还可有肌炎的表现^[10],局部椎旁肌红肿热痛,血清肌酶谱明显升高,MRI和肌肉活检均可见特征性的肌炎表现,应用抗炎药物后症状明显缓解。总之,各种因素导致椎旁肌病变,造成肌肉薄弱,从而引起躯干前曲症状。

尽管这两种假说各有依据,但确切的机制均未明确,究竟是相互独立还是相互关联,迄今尚无定论。一种将二者联系起来的合理假设是:基底节区运动环路功能异常,导致躯干肌肌张力障碍或肌强直,造成脊柱不稳和畸形,继发肌肉萎缩、炎症反应、纤维化等病理改变;临床表现的异质性,提示该病可能是多因素共同作用的结果。种种不确定和争论使我们仍徘徊在揭示发病机制的边缘,但不断探索必然会推进躯干前曲症的治疗进展。

二、治疗研究进展

帕金森病躯干前曲症的治疗包括药物治疗、肉毒毒素局部注射、外科手术和物理治疗。由于躯干前曲症的发病机制至今尚未阐明,因此治疗效果亦未尽如人意。

1. 药物治疗 与改善帕金森病震颤、肌强直及运动迟缓等症状相比,抗帕金森病药物对躯干前曲症的治疗收效甚微,仅不足 20% 的患者对左旋多巴治疗有效^[11],个别患者可通过调整多巴胺能药物而获得症状明显改善^[12]。但是,抗帕金森病药物仍是目前治疗帕金森病躯干前曲症的主要方法。同样,抗痉挛药物如口服和(或)鞘内注射巴氯芬、丹曲林钠等肌肉松弛药对躯干前曲症亦疗效欠佳。

2. 肉毒毒素 肉毒毒素的应用开始于 20 世纪 80 年代,无疑是肌张力障碍治疗史上的一次革命。基于躯干前曲症可能是一种节段性肌张力障碍,部分患者接受腹直肌或髂腰肌 A 型肉毒毒素(BTX-A)注射治疗后症状改善^[1,13]。其药理作用主要是抑制神经-肌肉接头处乙酰胆碱的释放,从而导致局部化学去神经和肌肉麻痹。由于药物治疗效果受稀释体积、注射方法、药物活性和肌肉功能等多种因素的影响,因此 A 型肉毒毒素的疗效一般仅能维持 3~6 个月,需重复注射。

3. 外科手术治疗 对药物治疗无效且符合手术适应证的患者,外科手术无疑是最佳的选择。苍白球损毁术和脑深部电刺激术对绝大多数伴有躯干前曲症的帕金森病患者有一定疗效。然而,每例患者的疗效不尽相同,一项采用外科手术治疗帕金森病躯干前曲症患者的临床研究显示,18 例患者分别接受苍白球损毁术(1 例)、双侧苍白球内侧部(GPi)和双侧丘脑底核(STN)深部电刺激术^[1,5,14-20],除 2 例双侧丘脑底核深部电刺激术患者的躯干前曲症状未得到改善外,其余患者手术后躯干前曲症状均有不同程度改善,有些患者躯干甚至恢复至正常弯曲度^[15]。关于脑深部电刺激术靶点的选择,虽然双侧苍白球内侧部深部电刺激术治疗躯干前曲症的效果优于双侧丘脑底核深部电刺激术,但是双侧丘脑底核深部电刺激术不仅能够有效缓解帕金森病症状,同时还可使患者手术后多巴胺剂量减少 50%~60%,因此,双侧丘脑底核目前仍是帕金森病躯干前曲症脑深部电刺激术的首选靶点。究其作用机制可能仍与影响基底节区运动环路功能有关。采用脊柱矫正手术治疗帕金森病躯干前曲症亦有获得成功的文献报道,2 例采用椎弓根截骨术矫正脊柱畸形的患者,其中 1 例通过胸腰椎脊柱固定术改善症状^[21-22]。然而,考虑到患者年龄和帕金森病的基础病变,伴随骨质疏松和神经肌肉病变大大增加了手术的风险,并发症多,因此选择此类手术时需谨

慎,须严格掌握手术适应证。

4. 物理及其他治疗 除上述治疗方法外,物理治疗、心理治疗等支持治疗方法也占有重要地位。物理治疗和矫形支架可以改善患者异常姿势,并对背部疼痛有一定缓解作用,但效果欠佳且耐受性较差。脊柱矫形器可以改善生活质量达 90%^[22],曾有患者通过佩戴背包而使症状显著改善^[23],推测可能是一种“感觉诡计”。在尽可能恢复机体生理功能的同时,还应重视疼痛、抑郁、焦虑等影响患者生活质量的心理症状的治疗。

总之,帕金森病躯干前曲症是帕金森病患者出现的一种特殊姿势异常,目前对其发病机制的了解尚不充分,可能是多因素共同作用的结果。治疗以药物和康复锻炼为主,在药物治疗无效时亦可考虑外科手术,但效果欠佳。随着人口老龄化进程的加快,预计我国以帕金森病为主的运动障碍性疾病的发病率将持续升高,目前,我国对该领域的研究成果不断涌现^[24],相信不久的将来我们能够更全面和更人性化地认识、诊断与治疗帕金森病。

参 考 文 献

- [1] Azher SN, Jankovic J. Camptocormia, pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology*, 2005, 65:355-359.
- [2] Tiple D, Fabbrini G, Colosimo C, et al. Camptocormia in Parkinson disease: an epidemiological and clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:145-148.
- [3] Souques A, Rosanoff-Saloff M. La camptocormie; incurvation du tronc, consecutive aux traumatismes du dos et des lombes; considerations morphologiques. *Rev Neurol*, 1914, 15:937-939.
- [4] Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, et al. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease: characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord*, 1999, 14:443-447.
- [5] Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:1229-1234.
- [6] Nieves AV, Miyasaki JM, Lang AE. Acute onset dystonic camptocormia caused by lenticular lesions. *Mov Disord*, 2001, 16:177-180.
- [7] Bonneville F, Bloch F, Kurys E, et al. Camptocormia and Parkinson's disease: MR imaging. *Eur Radiol*, 2008, 18:1710-1719.
- [8] Margraf NG, Wrede A, Rohr A, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord*, 2010, 25:542-551.
- [9] Spuler S, Krug H, Klein C, et al. Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Mov Disord*, 2010, 25:552-559.
- [10] Wunderlich S, Csoti I, Reiners K, et al. Camptocormia in Parkinson's disease mimicked by focal myositis of the paraspinal muscles. *Mov Disord*, 2002, 17:598-600.
- [11] Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:1223-1228.
- [12] Ho B, Prakash R, Morgan JC, et al. A case of levodopa-responsive camptocormia associated with advanced Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3:526-530.
- [13] Colosimo C, Salvatori FM. Injection of the iliopsoas muscle with botulinum toxin in camptocormia. *Mov Disord*, 2009, 24: 316-317.
- [14] Sfawek J, Derejko M, Lass P. Camptocormia as a form of dystonia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2003, 10:107-108.
- [15] Micheli F, Cersóimo MG, Piedimonte F. Camptocormia in a patient with Parkinson disease: beneficial effects of pallidal deep brain stimulation case report. *J Neurosurg*, 2005, 103:1081-1083.
- [16] O'Riordan S, Paluzzi A, Liu X, et al. Camptocormia-response to bilateral globus pallidus interna stimulation in three patients. *Mov Disord*, 2009, 24(Suppl 1):489.
- [17] Capelle HH, Schrader C, Blahak C, et al. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J Neurol*, 2010. [Epub ahead of print]
- [18] Hellmann MA, Djaldetti R, Israel Z, et al. Effect of deep brain subthalamic stimulation on camptocormia and postural abnormalities in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21:2008-2010.
- [19] Sako W, Nishio M, Maruo T, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for camptocormia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:1076-1079.
- [20] Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2006, 253 Suppl 7:VII 14-16.
- [21] Wadia PM, Tan G, Munhoz RP, et al. Surgical correction of kyphosis in patients with camptocormia due to Parkinson's disease: a retrospective evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. [Epub ahead of print]
- [22] de Sèze MP, Creuzé A, de Sèze M, et al. An orthosis and physiotherapy programme for camptocormia: a prospective case study. *J Rehabil Med*, 2008, 40:761-765.
- [23] Gerton BK, Theeler B, Samii A. Backpack treatment for camptocormia. *Mov Disord*, 2010, 25:247-248.
- [24] 洪楨, 陈生弟. 从文献分析看我国帕金森病及运动障碍性疾病研究进程. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:209-211.

(收稿日期:2010-12-15)

下期内容预告 本刊 2011 年第 2 期报道专题为脑血管病,重点内容包括:中国脑缺血治疗现状与对策;神经血管单元在脑缺血治疗中的作用和意义;加强血压、血糖和血脂管理是防治脑卒中的关键;应加强对血管性认知功能障碍的防治;脑卒中影像学研究进展;脑卒中药物治疗循证医学证据;脑卒中介入治疗的现状与展望;脑卒中炎症反应作用机制研究进展;脑卒中生物学标志研究进展;内源性脑保护的诱导:从缺血预适应到缺血后处理;脑卒中康复研究的现状与展望;干细胞移植治疗缺血性卒中的研究进展及临床相关问题;基层医院中西医结合组织化卒中医疗模式的临床研究;极重型基底节区出血神经内外科治疗疗效的比较;Apollo 球囊扩张支架治疗症状性颅内动脉狭窄的临床研究;覆膜支架血管内治疗颅内动脉瘤;颈内动脉眼动脉段动脉瘤的手术治疗