

## 特发性震颤非运动症状研究进展

王浙 陈生弟

**【摘要】** 特发性震颤是以姿势性或动作性震颤为主要表现的运动障碍性疾病,也是临床最为常见的神经系统疾病之一。传统观点认为,特发性震颤是一种单一症状的良性运动障碍性疾病,近年来,相关研究表明其亦可表现出非运动症状。对特发性震颤非运动症状的研究和探索,为临床诊断与治疗以及疾病机制的研究提供了新视角。

**【关键词】** 特发性震颤; 认知障碍; 嗅觉障碍; 焦虑; 抑郁; 睡眠障碍; 综述

### Research progress in non-motor symptoms of essential tremor

WANG Xi, CHEN Sheng-di

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email:chen\_sd@medmail.com.cn)

**【Abstract】** Essential tremor (ET), a movement disorder characterized by postural or kinetic tremor as the main clinical manifestations, is one of the most common neurological diseases. Traditional view contends that essential tremor is a benign movement disorder with merely motor symptoms. Recent researches show that patients may have some non-motor symptoms besides motor symptoms. Researches and exploration on its non-motor symptoms provide us with a new perspective for clinical diagnosis, treatment and better understanding of the disease.

**【Key words】** Essential tremor; Cognition disorders; Olfaction disorders; Anxiety; Depression; Sleep disorders; Review

This study was supported by National Program of Basic Research of China (973 Program, No. 2011CB504104).

特发性震颤(ET)又称原发性震颤,是以姿势性或动作性震颤为主要临床表现的运动障碍性疾病,也是临床最为常见的神经系统疾病之一。据文献报道,特发性震颤患病率为0.35%~4%,在65岁以上人群中可达6.30%<sup>[1]</sup>。特发性震颤以4~12 Hz的姿势性或动作性震颤为主要临床表现,可发生于全身各部位,以双侧上肢和手更为显著,可累及头部、下颌、声音等,亦有部分患者下肢、面部、舌受累;临床主要表现为对称性双侧肢体受累,部分患者临床症状可不对称,在静止状态下也可出现震颤<sup>[2]</sup>。情绪紧张可以加重震颤,影响患者日常生活如持物、

写字、倒水等。据文献报道,部分患者饮酒后震颤减轻<sup>[3]</sup>。严重者可于疾病后期出现步态障碍和共济失调,震颤可出现于单一部位,部分患者症状在较长一段时间内趋于相对稳定,亦有部分患者随病程的延长,症状逐渐加重,累及其他部位。早期关于特发性震颤的研究仅关注运动症状,认为其是一种单一症状的良性运动障碍性疾病。近年来,关于特发性震颤的研究越来越多地表明,除运动症状外,患者亦可出现非运动症状(NMS)。

#### 一、认知损害

对特发性震颤患者认知功能的研究主要针对额叶执行能力下降和痴呆。Gasparini等<sup>[4]</sup>最早发现,特发性震颤患者额叶功能减退,其执行能力较正常对照者显著下降,但与帕金森病患者无明显差异。Tröster等<sup>[5]</sup>发现,特发性震颤患者存在注意力、言语流畅性和近期记忆力损害。Şahin等<sup>[6]</sup>采用SPECT观察特发性震颤患者的局部脑血流量变化与认知功能减退的相关性,发现言语、记忆力和视

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.016

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号:2011CB504104)

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

通讯作者:陈生弟(Email:chen\_sd@medmail.com.cn)

空间能力损害的特发性震颤患者存在局部脑血流异常。2006 年,西班牙中部神经疾病研究(NEDICES)结果显示,对性别、年龄、受教育程度,以及抑郁症状和抗抑郁治疗等可能影响认知功能的因素进行匹配后,与正常对照者相比,特发性震颤患者多主诉轻度记忆力减退;而神经心理学测验结果亦显示特发性震颤患者认知功能和执行能力评分均低于正常对照者<sup>[7]</sup>。Bhalsing 等<sup>[8]</sup>在伴中度认知损害的特发性震颤患者中发现灰质萎缩,认为这种影像学改变可能与认知损害有关。

也有研究表明,痴呆可能与特发性震颤相关。NEDICES 研究首次指出,65 岁以上的特发性震颤患者更易发生痴呆<sup>[9]</sup>,且发病越晚,发生痴呆的可能性越大<sup>[10]</sup>。Thawani 等<sup>[11]</sup>以纽约某社区老年特发性震颤患者为研究对象进行的临床试验也显示,此类患者较同龄正常对照者更易发生痴呆,且不能单纯将这种认知损害归咎于增龄性变化。亦有临床研究证实,认知损害与特发性震颤相关。Bermejo-Pareja 等<sup>[10]</sup>和 Thawani 等<sup>[11]</sup>认为,震颤致日常功能损害越严重的患者,认知功能越差。尽管临床上发生震颤的患者认知损害并不显著,但确实是存在的。

## 二、嗅觉障碍

早期帕金森病患者可以出现嗅觉功能减退,因此研究者们对特发性震颤患者的嗅觉功能也给予了较多的关注,考虑其可否作为与同样以震颤为主要表现的帕金森病的鉴别诊断指标<sup>[12]</sup>。然而这方面的研究结果不尽相同。

Shah 等<sup>[13]</sup>采用美国宾州大学嗅棒试验(UPSIT)评价特发性震颤患者嗅觉功能,发现其嗅觉评分与正常对照者无显著差异,而帕金森病患者的嗅觉功能显著降低,但在进一步完善的嗅觉诱发电位(OEPs)检测中未达统计学意义。此外,还有研究者对不明原因震颤患者进行了嗅觉功能评价。Djaldetti 等<sup>[14]</sup>对混合性震颤(静止性和姿势性震颤)患者的嗅觉功能评价结果显示,混合性震颤患者嗅觉功能与正常对照者无显著差异。Silveira-Moriyama 等<sup>[15]</sup>对特发性震颤与肌张力障碍患者的嗅觉功能进行比较,未发现二者存在嗅觉障碍。提示帕金森病患者嗅觉功能低于特发性震颤和正常对照者。我们研究小组采用来自德国的 16 项嗅棒气味识别测验(SS-16)对国人进行嗅觉功能评价,发现特发性震颤患者嗅觉评分与正常对照者无明显

差异,而帕金森病患者嗅觉评分明显低于特发性震颤和正常对照者<sup>[16]</sup>。

然而,Applegate 和 Louis 等<sup>[17]</sup>发现,特发性震颤患者嗅觉评分低于正常对照者,认为认知功能障碍可能影响嗅觉评分,此项研究校正了简易智能状态检查量表(MMSE)等可能的混杂因素后,该趋势仍然存在。他们还发现,嗅觉障碍与震颤严重程度和病程长短无关联性<sup>[17]</sup>。同期开展的 fMRI 研究表明,嗅觉测验中小脑半球后部和侧部呈现信号增强征象,提示嗅觉功能减退可能与小脑病变相关。

由于各项研究所采用的嗅觉测验方法不尽相同,因此目前尚缺乏统一的评价标准,且文献报道的特发性震颤患者嗅觉功能评价结果也不尽一致。仅基于目前已有的资料,多数研究者认为,特发性震颤患者嗅觉功能与正常对照者无显著差异。

## 三、心理障碍

传统观点认为,特发性震颤患者的心理改变源于震颤影响日常生活和执行能力。近年来,特发性震颤患者的心理研究越来越受到重视。Ozel-Kizil 等<sup>[18]</sup>报告,30%的特发性震颤患者存在继发性社会焦虑,且焦虑程度与年龄呈负相关,与社会功能损害程度呈正相关,而与震颤严重程度和患病时间无关联性。Chandran 等<sup>[19]</sup>的研究也证实,特发性震颤患者焦虑评分高于正常对照者。Lundervold 等<sup>[20]</sup>发现,约 30%的特发性震颤患者存在社会焦虑,且焦虑程度与震颤严重程度无关联性。特发性震颤患者出现焦虑症状的机制至今尚不明确,可能与以下因素有关:(1)患者因担忧震颤症状及其对日常生活的影响而焦虑。(2)焦虑症状与抑郁症状并存。(3)蓝斑受损与焦虑相关。Louis 等<sup>[21]</sup>发现,部分特发性震颤患者的蓝斑中存在路易小体沉积,推测可能是引起相关症状的原因。

对特发性震颤患者抑郁症状的研究最早于 2001 年,显示入院的震颤患者抑郁评分均较高<sup>[22]</sup>。Lorenz 等<sup>[23]</sup>采用 Beck 抑郁量表(BDI)评价特发性震颤患者的抑郁症状,结果显示,约 8%的患者表现为严重抑郁(> 18 分)。毛成洁等<sup>[24]</sup>采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD, 24 项)对门诊特发性震颤患者的抑郁症状进行评价,其中抑郁症( $\geq 8$ 分)的发生率高达 53.20%。

抑郁症状是影响特发性震颤患者健康的主要因素之一,以往被认为是继发于日常功能损害或社

交活动中个人负面情绪的影响<sup>[25]</sup>。然而 Louis 等<sup>[26]</sup>的研究表明,抑郁症状可能先于震颤症状出现,而非震颤症状的继发性影响。该项研究还指出,特发性震颤患者主观的抑郁主诉和抗抑郁药物的应用均较正常对照者频繁。与此同时,回顾性研究结果亦显示,抑郁症状先于震颤症状出现,提示抑郁症状可能是疾病本身的早期表现之一,而非震颤导致的继发性心理反应。

#### 四、睡眠障碍

帕金森病睡眠障碍被认为是导致患者生活质量下降的原因之一<sup>[27]</sup>,因此,特发性震颤睡眠状况也受到了研究者们的关注。Chandran 等<sup>[19]</sup>的研究提示,入院的特发性震颤患者夜间睡眠质量更差,与正常对照组相比,白天过度嗜睡(EDS)现象并无显著差异。有研究表明,快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)与帕金森病关系密切,可能与 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)在帕金森病中的致病机制相关<sup>[28-29]</sup>。也有学者认为,特发性震颤可能是帕金森病的危险因素。特发性震颤患者快速眼动睡眠期行为障碍的发生率如何,也是研究者们关心的课题。美国 Mayo 医学中心对 60 例帕金森病患者、39 例不宁腿综合征患者、93 例特发性震颤患者和 296 例正常对照者的分析显示,快速眼动睡眠期行为障碍在帕金森病患者中更为常见,而在特发性震颤和正常对照者中则无显著差异<sup>[30]</sup>。

#### 五、展望

近年来,越来越多的临床医师和相关研究者关注特发性震颤的非运动症状,包括认知功能、嗅觉、听觉、心理、睡眠等。目前,特发性震颤尚不像帕金森病一样有国际公认的帕金森病非运动症状问卷(NMSQuest)、帕金森病预后量表(SCOPA)等评价标准。随着检测技术的完善和医学研究的进步,对特发性震颤非运动症状的研究必将日益深入。我们可以用更先进的技术、更统一的标准对特发性震颤的非运动症状进行更广泛、更全面的研究,对其进行的长期研究有助于临床医师增加对震颤患者全方位生活质量改善的重视,也可为特发性震颤发病机制的研究提供新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder: update on the worldwide prevalence of essential tremor? *Mov Disord*, 2010, 25:534-541.
- [2] Louis ED, Asabere N, Agnew A, Moskowitz CB, Lawton A, Cortes E, Faust PL, Vonsattel JP. Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem study of nine cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:261-265.
- [3] Mostile G, Jankovic J. Alcohol in essential tremor and other movement disorders. *Mov Disord*, 2010, 25:2274-2284.
- [4] Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbrini G, Brusa L, Lenzi GL, Meo G. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol*, 2001, 248:399-402.
- [5] Tröster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI, Koller WC. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo cortical pathophysiology? *Eur J Neurol*, 2002, 9:143-151.
- [6] Şahin HA, Terzi M, Uçak S, Yapıcı O, Başo-lu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18:64-72.
- [7] Benito - León J, Louis ED, Bermejo - Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Population-based case - control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*, 2006, 66:69-74.
- [8] Bhalsing KS, Upadhyay N, Kumar K, Saini J, Yadav R, Gupta A, Pal PK. Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *Eur J Neurol*, 2014. [Epub ahead of print]
- [9] Louis ED, Benito - León J, Vega - Quiroga S, Bermejo - Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol*, 2010, 17:1291-1297.
- [10] Bermejo - Pareja F, Louis ED, Benito - León J; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord*, 2007, 22:1573-1580.
- [11] Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia prospective population-based study in New York. *Neurology*, 2009, 73:621-625.
- [12] Chen SD, Wu L. Pay attention to the early identification and treatment of non - motor symptoms in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:653-655. [陈生弟, 吴丽. 高度关注帕金森病非运动症状的早期识别与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:653-655.]
- [13] Shah M, Muhammed N, Findley LJ, Hawkes CH. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14:563-568.
- [14] Djaldetti R, Nageris B, Lorberboym M, Treves T, Melamed E, Yaniv E. [(123)I]-FP-CIT SPECT and olfaction test in patients with combined postural and rest tremor. *J Neural Transm*, 2008, 115:469-472.
- [15] Silveira - Moriyama L, Schwingsenschuh P, O'Donnell A, Schneider SA, Mir P, Carrillo F, Terranova C, Petrie A, Grosset DG, Quinn NP, Bhatia KP, Lees AJ. Olfaction in patients with suspected parkinsonism and scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:744-748.
- [16] Chen W, Tan YY, Hu YY, Zhan WW, Wu L, Lou Y, Wang X, Zhou Y, Huang P, Gao Y, Xiao Q, Chen SD. Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonography in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China. *Transl Neurodegener*, 2012, 1:25.
- [17] Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11:399-402.

- [18] Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Ozguven HD, Atbasoglu EC. Secondary social anxiety in hyperkinesias. *Mov Disord*, 2008, 23:641-645.
- [19] Chandran V, Pal PK, Reddy JY, Thenarasu K, Yadav R, Shivashankar N. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125:332-337.
- [20] Lundervold DA, Ament PA, Holt P. Social anxiety, tremor severity, and tremor disability: a search for clinically relevant measures. *Psychiatry J*, 2013:ID257459.
- [21] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A, Pahwa R, Lyons KE, Ross GW, Borden S, Moskowitz CB, Lawton A, Hernandez N. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 2007, 130:3297-3307.
- [22] Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 2001, 57: 785-790.
- [23] Lorenz D, Poremba C, Papengut F, Schreiber S, Deuschl G. The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a community-based cohort. *Eur J Neurol*, 2011, 18:972-979.
- [24] Mao CJ, Chen JP, Hu WD, Liu CF. Depression associated with movement disorders. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:26-29. [毛成洁, 陈菊萍, 胡伟东, 刘春风. 运动障碍疾病伴发抑郁的临床观察. *中华医学杂志*, 2013, 93:26-29.]
- [25] Chandran V, Pal PK. Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18:407-413.
- [26] Louis ED, Benito-León J, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol*, 2007, 14:1138-1146.
- [27] Xiong KP, Liu CF. Parkinson disease and sleep disorders. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:196-199. [熊康平, 刘春风. 帕金森病与睡眠障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:196-199.]
- [28] Tison F, Meissner WG. Movement disorders in 2013. Diagnosing and treating PD: the earlier the better? *Nat Rev Neurol*, 2014, 10:65-66.
- [29] Zhang H, Chan P. Meta-analysis of clinical differences between Parkinson's disease patients with and without REM sleep behavior disorder. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:574-581. [张慧, 陈彪. 伴与不伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病临床特征差异的 Meta 分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:574-581.]
- [30] Adler CH, Hentz JG, Shill HA, Sabbagh MN, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Jacobson SA, Beach TG, Boeve B, Caviness JN. Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:456-458.

(收稿日期:2014-03-26)

· 读者·作者·编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:127-136. [高山. 经颅多普勒超声十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252. [Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[3] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.