

原发性进行性冻结步态3例报道并文献复习

张浩^{1a,2},傅晓凤^{1a,2},杨梦雨^{1a,2},黎敏^{1b},王雪贞^{1a}

摘要 目的:回顾3例原发性进行性冻结步态(PPFG)患者的临床资料。方法:总结并分析3例首诊考虑帕金森病(PD),应用多巴胺能药物治疗效果不佳,后拟诊PPFG患者的临床资料,并进行文献复习。结果:3例患者符合PPFG诊断,多巴胺能药物治疗效果较差,应用司来吉兰疗效较好。PPFG的起病,存在多种途径。结论:PPFG是一类神经系统退行性疾病,单胺氧化酶B抑制剂与多巴胺类药物相比,有更显著、持续的疗效。PPFG与PD发病机制存在明显区别。

关键词 原发性进行性冻结步态;临床特点;帕金森病;病例报道

中图分类号 R741;R741.041 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20220511

本文引用格式:张浩,傅晓凤,杨梦雨,黎敏,王雪贞.原发性进行性冻结步态3例报道并文献复习[J].神经损伤与功能重建,2023,18(3):173-175.

原发性进行性冻结步态(Primary Progressive Freezing Gait, PPFG)被认为是一种独特的临床疾病,其主要表现为步态的冻结,最终可发展为姿势不稳定,通常不伴有肢体的运动障碍。步态冻结表现在步伐始动的困难,但一旦起步即可正常或接近正常行走^[1]。冻结步态现象一般多发生在PD晚期,但在非典型帕金森综合征包括进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、多系统萎缩、肾上腺皮质神经节变性、血管性帕金森综合征和脑后帕金森综合征以及PPFG中通常早期就可出现^[2,3]。目前PPFG在临床上越来越多见,但其发病机制仍不明确。现回顾3例首诊考虑PD,后拟诊为PPFG的病例,并通过文献复习,对PPFG发病机制及治疗进行总结。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例1,男,78岁,因“行走困难3年,加重1 d”于2019年10月19日入院治疗。患者自2016年无明显诱因出现行走困难,主要表现为起步困难,感觉脚被“钉”在地上,需要几秒钟才能迈开腿,起步后行走接近正常,无步速异常,无步幅异常,无转身困难,无肢体震颤,无麻木、无力,无多汗、流涎等不适,未行诊治,2019年10月18日自觉症状较前明显加重,表现为双下肢无力感,起步较前更加困难,起步后行走缓慢。于次日来我院就诊,门诊以“帕金森综合征”收入院。入院查体示:血压:155/78 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),起步困难,几乎不能行走,表情自如,双侧跟膝胫试验不合作,余神经系统查体未见明显异常。既往曾患“腔隙性脑梗死”2年,平日口服“阿司匹林、瑞舒伐他汀”进行二级预防;吸烟50年,每日约4支,未戒烟;否认家族遗传病史;否认药物过敏史。入院后甲功示甲状腺过氧化物酶抗体84.60 IU/mL(正常0~34 IU/mL),凝血检查、血常规、尿常规、肝肾功能未见明显异常。颈部血管超

声+TCD示左侧大脑中动脉轻度狭窄;双侧颈动脉及右侧锁骨下动脉斑块形成。颅脑CT示多发斑片状低密度灶,边缘欠清,脑室系统未见明显扩张。头颅MRI未见明显异常,见图1A。入院后给予多巴丝肼片(0.125 g tid)治疗9 d,行走困难较前无明显改善,患者及家属自动出院。出院后未再服用多巴丝肼片(0.125 g tid),步态障碍缓慢进展,于2020年4月24日因步态障碍加重再次住院,追问病史,患者起病即表现为启动困难,一旦起步,行走几乎如常,喊口号“一二一”可协助启动,考虑PPFG可能,给予盐酸司来吉兰(10 mg qd),患者症状无明显改善,后调整盐酸司来吉兰为10 mg bid,稍有好转,改善不明显。遂加用盐酸多奈哌齐5 mg qn,患者步态障碍较前改善。出院后继续应用,后期随访,患者症状未见明显加重,拄拐杖可行走。

病例2,男,71岁,因“运动迟缓、步态障碍进行性加重3年”于2020年4月2日入院治疗。患者自2017年无明显诱因出现运动迟缓,行走时为著,步态缓慢,起步略困难,行走时未见明显步态异常,无肢体震颤,无言语不利及口角歪斜,症状表现较轻,未到医院系统诊治,症状持续、缓慢进展,于2018年在当地医院就诊,给予应用“美多芭”治疗,症状未见改善,病情仍进行性加重,后出现四肢动作缓慢,行走时步态欠稳,起步困难加重,表现为犹豫数秒至数分钟,前设障碍物可较快启动。入院查体示:血压185/103 mmHg,面容呆板,言语流利,对答切题,双瞳孔等大等圆,眼球活动灵敏,双侧鼻唇沟基本对称,伸舌基本居中,四肢肌力5级,肌张力基本正常,双侧指鼻试验稳准。既往有高血压病史,未规律服用降压药物治疗;有“左氧氟沙星”过敏史;否认吸烟、饮酒史;否认家族遗传病史。入院后完善大生化示:低密度脂蛋白4.17 mmol/L、总胆固醇5.90 mmol/L、甘油三酯1.79 mmol/L、脂蛋白a48.88 mg/dL,余血常规、肝肾功能未见明显异常。胸部CT示右肺上叶肺大泡。头颅MR平扫+DWI

作者单位

1. 滨州医学院附属医院 a. 神经内科
b. 超声医学科

山东 滨州 256603

2. 山东省滨州医学院第一临床医学院
山东 滨州 256603

基金项目

山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2021MH206)

收稿日期

2022-06-09

通讯作者

王雪贞

xuezhen_wang@

126.com

示右侧急性额叶脑梗死,见图1B。头颅MRA示右侧大脑前动脉A1段缺失,考虑发育所致;右侧大脑胚胎型大脑后动脉。急性脑梗死诊断明确,入院后给予抗血小板聚集、调脂稳定斑块、改善循环等治疗,并加用多巴丝肼片(0.125 g bid)、盐酸司来吉兰片(5 mg qd)等针对步态障碍治疗,效果欠佳。住院治疗3 d后,考虑患者可能为PPFG,暂时停用“美多芭”,调整盐酸司来吉兰片为10 mg qd,效果较好,住院1周后出院,步态障碍较前有所改善。半年后随访,患者病情稳定,基本正常生活。

病例3,女,69岁,因“行动迟缓3年”于2021年5月15日入院治疗。患者自2018年无明显诱因出现行动迟缓,主要表现为起步困难,偶伴有双手震颤,多在着急、紧张时加重,右侧肢体为著,随即于当地医院诊治,考虑诊断为“帕金森病”,给予“美多芭、盐酸金刚烷胺”治疗,但症状仍呈渐进性加重,起步困难加重,转身时明显。入院查体:血压148/115 mmHg,双眼瞬目减少,轻微面具脸,四肢肌力5级,肌张力增高,右上肢>左上肢>右下肢>左下肢,双上肢对指、握拳、轮替动作减慢,双下肢脚尖拍地及刹地动作减慢,走路启动困难,冻结步态,小步态,转弯费力,双侧摆臂动作消失,后拉试验(+),Hoehn-Yahr分期3期。既往20年前曾行“阑尾炎切除术”,术后恢复可。入院完善甲功:促甲状腺激素0.230 mIU/L。生化示高密度脂蛋白胆固醇1.26 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇3.52 mmol/L、乳酸脱氢酶270.80 mmol/L、脂蛋白a 30.58 mg/dL。铜蓝蛋白测定0.258 g/L。血常规、凝血四项未见明显异常。胸部CT示双肺实性小结节;甲状腺病变。甲状腺超声示甲状腺弥漫性增大,实质回声不均匀;甲状腺双叶结节(T1-RADS分类,3类);甲状腺右叶强回声-钙化灶可能。头颅MR平扫+DWI示双侧黑质小体显示欠清,见图1C。入院后给予多巴丝肼片(0.125 g qid)、盐酸金刚烷胺(0.1 g qd)、艾地苯吡片(30 mg tid)治疗,效果不显著,因患者一旦起步,行走过程基本正常,考虑PPFG可能,遂停用多巴丝肼片及盐酸金刚烷胺,予以盐酸司来吉兰(10 mg qd)治疗,症状明显改善,启动困难基本消失,住院8 d出院,出院后仍口服盐酸司来吉兰片(10 mg qd)治疗,3月后电话随访,患者步态障碍无明显加重,日常生活不受影响。

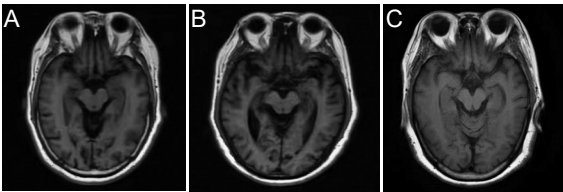


图1 3例患者头颅MRI影像

1.2 方法

1.2.1 资料分析 PPFG的诊断仍存在较多争议,目前诊断主要依靠临床表现,包括:①以步态冻结为主要临床表现,在早期即可出现;②不符合PD及PSP等其他退行性疾病表现;③排除脑血管病等其他神经系统疾病;④左旋多巴的治疗效果较差^[4]。上述3例患者均以冻结步态起病,并在3年内逐渐加重,期间未出现其他特殊症状。完善头颅CT及磁共振,未发现特征性改变,实验室检查也未见异常。司来吉兰作为一种高选择性、不可逆

的单胺氧化酶抑制剂,能促进多巴胺类药物的作用,对多巴胺能具有促进作用。3例患者在应用多巴丝肼片效果不佳时,改用司来吉兰,效果较前者改善更为明显。结合PPFG临床特征及患者资料,考虑符合PPFG诊断。

1.2.2 文献回顾 通过PubMed数据库和中国知网数据库,输入关键词“Primary Progressive Freezing Gait”、“gait freezing”、“Parkinson's disease”、“原发性进行性冻结步态”、“冻结步态”、“帕金森病”,将检索到的所有参考文献进行总结及分析。

2 结果

共检索到PPFG相关文献60余篇,总结分析后发现,PPFG作为一种独立的神经系统疾病,与PD之间存在较大区别。不管是起病方式及之后的伴随症状,以及致病机制、治疗方案的选择等方面存在明显不同。多巴胺能药物对于PPFG的疗效较差,不能达到完全或部分缓解症状,与之相比,司来吉兰效果更显著,对缓解步态冻结有一定作用。

3 讨论

1993年,Achiron等首次使用PPFG描述了18例以冻结步态为“唯一神经功能障碍”表现的综合征^[5]。PPFG是一种老年人多发的步态异常综合征,其特点是早期即可出现冻结步态并呈刻板进展。冻结步态主要表现为双脚沉重感,有强烈前进欲望,但难以起步,严重影响患者的工作和生活。典型的PPFG患者,冻结步态可能是其唯一的神经功能障碍的表现,而在临床工作中,遇到更多的是容易被误诊为PD的患者。因此本文报道了3例,发病年龄均较高,且以下肢症状为主要症状,首诊考虑为PD,应用多巴胺治疗效果不佳,改用盐酸司来吉兰后症状较前明显改善的患者,且随访发现患者并未出现PD的其他临床表现,最终诊断为PPFG。PD和PPFG的临床表现较为相似,极易被误诊,因此准确区分PD和PPFG对该病的诊断、治疗及预后尤为重要。

PD是一种多系统损害的临床综合征^[6],其病理生理变化包括多个方面,如α-突触核蛋白的错误折叠、β淀粉样蛋白、tau蛋白沉积、神经炎症、线粒体功能障碍、各种遗传和表观遗传因素的影响^[7]。在临床表现上,PD主要包括运动症状和非运动症状,运动症状主要包括静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓及步态姿势异常,非运动症状主要有感觉障碍、自主神经功能紊乱等^[8],运动症状中的静止性震颤、肌强直、运动迟缓为PD诊断的必备条件,是PD最为特征性的临床表现,在疾病晚期可逐渐出现行走时全身僵硬的表现,称为“冻结”现象。而PPFG作为一种独立的神经系统疾病,其早期即可出现步态冻结和姿势不稳定,随着疾病进展,病情逐渐加重,发展到后期,需长期轮椅辅助,严重影响患者生活质量^[9]。

虽然PD和PPFG都会有步态冻结的临床表现,但在发病机制上略有不同。目前公认的PD主要发病机制是中脑黑质-1的多巴胺能神经元变性^[10,11]。PPFG的发病机制可能与以下几点相关:①多巴胺能神经元活化水平降低:研究表明,排除年龄、性别

等差异后,存在冻结步态的PD患者与不存在冻结步态的PD患者相比,应用等效多巴胺类药物剂量明显增加,PPFG患者黑质纹状体系统多巴胺水平明显降低,单胺囊泡转运蛋白-2 (Vesicular Monoamine Transporter 2, VMAT2, 一种负责运输多巴胺的蛋白)分布水平差异却无统计学意义,表明黑质纹状体通路对多巴胺摄取能力下降,通过补充常规左旋多巴用量治疗PPFG,疗效较差^[12]。②基底神经节功能障碍:通过对PPFG患者的脑干和脊柱反射的研究,让所有受试者均在相同条件下接受瞬目反射、三叉神经-颈反射、听惊反射和长潜伏期屈肌反射检查,实验结果显示只有在PPFG患者组中,出现了听惊反射和三叉神经-颈反射电路的兴奋性增加,表明介导大脑超节段控制的通路丧失,即脑干网状结构和基底神经节连接受损,对反射的抑制作用进而减弱^[1]。基底神经节结构障碍引起“序列效应”,使步伐的幅度缩小,最终形成步态冻结的现象^[13]。③运动协调功能受损:Plotnik等^[14]认为冻结步态在起步及转身时显著,可能与双下肢运动协调有关,经过相位协调指数(PCI,评估患者的运动协调功能)评估及统计学分析后,最终结果表示存在冻结步态的PD患者与不存在冻结步态的PD患者相比,运动协调功能严重受损,由此推断运动协调性受损可能是导致冻结步态发生的原因之一。④认知功能:画钟实验对于MMSE量表正常的人的细微的执行认知功能障碍极其敏感,可用于识别和分级认知功能障碍,相关研究表明,在帕金森综合征患者中,存在冻结步态的患者画钟实验评分要显著低于不存在冻结步态的患者,由此执行认知功能可能是导致步态冻结的机制之一^[15]。⑤动眼神经与步态系统:动眼神经与步态系统可能共享一些控制网络,并且在PD进程中,这些系统的损害与之可能呈平行关系,如中脑运动区(mesencephalic locomotor region),尤其是足胝核,其作用是参与行动选择及快速决策,中脑运动区与额叶视野的连接性(mesencephalic locomotor region-frontal eye field, MLR-FEF)的改变出现脑桥延髓网状结构和脊髓上MLR的异常“输出信号”,从而触发痉挛(自愿运动)和步态(自动运动)异常^[16]。事实上PPFG可能不是一种单纯的疾病,可由多种原因导致其发生,大多数情况下可能是随其他神经退行性变疾病的早期表现而出现,例如进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底细胞变性,其中PSP是最常见的潜在基础疾病^[17]。

目前对PPFG的深入研究较少,其发病机制尚不明确,治疗上缺少有效的治疗手段。目前在临床上,主要以对症治疗为主,方法包括药物、康复锻炼及心理干预等。有明确病因的,继发于其他神经退行性变疾病的冻结步态,可针对病因进行治疗。对于没有明确病因的PPFG,药物治疗为其主要的治疗措施,虽然其对于多巴胺能药物效果反应较差,但应用更大剂量的多巴胺能药物依然可以控制症状^[12],例如应用大剂量选择性单胺氧化酶-B抑制剂司来吉兰后可使PPFG的步态症状得到缓解。另

外,对传统的药物治疗方案进行优化,加以辅助治疗方案,应用移动测试设备对患者进行视觉及听觉感受测试,寻找最适合患者的辅助治疗方式,并配合多巴胺能药物治疗,可能会起到更明显的作用^[18]。康复治疗目前是各个学科研究的热点领域,一些康复治疗手段同样会对步态冻结有明显改善,例如脑深部电刺激会有效改善PPFG及伴冻结步态的PD患者的步态症状,明显提高患者的生活质量。在未来,康复治疗可能会成为PPFG患者缓解步态障碍的关键措施。一些精神类因素也可能导致PPFG的发生,例如认知障碍、强迫现象等,针对存在这些精神因素的PPFG患者,心理干预也是不可忽视的一方面。

参考文献

- [1] Kiziltan ME, Gunduz A, Kiziltan G, et al. Brainstem and spinal reflex studies in patients with primary progressive freezing of gait[J]. J Neurol Sci, 2014, 343: 51-55.
- [2] Factor SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes[J]. Neurology, 2006, 66: 411-414.
- [3] Myers BH, Scott BL. A case of combined orthostatic tremor and primary gait ignition failure[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2003, 105: 277-280.
- [4] Factor SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes.[J]. Neurology, 2006, 66: 411-414.
- [5] Achiron A, Ziv I, Goren M, et al. Primary progressive freezing gait[J]. Mov Disord, 1993, 8: 293-297.
- [6] 韩超, 余勤薇, 孙雅迪, 等. 华中地区汉族人群 SREBF1 基因多态性与帕金森病的相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 569-571.
- [7] Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease?[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124: 907-914.
- [8] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124: 901-905.
- [9] Rohani M, Kalsi-Ryan S, Lozano AM, et al. Spinal cord stimulation in primary progressive freezing of gait[J]. Mov Disord, 2017, 32: 1336-1337.
- [10] Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease[J]. Med Clin North Am, 2019, 103: 337-350.
- [11] 李映霞, 李海霞, 程芸, 等. 铁在帕金森病发病过程中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 89-91.
- [12] Zhou Y, Zhao J, Hou Y, et al. Dopaminergic pathway and primary visual cortex are involved in the freezing of gait in Parkinson's disease: a PET-CT study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 1905-1914.
- [13] Fasano A, Bloem BR. Gait disorders[J]. Continuum (Minneapolis), 2013, 19: 1344-1382.
- [14] Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease[J]. Eur J Neurosci, 2008, 27: 1999-2006.
- [15] Amboni M, Cozzolino A, Longo K, et al. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease.[J]. Mov Disord, 2008, 23: 395-400.
- [16] Gallea C, Wicki B, Ewencyk C, et al. Antisaccade, a predictive marker for freezing of gait in Parkinson's disease and gait/gaze network connectivity[J]. Brain, 2021, 144: 504-514.
- [17] Fasano A, Baldari S, Di Giuda D, et al. Nigro-striatal involvement in primary progressive freezing gait: insights into a heterogeneous pathogenesis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18: 578-584.
- [18] Nonnekes J, Giladi N, Guha A, et al. Gait festination in parkinsonism: introduction of two phenotypes[J]. J Neurol, 2019, 266: 426-430.

(本文编辑:王晶)