

## 发作性运动诱发性运动障碍研究进展

徐萍萍<sup>1</sup> 孙文卿<sup>1</sup> 综述 刘志辉<sup>2</sup> 审校

1. 潍坊医学院研究生院, 山东省潍坊市 261000

2. 潍坊医学院附属医院神经内科, 山东省潍坊市 261000

**摘要:** 发作性运动诱发性运动障碍(PKD) 又称发作性运动诱发性手足徐动症或发作性运动诱发性舞蹈指痉症(PKC), 主要表现为突然运动诱发的发作性异常运动, 具有临床表型和遗传异质性, 发作持续时间短, 发作频率不等, 发作期意识清楚, 发作间期无神经系统阳性体征, 抗癫痫药物治疗有效, 预后良好。临床工作中误诊率高, 需与癫痫等多种疾病相鉴别, 本文就 PKD 的流行病学特点、疾病发生机制、临床表现、诊断标准、鉴别诊断、治疗及预后研究进展进行综述, 重点更新了发病机制中遗传学说的国内外最新研究进展以及疾病的鉴别诊断。

**关键词:** 发作性; 运动障碍; 遗传; 鉴别诊断

发作性运动障碍(paroxysmal dyskinesias, PDS) 是一类突然反复发作性短暂异常不自主运动异质性疾病, 以肌张力障碍、舞蹈样动作、投掷样动作和或手足徐动症等一种形式或多种形式组合的运动增多症状为特征, 发作间期完全正常。Demirkiran 等<sup>[1]</sup> 将 PDS 分成 4 种类型: ①发作性运动诱发性运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD); ②发作性非运动诱发性运动障碍(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PNKD); ③发作性过度运动导致的运动障碍(paroxysmal exertion-induced dyskinesia, PED); ④睡眠诱发性发作性运动障碍(paroxysmal hypnogenic dyskinesia, PHD)。其中, PKD 最常见。

### 1 PKD 的分类

按是否存在家族史, 可分为家族性和散发性 PKD; 按是否继发相关疾病, 分为继发性和原发性 PKD; 按是否合并其他发作性疾病, 如偏头痛、癫痫、婴儿惊厥或其他神经系统疾病等, 分为复杂型和单纯型 PKD, 国外复杂型较多见, 国内单纯型较多见。

### 2 流行病学特点

主要在儿童或青春期发病, 发病年龄 3 ~ 33 岁, 好发年龄 1 ~ 20 岁。男女比例为 2 ~ 4: 1<sup>[2]</sup>, 女性症状多较男性为轻。儿童期发病者多为原发性, 病因不明。青少年 PKD 患者多继发于多发性硬化、原发性或假性甲旁低、甲亢、低钙血症、脑外

伤、脑卒中、脑炎、基底节钙化、进行性核上性眼肌麻痹、低血糖、非酮性高血糖症和糖尿病、围产期缺氧性脑病等疾病, 也可继发于人类免疫缺陷病毒(HIV) 感染<sup>[3]</sup>。

### 3 病因与发病机制

PKD 的病因及发病机制至今不清楚, 主要存在 5 种学说。

#### 3.1 遗传学说

原发性 PKD 多为常染色体显性遗传, 已报道了 3 个比较明确的致病基因位点, 包括: 位于 16p11.2-q12.1 区域的 EKD1 位点<sup>[4]</sup>, 位于 16q13-q22.1 之间的 15.80 cm 区域的 EKD2 位点<sup>[5]</sup>, 以及可能位于 3q28.29 的 EKD3 位点<sup>[6]</sup>, EKD1 最常见。富脯氨酸跨膜蛋白基因-2(proline rich transmembrane protein 2, PRRT2) 基因为家族性 PKD 的致病基因, PRRT2 基因定位于染色体 16p11.2, 包含 4 个外显子, 伴外显不完全<sup>[7]</sup>。国内唐北沙研究组<sup>[8]</sup> 和吴志英研究组<sup>[9]</sup> 研究发现 PRRT2 突变。国内刘鼎等<sup>[10]</sup> 发现单纯型 PKD 家系的致病基因定位于 3q28-29 的 D3S1314 和 D3S1265 之间 10.2 cm 区域, 不同于 EKD1 和 EKD2, 是一个新的 PKD 致病基因位点。同时, 另一研究发现该区域存在一簇与神经系统发育相关的基因: FGF12、HES1、ATP13A3/ATP13A4 和 HRASLS<sup>[11]</sup>。2013 年发表在 Journal Neurology 上的一篇文章提示 PKD 可能也跟 PNKD1(MR-1) 和 SLC2A1(GLUT1) 基因突变有

收稿日期: 2015-09-17; 修回日期: 2015-11-20

作者简介: 徐萍萍(1988-), 女, 硕士研究生在读, 主要从事缺血性脑血管病及肌张力障碍的研究。

通讯作者: 刘志辉(1957-), 女, 硕士研究生导师, 教授, 主任医师, 神经内科主任, 主要从事脑血管病的研究。E-mail: lzhh1957@126.com。

关<sup>[12]</sup>。PRRT2 基因突变谱可能延长<sup>[13]</sup>。

### 3.2 离子通道病学说

PKD 可能是一种离子通道病<sup>[14]</sup>。同一位 PKD 患者每次发作时均有类似触发条件,症状发作时间短,发作间期可完全恢复,给予抗癫痫药物如卡马西平和托吡酯等效果好,这些药物主要作用机制以钠离子通道阻滞为主,PKD 发病基因定位的 16p11.2-q11.2,位于 D16S685 和 D16S503 之间,与离子通道基因相关。大部分 PKD 患者服用奥卡西平、卡马西平、苯妥英钠和拉莫三嗪<sup>[15]</sup>等抗癫痫药物有很好的疗效。Margari 等<sup>[16]</sup>和 Thirlaux 等<sup>[17]</sup>认为 PKD 与大脑和肌肉的过度兴奋有关,同一个患者在不同年龄段的 PKD 发作症状不同,这很可能是离子通道紊乱以及不同生长发育阶段各离子通道表达差异的结果。

### 3.3 基底节功能异常学说

许多学者认为 PKD 属于锥体外系疾病,与基底节功能异常有关<sup>[18]</sup>,多巴胺能系统功能出现异常阵发性脱离纹状体控制导致基底节功能紊乱,锥体外系统的下行通路出现过度兴奋导致患者出现锥体外系症状,这是一种释放现象,主要是因为锥体外系和一些联系通路的发育不成熟导致的,是大脑基底节区的功能紊乱或发育不成熟的结果。单光子发射计算机断层成像技术(single photon-emission computed tomography, SPECT)观察到,发作期出现症状的肢体对侧基底节区域脑血流灌注增高<sup>[19]</sup>,发作间期双侧尾状核血流表现为低灌注状态,推测基底节区血液供应障碍引起基底节功能异常导致肌张力障碍等临床表现。

### 3.4 癫痫学说

不少学者认为 PKD 属于癫痫范畴,是一种起源于皮质下的反射性癫痫,主要累及丘脑或基底节。PKD 家系较一般人群癫痫患病率明显增高,合并癫痫的几率为 8%,对抗癫痫药物敏感,且抗癫痫药物对其他类型的 PDS 也有效。部分癫痫患者携带有 PKD 的致病单倍型,PKD 可能与癫痫有共同的发病基础。通过视频脑电图可以直接观察到发作期表现与脑电图的关系,但部分患者行视频脑电图监测发作未捕捉到癫痫样放电。

### 3.5 皮质及脊髓抑制不足学说

PKD 的运动异常可能与皮质以及脊髓对外周运动的抑制功能减弱有关。Mir 等<sup>[20]</sup>用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)对 PKD 患

者进行测试,结果发现卡马西平只能控制发作的症状,但对患者皮质抑制和脊髓抑制通路的异常改变不大,仍短期皮质内抑制(short-term in cortex inhibition, SICI)异常,但皮质沉默期正常,这和原发性肌张力障碍及某些类型的癫痫的 TMS 异常模式不同,存在异常的甘氨酸能和  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -GABA)能抑制现象,也间接证明 PKD 是一种相对独立的疾病。Frasson 等<sup>[21]</sup>学者认为脊髓和皮质水平躯体感觉系统的抑制作用减弱时可引起运动进行程序之间的感觉连接出现异常,从而发生运动异常。功能磁共振检查发现,在运动准备阶段脑区激活较正常人少,基底节无激活。执行阶段,除双侧初级运动皮质,其余脑区激活也较正常人少,但不如准备阶段明显。可以认为,PKD 患者在发作间歇期无论准备或执行运动任务,大脑运动环路均表现异常功能状态,此类运动障碍的发生可能是抑制功能的减弱引起的<sup>[22]</sup>。

## 4 临床表现

### 4.1 起病形式及诱发因素

急性起病,一般无先兆,能预知发作但不能控制发作,多为突然启动运动、加速、改变体位及运动方向等所诱发,如由坐位突然站起、由站立突然行走、跑步过程中加速、起跑、改变行走路线、拉单杠、下楼梯、迈出电梯、被老师提问、转头、转动颈部、突然听到集合号令等。情绪紧张、焦虑时易发,同时惊吓、讲话、咀嚼、过度换气、闪光刺激、应激、月经期、热和冷或持续的运动(如走路、打篮球)也能诱发。小部分患者主诉发作前有各种感觉异常(麻木、紧张和肌肉僵硬感,肢体不均匀感、蚁走感或麻刺感等难以语言表达的感觉)或头晕。

### 4.2 症状

主要为突发一种或多种形式组合的异常运动或姿势,累及单侧或双侧肢体(不对称)、躯干,具有刻板性、一过性、反复发作性、短暂性,出现四肢舞蹈、投掷、手足徐动、颤搐、躯干肢体扭转痉挛、运动不能等肌张力障碍,发作时可丧失活动能力,重者可致倒地,干扰正在进行的活动,如行走、学习、工作等。可同时累及头颈部、面部,引起肌肉扭曲,呈现出撅嘴、伸舌、做鬼脸等面部奇异表情。口咽部肌肉受累时,可以出现吞咽困难、构音障碍、言语不清、吐字困难等,甚至部分患者不能说话,或者仅发出“啊啊”的声音。发作期意识清醒,无括约肌功能障碍,不伴大小便失禁,不伴疼痛,

发作后一般无意识模糊及不适症状。不影响智力发育,不影响记忆力。

#### 4.3 发作频率

个体间有较大差异,从数次/年至数十次/天甚至上百次不等。一般发作持续时间短,每次发作3~10 s至1~2 min,多数少于1 min,最长不超过5 min,极个别可至数分钟到十几分钟,但非常少见。一次发作后短时间内不会再诱发。从不在睡眠中发作。随年龄增长发作频率逐渐减少,程度也逐渐减轻<sup>[23]</sup>,部分可自行缓解。

#### 4.4 查体及辅助检查

发作间期神经系统检查常无阳性发现,若无合并其它疾病,一般实验室检查无明显异常,脑影像学检查如CT或MRI大部分无明显异常,极少数有病灶,个别患者存在额叶病变、豆状核梗死、基底节钙化等。发作期和间歇期通常脑电图正常或非特异性异常。少数可捕捉到癫痫样放电。继发性PKD需完善相关辅助检查,如风湿系列、电解质、血糖、降钙素、甲状腺激素、甲状旁腺激素等。

### 5 鉴别诊断

#### 5.1 癫痫

癫痫是反复发作不自主强直性肢体抽动的神经元异常放电临床综合征,为暂时的中枢神经系统功能障碍,常伴意识丧失,EEG可见棘波、尖波、棘慢波等癫痫样放电波。单纯部分性癫痫发作时程短,多数少于1 min,发作起始和结束较突然,无意识障碍。运动性发作为身体局部的不自主抽动,有时表现言语中断,病灶多位于中央沟以前。感觉性发作为一侧肢体麻木或针刺感。发作多无明确的运动诱发因素。

#### 5.2 扭转痉挛

扭转痉挛(torsion spasm)是四肢、躯干甚至全身剧烈而不随意的扭转运动和姿势异常性肌张力障碍,躯干肌及脊旁肌的受累则引起全身的扭转或作螺旋形运动是本病特征性表现。各种年龄均可发病,多发生在5~15岁,症状常从一侧或两侧下肢开始,逐渐进展至广泛的不自主的扭转运动和姿势异常,导致严重的功能障碍。血电解质、药物、微量元素及生化检查,有助于鉴别诊断及分类。

#### 5.3 肝豆状核变性

肝豆状核变性是铜代谢障碍导致的脑基底节变性和肝功能损害疾病,有静止性震颤、运动迟缓、肌强直、慌张步态等锥体外系受损的体征,但

本病通常发生于儿童期或青少年期,患者往往有阳性家族史,有肝病或肝病征,血清CP显著降低,血铜增高,查体可发现K-F环。

#### 5.4 小舞蹈病

小舞蹈病见于5~15岁儿童,女性较多,亚急性隐匿起病,早期情绪不稳定,注意力不集中,学业退步,随后可出现特征性舞蹈样动作,症状持续时间长,安静时减轻,睡眠时消失,伴肌张力减低,查体可有盈亏征,但多在近期有风湿热或关节炎史及心脏受累的证据,无发声痉挛,且为自限性疾病,在3~6个月内消失。

#### 5.5 抽动秽语综合征

抽动秽语综合征是发生于青少年期的一组以头部、肢体和躯干等多部位肌肉突发不自主多发抽动,同时伴有爆发性喉音、秽语为特征的锥体外系疾病,可伴有人格障碍及注意力缺陷多动症。以学龄男性儿童常见,90%以上2~12岁起病,行为冲动、任性、易激惹、学习困难、精细及协调动作差,疲劳、紧张、焦虑、睡眠欠佳时可加重,放松时减轻,睡眠后可消失,智力一般较同龄人无明显差异,预后良好。

#### 5.6 亨廷顿舞蹈病

亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)是常染色体显性遗传性神经退行性疾病。基因变异产生蛋白质在大脑细胞内聚集形成大分子团影响神经细胞功能。多数中年发病,表现为舞蹈样动作,随着病情进展逐渐丧失说话、行动、思考和吞咽的能力,病情大约会持续发展10~20年,最终导致死亡。

#### 5.7 癔症

癔症(分离转换性障碍)是由精神因素,多因情感刺激作用于易病个体引起的精神障碍。女性多见,表现有分离症状和转换症状,通常夹杂大声喊叫、哭泣,持续数分钟或数小时,个别可持续更长时间。癔病躯体化障碍伴有伪神经病学症状,主要表现为随意运动功能障碍或缺失(如震颤、瘫痪等)和感觉功能障碍或缺失(如身体任何部位虫爬感、抽搐等),但神经系统查体正常。症状是功能性的,多数接受心理暗示治疗有效。

#### 5.8 神经节苷脂沉积病

神经节苷脂沉积病是常染色体隐性遗传性疾病, $\beta$ -半乳糖苷酶显著缺陷造成单涎酸四己糖酰神经节苷脂即(GM1)沉积于中枢神经系统和其他

各内脏器官,婴幼儿发病,临床症状体征多样,合并智能发育迟缓、癫痫、全身抽搐、运动减少,肌张力障碍,肌阵挛发作或不自主发笑等,测定 $\beta$ -半乳糖苷酶及氨基己糖酶的酶活力可助鉴别。

## 6 治疗

### 6.1 原发性 PKD

首选小剂量抗癫痫药物,效果好,临床上应用最广泛的是卡马西平,剂量0.1~0.2 g/d,用药后临床症状迅速得到改善。随着应用药物时间的延长,其临床症状会得到彻底控制,缓解率在52%~100%。发作高峰期每日可以增加至0.3 g,分3次口服。另外,苯妥英钠也能控制PKD的发作和减少发作频率。卡马西平药物起效最快,最早3 d起效,一般在2周左右<sup>[24]</sup>,维持时间3个月至2年不等,少数病例维持时间长。在发作自然减少时卡马西平、苯妥英钠可逐渐减量,30岁以后无发作时可不再用药,停药不会使原有发作加重,再次口服药物仍可见效。也可选用新型抗癫痫药物,如奥卡西平、拉莫三嗪、加巴喷丁和托吡酯。

### 6.2 继发性 PKD

主要是治疗原发疾病并加用抗癫痫药物控制症状,苯巴比妥、丙戊酸钠等多种抗癫痫药治疗均有效,一旦停用抗癫痫药物PKD患者的临床症状会很快再次复发,目前对于应用抗癫痫药物的持续时间以及何时停用并没有明确的共识,也很少有文献报道。

## 7 预后

PKD总体预后良好。发作频率随年龄增长逐渐减少甚至最终停止,且不影响寿命。PKD对钠离子通道阻滞的抗癫痫药物效果好,小剂量开始维持一定时间即可减少发作甚至完全控制发作,部分停药后复发患者增加药剂量仍可控制发作,随年龄增大发作频率会降低或自行缓解。

### 参 考 文 献

[1] Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: A review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord*, 2014, 29(9): 1108-1116.  
 [2] Sohn YH, Lee PH. Paroxysmal choreodystonic disorders. *Handb Clin Neurol*, 2011, 100: 367-373.  
 [3] Waln O, Jankovic J. Paroxysmal movement disorders. *Neurol Clin*, 2015, 33(1): 137-152.  
 [4] Zhang LM, An Y, Pan G, et al. Reduced Penetrance of PRRT2 Mutation in a Chinese Family with Infantile Convulsion

and Choreoathetosis Syndrome. *J Child Neurol*, 2015, 30(10): 1263-1269.  
 [5] Wang X, Sun W, Zhu X, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: evidence of linkage to the pericentromeric region of chromosome 16 in four Chinese families. *Eur J Neurol*, 2010, 17(6): 800-807.  
 [6] 李谨. PRRT2 相关发作性疾病致病基因 PRRT2 突变分析. 中南大学, 2014.  
 [7] 韦玉国,程楠,韩咏竹. 家族性发作性运动诱发性运动障碍的分子遗传学研究进展. 医学综述, 2013, 19(11): 1954-1956.  
 [8] Wang JL, Cao L, Li XH, et al. Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysma kinesigenic dyskinesias. *Brain*, 2011, 134(Pt12): 3493-3501.  
 [9] Li HF, Chen WJ, Ni W, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and myotonia congenita in the same family: coexistence of a PRRT2 mutation and two CLCN1 mutations. *Neurosci Bull*, 2014, 30(6): 1010-1016.  
 [10] 刘鼎,李国良,陈婵娟,等. 中国汉族单纯型发作性运动诱发性运动障碍家系的致病基因定位研究. 中华医学遗传学杂志, 2009, 26(1): 1-5.  
 [11] Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord*, 2011, 26(6): 1157-1165.  
 [12] Groffen AJ, Klapwijk T, van Rootselaar AF, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity in sporadic and familial forms of paroxysmal dyskinesia. *J Neurol*, 2013, 260(1): 93-99.  
 [13] Ji Z, Su Q, Hu L, et al. Novel loss-of-function PRRT2 mutation causes paroxysmal kinesigenic dyskinesia in a Han Chinese family. *BMC Neurol*, 2014, 14: 146.  
 [14] Liang S, Yu X, Zhang S, et al. A case of familial paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia due to mutation of the PNKD gene in Chinese Mainland. *Brain Res*, 2015, 1595: 120-126.  
 [15] Sen A, Atakli D, Guresci B, et al. A rare paroxysmal movement disorder: mixed type of paroxysmal dyskinesia. *Ideggogy Sz*, 2014, 67(11-12): 426-429.  
 [16] Fabbri M, Marini C, Bisulli F, et al. Clinical and polygraphic study of familial paroxysmal kinesigenic dyskinesia with PRRT2 mutation. *Epileptic Disord*, 2013, 15(2): 123-127.  
 [17] Thiriaux A, de St Martin A, Vercueil L, et al. Co-occurrence of infantile epileptic seizures and childhood paroxysmal choreoathetosis in one family: clinical, EEG and SPECT characterization of episodic events. *Mov Disord*, 2002, 17(1): 98-104.  
 [18] Inzelberg R, Weinberger M, Gak E. Benign hereditary chorea: an update. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(5): 301-307.

- [19] Strzelczyk A1, Bürk K, Oertel WH. Treatment of paroxysmal dyskinesias. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(1): 63-72.
- [20] Mir P, Huang YZ, Gilio F, et al. Abnormal conical and spinal inhibition in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Brain*, 2005, 128(Pt 2): 291-299.
- [21] Frasson E, Priori A, Bertolasi L, et al. Somatosensory disinhibition in dystonia. *Mov Disord*, 2001, 16(4): 674-682.
- [22] Ren J, Lei D, Yang T, et al. Increased interhemispheric resting-state functional connectivity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a resting-state fMRI study. *J Neurol Sci*, 2015, 351(1-2): 93-98.
- [23] Peng G, Wang K, Yuan Y, et al. Luo B Clinical analysis of nine cases of paroxysmal exercise-induced dystonia. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2012, 32(6): 937-940.
- [24] 赵鹏, 张本恕. 发作性运动诱发性舞蹈指症. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4(4): 224.

## • 综述 •

# 中枢神经损伤后膀胱功能障碍的治疗

张珂铭 综述 李晋芳 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆市 400010

**摘要:** 中枢神经损伤疾病主要包括脊髓损伤(SCI)和脑卒中两大类,常可造成膀胱功能障碍,出现尿潴留或尿失禁,易引起尿路感染和肾积水,甚至出现尿毒症和肾功衰竭等,严重者危及生命。目前临床上治疗多采用间歇导尿、药物、膀胱训练和手术等治疗方法,但这些治疗多数存在不良反应和局限性。因此,选择盆底肌电生物反馈这类新兴的合理有效的治疗方案,对于患者的生存及生活质量都极为重要。本文将综述中枢神经损伤后膀胱功能障碍的传统治疗及盆底肌电生物反馈等新技术和进展。

**关键词:** 脊髓损伤; 脑卒中; 神经源性膀胱; 尿潴留; 尿失禁; 生物反馈; 盆底肌电刺激

膀胱的功能主要为储尿和排尿,通常受到两个神经中枢的控制:脊髓和大脑<sup>[1]</sup>。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指由于外界因素引起的脊髓结构及功能的损害,导致损伤平面以下脊髓神经功能(感觉、运动以及自主神经功能)的障碍。脊髓损伤后常可出现神经源性膀胱(neurogenic bladder),这是一类由神经病变或者损害导致的膀胱和(或)尿道功能障碍的疾病,伴有膀胱/尿道功能的协调性失常,常表现为尿潴留或尿失禁,同时可出现膀胱内压增高,引起尿路感染、尿结石及肾积水,后期可出现尿毒症、慢性肾功能衰竭及肾淀粉样改变,是脊髓损伤后截瘫患者主要死亡原因之一<sup>[2-4]</sup>。脑卒中(stroke)是由各种诱因引起的颅内

动脉狭窄、闭塞或破裂,从而造成的急性脑血液循环障碍,主要表现为局灶性神经功能缺失。脑卒中死亡率和致残率均较高,而尿失禁是脑卒中常见的并发症之一,脑卒中后的尿失禁患者亦容易出现尿路感染、压疮和肾积水等并发症,严重影响患者预后及生存率。

### 1 脊髓损伤后膀胱功能障碍

近年来,SCI的发病率逐年升高。据一项调查显示,北京市的SCI发病率为60人/百万人/年,已经达到发达国家水平<sup>[5]</sup>。SCI后常可出现神经源性膀胱,表现为尿潴留或尿失禁。依据尿动力学,SCI后的尿潴留可分为:逼尿肌无辐射或亢进、尿道外括约肌痉挛及内外括约肌协同失调性痉挛<sup>[6]</sup>。SCI

收稿日期:2015-09-24; 修回日期:2015-11-13

作者简介:张珂铭(1987-),男,在读硕士研究生。

通讯作者:李晋芳(1968-),女,副教授,硕士研究生导师。E-mail: lijf331@sina.com。