

## 特发性震颤的非运动症状研究

侯立军<sup>1</sup>, 吕乐春<sup>2</sup>, 何永静<sup>3</sup>

1. 曲靖市第二人民医院神经内科, 云南省曲靖市 655000

2. 昆明医科大学生理教研室, 云南省昆明市 650500

3. 昆明医科大学附属二院烧伤整形科, 云南省昆明市 650101

**摘 要:**目的 对特发性震颤(ET)患者的非运动症状(NMS)进行研究,以期发现其临床和病理解剖特点。方法 把 60 名 ET 患者和 63 名对照组分为 4 组:中青年对照组、中青年 ET 组、老年对照组和老年 ET 组,分别对各组进行听力检测和认知功能评估。结果 与相应的对照组比较,中青年 ET 组和老年 ET 组均有明确的听力下降( $P=0.026$ ;  $P=0.005$ );中青年 ET 组无认知功能下降( $P=0.061$ ),老年 ET 组认知功能下降明显( $P=0.003$ )。老年 ET 组的视空间和执行能力下降幅度较中青年 ET 组更明显( $P=0.012$ )。ET 患者听力下降和认知功能下降有一定相关性( $P=0.005$ )。结论 ET 患者的非运动症状中,听力下降出现较早,认知功能下降出现较晚,老年性 ET 患者在认知功能的视空间和执行能力方面表现更差;二者发病具有一定正相关性。ET 的病理解剖基础可能为听神经-脑干-小脑系统受损较早,而海马-边缘系统-皮质的退化变性发生较晚。

**关键词:**特发性震颤;非运动症状;神经系统变性疾病

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.007

## A study of non-motor symptoms of essential tremor

HOU Li-Jun, LV Le-Chun, HE Yong-Jing. Department of Neurology, Second People's Hospital of Qujing, Qujing, Yunnan 655000, China

Corresponding author: LV Le-Chun, E-mail: minimillet@hotmail.com

**Abstract: Objective** To investigate the non-motor symptoms (NMSs) of essential tremor (ET), and to explore the clinical and pathological features of ET. **Methods** A total of 60 patients with ET and 63 controls were divided into young and middle-aged control group, young and middle-aged ET group, elderly control group, and elderly ET group. Audiometry and cognitive function evaluation were performed for all groups. **Results** Compared with the corresponding control groups, the young and middle-aged ET group and the elderly ET group had a significant reduction in hearing ( $P=0.026$  and  $0.005$ ); the young and middle-aged ET group had no reduction in cognitive function ( $P=0.061$ ), while the elderly ET group had a significant reduction in cognitive function ( $P=0.003$ ). Compared with the young and middle-aged ET group, the elderly ET group had significantly greater reductions in visual space and executive ability ( $P=0.012$ ). Hearing loss in ET patients was associated with the reduction in cognitive function ( $P=0.005$ ). **Conclusions** Among the NMSs of ET, hearing loss appears earlier and the reduction in cognitive function occurs later. Elderly ET patients have poorer visual space and executive ability than young and middle-aged ET patients. There is a certain association between hearing loss and the reduction in cognitive function. The pathological and anatomical basis for ET may be early injury of the auditory nerve-brainstem-cerebellum system, while degeneration of the hippocampus-limbic system-cortex occurs later.

**Key words:** essential tremor; non-motor symptoms; neurodegenerative diseases

特发性震颤(essential tremor, ET)作为一种神经内科常见的疾病,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。本病有明显的家族遗传倾向,在普通人群发病率为  $0.3\% \sim 1.7\%$ <sup>[1]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助(81560502)

收稿日期:2017-09-12;修回日期:2017-11-20

作者简介:侯立军(1977-),男,医学硕士,主治医师,从事神经系统变性疾病和运动障碍疾病研究。

通信作者:吕乐春(1978-),男,医学博士,硕士生导师,主要从事癫痫学和生物信息学研究。E-mail:minimillet@hotmail.com。

目前国内早期关于特发性震颤的研究仅关注运动症状,特别是患者的震颤幅度、波及部位和酒精等药物的有效性方面。近期关于 ET 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(non motor symptoms, NMS)。目前国内鲜见对 ET 非运动症状的研究,仅见一篇综述,国外对 NMS 研究较多,也仅限于对其中一种症状的研究。

对于 ET 的病理解剖,多数学者倾向于小脑-丘脑-皮质路径损害这一理论<sup>[2]</sup>,那么 ET 非运动症状的定位是否在上述经典环路中?这些非运动症状都有哪些临床特点?其发病的病理解剖学联系有哪些?针对上述问题我们进行了研究。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

ET 组所有患者均来自曲靖市第二人民医院神经内科住院部和门诊患者(2013 年 2 月至 2016 年 7 月),所有患者均符合 2014 年新编神经病学中 ET 诊断标准<sup>[1]</sup>。且经由两名主任医师共同确诊。排除标准:合并帕金森病,甲亢,内耳疾病,典型后循环缺血,精神疾病,慢性酒精中毒等内科疾病。

经过筛选共有 60 名患者入选,其中包括 7 个 ET 家族的 38 名发病患者,散发患者 22 名。对照组则选择我院健康体检的人群 63 名。ET 组和对照组均分为中青年组(<60 岁组)和老年组(≥60 岁组)两组。ET 组:中青年 39 人,老年 21 人;对照组:中青年 33 人,老年 30 人。选择的对照组的性别比构成和年龄比构成与 ET 组差异均无统计学意义,有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 听力测试** 初步给予电测听(audiometry)检查,结果对照组未通过 10 人,ET 试验组未通过 28 人。两大组通过人和未通过人与 DPOAE 和 ABR 均有不一致,说明该检查局限于患者的认知水平和自身心理因素,经常出现假阳性和假阴性,尤其本试验的部分患者有明显的认知功能障碍,其主观因素更突出,因此弃用该检查结果。选用更为客观的畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)测试和听性脑干反应(auditory brainstem response, ABR)测试。对于上述两种测试中任意一种试验未通过的患者就可以判定为听力下降。

**1.2.2 认知功能测试** 采用的简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)是临床上

被广泛使用的认知功能障碍检测工具之一,能全面、准确、迅速地反映被试者智力状态及认知功能缺损程度。判定标准:最高得分为 30 分,分数 ≥ 27 分为正常,分数 < 27 为认知功能障碍。认知功能障碍严重程度分级方法:轻度 MMSE ≥ 21 分;中度 MMSE 10 ~ 20 分;重度 MMSE ≤ 9 分。同时分别对中青年组和老年组进行 MMSE 中的记忆力和视空间、执行能力进行比较。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 17.0 统计软件系统。各结果以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,对组间 MMSE 得分采用独立样本 *t* 检验对计量资料分析。ET 组听力和认知功能下降的关系,对原始数据分析前,首先使用“f”对数据集进行加权,后先采用四表格资料的  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 听力测试

中青年对照组 33 人中通过人数 31 人,未通过人数 2 人,未通过率 6.0%;中青年 ET 组 39 人中通过 29 人,未通过 10 人,未通过率 25.6%,  $\chi^2 = 4.934$ ,  $P = 0.026$ ,差异有统计学意义。老年对照组 30 人中通过人数 22 人,未通过人数 8 人,未通过率 26.7%,老年 ET 组 21 人中通过 7 人,未通过 14 人,未通过率 66.7%,  $\chi^2 = 8.058$ ,  $P = 0.005$ ,差异有统计学意义。见表 1。

表 1 对照组和 ET 组听力测试结果

组别	总例数 ( <i>n</i> )	未通过听力测试例数[ <i>n</i> (%)]	$\chi^2$	<i>P</i>
中青年组	72			
对照组	33	2(6.0)		
ET 组	39	10(25.6)*	4.934	0.026
老年组	51			
对照组	30	8(26.7)		
ET 组	21	14(66.7)*	8.058	0.005

注: \* 为 ET 组与对照组比较。

### 2.2 认知功能评分

中青年对照组平均分  $28.03 \pm 1.36$ , 中青年 ET 组平均分  $27.24 \pm 1.98$ ,  $F = 7.934$ , 假设方差不相等,  $t = 1.915$ ,  $P = 0.061$ , 差异无统计学意义。老年对照组平均分  $26.90 \pm 2.09$ , 老年 ET 组平均分  $24.67 \pm 2.96$ ,  $F = 3.608$ , 假设方差相等,  $t = 3.165$ ,  $P = 0.003$ , 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 对照组和 ET 组认知功能评分结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	总例数( <i>n</i> )	MMSE 评分(分)	<i>t</i>	<i>P</i>
中青年组	72			
对照组	33	28.03 ± 1.36		
ET 组	39	27.24 ± 1.98 *	1.915	0.061
老年组	51			
对照组	30	26.90 ± 2.09		
ET 组	21	24.67 ± 2.96 *	3.165	0.003

注: \* 为 ET 组与对照组比较。

2.3 ET 组听力和认知功能关系比较

总数 60 人, 听力下降 24 人, 其中认知功能下降 (MMSE < 27 分) 13 人, 认知功能正常 (MMSE ≥ 27 分) 11 人, 认知功能下降率 54.1%; 听力正常 36 人, 其中认知功能下降 (MMSE < 27 分) 7 人, 认知功能正常 (MMSE ≥ 27 分) 29 人, 认知功能下降率 19.4%,  $\chi^2 = 7.813$ ,  $P = 0.005$ , 差异有统计学意义。见表 3。

表 3 ET 组听力和认知功能关系

听力测试结果	总例数( <i>n</i> )	认知功能下降 [ <i>n</i> (%)]	$\chi^2$	<i>P</i>
听力正常	36	7(19.4)		
听力缺失	24	13(54.1) *	7.813	0.005

注: \* 为听力缺失组与听力正常组比较。

2.4 ET 组记忆力和视空间执行能力比较

总数 60 人, 记忆力方面, 中青年组得分:  $4.87 \pm 0.98$ , 老年组得分:  $4.67 \pm 1.02$ ,  $F = 0.584$ ,  $P = 0.448$ , 差异无统计学意义。视空间、执行能力方面, 中青年组得分:  $4.76 \pm 0.96$ , 老年组得分:  $1.30 \pm 0.28$ ,  $F = 6.797$ ,  $P = 0.012$ , 差异有统计学意义。见表 4。

表 4 中青年 ET 组与老年 ET 组在记忆力和空间执行能力方面的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数( <i>n</i> )	记忆力(分)	空间执行能力(分)
中青年 ET 组	39	$4.87 \pm 0.98 *$	$4.76 \pm 0.96 *$
老年 ET 组	21	$4.67 \pm 1.02$	$1.30 \pm 0.28$
<i>F</i>		0.584	6.797
<i>P</i>		0.448	0.012

注: \* 为中青年 ET 组与老年 ET 组比较。

3 讨论

MMSE 量表是临床上被广泛使用的认知功能障碍检测工具之一, 能全面、准确、迅速地反映被试智力状态及认知功能缺损程度。畸变产物耳声发射

(DPOAE) 检测法具有简单、便捷、无创伤且灵敏度高优势, 但是仅能对耳蜗毛细胞功能检测; 听性脑干电位 (ABR) 能反应从外周至脑干, 甚至皮质的听觉路径, 从而可取得较好检出效果。两者结合可以更客观地反应患者的听力情况。

相关研究表明, 听力损失在 60 岁以上老年人发病率占到 40%, 且听力损失以平均每年 1 dB 的速度递增<sup>[3]</sup>。但此次试验结果表明, 老年对照组的听力检查未通过率为 26.7%, 而老年 ET 组听力检查未通过率为 66.7%, 二者有明显的差异, 提示 ET 患者存在其它导致听力下降的因素, 除了衰老之外仍有其它因素决定着 ET 患者的听力, 小脑及其相关环路神经变性可能为影响患者听力的因素, 这和我们曾发现该病非传统认为的单纯良性疾病的研究一致<sup>[4]</sup>。

ET 患者普遍存在听力下降 (青年组 25.6%, 老年组 66.7%)。在总体听力下降 ET 患者中, 两种检测均未通过率 2 例, 耳蜗病变 6 例 (DPOAE 未通过率 25%) 和听神经 - 皮质通路病变 20 例 (ABR 未通过率 83%) 均占有一定比例, 说明对 ET 的听力影响并非局限于某一特定部位, 而是整条听觉通路均可能受损, 符合 ET 异质性特点。Yilmaz 等<sup>[5]</sup>对 34 例 ET 患者和 45 名健康对照组进行纯音听力测定和耳声发射等听力学测试, 发现 ET 患者 50% 有听力下降, 而对照组仅有 2.2% 存在听力下降, 结果支持在 ET 的耳蜗病理因素的存在, 并表明 ET 和感音神经性听力损失可能是一个共同疾病过程的组成部分, 与本次实验结果基本一致。

Louis 等<sup>[6]</sup>对 33 例 ET 和 21 例对照组尸解发现有 24.2% 患者在脑干中有路易体, 主要位于脑干的蓝斑。我们本次试验中发现的 ET 患者听力下降的患者中以 ABR 通过率下降为主 (ABR 未通过 20 人, 占有 ET 听力下降总数的 83%), ABR 各波的检查主要反映听神经到脑干、皮质通路的功能, 因此, 据上述病理解剖结果和此次试验结果, 我们推测 ET 患者的听力下降可能为变性和退行性病变引起的脑干和小脑、皮质突触效能下降而引起。

赵然等<sup>[7]</sup>总结发现应用扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 对基底节及小脑进行分析可准确的鉴别 PD 和 ET 患者, 因为绝大多数 ET 患者存在小脑神经元变性或缺失。上述观点得到国外病理解剖实例支持。同时又发现了大脑皮质的病变, 曾有一位老年女性 ET 患者的尸检病理报告发

现<sup>[8]</sup>,小脑中有浦肯野氏(Purkinje)细胞,Bergmann胶质细胞增生和梭状的节段性损失。另一个突出的变化是大脑和小脑皮质和海马神经元的含有泛素化的核包涵体。有学者<sup>[9]</sup>总结发现,脑深部电刺激海马周围的结构,尤其是刺激Papez环路中的结构时能促进海马齿状回神经发生,而新产生的神经元可能与海马相关的认知功能之间存在着联系。上述证据表明ET患者存在的明显听力下降和认知功能下降,其神经解剖基础可能为小脑环路和海马-大脑皮质的病变。

我们此次试验中发现关于认知功能评分,在中青年组中并没有发现对照组和ET组有明显的差异;而老年ET患者的认知功能评分显著低于老年对照组;ET组听力下降患者(24人)中认知功能下降人数更多(54.1%)。听力下降的试验人群中,ET患者与对照组相比,在中青年组和老年组均有差异(青年组 $P=0.026$ ;老年组 $P=0.005$ ),但老年组差异更明显。由此,可以推断听力下降是诱发及促进ET患者认知功能障碍的一个危险因素,二者虽然都是ET主要的非运动症状,但却不是平行出现的。在本研究中发现,ET合并听力下降患者数高于对照组,即使在控制性别、年龄、受教育程度及并发症等因素的影响下,该差异仍然存在。而听力下降早于认知功能下降出现,即震颤-听力下降-认知功能下降,说明ET患者的小脑系统-皮质损害存在序贯变性加重特性。

我们在本次试验中发现老年ET患者的认知功能较中青年ET患者下降更明显。在更细化的MMSE比较中,老年ET患者与中青年ET患者相比,记忆力无明显差异;而视空间和执行能力有明显的下降。这种执行能力和视空间功能与海马-大脑皮质通路有关,而大脑皮质和海马的变性和退行性变导致执行、空间和理解等功能下降,这可能是老年ET患者认知功能下降的病理学基础。

#### 4 结论

ET患者的非运动症状中,听力下降出现较早,大部分贯穿于ET患者发病始终;大多数认知功能下降开始出现于老年患者。虽然二者不是平行出现的,但是总体发病具有一定正相关性,老年性ET患者在认知功能的视空间和执行能力方面表现更

差。ET的病理解剖基础可能为听神经-脑干-小脑系统受损较早,而海马-边缘系统-皮质的退化变性发生较晚,但是殊途同归,最后小脑-丘脑-皮质路径均受损。ET可能为一种神经系统退行性或是变性疾病。

我们在试验中发现部分ET患者对自己的听力和认知功能评价过高,甚至出现双手Ⅱ级震颤患者否认自己震颤症状,反映出该病发生的隐匿性。因此,推测ET可能合并自我认知心理的异常,这也是在汇总分析客观试验结果之后得出来的推测,也是下一步我们研究的方向。

致谢:感谢复旦大学附属中山医院神经内科金莉蓉和费国强副主任医师给予指导和文献检索支持。感谢曲靖市第二人民医院耳鼻喉科朱琳玲副主任医师,张隽主治医师给予听力学检测指导。

#### 参 考 文 献

- [1] 蒋雨平,王坚,蒋雯巍,等.新编神经病学[M].上海:上海科学普及出版社,2014,378-379.
- [2] Benito-Leon J, Louis ED. Update on essential tremor[J]. *Minerva Med*, 2011, 102(102): 417-440.
- [3] Profant O, Balogova Z, Dezortova M, et al. Metabolic changes in the auditory cortex in Presbycusis is by MR spectroscopy[J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(8): 795-800.
- [4] 侯立军,朱榆红,李燕,等.家族型特发性震颤的临床分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(8): 53-57.
- [5] Yilmaz NH, Akbostanci MC, Yilmaz N. Sensorineural Hearing Loss in Non-depressed Essential Tremor Cases and Controls: A Clinical and Audiometric Study[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2015, 5(1): 281.
- [6] Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 12): 3297-3307.
- [7] 赵然,卢宏.磁共振功能成像技术在帕金森病诊断及鉴别诊断中应用进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2016, 43(1): 80-83.
- [8] Louis ED, Mazzoni P, Ma KJ, et al. Essential tremor with ubiquitinated intranuclear inclusions and cerebellar degeneration[J]. *Clin Neuropathol*, 2012, 31(3): 119-126.
- [9] 贺星惠,杨治权.脑深部电刺激对海马齿状回神经发生的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(6): 568-570.