

原发性震颤的诊断和治疗指南

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组

原发性震颤(essential tremor, ET)也称特发性震颤,是一种常见的运动障碍性疾病,临床上以上肢远端的姿势性或动作性震颤为特点,可伴有头部、口面部或声音震颤,30%~50%的ET患者有家族史。传统观点认为ET是良性、家族遗传性、单症状性疾病,但目前认为ET是缓慢进展的、可能与家族遗传相关的复杂性疾病^[1]。

关于ET的诊断标准,我们参照了国际运动障碍协会制定的震颤共识(Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor)^[2]和2000年发表的ET诊断标准^[3];治疗原则及具体方案参考了2005年美国神经病学学会质量标准委员会制定的ET的循证治疗准则^[4],并结合我国的临床诊断和治疗经验,编写了ET的诊断和治疗指南。

ET 的诊断

一、临床特点

1. 起病年龄:各年龄均可发病,多见于40岁以上的中老年人,也有人认为青少年是另一发病高峰。家族性比散发性ET患者起病早,多在20岁前起病。

2. 临床核心症状:以4~12 Hz的姿势性或动作性震颤为主要特征,多数发生于手和前臂,也可累及头部(如颈部)、下肢、声音等,偶尔累及舌、面部、躯干等部位。震颤可以同时累及多个部位(如前臂和头部)。日常活动如书写、倒水、进食等可加重震颤,多数患者饮酒后症状减轻。随着病程的增加,震颤频率下降,而幅度增加,导致较为严重的功能障碍。震颤累及部位可逐步增多,一般在上肢受累后数年出现头部震颤,躯干和下肢通常最晚累及。

3. 震颤临床分级:根据1996年美国国立卫生研究院特发性震颤研究小组提出的震颤分级标准以供参考:0级:无震颤;1级:轻微,震颤不易察觉;2级:中度,震颤幅度<2 cm,非致残;3级:明显,震颤幅度在2~4 cm,部分致残;4级:严重,震颤幅度超过4 cm,致残。

二、诊断标准

1. 核心诊断标准:(1)双手及前臂明显且持续的姿势性和(或)动作性震颤;(2)不伴有其他神经系统体征(齿轮现象和Froment征除外);(3)可仅有头部震颤,但不伴有肌张力障碍。

2. 支持诊断标准:(1)病程超过3年;(2)有阳性家族史;(3)饮酒后震颤减轻。

3. 排除标准:(1)存在引起生理亢进性震颤的因素;(2)正在或近期使用过致震颤药物或处于撤药期;(3)起病前3个月内有神经系统外伤史;(4)有精神性(心理性)震颤的病史或临床证据;(5)突然起病或病情呈阶梯式进展恶化。

三、鉴别诊断

主要与下列疾病相鉴别:生理性震颤、精神心理性震颤、帕金森病震颤、小脑性震颤、肌张力障碍性震颤、红核性震颤、原发性直立性震颤、肝豆状核变性性震颤、内科系统疾病(如甲状腺功能亢进、肝性脑病等)引起的震颤等。

1. 帕金森病震颤:主要为静止性震颤,可合并动作性震颤,手部搓丸样震颤和下肢静止性震颤是帕金森病的典型表现。除震颤外,帕金森病患者常伴有动作迟缓、肌强直、姿势步态异常等。

2. 小脑性震颤:主要为上肢和下肢的意向性震颤,常伴有小脑的其他体征,如共济失调、轮替运动异常、辨距不良等,而ET患者通常不伴有小脑症状。

3. 精神心理性震颤:多在有某些精神因素如焦虑、紧张、恐惧时出现,与ET相比,其频率较快(8~12 Hz)但幅度较小,有相应的心理学特点,去除促发因素症状即可消失。

ET 的治疗

一、治疗原则

ET的治疗分为药物(口服药物及A型肉毒毒素)和手术治疗。其治疗原则为:(1)轻度震颤无需治疗;(2)轻到中度患者由于工作或社交需要,可选择事前半小时服药以间歇性减轻症状;(3)影响日常生活和工作的中到重度震颤,需要药物治疗;(4)药物难治性重症患者可考虑手术治疗;(5)头部或声音震颤患者可选择A型肉毒毒素注射治疗。

根据循证医学的A、B、C级推荐水平,结合我国的实际情况,将治疗ET的药物分为一线、二线和三线用药。其中一线药物有普萘洛尔、阿罗洛尔、扑米酮;二线药物有加巴喷丁、托吡酯、阿普唑仑、阿替洛尔、索他洛尔、氯硝西泮;三线用药有氟氯平、纳多洛尔、尼莫地平、A型肉毒毒素。普萘洛尔、阿罗洛尔和扑米酮是治疗ET的首选初始用药,当单药治疗无效时可联合应用;A型肉毒毒素多点肌肉注射可能对头部或声音震颤患者有效;手术治疗则适用于症状严重、药物难治性的患者。

二、药物治疗

(一)一线推荐用药

1. 普萘洛尔(propranolol)是非选择性肾上腺素 β 受体阻滞剂,为经典的一线治疗药物。(1)用法:从小剂量开始(10 mg/次,每天2次),逐渐加量(5 mg/次)至30~60 mg/d

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2009.08.019

通信作者:陈生弟,200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,Email:chen_sd@medmail.com.cn

即可有症状改善,一般不超过 90 mg/d;标准片每日口服 3 次,控释片每天 1 次,早晨服药。(2)疗效:能有效减小 50% 的肢体震颤幅度(频率并不降低),但对轴性震颤(如头部、声音等)的疗效欠佳。(3)不良反应:大多数副作用是相应的肾上腺素 β 受体阻滞作用,常见的有脉率降低和血压下降,但 60 次/min 以上的心率基本都能耐受,用药期间应密切观察心率和血压变化,如心率 < 60 次/min 可考虑减量, < 55 次/min 则停药;其他少见副作用包括疲乏、恶心、腹泻、皮疹、阳痿和抑郁等。(4)不稳定性心功能不全、高度房室传导阻滞、哮喘、胰岛素依赖型糖尿病等相对禁忌。

2. 扑米酮(primidone)是常用的抗癫痫药物。(1)用法:一般每晚 25 mg 开始,逐渐加量 25 mg/次,有效剂量在 50 ~ 500 mg/d,一般 250 mg/d 疗效佳且耐受性好。为了减少嗜睡副作用,建议晚上睡前服药。(2)疗效:对于手部震颤疗效显著,可减小 50% 的震颤幅度。(3)不良反应:在用药早期,急性副作用(包括眩晕、恶心、呕吐、行走不稳、嗜睡、急性毒性反应等)的发生率相对较高,大部分不良反应几天后会逐渐减弱或达到耐受。

3. 阿罗洛尔(arotinolol)具有 α 及 β-受体阻断作用(其作用比大致为 1:8)。(1)用法:口服剂量从 10 mg,每天 1 次开始,如疗效不充分,可加量至每天 2 次,10 mg/次,最高剂量不超过 30 mg/d。(2)疗效:可减少姿势性震颤和动作性震颤的幅度,疗效与普萘洛尔相似。与普萘洛尔相比,阿罗洛尔的 β-受体阻滞活性是其 4 ~ 5 倍,且不易通过血脑屏障,不会像普萘洛尔那样产生中枢神经系统副作用。因此对于无法耐受普萘洛尔的患者可考虑给予该药治疗。(3)不良反应:心动过缓、眩晕、低血压等。用药期间应密切观察心率和血压变化,如 60 次/min 以下或有明显低血压应减量或停药。

(二)二线推荐药物

1. 加巴喷丁(gabapentin)是 γ-氨基丁酸的衍生物,属于新型的抗癫痫及抗神经痛药物。(1)用法:起始剂量 300 mg/d,有效剂量为 1200 ~ 3600 mg/d,分 3 次服用。(2)疗效:单药治疗可缓解症状,疗效可能与普萘洛尔相似,作为其他药物的添加治疗并不能进一步改善症状。(3)不良反应:困倦、恶心、头晕、行走不稳等。

2. 托吡酯(topiramate)是新型抗癫痫药物,具有阻滞钠通道、增强 γ-氨基丁酸活性的作用。(1)用法:起始剂量为 25 mg/d,以 25 mg/周的递增速缓慢加量,分 2 次口服,常规治疗剂量为 100 ~ 400 mg/d。(2)疗效:疗效略逊于前 4 种药物,但在一定程度上能改善各类震颤。(3)不良反应:食欲减退、体重减轻、恶心、感觉异常、认知功能损害(尤其是语言智商)等。

3. 阿普唑仑(alprazolam)是短效的苯二氮草类制剂。(1)用法:起始剂量为 0.6 mg/d,多数每天 3 次给药,有效治疗剂量为 0.6 ~ 2.4 mg/d。(2)疗效:减少 25% ~ 34% 的震颤幅度,可用于不能耐受普萘洛尔、阿罗洛尔和扑米酮的老年患者。(3)不良反应:过度镇静、疲劳、反应迟钝等,长期使用可出现药物依赖性。

4. 阿替洛尔(atenolol)是选择性 β1 受体阻滞剂。(1)用法:50 ~ 150 mg/d 可以缓解症状。适用于不能使用 β2 及非选择性受体阻滞剂的哮喘患者。(2)疗效:该类选择性 β1 受体阻滞剂的疗效逊于非选择性受体阻滞剂。(3)不良反应:头晕、恶心、咳嗽、口干、困倦等。

5. 索他洛尔(sotalol)是非选择性 β 受体阻滞剂。(1)用法:80 ~ 240 mg/d 可以缓解症状。(2)疗效:在肾上腺素能 β 受体阻滞剂中其疗效仅次于普萘洛尔和阿罗洛尔。

6. 氯硝西泮(clonazepam)是苯二氮草类制剂。(1)用法:起始剂量为 0.5 mg/d,有效治疗剂量为 1 ~ 6 mg/d。(2)疗效:能有效减小动作性震颤幅度。(3)不良反应:头晕、行走不稳、过度镇静等,长期使用可出现药物依赖性。

(三)三线推荐药物

非选择性 β 受体阻滞剂纳多洛尔(nadolol)120 ~ 240 mg/d 或钙离子拮抗剂尼莫地平(nimodipine)120 mg/d 或非经典抗精神病药物氯氮平(clozapine)25 ~ 75 mg/d,对改善肢体震颤可能有效。氯氮平有致粒细胞减少和心律失常的副作用,仅在其他药物治疗无效的情况下才考虑应用,且使用期间要监测血常规和心电图。

相比口服药,A 型肉毒毒素在治疗头部、声音震颤方面更具优势,且同样可用于肢体震颤的治疗。单剂量 40 ~ 400 IU 可改善头部震颤;选择尺、桡腕伸屈肌多点注射 50 ~ 100 IU 药物可减小上肢的震颤幅度,手指无力、肢体僵硬感是最常见的副作用;0.6 IU 的软腭注射可治疗声音震颤,但可能出现声音嘶哑和吞咽困难等副作用。A 型肉毒毒素治疗难治性震颤属对症治疗措施,通常 1 次注射疗效持续 3 ~ 6 个月,需重复注射以维持疗效。

三、手术治疗

ET 手术治疗方法主要包括立体定向丘脑毁损术和深部丘脑刺激术(DBS),两者都能较好地改善震颤。双侧丘脑毁损术出现构音障碍和认知功能障碍概率较高,同时会增加术中及术后的风险,因此不建议用于临床治疗。而 DBS 具有低创伤性、可逆性、可调控性的特点,是药物难治性重症 ET 患者的首选手术治疗法;其副作用包括感觉异常、局部疼痛、构音障碍、平衡失调等,部分通过改变刺激参数可以使之得到纠正。

参 考 文 献

[1] Louis ED. Essential tremor. Lancet Neurol, 2005, 4:100-110.
 [2] Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord, 1998, 13 Suppl 3: 2-23.
 [3] Bain P, Brin M, Deuschl G, et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. Neurology, 2000, 54 Suppl 4 : S7.
 [4] Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2005, 64: 2008-2020.

(肖勤 吴逸雯 陈生弟 执笔)

(收稿日期:2009-04-20)

(本文编辑:高蓓蕾)