



西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI 'AN JIAOTONG UNIVERSITY

# “屠龙宝刀” 斩迷雾

## ——1例冻结步态的病例分享

西安交通大学第一附属医院 神经内科 卫萌

2020年5月



# 运动障碍疾病...

随意运动调节功能障碍

锥体外系疾病



Patient A



Patient B



Young doctor



Patient C



- 病例介绍-江湖动荡
- 病理机制-武穆遗书
- 鉴别诊断-群雄夺刀
- 治疗方案-决战光明顶
- 随访观察-终成大业



西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



# 病例介绍

风云起，江湖动荡



## 患者基本信息

- **兰某某，女，61岁**
- **主诉**：双手不灵活4年，下肢启步困难2年，加重1周
- PD会诊：2018年11月

# 现病史

- 4年前没有明显诱因出现双手活动不灵活，右手为著，做事时动作加快手就不听使唤，无法完成擀面等家务，生活可自理。未诊治。
- 3年前出现头摇，多于平躺状态出现，后自行恢复正常，未再发生。
- 2年前出现行走时启步困难，右下肢为著，在情绪紧张时及平路、狭窄空间、拥挤人群中行走时明显，上下楼梯容易，开始走路时无法迈开脚步，迈开脚步后行走步态正常，可以随时站停。转弯时小碎步，转弯后再度导致启步困难。情绪平静说话时语调发音均清晰，紧张或情绪激动时说话步态，语速快，无法辨认。无法完成写字动作。

# 现病史

## • 诊疗经过及一般情况

- 于当地医院就诊，给予“美多芭1/4片 2/日”，后加量至“美多芭1/2片 2/日”，共服用美多芭3个月，在此期间曾加用“森福罗 1片/日”，共服用四盒。口服美多芭、森福罗期间症状较前无变化，无好转及药物副作用。
- 1周前下肢启步困难较前加重，来就诊。
- 平素情绪差，常跟家人生气，常哭泣，高兴时间比不高兴时间短。发病后对自己疾病担忧。夜休差，夜间睡眠时间零碎，总的睡眠时间仅三四小时，未诉多梦、睡梦中乱喊乱叫等现象。无嗅觉减退。大小便可。

- **既往史、个人史、月经史、婚育史**

- 10余年前因头痛，于当地医院行头颅CT，诊断为“脑梗死”，服用“阿司匹林、立普妥”。
- 既往有高血压病数年，服用“波依定”，血压波动于140/85-90mmHg。
- 16年前行“宫颈癌手术”，术后复查正常。
- 10年前行双侧“青光眼手术”。

- **个人史**

- 祖籍陕西，农民，无毒物接触史。无吸烟饮酒史。爱人及子女体健。

- **家族史**

- 否认阳性家族遗传病史。

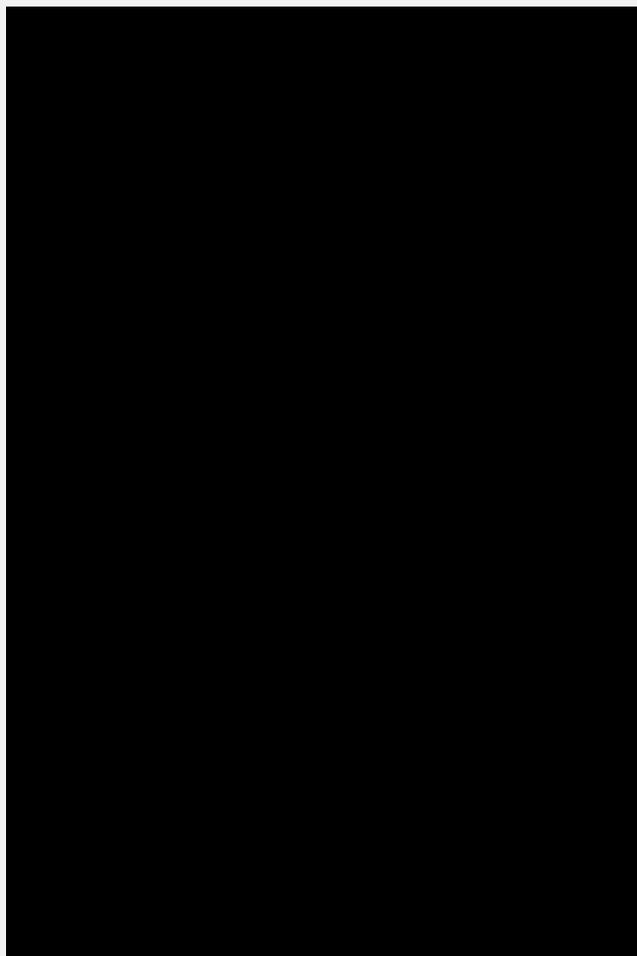
# 神经系统体格检查

- 神志清，平静说话时无构音障碍，紧张时语速加快，声音震颤，出现构音障碍，智能粗侧正常。
- 面部表情可，双眼上视稍受限，下视可，未见眼震，余颅神经未见明显异常。
- 颈肌张力不高，四肢肌力5级，右上肢肌张力铅管样增高，余肢体肌张力正常。双下肢可见间断不自主震颤，双侧握拳、轮替、对指无明显减慢，右下肢踏步笨拙。
- 行走时启步困难，启步后步态正常，转弯时小碎步，类似轻度慌张步态，转弯后再出现启步困难。后拉试验阳性。
- 四肢深浅感觉对称正常。双侧指鼻运动对称稳准。四肢腱反射对称活跃，双侧巴氏征未引出。

# 患者视频

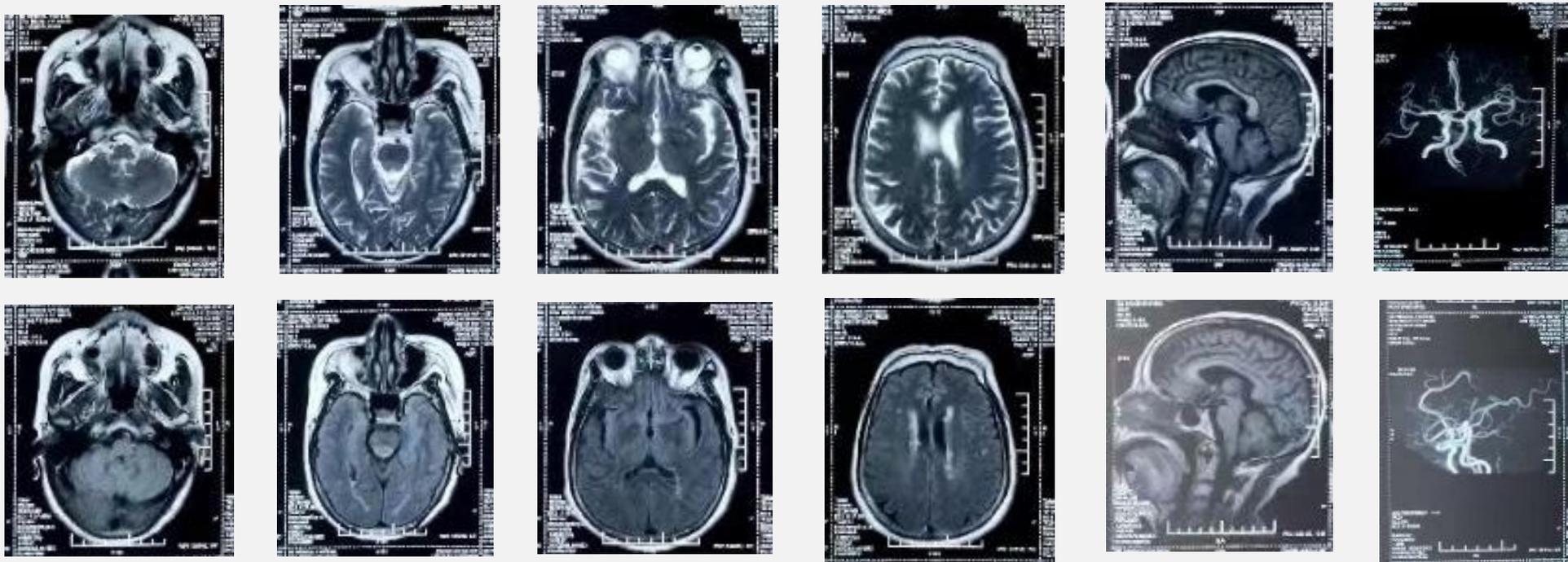


西安交通大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



## 辅助检查

- 头颅MRI（2018.12，西安交大一附院）：多发腔梗，脑白质脱髓鞘，脑萎缩。
- MRA：未见明显异常



- 该患者有4年病史，从双上肢活动不灵开始，近2年主要表现为行走时启步困难，开始走路时无法迈开脚步，迈开脚步后行走步态正常，可以随时站停。转弯时小碎步，转弯后再度导致启步困难。情绪紧张时及狭窄空间、拥挤人群中行走时明显，上下楼梯容易。

## 冻结步态？

- Step 1 : yes or no
- × “您有冻结步态吗？” “嗯，走路的时候脚是挺冷”
- √ “您有没有脚像被黏在地上一样，或者像被磁铁吸住一样的状态？”
- Step 2 : always or rarely ; long or short
- Step 3 : fall or not

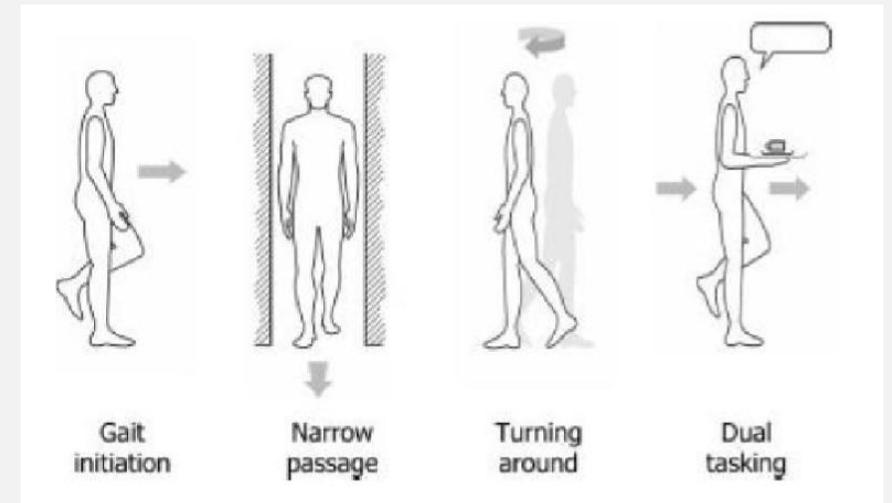
评估量表：FOG-Q ( questionnaire ) -16项

诱发冻结步态：让患者原地向两个方向快速旋转360°+执行双任务(行走活动中执行认知任务)

准确率达96%

# 冻结步态

- 主观上想行走，但出现短暂性迈步不能或步伐前移显著不足-2008 NIH
- 症状分类：
  - 运动缺乏冻结(akinetic freezing)、
  - 原地下肢颤抖(trembling in place)、
  - 慌张小碎步(shuffling steps )
- 环境因素和情绪认知因素对冻结步态的影响较大
- 注意力集中：兴奋、节律性听觉线索(如播放节拍器或进行曲)和视觉线索





西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

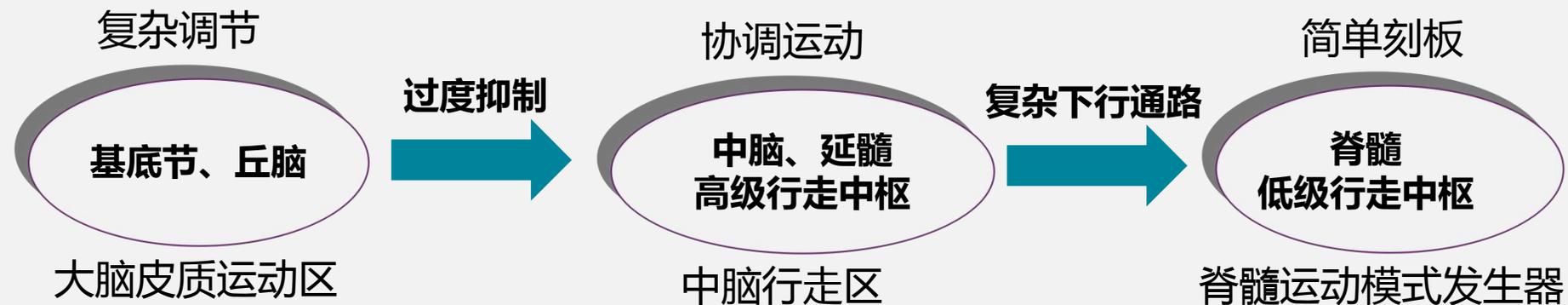


# 生理机制

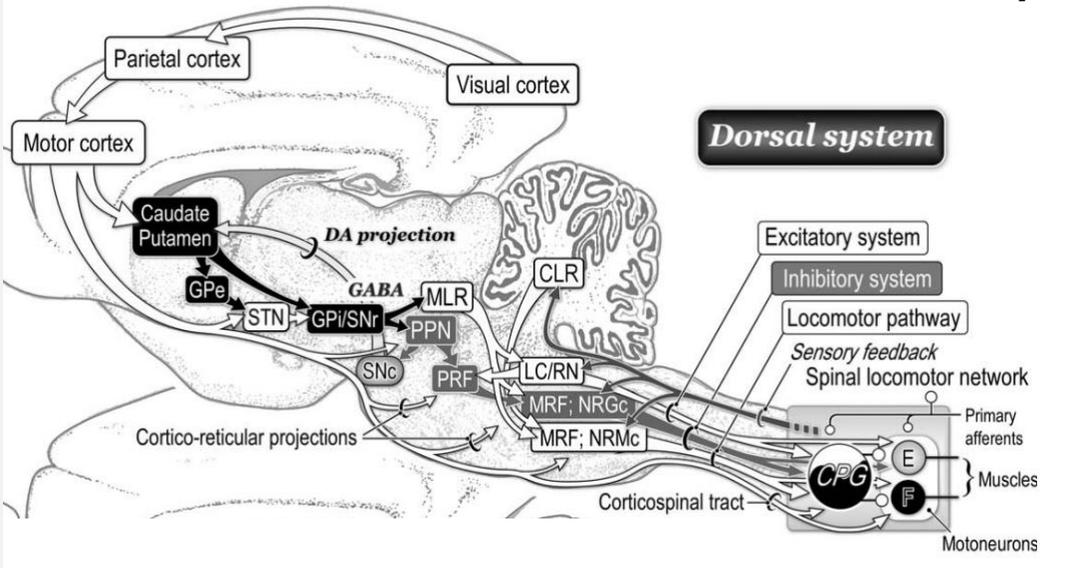


得《武穆遗书》者得天下

# 生理病理机制



## DA/Ach/GABA/Glu/5-HT



1. 步态模式异常
2. 运动驱动和自动化缺陷
3. 姿势控制与步态脱耦联
4. 感知及感觉运动整合障碍
5. 神经功能储备和抗干扰能力降低



西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



# 鉴别诊断



武林纷争，群雄夺刀

# 1. 原发性帕金森病中晚期：

- 患者查体表现为：右下肢踏步笨拙，右上肢肌张力铅管样增高，双下肢间断不自主震颤（非典型的静止性震颤），因此具备运动迟缓、肌强直，符合帕金森综合征的诊断。
- 能否诊断原发性帕金森病？



## 原发性帕金森病中晚期：

### 支持标准

- 1.单个肢体的静止性震颤
- 2.对多巴胺能药物明确有效
- 3.出现左旋多巴诱导的异动症
- 4.嗅觉减退或黑质异常高回声或心脏去交感神经支配

①支持标准：双下肢不自主震颤（静止性震颤不典型，暂算作支持标准）。

②排除标准：无绝对排除标准。

③警示征象：a 发病第二年出现步态障碍；b 发病2年出现明显构音障碍。

### 排除标准

- 1.多巴胺受体阻滞剂或多巴胺耗竭剂治疗诱导的帕金森综合征
- 2.发病3年后仍局限在下肢的帕金森样症状
- 3.向下的垂直性核上性凝视麻痹
- 4.明确的小脑性共济失调
- 5.在发病后5年内，诊断为高度怀疑的行为变异型额颞叶痴呆
- 6.左旋多巴治疗缺乏显著应答
- 7.存在明确的皮质复合感觉丧失
- 8.分子影像学检查突触前DA系统功能正常
- 9.存在明确的其它导致帕金森综合征的疾病

### 警示征

- 1.5年内出现快速进展的步态障碍
- 2.5年内疾病完全不进展
- 3.5年内出现球麻痹症状
- 4.5年内出现吸气性呼吸功能障碍
- 5.5年内严重的自主神经功能障碍
- 6.5年内不出现任何一种常见的非运动症状
- 7.发病3年内反复跌倒
- 8.10年内出现不成比例的颈部前倾或手足挛缩
- 9.出现不能解释的锥体束征
- 10.双侧对称的帕金森综合征

## 原发性帕金森病中晚期：

### 支持标准

- 1.单个肢体的静止性震颤
- 2.对多巴胺能药物明确有效
- 3.出现左旋多巴诱导的异动症
- 4.嗅觉减退或黑质异常高回声

### 排除标准

- 1.多巴胺受体阻滞剂或多巴胺耗竭剂治疗诱导的帕金森综合征
- 2.发病3年后仍局限在下肢的帕金森样症状
- 3.向下的垂直性核上性凝视麻痹

### 警示征

- 1.5年内出现快速进展的步态障碍
- 2.5年内疾病完全不进展
- 3.5年内出现球麻痹症状
- 4.5年内出现吸气性呼吸功能障碍

**该患者诊断标准中1条支持标准，无绝对排除标准，存在2条警示征，原发性帕金森病诊断不能成立。**

- 6.左旋多巴治疗缺乏显著应答
- 7.存在明确的皮质复合感觉丧失
- 8.分子影像学检查突触前DA系统功能正常
- 9.存在明确的其它导致帕金森综合征的疾病

- 7.发病3年内反复跌倒
- 8.10年内出现不成比例的颈部前倾或手足挛缩
- 9.出现不能解释的锥体束征
- 10.双侧对称的帕金森综合征

## 2. 原发性进行性冻结步态（PPFG）：

- PPF<sub>G</sub>诊断标准：
  - ①发病早期表现冻结步态（以冻结步态起病）；
  - ②冻结步态为主要临床表现；
  - ③无符合PD或任何帕金森叠加综合征的临床表现；
  - ④无支持其他诊断如脑血管病（血管性帕金森综合征）或脑积水等的临床表现、影像学 and 实验室检查结果的证据；
  - ⑤步态障碍对左旋多巴治疗反应性差、无左旋多巴治疗相关异动症或运动波动致步态障碍证据。
- 该患者以双上肢活动不灵起病，存在右下肢运动迟缓、右上肢肌张力增高。符合帕金森综合征的诊断，PPFG诊断不能成立。



昆仑

### 3.帕金森叠加综合征-特征

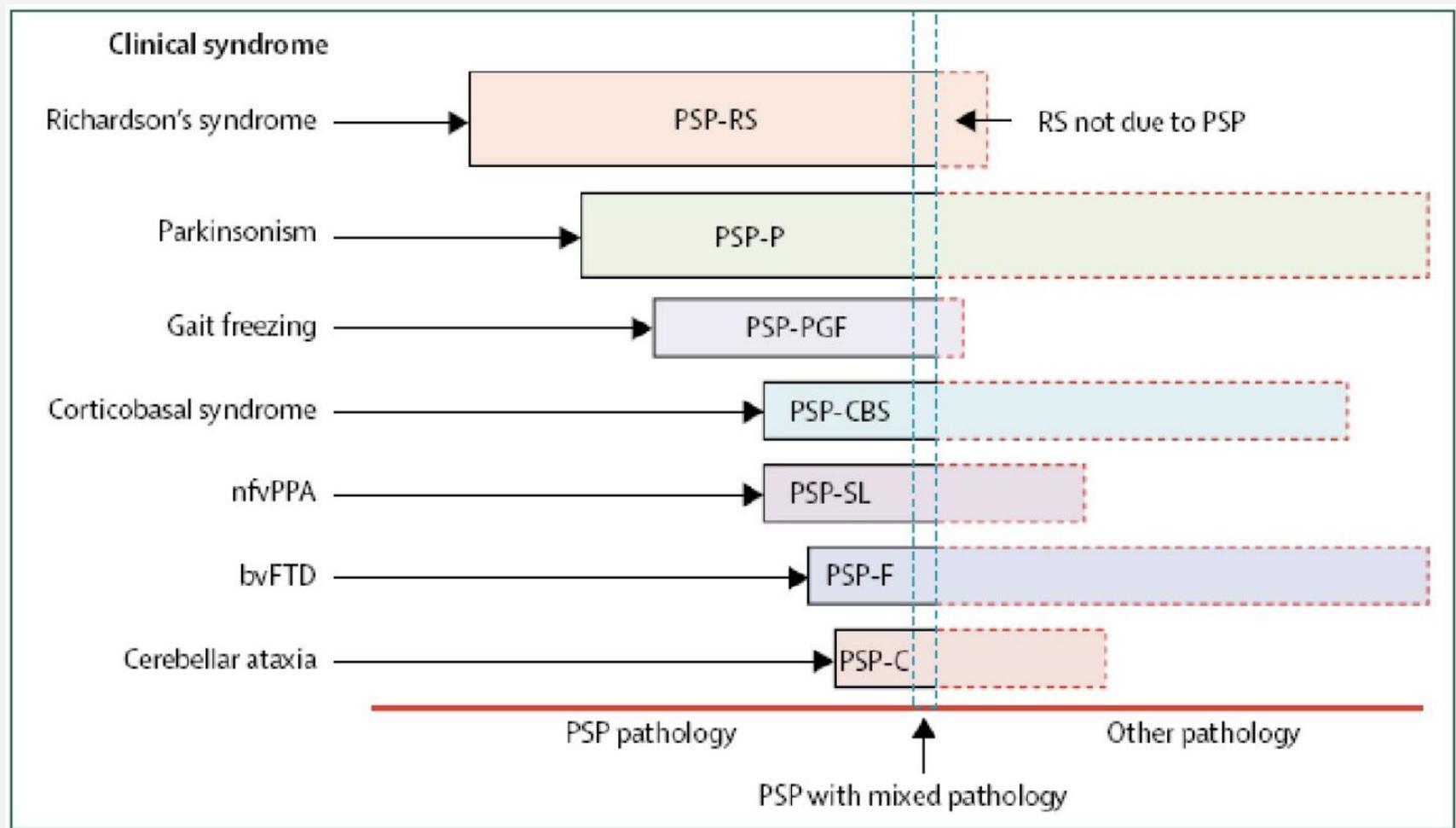


- 进行性核上性麻痹（PSP）：
- 临床类型多
- PSP纯少动伴冻结步态型（PSP-PAGF）是PSP的一种临床表型，进行性步态障碍，早期即出现启步踌躇和冻结步态，跌倒出现较晚，偶尔伴语音低下和“小写征”，也可伴有说话或写作启动或完成困难。
- 可能，很可能和确定（病理）

### 3.帕金森叠加综合征-分型

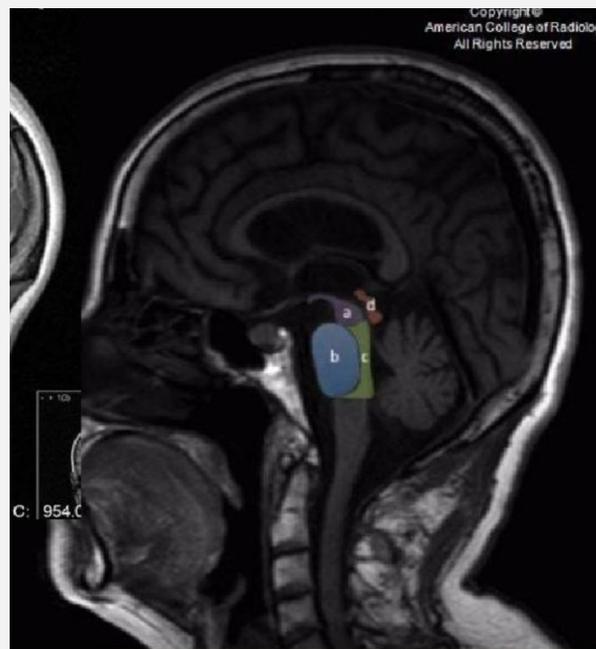
简写	全称	中文名称	
PSP-RS	PSP with Richardson's syndrome	查理森型	1964,1996
PSP-P	PSP with predominant parkinsonism	帕金森综合症型	2009
PSP-PGF	PSP with progressive gait freezing		2016
PSP-PAGF	PSP-Pure akinesia with gait freezing	纯少动伴冻结步态型	2007
PSP-CBS	PSP with predominant Corticobasal syndrome	皮质基底节综合症型	2005, 2010
PSP-nfvPPA	PSP-non-fluent variant primary progressive aphasia	非流利性变异型原发性进行性失语	2008
PSP-SL	PSP with predominant speech/language disorder		2011
PSP-C	PSP with predominant cerebellar ataxia	小脑共济失调型	2009, 2013
PSP-bvFTD	PSP with behavioral variant frontotemporal dementia	行为变异型额颞叶痴呆	2011, 2013
PSP-F	PSP with predominant frontal presentation	额颞叶痴呆型	
PSP-OM	PSP with predominant ocular motor dysfunction		
PSP-PI	PSP with predominant postural instability		
PSP-PLS	PSP with primary lateral sclerosis	侧索硬化	

### 3.帕金森叠加综合征-分型



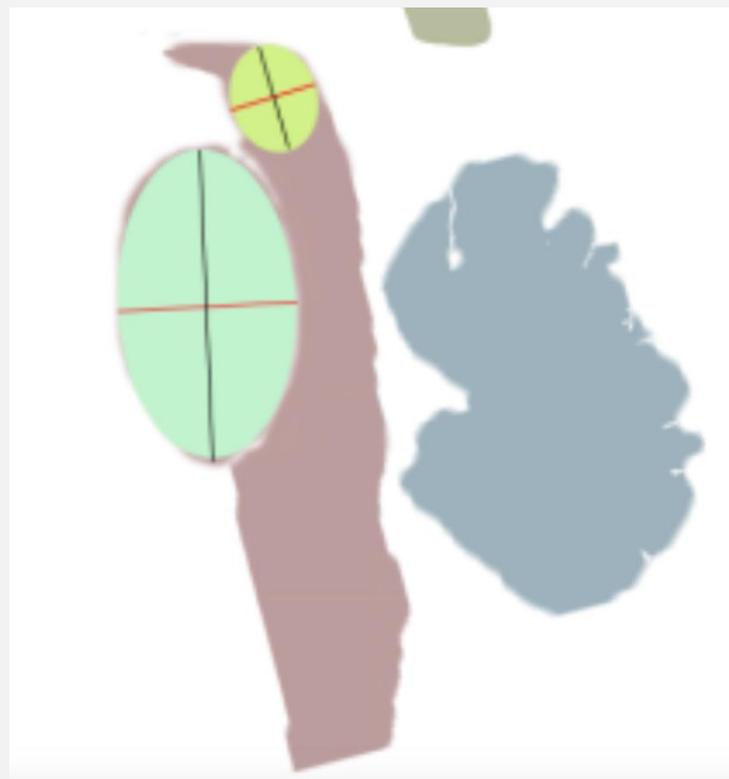
# 进行性核上性麻痹 ( PSP )

只知道蜂鸟征？out了！



- a: 中脑被盖
- b: 脑桥
- c: 脑桥被盖
- d: 上丘和下丘

## 进行性核上性麻痹 ( PSP )



中脑、脑桥长轴垂直线的比值小于0.52 + 中脑长轴垂直线长度小于9.35mm支持PSP患者：0.534

### 3.帕金森叠加综合征-核心症状

分级	O视觉运动障碍	P姿势不稳	A运动不能	C认知功能障碍
Level 1	O1: 垂直性核上性凝视麻痹	P1: 3年内反复无故跌倒	A1: 3年内出现进展性冻结步态	C1: 演讲/说话障碍, 不流利/语法错乱, 进展性失语, 进展性演讲失用
Level 2	O2: 垂直扫视速度缓慢	P2: 3年内后拉试验易于跌倒	A2: 帕金森综合症, 运动不能, 强直综合症, 轴性为主, 左旋多巴抵抗	C2: 额叶认知/行为异常

该患者临床症状符合诊断标准中**O1+A1**

(frequent macro square wave jerks or eyelid opening apraxia)	不对称, 和/或左旋多巴敏感
--	----------------

### 3. 帕金森叠加综合征-症状诊断

1. 确诊的PSP: 金标准----神经病理学诊断

2. 很可能的PSP: 高特异性, 但敏感性低, 适用于治疗性和生物学研究。

- ◆ (O1 or O2) + (P1 or P2)      PSP-RS
- ◆ (O1 or O2)+ A1                  PSP-PGF
- ◆ (O1 or O2) + (A1 or A3)      PSP-P
- ◆ (O1 or O2)+C2                  PSP-F

3. 可能的PSP: 敏感性高, 特异性低, 适用于流行病学研究和临床护理。

- ◆ O1                                  PSP-OM
- ◆ O2+P3                              PSP-RS
- ◆ A1                                  PSP-PGF
- ◆ (O1 or O2) + C1                  PSP-SL
- ◆ (O1 or O2) + C3                  PSP-CBS

### 3.帕金森叠加综合征：

- 多系统萎缩（MSA）
- 路易体痴呆（DLB）
- 皮质基底节变性（CBD）
  
- 基本排除。



## 4.其他鉴别诊断：

- 血管性帕金森综合征（VP）：
  - VP的典型特征为双侧对称性的步态障碍，冻结步态常见。但多数患者发病前有反复发作的卒中病史，步态障碍为持续存在，常出现假性延髓麻痹，头颅磁共振显示皮质或白质有血管性损害，可以鉴别。
- 正常颅压脑积水：
  - 常以步态异常起病，迈步困难，但此症状是持续存在的，智能障碍出现早，晚期有排尿障碍。头颅影像学见扩大的脑室，可以鉴别。

**患者可能诊断：**



西安交通大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

**进行性核上性麻痹纯少动伴冻结步态型（PSP-PGF）**



西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



# 治疗方案



乘胜追击，决战光明顶

## 循证医学证据 :

**TABLE 1.** *The clinical benefit of medications on FOG—level of evidence*

Drug	Level of evidence (EBM criteria)	Comments	Degree of recommendation	Reference
<b>MAO-B inhibitors</b>				
Rasagilline	I A	FOG severity (FOG-Q) as the primary end point	B	20–22
Selegiline	I A	Post hoc analysis	B	2,14–17
Levodopa	I A	Secondary endpoint	A	3,4,6,7,10,49
<b>Dopamine agonists</b>				
Ropinirol	I A (possible worsening?)	Secondary end point	C	10
Primapexol	I A (possible worsening?)	Secondary end point	C	11
Methylphenidate (MPH)	IV	Preliminary observation	C	18,40,43,44,47,48
Amantadine	IV C	Retrospective data	D	23,24
L-Threo DOPS	Inconclusive	Conflicting results	D	34–36
Botulinum toxin	III C	Many methodological variations	D	28,29,32,33,34
Donepezil	IV	Preliminary observation	D	39
Antidepressive/anxiolitics	NA	Personal observation	D	

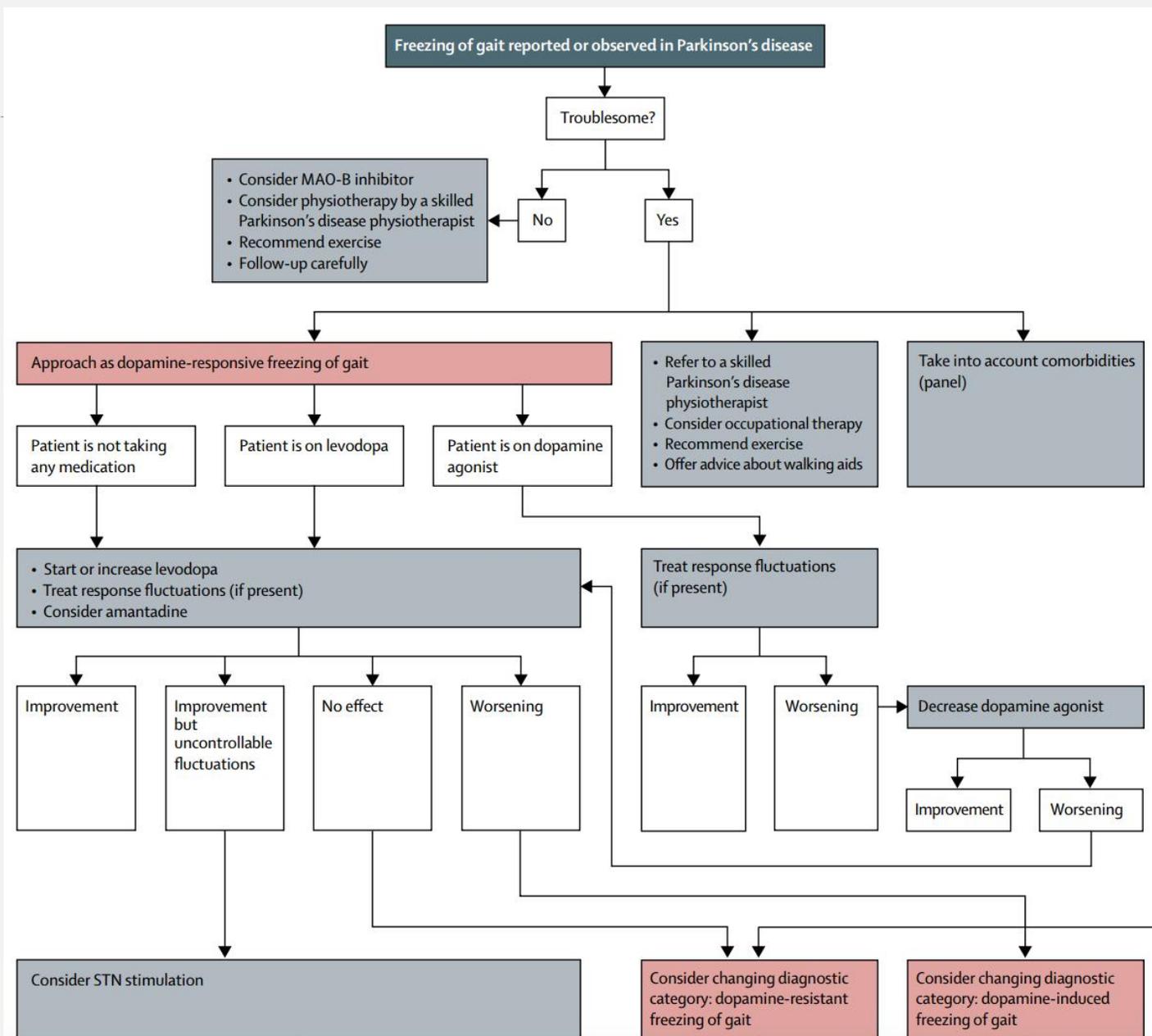
根据多巴胺能药物对症状的影响将其分为三种类型：

- (1) 多巴胺反应型Dopamine-responsive FOG：关期为主的冻结
- (2) 多巴胺抵抗型Dopamine-resistant FOG：开期与关期均明显冻结
- (3) 多巴胺诱导型Dopamine-induced FOG：开期为主的冻结

## 循证医学证据：

	Effect	Level of evidence*
<b>Dopamine-responsive freezing of gait</b>		
Levodopa	Improvement	Level B <sup>11-13</sup>
Dopamine agonist	More new freezing of gait episodes compared with levodopa; effect of dopamine agonist vs placebo on freezing of gait has not been investigated	Level A2 <sup>14†</sup>
	Expert opinion: dopamine agonists can both worsen and improve freezing of gait	Level D
Monoamine oxidase B inhibitors (rasagiline or selegiline)	Reduced risk of developing freezing of gait	Level A2 <sup>15,16†</sup>
STN stimulation	Improvement	Level C <sup>17,18</sup>
GPI stimulation	Effect on freezing of gait needs to be investigated	..
Methylphenidate	Improvement in patients after STN stimulation, but no improvement in general	Level B <sup>19,20</sup>
Intraduodenal levodopa gel	Improvement	Level C <sup>21</sup>
Apomorphine	Effect on freezing of gait needs to be investigated	..
Amantadine (either oral or intravenous)	Inconsistent data	Level C <sup>22-25</sup>
Electroconvulsive therapy	Insufficient data	Level D <sup>26</sup>
Transcranial direct current stimulation	Insufficient data	Level D <sup>27</sup>
PPN stimulation	Inconsistent data	Level C <sup>28-30</sup>
Botulinum toxin injections	No improvement	Level B <sup>31-33</sup>
<b>Dopamine-resistant freezing of gait</b>		
Droxidopa plus entacapone	Insufficient data	Level C <sup>34</sup>
Intraduodenal levodopa gel	Improvement	Level D <sup>35</sup>
STN stimulation	No improvement	Level C <sup>36,37</sup>
Amantadine	No improvement	Level B <sup>38</sup>

# 循证医学证据



- ①**针对运动症状**：美多芭对PSP治疗作用不显著。增加药量观察效果。美多芭用量现为“1/2片 2/日”，调整为“1/2片 三餐前1小时口服”，然后每5-7天每次用量增加1/4片，逐渐递增，增至1.5片/次后，可维持此量继续口服。同时联合应用 金刚烷胺 早上中午各一片。
- ②**针对情绪问题**：目前患者存在抑郁情绪，夜休差，且情绪不好时肢体运动障碍症状加重，因此需要加用对锥体外系影响小的抗精神病药物。舍曲林25mg 1/日，一周后加量至50mg 1/日。
- ③**加强日常物理锻炼。**



西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY



# 随访观察



历经磨难，终成大业

- ①**针对运动症状**：停用抗抑郁药物后，加用**司来吉兰**5mg 早晨1片。**美多芭**用量减为“1片 三餐前1小时口服”。同时联合应用**金刚烷胺** 早上中午各一片，**保持不变**。
- ②**针对情绪问题**：患者情绪较前明显好转，经会诊逐渐停用抗抑郁药物。
- ③**加强日常物理锻炼**。

- ①**调整用药**：加量**司来吉兰**5mg 早晚各1片。**美多芭**用量维持“1片 三餐前1小时口服”。同时联合应用**金刚烷胺** 早上中午各一片，**保持不变**。
- ②**冻结步态**：仍然存在，冻结之间较前缩短，转身时冻结较前好转，未出现摔倒问题。
- ③**情绪问题**：未诉明显抑郁情绪
- **继续日常物理锻炼。**

# 患者视频

半年



一年



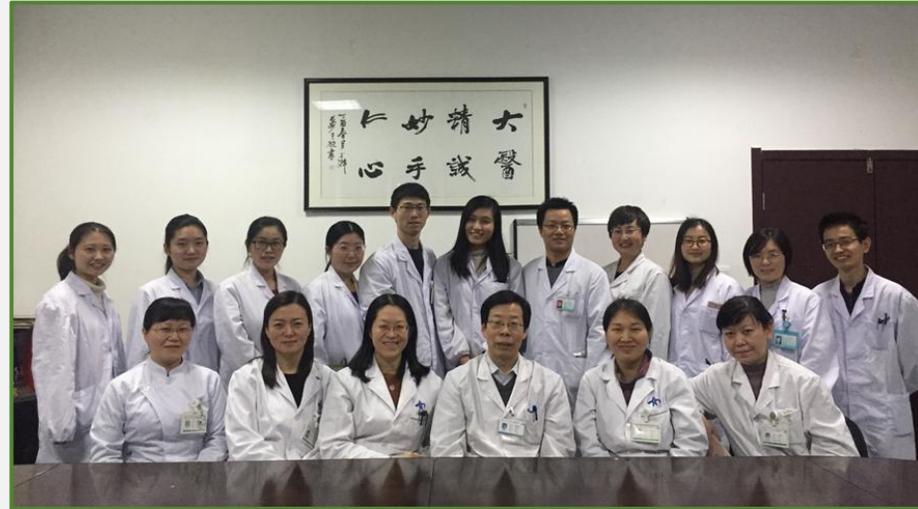
# 病例小结

- 冻结步态是一种比较常见的临床表现，容易引起患者跌倒，应高度重视；
- 深入理解发病的病理生理机制至关重要；
- 可由多种原因引起，应该注意鉴别；
- 治疗上应该根据病因选择合适的药物，并配合康复训练、非药物治疗等。

## 团队介绍：

交大一附院帕金森病及运动障碍性疾病专业团队

我科室的帕金森病及运动障碍性疾病亚专科成立于1997年，具有全面规范的诊疗技术，着力推动多学科疑难病例会诊，建立西北帕金森病防治联盟。目前，我科帕金森病中心是西北地区帕金森病诊疗技术最全面的中心，居全国先进水平。



## 病例汇报：

卫萌，医学博士，交大一附院神经内科住院医师。2019年获得西安交通大学神经病学博士学位，2016年-2018年国家公派于加州大学旧金山分校联合培养，在睡眠障碍及帕金森病的动物模型和分子机制的研究方面积累了一定的经验。



西安交通大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

# 屠龙在手，无忌江湖

西安交通大学第一附属医院 神经内科 卫萌

2020年5月

