

· 病例报告 ·

中西医结合治疗原发性进行性冻结步态 1 例

廖金明¹ 陈 戎²

冻结步态(freezing of gait, FOG)是指患者在行走过程中突然出现短暂的步态受阻的现象^[1],表现为自觉足部如同黏吸在地面上不能前行,多可维持数秒。最常见于帕金森病的晚期,也可见于其他的神经变性的疾病,如进行性核上性眼肌麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、皮质基底节变性(cortico basal degeneration, CBD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DBL)、帕金森综合征(Parkinson's syndrome, PS)及正常颅压的脑积水(normal pressure hydrocephalus, NPH)等。原发性进行性冻结步态(primary progressive freezing gait, PPFG)是指以早期表现为短暂性起步困难并呈进行性进展为特征^[2],并且伴随着疾病的发展无上述疾病的临床表现,或伴有轻微的其他神经系统异常表现的临床综合征,属于神经变性疾病。临床较为少见,极易被误诊为帕金森病或 PS。近年来,随着对 PPFG 认识的加深,临床病例报告数量逐渐增多,但中医药治疗鲜有报道。现将 1 例中西医结合治疗 PPFG 患者的临床资料报告如下。

1 病例资料

患者女性,82 岁,因“进行性双下肢启动困难 5 年,肢体震颤 2 个月”于 2017 年 1 月 9 日在广东省中西医结合医院神经内科门诊就诊。患者 5 年前开始出现双下肢启动费力,自觉双腿如被地面黏住,起步后行走缓慢,当时无意识障碍,无肢体震颤,无肌肉强直等神经系统表现,多次在外院就诊,查头颅 MRI + MRA 提示多发性腔隙性脑梗塞,轻度脑萎缩,颅内动脉硬化,考虑为帕金森病,给予多巴丝肼(62.5 mg, 4 次/日)治疗后,病情无明显改善,双下肢启动困难逐渐加重,其后逐渐增加多巴丝肼剂量(125 mg, 4 次/日),症状仍无改善,近 2 个月来出现双上肢及右下肢震颤。既往无特

殊病史,否认家族中有类似疾病患者。体格检查:生命体征平稳。神志清楚,语声低微,对答切题,反应迟钝,面部表情减少,定向力、记忆力、计算力粗测正常,简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表评分为 27 分,颅神经检查未见异常,颈软,无抵抗,四肢肌力 5 级,右下肢及双上肢静止性震颤,肌张力不高,双上肢轮替、对指运动、握拳运动均正常,指鼻试验正常,双下肢启动困难,持续时间数十秒,启动后行走缓慢,联带动作好,双侧腱反射存在,双侧 Hoffmann 征(-),双侧 Babinski 征(-),双侧足背动脉搏动良好。舌暗红,苔白腻,脉细。辅助检查:血常规、血脂、血糖、电解质、肝肾功能、甲功五项、肿瘤指标、风湿指标、爱梅丙等未见异常。头颅 MRI 提示多发性腔隙性脑梗塞,轻度脑萎缩。头颅 MRA 提示颅内动脉硬化。结合症状、体征及病史,诊断考虑为 PPFG,属于高级水平的步态障碍,治疗上多巴丝肼根据患者情况每周减 62.5 mg 逐渐减量至停药,司来吉兰(5 mg, 默克雪兰诺有限公司)从(2.5 mg, 2 次/日)开始口服,每周增加 2.5 mg 逐渐加量至(10 mg, 2 次/日)。四诊合参,中医辨病为颤证,辨证为髓海不足,中药以填补精髓为则,组方以龟鹿二仙膏合大定风珠加减:龟甲 30 g^{先煎} 鳖甲 30 g^{先煎} 牡蛎 30 g^{先煎} 阿胶 15 g^{烔化} 鸡子黄 2 个 生地黄 15 g 麦冬 15 g 白芍 15 g 麻仁 15 g 党参 15 g 枸杞子 15 g 白术 15 g 茯苓 15 g 炙甘草 5 g, 7 剂,水煎服。针刺取百会、四神聪、本神、风池、合谷、三阴交、太冲、足三里、丰隆、太溪、肾俞等穴位,以双侧取穴为主(百会取一穴,四神聪取四穴),每次根据病情选穴 5~7 处,一般采用平补平泻,腹部穴位和背部穴位多采用补法,留针 20~30 min,隔日一次。

2017 年 1 月 17 日复诊,患者精神一般,纳眠转佳,自觉气少乏力,仍有双下肢启动困难,持续时间基本同前,舌暗红,苔薄白,脉细,余查体基本同前,未复查相关检查。给予党参加量至 25 g,加黄芩 10 g, 10 剂,水煎服。针刺同前。气海、关元、命门前后交替行艾灸法,每日 1 次。

2017 年 1 月 28 日三诊,患者精神可,气少乏力好转,双下肢启动困难发作次数较前减少,舌暗红,苔

作者单位: 1. 南方医科大学中医药学院(广州 510515); 2. 广东省中西医结合医院神经内科(广东 528200)

通讯作者: 陈 戎, Tel: 0757-86228585, E-mail: nhchenrong@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181004.205

薄白,脉细,余查体基本同前,未复查相关检查。中药加黄精 15 g,14 剂,水煎服。针刺同前。

2017 年 2 月 15 日四诊:患者自觉症状较前好转,仍有双下肢启动困难,但发作次数减少至 2~3 次/日,每次发作时间缩短至数秒,舌淡红,苔薄白,脉细,余查体基本同前,未复查相关检查,再服 20 剂,针刺同前,以巩固疗效。随访半年症状基本稳定。

2 讨论

PPFG 为一组较为罕见的神经退变性综合征^[2],主要表现为短暂性、发作性启动时开步不能,在转弯或到达目的地前尤其明显,停滞时间一般持续数秒至数分钟,一旦停止发作,其步态基本正常。有报道患者可有言语异常^[4]或有轻度的书写方面的异常,本例患者未出现此种症状;约 1/3 的患者发病时有轻微的运动迟缓,最终几乎所有患者都有运动迟缓,下肢最严重;约 1/3 的患者发生震颤,为振幅低、速度快的运动性或姿势性震颤^[3]。该病主要发生于老年患者,发病率无性别差异。目前认为 PPFG 为一组多病因和病理发病机制异质性的疾病谱,具体发病机制尚不明确。常规实验室检查无明显异常。头颅影像学(CT 或 MRI)检查一般无特殊,或有老年相关性改变如白质病损、脑萎缩等非特异性征象^[5,6]。多巴胺转运体检查显示纹状体中多巴胺转运体的密度正常。fMRI 及 PET 检查^[7]纹状体突出前的多巴胺能神经元可用于排除诊断。PET/SPECT 的脑核素成像显示无帕金森病特征性的黑质-纹状体系统多巴胺能改变^[8]。FDG-PET 检测可见中脑额叶皮质均出现葡萄糖代谢下降^[3]。PPFG 的诊断主要依靠临床典型表现,确诊需尸体解剖。Factor SA 等^[9]提出如下诊断要点:(1)以 FOG 为疾病的早期症状;(2)FOG 为主要的临床症状;(3)无符合帕金森或者 PS 的其他临床表现;(4)不符合脑血管、脑积水等其他神经系统疾病的临床表现、影像学或者是实验室检查结果;(5)FOG 对左旋多巴的治疗无效,或者是反应性较差。

本例患者临床首发症状及主要表现为 FOG,属于比较典型的启步困难,一旦打破冻结状态即可自行行走。影像学及实验室检查结果未见明显异常。虽伴有肢体震颤,但特点为 FOG 伴肢体震颤,即振幅较低、速度较快的静止性或姿势性震颤,非典型的 PD 震颤振幅和频率。病程中亦无显著肌张力增高、姿势异常、感觉障碍、认知功能和睡眠精神行为障碍等表现。不伴有皮质、锥体系、小脑、脑干等其他神经系统受累的症状和体征。长期使用多巴胺药物治疗无效,并呈加重趋势。根据该患者的临床特点,符合 PPFG 的临床诊

断标准。由于 PPFG 临床少见,其主要诊断标准之一为排除其他可致 FOG 的神经疾病。临床上,FOG 常见于帕金森病晚期^[10],多与异动症伴发、或发生于症状波动的“关”期,且发生 FOG 患者服用左旋多巴治疗时间明显长于无 FOG 者;脑核素检查可见黑质纹状体系统多巴胺能改变^[7]。部分 PS(如 NPH 及 PSP 和 MSA 等神经变性病)患者也可可见有 FOG,可根据其他伴发表现进行鉴别,特别需要与 PSP 变异型鉴别。经典的 PSP 以眼肌运动障碍和 PS 为主要表现,而纯运动不能伴步态冻结(PSP-pure akinesia with gait freezing, PSP-PAGF 型)型患者的突出临床表现就是 FOG,开始为启步犹豫、后进展为步态、书写、言语冻结,随着病情进一步进展,多数患者会出现有诸如眼肌麻痹、PS 的 PSP 经典症状,且左旋多巴治疗对步态异常无明显改善作用^[11,12]。目前 PPFG 的治疗以西药为主,可能有效的治疗药物有多奈哌齐、度洛西汀^[13]、金刚烷胺、4-氨基吡啶哌甲酯、单胺氧化酶^[14]。刘艳等^[15]通过临床试验性治疗,推测司来吉兰发挥治疗作用可能与改善代谢产物甲基苯丙胺的活性相关。但是现有的西医治疗缺乏明确的理论证据,同时司来吉兰等药物的长期使用存在头痛、焦虑等不良反应^[16],因此本患者在司来吉兰使用的基础上结合中药针灸治疗,疗效显著。

PPFG 严重影响了患者的生活质量,给患者带来了沉重的心理负担。因此,临床医师应积极学习提高对该病的认识,通过耐心详细地问病查体及实验室及影像学资料,做出明确诊断、提出个体化治疗方案,尽量延迟及改善患者症状。本患者发病 5 年余,临床症状符合 PPFG 的诊断,经中西医结合治疗后病情改善,提示中西医结合治疗 PPFG 有效。但目前仍需长期随访,观察有无新发症状和体征,同时收集更多的中西医结合治疗 PPFG 病例,进一步明确中西医结合在 PPFG 中的治疗作用,为 PPFG 的研究进展提供依据。

参 考 文 献

- [1] Zuniga C, Lester J, Cersosimo MG, et al. Treatment of primary progressive freezing of gait with high doses of selegiline[J]. Clin Neuropharmacol, 2006, 29(1): 20-21.
- [2] 李彦,王丽娟,张玉虎.冻结步态的研究进展[J].临床神经病学杂志,2016,29(2):149-151.
- [3] Factor SA, Jennings DL, Molho ES, et al. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait[J]. Arch Neurol, 2002, 59(11): 1778-1783.

- [4] 魏守超, 刘志辉, 刘君玲, 等. 首发伴有冻结语言的原发性进行性冻结步态 1 例并文献复习[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(6): 546-548.
- [5] Seo JP, Chang MC. Degeneration of corticofugal fibers in a patient with primary progressive freezing gait: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(19): e6840.
- [6] Rohani M, Kalsi-Ryan S, Lozano AM, et al. Spinal cord stimulation in primary progressive freezing of gait[J]. Mov Disord, 2017, 32(9): 1336-1337.
- [7] Coria F, Cozar-Santiago MP. Rasagiline improves freezing in a patient with primary progressive freezing gait[J]. Mov Disord, 2008, 23(3): 449-451.
- [8] 彭烈标, 谭峰, 梁艳桂. 原发性进行性冻结步态 1 例[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(8): 1335-1335.
- [9] Factor SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes [J]. Neurology, 2006, 66(3): 411-414.
- [10] Okuma Y. Practical approach to freezing of gait in Parkinson's disease[J]. Pract Neurol, 2014, 14(4): 222-230.
- [11] Kiziltan ME, Gunduz A, Kiziltan G, et al. Brain-stem and spinal reflex studies in patients with primary progressive freezing of gait [J]. J Neurol Sci, 2014, 343(1-2): 51-55.
- [12] Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy [J]. Mov Disord, 2007, 22(15): 2235-2241.
- [13] Morgante F, Fasano A. Improvement with duloxetine in primary progressive freezing gait[J]. Neurology, 2010, 75(23): 2130-2132.
- [14] Rahimi F, Roberts AC, Jog M. Patterns and predictors of freezing of gait improvement following rasagiline therapy: A pilot study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 150(8): 117-124.
- [15] 刘艳, 侯静, 陈彤, 等. 原发性进行性冻结步态的临床研究[J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(1): 48-50.
- [16] 翁秋燕, 张昀赞, 胡巧霞, 等. 司来吉兰治疗帕金森病的临床疗效观察[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(2): 208-210.

(收稿: 2017-09-06 在线: 2018-11-09)

责任编辑: 赵芳芳

第七次世界中西医结合大会征文通知

由中国中西医结合学会、山东中医药大学主办, 山东中西医结合学会、山东中医药大学附属医院承办的第七次世界中西医结合大会定于 2019 年 12 月 5—8 日在济南市山东大厦召开, 本次大会主题是“中西医结合, 保障人类健康发展”。大会设有: 麻醉、眼科、妇产科、骨伤科、消化内镜、疼痛学、科研院所、眩晕病、风湿类疾病、急救医学共十个分论坛, 将全面展示近五年世界结合医学(包括中西医结合)的最新成果和研究进展, 并邀请国内外著名专家学者进行精彩报告, 通过相互交流和共同提高, 促进医学创新, 欢迎各位同仁踊跃投稿。

征文内容 (1) 中西医结合理论研究, 包括对结合医学学术地位与作用的认识, 对新形势下发展结合医学的思路、途径和方法的理论探讨与经验总结等; (2) 近五年来结合医学在临床研究、基础研究、药学研究、教学研究、学科建设、政策研究等方面取得的重要成果和宝贵经验; (3) 结合医学各临床专业学科新诊疗经验的总结和分析, 中西医结合新技术、新方法的推介与评价, 以及实现科研成果向临床应用转化的新经验与新模式; (4) 中西医结合优势病种临床诊疗路径的实践经验与临床共性问题的探讨, 中西医结合标准化研究等; (5) 结合医学的未来研究, 以及其他促进结合医学发展的相关研究等。

征文要求 未正式发表的论文; 中、英文摘要各 800 字左右; 应包括题目、作者、单位、邮箱、关键词、目的、方法、结果、结论。

投稿方式 登录官网投稿, 网址 <http://www.wimco2019.com>, 投稿前在大会官网注册并详细填写真实信息, 务必注明作者所属专业委员会(专业)、工作单位、职务职称、通讯地址、电子邮箱及手机号码等信息。

截稿日期 2019 年 10 月 31 日。

联系人 库真真, 电话: 010-57208636。