

· 临床研究 ·

帕金森病及多系统萎缩运动皮质兴奋性的比较

李艳敏 郭记宏 孟莉 马晓伟 孙海民 王惠君 王铭维

【摘要】目的 观察帕金森病(PD)及多系统萎缩(MSA)患者运动皮质兴奋性的差异,并探讨磁刺激双上肢运动诱发电位(MEP)能否作为鉴别二者的神经电生理指标之一。**方法** 选取 2005 至 2010 年我院的 PD 患者 34 例作为 PD 组,MSA 患者 22 例作为 MSA 组,年龄性别相匹配的正常健康者 15 例作为正常对照组。采用磁刺激双上肢 MEP 作为观察指标,比较 3 组静息阈值(RMT)、中枢传导时间(CMCT)、波幅(AMP)的变化及与病情严重程度的关系。**结果** PD 组患者 RMT 较 MSA 组及正常对照组明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),MSA 组 RMT 较正常对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);3 组中枢传导时间(CMCT)差异无统计学意义($P > 0.05$);PD 组患者 AMP 明显高于 MSA 组和正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),MSA 组 AMP 与正常对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随 PD 患者病情加重,皮质 RMT 进行性降低,CMCT 进行性缩短,AMP 无明显变化;而 MSA 患者 RMT、CMCT、AMP 与病情严重程度无关。**结论** PD 与 MSA 患者运动皮质兴奋性存在差异,双上肢运动诱发电位 RMT 和 CMCT 在鉴别 PD 和 MSA 上有一定参考价值,波幅改变的临床意义尚待进一步研究。

【关键词】 帕金森病;多系统萎缩;运动诱发电位;皮质兴奋性

Motor cortex excitability in Parkinson's disease and multiple system atrophy Li Yan-min*, GUO Ji-hong, MENG Li, MA Xiao-wei, SUN Hai-min, WANG Hui-jun, WANG Ming-wei. *Department of Neurology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: WANG Ming-wei, Email: sixangels@163.com

【Abstract】Objective To observe any differences in motor cortex excitability between Parkinson's disease (PD) patients and patients with multiple system atrophy (MSA) and to explore whether motor evoked potentials (MEPs) can be used as an electrophysiological indicator for differentiating the 2 diseases. **Methods** Thirty-four PD patients, 22 MSA patients and 15 age- and sex-matched healthy control subjects were included in this study. Relaxed motor thresholds (RMTs), central motor conduction time (CMCTs) and MEP amplitudes (AMPs) were recorded in all three groups. The relationships of RMT, CMCT and AMP with the severity of the disease were observed. **Results** Average RMT in the PD group was significantly lower than that in the MSA and control groups. Average RMT in the MSA group was also significantly lower than that in the control group. There was no significant difference among the three groups with regard to CMCT. AMP in the PD group was significantly higher on average than in the MSA and control groups, but there was no significant difference between the MSA and control groups. RMT decreased and CMCT shortened progressively with the severity of the disease in the PD group, but not in the MSA group. **Conclusions** There were differences in motor cortex excitability between PD patients and MSA patients. MEP RMTs and CMCTs may be valuable for identifying PD and MSA but the clinical significance of the amplitude differences remains to be further explored.

【Key words】 Parkinson's disease; Multiple system atrophy; Motor evoked potentials; Cortical excitability

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床常见的中枢神经系统变性疾病,在 65 岁以上人群中患病率达 2.06%^[1],以静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常及情绪障碍为主要临床表现。多系统萎缩

(multiple system atrophy, MSA)是既具有帕金森病临床表现,又具有其他神经系统病变特征的一组神经系统变性疾病,临床特征包括自主神经功能障碍、帕金森综合征、小脑症状和锥体束征。MSA 主要包括 Shy-Drager 综合征(Shy-Drager syndrome)、橄榄体桥脑小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy, OPCA)等。PD 与 MAS 临床表现类似,早期容易混淆。研究发现,PD 与 MAS 患者运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)波幅及皮质静息期不同,这种差异提示 MSA 和

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.07.014

作者单位:050031 石家庄,河北医科大学第一医院神经内科,河北省脑老化与认知神经科学重点实验室(李艳敏、马晓伟、王铭维),河北医科大学第一医院神经内科(郭记宏、孟莉、孙海民、王惠君)

通信作者:王铭维,Email:sixangels@163.com

PD 的皮质功能失调并不一致^[2]。因此,尽管 MSA 在临床症状上与 PD 有很多相似之处,在发病机制上可能完全不同。本研究拟从神经电生理的角度,比较 PD 与 MSA 皮质兴奋性的差异,探讨双上肢 MEP 是否能作为鉴别 PD 及 MSA 的一个客观的辅助检查手段。

对象与方法

一、研究对象

选取 2007 至 2010 年间我院的 PD 患者 34 例作为 PD 组,MSA 患者 22 例作为 MSA 组,年龄、性别相匹配的正常健康者 15 例作为正常对照组。PD 及 MSA 的诊断由神经内科主任医师根据患者的临床症状及辅助检查作出。PD 的诊断符合 2005 年原发性 PD 诊断标准^[3],MSA 诊断符合 Gilman 等^[4]报道的诊断标准。排除标准:帕金森综合征(包括外伤性、肿瘤性、药源性、中毒性、血管性及脑积水等);既往有癫痫病史者;安装有心脏起搏器等金属内置物者;患有其他系统严重疾病者。在入组前均征得患者同意,并签署知情同意书。

PD 组 34 例中,男 21 例,女 13 例;年龄 51~82 岁,平均(65.4±7.8)岁;病程 1~16 年,平均(6.1±3.8)年。MSA 组 22 例中,诊断为 OPCA 17 例,Shy-Drager 综合征 5 例;男 14 例,女 8 例;年龄 42~80 岁,平均(62.5±8.8)岁;病程(1.3~22)年,平均(6.7±4.6)年。2 组年龄、性别、病程差异无统计学意义($P>0.05$)。

二、方法

1. 调查 PD 患者的一般情况:采用自制一般情况调查表调查 PD 患者的一般情况,包括性别、年龄、病程等一般项目。病情严重程度采用 Hoehn-Yahr 分期(H-Y 分期),H-Y 分期由神经内科 2 名经过培训的医师作出。

2. 双上肢 MEP 测定:在安静隔音环境中,应用英国牛津产 10 道肌电/诱发电位仪进行测定。检查时入选者取坐位,尽量保持全身处于放松状态。所有患者及正常对照组采用直径 6 mm 的盘状电极检测双上肢磁刺激,记录静息阈值(relaxed motor threshold, RMT)、中枢传导时间(central motor conduction time, CMCT)及波幅(amplitude, AMP)。各指标定义如下:①RMT 是指在放松状态下刺第一运动皮质手运动区(M1 HAND 区)拇短展肌代表区(可引发小指外展肌产生最大运动诱发电位波幅的最佳位置),10 次刺激中 5 次可使静息状态下的拇短展肌产生波幅 50 μ V 以上 MEP 的最小磁刺激强度;②CMCT 是指在肌肉静息状态下,以 130% RMT 磁刺激强度先后刺激第一运动皮质手运动区(M1 HAND 区)拇短展肌代表区(可引发小指外展肌产生最大 MEP 波幅的最佳位置)以及第 7 颈髓,分别在拇短展肌记录皮质潜伏期和脊髓潜伏期,两潜伏期的差值即为 CMCT;③AMP,即从刺激阈值逐渐增加

刺激强度,每次 5%,直至诱发出最大波幅的 MEP,此值作为皮质 MEP 波幅值。

三、统计学分析

所有数据采用 SPSS 13.0 版统计软件包进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用 t 检验,3 组比较采用单因素方差分析(ANOVA), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组 MEP 的 RMT、CMCT、AMP 的比较

采用 ANOVA 分析,PD 组、MSA 组及正常对照组比较发现,PD 组患者 RMT 较 MSA 组及正常对照组明显降低,差异具有统计学意义($P<0.01$),MSA 组 RMT 较正常对照组降低,差异有统计学意义($P<0.01$);3 组 CMCT 比较差异无统计学意义($P<0.01$);PD 组患者 AMP 明显高于 MSA 组和正常对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),MSA 组 AMP 与正常对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 MEP 的 RMT、CMCT、AMP 的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	RMT(%)	CMCT(ms)	AMP(mV)
PD 组	34	41.5±6.1 ^{ab}	7.38±0.80	2.85±1.62 ^{ab}
MSA 组	22	45.8±6.3 ^a	7.78±1.64	2.08±0.94
正常对照组	15	53.3±4.4	7.92±0.92	1.75±0.48

注:与正常对照组比较,^a $P<0.01$;与 MSA 组比较,^b $P<0.01$

二、PD 组患者不同分期 MEP 的比较

PD 组患者 H-Y 分期 ≤ 2.5 期者 19 例,>3 期者 15 例。二者比较,>3 期的 PD 患者 RMT 明显降低,CMCT 明显缩短,差异具有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$);而二者 AMP 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 PD 组患者不同分期 MEP 的比较($\bar{x} \pm s$)

H-Y 分期	例数	RMT (%最大输出量)	CMCT (ms)	AMP (mV)
≤ 2.5 期	19	44.6±4.4 ^a	8.2±2.1 ^b	2.6±1.3
>3 期	15	37.5±5.6	7.4±1.0	3.0±1.8

注:与>3 期患者比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

三、MSA 组患者不同分期 MEP 的比较

MSA 患者 H-Y 分期 ≤ 2.5 期者 14 例,>3 期者 8 例。二者比较,RMT、CMCT、AMP 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 MSA 组患者不同分期 MEP 的比较($\bar{x} \pm s$)

H-Y 分期	例数	RMT (%最大输出量)	CMCT (ms)	AMP (mV)
≤ 2.5 期	14	46.2±4.7 ^a	7.4±0.8 ^a	2.1±1.0 ^a
>3 期	8	45.2±8.5	7.4±0.8	2.1±0.9

注:与>3 期患者比较,^a $P>0.05$

讨 论

PD 与 MSA 临床症状相似,尤其是在疾病的早期,容易造成混淆和误诊。寻找一种有效的检查手段一直是神经科医生致力研究的内容。MEP 神经传导通路是由上、下运动神经元和运动单位构成的,能够反映运动皮质的兴奋性,主要有以下 3 个指标:RMT 是反映运动皮质神经细胞静息膜电位的电生理指标,CMCT 表示皮质脊髓通路神经冲动快速到达 α -运动神经元的时间,是反映皮质脊髓神经元轴突最大传导速度的直接指标,二者均用于研究大脑皮质的兴奋性,是目前被广泛用来作为皮质运动神经元兴奋性的指标;MEP 的波幅能直接反映运动通路的完整性以及上运动神经元细胞膜的兴奋特性,其大小反映的是皮质的输出兴奋 α -运动神经元的数目及其同步性,是反映 α -运动神经元兴奋性的一个指标。但波幅受众多因素的影响^[5]:①刺激瞬间皮质运动神经元和前角细胞之间复杂的交互反应;②个体间的差异,而且这种差异大多难以或不能控制;③易化反应的影响;④下行冲动的影响;⑤焦虑及药物的影响。PD 患者的皮质兴奋性改变在 PD 的发病机制中起着重要作用,而 MSA 和 PD 的皮质功能失调并不一致。已有报道证实,MSA 的 MEP 皮质静息期 (cortical silent period, CSP) 变化不同于 PD,这种差异可能是 MSA 的皮质病理改变与 PD 不同有关^[2]。因此,尽管 MSA 与 PD 在临床症状上有很多相似之处,但在发病机制上可能完全不同。这可能是我们前期采用重复经颅磁刺激对二者产生不同临床效果的原因^[6-7]。

本研究发现,PD 组患者 RMT 较 MSA 组和正常对照组明显降低,MSA 组 RMT 较正常对照组降低;PD 患者波幅明显高于 MSA 组和正常对照组。国外很多学者的研究也支持了上述结果。Lefaucheur^[8]发现,PD 患者双上肢运动诱发电位 RMT 较正常对照组明显降低;Tremblay^[9]发现,PD 患者双下肢运动诱发电位 RMT 明显缩短,且以强直、运动迟缓为主要临床表现的 PD 患者表现为著^[10]。我们前期动物实验也发现,采用 6-羟多巴制作 PD 动物模型,毁损侧皮质兴奋性明显增高,RMT、CMCT 明显缩短,AMP 明显升高^[11-13]。但也有学者提出不同观点,如 Bhatia 等^[14]研究了 19 例 PD 患者的磁刺激 MEP,结果发现皮质潜伏期、中枢传导时间和正常对照组相比差异无统计学意义。造成上述矛盾性结果的原因有可能与测定阈值的方法不同,以及与阈值本身受年龄的影响有关,病例选择不同也可能导致不同的结论。

本研究进一步分析了不同 H-Y 分期的 PD 患者和 MSA 患者皮质兴奋性的差异,发现 PD 组 >3 期的患

者较 ≤ 2.5 期的患者 RMT 明显降低,CMCT 明显缩短,而 AMP 差异无统计学意义。MSA 组不同分期的患者 RMT、CMCT、AMP 比较差异均无统计学意义。本研究提示,随着 PD 病情的进展,RMT 及 CMCT 呈进行性降低,皮质兴奋性增高,而 MSA 患者随着病情加重皮质兴奋性并无明显改变。我们前期动物实验也证实,PD 模型大鼠病情越重、病程越长,RMT、CMCT 缩短越明显,AMP 升高越明显^[11-13]。由于波幅受到的影响因素较多,其价值尚有待进一步探讨。

综上所述,PD 患者的皮质兴奋性明显升高,表现为双上肢运动诱发电位 RMT 明显降低、CMCT 明显缩短,并随着病情加重,皮质兴奋性进行性升高。MSA 患者 RMT 较正常对照组降低,但高于 PD 组,且不随着病情加重而变化。磁刺激双上肢运动诱发电位作为一种简便易行、可重复性好的客观检查手段,RMT、CMCT 的变化在鉴别 PD 和 MSA 上有一定参考价值,波幅改变的临床意义尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 陈生弟. 帕金森病. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 26.
- [2] Löscher WN, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, et al. Abnormal responses to repetitive transcranial magnetic stimulation in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2007, 22: 174-178.
- [3] 蒋雨平, 王坚, 丁正同, 等. 原发性帕金森病的诊断标准 (2005 年). *中国临床神经科学*, 2006, 14: 40.
- [4] Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 1999, 163: 94-98.
- [5] 潘映辐. 临床诱发电位学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 5: 518.
- [6] 王铭维, 顾平, 马晓伟, 等. 低频经颅磁刺激对帕金森病运动功能和情感障碍的疗效观察. *中华老年医学杂志*, 2009, 28: 729-732.
- [7] 王铭维, 顾平, 李艳敏, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗帕金森叠加综合征疗效初探. *中华物理医学与康复杂志*, 2009, 31: 614-617.
- [8] Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 244-253.
- [9] Tremblay F, Tremblay L E. Corticomotor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113: 2006-2012.
- [10] Dioszeghy P, Hidasi E, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1999, 39: 101-105.
- [11] 贺娟, 孙丽君, 王威. 帕金森病模型大鼠经颅磁刺激运动诱发电位皮层阈值的研究. *临床神经电生理学杂志*, 2007, 16: 323-326.
- [12] 孙丽君, 赵世刚, 李春阳. 帕金森病模型大鼠经颅磁刺激运动诱发电位波幅的研究. *中国民康医学*, 2008, 20: 195-197, 199.
- [13] 孙丽君, 贺娟. 帕金森病模型大鼠经颅磁刺激运动诱发电位潜伏期和中枢传导时间的研究. *中国民康医学*, 2007, 19: 940-942, 945.
- [14] Bhatia M, Johri S, Behari M. Increased cortical excitability with longer duration of Parkinson's disease as evaluated by transcranial magnetic stimulation. *Neurol India*, 2003, 51: 13-15.

(修回日期: 2011-01-25)

(本文编辑: 松 明)