

帕金森病 与运动并发症 临床新进展

巴茂文 孔 敏 孙旭文 主编 于国平 主审

PAJINSENBING
YU YUNDONG BINGFAZHENG
LINCHUANG XINJINZHAN



化学工业出版社
生物·医药出版分社

帕金森病 与运动并发症 临床新进展

巴茂文 孔 敏 孙旭文 主编 于国平 主审

PAJINSENBING
YU YUNDONG BINGFAZHENG
LINCHUANG XINJINZHAN



化学工业出版社

生物·医药出版分社

· 北 京 ·

帕金森病是中老年人常见的神经系统变性疾病，运动并发症是左旋多巴治疗帕金森病过程中出现的一种并发症。近年来对帕金森病与运动并发症的认识不断提高。本书是一部详细介绍帕金森病与运动并发症新理论的专著。尤其对帕金森病的非运动症状的临床表现、治疗策略、鉴别诊断及其运动并发症的发病机制、临床表现、治疗方案等进行了详细介绍与阐述，文中融入了编者对运动并发症的认识。本书内容新颖、翔实，解读系统、详细，兼顾普及性与专业性，适合神经内科、外科及其他内科科室临床医师和研究生参考阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

帕金森病与运动并发症临床新进展/巴茂文，孔敏，
孙旭文主编. —北京：化学工业出版社，2012.4
ISBN 978-7-122-13553-7

I. 帕… II. ①巴…②孔…③孙… III. 帕金森
综合征-并发症-诊疗 IV. R742.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 027319 号

责任编辑：陈燕杰
责任校对：顾淑云

文字编辑：何 芳
装帧设计：韩 飞

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 刷：北京永鑫印刷有限责任公司

装 订：三河市万龙印装有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张 13 字数 305 千字 2012 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：65.00 元

版权所有 违者必究

编写人员

- 主 编 巴茂文 孔 敏 孙旭文
副主编 刘竹丽 于天霞 唐剑华
主 审 于国平 (烟台毓璜顶医院 副院长)
编 委 (以汉语拼音排序)
巴茂文 (烟台毓璜顶医院神经内科)
陈 琦 (烟台毓璜顶医院神经内科)
高 波 (烟台毓璜顶医院影像科)
孔 敏 (烟台市烟台山医院神经内科)
梁 辉 (烟台市烟台山医院神经内科)
刘传玉 (烟台毓璜顶医院神经内科)
刘竹丽 (烟台毓璜顶医院神经内科)
马国诏 (山东省立医院神经内科)
马丽丽 (烟台市烟台山医院神经内科)
牟 女 (烟台毓璜顶医院神经内科)
任金岩 (烟台市烟台山医院神经内科)
沈卫东 (上海中医药大学附属曙光医院康复科)
宋 璐 (上海交通大学附属新华医院神经内科)
孙旭文 (烟台毓璜顶医院神经内科)
唐剑华 (烟台市烟台山医院神经内科)
田 丽 (日照市人民医院医疗保险办公室)
王 林 (烟台毓璜顶医院医务处)
王 英 (烟台市烟台山医院神经内科)
杨红旗 (河南省人民医院神经内科)
于天霞 (烟台市烟台山医院神经内科)
张会杰 (南京医科大学附属第二医院药物临床试验机构)
张在强 (烟台毓璜顶医院神经外科)
郑淑美 (首都医科大学中医药学院针灸教研室)

帕金森病是一种常见的神经变性疾病，运动并发症是左旋多巴治疗帕金森病过程中出现的一种并发症，对人类健康特别是中老年人健康危害很大。科学界对本病的研究已长达近 200 年，对本病的病因、发病机制、病理、神经生化学、遗传学、治疗等方面取得了很大进步。尤其是近年来围绕着该领域的论文大量涌现，无疑大大促进了对帕金森病与运动并发症的研究和认识，但也昭示该领域的研究空间很大，知识需要进一步梳理。

本书是在现代医学迅速发展，医师需要不断补充新理论、掌握新技术的形势下，由青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院及全国长期从事神经科医教研工作、有学术特长的众多专家编写而成。书中系统介绍了帕金森病与运动并发症的基本知识和最新研究成果，期望能促进对该病的认识和研究。

本书在编写过程中，突出了三个特点：一是新颖性，力求反映国内外该领域的最新进展；二是实用性，详细阐述在临床中有实用价值的内容；三是可读性，特别强调语言和内容表达清楚，容易理解。

本书的写作及出版得到了各位参编专家和化学工业出版社的大力支持，在此，我对他们付出的辛勤劳动致以衷心地感谢！本书的完成离不开我的夫人孔敏女士的鼎力支持，离不开我的女儿巴盛楠的默默陪伴，谨以此书作为献给她们的最好礼物。

本书受“国家自然科学基金青年基金项目（81100954）”资助。

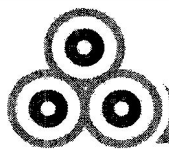
由于编者水平和时间有限，书中难免有错漏之处，真诚地欢迎各位同道及读者批评指正。

编者

2012 年 2 月于烟台

第一章 锥体外系概述	1
第一节 锥体外系的解剖结构	1
第二节 锥体外系的纤维联系	4
第三节 直接通路、间接通路与运动调控	6
第四节 锥体外系病分类	8
参考文献	10
第二章 帕金森病的由来与发展	11
参考文献	14
第三章 深入认识帕金森病	15
第一节 帕金森病的病变部位与病理学特征	15
第二节 帕金森病的病因与发病机制	17
第三节 帕金森病的运动症状	28
第四节 帕金森病的非运动症状	31
第五节 帕金森病的临床诊断与鉴别诊断	41
第六节 帕金森病的辅助诊断	53
第七节 帕金森病的治疗策略概述	62
第八节 帕金森病的动物模型制备	66
参考文献	73
第四章 关于帕金森病的治疗	83
第一节 腺苷 A _{2A} 受体与帕金森病治疗关系的研究	83
第二节 实验性帕金森病治疗的策略	87
第三节 帕金森病患者康复治疗	91
第四节 帕金森病非运动症状的治疗	94

参考文献	119
第五章 帕金森病运动并发症	126
第一节 多巴胺与多巴胺受体的生理作用	126
第二节 左旋多巴在帕金森病治疗中的地位	130
第三节 帕金森病运动并发症分类及基本处理	133
第四节 帕金森病运动并发症病理生理机制	136
第五节 帕金森病运动并发症产生的危险因素	142
第六节 帕金森病 Punding 病理生理及治疗	144
参考文献	151
第六章 帕金森病运动并发症的治疗	157
第一节 左旋多巴的合理应用	157
第二节 持续性多巴胺刺激的理念	160
第三节 深部脑刺激治疗 PD 及运动并发症	167
第四节 调控谷氨酸受体治疗帕金森病	170
参考文献	174
第七章 左旋多巴诱发帕金森病运动并发症大鼠模型的建立和评价 ...	178
参考文献	182
第八章 帕金森病常用的临床评分量表	184



锥体外系概述

第一节 锥体外系的解剖结构

锥体外系是运动系统的一个重要组成部分，除了锥体系之外，所有其他的运动神经核和运动神经传导束统称为锥体外系。

广义的锥体外系包括新纹状体（尾状核和壳核）、旧纹状体（苍白球）、黑质、丘脑底核、丘脑、红核，甚至脑干的网状结构、延髓的下橄榄核、小脑的齿状核以及前庭神经核等结构。

狭义的锥体外系主要是纹状体系统，包括纹状体（尾状核、壳核和苍白球）、红核、黑质及丘脑底核，总称为基底核。其病损产生锥体外系疾病，一般没有瘫痪，但运动的质量会受到严重影响，主要表现为肌张力改变、运动减少和各种不自主运动。基底核是锥体外系主要的组成部分，近年来，人们对基底核的结构及功能的认识有了较大进展，从而深化了对锥体外系疾病的病理生理机制的认识。

一、基底核

基底核又称基底节，是埋藏在两侧大脑半球深部的一些灰质团块，是组成锥体外系的主要结构。它主要包括豆状核（壳核和苍白球）、尾状核等。

(1) 豆状核 是由壳核和苍白球组合而成的。苍白球在豆状核的内侧部，借外髓板与豆状核外侧的壳核分开，而其自身又被内髓板分为外侧与内侧部。豆状核的内侧邻接内囊，其尖部构成内囊膝部的外界。豆状核的外侧借薄薄的一层外囊纤维与屏状核相隔。内囊后肢分隔着豆状核与丘脑，内囊前肢介于壳核与尾状核头部之间。故豆状核的前缘、上缘和后缘都与放射冠（进出大脑皮质的重要传导束所在处）相邻。内囊由传入大脑和由大脑向外传出的神经纤维组成，是人体运动、感觉神经传导最为集中的部位。

(2) 尾状核 外形侧面观头部膨大，突入侧脑室前角内，构成侧脑室前角的

下外侧壁。全长与侧脑室的中央部、前角和后角伴行，分为头、体、尾三部分。在前穿质的上方，尾状核与壳核融合。尾状核头借内囊膝部与后方的丘脑前端相隔，自头端向后逐渐变细称为体；沿丘脑背侧缘并与丘脑背侧之间的终纹为界，至丘脑后端转向腹侧形成尾部。尾部深入颞叶构成侧脑室的上壁，并向前终于尾状核头的下外侧、杏仁核的后方。进入中脑的大脑脚的内囊纤维，把丘脑与尾状核分隔开；内囊的豆状核下部和外囊把豆状核和尾状核分开。

此外，与锥体外系功能有关的丘脑底核、红核和黑质也可视为基底核的组成部分，它们为更靠下部的神经核团。

丘脑底核（subthalamic nuclei, STN）是一个双凸透镜型结构，周围被致密的有髓纤维束包绕，位于间脑的基部和中脑脚的移行处、中脑大脑脚的背面，正好是内囊转入大脑脚的转折处。目前认为它可能为黑质的延续。在人类中此核较大。不同种类的动物的每一个 STN 神经元的平均数量不等：人类约 56000 个、猕猴约 155000 个、狒狒约 230000 个。STN 神经元的密度（单位体积组织的神经元数目）在啮齿类、灵长类和人类没有显著的区别，因为它们的 STN 的体积也相应增加。

红核左右各一，位于中脑中线的两侧、黑质的背内侧。横断面呈微红色的圆形核团，接受小脑的神经纤维，并发出红核脊髓束。红核及其联系神经受损时，可引起小脑性动作性震颤或小脑性共济失调。

黑质位于中脑大脑脚的背侧面，它贯穿于中脑的全长并向上延伸到间脑的尾侧部，是中脑最大的细胞核团。断面上为一半月形的黑色团块。黑质细胞的变性、减少是帕金森病的主要病理学基础。

上述诸神经核团实质上是神经细胞体集中的区域。核团与大脑皮质、核团与核团以及核团与脊髓之间有着广泛的神经联系，并组成神经束。在高等动物和人类，这些神经结构与大脑皮质和小脑共同起控制和调节运动的作用。基底核被称为一组皮质下的运动中枢。

二、新纹状体和旧纹状体

纹状体是基底核的主要组成部分，由豆状核及尾状核组成。豆状核又分为外侧的壳核和内侧的苍白球。按照种系的发生，纹状体分为新纹状体和旧纹状体两部分。

（1）新纹状体 在发生学上比较年轻，包括壳核及尾状核，它们起源于端脑。在这两个神经细胞核团中，含有大量的小细胞和较少的大细胞。大细胞发出的传出纤维到达同侧的苍白球。小细胞接收来自大脑皮质各部以及来自丘脑的神经联系，因此，新纹状体直接受到大脑皮质的影响，而且还间接地受到通过丘脑传来的小脑以及其他锥体外系的影响。目前已知，新纹状体与维持机体的固定姿势有关。大量的临床病理资料证明，壳核的病变与临床所见的手足徐动症、肝豆状核变性、扭转痉挛、舞蹈病等不自主运动有关；尾状核头部的变性、萎缩可出

现舞蹈样动作（如慢性进行性舞蹈病）。

(2) 旧纹状体 系指苍白球。它起源于间脑，进化上比较古老，内含大细胞，接受同侧新纹状体来的纤维及来自丘脑和从大脑皮质来的纤维。由它发出的纤维主要是苍白球-丘脑束，一部分纤维分别向下传到黑质、丘脑底核。旧纹状体被视为锥体外系中的一个重要传出中间站。已经证明，苍白球的功能与肌体的肌张力和姿势反射小时有关。帕金森病患者到了中晚期几乎都有苍白球变性。

由上所述可以看出，纹状体与随意运动的稳定、肌张力的维持以及肢体姿势的调节活动有关。此外，还与对本体感受器传入的信息处理，即与无意识的运动反射控制有关。根据病理学和临床观察，纹状体不同部位的损害能出现一系列不自主运动和肌张力变化。不自主运动可以是舞蹈样动作、手足徐动、肌紧张异常或震颤。此类不自主运动的特点是在睡眠中消失，情绪激动时明显。肌张力的变化可以是肌张力的增强、减弱或是易变性的增强、减弱。人们把上述表现在临床上分为两大类：一类主要表现为运动减少而肌张力增高，如帕金森病；另一类表现为肌张力低下而运动过多，如舞蹈病或手足徐动症。

三、中脑黑质

黑质是中脑中最大的细胞核团，位于中脑大脑脚的背侧面，贯穿中脑的全长，并向上延伸到间脑的尾侧部。在人脑中黑质最发达，是中脑中最大的细胞核团。

从中脑的横切面上看，黑质呈半月形，组织学上把它分为两部分，即腹侧的网状带和背侧的致密带。网状带紧靠大脑脚底，此带较宽，由分散的不规则的细

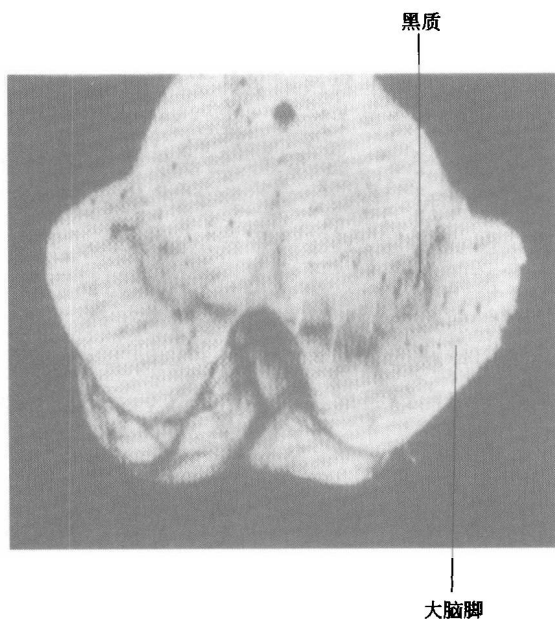


图 1-1 中脑与黑质

胞组成。网状带细胞富含铁元素而不含黑色素，在新鲜标本上呈浅红色。网状带本身向上延伸到间脑，位于底丘脑核的腹侧面。致密带主要由多极大细胞或锥形细胞组成，这些细胞内富含黑色素颗粒，使致密带在切面上呈一暗弧形条带，位于两侧大脑脚内。致密带在中脑最尾端的腹侧被脑桥核所覆盖（图 1-1）。

目前已知，黑质是大脑皮质直接或间接地通过纹状体与网状结构发生联系的中间站。黑质致密带的细胞能合成多巴胺，它是一种重要神经递质，与躯体运动功能密切相关，当其含量减少到一定程度的时候，就出现震颤麻痹症状。大量的临床资料亦证明，帕金森病患者的黑质细胞变性及色素消失是其主要病理改变。在解剖标本上可以看到帕金森病患者的中脑颜色变浅，色素减少，残存的细胞变性，色素显著减少，伴有胶质细胞增生，有些细胞浆内含有路易小体（Lewy body, LB）。

正常人的黑质细胞可随年龄的增长而减少，到 80 岁时黑质细胞可从原来的 42.5 万个减少为 20 万个左右，而帕金森病患者的黑质细胞数则常小于 10 万个。黑质细胞的减少有助于理解为什么老年人的帕金森病发病率高。换句话说，当黑质内细胞数减少到一定程度即可以产生帕金森病的临床表现。

第二节 锥体外系的纤维联系

广义的锥体外系包括：新纹状体（尾状核和壳核）、旧纹状体（苍白球）、黑质、丘脑底核、丘脑、红核，甚至脑干的网状结构、小脑的齿状核以及前庭神经核、延髓的下橄榄核等结构。而基底核则是其主要的组成部分，它们之间不但有错综复杂的纤维联系，而且还接受大脑皮质运动区（第 4、6 区）或抑制区（4S、8S）的纤维，经新纹状体、丘脑又返回到大脑皮质运动区而形成一个往返的环路。新纹状体没有直接纤维到达脊髓，传出纤维主要经苍白球发出，分别到达丘脑底核、红核、黑质、网状结构及丘脑等。再从这些结构发出纤维分别形成红核脊髓束、网状脊髓束、前庭脊髓束、顶盖脊髓束及内侧纵束等，组成锥体外系的下行通路，下行到达脊髓前角细胞。基底核是皮质下的运动中枢，纹状体是基底核纤维联系的中心，其中纹状体是基底核输入纤维的主要接受单位，黑质网状部及苍白球内侧部是基底核传出纤维的主要输出单位，在基底核内部亦存在各部位之间的联系纤维。

1. 传入纤维

（1）皮质纹状体纤维 发自大脑皮质各处，包括运动区、感觉区及联合皮质，不同脑区投射纤维在纹状体区呈定位分布。一般来讲皮质额区投射至纹状体前部，较后部的顶、枕、颞区投射至纹状体的后部。该纤维末梢释放兴奋性神经递质谷氨酸（glutamic acid, Glu）。

(2) 黑质纹状体纤维 主要起源于黑质致密部多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元。

(3) 丘脑纹状体纤维 来自丘脑中央中核、中央内侧核、中央旁核和中央外侧核, 发出大量纤维投射至纹状体。纤维末梢释放的递质可能是具有兴奋作用的 Glu 或乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach)。

(4) 脑干 脑干中缝核 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能神经元及蓝斑去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 也发出纤维投射至纹状体, 具有抑制作用。

(5) 其他 皮质运动区至丘脑底核的纤维投射, 皮质运动区至丘脑底核纤维末梢释放的递质是具有兴奋作用的 Glu, 通过底丘脑束与纹状体发生联系。

2. 传出纤维

黑质网状部及苍白球内侧部是基底核传出纤维的主要输出单位, 其输出纤维主要至丘脑, 尚有部分纤维至上丘、缰核和中脑桥脑核。输出纤维底递质是 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)。

(1) 苍白球丘脑纤维 主要起自苍白球内侧部, 经豆核束和豆状襻两条路径进入丘脑, 主要止于丘脑腹外侧核前部, 再由此至辅助运动皮质, 也有少数纤维止于丘脑中央中核、束旁核和网状核, 由此至感觉运动皮质。

① 豆核束: 起自内侧苍白球的内侧部, 在苍白球背内侧缘出苍白球, 向后内方经内囊抵达 Forel H 区, 并与豆状襻汇合。汇合后的纤维折向背侧到达未定带的背侧形成丘脑束。丘脑束是一个复合束, 还含有红核丘脑纤维和齿状核丘脑纤维。

② 豆状襻: 起自内侧苍白球的外侧部, 在苍白球腹侧面向前绕过内囊后肢, 并向后进入 Forel H 区 (红核前区)。在豆状襻中散布着一些神经元, 称为豆襻核, 此核居于大脑脚底内侧, 又称为脚内核。

(2) 黑质网状部丘脑纤维 主要投射至丘脑腹外侧核 (内侧部)。

(3) 其他 ① 苍白球被盖纤维, 在下丘脑平面止于脚桥核, 由此苍白球可影响脑干网状结构, 再通过网状脊髓束调节脊髓水平的运动; ② 苍白球上丘脑纤维, 此通路与眼运动的调节有关。

3. 基底核内部的纤维联系

(1) 纹状体黑质纤维和纹状体苍白球纤维 纹状体有两类神经元。一类是局部回路神经元, 其轴突投射不超过该核团的范围, 其中存在许多递质。如 Ach 存在于大的局部回路神经元中, 有拮抗 DA 的作用; 其他递质如生长抑素 (somatostatin, SS), 其在基底核中的作用尚不清楚。另一类是投射神经元, 其轴突较长, 可投射至苍白球和黑质, 且投射有局部定位; 其中投射到苍白球外侧部的神经元含 GABA 和脑啡肽 (enkephalin, ENK), 投射至苍白球内侧部与黑质网状部的神经元含 GABA、强啡肽 (dynorphin, DYN) 及 P 物质 (substance

P, SP); 投射神经元均为抑制性神经元。

(2) 黑质纹状体纤维 黑质致密部神经元可合成 DA, 它发出纤维至纹状体, 通过 D_2 型 DA 受体引起 Ach 能局部回路神经元的抑制和 GABA/ENK 能投射神经元的抑制; 通过 D_1 型 DA 受体引起 GABA/DYN/SP 能投射神经元的兴奋。

(3) 黑质与丘脑底核之间的往返纤维 黑质底丘脑核纤维起自黑质致密部。丘脑底核黑质纤维主要止于黑质网状部。丘脑底核输出纤维的递质可能是 Glu。

(4) 底丘脑束 丘脑底核发出兴奋性的 Glu 能纤维投射至苍白球内侧部; 苍白球外侧部则发出抑制性的甘氨酸 (glycine, Gly) 或 GABA 能纤维投射至丘脑底核, 这些往返纤维总称为底丘脑束。通过底丘脑束, 丘脑底核可调节由基底核到丘脑的投射。

第三节 直接通路、间接通路与运动调控

锥体外系主要属于运动系统, 其主要的生理功能包括: ①为锥体系的随意运动做准备; ②维持躯体的运动姿势; ③调节肌张力; ④与随意运动相伴随的不自主运动有关; ⑤对下运动神经元的反射起控制作用。上述生理功能对随意运动的完成很重要。当其发生病变时, 则直接或间接影响到随意运动而产生各种临床症状和体征。

目前认为, 基底核尤其是纹状体是锥体外系皮质下的一个重要结构, 对运动起着重要的调节作用, 通过接受各方 (如黑质、皮质) 的输入加以处理后再通过抑制性输出信号的变化对皮质的运动功能进行调控。如前文所述, 苍白球内侧/黑质网状部是基底核的主要输出单位, 各种信息在基底核的加工处理最终都要反映在基底核的输出上。在基底核内部, 由纹状体至苍白球内侧/黑质网状部的传递有直接通路和间接通路之分。直接通路为纹状体→苍白球内侧/黑质网状部。间接通路为纹状体→外侧苍白球→丘脑底核→苍白球内侧/黑质网状部。

根据各核团纤维联系的神经递质性质能够推测: 直接通路活动使苍白球内侧/黑质网状部传出神经元受到抑制; 间接通路活动使苍白球内侧/黑质网状部传出神经元受到兴奋。由于苍白球内侧/黑质网状部是基底核的主要输出单位, 因此直接通路活动可减少基底核的输出, 而间接通路活动可增加基底核的输出。基底核输出投射至丘脑, 对丘脑至皮质辅助运动区的反馈活动可能具有抑制作用。直接通路与间接通路之间的活动平衡对正常运动的顺利实现起着非常重要的作用。基底核调节躯体运动的主要途径就是通过皮质-基底核间的环路联系, 目前认为主要有两条与大脑皮质相关的神经环路 (图 1-2、图 1-3)。

在大脑皮质发出随意运动指令时, 一方面通过锥体束使下运动神经元兴奋, 另一方面通过纹状体纤维影响直接通路和间接通路的活动而调控基底核的输出水

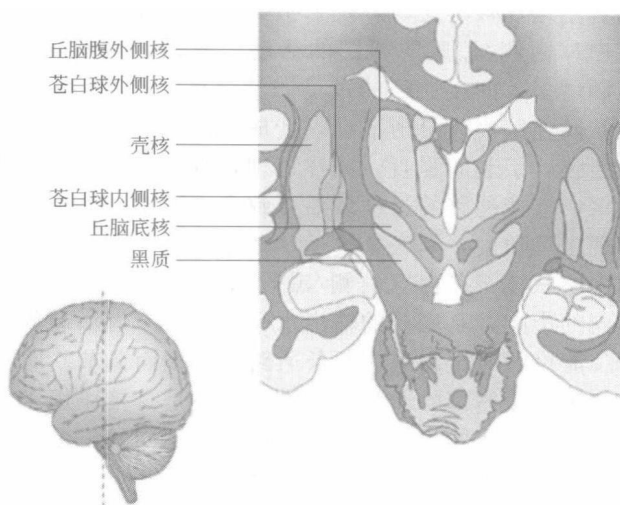


图 1-2 黑质与纹状体核团解剖

来自 Bezard E. Nat Rev Neurosci, 2001, 2 (8)

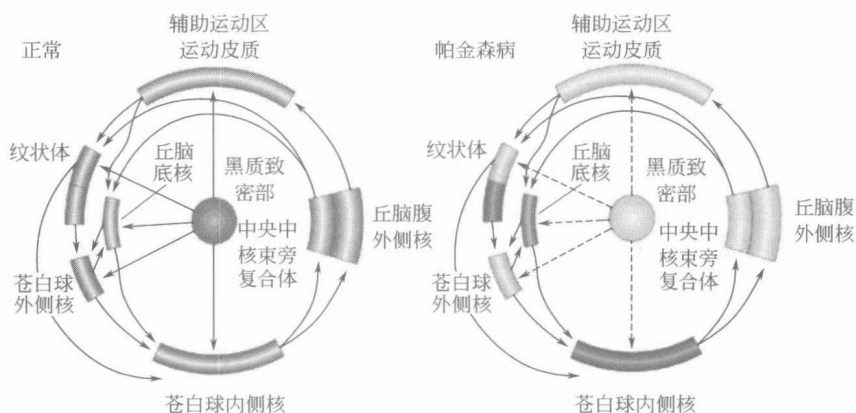


图 1-3 直接通路 with 间接通路

来自 Bezard E. Nat Rev Neurosci, 2001, 2 (8)

平，基底核输出水平的变化反过来又通过丘脑返回运动皮质。这一反馈信息可对皮质的运动计划和执行过程进行监控和必要的修正，以使随意运动能够顺利完成。

如果皮质-基底核之间的环路联系受到扰乱，基底核的输出信息就会出现异常，将影响这一环路对运动皮质的反馈调节，皮质的运动计划和执行因失去监控而发生紊乱，这样将产生各种各样的运动异常，如运动过多、运动过少、动作笨拙等。环路模型中通向脚桥核的通路对反射和体位有影响。一般认为脚桥核能抑制运动。而基底核对自主运动和脊髓反射的影响则相反。当自主运动被抑制时，

反射被易化。当自主运动被易化时,反射被抑制;因此,可以推断,间接通路的过度抑制降低苍白球内侧/黑质网状部的活动,增强丘脑及丘脑皮质投射活动,故可有不自主运动增多。间接通路的过度激活会使苍白球内侧/黑质网状部的活动增强,抑制丘脑及丘脑皮质投射活动,造成运动不能。同时,由于对脚桥核的抑制,反射活动增强,引起肌强直。同样道理,直接通路的过度抑制可使自主运动困难及动作过缓,直接通路的过度激活可致自主运动过多及动作过度。

此外,从病理生理角度,基底核的运动环路模型可解释一些常见的锥体外系疾病。前面提到由纹状体至苍白球内侧/黑质网状部的直接通路核间接通路对基底核的输出有不同的影响,基底核的输出水平取决于二者活动的相对强弱。由黑质至纹状体的DA能投射通过影响这两条通路的活动而调节基底核的输出。众多的研究表明,来自黑质致密部的DA能纤维主要还是直接作用于纹状体的传出神经元,而且DA对不同纹状体传出神经元的作用是不同的。多巴胺对参与间接通路的纹状体GABA/ENK能投射神经元(主要含D₂受体)具有抑制作用,对参与直接通路的纹状体GABA/DYN/SP能投射神经元(主要含D₁受体)具有兴奋作用。这一作用的结果是间接通路活动减弱、直接通路活动增强,二者都使基底核输出减少。基底核输出减少提示对运动皮质的反馈抑制作用减弱。因此黑质-纹状体通路具有易化运动的作用。PD的主要病理改变是黑质DA能神经元变性死亡,黑质-纹状体通路功能减退。这一重要通路功能减退将使间接通路的活动增强(去抑制)、直接通路的活动减弱,基底核输出增加,基底核对皮质运动功能的反馈抑制作用过强而产生运动减少症状。同时,由于对脚桥核的抑制,反射活动增强,引起肌强直。黑质纹状体系统的破坏亦使丘脑的5~6周/s节律失去抑制而产生震颤症状。此外,也可以理解左旋多巴治疗PD患者产生异动症。这可能是由于直接通路的激活不足和间接通路的过度激活所致。最近研究提出丘脑底核可能通过超直接通路(皮质-丘脑底核)参与PD患者认知活动的处理,如执行功能等,有待今后进一步证实。

亨廷顿舞蹈症(亨廷顿病, Huntington disease, HD)的主要基底核病理改变是纹状体部位GABA和Ach能神经元变性死亡,这一病理改变使GABA和Ach能神经元功能减退,而DA能效应相对亢进。研究发现HD纹状体的病理损害主要发生在那些参与间接通路的传出神经元,参与直接通路的传出神经元在疾病的晚期才受到损伤。故而,HD患者的间接通路活动减弱,基底核的抑制性输出信息减少,对皮质运动功能的反馈抑制作用过低而产生多动症状。HD的晚期的肌强直及运动减少与参与直接通路的纹状体神经元受累有关。

第四节 锥体外系病分类

锥体外系的主要功能是在大脑皮质的控制下调节肌张力,维持和调整身体姿

势,掌管节律性和习惯性动作(如行路的双臂摆动、手势、模仿、面部表情动作、某些防御性反应运动等)。在完成复杂的运动功能时,锥体外系与锥体系是不可分割的一个整体,只有在锥体外系使肢体保持一定的稳定性和适当的肌张力与协调的条件下,锥体系才能支配精确的随意运动。前庭小脑系统是锥体系以外的平衡运动系统,亦应属于锥体外系的大范畴。但在习惯上常把这两个系统分开讲述。因此,这里所讲的锥体外系疾病并不包括前庭小脑系统疾病。

前已述及,锥体外系是由许多不同性能的神经元所组成,因此,锥体外系疾病的临床表现颇为复杂,但总的说来,可以概括为肌张力减低-运动增多综合征和肌张力增高-运动减少综合征两大类。根据病变的部位和临床表现不同,常见的锥体外系疾病主要有以下几种。

(1) 帕金森病(Parkinson's disease, PD) 是一种常见的中老年神经系统变性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要特征(参见第二章)。

(2) 慢性进行性舞蹈病或亨廷顿舞蹈症 是一种常染色体显性遗传性疾病。基底核和大脑皮质变性为其主要病理改变。其特征是慢性进行性舞蹈样多动和痴呆,多见于成年人。

(3) 小舞蹈病 又叫风湿性舞蹈病或称 Sydenham 舞蹈病,常为急性风湿热的一种表现,多见于5~15岁的儿童。其临床特征为不自主的舞蹈样动作、肌张力低、肌力弱、自主运动障碍和情绪改变等。

(4) 肝豆状核变性 又称 Wilson 病,是一种遗传代谢性疾病,呈常染色体隐性遗传,多在儿童和青年期发病。主要因为铜代谢障碍,铜在体内积留过多而引起各种临床症状和体征。主要表现为进行性加重的肢体震颤、肌强直、精神异常、构音困难、肝损害以及角膜周边有色素环等。

(5) 肌张力异常 按病因可分为原发性和继发性两大类,按受累范围可分为全身型、节段型和局部型。①全身型扭转痉挛又名扭转性肌张力障碍。由于肌张力障碍累及躯干和四肢,导致全身肌肉剧烈而不随意的扭动和姿势异常,为其临床特征。按病因可分为原发性和继发性两型。②痉挛性斜颈是由于颈肌的强制性或阵挛性的不随意收缩,引起头向一侧强制性倾斜及抽动,为节段型肌紧张异常。③手足徐动症又称指划症,被视为远端型肌紧张异常,可为多种病因所致的底节病变表现。其临床特征为肌强硬和手足不断做缓慢的、弯弯曲曲的或蚯蚓爬行样奇形怪状的活动。

(6) 抽动-秽语综合征 又叫儿童多发性抽动综合征。多在2~15岁间起病,男女之比为(3~4):1。遗传因素可能是其病因,发病机制不清,纹状体多巴胺能活动过多或多巴胺受体超敏可能与其有关。病情逐渐加重。其临床特征为全身多数肌肉,包括呼吸肌和喉肌的快速抽动。在肌肉抽动过程中,喉部可以发出怪声,常有秽语和奇怪行为。

(7) 迟发性运动障碍 多为抗精神病药物诱发的一种持续性异常的不自主运动。常见于应用吩噻嗪类、丁酰苯类和甲氧氯普胺(胃复安)等药物减量或停药

之后发生。一般认为在长期阻断纹状体多巴胺受体后,后者反应超敏所致。也可能与基底核 γ -氨基丁酸功能受损有关。

(8) 投掷样舞动 是由于丘脑底核或其联系径路受损所引起的一种肢体的不随意运动,多为半侧性,呈抛掷样运动,因而得名。病因以血管性病变占多数,次为肿瘤等所引起。

(9) 阵发性舞蹈徐动症或阵发性运动源性手足徐动症 其病因和发病机制尚不清楚。青少年男性多见,部分病例有家族史。它可因动作、焦虑或惊跳而诱发,亦可无诱因。其临床表现为阵发性手足徐动样运动或强直性扭转痉挛,不伴有意识障碍。这种不自主运动常被误诊为神经官能症。

(10) 特发性震颤 又称为原发性震颤,是以震颤为唯一表现的常见锥体外系疾病,主要表现为姿势性震颤和动作性震颤,往往见于一侧上肢或双上肢,头部也常累及,下肢较少受累,震颤频率为6~12Hz,1/3患者有阳性家族史,呈常染色体显性遗传。

(马丽丽 任金岩 陈琦 于天霞 孔敏 巴茂文)

参考文献

- [1] 刘道宽,蒋雨平主编.锥体外系疾病.上海:上海科学技术出版社,2000.
- [2] 陈生弟主编.帕金森病临床新技术.北京:人民军医出版社,2002.
- [3] Rektor I, Baláz M, Bocková M. Cognitive event-related potentials and oscillations in the subthalamic nucleus. *Neurodegener Dis*, 2010, 7: 160-162.
- [4] Yelnik J. Modeling the organization of the basal ganglia. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164: 969-976.
- [5] Rothwell J C. The motor functions of the Basal Ganglia. *J Integr Neurosci*, 2011, 10: 303-315.
- [6] Giménez-Amaya J M. The association cortex and the basal ganglia; a neuroanatomical view upon their relationship based on hodological studies. *J Hirnforsch*, 1991, 32: 501-510.
- [7] Penney J B Jr, Young A B. Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu Rev Neurosci*, 1983, 6: 73-94.
- [8] Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M. Principles of Neural Science; the basal ganglia. 4th ed. USA: McGraw-Hill Companies, Inc, 2000, 853-867.