

特发性震颤诊断与治疗的研究进展

周爱军¹⁾ 胡晓文¹⁾ 寇森²⁾

1) 青岛大学附属医院海军青岛特勤疗养中心, 山东 青岛 266000 2) 中国融通医疗健康集团有限公司淄博一四八医院, 山东 淄博 255300

通信作者: 寇森

【摘要】 特发性震颤(essential tremor, ET)是一种运动障碍性疾病,其具有丰富的临床表现形式。双侧超过3 a的动作性震颤、非孤立性头部和声音震颤、非动作和位置依赖性震颤是诊断的必要条件,详细的病史是明确诊断的关键。帕金森病震颤、功能性震颤、代谢性震颤和药物性震颤是常见的鉴别诊断。治疗可以从非药物治疗开始,随着严重程度增加,治疗手段可以逐步推进,包括药物治疗和手术干预。越来越多的学者认识到特发性震颤不是单一症状的疾病,治疗应由多学科共同参与。此外,治疗的选择应基于患者和医生的共同决策,考虑症状的严重性、功能损伤的程度、对社会互动的影响和患者的期望等。

【关键词】 特发性震颤; 运动障碍; 临床诊断; 药物治疗; 手术治疗

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2025) 02-0261-04

基金项目: 山东省医药卫生科技项目(编号:202403070525)

Research progress in diagnosis and treatment of essential tremor

ZHOU Aijun¹⁾, HU Xiaowen¹⁾, KOU Sen²⁾

1) Qingdao Special Servicemen Center of the People's Liberation Army Navy, Qingdao 266000, China; 2) Zibo 148 Hospital, China RongTong Medical Healthcare Group Co. Ltd., Zibo 255300, China

Corresponding author: KOU Sen

【Abstract】 Essential tremor (ET) is a kind of movement disorder with various clinical manifestations. Bilateral motor tremor over 3 years, non-isolated head and voice tremor, and non-motor and position-dependent tremor are necessary for diagnosis, and a detailed history is key to a definitive diagnosis. Parkinson's disease tremor, functional tremor, metabolic tremor and drug-induced tremor are common differential diagnoses. Treatment may begin with non-drug treatment and may be progressively advanced as the severity increases, including medication and surgical intervention. As more and more people realize that essential tremor is not a single-symptom disease, treatment should involve a multidisciplinary team. In addition, the choice of treatment should be based on the joint decision of the patient and the physician, taking into account the severity of symptoms, the degree of functional impairment, the impact on social interaction, and the patient's expectations.

【Key words】 Essential tremor; Dyskinesia; Clinical diagnosis; Drug therapy; Operative therapy

特发性震颤(essential tremor, ET)是一种慢性进行性综合征,是最常见的运动障碍之一^[1],主要表现为双上肢的动作性震颤,伴或不伴其他部位(头、声音和下肢)的震颤3 a 通常缺乏其他神经体征。所有

年龄段的总患病率约为1%,60岁以上人群患病率增加到5%,95岁以上人群患病率增加到20%^[2]。ET进展多隐匿,症状可能长期保持稳定3 a不需要任何治疗。但随着时间的推移,震颤可能会进展到影响基

DOI: 10.12083/SYSJ.240914

本文引用信息:周爱军,胡晓文,寇森. 特发性震颤诊断与治疗的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(2): 261-264. DOI: 10.12083/SYSJ.240914

Reference information: ZHOU Aijun, HU Xiaowen, KOU Sen. Research progress in diagnosis and treatment of essential tremor [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2025, 28 (2) : 261-264. DOI: 10.12083/SYSJ.240914

本生活甚至致残,需要积极治疗。ET 主要依靠保守的药物治疗及难治性患者的手术治疗,然而现有的治疗方法对于部分患者效果欠佳,需要多学科团队共同参与^[3]。

1 特发性震颤的诊断

1.1 病史 全面的病史是明确诊断的重要工具。问诊可通过开放式问题获得相关临床信息。ET 的典型临床表现为双上肢的动作性震颤,经常干扰日常生活,如饮食、穿衣以及使用工具等。研究显示,ET 患者使用手机、电脑键盘和鼠标也十分困难^[4]。

1.2 性别、发病年龄和疾病的进展 男性和女性的 ET 患病率大致相同,且大部分症状是隐性的。多项临床研究显示,ET 发病年龄呈双峰分布模式,峰值发生在 30 岁和 70 岁左右^[5]。研究发现,ET 发病率随年龄的增加稳步上升,每提高 1 岁该病的发病率增加 2%。早发性和晚发性 ET 之间存在差异,早发型 ET 经常与阳性家族史相关,并存在持续多年的轻度、稳定震颤,而迟发性 ET 的疾病进展速度更快^[6]。

1.3 症状持续时间、震颤部位和激活条件 对 ET 的诊断要求为 >3 a 的双侧手臂和手的震颤,伴或不伴头部、声音或下肢震颤。3 a 的界限旨在降低诊断并发神经系统疾病(如肌张力障碍、帕金森病或药物性震颤)的可能。当其他神经系统症状开始占优势,无论是在病程早期还是 3 a 后,都应被诊断为合并震颤的综合征。ET 主要影响上肢,干扰特定的姿势和运动。精准的目标导向会加重震颤,如使用螺丝刀、在锁中插入钥匙、化妆或佩戴珠宝等。20% 的 ET 发生在静止时,其震颤通常只影响手臂。ET 不会特定被某项任务或体位激活。30%~40% 的患者在手臂震颤发作后出现头部和声音震颤,但单纯的头部或声音的局灶性震颤不能诊断为 ET。手臂震颤会导致功能丧失,但明显的头部和声音震颤更影响日常社交活动^[7]。

1.4 饮食史与环境史 饮食史包括饮酒或某些特定的环境与 ET 的发生密切相关。研究表明,长时间食用肉类是 ET 的独立危险因素^[8]。地中海复合饮食拥有高抗氧化剂含量,长期服用可以有效降低 ET 的发生。咖啡因可加剧 ET,而酒精饮料可改善^[9]。

1.5 家族史 ET 常有家族聚集现象,多呈常染色体显性遗传,其遗传率为 30%~70%^[10]。研究发现,超 80% 的早发性 ET 患者的家族成员中患此疾病。尽管已经进行了全基因组关联研究、连锁分析和全外显子组测序在内的几项研究,但到目前为止,只有少数

可靠和可复制的结果可用。其中在 LINGO1.22 区域发现单核苷酸多态性,但目前尚不清楚是单个罕见的高渗透变异还是多个常见的低渗透变异导致家族聚集^[11]。

1.6 神经系统检查 在姿势和运动查体中引起的双侧手臂震颤是 ET 的诊断标准。常用的姿势检查是让患者向前伸展两只手臂,与地面平行,手腕伸直,手指伸展并轻微外展,从而引起掌指和腕关节的震颤。也可通过让患者执行标准任务,如倒水、写句子或在纸上画螺旋线条进行运动检查。在螺旋绘制任务中,震颤波形是垂直于笔的运动轨迹沿轴排列的。用右手绘制螺旋时震颤波指向右上象限,而用左手绘制螺旋震颤则指向左上象限。这种排列在其他震颤疾病如肌张力障碍震颤和帕金森病震颤中并不常见^[12]。

1.7 步态与认知 ET 不是一种单症状疾病,常与步态和认知变化有关。多项研究发现,30%~50% 的 ET 患者在床旁行走过程中出现 2 次或 2 次以上失误^[12]。尽管大多数步态问题比较轻微,但少量患者步态障碍问题和其引起的焦虑大大增加了跌倒的可能。相比于上肢震颤,步态异常与头部震颤的关系更为密切。同时神经学检查应包括认知评估,既往研究表明 ET 存在注意力、工作记忆、执行功能、语言和全局认知功能的缺陷^[13]。

1.8 鉴别诊断 帕金森病震颤主要表现为静止性震颤、动作迟缓、姿势步态异常、僵直,可有姿势性或动作性震颤,多巴胺能药物治疗通常可改善震颤。功能性震颤多在某些精神因素(如焦虑、紧张、恐惧)影响下出现,有相应的心理学特点,去除促发因素后症状即可消失,最常见的因素是交感神经活性增强。代谢性震颤多为姿势性震颤,最常见的病因是甲状腺功能亢进症,引起上肢高频精细的姿势性震颤,常伴有其他系统性体征,如突眼、多汗及体质量减轻。药源性震颤:常见药物包括 β 受体激动剂、茶碱类、抗抑郁药物、甲状腺素和胺碘酮等,阻断或抑制多巴胺的药物可引起静止性震颤以及帕金森病综合征,包括氟哌啶醇、利培酮、丁苯那唑、桂利嗪和氟桂利嗪等^[14]。

2 治疗

当 ET 症状明显干扰日常生活时可行药物治疗。研究表明,一定剂量的普萘洛尔、扑米酮和托吡酯应被归类为“临床有用”,阿普唑仑和 A 型肉毒毒素被归类为“可能有用”,而美国神经病学学会对普萘洛尔和扑米酮的疗效评级(A 级)高于托吡酯(B

级)。对于药物疗效差或无法耐受药物治疗的患者可行手术治疗^[15-16]。脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)和磁共振引导下聚焦超声技术(magnetic resonance imaging-guided focus ultrasound, MRgFUS)丘脑治疗可有效改善 ET 症状,已被 FDA 批准治疗 ET,其他改善 ET 症状方法主要包括非侵入性脑刺激技术和酒精等。

2.1 药物治疗 普萘洛尔(心得安)是一种非选择性 β 受体阻滞剂,是美国神经病学会指南推荐的 ET 患者一线用药,对大多数患者有良好治疗效果。其主要通过对中枢神经系统的渗透和对肌梭的外周作用减轻震颤,不仅可以改善手部震颤,对头部和声音颤动也有一定的治疗效果。其他多种 β 受体阻滞剂药物也可用于治疗 ET,但普萘洛尔似乎最有效。有些 β 受体阻滞剂如吡哌洛尔具有部分拟交感神经特性,并不能改善震颤,甚至可能加重震颤。普萘洛尔一般耐受性良好,但部分患者会出现乏力、体质量增加和头晕等症状,这可能与心动过缓和低血压有关。哮喘、心脏传导阻滞、重度或急性心力衰竭、心动过缓、低血压、病态窦房结综合征和嗜铬细胞瘤患者慎用普萘洛尔。

扑米酮(一种抗惊厥药)可改善 ET 症状,其总体疗效可能与普萘洛尔相当。扑米酮在 ET 中的作用机制尚不清楚,考虑与跨膜钙离子和钠离子通量的改变有关。同时,扑米酮被部分代谢为苯巴比妥,通过增加 GABA 受体开放时间减轻震颤。多项研究表明,普萘洛尔和扑米酮联合应用似乎有协同作用。使用扑米酮治疗 ET 最重要的限制是好发镇静、共济失调和恶心等不良症状。扑米酮可以从夜间的低剂量开始,并在几周内逐渐增加剂量改善 ET 症状。肝功能损害、卟啉病、哮喘、肺气肿以及轻微脑功能障碍者应慎用扑米酮^[17-18]。

托吡酯是一种氨基磺酸取代的单糖,主要通过抑制电压门控钠通道和增强 GABA_A 介导的抑制性氯离子内流改善 ET 症状。多项研究证实托吡酯对 ET 患者的疗效,尽管疗效不如普萘洛尔和扑米酮,但为无法耐受这两种药物的患者提供了替代和补充。使用托吡酯治疗 ET 的主要局限是易引发不良反应,包括记忆障碍、注意力不集中、找字困难、感觉异常、体质量减轻等,因此停药率较高。由于这些潜在的不良反应,建议从小剂量开始使用托吡酯,并在耐受的情况下逐渐增加剂量^[19-20]。

许多口服药物也用于治疗 ET,但必须个体化选择最合适的治疗方法,主要包括苯二氮草类药物(特

别是氯硝西泮和阿普唑仑)、加巴喷丁、唑尼沙胺和左乙拉西坦等。多种口服疗法正在进行临床试验,其中 Cav3T 型钙通道阻滞剂 CX-8998 可用于改善 ET 症状(基于视频级颤抖研究小组的基本震颤评级评估量表的震颤减少)^[21-22]。

肉毒杆菌毒素(botulinum neurotoxin, BoNT)已被用于治疗各种不自主运动,包括涉及手、臂、腿、头、颈部和声音的 ET,以及与帕金森病相关的静止性震颤、肌张力障碍震颤等。BoNT 的治疗必须个体化,选择合适的肌肉和剂量,以获得最佳效果。如为了最大限度减少手指和手腕伸肌的无力,通常不注射或使用低剂量注射前臂伸肌,并调整前臂屈肌的剂量以防止手握力减退。多项 BoNT 的大型多中心临床试验目前正在进行^[23]。

2.2 手术治疗 对于药物治疗效果欠佳或致残性震颤的 ET 患者可进行手术干预,如脑深部电刺激术 DBS 和 MRgFUS。在 DBS 出现之前,使用立体定向射频消融丘脑是 ET 患者最常进行的手术。MRgFUS 丘脑切开手术治疗包括单侧激光丘脑切除术、伽玛刀丘脑切除术和虚拟锥体(一种非侵入性放射外科技术)等。

DBS 是将电极植入到大脑的特定区域,然后将电极连接到身体外部的调节器通过传输电流刺激特定区域来改善 ET 症状。用于 ET 患者的 DBS 通常以腹侧丘脑为靶点,术后可显著(68%~100%)降低震颤幅度。丘脑后部底区也是 DBS 治疗 ET 的有效靶点。电刺激可以在一个平面(全方位)或两个平面上进行,这种定向刺激有助于最大限度地发挥 DBS 的优势,同时将不良影响降至最低。DBS 治疗 ET 不良反应较少,但构音障碍和平衡失调相对常见。与手术相关的并发症如出血、感染以及长期并发症均较为少见^[24]。

MRgFUS 丘脑治疗法是一种新兴治疗 ET 的方法,超声波通过头骨和脑组织集中热能精确破坏引起震颤的神经元。近年来,MRgFUS 越来越多地用于 ET 的治疗。一项大型、盲法 MRgFUS 损伤试验表明,接受 ET 治疗的患者对侧手臂的震颤明显减轻。不良事件主要包括短暂的感觉障碍和构音障碍。一份为期 4 a 的报告显示,经 MRgFUS 治疗后的 ET 病人将持续获益,随着时间的推移,效果可能会丧失,从而可能需要重复手术^[25]。既往研究表明,MRgFUS 与 DBS 的疗效和安全性相当,且该装置已获得 FDA 批准用于单侧 ET 患者的治疗^[27]。MRgFUS 治疗要求患者剃光头,由于颅骨厚度不同,约 8% 的人不适合此

手术方法^[24]。

2.3 其他治疗 非侵入性脑刺激术包括重复经颅磁刺激、θ脉冲刺激、经颅交流电刺激和经颅直流电刺激等,均已显示出减少震颤的初步迹象。多种非侵入性脑刺激术都支持连续的每日训练和以小脑作为关键靶点^[26]。

适量酒精可以有效改善 ET 症状,约 2/3 的 ET 患者引用 200 mL 酒精后,震颤会得到短暂改善。酒精改善 ET 的机制尚不完全清楚。既往研究表明,酒精可以作为 γ-氨基丁酸 A 型(γ-aminobutyric acid type A, GABAA)(受体激动剂改善震颤,也可抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA)和非 NMDA 谷氨酸受体的功能,调节血清素能、多巴胺能、甘氨酸能和腺苷能代谢途径改善 ET 症状^[27]。此外,PET 研究表明,酒精与小脑血流量减少和 ION 血流量增加有关。适量地饮用酒精可以在社交场合短暂(3~4 h)抑制震颤,但不建议将其作为 ET 的常规治疗方法,因为第 2 天早晨会出现反跳性震颤加剧,且频繁使用有滥用酒精的风险^[27]。

3 结论

ET 是最常见的运动障碍之一,需要详细的病史和神经学检查做出准确诊断,治疗包括药物治疗,以及药物难治性病例的手术干预。由于 ET 不是一种单一症状的疾病,理想的治疗方案由神经内科医生、神经外科医生、神经心理学家和康复治疗师组成的多学科团队共同参与研究。

4 参考文献

- [1] SEPULVEDA S M, FASANO A. Essential tremor: New advances [J]. Clin Park Relat Disord, 2020, 3: 100031.
- [2] PAN M K, KUO S H. Essential tremor: Clinical perspectives and pathophysiology[J]. J Neurol Sci, 2022, 435: 120198.
- [3] HANDFORTH A, SINGH R P, KOSOYAN H P, et al. A Role for GABA (A) Receptor beta3 Subunits in Mediating Harmaline Tremor Suppression by Alcohol: Implications for Essential Tremor Therapy[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2024, 14: 20.
- [4] RAY A, BISWAS D A. Association of Diet With Essential Tremor: A Narrative Review[J]. Cureus, 2022, 14(9): e29168.
- [5] PURRER V, UPADHYAY N, BORGER V, et al. Structural and functional alterations in the gustatory network underlie taste disturbances after lesional tremor therapy with MRgFUS [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023, 94(12): 1072–1074.
- [6] ELBLE R J. Bayesian Interpretation of Essential Tremor Plus[J]. J Clin Neurol, 2022, 18(2): 127–139.
- [7] YU C H, LENCH D H, COOPER C, et al. Deep brain stimulation for essential tremor versus essential tremor plus: should we target the same spot in the thalamus?[J]. Front Hum Neurosci, 2023, 17:

- 1271046.
- [8] JIMENEZ-JIMENEZ F J, ALONSO-NAVARRO H, GARCIA-MARTIN E, et al. Sleep Disorders in Patients with Essential Tremor[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2021, 21(5): 23.
- [9] OWENS C D, BONIN P C, MUKLI P, et al. Vascular mechanisms leading to progression of mild cognitive impairment to dementia after COVID-19: Protocol and methodology of a prospective longitudinal observational study [J]. PLoS One, 2023, 18(8): e289508.
- [10] PRASAD S, BHALSING K S, JHUNJHUNWALA K, et al. Phenotypic Variability of Essential Tremor Based on the Age at Onset[J]. Can J Neurol Sci, 2019, 46(2): 192–198.
- [11] CARTELLA S M, BOMBACI A, GALLO G, et al. Essential tremor and cognitive impairment: who, how, and why [J]. Neurol Sci, 2022, 43(7): 4133–4143.
- [12] BHATIA K P, BAIN P, BAJAJ N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society [J]. Mov Disord, 2018, 33(1): 75–87.
- [13] CASAMENTO-MORAN A, YACOUBI B, WILKES B J, et al. Quantitative Separation of Tremor and Ataxia in Essential Tremor [J]. Ann Neurol, 2020, 88(2): 375–387.
- [14] PANDEY S, BHATTAD S, HALLETT M. The Problem of Questionable Dystonia in the Diagnosis of ‘Essential Tremor-Plus’ [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2020, 10: 27.
- [15] VAN DER STOUWE A, EVERLO C, TIJSSEN M. Which disease features run in essential tremor families? A systematic review [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 69: 71–78.
- [16] LENKA A, LOUIS E D. Primidone Intolerance in Essential tremor: Is it More than Just Age? [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2021, 11: 57.
- [17] MAVROUDIS I, PETRIDIS F. Neuropathological findings in essential tremor[J]. Folia Neuropathol, 2024, 21: 54271.
- [18] HOPFNER F, DEUSCHL G. Managing Essential Tremor [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(4): 1603–1621.
- [19] BOLOGNA M, PAPARELLA G, COLELLA D, et al. Is there evidence of bradykinesia in essential tremor? [J]. Eur J Neurol, 2020, 27(8): 1501–1509.
- [20] BEDARD P, PANYAKAEW P, CHO H J, et al. Multimodal imaging of essential tremor and dystonic tremor [J]. Neuroimage Clin, 2022, 36: 103247.
- [21] DOGAN H, BILEN S, ERGIN B O. Executive dysfunction accompanying essential tremor [J]. Appl Neuropsychol Adult, 2024, 31(2): 128–133.
- [22] MARONESE C A, PIMENTEL M A, LI M M, et al. Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments [J]. Am J Clin Dermatol, 2022, 23(5): 615–634.
- [23] ONDO W G. Current and Emerging Treatments of Essential Tremor [J]. Neurol Clin, 2020, 38(2): 309–323.
- [24] ANANDAN C, JANKOVIC J. Botulinum Toxin in Movement Disorders: An Update [J]. Toxins (Basel), 2021, 13(1): 42.
- [25] UVAIS N A. Exacerbation of Essential Tremor With Sertraline Use [J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2023, 25(5): 23cro3496.
- [26] LENKA A, PANDEY S. Essential Tremor: Five New Things [J]. Neurol Clin Pract, 2022, 12(2): 183–186.
- [27] RAJAN R, ANANDAPADMANABHAN R, VISHNOI A, et al. Essential Tremor and Essential Tremor Plus Are Essentially Similar Electrophysiologically [J]. Mov Disord Clin Pract, 2024, 11(2): 136–142.

(本文编辑 张喜民)