

## . 综 述 .

## 帕金森病合并运动过弱型构音障碍诊治的研究进展

王宇航 曹胜武

【摘要】大多数帕金森病(PD)病人会有不同程度的构音障碍,称为运动过弱型构音障碍(HD)。HD 不仅对 PD 病人语言清晰度、有效沟通、参与社会活动等产生不利的影响,甚至会诱发或加重 PD 病人的抑郁、自闭等心理疾病,从而引起生活质量的严重下降。本文就 PD 病人合并 HD 的病理生理学机制、言语特征、早期诊断意义、治疗等研究进展进行综述,为临床提供参考。

【关键词】帕金森病;运动过弱型构音障碍;多巴胺;肌肉僵硬;早期诊断

【文章编号】1009-153X(2024)04-0236-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.5

#### Research progress on the diagnosis and treatment of hypokinetic dysarthria secondary to Parkinson's disease

WANG Yu-hang, CAO Sheng-wu. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

【Abstract】Most patients with Parkinson's disease (PD) have varying degrees of speech disorders, known as hypokinetic dysarthria (HD). HD not only has a negative impact on the clarity of speech, effective communication, and social participation of PD patients, but can even trigger or aggravate psychological disorders such as depression and autism in PD patients, thereby causing a serious decline in their quality of life. This review summarizes the current research progress on the pathophysiological mechanism, speech characteristics, early diagnosis significance, and treatment of PD patients with HD, providing clinical references.

【Key words】Parkinson's disease; Hypokinetic dysarthria; Dopamine; Muscle stiffness; Early diagnosis

帕金森病(Parkinson's disease, PD),又称“震颤麻痹”,是一种常见于中老年人的神经系统退行性疾病,是全球第二位的神经退行性疾病。90%以上的 PD 病人会合并运动过弱型构音障碍(hypokinetic dysarthria, HD),不仅对 PD 病人语言清晰度、有效沟通、参与社会活动等产生不利的影响,甚至会诱发或加重 PD 病人的抑郁、自闭等心理疾病,从而引起生活质量的严重下降<sup>[1]</sup>。本文就 PD 病人合并 HD 的病理生理学机制、言语特征、早期诊断、治疗等研究进展进行综述,为临床提供参考。

### 1 PD 并发 HD 的可能机制

1.1 多巴胺功能障碍 基底神经节受到神经调质多巴胺的调节。黑质-纹状体通路的去神经支配导致 PD 相关症状,其中神经-肌肉功能受损是 PD 并发 HD 的基础<sup>[2]</sup>。有研究认为多巴胺消耗程度、时间与 HD 的加重呈正相关,多巴胺治疗可以改善声音和/或言语功能<sup>[3]</sup>。也有研究表明,与 PD 相关的言语以

及其他运动和非运动缺陷的潜在病理生理学机制复杂多样,可能涉及其他神经调节因子和纹状体外网网络<sup>[4]</sup>。Sapir 等<sup>[5]</sup>研究表明在 PD 的早期阶段,HD 可能不是由多巴胺缺乏引起的,而且 HD 对多巴胺治疗也不敏感。在 PD 的后期,多巴胺治疗可能对肢体功能有效,而对语言功能效果较差,因为大部分多巴胺可能被肢体系统使用,却给语言系统留下少量的多巴胺<sup>[6]</sup>。

1.2 言语相关的肌肉功能障碍 到目前为止,只有少数研究试图测量与言语相关的肌肉组织的僵硬程度,并将其与 HD 联系起来。有研究提出 PD 的语言功能障碍有一个进展过程,从喉功能异常开始,发展到舌和唇的神经肌肉功能缺损<sup>[7]</sup>。Hanson 等<sup>[8]</sup>曾通过喉镜检查 32 例 PD 病人,发现 3 例的声带弯曲,10 例出现声门上结构震颤,在放松呼吸状态下,4 例出现杓状软骨震颤运动,5 例喉部在声门上极度收缩。但 Michel 等<sup>[9]</sup>研究表明 PD 病人的喉镜检查没有发现任何特征性的异常。

有研究发现,与健康对照组相比,PD 病人嘴唇僵硬系数与嘴唇运动范围的减少相关,同时唇肌活动存在肌电异常表现(持续激活和缺乏相互抑制)<sup>[10]</sup>。Moreau 等<sup>[11]</sup>研究表明 PD 病人下颌运动非常有限,产生的下颌位移和速度大约是正常同龄人的一半,下唇运动幅度和速度也有所下降,这种影响随着

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.04.010

基金项目:江苏省科教能力提升工程(ZDXK202225)

作者单位:210000 南京,南京医科大学第一附属医院神经外科(王宇航、曹胜武)

通信作者:曹胜武,Email:caosw@126.com

HD 的严重程度而增加。研究表明 PD 病人对呼吸阻力负荷的感知减弱<sup>[12, 13]</sup>。这提示 PD 病人“口-面-喉-呼吸”言语相关的肌肉功能障碍和 HD 存在一定的关系。

1.3 相关脑区的过度激活或抑制 由于语言产生的复杂性, HD 不能局限于运动-皮层-基底神经节-皮层回路<sup>[14]</sup>。有学者应用 PET 和氧-15 标记 H<sub>2</sub>O 功能成像研究 HD 病人的脑功能障碍。Liotti 等<sup>[15]</sup>分析 HD 病人语音生成任务中大脑的激活情况, 发现主要表现为口面初级运动皮层、下外侧运动前皮层和辅助运动区的过度激活; 然而, 他们指出, 此研究规模较小, 也没有对照组, 研究结果处于初步阶段。另有研究指出 HD 病人的右侧口面运动皮层和双侧小脑半球激活降低, 右侧上前运动皮层和双侧背外侧前额叶皮层的局部脑血流量异常增加, 以及辅助运动区过度激活<sup>[16]</sup>。

2 PD 合并 HD 的临床特征

2.1 声学特点 PD 合并 HD 病人的声学特征包括扭曲的元音不精确、不规则的发音崩溃和不精确的辅音。Skodda 等<sup>[17]</sup>发现男性和女性 PD 病人的元音清晰度指数显著降低, 而男性三角形元音空间面积降低, 女性净语音率与元音清晰度指数和三角形元音空间面积呈负相关。Vizza 等<sup>[18]</sup>发现 PD 合并 HD 病人的元音工作空间减少。

2.2 言语特点 HD 被定义为一个因多维损伤导致的发音和韵律的异常。Barnish 等<sup>[19]</sup>报道近 90% 的 PD 合并 HD 病人有声音障碍, 其特征为嘶哑、粗糙、颤抖和呼吸音重; 约一半的受试者有发音障碍(难以说出想表达的内容); 20% 的受试者吐字频率异常, 其特征是音节重复、音节长度不规则和说话停顿过多。

3 HD 对 PD 早期诊断及意义

PD 的诊断依赖于临床检查, 目前的金标准是基于统一帕金森病评定量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), 它反映了症状的存在和严重程度(但没有具体量化潜在指标)<sup>[20]</sup>。除了典型的运动症状外, PD 也被公认为影响非运动神经回路。在临床实践中, PD 诊断的准确性在 80% 左右, 这意味着大量 PD 病人未被确诊或误诊而未予以规范化治疗。当出现典型运动症状亦或者达到临床诊断标准时, 大约 60% 的 PD 病人的黑质纹状体神经元已经退化, 并且 80% 的 PD 病人的纹状体多巴胺被耗尽。PD 早期可能包括各种“非运动”异常, 如 HD 问

题<sup>[21]</sup>。因此, 有学者提出基于 HD 的相关声学分析来提高早期诊断 PD 的准确率。Sabine 等<sup>[22]</sup>率先研究 PD 病人的语音属性和 UPDRS 的统计映射, 但没有获得明确结论。Vasquez 等<sup>[23]</sup>提出了一种方法, 首先计算一系列经典和非经典的语音信号处理算法, 建立了 HD 相关指标和 UPDRS 的映射, 发现了持续元音发音在预测 PD 症状进展方面的潜力, 从而大大提高了 PD 的早期诊断准确率。

4 PD 合并 HD 的治疗

4.1 药物治疗 在 20 世纪 70 年代, 有文献报道左旋多巴治疗可增加语音音量, 提高了 PD 病人的语音清晰度<sup>[24]</sup>。也有研究显示左旋多巴使用后语音功能没有明显变化。这种差异可能是参与者之间的药物敏感度差异或 HD 的严重程度差异造成的。最近, Lechien 等<sup>[25]</sup>通过肌电图评估研究表明, 左旋多巴可恢复 PD 合并 HD 病人的口面部肌肉活动障碍。另外, 使用 MAO-B 抑制剂司来吉兰也可以改善口腔运动和呼吸功能(肺活量和每次呼气的频率和范围), 从而改善 PD 病人的 HD<sup>[26]</sup>。

4.2 励-协夫曼言语治疗 (Lee Silverman Voice Treatment, LSVT) 是一种密集、高强度的言语治疗, 旨在重新调整 PD 合并 HD 病人的运动输出振幅。研究表明 PD 合并 HD 病人 LSVT 治疗 24 个月后声音有所改善<sup>[27]</sup>。此外, LSVT 似乎能够逆转在持续的元音产出和段落阅读过程中异常的大脑激活<sup>[28]</sup>。

4.3 经颅磁刺激治疗 高频经颅磁刺激已被用于增加运动皮层口面区域的兴奋性, 以提高 PD 病人的语音清晰度, 病人治疗后的语音清晰度、沟通效率比、口面肌运动的最大速度和运动距离都得到了大幅度改善; 但显著的变化并不是直接发生在受刺激区域, 而是发生在参与发音网络的特定区域, 特别是在左侧口面部感觉运动皮层和左尾状核<sup>[29]</sup>。

4.4 手术治疗 脑深部电刺激术主要用于改善一些 PD 病人的运动症状, 但由于其病变效应, 仍然有言语恶化的风险。Fabbrì 等<sup>[30]</sup>发现脑深部电刺激术在不同的靶点中发现了不同的效应, 丘脑刺激并不能显著改善言语, 甚至一些病人术后出现了 HD。Zibetti 等<sup>[31]</sup>研究表明刺激苍白球可改善 PD 合并 HD 病人的语音功能, 但这种影响不如对肢体运动的影响那么明显。此外, 刺激丘脑底核可逆转言语产生和沉默发音过程中的大多数异常大脑激活。

总之, HD 在 PD 的早期就可出现, 并在疾病的后期逐渐恶化, 导致病人沟通能力的逐渐丧失和社会

孤立。然而其病理生理学机制尚不清楚,而且目前研究尚无法排除 PD 病人因认知障碍对于言语的影响。很多学者希望利用机器学习等方法通过声学指标的分析来预测 PD 进展和提高 PD 的早期确诊率。尽管 PD 病人中 HD 的发生率超过 90%,但只有 3%~4%的病人因言语相关症状接受治疗。未来,PD 病人 HD 治疗的数量和质量将会有显著的增长。此外,脑深部电刺激术对于 HD 改善程度可能会随着国内外研究的深入而进一步提高,出现更具体于解决 PD 合并 HD 的精准靶点。

**【利益冲突声明】:**本文不存在任何利益冲突。  
**【作者贡献声明】:**王宇航负责查阅文献、撰写论文、修改论文;曹胜武负责选题指导、修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] SILBERGLEIT AK, SCHULTZ L, HAMILTON K, *et al.* Self-perception of voice and swallowing handicap in Parkinson's disease [J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(4): 2027-2034.

[2] POLYCHRONIS S, NICCOLINI F, PAGANO G, *et al.* Speech difficulties in early de novo patients with Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 64: 256-261.

[3] JOHARI K, BEHROOZMAND R. Neural correlates of speech and limb motor timing deficits revealed by aberrant beta band desynchronization in Parkinson's disease [J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(10): 2711-2721.

[4] HAMID E, AYELE BA, MASSI D G, *et al.* Availability of therapies and services for Parkinson's disease in Africa: a continent-wide survey [J]. Mov Disord, 2021, 36(10): 2393-2407.

[5] SAPIR S. Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research [J]. J Speech, Lang Hear Res, 2014, 57(4): 1330-1343.

[6] NOREL R, AGURTO C, HEISIG S, *et al.* Speech-based characterization of dopamine replacement therapy in people with Parkinson's disease [J]. NPJ Parkinsons Dis, 2020, 6: 12.

[7] MAGEE M, COPLAND D, VOGEL AP. Motor speech and non-motor language endophenotypes of Parkinson's disease [J]. Expert Rev Neurother, 2019, 19(12): 1191-1200.

[8] HANSON DG, GERRATT BR, WARD PH. Cinegraphic observations of laryngeal function in Parkinson's disease [J]. Laryngoscope, 1984, 94(3): 348-353.

[9] VAN HOOREN MR, BAIJENS LW, VOS R, *et al.* Voice- and swallow-related quality of life in idiopathic Parkinson's disease [J]. Laryngoscope, 2016, 126(2): 408-414.

[10] NOVOTNY M, TYKALOVA T, RUZICKOVA H, *et al.* Automated video-based assessment of facial bradykinesia in de-novo Parkinson's disease [J]. NPJ Digit Med, 2022, 5(1): 98.

[11] MOREAU C, PINTO S. Misconceptions about speech impairment in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2019, 34(10): 1471-1475.

[12] DOCU AXELERAD A, STROE AZ, ARGHIR OC, *et al.* Respiratory dysfunctions in Parkinson's disease patients [J]. Brain Sci, 2021, 11(5): 258.

[13] HOIT JD, LANSING RW, BROWN VP, *et al.* Speaking dyspnea in Parkinson's disease: preliminary findings [J]. J Commun Disord, 2020, 88: 106050.

[14] DAOUDI K, DAS B, TYKALOVA T, *et al.* Speech acoustic indices for differential diagnosis between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy [J]. NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8(1): 142.

[15] LIOTTI M, RAMIG LO, VOGEL D, *et al.* Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET [J]. Neurology, 2003, 60(3): 432-440.

[16] BOTHA H, UTIANSKI RL, WHITWELL JL, *et al.* Disrupted functional connectivity in primary progressive apraxia of speech [J]. Neuroimage Clin, 2018, 18: 617-629.

[17] SKODDA S, VISSER W, SCHLEGEL U. Vowel articulation in Parkinson's disease [J]. J Voice, 2011, 25(4): 467-472.

[18] VIZZA P, TRADIGO G, MIRARCHI D, *et al.* Methodologies of speech analysis for neurodegenerative diseases evaluation [J]. Int J Med Inform, 2019, 122: 45-54.

[19] BARNISH MS, HORTON SMC, BUTTERFINT ZR, *et al.* Speech and communication in Parkinson's disease: a cross-sectional exploratory study in the UK [J]. BMJ Open, 2017, 7(5): e014642.

[20] ARMSTRONG M J, OKUN MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson disease: a review [J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560.

[21] REICH SG, SAVITT JM. Parkinson's disease [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2): 337-350.

[22] SKODDA S, RINSCHKE H, SCHLEGEL U. Progression of dysprosody in Parkinson's disease over time--a longitudinal study [J]. Mov Disord, 2009, 24(5): 716-722.

[23] VASQUEZ-CORRE A, ARIAS-VERGAR A, OROZCO-ARROYA V, *et al.* Multimodal assessment of Parkinson's disease: a deep learning approach [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2019, 23(4): 1618-1630.

Imaging, 2010, 16(6): 522–526.

韦超,邓克学,韦炜,等. 3D-CTA 大脑前动脉 A1–A2 段夹角测量与前交通动脉瘤相关性研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(6): 522–526.

[18] ZHANG XJ, GAO BL, HAO WL, *et al.* Presence of anterior communicating artery aneurysm is associated with age, bifurcation angle, and vessel diameter [J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 341–347.

[19] ZHOU G, WANG J, LIU W, *et al.* An assessment of how the anterior cerebral artery anatomy impacts ACoA aneurysm formation based on CFD analysis [J]. *Br J Neurosurg*, 2020, 1(1): 1–5.

[20] FENG W, ZHANG L, LI W, *et al.* Relationship between the morphology of A–1 segment of anterior cerebral artery and anterior communicating artery aneurysms [J]. *Afr Health Sci*, 2014, 14(1): 83–88.

[21] LÓPEZ–SALA P, ALBERDI N, MENDIGAÑA M, *et al.* Anatomical variants of anterior communicating artery complex: a study by computerized tomographic angiography [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 80: 182–187.

[22] RINALDO L, MCCUTCHEON BA, MURPHY ME, *et al.* Relationship of A1 segment hypoplasia to anterior communicating artery aneurysm morphology and risk factors for aneurysm formation [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(1): 89–95.

[23] ZHANG J, CAN A, LAI PMR, *et al.* Vascular geometry associated with anterior communicating artery aneurysm formation [J]. *World Neurosurg*, 2021, 146(1): 1318–1325.

[24] JALALI A, SRINIVASAN V, KAN P, *et al.* Association of anterior communicating artery aneurysms with triplicate A2 segment of the anterior cerebral artery [J]. *World Neurosurg*, 2020, 140(1): 234–239.

[25] WAN G, LI L, BAO SD, *et al.* The correlation between anterior communicating artery aneurysm and the angles that angled by A2 segment of anterior cerebral artery and anterior communicating artery visualized by 3D–DSA [J]. *Chin J Neurosurg*, 2013, 29(7): 698–701.

万刚,李良,鲍圣德,等. 大脑前动脉 A2 段和前交通动脉夹角与前交通动脉瘤发生率相关性的影像研究[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(7): 698–701.

[26] GAO BL, HAO WL, REN CF, *et al.* Greater hemodynamic stresses initiated the anterior communicating artery aneurysm on the vascular bifurcation apex [J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 96: 25–32.

[27] WANG L, SHI Z, KONG X, *et al.* Association between A1 segment dysplasia, bifurcation angles of anterior cerebral artery and the formation of anterior communicating aneurysms [J]. *J Cap Med Univ*, 2022, 43(1): 61–66.

王莉,施昭,孔祥,等. 大脑前动脉 A1 段发育不良和分叉角度与前交通动脉瘤形成的相关性[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(1): 61–66.

[28] HUANG Q, FU WX, LIU HR, *et al.* An atomical study of the anterior communicating artery complex [J]. *Chin J Neurol*, 2002, 1(1): 14–17.

黄勤,付万新,柳浩然,等. 前交通动脉复合体的解剖学研究[J]. 中华神经医学杂志, 2002, 1(1): 14–17.

(2023–02–27 收稿, 2023–12–30 修回)

(上接第 238 页)

[24] RIGRODSKY S, MORRISON EB. Speech changes in parkinsonism during L–dopa therapy: preliminary findings [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1970, 18(2): 142–151.

[25] LECHIEN JR, DELSAUT B, ABDERRAKIB A, *et al.* Orofacial strength and voice quality as outcome of levodopa challenge test in Parkinson disease [J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(12): E896–E903.

[26] FOX SH, KATZENSLAGER R, LIM SY, *et al.* International Parkinson and movement disorder society evidence–based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson’s disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(8): 1248–1266.

[27] YUAN F, GUO X, WEI X, *et al.* Lee Silverman voice treatment for dysarthria in patients with Parkinson’s disease: a systematic review and meta–analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(10): 1957–1970.

[28] PU T, HUANG M, KONG X, *et al.* Lee Silverman voice treatment to improve speech in Parkinson’s disease: a systemic review and meta–analysis [J]. *Parkinsons Dis*, 2021, 2021: 3366870.

[29] BRABENEC L, KLOBUSIAKOVA P, SIMKO P, *et al.* Non–invasive brain stimulation for speech in Parkinson’s disease: a randomized controlled trial [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3): 571–578.

[30] FABBRI M, NATALE F, ARTUSI CA, *et al.* Deep brain stimulation fine–tuning in Parkinson’s disease: short pulse width effect on speech [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 87: 130–134.

[31] ZIBETTI M, MORO E, KRISHNA V, *et al.* Low–frequency subthalamic stimulation in Parkinson’s disease: long–term outcome and predictors [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 774–779.

(2023–01–24 收稿, 2023–12–25 修回)