

路易体痴呆百年史

岳伟 纪勇

【摘要】 1912年,德国病理学家Frederick Henry Lewy在帕金森病患者大脑神经元中检出一种异常蛋白小体;1919年,前苏联病理学家Konstantin Tretiakoff将其命名为“路易小体”;1961年,日本学者Okazaki证实痴呆的发生发展与皮质型路易小体相关;1980年,Kenji Kosaka提出“路易体病”的概念;至1995年,首届国际路易体痴呆研讨会将弥漫性路易体病、路易小体型老年痴呆、阿尔茨海默病路易小体变异型和大脑型路易体病统一命名为“路易体痴呆”,并于2003年对其诊断标准进行重新修订,2005年发表于*Neurology*后应用于临床实践。

【关键词】 Lewy体病; 痴呆; 医学史; 综述

A 100-year history of dementia with Lewy bodies

YUE Wei, JI Yong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

【Abstract】 It takes more than one hundred years to understand dementia with Lewy bodies (DLB). Frederick Henry Lewy, a Germany doctor who studied the neuropathology of Parkinson's disease (PD) at Munich University, described eosinophilic intracytoplasmic inclusions in the dorsal vagal nuclei and substantia innominata of PD brains in 1912 for the first time. These inclusions were later named as "Lewy body (LB)" by a Russian neuropathologist Konstantin Tretiakoff in 1919. A Japanese researcher, Okazaki, correlated dementia to cortical LB in 1961. Kosaka proposed the term "Lewy body disease (LBD)" for the first time in 1980. Subsequently, more and more researchers delivered case reports and detailed classification of LBD. In 1995, the first Consortium on DLB International Workshop made the unitary denomination of this disease entity and established consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of DLB. The diagnostic criteria were revised in 2003. Though the history of DLB study is similar to Alzheimer's disease (AD), DLB is still less recognized and needs further research.

【Key words】 Lewy body disease; Dementia; History of medicine; Review

路易体痴呆(DLB)是一组临床和病理表现重叠于帕金森病(PD)和阿尔茨海默病(AD),以波动性认知功能障碍、幻视和帕金森综合征为临床特点,以路易小体(LB)为病理特征的神经变性病。该病自1912年由德国病理学家Frederick Henry Lewy(1885-1950年,图1)发现至今已逾百年,经全世界许多病理学家近一个世纪的研究,最终证实为一组痴呆综合征。本文对深入研究路易体痴呆的背景和过程进行系统回顾,以期对医务工作者了解该病有所裨益。

人类文明最早的文献如埃及纸莎草画、古印度

医学文献、《圣经》等均对帕金森病的症状有所记载,我国古代医学名著《黄帝内经》不仅详细描述了该病的症状与体征,同时记载有治疗方案。西方国家早在17~18世纪即有多位学者报告帕金森病的临床表现。其中,以英国医师James Parkinson(1755-1824年)1817年发表的“关于震颤麻痹的研究”一文年代最早且最具代表性,首次较为具体地描述了帕金森病的临床表现^[1]。至1868年,法国著名神经病学家Jean-Martin Charcot(1825-1893年)将其正式命名为帕金森病^[2]。为了纪念Parkinson医生对帕金森病的发现和贡献,欧洲帕金森病联合会(EPDA)于1997年将每年的4月11日定为“世界帕金森病日”。

对路易体痴呆的研究历史要追溯到百余年前。在Parkinson发现帕金森病后的相当一段时间

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.003

作者单位: 300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者: 纪勇 (Email: jiyongusa@126.com)



图 1 Frederick Henry Lewy 博士(1885-1950 年, 后排右起第 1 位)和 Alois Alzheimer 博士(1864-1915 年, 后排右起第 3 位)

Figure 1 Dr. Frederick Henry Lewy (1885-1950, back row, first from right) and Dr. Alois Alzheimer (1864-1915, back row, third from right).

内,对该病的病理学研究始终未取得进展性突破,直至 1912 年,Lewy 在帕金森病患者的大脑神经元中检出一种特殊的异常蛋白小体^[1],对帕金森病的研究才有了重大进展。该蛋白小体是一种神经元胞质内的球形嗜酸性小体,由嗜酸性物质组成致密核心,周围被层厚为 10 nm 的辐射纤维光环包绕,主要分布在脑干神经核团(如黑质、蓝斑、Meynert 基底核、下丘脑), α -突触共核蛋白(α -Syn)是其主要初级结构。1919 年,前苏联著名神经病理学家 Konstantin Tretiakoff(1892-1958 年)将这种特殊的蛋白小体命名为“路易小体”。至此,医学界方对帕金森病之病理学特征有所了解。

Lewy 对神经变性病的另一贡献是在后续的研究中发现帕金森病患者存在黑质变性,由此推测黑质神经元缺失与肌强直、静止性震颤有关。这一发现在时间上仅晚于 Paul Oscar Blocq(1860-1896 年)和 Georges Marinesco(1863-1938 年)的发现,后者曾报告 1 例黑质肿瘤引起的帕金森病样震颤病例。此后,Lewy 在对帕金森病患者的尸头标本研究中又发现,仅少数病例(11/50)存在 Tretiakoff 提出的“路易小体广泛存在于脑组织黑质”的现象,故在 1923 年撰写的关于震颤麻痹的专著^[3]中指出帕金森病的病变部位可能是苍白球,与其早期研究和 Tretiakoff 的理论不尽一致。1931 年,Lewy 在国际神经病学会议上再次报告其研究结果:狂犬病病毒包涵体与帕金森病路易小体的致病作用机制相似。然而,1938 年 Rolf Hassler(1914-1984 年)的系列尸头解剖研究为 Tretiakoff 的理论提供了病理学证据:帕金森病的主

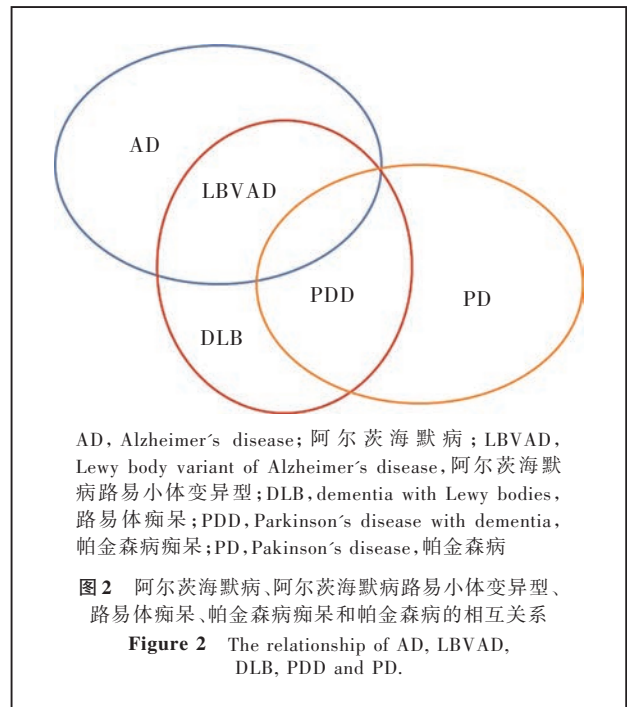
要病变部位并非纹状体和苍白球,而是黑质,因为其在尸检过程中发现大量黑质神经元缺失并存在丰富的路易小体^[4]。1940 年,Lewy 移居美国,此后在痴呆相关疾病的病理学研究领域未再有新的发现或提出新的理论^[5]。尽管,Lewy 发现了路易小体并成功制备出帕金森病兔模型,但其后续研究主要集中于纹状体和苍白球神经元缺失机制,较少关注路易小体在帕金森病发病中的致病作用。尽管“路易体痴呆”的概念提出时 Lewy 已经去世,但他早在 1912 年即已对路易体痴呆相关性包涵体扩散和皮质分布之病理现象有所发现。

1950 年后,陆续在帕金森病患者黑质和蓝斑等神经核团中检出路易小体,并进一步确定其病理特征。随着研究的深入,瑞典科学家 Arvid Carlsson(1923 年至今)发现帕金森病患者脑组织多巴胺表达异常,并针对这一代谢异常研制出左旋多巴,该药于 1970 年经美国食品与药品管理局(FDA)批准用于临床。Carlsson 在 20 世纪 50 年代后期进行的一系列开创性研究进一步证实,多巴胺是脑组织中的重要神经递质(此前认为其仅是去甲肾上腺素之前体)。与此同时,他发明的敏感性较高的多巴胺检测法证实,脑组织多巴胺表达水平高于去甲肾上腺素,尤其集中于基底核,后者是调节运动功能的重要结构。此后,Carlsson 还进行了数项深入研究,均提示多巴胺在脑功能活动中发挥重要作用,并确认精神分裂症可经药物治愈。同期,日本的 Sano 研究小组对帕金森病患者的尸检研究亦证实,基底核多巴胺表达水平明显减少,经进一步研究发现,于基底核周围注射多巴胺可使患者临床症状明显减轻,提示多巴胺缺乏是帕金森病和精神分裂症的重要病因。多巴胺的生理作用是传递兴奋和欢愉信息,毒品成瘾即是多巴胺兴奋性增高所致。Carlsson 的这一重大发现使他获得 2000 年诺贝尔医学奖。授奖时,诺贝尔奖委员会主席 Ralf Pettersson 说:“烟民、酒鬼和瘾君子均与其脑组织中的多巴胺数目有关,受多巴胺控制”。

1961 年,日本学者 Okazaki 等^[6]首次报告 2 例表现为进行性痴呆、定向力障碍、幻觉和运动障碍的病例,后经病理学研究证实此类痴呆与皮质型路易小体相关。皮质型路易小体由 α -突触共核蛋白组成,但直径较小,无典型的同心圆结构,缺乏光环,主要分布在扣带回、岛叶皮质、杏仁核和额叶皮质,是路易体痴呆的特征性表现;但在 Pick 病(PD)、皮

质基底节变性(CBD)^[7]、tau 蛋白病^[8]和多系统萎缩(MSA)^[9]患者脑组织中也可检出。皮质型路易小体是路易体痴呆和帕金森病痴呆的共同病理学特征,但二者分布范围和数目存在较大差异:帕金森病痴呆患者黑质神经元缺失率更为明显,而路易体痴呆患者则以纹状体 α -突触核蛋白表达水平下调为特征^[10]。Pakinson 在最初报告帕金森病时并未描述其认知功能障碍和精神症状,Okazaki 等^[9]的研究对此也未引起足够重视,普遍仍认为帕金森病认知功能障碍系合并阿尔茨海默病所致,而与路易小体无关。直至 1976 年,日本横滨市立大学的 Kenji Kosaka 报告的 2 例德国病例,系因路易小体形成而致认知功能障碍,此后才相继有类似文献报道。1980 年, Kosaka 提出“路易体病(LBD)”的概念,认为这是一类神经变性病,主要表现为进行性神经精神疾病,可于老年早期或老年期发病,患者多在帕金森病症状后出现认知功能障碍,亦可于认知功能障碍后出现帕金森病症状。其主要病理改变为脑组织多发性路易小体,共分为 4 种类型:脑干型(brain stem type)、移行型(transitional type)和弥漫型(diffuse type),以及后来增补的大脑型(cerebral type)。1984 年, Kosaka 又提出“弥漫性路易体病(DLBD)”的概念,引起了欧美国家的关注,由此路易小体与认知功能障碍的相关研究报告逐渐增多。最近研究显示,路易体痴呆患病率仅次于阿尔茨海默病,位居老年期神经变性病性痴呆的第二位,占有所有痴呆的 8.50%~24.70%^[11](图 2)。

1990 年,英国 Perry 等^[12]提出“路易小体型老年痴呆(SDLT)”的概念,相当于“移行型路易体病”;同期,美国 Hansen 等^[13]也提出“阿尔茨海默病路易小体变异型(LBVAD)”的概念。为避免概念上的混乱,1995 年在英国新城召开的首届国际路易体痴呆研讨会上将此类疾病统一命名为“路易体痴呆”,所涵盖的病种包括弥漫性路易体病、路易小体型老年痴呆、阿尔茨海默病路易小体变异型 and 大脑型路易体病;并且制订了相应的临床和病理诊断标准^[14]。自此,路易体痴呆逐渐被更多的临床医师所接受。1998 年,在荷兰阿姆斯特丹召开的第二届国际路易体痴呆研讨会上,对 1995 年制定的诊断标准作了进一步完善,增补快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)和抑郁症状为支持路易体痴呆诊断的临床特征。前者在路易体痴呆患者中较为常见,可以反映受意识调节的功能障碍^[16]。已知有 33%~50%的路易体痴



呆患者表现有抑郁症状,发生率略高于阿茨海默病,与帕金森病相似^[17]。目前尚无相关抗抑郁药治疗路易体痴呆的临床研究见诸文献报道。2003 年,路易体痴呆国际工作组(DLB International Workshop)着手对 1995 年以来的诊断标准进行重新修订,发表在 2005 年 *Neurology*^[15] 的新诊断标准是:凡具备下列 3 项核心症状中的 2 项为“很可能(probable)”路易体痴呆、1 项为“可能(possible)”路易体痴呆。核心症状为:(1)波动性认知功能障碍,以注意障碍或警觉障碍表现突出。(2)反复出现复杂、生动的幻视。(3)帕金森综合征。支持症状为:(1)反复跌倒。(2)晕厥发作。(3)短暂性意识丧失。(4)对抗精神病药过敏。(5)系统性妄想。(6)存在幻视以外的其他幻觉。若存在下列情况将会减少路易体痴呆的可能性:(1)存在明显的局限性神经症状或影像学可见脑血管病改变。(2)存在全身性或路易体痴呆以外神经病的临床或辅助检查证据。

尽管,路易体痴呆的发现已有百余年的历史,但对其研究远不如同样有百年历史的阿尔茨海默病深入,究其原因,包括临床、病理和检测技术等方面。我国对该病的认知率较低,据统计,文献报道的资料完整的路易体痴呆病例不足 100 例,具有病理诊断者则更少。随着我国人口老龄化的加速,各种类型的痴呆病例相应增加,随着影像学检查技术和尸检研究的逐渐开展,相信路易体痴呆将得到更

深入地认识、更准确地诊断和治疗。

参 考 文 献

- [1] Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*, 2010, 6:193-222.
- [2] Ji Y. A 200-year history of Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:156-160.[纪勇. 阿尔茨海默病 200 年. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:156-160.]
- [3] Lewy FH. *Die lehre vom tonus undder bewegung*. Berlin: Springer Verlag, 1923.
- [4] Hassler R. Zur pathologie der paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Neurol*, 1938, 48:387-455.
- [5] Lewy FH. Historical introduction: the diseases of the basal ganglia. *Res Publ Ass Nerv Ment*, 1942, 21:1-20.
- [6] Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1961, 4:237-244.
- [7] Dickson DW, Feany MB, Yen SH, Mattiace LA, Davies P. Cytoskeletal pathology in non-Alzheimer degenerative dementia: new lesions in diffuse Lewy body disease, Pick's disease, and corticobasal degeneration. *J Neural Transm Suppl*, 1996, 47:31-46.
- [8] Popescu A, Lippa CF, Lee VM, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha - synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau - based inclusions. *Arch Neurol*, 2004, 61:1915-1919.
- [9] Jellinger KA. More frequent Lewy bodies but less frequent Alzheimer-type lesions in multiple system atrophy as compared to age-matched control brains. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:299-303.
- [10] Sweeney PJ, Lloyd MF, Daroff RB. What's in a name: Dr. Lewy and the Lewy body? *Neurology*, 1997, 49:629-630.
- [11] Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol*, 1990, 237:197-204.
- [12] Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbrain A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type: a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci*, 1990, 95:119-139.
- [13] Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M, Rice V, Butters N, Alford M. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathological entity. *Neurology*, 1990, 40:1-8.
- [14] McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 1996, 47:1113-1124.
- [15] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Lodos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005, 65:1863-1872.
- [16] McKeith IG, Perry EK, Perry RH; Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. *Neurology*, 1999, 53:902-905.
- [17] Li F, Kosaka K. Diffuse Lewy body disease. *Zhongguo Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2000, 26:255-256.[李锋, 小阪宪司. 弥漫性莱维小体病. *中国神经精神疾病杂志*, 2000, 26:255-256.]

(收稿日期:2015-06-16)

Frederick Henry Lewy 医生

Frederick Henry Lewy 于 1885 年出生在德国柏林的一个医生家庭,曾在德国柏林和瑞士苏黎世学习医学,1910 年获柏林大学医学博士学位,并就职德国布雷斯劳大学生理学系。1910-1912 年,Lewy 在德国慕尼黑皇家精神病院与 Alois Alzheimer 医生(1864-1915 年)一起工作,后又追随他回到布雷斯劳大学主持解剖学实验室。Lewy 还曾与 Franz Nissl(1860-1919 年)一起工作。1912 年,Lewy 医生对 25 例帕金森病患者脑组织进行病理学研究,在其基底节和延髓迷走神经背核神经元内检出核内包涵体,他认为此包涵体可能是 Lafora 病的神经元内 Lafora 小体,但该病发现者 Lafora 医生认为二者是不同的。直至 1919 年,俄国神经病理学家 Konstantin Tretiakoff(1892-1958 年)将其命名为“路易小体”。1917-1919 年,Lewy 担任德国军队的医疗官辗转于法国、前苏联和土耳其。1919 年,就职于德国柏林夏洛特医院第二诊所神经科,至 1923 年,他已成为神经科学和内科学副教授。当时神经内科隶属于精神科,Lewy 希望能够建立一个有 100~150 张床位、隶属于德国柏林大学、同时包含研究部门的神经病学研究所,但院方未采纳他的建议。1932 年成立非隶属于德国柏林大学的神经病学研究所,Lewy 担任首任所长。不幸的是,他的任期很短暂,纳粹政权于 1933 年 7 月 1 日以种族为由解雇了他。1933 年夏,Lewy 抵达英国伦敦,获得资助进行铅中毒研究。1934 年,Lewy 举家移居美国,并在 1 年后成为美国宾夕法尼亚大学洛克菲勒神经生理学研究员、客座教授,师从 Charles Harrison Frazier 教授(1870-1936 年)。1940 年,Lewy 正式加入美国国籍,并将姓名由 Fritz Heinrich Lewy 改为后人所熟知的 Frederick Henry Lewy。因此,后人在查阅相关文献时可以检索到这两个姓名。1943-1946 年,Lewy 任职美国陆军中校并担任神经病学顾问。1947 年,他成为美国宾夕法尼亚大学神经解剖学教授和神经病理学副教授,并一直致力于基底节和周围神经损伤的研究。1950 年,Lewy 猝死,年仅 65 岁。