

神经病理学研究在痴呆相关疾病诊断与治疗中的贡献

王鲁宁

【关键词】 痴呆； 病理学； 综述

【Key words】 Dementia; Pathology; Review

Contribution of neuropathology in the diagnosis and treatment of dementia related diseases

WANG Lu-ning

Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China (Email: lnw_301@163.com)

神经病理学是神经科学的重要分支,是一门传统、经典、不断发展的学科。在人类揭示神经系统疾病过程中,神经病理学与其他学科分支共同发挥举足轻重的作用,在痴呆相关疾病认识、临床诊断与治疗及科学研究方面,更是作出了重要贡献,发挥了其他学科难以替代的作用。痴呆仅是一种临床表现,其致病原因有多种,神经细胞变性、血液循环障碍、遗传和代谢因素,以及肿瘤、炎症等均可导致以痴呆为主的临床症状,有时甚至是唯一症状。

一、神经病理学使人类认识多种神经变性病性痴呆

目前,约半数以上的成人痴呆系神经变性病所致,其中以阿尔茨海默病(AD)为代表性疾病。此外,还包括日益受到重视的额颞叶痴呆(FTD)、路易体痴呆(DLB)、皮质基底节变性(CBD)和进行性核上性麻痹(PSP)等。回顾上述疾病的认识历史,正是通过神经病理学研究,人类才认识到此类疾病的脑损伤特征,总结出此类痴呆的临床表现,形成神经变性病性痴呆的不同疾病实体(disease entity),有些疾病的命名即是源于其组织病理学特征,如路易体痴呆和皮质基底节变性等^[1]。

阿尔茨海默病是神经变性病性痴呆中最受关注的类型。百余年前,Alzheimer 医生通过详细描述首例患者的脑组织病理学特征而使人类首次认识

该病。此后的数十年间,阿尔茨海默病逐渐成为危害人类健康的重大疾病之一,其脑组织病理学特征仍是认识、研究乃至希冀攻克疾病的重要靶点。阿尔茨海默病的大体病理改变表现为弥漫性脑萎缩,已成为放射科医师诊断此病的重要依据;其组织学形态改变,包括神经原纤维缠结(NFTs)和神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]已成为研究者深入探讨发病机制、寻找早期诊断生物学标记和药物治疗靶点的热点^[2]。目前,功能影像学技术(如fMRI和PET)甚至可以在疾病早期即发现脑组织老年斑沉积,表明神经原纤维缠结的影像学技术有望在不久的将来应用于临床。在蛋白质组学和分子遗传学领域,对神经原纤维缠结和老年斑的病理学实质有了进一步的认识,即 β -淀粉样蛋白(A β)和过磷酸化tau蛋白沉积,目前针对上述病理改变的药物正在研制中。Alzheimer对疾病组织病理学特征最基本、最早的描述,为后人的各项研究工作奠定了坚实的基础,可谓“百年经典”^[3]。

路易体痴呆是第二位临床常见的神经变性病性痴呆,同时具有阿尔茨海默病和帕金森病(PD)的临床和病理学特点,成为与阿尔茨海默病和帕金森病看似相关的“姊妹病”的典型范例。该病于20世纪60年代由日本学者首先报告,不仅临床表现特殊,而且特征性组织病理学改变使大多数学者不得不将其作为一种独立的疾病实体。脑干、基底节和大脑皮质弥漫性分布的路易小体(LB)是其特征性病理改变,甚至其命名也源于组织病理学,曾称为弥漫性路易体病(diffuse Lewy body disease)。路易

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.08.001

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经科,

Email:lnw_301@163.com

体痴呆的识别对制定治疗方案十分重要,因为此类患者对镇静药和治疗锥体外系疾病的药物十分敏感,故临床医师应格外谨慎调整治疗药物。

近年来,另一种神经变性病性痴呆越来越受到普遍关注,即额颞叶变性(FTLD)。此类患者具有特征性的临床表现,即相当一部分患者早期表现出精神行为异常和人格退变,有较强的攻击性或社会秩序破坏性,故需早期诊断和寻求有效控制措施。额颞叶变性的高度异质性(heterogeneity)使其存在广泛的探索空间,在临床、神经影像学、神经病理学和遗传学方面进展迅速,但距离明确其异质性特质尚待时日,这是由于即使是基因突变所致的同一家族成员之间也存在表型差异。早在百余年前额颞叶变性刚被揭示时,即已发现其组织病理学并非有像阿尔茨海默病一样以神经原纤维缠结和老年斑为主的均质性改变,其组织病理学特征为神经元内Pick小体,仅存在于1/3患者,多数则为无组织学特征型(亦称微空泡型)。现有的神经病理学研究已经揭示,额颞叶变性涉及tau蛋白、TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)、肉瘤融合蛋白(FUS)和P62双肽蛋白的异常聚集,为探寻诊断生物学标记奠定了基础。由于额颞叶变性鲜与A β 异常沉积相关,因此PET显像有助于鉴别诊断和制定相应的治疗策略。在额颞叶变性的深入研究中,神经病理学仍将发挥重要的指导性作用。

神经变性病性痴呆是一组复杂的疾病群,神经病理学研究有助于我们认识此疾病群中的少见类型,丰富相关知识,拓展研究视野。

1987年,嗜银颗粒病(AGD)被首次报道,临床多见于晚发型老年期痴呆,无其他特征性临床表现,但组织病理学显示大脑皮质、边缘系统和下丘脑等部位大量梭形或“逗号”状嗜银颗粒分布,早期即累及内侧颞叶前部并向后部延伸。免疫组织化学染色证实,嗜银颗粒由过度磷酸化的tau蛋白异常聚集形成,故应隶属tau蛋白病。尽管这种病理现象亦见于阿尔茨海默病和进行性核上性麻痹,但确实存在单纯嗜银颗粒病病例,其嗜银颗粒分布和密度与痴呆程度相关。

神经原纤维缠结型老年期痴呆(senile dementia with tangles)是发生于高龄老年人群中的神经变性病性痴呆,多呈散发,与阿尔茨海默病较难鉴别,组织病理学以颞叶内侧大量神经原纤维缠结为特征,缺少或仅有少量老年斑,故也称仅有神

经原纤维缠结的痴呆(tangles-only dementia)。

进行性皮质下胶质增生症(PSG)是另一种值得重视的临床少见的神经变性病性痴呆,其临床表现与Pick病相似,如发病较早(50~60岁常见)、进行性额叶或颞叶功能障碍、明显的情感和人格改变。但其组织病理学改变突出表现为大脑灰白质交界区出现纤维型星形胶质细胞增生,以额叶、颞叶和岛叶最易受累,不具有阿尔茨海默病和Pick病的组织病理学特征。

无论是过去、现在还是未来,神经变性病性痴呆均是认知研究领域的重点,尽管神经影像学、分子生物学等技术的广泛应用使临床诊断水平大幅度提高,但神经病理学依然是绝大多数痴呆诊断的“金标准”,而且分子病理学在尸检中的应用为临床诊断、病因探讨提供了不可替代的疾病模型。

二、神经病理学是明确诊断多种导致痴呆疾病的工具

多种神经系统疾病均可导致痴呆。尽管脑血管病、肿瘤、感染、遗传代谢性疾病和脱髓鞘疾病等各有其诊断方法,但必要时仍需病理学明确诊断。

大多数血管性痴呆(VaD)患者经CT或MRI检查即可临床诊断,如多发腔隙性梗死性痴呆、Binswanger病、关键部位(丘脑、海马等)腔隙性梗死、分水岭梗死等,但是对于某些特殊类型的血管性痴呆患者,病理学检查可以提供明确诊断依据,如常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL),可行Notch3基因检测,亦可进行皮肤和周围神经组织活检,超微结构观察显示血管基底膜沉积特征性嗜银颗粒即可明确诊断。线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(MELAS)表现为反复脑卒中和认知功能减退,线粒体基因检测显示点突变是明确诊断的重要方法,肌肉组织活检显示特征性破碎红纤维(RRF)亦可提供佐证,超微结构观察可见线粒体形态异常和晶体状排列的线粒体包涵体^[4]。某些类型的肿瘤也可出现痴呆症状,甚至是唯一症状,神经影像学改变难以定性诊断,此时,脑组织活检是唯一的明确诊断方法,如大脑胶质瘤病、原发性中枢神经系统淋巴瘤等^[5]。

中枢神经系统感染一般根据血液和脑脊液病原或抗体检测可定性诊断,但某些病例仍需病理学检查方可明确诊断。如常见的结核性肉芽肿和结节病样肉芽肿病,病理学检查发现干酪样坏死和抗酸杆菌以资鉴别。感染性疾病应采用多种方法寻

找病原,此与治疗方案的确和预后密切相关^[6-8]。

脱髓鞘疾病是一大组主要累及脑白质的综合征,免疫介导是其主要原因,临床表现异质性较强,疾病转归也不尽一致。部分患者以痴呆为其主要临床表现,如多发性硬化(MS)、脱髓鞘假瘤、进行性多灶性白质脑病(PML)等^[9]。尽管神经影像学以及血清和脑脊液中的免疫指标检测可以定性诊断,但仍有病例需病理学检查明确。如脱髓鞘假瘤与肿瘤的鉴别诊断仍需脑组织活检^[10-11]。进行性多灶性白质脑病以进行性痴呆为主要表现,但迄今尚无临床血清学诊断方法,神经影像学特征性改变也不具有明确诊断意义,脑组织活检发现少突胶质细胞核内包涵体(INIs)、超微结构观察显示乳多空病毒颗粒即可明确诊断^[12]。

因此,在各种痴呆相关疾病中,神经病理学检查始终发挥不可替代的作用,临床仍需重视和推动神经病理学的发展。

三、我国神经病理学仍应继续全面发展

半个世纪以来,我国神经病理学有了长足进步,特别是随着一些先进病理学技术的广泛应用如免疫组织化学、分子病理学等,使神经病理学在某些疾病临床诊断和研究领域飞速发展,如神经肌肉病、神经系统肿瘤等,相比之下,神经病理学的重要组成部分——尸检率却大幅度下降,大大限制了我们对于一些神经系统疑难、复杂病例的认识,也大大减弱了我国在认知领域的研究力度和成果质量^[13]。

20世纪50~80年代早期,我国尸检病理学经历了一段繁荣时期,但至80年代后期特别是90年代后,尸检率大幅度下降^[14]。究其原因复杂多样,一方面,神经影像学或其他诊断技术的不断改进,越来越多的患者可以实现生前明确诊断,经尸检验证疾病诊断不再是主流,另一个不容忽视的原因是对尸检重视不够。在大量回顾性资料的基础上,总结经验、发现问题,验证和丰富各种临床和辅助诊断技术,不断提高对疾病的认识水平和寻求有效的治疗措施,尸检仍是不可替代的方法。

相信随着认知研究领域的不断深入,神经病理学对不同类型痴呆的认识,特别是对神经变性病性痴呆发病机制的揭示必将作出更多的贡献。

参 考 文 献

[1] Aho L, Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Systematic appraisal

using immunohistochemistry of brain pathology in aged and demented subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25:423-432.

- [2] Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129(Pt 11):2856-2866.
- [3] Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey - Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology*, 2004, 62:1984-1989.
- [4] Qi XK, Qian HR, Guo YP, Chen L, Wang XQ, Feng T. The studies on clinical manifestations, histopathology and imaging of MELAS. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2001, 34:231-233. [戚晓昆, 钱海蓉, 郭玉璞, 陈琳, 王湘庆, 冯涛. MELAS型线粒体脑肌病的临床、病理及影像学研究. *中华神经科杂志*, 2001, 34:231-233.]
- [5] Xu QZ, Lu DH. Diagnostic pathology atlas of central nervous system tumors. Beijing: Scientific and Technical Documentation Press, 2000: 217-250. [徐庆中, 卢德宏. 中枢神经系统肿瘤诊断病理图谱. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 217-250.]
- [6] Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67:1732-1735.
- [7] Guo YP, He Y, Wang JM. Hereditary motor and sensory peripheral neuropathy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1992, 25:261-263. [郭玉璞, 何毅, 王建国. 遗传运动感觉性周围神经病. *中华神经精神科杂志*, 1992, 25:261-263.]
- [8] Xu QZ. Clinicopathological analysis of brain tumors in elderly patients over 60 years old. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 1982, 27:267. [徐庆中. 60岁以上老年人颅脑肿瘤的临床病理分析. *中华内科杂志*, 1982, 27:267.]
- [9] Rao ML, Liu DS, Lin SH. Clinical and pathological data analysis of 10 cases of concentric sclerosis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1983, 16:299-302. [饶明俐, 刘多三, 林世和. 同心圆性硬化十例临床病理资料分析. *中华神经精神科杂志*, 1983, 16:299-302.]
- [10] Kiriya T, Kataoka H, Taoka T, Tonomura Y, Terashima M, Morikawa M, Tanizawa E, Kawahara M, Furiya Y, Sugie K, Kichikawa K, Ueno S. Characteristic neuroimaging in patients with tumefactive demyelinating lesions exceeding 30 mm. *J Neuroimaging*, 2011, 21:E69-77.
- [11] Siffrin V, Müller-Forell W, von Pein H, Zipp F. How to treat tumefactive demyelinating disease? *Mult Scler*, 2014, 20:631-633.
- [12] Prineas JW, Mcdomald WI. Demyelinating diseases//Graham DI, Lontos PL. Greenfield's neuropathology. 7th ed. London: Arnold, 2002: 471.
- [13] Yan CZ, Li DN, Liu SP, Wu JL, Guo B, Zhang YP. A clinical and pathological study of 3 cases of inclusion body myositis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1998, 31:40-42. [焉传祝, 李大年, 刘淑萍, 吴金玲, 郭斌, 张雅萍. 三例包涵体肌炎的临床与病理特点. *中华神经科杂志*, 1998, 31:40-42.]
- [14] Zhu MW, Wang LN, Lu DH. Developments and achievements of the clinical neuropathology in China from 1995 to 2009: based on survey of literatures related pathology published in Chinese Journal of Neurology. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*. 2013, 46:414-418. [朱明伟, 王鲁宁, 卢德宏. 由中华神经科杂志相关文献总结中国内地临床神经病理的发展与成就. *中华神经科杂志*, 2013, 46:414-418.]

(收稿日期: 2015-06-26)