

多系统萎缩与认知功能障碍

郎森阳

【摘要】 随着多系统萎缩患者生存时间的延长,除自主神经功能障碍、锥体外系症状和小脑共济失调外,还可出现认知功能障碍表现,严重者甚至达痴呆诊断标准。本文就多系统萎缩认知功能障碍国内外研究进展进行简要综述。

【关键词】 多系统萎缩; 认知障碍; 综述

Multiple system atrophy and cognitive dysfunction

LANG Sen-yang

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China (Email: langsy@263.net)

【Abstract】 As the survival of patients with multiple system atrophy (MSA) is prolonged, patients may present cognitive dysfunction or even dementia in addition to autonomic dysfunction, damage of extrapyramidal system and cerebellar ataxia. This article made a brief summary on the research progress of MSA combined with cognitive dysfunction reported at home and abroad.

【Key words】 Multiple system atrophy; Cognition disorders; Review

自 1969 年 Graham 等首次提出“多系统萎缩 (MSA)”概念以来^[1],越来越多的尸检病理学研究证实其为一种成年发病的、散发的、迅速进展的以运动障碍为主的神经变性病,50 岁以上人群患病率为 3/10 万。临床较为常见的类型是以帕金森综合征为主要表现的 MSA-P 型和以小脑共济失调为主要表现的 MSA-C 型。病程中可伴不同程度自主神经功能障碍、膀胱功能障碍和皮质脊髓功能障碍等^[2]。近年研究显示,随着多系统萎缩患者生存期的逐渐延长,部分患者在病程中可出现不同程度认知和行为异常,如额叶执行功能障碍、抑郁和焦虑症状、疼痛、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)、打鼾、喘鸣等,部分患者符合轻度认知损害(MCI)诊断标准,部分病情严重患者可达痴呆诊断标准。因此,认知功能障碍研究受到临床神经心理学家的广泛重视^[3]。

一、多系统萎缩病程中出现的认知功能障碍

国内外病例报告和为数不多的尸检资料显示,多系统萎缩患者生存时间为 6~10 年,最长达 17~18 年^[4]。Wenning 等^[5]对欧洲 15 所多系统萎缩研究

中心 141 例平均年龄(56.2±8.4)岁的患者进行 2 年随访研究,结果显示其中位生存时间为 9.8 年。Low 等^[6]报告的美国 12 所多系统萎缩研究中心 175 例平均年龄(63.4±8.6)岁患者的中位生存时间 9.8 年。国内张旭等^[7]对 43 例平均年龄(55.0±8.1)岁的多系统萎缩患者随访 1~9 年,结果显示其中位生存时间为 7.4 年。上述研究提示存在严重自主神经功能障碍的多系统萎缩患者预后较差。

O'Sullivan 等^[8]的研究显示,多系统萎缩患者自明确诊断至出现明显的认知功能障碍约经历 7 年时间。Brown 等^[9]发现,约 50% 生存 8 年以上的多系统萎缩患者存在明显的认知功能障碍症状,其中 26% 符合简易智能状态检查量表(MMSE)痴呆诊断标准,表现为词语学习即刻和延迟再认障碍,20% 存在额叶损害症状,8%~10% 存在失用。Siri 等^[10]认为,约 40% 的 MSA-P 型患者存在以额叶执行功能障碍为主的认知损害,66% 存在记忆功能障碍。Stankovic 等^[3]代表国际运动障碍学会(MDS)多系统萎缩研究协作组于 2014 年强调,应重视神经心理学测验作用,这是由于约 1/3 的多系统萎缩患者存在认知损害,特别是额叶执行功能之注意力缺陷和工作记忆能力下降。国内李丽萍等^[11]曾报告 1 例以认知功能障碍为首发症状的多系统萎缩患者。何振

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.06.003

作者单位: 100853 北京,解放军总医院神经内科,

Email: langsy@263.net

巍和张朝东^[12]采用 MMSE 量表评价 19 例多系统萎缩患者认知功能, 2 例(2/19)达痴呆诊断标准, 5 例(5/19)符合轻度认知损害诊断标准。杜文津等^[13]对 2001-2010 年国内学者发表的多系统萎缩相关文献进行总结与分析, 共计纳入 237 例多系统萎缩患者, 20 例(8.44%)存在认知功能障碍; 63 例 MSA-P 型患者中 6 例(9.52%)出现智力减退, 174 例 MSA-C 型患者中 14 例(8.05%)出现智力减退。张旭等^[14]报告 34 例多系统萎缩患者, 病程 2.4~3.5 年, 其 MMSE 评分与正常对照者无明显差异, 蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分低于正常对照者($P < 0.05$), 画钟测验(CDT)、图形符号转换测验(GSST)、连线测验(TMT)、词语流畅性测验(VFT)和 Stroop 色词测验(SCWT)等额叶执行功能测验评分均低于正常对照者($P < 0.05$), 提示即使多系统萎缩发病 5 年内即可出现明显的认知功能障碍。

二、多系统萎缩诊断标准尚未包括认知功能障碍

Gilman 等^[2]于 2008 年修订的多系统萎缩国际共识临床诊断标准强调 4 组临床特征, 即自主神经功能障碍或排尿障碍、帕金森样症状、小脑共济失调和锥体束征, 并采用可能(possible)、很可能(probable)和尸检确诊(definite, requiring autopsy confirmation)共 3 个等级诊断标准, 同时强调发病年龄 > 30 岁。然而, 支持诊断中并未包括认知功能障碍, 而不支持诊断中包括痴呆[参照美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)]。Iodice 等^[15]报告梅奥诊所(Mayo Clinic)诊断并经尸体解剖证实的 29 例多系统萎缩患者, 发病年龄(57.0 ± 8.1)岁, 生存时间(6.5 ± 3.3)年, 其中 MSA-P 型 18 例、MSA-C 型 8 例、仅自主神经功能障碍 2 例, 临床症状依次为膀胱功能障碍占 89%、直立性低血压(OH)占 75%、性功能下降占 64%、快速眼动睡眠期行为障碍占 54%、泌汗异常占 40%、打鼾占 37%, 但未显示存在认知功能障碍患者。Koga 等^[16]对 134 例多系统萎缩患者进行尸检, 结果显示, 仅 83 例(61.94%)符合多系统萎缩病理学诊断标准, 余 51 例误诊患者病理学结果证实为路易体痴呆(DLB)19 例(37.25%)、进行性核上性麻痹(PSP)15 例(29.41%)、帕金森病 8 例(15.69%), 提示上述 3 种神经变性病的临床表现均与多系统萎缩存在一定相似性。他们比较上述 4 组患者运动症状和非运动症状, 发现仅认知功能障碍和幻视差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$): 多系统萎

缩、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、帕金森病患者认知功能障碍发生率分别为 37%、89%、64% 和 71%, 幻视发生率分别为 13%、56%、29% 和 57%; 以上结果提示, 如果临床医师仅从生前是否存在认知损害症状方面难以鉴别路易体痴呆、进行性核上性麻痹和帕金森病, 仅从是否存在幻视症状方面亦无法区别路易体痴呆和帕金森病。同时比较上述 4 组患者神经系统体征, 发现仅 3 种体征差异具有统计学意义: (1) 共济失调, 多系统萎缩、路易体痴呆、进行性核上性麻痹、帕金森病患者发生率分别为 48%、6%、43% 和 29%。(2) 锥体束征, 4 组患者发生率分别为 41%、12%、14% 和 14%。(3) 垂直注视麻痹, 普遍认为垂直注视麻痹是进行性核上性麻痹的诊断标准, 本组约 57% 进行性核上性麻痹患者出现垂直注视麻痹, 亦有约 14% 的多系统萎缩和 22% 的路易体痴呆患者出现该体征, 而帕金森病患者无一例出现该体征。因此, 对于表现为帕金森综合征的患者, 仅根据认知功能障碍或幻视难以鉴别多系统萎缩、路易体痴呆、进行性核上性麻痹和帕金森病; 而仅根据垂直注视麻痹诊断进行性核上性麻痹, 亦可能出现误诊或漏诊。国外文献报道的多系统萎缩尸检正确率为 29%~86%, 经尸检证实的轻度、中度和重度认知损害分别占 22%、2% 和 0.5%^[3,17], 明显低于临床诊断的比例, 因此, 尚待进一步积累更多的尸检病例或进行 Meta 分析。

三、MSA-P 型与 MSA-C 型认知功能障碍的异同

Köllensperger 等^[18]报告 10 个欧洲国家 19 所多系统萎缩研究中心 2001-2005 年注册登记的 437 例患者, 平均发病年龄为 57.8 岁, 病程为 5.8 年, 其中 MSA-P 型 297 例(67.96%), MSA-C 型 140 例(32.04%), 根据诊断等级可能多系统萎缩 315 例(72.08%)、很可能多系统萎缩 122 例(27.92%)。Roncovic 等^[19]回顾分析来自美国的 100 例多系统萎缩患者的临床资料, 平均发病年龄为(56.0 ± 9.0)岁, 其中 MSA-P 型 60 例(60%), 平均生存时间(9.0 ± 4.0)年, 52% 患者 MRI 显示壳核异常改变; MSA-C 型 40 例(40%), 平均生存时间为(8.0 ± 3.0)年, 71% 患者 MRI 可见明显脑干和小脑萎缩, 表明发病年龄 < 55 岁患者生存时间更长。与来自欧洲和北美洲的研究存在显著差异的是, Yabe 等^[20]报告 142 例日本很可能多系统萎缩患者, MSA-P 型 23 例(16.20%)、MSA-C 型 119 例(83.80%); 国内杨斯柳等^[21]报告 143 例多系统萎缩患者, 其中 MSA-P 型 39 例

(27.27%), MSA-C 型 93 例 (65.03%); 杜文津等^[13]总结国内 10 年文献共 237 例多系统萎缩患者, 其中 MSA-P 型 63 例 (26.58%), MSA-C 型 174 例 (73.42%)。

Kawai 等^[22]比较来自日本的 14 例 MSA-P 型患者与 21 例 MSA-C 型患者认知功能, 结果显示, 两种类型患者均存在视空间能力、言语流畅性和执行功能障碍, SPECT 扫描可见前额叶血流灌注明显下降, 且组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Hong 等^[23]采用 MMSE 量表评价 26 例平均年龄 (57.3 ± 7.5) 岁的韩国 MSA-C 型患者认知功能, MMSE 评分明显低于正常对照者, 其中 37.7% 符合轻度认知损害诊断标准; 90% 出现视空间能力障碍、70% 词语和视觉记忆减退、60% 额叶执行功能障碍、50% 注意力下降。2015 年, Kawahara 等^[24]比较来自日本的 8 例 MSA-P 型患者、25 例 MSA-C 型患者和 14 例小脑皮质萎缩患者的认知功能, 结果显示, MSA-C 型患者 MMSE 和 MoCA 评分低于 MSA-P 型和小脑皮质萎缩患者 (均 $P < 0.05$)。由于现有的病例对照研究样本量较小, 纳入的多系统萎缩各亚型患者亦受种族、文化和受教育程度等的影响, 因此尚待更大样本量的研究进一步比较 MSA-P 型与 MSA-C 型患者的认知功能。

四、多系统萎缩患者认知功能的评价

1. 生物学标志物检测 研究显示, 导致认知功能障碍的神经变性病如多系统萎缩、路易体痴呆和帕金森病均与 α -突触核蛋白 (α -Syn) 在脑组织少突胶质细胞内沉积形成包涵体 (GCI) 密切相关^[3]。Ubhi 等^[25]研究发现, 多系统萎缩患者少突胶质细胞内沉积的 α -Syn 含量高于路易体痴呆和帕金森病患者, 且具有可溶性; 而后两种疾病患者沉积的 α -Syn 含量较少, 且多为不可溶性。Magdalinou 等^[26]对多系统萎缩患者脑脊液生物学标志物筛查结果进行 Meta 分析, 共纳入 7 篇文献计 200 例患者, 其中, 多系统萎缩患者脑脊液 α -Syn 水平较正常对照者下降 5 篇, 与帕金森病患者无明显差异 2 篇。Nakamura 等^[27]对 14 例多系统萎缩患者的周围神经进行检查, 结果显示, 12 例患者施万细胞内可见磷酸化 α -Syn 沉积。上述研究为早期发现和研究 α -Syn 在多系统萎缩患者中枢神经系统和周围神经系统的沉积开辟新的途径。

2. 神经心理学测验 神经内科医师面对门诊或住院治疗的可能或很可能多系统萎缩患者, 推荐首

选 MMSE 和 MoCA 量表进行初筛, 以明确是否存在轻度认知损害或痴呆。在有条件的情况下, 建议由神经心理科医师进行言语功能、视空间能力和额叶执行功能测验, 同时进行抑郁和焦虑情绪评价, 有助于对多系统萎缩患者认知功能障碍进行早期诊断和及时处理, 以提高长期生存患者的生活质量。

五、小结

在多系统萎缩患者的病程中, 随着生存时间的延长, 可以出现轻度和中度认知损害, 越来越受到临床研究者们的重视。建议对门诊和住院治疗的各种亚型多系统萎缩患者定期进行运动功能和认知功能检测, 早期识别和对症处理, 以提高长期生存患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Quinn N. Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52 (Suppl):78-89.
- [2] Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008, 71:670-676.
- [3] Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, Burn DJ, Holton JL, Kaufmann H, Kostic VS, Ling H, Meissner WG, Poewe W, Sennic M, Seppi K, Takeda A, Weintraub D, Wenning GK; Movement Disorders Society MSA (MODIMS) Study Group. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODIMS) Study Group. *Mov Disord*, 2014, 29:857-867.
- [4] Petrovic IN, Ling H, Asi Y, Ahmed Z, Kukkle PL, Hazrati LN, Lang AE, Revesz T, Holton JL, Lees AJ. Multiple system atrophy - parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord*, 2012, 27:1186-1190.
- [5] Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12:264-274.
- [6] Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, Tanner CM, Gilman S, Marshall FJ, Wooten F, Racette B, Chelimsky T, Singer W, Sletten DM, Sandroni P, Mandrekar J. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2015, 14:710-719.
- [7] Zhang X, Wang XQ, Yu SY. Follow-up study on 43 cases of multiple system atrophy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2014, 53:563-564. [张旭, 王湘庆, 于生元. 43 例多系统萎缩患者随访分析. *中华内科杂志*, 2014, 53:563-564.]
- [8] O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L,

- Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*, 2008, 131:1362-1372.
- [9] Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, Bak T, Uttner I, Dubois B, Agid Y, Ludolph A, Bensimon G, Payan C, Leigh NP; NNIPPS Study Group. Cognitive impairment in patients with multiple system and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2010, 133:2382-2393.
- [10] Siri C, Duerr S, Canesi M, Delazer M, Esselink R, Bloem BR, Gurevich T, Balas M, Giladi N, Santacruz P, Marti F, Tolosa E, Rubino A, Meco G, Poewe W, Pezzoli G, Wenning G, Antonini A. A cross-sectional multicenter study of cognitive and behavioural features in multiple system atrophy patients of the parkinsonian and cerebellar type. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120:613-618.
- [11] Li LP, Qi XK, Liu JG. Multiple system atrophy with cognitive dysfunction as initial symptom: one case report. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2008, 47:83.[李丽萍, 戚晓昆, 刘建国. 以认知功能障碍为首发症状的多系统萎缩一例. *中华内科杂志*, 2008, 47: 83.]
- [12] He ZW, Zhang CD. Clinical research on multiple system atrophy combined with cognitive dysfunction. *Zhongguo Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 39:238-239.[何振巍, 张朝东. 多系统萎缩合并认知功能障碍患者的临床研究. *中国医科大学学报*, 2010, 39:238-239.]
- [13] Du WJ, Chen JW, Li HJ. Retrospective analysis of 237 cases with multiple system atrophy. *Zhonghua Bao Jian Yi Xue Za Zhi*, 2011, 13:307-311.[杜文津, 陈晋文, 李华军. 多系统萎缩 237 例临床资料分析. *中华保健医学杂志*, 2011, 13:307-311.]
- [14] Zhang X, Wang XQ, Yu SY. Clinical features of cognitive dysfunction and its related factors in patients with multiple system atrophy. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2014, 14:1605-1608.[张旭, 王湘庆, 于生元. 多系统萎缩患者认知功能障碍的临床特点及相关因素研究. *中国全科医学*, 2014, 14:1605-1608.]
- [15] Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, Sandroni P, Fealey RD, Parisi JE, Matsumoto JY, Benarroch EE, Kimpinski K, Singer W, Gehrking TL, Gehrking JA, Sletten DM, Schmeichel AM, Bower JH, Gilman S, Figueroa J, Low PA. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:453-459.
- [16] Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology*, 2015, 85:404-412.
- [17] Fanciulli A, Wenning GK. Multiple system atrophy. *N Engl J Med*, 2015, 372:249-263.
- [18] Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Yekhlef F, Tison F, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Bozi M, Quinn N, Schrag A, Mathias CJ, Fowler C, Nilsson CF, Widner H, Schimke N, Oertel W, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, Barone P, Djaldetti R, Colosimo C, Meco G, Gonzalez-Mandly A, Berciano J, Gurevich T, Giladi N, Galitzky M, Rascol O, Kamm C, Gasser T, Siebert U, Poewe W, Wenning GK; EMSA-SG. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*, 2010, 25:2604-2612.
- [19] Roncevic D, Palma JA, Martinez J, Goulding N, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival. *J Neural Transm*, 2014, 121:507-512.
- [20] Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci*, 2006, 249:115-121.
- [21] Yang SL, Gu WH, Wang GX. Clinical and neuroimaging features of 143 patients with multiple system atrophy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2009, 42:656-659.[杨斯柳, 顾卫红, 王国相. 多系统萎缩患者 143 例临床和影像学特征分析. *中华神经科杂志*, 2009, 42:656-659.]
- [22] Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, Kato K, Fukatsu H, Naganawa S, Kato T, Ito K, Sobue G. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology*, 2008, 70:1390-1396.
- [23] Hong HJ, Song SK, Lee PH, Sohn YH, Lee JE. Cognitive impairments in multiple system atrophy of the cerebellar type. *J Mov Disord*, 2011, 4:41-45.
- [24] Kawahara Y, Ikeda Y, Deguchi K, Kurata T, Hishikawa N, Sato K, Kono S, Yunoki T, Omote Y, Yamashita T, Abe K. Simultaneous assessment of cognitive and affective functions in multiple system atrophy and cortical cerebellar atrophy in relation to computerized touch-panel screening tests. *J Neurol Sci*, 2015, 351:24-30.
- [25] Ubhi K, Low P, Masliah E. Multiple system atrophy: a clinical and neuropathological perspective. *Trends Neurosci*, 2011, 34: 581-590.
- [26] Magdalino N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:1065-1075.
- [27] Nakamura K, Mori F, Kon T, Tanji K, Miki Y, Tomiyama M, Kurotaki H, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Yamada M, Wakabayashi K. Filamentous aggregations of phosphorylated α -synuclein in Schwann cells (Schwann cell cytoplasmic inclusions) in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3:3-9.

(收稿日期:2016-04-14)

本期广告目次

- 达贝(天津药物研究院药业
有限责任公司) 封二
- 醒脑静(江西济民可信医药有限公司) 对封三
- 和信(海南中和药业有限公司) 封三
- 恩必普(石药集团恩必普药业有限公司) 封四