

# 对帕金森病痴呆与路易体痴呆鉴别诊断 “一年规则”之争的思考

李淑华 李凯 陈海波

【关键词】 帕金森病； 痴呆； Lewy 体病； 综述

【Key words】 Parkinson disease; Dementia; Lewy body disease; Review

## The thinking on controversy of "1-year rule" for differential diagnosis between Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies

LI Shu-hua, LI Kai, CHEN Hai-bo

Department of Neurology, Beijing Hospital; National Center of Gerontology, Beijing 100730, China

Corresponding author: CHEN Hai-bo (Email: chenhbneuro@263.net)

This study was supported by Capital Health Development Scientific Research Fund (No. 2011-4011-01).

传统观点认为,帕金森病痴呆(PDD)多见于疾病进展期,病程 10 年以上的帕金森病(PD)患者极易出现帕金森病痴呆<sup>[1]</sup>。路易体痴呆(DLB)通常先出现认知功能障碍,而后再出现锥体外系症状。二者临床表现具有相似性,部分帕金森病患者发病后短时间内即出现痴呆,难以与路易体痴呆相鉴别。为区分二者,1992 年英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准将早期出现严重痴呆作为排除标准<sup>[2]</sup>;2007 年国际运动障碍学会(MDS)公布的帕金森病痴呆临床诊断标准指出,在帕金森病诊断基础上,以 1 年后隐匿出现缓慢进展的认知功能障碍且影响日常生活活动能力作为诊断帕金森病痴呆的必备条件<sup>[3-4]</sup>。而路易体痴呆诊断标准并未对认知功能障碍与运动症状之间时间间隔作出界定<sup>[5-6]</sup>。尽管以 1 年作为时间分界值并无足够依据且倍受争议,但一直以来,对帕金森病痴呆和路易体痴呆的鉴别诊断均采用“一年规则(1-year rule)”,即出现帕金森综合征 1 年后发生痴呆,诊断为帕金森病痴呆;反之,若以痴呆为首发症状或以帕金森综合征为首发症状且 1 年内发生痴呆,则诊断为路易体痴呆。

近年来,帕金森病领域取得突破性研究进展<sup>[7]</sup>,鉴于此,2014 年国际运动障碍学会在 *Mov Disord* 发表风向标文章《到重新定义帕金森病的时候了? 国际运动障碍学会工作组关于帕金森病定义的介绍性声明》,对帕金森病痴呆与路易体痴呆鉴别诊断的“一年规则”提出质疑<sup>[8]</sup>。2015 年,国际运动障碍学会发表帕金森病临床诊断标准,明确废除“一年规则”,提出无论患者是否符合路易体痴呆诊断标准,无论何时出现痴呆,只要符合帕金森病诊断标准,即可明确诊断为帕金森病;由于帕金森病痴呆以皮质下痴呆为主,故行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)是帕金森病的排除标准<sup>[9]</sup>。该诊断标准的提出,是基于近 20 年帕金森病基础与临床研究所取得的进展,对其规范化诊断意义重大,在帕金森病诊断方面具有里程碑性意义。

关于废除帕金森病痴呆与路易体痴呆鉴别诊断的“一年规则”,在医学界尤其是路易体痴呆领域引起强烈反响。2016 年,路易体痴呆学会(LBDA)科学顾问委员会在 *Mov Disord* 发表观点《反对帕金森病定义的修订》,认为尽管“一年规则”不是帕金森病痴呆与路易体痴呆的最佳鉴别诊断方法,但仍有助于临床和科研工作,废除“一年规则”证据不够、时机尚不成熟<sup>[10]</sup>。随后,国际运动障碍学会也在 *Mov Disord* 发表观点《取消一年规则:多少证据是足够的?》,作出回应<sup>[11]</sup>。两篇文章分别罗列证据,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.001

基金项目:首都卫生发展科研专项资助项目(项目编号:2011-4011-01)

作者单位:100730 北京医院神经内科 国家老年医学中心

通讯作者:陈海波(Email:chenhbneuro@263.net)

就“一年规则”的废除或保留各抒己见。纵观国际运动障碍学会与路易体痴呆学会辩论激烈的数篇文章,我们有以下几方面收获。

### 一、路易体痴呆学会与国际运动障碍学会的共识

路易体痴呆学会与国际运动障碍学会共同认为:(1)路易体痴呆与帕金森病痴呆在临床、影像学 and 病理学表现方面存在较多重叠。(2)“一年规则”并不是二者鉴别诊断的最佳方法。(3)就目前的证据级别而言,典型路易体痴呆和典型帕金森病仍是两种独立的疾病实体。

### 二、路易体痴呆学会与国际运动障碍学会的不同观点

路易体痴呆学会与国际运动障碍学会的分歧主要集中于既符合路易体痴呆诊断标准、又符合帕金森病诊断标准的小部分患者的诊断。

病理生理学与遗传学方面,路易体痴呆学会认为,路易体痴呆患者脑组织 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积显著高于帕金森病患者,提示二者存在关键性不同;尽管快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)是帕金森病和路易体痴呆的前驱期且可以提高路易体痴呆的诊断准确性,但不足以证实其进展至帕金森病痴呆和路易体痴呆的模式无明显差异;二者存在不同的基因突变。国际运动障碍学会则认为,尽管横断面研究证实帕金森病患者脑组织A $\beta$ 水平较低,但采用<sup>11</sup>C-匹兹堡复合物B(<sup>11</sup>C-PIB)PET进行的前瞻性研究显示,A $\beta$ 每升高1个单位,帕金森病患者新发认知功能障碍的风险增加9倍,且帕金森病进展至帕金森病痴呆是 $\alpha$ -突触核蛋白病和A $\beta$ 沉积共同作用的结果;除快速眼动睡眠期行为障碍作为前驱期症状外,79例无神经变性病的体位性低血压患者经长期随访,20例(25.32%)进展为神经变性病[包括12例帕金森病、5例路易体痴呆、3例多系统萎缩(MSA)],提示 $\alpha$ -突触核蛋白不同亚型的前驱期是相似的;基因仅能用于疾病分型,如快速眼动睡眠期行为障碍与葡萄糖苷脂酶(*GBA*)基因突变相关,但不能用于疾病诊断,也不能根据基因的不同而排除诊断。此外, $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)和*GBA*基因均不增加阿尔茨海默病、额颞叶痴呆(FTD)、进行性核上性麻痹(PSP)和运动神经元病(MND)的风险,提示这些基因具有预测路易体痴呆的作用,从而证实路易体痴呆与帕金森病是同一疾病的不同亚型。由此可见,在影像学、前驱期方面国际运动障碍学

会掌握更多的前瞻性研究证据,支持路易体痴呆与帕金森病在上述两方面具有高度相似性;而作为异质性较高且以散发病例为主的疾病,确实不能以基因的不同来排除帕金森病的诊断。

疾病进程方面,路易体痴呆学会认为,帕金森病进展至帕金森病痴呆约需6年以上时间,而路易体痴呆出现帕金森症(parkinsonism)约需2年时间;而且,对于某些临床和病理表现均符合路易体痴呆诊断标准的患者,可不出现帕金森症,因此,应重视路易体痴呆与阿尔茨海默病的鉴别诊断,而将路易体痴呆归于帕金森病的框架内是不合理的。国际运动障碍学会则认为,疾病的定义决定疾病的鉴别诊断,以痴呆为突出表现的路易体痴呆应注意与阿尔茨海默病相鉴别,但这仅是路易体痴呆的一个亚型;另一部分路易体痴呆患者可能存在帕金森症,而帕金森病痴呆具有路易体痴呆的典型临床表现。因此,如果将路易体痴呆局限于某一亚型,则不能覆盖疾病全貌。新诊断的帕金森病患者轻度认知损害(MCI)发生率高于对照组[24.35%(28/115)对4.29%(3/70), $P=0.000$ ]<sup>[12]</sup>。早期帕金森病患者轻度认知损害发生率为35.85%(57/159),帕金森病痴呆发生率为8.18%(13/159)<sup>[13-14]</sup>。对新诊断的帕金森病患者进行随访研究,发现新发轻度认知损害患者均于5年内进展为帕金森病痴呆<sup>[15]</sup>。此外,帕金森病病程中普遍存在认知功能障碍,且随着时间推进,其进展为帕金森病痴呆的风险相对恒定,即病程第1~2年进展为帕金森病痴呆的风险与病程第11~12年相同<sup>[16]</sup>。国际运动障碍学会公布的帕金森病临床诊断标准并未将路易体痴呆归于帕金森病的框架内,而是强调在诊断路易体痴呆时应考虑是否符合帕金森病诊断标准。对新发帕金森病轻度认知损害的研究、帕金森病进展为帕金森病痴呆的风险相对恒定、帕金森病病程中普遍存在认知功能障碍,均提示“一年规则”的不合理性。国际运动障碍学会工作组也指出,在目前的认识水平上,典型路易体痴呆与典型帕金森病仍是两种独立的疾病实体,不能将一种疾病归于另一种疾病的框架内。

对于既符合路易体痴呆诊断标准、又符合帕金森病诊断标准的小部分患者,国际运动障碍学会建议取消“一年规则”而采用帕金森病-路易体痴呆(PD-DLB)亚型的诊断;而路易体痴呆学会则认为这有可能影响二者的鉴别诊断。尽管“一年规则”有

些武断,需要修改,但对其进行修改应在基因和病理生理学机制研究更加深入的基础上。对于帕金森综合征或痴呆等神经变性病而言,确定疾病发生的精确时间非常困难,因此,国际运动障碍学会假设的帕金森病发病后 10 个月出现痴呆的现象在临床实践中较为少见,不足以支持对诊断标准进行修订。正如路易体痴呆学会所言,神经变性病常起病隐匿,难以精确描述运动障碍或认知功能障碍出现的时间,故在临床诊断与治疗中,“一年规则”同样也难以实现。假设帕金森病发病后 10 或 14 个月内出现痴呆,根据“一年规则”,前者诊断为路易体痴呆、后者诊断为帕金森病痴呆,而实际上患者病情进展或辅助检查结果并无明显差异,因此,“一年规则”并不能真实反映疾病本质。对于此部分既符合路易体痴呆诊断标准、又符合帕金森病痴呆诊断标准的特殊患者,采用 1 个亚型命名,可能混淆临床医师的诊断与治疗思路。因此,尚待进行大量基于病理学和功能影像学的研究以提供支持。

诊断标准的实用性方面,路易体痴呆学会认为,诊断标准应简明、高效且广泛应用,而国际运动障碍学会制定的帕金森病临床诊断标准在不同医疗中心之间可能具有较高的变异性,且无助于患者及其家属了解病情进展。国际运动障碍学会则认为,新的诊断标准并不复杂,且应给患者及其家属提供最准确的诊断。“一年规则”往往误导患病率的计算,造成不同领域之间进行合作研究困难,影响帕金森病痴呆患者在路易体痴呆临床研究中的受益。双方论点均不无道理。与英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准相比,国际运动障碍学会制定的帕金森病临床诊断标准,其纳入和支持标准更精简,可操作性和实用性均有所提高,但绝对排除标准和警示征象(red flags)数目较多。在信息化时代的今天,患者常具备更高的人文素养和疾病知识,在进行临床诊断与治疗时,具有更高敏感性和特异性的诊断标准可行性更佳,能够增加患者依从性,有利于临床诊断与治疗。

回顾近 20 年帕金森病各领域的研究进展,包括  $\alpha$ -Syn 在帕金森病和路易体痴呆中地位的确立、帕金森病黑质以外病理改变的提出、帕金森病痴呆和认知功能障碍的普遍性、帕金森病和路易体痴呆非运动症状(NMS)的研究和二者前驱期的研究等均取得突破性进展,这些成果足以修订帕金森病诊断标准,但新的诊断标准确实存在值得商榷之处,所谓

帕金森病-路易体痴呆亚型究竟是帕金森病还是路易体痴呆,亦或是二者相互重叠的一种状态,尚待进一步的病因学、病理学和病理生理学机制的研究。这些研究成果将作为帕金森病诊断的新证据,用于下一步诊断标准的修订,有助于临床医师更加接近疾病本质。

真理不惧怕争论。在科学发展的进程中,辩论和观点不同的情况一直存在,正是这种辩论和观点的不同进一步促进科学的发展、认识的进步。科学争论可以带来更多的思考,为基础与临床研究开拓新思路。路易体痴呆学会与国际运动障碍学会关于帕金森病诊断标准的争论,有助于提高医学界对路易体痴呆和帕金森病的认识,促进相关科研的发展、深化疾病机制的探讨、推动疾病修饰治疗的研发,从而最终使广大患者获益。

#### 参 考 文 献

- [1] Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005, 20:1255-1263.
- [2] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis in idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:181-184.
- [3] Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22:1689-1707.
- [4] Chen HB. Cognitive impairments in Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:500-503. [陈海波. 帕金森病认知障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:500-503.]
- [5] McKeith IG, Galasko D, Kossaka 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.
- [6] McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis*, 2006, 9(3 Suppl):417-423.
- [7] Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [8] Berg D, Postuma RB, Bliem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. Time to redefine PD: introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2014, 29:454-462.

- [9] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30:1591-1599.
- [10] Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, Ferman TJ, Galasko DR, Galvin JE, Goldman JG, Growdon JH, Hurtig HI, Kaufer DI, Kantarci K, Leverenz JB, Lippa CF, Lopez OL, McKeith IG, Singleton AB, Taylor A, Tsuang D, Weintraub D, Zabetian CP. Arguing against the proposed definition changes of PD. *Mov Disord*, 2016, 31:1619-1622.
- [11] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. Abolishing the 1-year rule: how much evidence will be enough? *Mov Disord*, 2016, 31:1623-1627.
- [12] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 65:1239-1245.
- [13] Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK: the CamPaGN study. *Brain*, 2004, 127(Pt 3):550-560.
- [14] Li SH, Chen HB. Mild cognitive impairments in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 16: 319-323.[李淑华, 陈海波. 帕金森病轻度认知损害. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16:319-323.]
- [15] Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, Morley JF, Chahine LM, Dahodwala N, Akhtar RS, Siderowf A, Trojanowski JQ, Weintraub D. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 2015, 85:1276-1282.
- [16] Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, Lashley T, Kallis C, Williams DR, de Silva R, Lees AJ, Revesz T. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? *Brain*, 2011, 134(Pt 5):1493-1505.

(收稿日期:2016-12-30)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- $\gamma$ -氨基丁酸  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)
- 白细胞共同抗原 leukocyte common antigen(LCA)
- 背外侧前额叶皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 搏动指数 pulsatility index(PI)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 彩色多普勒超声 color Doppler ultrasonography(CDUS)
- 持续气道正压通气  
continuous positive airway pressure(CPAP)
- 重复经颅磁刺激  
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 词语流畅性测验 Verbal Fluency Test(VFT)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
- 低级别胶质瘤 low-grade gliomas(LGGs)
- $\beta$ -淀粉样蛋白 amyloid  $\beta$ -protein(A $\beta$ )
- 动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO<sub>2</sub>)
- 动态磁敏感增强灌注成像  
dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI  
(DSC-MRI)
- 动态对比增强 MRI  
dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI)
- 多巴胺转运体 dopamine transport(DAT)
- 多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia(DRD)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非运动症状 non-motor symptom(NMS)
- 非运动症状问卷  
Non-Motor Symptoms Questionnaire(NMSQuest)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic neurological syndrome(PNS)
- 富亮氨酸重复序列激酶 2  
leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- 腹侧被盖区 ventral tegmental area(VTA)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)  
[Wilson病 Wilson's disease(WD)]
- 高级别胶质瘤 high-grade gliomas(HGGs)
- 高效液相色谱 high pressure liquid chromatography(HPLC)
- 工具性日常生活活动能力量表  
Instrumental Activities of Daily Living(IADL)
- 寡克隆区带 oligoclonal band(OB)
- 灌注成像 perfusion-weighted imaging(PWI)
- 广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin(PCK)
- 国际肌张力障碍医学研究基金会  
Dystonia Medical Research Foundation(DMRF)
- 国际运动障碍学会  
International Parkinson and Movement Disorder Society  
(MDS)
- 汉密尔顿抑郁量表  
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 亨廷顿病 Huntington's disease(HD)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index(AHI)
- 画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)