

帕金森病 200 年史话

王晓丹 纪勇

【摘要】 James Parkinson 医生于 1817 年首次描述帕金森病的概念、病程和特征性临床症状,直至 1877 年 Jean-Martin Charcot 医生方命名其为帕金森病并广为熟知。Frederic Henry Lewy 于 1912 年在帕金森病患者神经元中检出一种特殊的异常蛋白小体,至 1919 年 Konstantin Tretiakoff 将其命名为路易小体,认为帕金森病的主要病变部位是黑质,医学界方对帕金森病的病理学特征有所了解。1867 年 Leopold Ordenstein 医生发现帕金森病患者存在流涎等副交感神经兴奋症状,并予颠茄生物碱治疗,开创药物治疗帕金森病的先河。20 世纪 50 年代以后,研究者们陆续发现帕金森病患者黑质、蓝斑等神经核团存在路易小体,逐渐明确帕金森病的病理学特征。Arvid Carlsson 和 Isamu Sano 发现帕金森病患者脑组织多巴胺缺乏,从而研发出左旋多巴药物。帕金森病的历史已近 200 年,以此为基础,我们期待很快能够看到帕金森病相关研究的新进展。

【关键词】 帕金森病; 医学史; 综述

A 200-year history of Parkinson's disease

WANG Xiao-dan, JI Yong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

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

【Abstract】 In 1817, Dr. James Parkinson firstly described the concept, duration, and clinical characteristics of Parkinson's disease (PD). However, it was widely known until 1877 when it was named "Parkinson's disease" by Dr. Jean-Martin Charcot. In 1912, Frederic Henry Lewy, a neuropathologist, found a special abnormal protein in nerve cells of PD patients. Medical profession began to learn about the pathology of PD only when Konstantin Tretiakoff named the special abnormal protein "Lewy body (LB)" in 1919 and believed the main lesion of PD was in substantia nigra. In 1867, the German psychiatrist Leopold Ordenstein found that PD patients had symptoms of excitement of parasympathetic nerve, such as salivation, and treated them with belladonna alkaloids, thus creating a precedent for medical treatment of PD. After 1950's, the researchers gradually found that Lewy body was common in substantia nigra and locus coeruleus of PD patients and then gradually determined the pathological features of PD. The Swedish scientist Arvid Carlsson and Japanese neurologist Isamu Sano found dopamine abnormalities in the brain of PD patients, and thus researched and developed levodopa. PD has a history of 200 years, and we expect new research of PD studies.

【Key words】 Parkinson disease; History of medicine; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571057).

英国 James Parkinson 医生(1755–1824 年,图 1)于 1817 年最早发表关于震颤麻痹的短论——*An Essay on the Shaking Palsy*(图 2),首次较清晰地描述帕金森病(PD)的概念、病程和特征性临床症状,然而著作发表后并未引起广泛关注,直至 1877 年法

国 Jean-Martin Charcot 医生(1825–1893 年,图 3)命名其为帕金森病方广为熟知^[1]。自 1817 年 Parkinson 首次描述帕金森病、随后 Charcot 对其命名,距今已近 200 年。尽管其临床表现和病理改变已较为明确,但确切的发病机制尚未完全阐明。

帕金森病也称为原发性或特发性帕金森综合征,是一种慢性中枢神经系统退行性变,可以损伤运动功能、言语功能及其他,临床症状一般随时间的推移而逐渐加重。早期帕金森病典型临床表现为静止性震颤、肌强直、动作迟缓和行走困难、言语

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571057)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:纪勇(Email:jiyongusa@126.com)

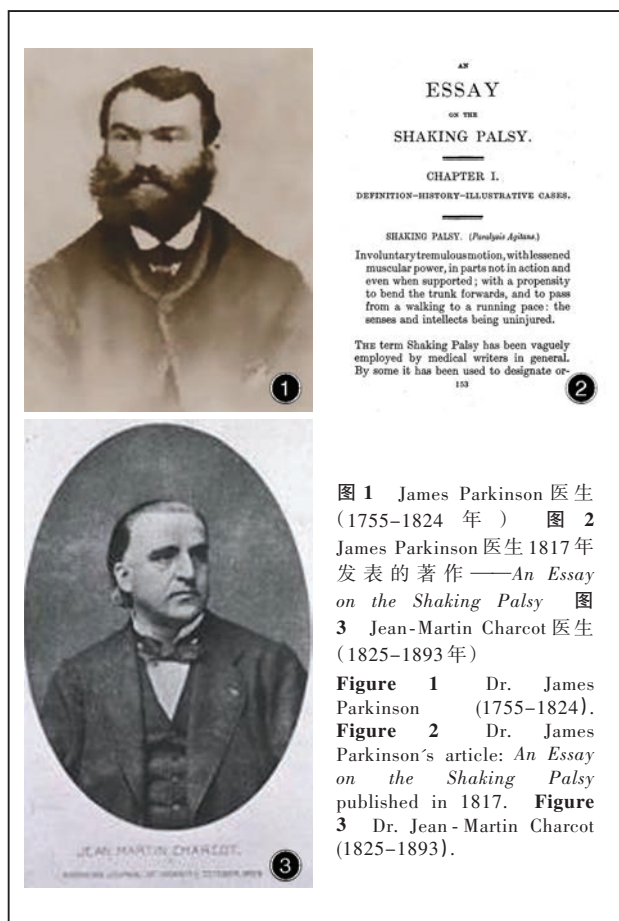


图 1 James Parkinson 医生 (1755-1824 年) 图 2 James Parkinson 医生 1817 年发表的著作——*An Essay on the Shaking Palsy* 图 3 Jean-Martin Charcot 医生 (1825-1893 年)
Figure 1 Dr. James Parkinson (1755-1824).
Figure 2 Dr. James Parkinson's article: *An Essay on the Shaking Palsy* published in 1817. Figure 3 Dr. Jean - Martin Charcot (1825-1893).

缓慢、语调低沉、自主神经功能紊乱和精神症状,疾病晚期可以出现智力减退。帕金森病的病因目前尚未明确,认为可能与遗传和环境因素有关。

关于帕金森病的记载可以追溯到数千年前,古埃及的莎草纸(Egyptian Papyrus)、圣经(The Bible)和古希腊的盖伦书稿(Galen's Writings)均有类似帕金森病症状的描述^[2],特别是 Claudius Galenus 医生(129-217 年,历史记载生卒时间尚存争议,图 4)的描述基本类似于现在临床诊断的帕金森病^[2-3],如静止性震颤、姿势改变和瘫痪。印度的阿育吠陀(Ayurvedic)医学和悉达(Siddha)医学被认为是世界上最古老的医学体系,详细记载一种名为“Kampavata”的疾病,即帕金森病,并予以牛痒植物(也称为牛哈格和绒豆)治疗^[4],此种植物目前已知含有天然的左旋多巴成分。中国的《黄帝内经素问》也曾对帕金森病症状及其治疗进行详细描述和记载^[5]。然而,自 Galenus 医生以后直至 17 世纪的数百年间,基本没有关于帕金森病的明确记载。

此后,荷兰科学家 Franciscus Sylvius (1614-1672 年)首先进行帕金森病相关研究并建立

世界上首个化学实验室,发现大脑外侧面最显著标记——大脑外侧裂,亦称为 Sylvius 裂^[5]。17 世纪, Sylvius 发现主动随意运动产生的震颤与静止性震颤的区别,并将后者命名为强迫性震颤^[6]。随后 Parkinson 医生于 1817 年发表 *An Essay on the Shaking Palsy*, 报告 6 例患者,其中 3 例是在英国伦敦的街道上观察到的,当时他还不知道应该将其归入哪一类疾病,故称为“震颤麻痹”。尽管 Parkinson 医生详细描述了帕金森病的主要症状,包括静止性震颤、运动迟缓和姿势步态异常等,但并未描述肌强直,他认为帕金森病病变部位是延髓,并未引起人们的注意和重视。1861 年 Charcot 医生和 1862 年 Alfred Vulpian 医生(1826-1887 年,图 5)描述了更多的帕金森病症状,更加完善 Parkinson 医生对疾病的阐述,他们于 1868-1881 年进行的关于帕金森病临床表现的研究认为该病并非简单的震颤麻痹,而是一种综合征,更加全面地描述其临床表现并以帕金森病命名,引起人们的重视并开始认为这是一种独立疾病实体,故认为是认识帕金森病的里程碑^[7]。Charcot 医生是现代神经医学的创始人,被誉为神经医学领域的拿破仑。1882 年,他在法国巴黎妇女救济会医院(即 Pitié-Salpêtrière 医院)建立神经科门诊,这是欧洲首个神经科门诊。Charcot 医生对很多疾病进行较为深入的研究,命名并描述多发性硬化(MS),并于 1874 年率先系统阐述肌萎缩侧索硬化症(ALS)的临床和病理学特征。Charcot 医生在研究多发性硬化和帕金森病时发现这两种疾病均以震颤为主要症状,极易混淆。他首先进行观察性研究,一些发生于运动时的震颤,当患肢静止不动时,震颤消失;相反另一些震颤在休息时也持续存在,甚至仅发生于静止时,由此他总结自己和他人的研究结果,认为这些患者除上述症状外,还表现出肌强直和运动迟缓症状,并且清楚地认识到运动迟缓是有别于肌强直的独立临床特征,同时纠正肌无力的论断。在 Parkinson 医生的基础上,Charcot 医生总结出帕金森病的四项核心症状,同意静止性震颤是帕金森病的主要临床表现,但并非诊断的必要条件,因此认为“震颤麻痹”的命名不准确,建议以 Parkinson 医生的名字命名并重新命名震颤麻痹^[6],此后这种特殊的疾病即称为帕金森病。为纪念 Parkinson 医生的杰出贡献,欧洲帕金森病联合会(EPDA)于 1997 年将每年的 4 月 11 日即 Parkinson 医生的生日定为世界帕金森病日。

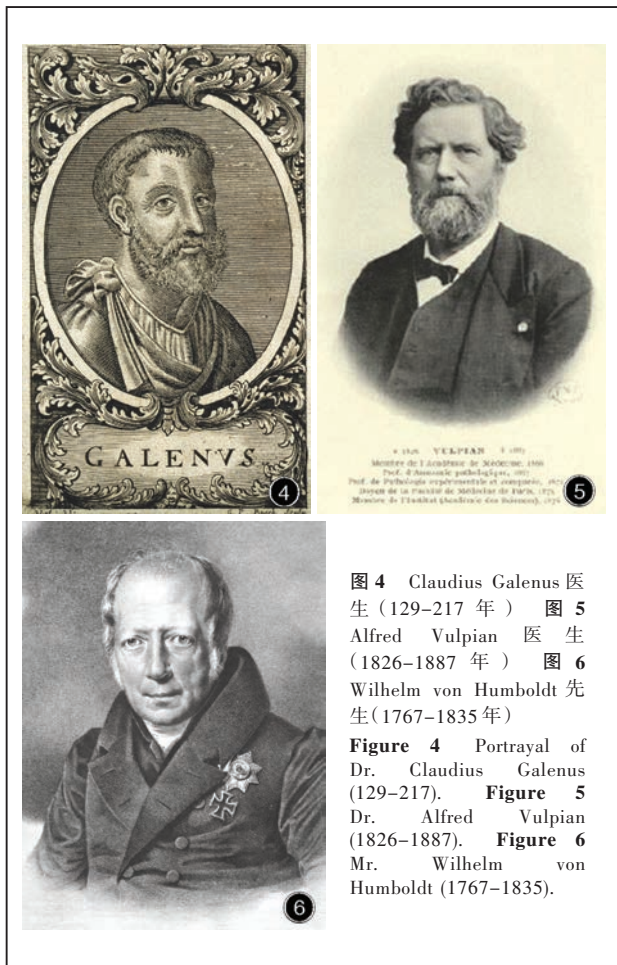


图 4 Claudius Galenus 医生 (129-217 年) 图 5 Alfred Vulpian 医生 (1826-1887 年) 图 6 Wilhelm von Humboldt 先生 (1767-1835 年)
Figure 4 Portrayal of Dr. Claudius Galenus (129-217). **Figure 5** Dr. Alfred Vulpian (1826-1887). **Figure 6** Mr. Wilhelm von Humboldt (1767-1835).

社会研究团体在帕金森病的诊断与治疗中也发挥巨大的推动作用,例如,1980 年荷兰一位罹患帕金森病的园艺家 J.W.S.Van der Wereld 将自己种植的红白相间的郁金香命名为“詹姆斯·帕金森郁金香”,以此纪念帕金森病的首位系统论述者——Parkinson 医生。他所培育的这种郁金香在当年获得英国皇家园艺学会(RHS)优异奖,并于 1981 年获得荷兰皇家球根种植者总会(Royal General Bulbgrowers Association)授予的试验园奖。如今这种郁金香被定为“国际帕金森病日”的标志物。

1912 年,德国神经病理学家 Frederic Henry Lewy (1885-1950 年)在帕金森病患者神经元中检出一种特殊的异常蛋白小体^[8],该蛋白小体是一种神经元胞质内的球形嗜酸性小体。1919 年,前苏联神经病理学家 Konstantin Tretiakoff (1892-1958 年)将其命名为路易小体(LB)。Tretiakoff 医生认为帕金森病的主要病变部位是黑质,但是他的研究成果直至 1938 年才经德国病理学家 Rolf Hassler (1914-1984 年)证实后方被广泛接受^[9]。至此,医

学界对帕金森病的病理学特征开始有了初步了解。

文学领域也有很多著名的描述帕金森病临床表现的例子。1857 年,英国作家 Charles Dickens (1812-1870 年)在其著名长篇小说《小杜丽》中描述主人公弗雷德里克·杜丽“弯着腰,缓慢、僵硬动作”和“软弱、颤抖的声音”,这可能是帕金森病的典型症状^[10]。William Shakespeare (1564-1616 年)是英国文学史上最杰出的戏剧家,也是欧洲文艺复兴时期最重要、最伟大的作家,世界最卓越的文学家之一,在他的作品中也多次描述神经系统疾病(脑卒中、痴呆和帕金森病)^[11]。Wilhelm von Humboldt (1767-1835 年,图 6)生于德国波兹坦,是柏林洪堡大学的创始人,是著名的教育改革家、语言学家和外交官,也是首个明确诊断为帕金森病的名人。Humboldt 先生以书信的方式记录自己 1828-1835 年(去世时)的疾病全过程,详细描述了病史和自身感受,比 Parkinson 医生的描述更详细,主要表现为静止性震颤,特别是书写障碍,描述成“特殊的笨拙”,他认为帕金森病是复杂的运动障碍,同时描述了运动功能和姿势障碍,并首先发现帕金森病患者的小写症^[12]。

谈及帕金森病,我们在理解这些名人的痛苦的同时,也感谢他们为帕金森病研究带来的巨大名人推动效应。首先想到的是著名的美国拳击运动员 Muhammad Ali (1942-2016 年),Ali 先生在其职业生涯中头部遭受 29 000 余次的重击,神经细胞反复遭受撞击性损伤,导致外伤性继发性帕金森病,使他一直饱受帕金森病的困扰。因出演电影《回到未来》而闻名的美国影星 Michael J. Fox 早在 1991 年即诊断为帕金森病,直至 1998 年才对媒体公开真实病情,在家人和朋友的支持下,Fox 先生转向电影幕后,从事配音等工作。他对帕金森病研究的支持不遗余力,不仅愿意担任帕金森病研究医疗机构的试验者,而且以自己的名字成立帕金森病研究基金会,希望能够为患者们服务,并利用其公众影响力,促进公立和私立社会研究团体对帕金森病的研究,希望能够在未来 10 年内找到治愈帕金森病的方法。

帕金森病命名后的数十年间,一直被认为是绝症,无有效治疗方法。英国医师、植物学家 Nicholas Culpeper (1616-1654 年)提出应用植物药物治疗帕金森病。英国医师 John Elliotson (1791-1868 年)曾尝试不同的治疗方法,包括放血疗法、低营养饮食、汞剂、硝酸银、砷剂、硫酸锌、铜化合物和铁化合物

等, 并认为许多年轻的患者可以治愈。1867 年, Charcot 医生的学生德国神经科医师 Leopold Ordenstein(1835-1902 年)发现, 帕金森病患者存在流涎等副交感神经兴奋症状, 予以颠茄生物碱治疗, 从而开创药物治疗帕金森病的先河, 成为此后 100 年治疗帕金森病的主要药物, 代表药物有盐酸苯海索(安坦)、开马君和东莨菪碱^[13]。此类药物直至 1949 年才被美国医师 Lewis J. Doshay 和 Kate Constable 证明有效并沿用至今^[14]。

20 世纪 50 年代, 研究者们陆续发现帕金森病患者黑质、蓝斑等神经核团存在路易小体, 逐渐确定帕金森病的病理学特征。瑞典科学家 Arvid Carlsson 和日本神经病学家 Isamu Sano 研究团队发现, 帕金森病患者脑组织存在多巴胺异常, 从而研发出左旋多巴药物^[15]。20 世纪 50 年代后期 Carlsson 教授进行的一系列开创性工作证实, 多巴胺是脑组织重要神经递质, 而此前普遍认为多巴胺仅为神经递质——去甲肾上腺素的前体。Carlsson 教授发明一种敏感性较高的检测多巴胺表达水平的方法, 发现脑组织多巴胺水平高于去甲肾上腺素, 尤其是基底神经核, 而后者是调控运动功能的重要部位, 由此得出结论: 多巴胺本身即为一种神经递质。他进一步进行深入研究, 从而更清楚地意识到多巴胺在帕金森病的发生与发展中起重要作用, 精神分裂症可以进行有效的药物治疗^[16]。同时, Sano 教授也在帕金森病患者的尸检中发现基底神经节多巴胺能神经元明显减少, 并在其后续研究中给帕金森病患者静脉注射多巴胺, 临床症状明显缓解^[17-18]。上述研究表明, 帕金森病和精神分裂症的病因是脑组织缺乏多巴胺。Carlsson 教授确定多巴胺为脑组织信息传递者的贡献, 使他最终获得 2000 年的诺贝尔医学奖。诺贝尔委员会主席 Peterson 在评论该奖项时说: “烟民、酒鬼和瘾君子均与脑组织多巴胺水平有关, 受多巴胺控制”。

迄今帕金森病历史已近 200 年, 经对帕金森病发展史的回顾, 使我们能够更好地理解帕金森病现状, 为今后进行更加深入的研究奠定良好的基础。

参 考 文 献

[1] 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.]

[2] Garcia Ruiz PJ. Prehistory of Parkinson's disease. Neurologia, 2004, 19:735-737.

[3] Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. Handb Clin Neurol, 2010, 95:501-546.

[4] Ovallath S, Deepa P. The history of parkinsonism: descriptions in ancient Indian medical literature. Mov Disord, 2013, 28:566-568.

[5] Yue W, Ji Y. A 100-year history of dementia with Lewy bodies. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:514-517. [岳伟, 纪勇. 路易体痴呆百年史. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:514-517.]

[6] Louis ED. The shaking palsy, the first forty - five years: a journey through the British literature. Mov Disord, 1997, 12: 1068-1072.

[7] Jarcho S. Right - sided ulcerative endocarditis recognized ante mortem (Charcot and Vulpian, 1862). Am J Cardiol, 1961, 7:253-261.

[8] Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. Annu Rev Pathol, 2011, 6:193-222.

[9] Lees AJ. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. Mov Disord, 2007, 22 Suppl 17:327-334.

[10] Larner AJ. Charles Dickens qua neurologist. Adv Clin Neurosci Rehabil, 2002, 2:22.

[11] Fogan L. The neurology in Shakespeare. Arch Neurol, 1989, 46: 922-924.

[12] Horowski R, Horowski L, Vogel S, Poewe W, Kiehlhorn FW. An essay on Wilhelm von Humboldt and the shaking palsy: first comprehensive description of Parkinson's disease by a patient. Neurology, 1995, 45(3 Pt 1):565-568.

[13] Lehmann HC, Hartung HP, Kieser BC. Leopold Ordenstein: on paralysis agitans and multiple sclerosis. Mult Scler, 2007, 13: 1195-1199.

[14] Doshay LJ, Constable K. Artane therapy for parkinsonism: a preliminary study of results in 117 cases. J Am Med Assoc, 1949, 140:1317-1322.

[15] LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: a look backward and forward. Neurology, 2016, 86(14 Suppl 1):3-12.

[16] Carlsson A. Treatment of Parkinson's with L-DOPA: the early discovery phase, and a comment on current problems. J Neural Transm, 2002, 109:777-787.

[17] Sano I, Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. Biochim Biophys Acta, 1959, 32:586-587.

[18] Sano H. Biochemistry of the extrapyramidal system. Shinkei Kennkyu No Shinpo, 1960, 5:42-48.

(收稿日期: 2016-12-05)

本期广告目次

和信(海南中和药业有限公司)	封二
必存(先声药业)	封三
申捷(齐鲁制药有限公司)	封四