

帕金森病与脑肿瘤发病风险的 Meta 分析

杨晓东 徐绍卿 钱逸维 肖勤

【摘要】 目的 探讨帕金森病与脑肿瘤发病风险的相关性。方法 以帕金森病,肿瘤和癌症,以及 PD, Parkinson's disease, tumor, cancer, neoplasm 等中英文检索词,计算机检索 1965 年 1 月-2016 年 7 月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、Web of Science、荷兰医学文摘、Cochrane 图书馆,以及中国知网中国知识基础设施工程、万方数据库、维普数据库等数据库收录的关于帕金森病与脑肿瘤发病风险的前瞻性队列研究或病例对照研究,同时辅助手工检索,采用 Newcastle-Ottawa 量表和 Stata 12.1 软件进行文献质量评价和 Meta 分析。结果 共获得 1832 篇文献,经剔除重复和不符合纳入标准者,最终纳入 11 项临床研究共 350 632 例帕金森病患者。Meta 分析显示:帕金森病患者脑肿瘤发病风险高于健康人群($OR = 1.370, 95\%CI: 1.120 \sim 1.690; P = 0.003$),剔除 2 篇低质量文献后结论仍一致($OR = 1.360, 95\%CI: 1.080 \sim 1.720; P = 0.008$);根据发病顺序和地域分层分析,仅帕金森病后脑肿瘤发病风险高于健康人群($OR = 1.430, 95\%CI: 1.120 \sim 1.830; P = 0.004$),欧洲($OR = 1.420, 95\%CI: 1.290 \sim 1.560; P = 0.000$)和亚洲的中国台湾地区($OR = 2.590, 95\%CI: 1.730 \sim 3.880; P = 0.000$)帕金森病患者脑肿瘤发病风险均高于健康人群。漏斗图以及 Begg 法($P = 0.583$)和 Egger 法($P = 0.985$)证实发表偏倚较小。结论 帕金森病患者脑肿瘤发病风险增加。

【关键词】 帕金森病; 脑肿瘤; Meta 分析

Parkinson's disease and risk of brain tumor: a Meta-analysis

YANG Xiao-dong, XU Shao-qing, QIAN Yi-wei, XIAO Qin

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: XIAO Qin (Email: xiaoqin67@medmail.com.cn)

【Abstract】 Objective To assess the correlation between Parkinson's disease (PD) and brain tumor. **Methods** Taking Parkinson's disease, tumor, cancer in Chinese, and PD, Parkinson's disease, tumor, cancer, neoplasm in English as the key words, prospective cohort studies and case-control studies on relation between PD and brain tumor were searched by using PubMed, Web of Science, EMBASE/SCOPUS, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and VIP database from January 1965 to July 2016, assisted by manual searching. Quality assessment and Meta-analysis were made by using Newcastle-Ottawa Scale (NOS) and Stata 12.1 software. **Results** A total of 11 studies with a total number of 350 632 PD patients were included in the overall analysis after excluding duplicate ones and those which did not meet the inclusion criteria from 1832 articles. Meta-analysis showed that compared with healthy people, PD patients had an increased risk of brain tumor ($OR = 1.370, 95\%CI: 1.120-1.690; P = 0.003$), and the result was consistent after excluding 2 low-quality articles ($OR = 1.360, 95\%CI: 1.080-1.720; P = 0.008$). Further stratified analyses according to disease onset time and regional difference showed that brain tumor occurrence in PD patients was significantly higher than healthy people only after the diagnosis of PD ($OR = 1.430, 95\%CI: 1.120-1.830; P = 0.004$). The geographical subgroup analyses showed a higher risk of brain tumor among PD patients in Europe ($OR = 1.420, 95\%CI: 1.290-1.560; P = 0.000$) and Taiwan area of China in Asia ($OR = 2.590, 95\%CI: 1.730-3.880; P = 0.000$) compared with healthy people. Funnel plot, Begg test ($P = 0.583$) and Egger test ($P = 0.985$) showed there was no bias. **Conclusions** PD patients have a higher risk of brain tumor.

【Key words】 Parkinson disease; Brain neoplasms; Meta-analysis

This study was supported by Scientific Research Plan Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 14ZR1425700).

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.006

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(项目编号:14ZR1425700)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科 上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:肖勤(Email: xiaoqin67@medmail.com.cn)

帕金森病(PD)是好发于中老年人群,以静止性震颤、肌强直和运动迟缓为主要临床特征的神经营养性疾病。既往诸多研究显示,帕金森病患者除易并发黑色素瘤外,其他大多数肿瘤发病风险均较健康人群普遍降低^[1-2]。既往有 Meta 分析显示,颅脑创伤(TBI)后帕金森病发病风险明显增加^[3]。然而,帕金森病与脑肿瘤的发病风险尚不明确,迄今国内外尚无相关系统研究。本研究对关于帕金森病与脑肿瘤发病风险的队列研究或病例对照研究进行全面系统评价和 Meta 分析,旨在明确帕金森病与脑肿瘤发病风险的关系。

资料与方法

一、文献检索

采用主题词与自由词相结合的原则,分别以帕金森病,肿瘤和癌症,以及 PD, Parkinson's disease, tumor, cancer, neoplasm 等中英文词汇为检索词,计算机检索 1965 年 1 月-2016 年 7 月美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、Web of Science、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、Cochrane 图书馆,以及中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)等国内外知名数据库关于帕金森病与脑肿瘤发病风险的临床研究,同时辅助手工检索相关文献,并查阅纳入临床试验的参考文献以补充可能遗漏的相关研究。语种为中文和英文。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1)关于帕金森病与脑肿瘤发病风险的前瞻性队列研究或病例对照研究。(2)病例组符合原发性帕金森病诊断标准且有明确暴露因素,对照组为性别和年龄相匹配的健康人群,研究提供病例组与对照组暴露人数或暴露比例。(3)结局指标可量化。

2. 排除标准 (1)非队列研究或病例对照研究。(2)重复文献或疾病诊断不明确的文献。(3)失访率过高或随访时间不符合研究设计。(4)结局指标不明确或非量化指标如图像等。

三、文献筛选和数据提取

由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。首先,通过阅读文题和摘要,剔除重复和不符合纳入标准者;其次,对可能纳入的文献进一步阅读全文并交叉核对结果;最后,对存在异议的文献,由两位评价者共同讨论协

商,仍不能取得一致意见时,请上级医师进一步评价。对资料存疑或资料缺失的文献,通过与作者或通讯作者联系,尽可能获得确认或补充。对符合纳入标准的文献提取以下数据资料:(1)一般资料,包括文题、作者、来自国家或地区、发表日期等。(2)研究特征,包括研究对象的一般资料、各组基线可比性、观察时间、随访时间等。(3)结局指标,包括帕金森病与脑肿瘤发病风险的比值比(OR)及其对应 95% CI。

四、文献质量评价

由两位评价者独立对所纳入的文献质量进行评价并交叉核对,如有分歧与第三位评价者讨论后决定取舍。采用 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)^[4]分别对研究对象选择、组间可比性、暴露因素和结局进行评价:(1)研究对象选择,共 4 分,分为 4 项条目,即病例确定是否恰当、病例代表性、对照者的选择和对照者的确定。(2)组间可比性,共 2 分,仅 1 项条目,即研究设计和统计分析中病例与对照者的可比性。(3)暴露因素和结局,共 3 分,分为 3 项条目,即暴露因素的确定、是否采用相同方法确定病例和对照者的暴露因素、有无应答率。总评分 9 分,评分 > 6 分者为高质量文献、评分 6 分者为中等质量文献、评分 < 6 分者为低质量文献。

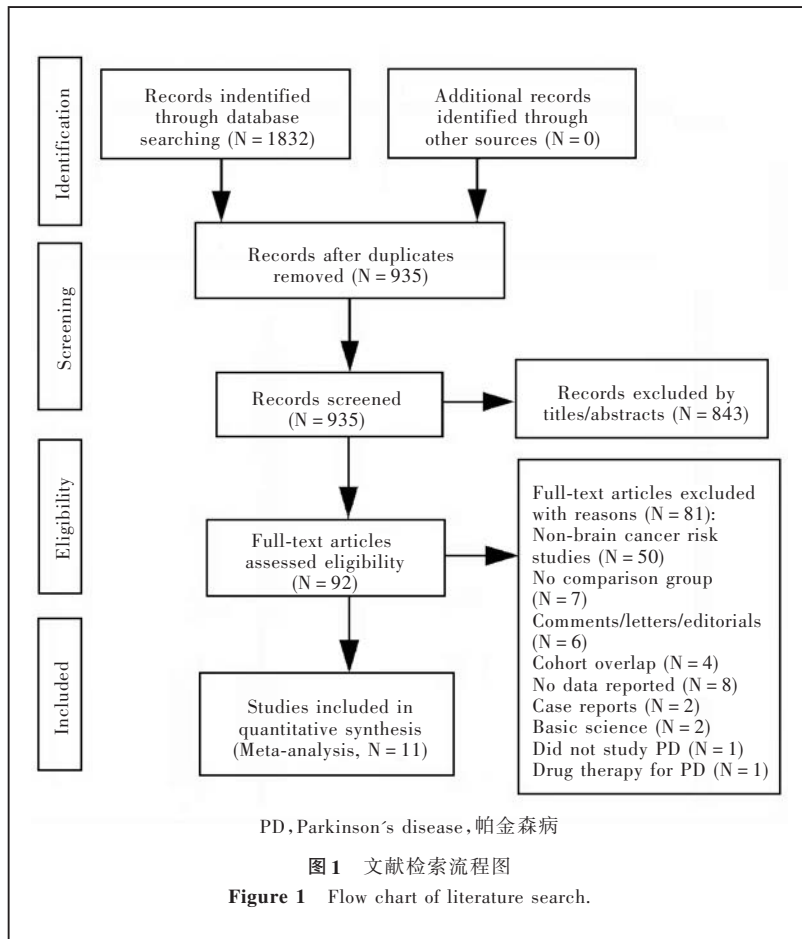
五、统计分析方法

采用 Stata 12.1 软件进行 Meta 分析。计数资料以 OR 表示[对于不同文献采用的标准化发病比(SIR/SER)、OR 和相对危险度(RR),本研究均以 OR 替代],区间估计以 95% CI 表示,效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各项研究之间采用 Q 检验和 I^2 检验进行异质性检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 \leq 50.000\%$ 时,无异质性,采用固定效应模型进行合并分析;当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 > 50.000\%$ 时,存在异质性,采用随机效应模型进行合并分析。绘制漏斗图并采用 Begg 法和 Egger 法对所纳入文献的潜在发表偏倚进行评价,以漏斗图基本对称、Begg 法和 Egger 法 $P > 0.05$ 为不存在发表偏倚。

结 果

一、文献检索结果

经初步筛选共计获得相关文献 1832 篇,英文 1804 篇、中文 28 篇,剔除重复文献 897 篇,阅读文题和摘要剔除 843 篇,进一步阅读全文剔除非队列研究或病例对照研究和不符合纳入标准的文献 81 篇,



最终纳入 11 篇英文文献^[5-15] 350 632 例帕金森病患者。10 篇报道帕金森病后脑肿瘤发病风险^[5-14]、3 篇报道脑肿瘤后帕金森病发病风险^[9,12,15]，其中 2 篇同时报道帕金森病发病前后脑肿瘤发病情况^[9,12]。据 NOS 量表^[4] 质量评价标准，7 篇^[6,8,11-15] 为高质量文献（评分 > 6 分）、2 篇^[9-10] 为中等质量文献（评分 6 分）、2 篇^[5,7] 为低质量文献（评分 < 6 分）。文献筛选流程参见图 1，所纳入 11 项临床研究的基线资料和质量评价参见表 1。

二、Meta 分析结果

1. 帕金森病患者脑肿瘤发病率 有 11 项研究（包括 13 个发病率）^[5-15] 对帕金森病患者脑肿瘤发病风险进行分析，各项研究之间存在异质性（ $P = 0.000, I^2 = 85.400\%$ ），故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示，帕金森病患者脑肿瘤发病风险高于健康人群（ $OR = 1.370, 95\%CI: 1.120 \sim 1.690, P = 0.003$ ；图 2），剔除 2 篇低质量文献后，帕金森病患者脑肿瘤发病风险仍较高（ $OR = 1.360, 95\%CI: 1.080 \sim 1.720; P = 0.008$ ）。

2. 按照发病顺序行亚组分析 根据帕金森病和

脑肿瘤的发病顺序进行分层分析，有 10 项研究^[5-14] 对帕金森病后脑肿瘤发病风险进行分析，各项研究之间存在异质性（ $P = 0.000, I^2 = 88.700\%$ ），故采用随机效应模型进行合并效应分析。3 项研究^[9,12,15] 对脑肿瘤后帕金森病发病风险进行分析，各项研究之间不存在异质性（ $P = 0.581, I^2 = 0.000\%$ ），故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示，帕金森病后脑肿瘤发病风险高于健康人群（ $OR = 1.430, 95\%CI: 1.120 \sim 1.830; P = 0.004$ ），脑肿瘤后帕金森病发病风险与健康人群差异无统计学意义（ $OR = 1.220, 95\%CI: 0.900 \sim 1.640, P = 0.203$ ；图 2）。

3. 按照地域行亚组分析 根据各项研究所纳入对象的地域来源，分为欧洲（8 项研究^[5-7,9-12,15]）、北美洲（1 项研究^[8]）和亚洲的中国台湾地区（2 项研究^[13-14]），各项研究之间不存在异质性（欧洲： $P = 0.600, I^2 = 0.000\%$ ；亚洲的中国台湾地区： $P =$

$0.247, I^2 = 25.300\%$ ），故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示，欧洲帕金森病患者脑肿瘤发病风险高于健康人群（ $OR = 1.420, 95\%CI: 1.290 \sim 1.560; P = 0.000$ ）；亚洲的中国台湾地区帕金森病患者脑肿瘤发病风险亦高于健康人群（ $OR = 2.590, 95\%CI: 1.730 \sim 3.880, P = 0.000$ ；图 3）。

三、发表偏倚评价

漏斗图可见各点基本对称，表明发表偏倚较小（图 4）。采用 Begg 法和 Egger 法分别对所纳入临床研究进一步评价，结果显示发表偏倚较小（Begg 法： $P = 0.583$ ；Egger 法： $P = 0.985$ ）。

讨 论

帕金森病是一种逐渐进展的神经变性病，目前尚无治愈办法。其病因和发病机制尚未完全阐明，年龄、环境因素、遗传因素、免疫力降低和神经炎症反应等均在帕金森病的发病中起一定作用^[16]。肿瘤是细胞克隆性异常增殖形成的恶性疾病，是多种危险因素参与下癌基因激活和（或）抑癌基因失活的共同作用结果。帕金森病主要病理改变是黑质

表 1 所纳入的 11 项临床研究的基线资料和质量评价

Table 1. Basic characteristics and quality assessment of the included 11 studies

Study	Country and region	Study design	N	Sex [case (%)]		Age (year)	Temporal relationship	NOS (score)
				Male	Female			
Møller, et al ^[5] (1995)	Denmark	Cohort	7 046	3 470 (49.25)	3 576 (50.75)	—	PD preceding brain tumor	3
D'Amelio, et al ^[6] (2004)	Italy	Case-control	222	95 (42.79)	127 (57.21)	67.70	PD preceding brain tumor	8
Olsen, et al ^[7] (2005)	Denmark	Cohort	14 088	7 190 (51.04)	6 898 (48.96)	72.80	PD preceding brain tumor	4
Olsen, et al ^[15] (2006)	Denmark	Case-control	8 090	4 263 (52.69)	3 827 (47.31)	73.00	Brain tumor preceding PD	8
Driver, et al ^[8] (2007)	USA	Cohort	487	—	—	72.20	PD preceding brain tumor	7
Fois, et al ^[9] (2010)	UK	Cohort	4 355	2 150 (49.37)	2 205 (50.63)	—	PD preceding brain tumor	6
Fois, et al ^[9] (2010)	UK	Cohort	4 355	2 150 (49.37)	2 205 (50.63)	—	Brain tumor preceding PD	6
Rugbjerg, et al ^[10] (2012)	Denmark	Cohort	20 343	10 782 (53.00)	9 561 (47.00)	—	PD preceding brain tumor	6
Ong, et al ^[11] (2014)	UK	Cohort	219 194	124 941 (57.00)	94 253 (43.00)	—	PD preceding brain tumor	7
Wirdefeldt, et al ^[12] (2014)	Sweden	Cohort	11 786	7 135 (60.54)	4 651 (39.46)	62.50	PD preceding brain tumor	9
Wirdefeldt, et al ^[12] (2014)	Sweden	Cohort	11 786	7 135 (60.54)	4 651 (39.46)	62.50	Brain tumor preceding PD	9
Tang, et al ^[13] (2016)	Taiwan, China	Cohort	2 998	1 571 (52.40)	1 427 (47.60)	68.00	PD preceding brain tumor	8
Lin, et al ^[14] (2015)	Taiwan, China	Cohort	62 023	35 973 (58.00)	26 050 (42.00)	—	PD preceding brain tumor	8

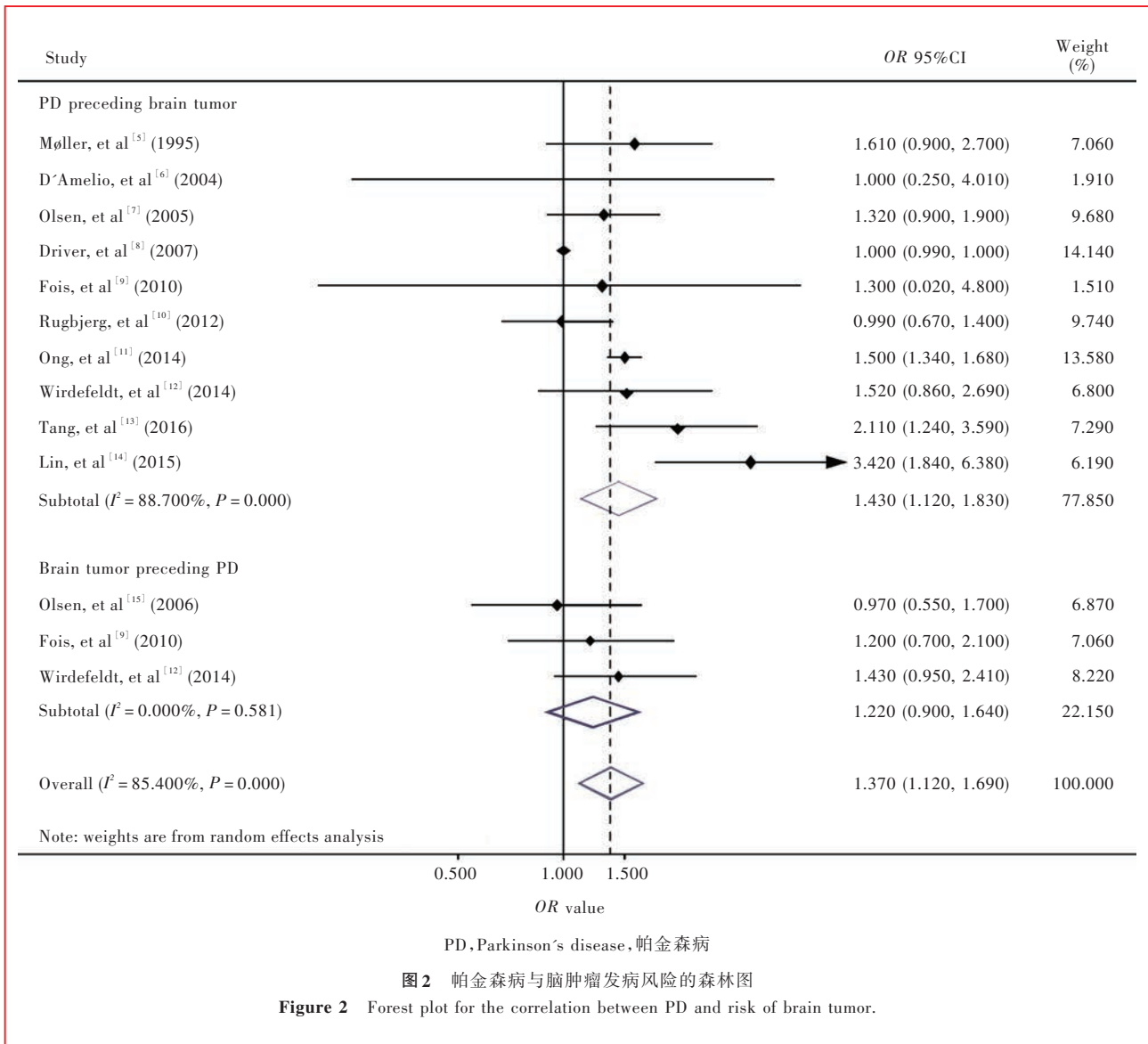
—, not mentioned, 未提及; NOS, Newcastle-Ottawa Scale, Newcastle-Ottawa 量表; PD, Parkinson's disease, 帕金森病

多巴胺能神经元凋亡, 肿瘤则是细胞克隆性异常增殖, 两种疾病对应细胞生长发育的两个极端, 二者同时发生的机制尚不明确。

早在 1954 年 Doshay^[17] 发现帕金森病患者肿瘤发生率低于正常人群, 自此帕金森病与肿瘤的关系逐渐受到重视, 研究者们希望通过流行病学探讨帕金森病与肿瘤之间的关系并从中寻找到可能的影响因素。大量流行病学调查显示, 除黑色素瘤外, 其他大多数肿瘤在帕金森病患者中的发病率均较低。究其原因可能是由于帕金森病患者吸烟比例较少, 但有文献报道, 帕金森病患者与吸烟无关联性的肿瘤发生率也较低^[2]。流行病学调查显示, 颅脑创伤是帕金森病危险因素^[18], 并且 Meta 分析结果证实, 颅脑创伤后帕金森病发病风险增加 1.57 倍 (95% CI: 1.350 ~ 1.830, $P = 0.000$)^[3]。本研究通过 Meta 分析的方法, 系统评价帕金森病与脑肿瘤发病风险的关系。共纳入 11 项前瞻性队列研究或病例对照研究计 350 632 例帕金森病患者, 结果显示, 帕金森病患者脑肿瘤发生率是健康人群的 1.37 倍 (95% CI: 1.120 ~ 1.690, $P = 0.003$), 进一步分层分析, 帕金森病患者脑肿瘤发病风险明显增加, 但有意思的是, 脑肿瘤患者帕金森病发病风险与正常对照者无明显差异, 与以往的研究结果相反。既往有文献报道, 脑膜瘤、幕上肿瘤患者易发生偏侧震颤麻痹和继发性帕金森综合征^[19-20], 考虑到本研究仅纳入

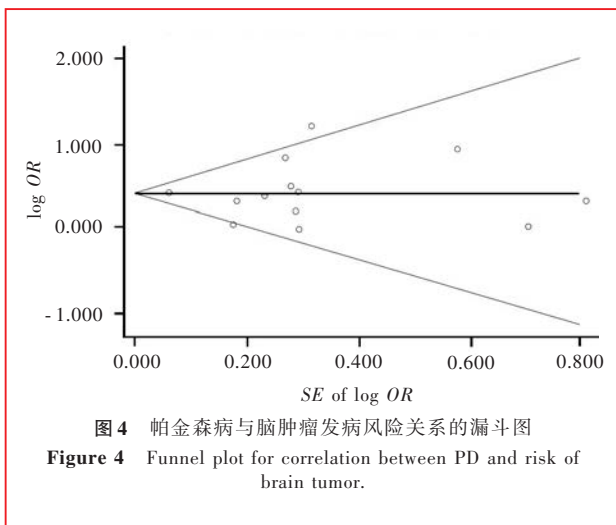
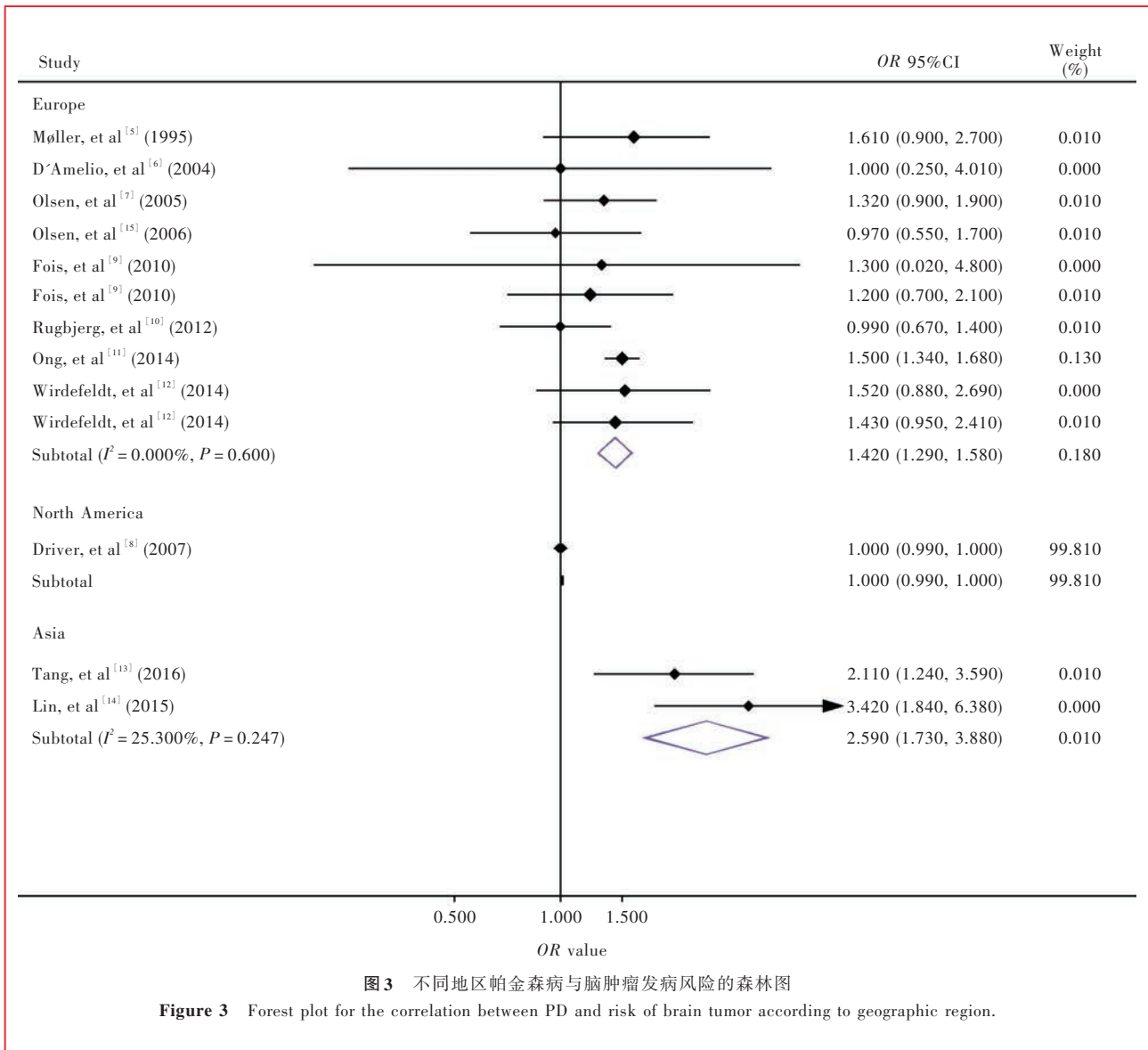
3 篇报道脑肿瘤后帕金森病发病风险的文献, 故这一结果的可靠性尚待更多高质量研究的证实。按照地域进行分层分析, 欧洲和亚洲的中国台湾地区的结果与总体结果一致, 即帕金森病患者脑肿瘤发病风险明显增加。

关于帕金森病患者较高的脑肿瘤发病风险的原因, 可以尝试从以下几方面进行解释: (1) α -突触核蛋白 (α -Syn)。帕金森病的主要病理改变为 α -Syn 异常聚集, 该蛋白质同样在多种脑肿瘤中呈较高表达, 如髓母细胞瘤、神经母细胞瘤、松果体母细胞瘤、节神经胶质瘤、中枢神经细胞瘤等, 且表现出神经分化的特性^[21]。研究显示, 成骨肉瘤 MG63 细胞系中高表达 α -Syn 的细胞表现出分化为骨母细胞的特性^[22]。(2) 左旋多巴。左旋多巴是黑质纹状体多巴胺和皮肤细胞黑色素合成的底物, Skibba 等^[23]提出, 左旋多巴可以导致帕金森病患者黑色素瘤复发。此后, 左旋多巴的致癌作用尤其是导致黑色素瘤的作用受到广泛关注。司来吉兰联合维生素 E 治疗帕金森病 (DATATOP) 试验显示, 与正常对照者相比, 服用左旋多巴的患者黑色素瘤发生率升高, 但是服用药物前后黑色素瘤发生率相近, 表明帕金森病患者黑色素瘤发病风险与左旋多巴胺无明显关联性^[24]。因此, 左旋多巴是否与脑肿瘤存在相关性尚无证据。(3) 神经炎症反应。小胶质细胞的激活及其介导的神经炎症反应在帕金森病的病程进展



中发挥重要作用^[25]。炎症反应或神经组织损伤导致的持续性炎症反应通过DNA损伤或促炎性因子促进细胞转化,从而诱发肿瘤生长,在肿瘤发展的不同阶段,炎症反应发挥决定性作用;此外,炎症反应还可以改变肿瘤细胞的生存环境,同时影响免疫监视和对治疗的反应^[26]。炎症血肿瘤转变的分子机制是近年来肿瘤基础研究领域的热点之一。尽管肿瘤与炎症之间的直接因果关系尚未得到证实,但炎症反应微环境是所有肿瘤发生和发展中的重要影响因素。因此我们有理由猜测,炎症可能作为连接帕金森病和脑肿瘤之间的桥梁,但其中具体机制,尚待进一步的研究。(4)遗传因素。E3泛素蛋白连接酶(PARK2)基因突变认为是常染色体隐性遗传性帕金森病早期发病的主要原因之一,PARK2基因

在细胞生长和存活过程中发挥调节作用,PARK2基因突变后细胞生长抑制作用消失^[27]。同源性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)是一种抑癌基因,在肿瘤发生和发展中起重要作用,有研究显示,DJ-1蛋白是PTEN基因的主要抑制因子,在多种肿瘤发生和发展过程中负性调节PTEN基因^[28],亦可通过抑制氧化应激反应而抑制细胞凋亡^[29-30]。胶质瘤细胞胞质高表达DJ-1蛋白,且与胞核高表达抑癌基因p53一致,而与原癌基因c-erbB1的表达产物血管内皮生长因子受体(EGFR)基因扩增相反^[31];星形胶质细胞瘤胞核DJ-1蛋白表达变化与患者生存率相关^[29]。携带富亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)基因突变的帕金森病患者非皮肤癌和血液系统肿瘤发病风险明显增加^[32-33]。



本 Meta 分析纳入的临床研究经过严格的筛选和质量评价,除 2 篇低质量文献外,其余文献质量均较高,且发表偏倚较小,具有较高的可信度,但是仍存在一些不足和局限性:(1)所纳入的临床研究异质性较高。(2)直接研究帕金森病与脑肿瘤关系的研究较少。(3)纳入文献中报道脑肿瘤分类的文献较少,故无法根据肿瘤类别进行更细致的分层分析。(4)大部分研究报道帕金森病后脑肿瘤发病风险且主要是针对欧洲人群的研究,而关于脑肿瘤后帕金森病的发病风险以及北美洲和亚洲人群的研究较少,故分层分析的结果尚待进一步证实。尽管中国大陆地区有庞大的帕金森病和脑肿瘤患者,但仍缺乏对帕金森病与脑肿瘤发病风险的研究,故本

Meta 分析结果缺乏中国大陆地区人群的研究数据。

综上所述,本 Meta 分析证实帕金森病患者脑肿瘤发病风险高于健康人群,提示在今后的临床工作中,应认识到虽然一般情况下帕金森病患者罹患肿瘤的风险较正常人群降低,但不能忽视帕金森病患者发生脑肿瘤的可能。其具体作用机制尚待后续研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Huang P, Yang XD, Chen SD, Xiao Q. The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*, 2015, 4:21.
- [2] Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2010, 21:697-707.
- [3] Jafari S, Etmnan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2013, 28:1222-1229.
- [4] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25:603-605.
- [5] Møller H, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH. Occurrence of different cancers in patients with Parkinson's disease. *BMJ*, 1995, 310:1500-1501.
- [6] D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Epifanio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G. Tumor diagnosis preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*, 2004, 19:807-811.
- [7] Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Møller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer*, 2005, 92:201-205.
- [8] Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16:1260-1265.
- [9] Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ. Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:215-221.
- [10] Rughjerg K, Friis S, Lassen CF, Ritz B, Olsen JH. Malignant melanoma, breast cancer and other cancers in patients with Parkinson's disease. *Int J Cancer*, 2012, 131:1904-1911.
- [11] Ong EL, Goldacre R, Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. *Eur J Cancer*, 2014, 50:2456-2462.
- [12] Wirdefeldt K, Weibull CE, Chen H, Kamel F, Lundholm C, Fang F, Ye W. Parkinson's disease and cancer: a register-based family study. *Am J Epidemiol*, 2014, 179:85-94.
- [13] Tang CF, Lu MK, Muo CH, Tsai CH, Kao CH. Increased risk of brain tumor in patients with Parkinson's disease: a nationwide cohort study in Taiwan. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134:148-153.
- [14] Lin PY, Chang SN, Hsiao TH, Huang BT, Lin CH, Yang PC. Association between Parkinson disease and risk of cancer in Taiwan. *JAMA Oncol*, 2015, 1:633-640.
- [15] Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology*, 2006, 17:582-587.
- [16] Wang XJ, Zhang Y, Chen SD. Ten-year advance in the study on pathologic mechanism and treatment of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:36-42.
- [17] Doshay LJ. Problem situations in the treatment of paralysis agitans. *J Am Med Assoc*, 1954, 156:680-684.
- [18] Kenborg L, Rughjerg K, Lee PC, Ravnskjær L, Christensen J, Ritz B, Lassen CF. Head injury and risk for Parkinson disease: results from a Danish case-control study. *Neurology*, 2015, 84:1098-1103.
- [19] Benincasa D, Romano A, Mastronardi L, Pellicano C, Bozzao A, Pontieri FE. Hemiparkinsonism due to frontal meningioma. *Acta Neurol Belg*, 2008, 108:29-32.
- [20] Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Petridis A. Relapsing hemiparkinsonism due to recurrent meningioma. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:372-374.
- [21] D'Amelio M, Ragonese P, Sconzo G, Aridon P, Savettieri G. Parkinson's disease and cancer: insights for pathogenesis from epidemiology. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1155:324-334.
- [22] Fujita M, Sugama S, Nakai M, Takenouchi T, Wei J, Urano T, Inoue S, Hashimoto M. alpha-Synuclein stimulates differentiation of osteosarcoma cells: relevance to down-regulation of proteasome activity. *J Biol Chem*, 2007, 282:5736-5748.
- [23] Skibba JL, Pinckley J, Gilbert EF, Johnson RO. Multiple primary melanoma following administration of levodopa. *Arch Pathol*, 1972, 93:556-561.
- [24] Constantinescu R, Romer M, Kiebertz K; DATATOP Investigators of the Parkinson Study Group. Malignant melanoma in early Parkinson's disease: the DATATOP trial. *Mov Disord*, 2007, 22:720-722.
- [25] Fang F, Ding JQ. The role of abnormally activated microglia in the pathogenesis of Parkinson's disease and its potential clinical application. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:153-156. [方芳, 丁健青. 小胶质细胞异常激活在帕金森病发病中的作用及潜在临床应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:153-156.]
- [26] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454:436-444.
- [27] Veeriah S, Taylor BS, Meng S, Fang F, Yilmaz E, Vivanco I, Janakiraman M, Schultz N, Hanrahan AJ, Pao W, Ladanyi M, Sander C, Heguy A, Holland EC, Paty PB, Mischel PS, Liaw L, Cloughesy TF, Mellinghoff IK, Solit DB, Chan TA. Somatic mutations of the Parkinson's disease-associated gene PARK2 in glioblastoma and other human malignancies. *Nat Genet*, 2010, 42:77-82.
- [28] Liu S, Yang Z, Wei H, Shen W, Liu J, Yin Q, Li X, Yi J. Increased DJ-1 and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57:1247-1256.
- [29] Miyajima Y, Sato Y, Oka H, Utsuki S, Kondo K, Tanizaki Y, Nagashio R, Tsuchiya B, Okayasu I, Fujii K. Prognostic significance of nuclear DJ-1 expression in astrocytoma. *Anticancer Res*, 2010, 30:265-269.
- [30] Vasseur S, Afzal S, Tomasini R, Guillaumond F, Tardivel-Lacombe J, Mak TW, Iovanna JL. Consequences of DJ-1 upregulation following p53 loss and cell transformation. *Oncogene*, 2012, 31:664-670.
- [31] Hinkle DA, Mullett SJ, Gabris BE, Hamilton RL. DJ-1 expression in glioblastomas shows positive correlation with p53 expression and negative correlation with epidermal growth factor receptor amplification. *Neuropathology*, 2011, 31:29-37.
- [32] Inzelberg R, Cohen OS, Aharon-Peretz J, Schlesinger I, Gershoni-Baruch R, Djaldetti R, Nitsan Z, Ephraty L, Tunkel O, Kozlova E, Inzelberg L, Kaplan N, Fixler Mehr T, Mory A, Dagan E, Schechtman E, Friedman E, Hassin-

Baer S. The LRRK2 G2019S mutation is associated with Parkinson disease and concomitant non - skin cancers. *Neurology*, 2012, 78:781-786.

[33] Ruiz-Martínez J, de la Riva P, Rodríguez-Oroz MC, Mondragón Rezola E, Bergareche A, Gorostidi A, Gago B, Estanga A,

Larrañaga N, Sarasqueta C, López de Munain A, Martí Massó JF. Prevalence of cancer in Parkinson's disease related to R1441G and G2019S mutations in LRRK2. *Mov Disord*, 2014, 29:750-755.

(收稿日期:2016-12-02)

· 临床医学图像 ·

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.015

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: mrbold@163.com)

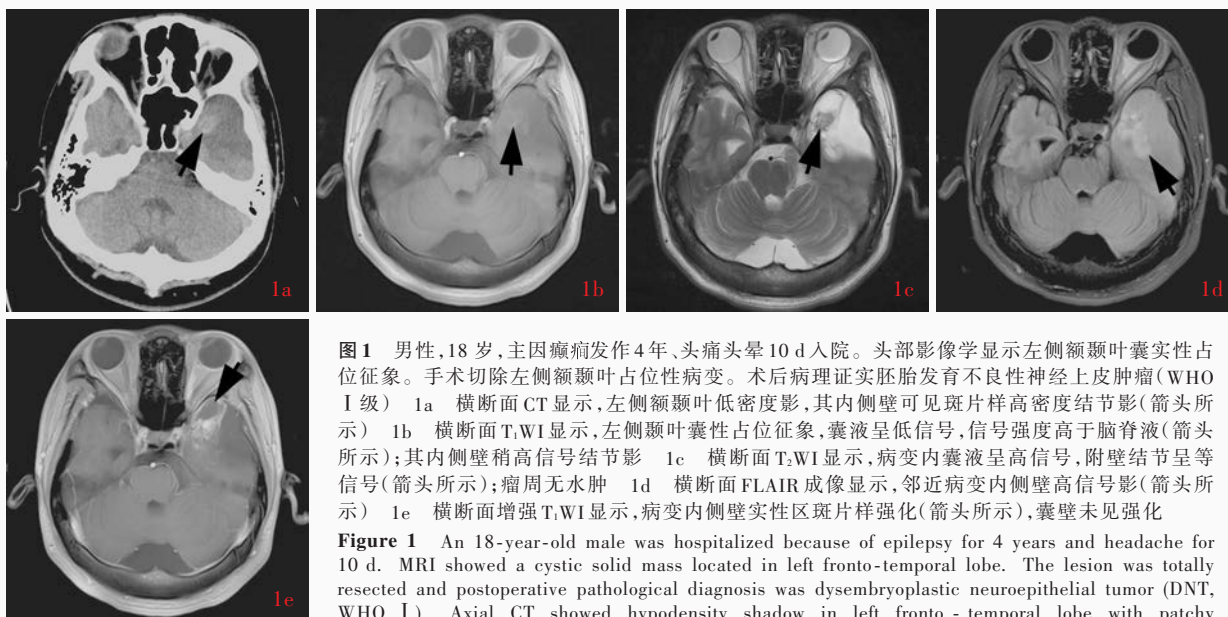


图 1 男性,18 岁,主因癫痫发作 4 年、头痛头晕 10 d 入院。头部影像学显示左侧额颞叶囊实性占位征象。手术切除左侧额颞叶占位性病变。术后病理证实胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(WHO I 级) 1a 横断面 CT 显示,左侧额颞叶低密度影,其内侧壁可见斑片样高密度结节影(箭头所示) 1b 横断面 T₁WI 显示,左侧额颞叶囊性占位征象,囊液呈低信号,信号强度高于脑脊液(箭头所示);其内侧壁稍高信号结节影 1c 横断面 T₂WI 显示,病变内囊液呈高信号,附壁结节呈等信号(箭头所示);瘤周无水肿 1d 横断面 FLAIR 成像显示,邻近病变内侧壁高信号影(箭头所示) 1e 横断面增强 T₁WI 显示,病变内侧壁实性区斑片样强化(箭头所示),囊壁未见强化

Figure 1 An 18-year-old male was hospitalized because of epilepsy for 4 years and headache for 10 d. MRI showed a cystic solid mass located in left fronto-temporal lobe. The lesion was totally resected and postoperative pathological diagnosis was dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT, WHO I). Axial CT showed hypodensity shadow in left fronto-temporal lobe with patchy hyperdensity nodule located in its medial wall (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₁WI revealed a cystic mass with hypointensity, which was slightly higher than cerebrospinal fluid, located in left temporal lobe (arrow indicates). A mural nodule with slightly high-intensity was found in the medial wall (Panel 1b). Axial T₂WI showed high-intensity cystic fluid with an isointensity mural nodule (arrow indicates). No edema was found in the surrounding tissue (Panel 1c). Axial fat suppression FLAIR showed high-intensity signal adjacent to medial wall of lesion (arrow indicates, Panel 1d). Axial enhanced T₁WI showed patchy enhancement in solid component of medial wall (arrow indicates) and no enhancement was found in the cystic wall (Panel 1e).

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT,WHO I 级)是中枢神经系统少见良性肿瘤,属神经元和混合性神经元-胶质肿瘤范畴。1988 年由 Daumas-Duport 等首次命名。多见于儿童和青年,好发于大脑皮质,颞叶最为多见,其次为额叶,基底节、脑室、脑干、小脑、透明隔和胼胝体等亦有报道,肿瘤生长缓慢,临床主要表现为难治性癫痫,预后良好,术前明确诊断十分重要。典型胚胎发育不良性神经上皮肿瘤呈底部位于大脑皮质、尖部朝向脑深部的楔形或脑回样结构,囊性或囊实性,边界清晰,瘤周无水肿,无明显占位征象,邻近大脑皮质可并存皮质发育不良。CT 表现为皮质和皮质下界限清晰的低密度影(图 1a),20% 病灶可见斑片样钙化;位于大脑凸面的肿瘤因生长缓慢致颅骨内板受压变薄。MRI 显示病灶内多发结节样和假囊性结构,T₁WI 呈低信号,信号强度略高于脑脊液(图 1b);T₂WI 可见囊性或多囊性“肥皂泡”样结构,呈高信号(图 1c),部分病变内有分隔;FLAIR 成像呈略低或高信号,病变边缘可见线样、斑片样或环形更高信号带,即“环形征”(图 1d),具有诊断特异性,可能与肿瘤边缘围绕含胶质-神经元成分的疏松组织有关。部分病变可见附壁结节,信号强度略高于大脑皮质。增强扫描可见少部分病变内或边缘线样、斑片样、结节样或环形强化(图 1e),系增生的神经胶质细胞伴血管增生所致。应注意与位于皮质和皮质下的囊性肿瘤、带附壁结节的肿瘤(如节细胞胶质瘤、多形性黄色星形细胞瘤、毛细型星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤)相鉴别。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)