

# 进行性核上性麻痹诊断与治疗新进展及新诊断标准解读

郁金泰 谭辰辰 谭兰

**【摘要】** 2017 年发表于 *Lancet Neurol* 和 *Mov Disord* 的进行性核上性麻痹诊断与治疗新进展及新诊断标准受到广泛关注,本文拟从进行性核上性麻痹病程进展、临床表型特点、诊断标准的更新、诊断标志物、治疗现状及前景五方面进行解读,以期深入理解进行性核上性麻痹的诊断与治疗新进展及新诊断标准,并指导临床实践。

**【关键词】** 核上麻痹,进行性; 诊断; 治疗; 指南; 综述

## Advances in diagnosis and treatment of progressive supranuclear palsy and interpretation of new diagnostic criteria

YU Jin-tai, TAN Chen-chen, TAN Lan

Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China

Corresponding author: YU Jin-tai (Email: yu-jintai@163.com)

**【Abstract】** Recently, both the paper "Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches" in *Lancet Neurol* and "Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria" in *Mov Disord* attracted much attention. In this review, we will discuss the contents in these two papers, including disease progression, features of clinical phenotype, update in diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic status and prospect of progressive supranuclear palsy (PSP), to guide the clinical practice.

**【Key words】** Supranuclear palsy, progressive; Diagnosis; Therapy; Guidelines; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471309, 81371406).

进行性核上性麻痹(PSP)是常见的非典型帕金森综合征,主要临床表现包括行为异常、言语障碍和运动障碍<sup>[1]</sup>。最常见的典型临床表型是进行性核上性麻痹 Richardson 综合征型(PSP-RS),最早于 1964 年由 Steele 等<sup>[2]</sup>报道,以姿势不稳、垂直性核上性凝视麻痹、假性延髓性麻痹、锥体外系症状和轻度痴呆为主要临床特征。进行性核上性麻痹一直被认为是一种帕金森叠加综合征,近数十年才逐渐认识到其是一种由 4 个重复区的 tau 蛋白(4R tau)

异常聚集导致的具有独特病理学特征的 4R tau 蛋白相关疾病,核心病理改变是神经原纤维缠结(NFTs)和(或)神经毡细丝(NTs),主要位于脑干神经核团、基底神经节和额叶皮质<sup>[3]</sup>。既往相当长时间里,PSP-RS 被认为是进行性核上性麻痹唯一临床表型,相关临床和病理学诊断标准也是基于 PSP-RS 制定的<sup>[3-4]</sup>。近年经尸检病理学证实,约 2/3 患者表现为非典型变异型进行性核上性麻痹(vPSP)<sup>[5]</sup>。2016 年,来自英国的一项流行病学调查研究显示,PSP-RS 是一种罕见病,患病率为 5~7/10 万,患病高峰年龄为 70~74 岁,该年龄段人群患病率约为 18/10 万<sup>[6]</sup>。同年,来自日本的一项临床研究纳入包括 PSP-RS 在内的所有进行性核上性麻痹临床表型,其患病率高达 18/10 万<sup>[7]</sup>,与经尸检病理学研究获得的患病率相一致<sup>[8]</sup>。2017 年,笔者受邀参与撰写

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.01.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471309);  
国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371406)

作者单位:266071 青岛大学附属青岛市立医院神经内科

通讯作者:郁金泰(Email:yu-jintai@163.com)

《Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches》并发表于 *Lancet Neurol*<sup>[1]</sup>; 同年, 国际运动障碍学会 (MDS) 在 *Mov Disord* 发表《Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria》(以下简称“新诊断标准”)<sup>[5]</sup>, 概述进行性核上性麻痹最新诊断的核心内容和指导方针, 并综述其病理学、遗传学、生物学标志物和治疗新策略。本文拟从进行性核上性麻痹病程进展、临床表型特点、诊断标准的更新、诊断标志物、治疗现状及前景五方面进行解读, 以期深入理解进行性核上性麻痹诊断与治疗新进展及新诊断标准, 并指导临床实践。

### 一、病程进展

大多数神经变性病始于神经病理改变逐渐累积的症状前期 (presymptomatic PSP phase), 此阶段尚未达到出现临床症状所需的阈值。部分正常老年人的尸检可见轻度、无临床症状的进行性核上性麻痹病理改变, 表明进行性核上性麻痹可能具有类似的疾病进程, 从症状前期进展为提示症状期, 即具有轻微或孤立性症状的提示性进行性核上性麻痹 (soPSP), 最终进展为符合经典 PSP-RS 或变异型进行性核上性麻痹诊断标准的全面症状期 (symptomatic PSP phenotypes)<sup>[1]</sup>。

1. 症状前期 进行性核上性麻痹的症状前期主要包括有早期病理改变但无临床症状的特殊人群, 他们有出现进行性核上性麻痹临床症状的风险。由于目前症状前期的诊断仅依靠尸检病理学, 而应用于临床还依靠新型分子生物学标志物的发展, 因此, 症状前期的诊断尚未纳入强调临床诊断的新诊断标准中<sup>[5]</sup>。基于社区人群尸检和大型法医尸检的研究显示, 高达 2.1%~4.6% 的无症状性老年人群出现进行性核上性麻痹病理改变<sup>[9-10]</sup>, 上述尸检结果与流行病学调查显示的 PSP-RS 低患病率形成鲜明对比, 表明大多数症状前期患者并不进展至出现明显临床症状的阶段。

2. 提示症状期 提示症状期系指进展至全面症状期前的早期症状期, 存在 PSP-RS 或 1 种变异型进行性核上性麻痹的 1 个或多个临床特征, 但不满足二者诊断标准。“提示性进行性核上性麻痹”的定义中存在进展至 PSP-RS、变异型进行性核上性麻痹或非进行性核上性麻痹的内在不确定性。未来, 进行性核上性麻痹的诊断标志物可能有助于减少这种

不确定性; 然而目前, 提示性进行性核上性麻痹仅用于存在疑似进行性核上性麻痹病理改变, 且临床、实验室和影像学检查排除其他可能的诊断。早期识别提示性进行性核上性麻痹可以尽早启动神经调节治疗, 延缓或避免严重功能障碍的发生<sup>[1]</sup>。

3. 全面症状期 全面症状期系指最终进展为符合经典 PSP-RS 或变异型进行性核上性麻痹诊断标准的阶段<sup>[1]</sup>。近年来, 基于尸检病理学研究, 越来越多的变异型进行性核上性麻痹被报道<sup>[5]</sup>, 主要包括进行性核上性麻痹帕金森综合征型 (PSP-P)、进行性核上性麻痹进展性冻结步态型 (PSP-PGF)、进行性核上性麻痹皮质基底节综合征型 (PSP-CBS)、进行性核上性麻痹言语障碍型 (PSP-SL)、进行性核上性麻痹额叶症状型 (PSP-F) 和进行性核上性麻痹小脑共济失调型 (PSP-C)<sup>[1]</sup>。此外, 亦有研究显示, 随着病程进展, 多数变异型进行性核上性麻痹患者最终进展为 PSP-RS, 但始终表现为变异型进行性核上性麻痹的患者明确诊断则十分困难, 这可能也是目前临床诊断标准敏感性较差的主要原因。

### 二、临床表型特点

1. PSP-RS 该型于 1964 年由 Steele 等<sup>[2]</sup>首先报告, 临床主要表现为垂直性核上性凝视麻痹、严重姿势不稳伴早期跌倒、多巴胺无反应性锥体外系肌张力增高和轻度痴呆。垂直性核上性凝视麻痹是诊断 PSP-RS 的重要特征, 但其出现时间各异, 甚至发病后数年方出现<sup>[4]</sup>。眼球活动速度减慢、眼球扫视速度减慢 (尤以垂直运动显著)、视动性眼震减少或消失均是神经系统检查的早期提示性体征<sup>[5]</sup>。

2. PSP-P 该型是基于尸检病理学发现的病程进展缓慢、早期表现类似帕金森病的临床表型<sup>[11]</sup>, 临床主要表现为非对称性震颤、动作迟缓和肌强直, 对左旋多巴反应中等, 疾病进展速度明显慢于 PSP-RS。早期与帕金森病难以鉴别, 生前难以明确诊断, 多数患者表现出 PSP-RS 症状时方修正诊断为 PSP-P<sup>[12]</sup>。后期少见药物诱导的异动症、自主神经功能障碍和幻视, 可资与帕金森病相鉴别。

3. PSP-PGF 该型早期仅表现为单纯步态障碍, 数年后方出现 PSP-RS 症状<sup>[13]</sup>。临床主要表现为进行性步态障碍, 起步踌躇, 继而出现冻结步态, 部分累及言语功能和书写能力, 病程前 5 年不伴震颤、肌强直、痴呆或眼球活动障碍。该型可以高度预测进行性核上性麻痹。

4. PSP-CBS 该型系具有进行性核上性麻痹病

理学特征的皮质基底节综合征(CBS)表型,临床主要表现为进行性非对称性肢体僵硬、失用、皮质感觉缺失、异己肢、肌张力障碍和动作迟缓,左旋多巴无反应<sup>[14]</sup>。临床罕见,英国帕金森病学会脑库经病理学证实的 179 例进行性核上性麻痹患者中仅 6 例(3.36%)为 PSP-CBS<sup>[14]</sup>。由于生前无法将 PSP-CBS 与皮质基底节变性(CBD)相鉴别,新诊断标准中将 PSP-CBS 归于可能的(possible)进行性核上性麻痹,并归为很可能的(probable)4R tau 蛋白相关疾病(进行性核上性麻痹或皮质基底节变性)<sup>[1,5]</sup>。

5. PSP-SL 该型早期表现为具有非流利性变异型原发性进行性失语(nfvPPA)特点的言语障碍,即自发性言语欠流利、音律障碍、错语、失语法等,后期表现为典型 PSP-RS 症状<sup>[15]</sup>。由于生前无法将 PSP-SL 与皮质基底节变性言语障碍型(CBD-SL)相鉴别,新诊断标准中也将 PSP-SL 归于可能的进行性核上性麻痹,并归为很可能的 4R tau 蛋白相关疾病(进行性核上性麻痹或皮质基底节变性)<sup>[1,5]</sup>。

6. PSP-F 该型首先表现为行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD),即人格、社交、行为和认知功能减退,数年后方出现运动症状<sup>[1]</sup>。

7. PSP-C 该型临床罕见,临床出现 PSP-RS 症状前以小脑共济失调为首发和主要表现,缺乏自主神经功能障碍可资与多系统萎缩小脑共济失调型(MSA-C)相鉴别<sup>[1]</sup>。

### 三、诊断标准的更新

1996 年,美国国立神经病学与卒中研究所-进行性核上性麻痹学会(NINDS-SPSP)制定的诊断标准将进行性核上性麻痹的诊断分为三层,即病理确诊的(definite)、临床很可能的和临床可能的进行性核上性麻痹<sup>[4]</sup>。该诊断标准的核心症状是早期出现姿势不稳和反复跌倒、垂直性核上性凝视麻痹<sup>[4]</sup>。虽然特异性较高(很可能的进行性核上性麻痹特异度为 95%~100%,可能的进行性核上性麻痹 80%~93%),但主要是针对 PSP-RS 定义的,对变异型进行性核上性麻痹的诊断敏感性较差(首次就诊灵敏度为 14%~83%),且多于发病后 3~4 年方明确诊断,不利于早期诊断和及时干预<sup>[5]</sup>。鉴于此,2017 年,国际运动障碍学会进行性核上性麻痹协作组组织专家制定新诊断标准,通过识别进行性核上性麻痹基本特征、核心特征和支持特征,分为确诊的、很可能的、可能的和提示性进行性核上性麻痹<sup>[1,5]</sup>。

1. 基本特征 须具备的标准(B1)为:(1)散

发。(2)年龄  $\geq 40$  岁首发。(3)逐渐进展。须排除的标准(B2)为:(1)临床表现,①显著的、其他原因无法解释的情景记忆障碍,提示阿尔茨海默病(AD)。②显著的、其他原因无法解释的自主神经功能障碍,提示多系统萎缩或路易体痴呆(LBD)。③显著的、其他原因无法解释的幻视或觉醒状态症状波动,提示路易体痴呆。④显著的、其他原因无法解释的多节段上下运动神经元受累体征。⑤突然发病和(或)阶梯式进展或快速进展的症状,结合影像学 and 实验室证据,提示血管源性、自身免疫性脑炎、代谢性脑病或朊蛋白病(PD)。⑥脑炎病史。⑦突出的肢体共济失调。⑧有明确病因的姿势不稳,如原发性感觉障碍、前庭功能障碍、严重肌肉痉挛或下运动神经元受累症状。(2)影像学表现,①严重的脑白质病变。②相关结构异常,如正常颅内压,阻塞性脑积水,基底节区、间脑、中脑、脑桥、延髓缺血或出血,缺氧缺血性脑病(HIE),中枢神经系统肿瘤或畸形。疾病相关排除标准(B3)为:(1)影像学表现,①突然发病和(或)阶梯式进展,应通过扩散加权成像(DWI)、FLAIR 成像或  $T_2^*$ WI 排除脑卒中、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)或严重的淀粉样脑血管病(CAA)。②症状进展迅速,应结合 DWI 皮质和(或)皮质下高信号排除朊蛋白病。(2)实验室指标,①考虑 PSP-CBS 的患者,应通过 PET-CT 或腰椎穿刺脑脊液检查排除阿尔茨海默病。②年龄  $< 45$  岁的患者,应排除肝豆状核变性[HLD,亦称 Wilson 病(WD)]、C 型 Niemann-Pick 病、甲状旁腺功能减退症、神经梅毒(NS)、神经棘红细胞增多症[如 McLeod 综合征(MLS)、无  $\beta$ -脂蛋白血症(亦称 Bassen-Kornzweig 综合征)、Levine-Critchley 综合征]。③疾病迅速进展的患者,应排除朊蛋白病、副肿瘤边缘性脑炎(PLE)。④青年患者出现消化系统症状、关节痛、发热和非典型神经系统症状如肌肉律动(myorhythmia),应排除 Whipple 病(WD)。(3)基因检测,①微管相关蛋白 tau 蛋白(MAPT)基因罕见突变不作为排除标准,但提示遗传性进行性核上性麻痹,而非散发性。② MAPT 基因 H2 单倍体纯合子不作为排除标准,但使进行性核上性麻痹的诊断看起来不大可能。③富亮氨酸重复序列激酶 2(LRRK2)基因和 Parkin 基因罕见突变在尸检病理学证实的患者中被报道,但其与疾病的关系尚不明确。(4)如下罕见基因突变亦可作为排除标准,非 MAPT 蛋白相



关额颞叶痴呆(FTD), 突变基因为 *C9orf72*、*GRN*、*FUS*、*TARDBP*、*VCP*、*CHMP2B*; 帕金森病, 突变基因为 *SYNJ1*、*GBA*; 阿尔茨海默病, 突变基因为 *APP*、*PSEN1*、*PSEN2*; C 型 Niemann-Pick 病, 突变基因为 *NPC1*、*NPC2*; Kufor-Rakeb 综合征(KRS), 突变基因为 *ATP13A2*; Perry 综合征, 突变基因为 *DCTN1*; 线粒体病, 突变基因为 *POLG*; 齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA), 突变基因为 *ATN1*; 朊蛋白病, 突变基因为 *PRNP*; 亨廷顿病, 突变基因为 *HTT*; 脊髓小脑共济失调(SCA), 突变基因为 *ATXN1*、*ATXN2*、*ATXN3*、*ATXN7*、*ATXN17*。

2. 核心特征 主要包括眼球运动障碍(O)、姿势不稳(P)、运动障碍(A)和认知功能障碍(C)。根据诊断确定程度将核心特征由高至低依次分为 1~3 级。(1)1 级: O1, 垂直性核上性凝视麻痹; P1, 3 年内反复自发性跌倒; A1, 3 年内出现进行性冻结步态; C1, 言语障碍, 表现为非流利性和(或)失语法性原发性进行性失语或进行性言语失用。(2)2 级: O2, 垂直扫视速度缓慢; P2, 3 年内后拉试验出现跌倒倾向; A2, 帕金森样表现、无动性肌强直、突出的轴性肌强直和左旋多巴抵抗; C2, 额叶行为和认知功能障碍。(3)3 级: O3, 频繁的粗大方波眼震或睁眼失用症; P3, 3 年内后拉试验出现后退 2 步以上; A3, 帕金森样表现, 非对称性震颤和(或)左旋多巴反应良好; C3, 皮质基底节综合征。

3. 支持特征 主要包括临床线索(CC)和影像学表现(IF)。(1)临床线索: CC1, 左旋多巴抵抗; CC2, 运动减少性和痉挛性构音障碍; CC3, 吞咽障碍; CC4, 畏光。(2)影像学表现: IF1, 显著中脑萎缩或葡萄糖低代谢; IF2, 突触后纹状体多巴胺能神经元变性。

新诊断标准中确诊的进行性核上性麻痹须病理学诊断, 病理学仍是诊断“金标准”; 很可能的进行性核上性麻痹具有高度特异性, 但是缺乏高度敏感性, 主要包括很可能的 PSP-RS[(O1 或 O2) + (P1 或 P2)]、很可能的 PSP-PGF[(O1 或 O2) + A1]、很可能的 PSP-P[(O1 或 O2) + (A2 或 A3)]和很可能的 PSP-F[(O1 或 O2) + C2]; 可能的进行性核上性麻痹的诊断敏感性更高, 但是特异性稍差, 主要包括可能的进行性核上性麻痹孤立性眼球活动障碍型(PSP-OM, O1)、可能的 PSP-RS(O2 + P3)、可能的 PSP-PGF(A1)、可能的 PSP-SL[(O1 或 O2) + C1]和可能的 PSP-CBS[(O1 或 O2) + C3]<sup>[5]</sup>。为了早期诊

断疾病, 新诊断标准首次引入“提示性进行性核上性麻痹”的概念, 主要包括提示性 PSP-OM(O2 或 O3)、提示性进行性核上性麻痹孤立性姿势不稳型(PSP-PI, P1 或 P2)、提示性 PSP-RS[O3 + (P2 或 P3)]、提示性 PSP-P[(A2 或 A3) + (O3、P1、P2、C1、C2、CC1、CC2、CC3 或 CC4)]、提示性 PSP-SL(C1)、提示性 PSP-F[C2 + (O3 或 P3)]和提示性 PSP-CBS(C3)<sup>[5]</sup>。由于生前通常无法将 PSP-CBS 与皮质基底节变性皮质基底节综合征型(CBD-CBS)相鉴别, 新诊断标准将 PSP-CBS 归于可能的进行性核上性麻痹, 并归于很可能的 4R tau 蛋白相关疾病(进行性核上性麻痹或皮质基底节变性); 同样, 由于生前亦无法将 PSP-SL 与 CBD-SL 相鉴别, 新诊断标准将 PSP-SL 归于可能的进行性核上性麻痹, 并归于很可能的 4R tau 蛋白相关疾病(进行性核上性麻痹或皮质基底节变性)<sup>[1,5]</sup>。在无尸检病理学证据的情况下, 明确诊断 PSP-C 困难, 且共济失调常提示神经变性病, 故 PSP-C 并未纳入新诊断标准中。

#### 四、诊断标志物

1. MRI 头部正中矢状位 T<sub>1</sub>WI 表现为中脑萎缩和小脑上脚萎缩可以作为进行性核上性麻痹与其他帕金森综合征的鉴别诊断依据。“蜂鸟征”和“牵牛花征”的诊断特异度均达 100%, 诊断灵敏度分别仅 68.4% 和 50.0%<sup>[16]</sup>。磁共振帕金森综合征指数(MRPI)诊断 PSP-RS 的特异度达 100%、灵敏度为 99.2%~100.0%, 均优于单纯中脑/脑桥比值, 并可从未分类的帕金森综合征中预测 PSP-RS 和 PSP-P 的眼动异常<sup>[17]</sup>。

2. PET-CT <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)PET 显示, 4R tau 蛋白相关疾病(包括尸检病理学证实的变异型进行性核上性麻痹)患者额叶、尾状核、中脑和丘脑葡萄糖呈低代谢, 但其诊断价值尚缺乏深入研究<sup>[18]</sup>。Tau 蛋白 PET 显像(<sup>18</sup>F-AV1451 PET)的发展为进行性核上性麻痹患者 tau 蛋白聚集和沉积的在体测量和定量分析提供机会, 但其临床应用尚缺乏有力证据<sup>[19]</sup>。既往研究显示, <sup>18</sup>F-AV1451 与进行性核上性麻痹患者尸体解剖组织切片中 4R tau 蛋白结合力较弱<sup>[19]</sup>。还有其他几种新型选择性 tau 蛋白示踪剂(包括 <sup>11</sup>C-PBB3)可以与 tau 蛋白相结合, 但目前证据尚不足以判断其潜在价值<sup>[20]</sup>。

3. 外周血和脑脊液生物学标志物 与阿尔茨海默病患者脑脊液特点不同, 进行性核上性麻痹患者脑脊液总 tau 蛋白(t-tau)、磷酸化 tau 蛋白(p-tau)水

平较正常对照者降低或不变。研究显示,外周血和脑脊液神经丝轻链(NfL)是目前唯一具有潜在诊断价值的生物学标志物,与正常对照者、帕金森病患者、帕金森病痴呆(PDD)患者和路易体痴呆患者相比,进行性核上性麻痹患者外周血和脑脊液神经丝轻链水平显著升高,但上述结果尚未获得病理学研究的证实<sup>[21]</sup>。

4. 生理标记 PSP-RS 的主要临床特征是,垂直扫视速度减慢和波幅降低程度较水平扫视更加严重,且可用于尸检病理学证实的进行性核上性麻痹与其他疾病的鉴别诊断<sup>[2]</sup>。此外,视网膜光学相干断层扫描术(OCT)是另一项潜在的生理标记,但尚处于早期研究阶段<sup>[22]</sup>。

#### 五、治疗现状及前景

目前尚无治疗进行性核上性麻痹的特效药物。药物治疗(如左旋多巴)对某些 PSP-P 和极少数 PSP-RS 患者具有中度、短暂性效果,但不足以改变病程<sup>[1]</sup>。小样本临床试验显示,物理康复治疗对进行性核上性麻痹的临床症状有一定改善作用<sup>[23]</sup>。睑板前肉毒毒素注射可能对睁眼失用症有改善作用。由于进行性核上性麻痹在生物化学和基因学方面均与 tau 蛋白存在高度关联性,开展针对 tau 蛋白的临床治疗试验的需求与日俱增<sup>[1]</sup>。也有试验设计合理的临床研究试图通过干预 tau 蛋白或线粒体功能障碍以修饰病程,部分显示出轻至中度疾病修饰效应,如利鲁唑治疗帕金森叠加综合征的神经保护和自然史(NNIPPS)研究<sup>[24]</sup>、Tideglusib II 期临床试验<sup>[25]</sup>、Davunetide II 和 III 期临床试验<sup>[26]</sup>。然而遗憾的是,上述研究在临床终点事件上均显示无效。出现阴性结果的原因可能是:(1)纳入标准导致开始治疗时间较晚。(2)缺乏特异性生物学标志物。(3)缺乏较好的转基因小鼠模型。

Tau 蛋白异常如何导致细胞功能障碍和死亡尚不清楚,目前认为有两种致病机制,即正常 tau 蛋白功能缺失和 tau 蛋白毒性作用<sup>[1]</sup>。这两种机制并不相互排斥,有可能一个细胞的 tau 蛋白毒性作用可以导致另一个细胞的 tau 蛋白功能缺失。因此,新的治疗方法也包括代偿 tau 蛋白功能或减少脑组织毒性 tau 蛋白水平,均具有修饰病程的作用<sup>[1]</sup>。前者主要应用 Davunetide 和 TPI-287 等微管稳定剂<sup>[26]</sup>,用于代偿疾病相关 tau 蛋白功能缺失致微管功能障碍。后者治疗种类有多种,如抗 tau 蛋白抗体和调节小胶质细胞功能的免疫治疗、针对 tau 蛋白聚集

或翻译后修饰的小分子治疗、反义寡核苷酸(AON)和剪接调节剂、促进异常 tau 蛋白单边清除的强化自噬等<sup>[1]</sup>。近期,一项通过输注年轻人血浆治疗进行性核上性麻痹的 I 期临床试验正在进行中<sup>[1]</sup>。

综上所述,既往数十年间,随着对进行性核上性麻痹认识的逐渐深入,越来越多的证据支持进行性核上性麻痹与其他神经变性病一样,从病理改变逐渐累积的症状前期开始,进展至全面症状期。新诊断标准引入“提示性进行性核上性麻痹”的概念,以及进行性核上性麻痹的各种临床表型,扩展其疾病谱,有助于更早期、更全面诊断,但仍有必要研究和建立可靠的生物学标志物,用于早期诊断与鉴别诊断。Tau 蛋白 PET 显像是一种很有前景的潜在诊断标记,尚待与 4R tau 蛋白亲和力强、特异性高的新型示踪剂的研发。尽管目前尚无进行性核上性麻痹的有效治疗措施,但多项临床治疗试验即将开展,为有效治疗进行性核上性麻痹提供良好前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:552-563.
- [2] Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia [J]. *Arch Neurol*, 1964, 10:333-359.
- [3] Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, McKee A, Tabaton M, Litvan I. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele - Richardson - Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy)[J]. *Neurology*, 1994, 44:2015-2019.
- [4] Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop[J]. *Neurology*, 1996, 47:1-9.
- [5] Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria[J]. *Mov Disord*, 2017, 32:853-864.
- [6] Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB. Prevalence, characteristics, and

- survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes [J]. *Neurology*, 2016, 86:1736-1743.
- [7] Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, Kowa H, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade[J]. *Brain Behav*, 2016, 6:E00557.
- [8] Yoshida K, Hata Y, Kinoshita K, Takashima S, Tanaka K, Nishida N. Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133:809-823.
- [9] Evidente VG, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Hentz JG, Caviness JN, Sue LI, Beach TG. Neuropathological findings of PSP in the elderly without clinical PSP: possible incidental PSP [J]? *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:365-371.
- [10] Dugger BN, Hentz JG, Adler CH, Sabbagh MN, Shill HA, Jacobson S, Caviness JN, Belden C, Driver-Dunckley E, Davis KJ, Sue LI, Beach TG. Clinicopathological outcomes of prospectively followed normal elderly brain bank volunteers[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73:244-252.
- [11] Williams DR, Holton JL, Strand C, Pittman A, de Silva R, Lees AJ, Revesz T. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 6):1566-1576.
- [12] Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy - parkinsonism (PSP-P)[J]? *Mov Disord*, 2010, 25:357-362.
- [13] Owens E, Josephs KA, Savica R, Hassan A, Klassen B, Bower J, Maraganore D, Matsumoto J, Ahlskog JE. The clinical spectrum and natural history of pure akinesia with gait freezing [J]. *J Neurol*, 2016, 263:2419-2423.
- [14] Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, Paviour DC, Lees AJ. Does corticobasal degeneration exist: a clinicopathological re - evaluation [J]? *Brain*, 2010, 133(Pt 7):2045-2057.
- [15] Santos-Santos MA, Mandelli ML, Binney RJ, Ogar J, Wilson SM, Henry ML, Hubbard HI, Meese M, Attygalle S, Rosenberg L, Pakvasa M, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Rosen H, Boxer AL, Miller BL, Seeley WW, Gorno-Tempini ML. Features of patients with nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia with underlying progressive supranuclear palsy pathology or corticobasal degeneration[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:733-742.
- [16] Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, Kallis C, Holton JL, Revesz T, Burn DJ, Yousry T, Lees AJ, Fox NC, Jäger HR. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2012, 27:1754-1762.
- [17] Morelli M, Arabia G, Novellino F, Salsone M, Giofrè L, Condino F, Messina D, Quattrone A. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study [J]. *Neurology*, 2011, 77:1042-1047.
- [18] Zalewski N, Botha H, Whitwell JL, Lowe V, Dickson DW, Josephs KA. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants[J]. *J Neurol*, 2014, 261:710-716.
- [19] Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM, Yoshida M, Hozumi I, Yoshiyama Y, van Swieten JC, Nordberg A, Suhara T, Zhang MR, Higuchi M. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies[J]. *Brain*, 2017, 140:764-780.
- [20] Dani M, Brooks DJ, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43:1139-1150.
- [21] Hansson O, Janelidze S, Hall S, Magdalinou N, Lees AJ, Andreasson U, Norgren N, Linder J, Forsgren L, Constantinescu R, Zetterberg H, Blennow K; Swedish BioFINDER Study. Blood-based NFL: a biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder[J]. *Neurology*, 2017, 88:930-937.
- [22] Schneider M, Müller HP, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, Pinkhardt EH. Retinal single - layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121:41-47.
- [23] Clerici I, Ferrazzoli D, Maestri R, Bossio F, Zivi I, Canesi M, Pezzoli G, Frazzitta G. Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: effectiveness of two multidisciplinary treatments[J]. *PLoS One*, 2017, 12:E0170927.
- [24] Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN; NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 1):156-171.
- [25] Tolosa E, Litvan I, Höglinger GU, Burn D, Lees A, Andrés MV, Gómez-Carrillo B, León T, Del Ser T; TAUIROS Investigators. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord*, 2014, 29:470-478.
- [26] Boxer AL, Lang AE, Grossman M, Knopman DS, Miller BL, Schneider LS, Doody RS, Lees A, Golbe LI, Williams DR, Corvol JC, Ludolph A, Burn D, Lorenzi S, Litvan I, Roberson ED, Höglinger GU, Koestler M, Jack CR Jr, Van Deerlin V, Randolph C, Lobach IV, Heuer HW, Gozes I, Parker L, Whitaker S, Hirman J, Stewart AJ, Gold M, Morimoto BH; AL-108-231 Investigators. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double - blind, placebo - controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:676-678.

(收稿日期:2017-12-26)

## 欢迎订阅 2018 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、流行病学调查研究、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、基础研究、临床研究、临床病理报告、综述、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、临床医学图像等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2018 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcn.org(英文)。