

临床病例病理讨论是人脑组织库建设不可或缺的一部分

黄越

【关键词】 神经病学； 神经病理学； 人脑组织库(非 MeSH 词)

【Key words】 Neurology; Neuropathology; Human brain bank (not in MeSH)

Clinical pathological conference is a compulsory element of human brain banking

HUANG Yue

Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China (Email: yue.huang@nrcnd.org.cn)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071417).

Conflicts of interest: none declared

神经病理顾名思义为神经系统疾病涉及的病理学检查与诊断,以实验的组织材料为基础,根据取材部位分为脑、脊髓和周围神经病理;以确定临床疾病的诊断为目的,按照神经系统疾病分类又分为神经内科疾病与神经外科疾病的神经病理两大类,这两大类侧重不同的神经系统疾病,如神经外科疾病的神经病理侧重于脑肿瘤;且二者取材方式各不相同,如神经外科的神经病理通过手术取材、神经内科则通过组织活检或尸检取材。《中国现代神经疾病杂志》于 2021 年第 4 期组织“神经病理与人脑组织库建设”专题,侧重于神经内科疾病的神经病理,鉴于目前针对神经变性病(如帕金森病和痴呆)的临床诊断与病理诊断符合率存在显著差异,临床尚无法准确诊断疾病,且无有效治疗药物,因此,为提高医疗质量,应从不同角度重申神经病理与人脑组织库(以下简称脑库)建设的重要意义。

回顾神经病学的发展历程,尸检和神经病理学技术的应用,使神经内科从内科中分离出来,我国的临床神经内科创始人均为神经病理学家,且初代

的神经病理学家均为神经病学医师出身。神经病理学一直以来是神经病学的分支,只有在理解神经系统疾病的基础上,才能更好地进行神经病理诊断,并开展临床病例病理相关研究,从临床和病理两个角度诠释脑疾病。我国神经病学家和神经病理学家黄克维教授于 1978 年开创的临床病例病理讨论会(CPC),目前仍吸引无数神经内科医师在不断探寻脑疾病的奥秘。哈尔滨医科大学附属第二医院王维治和王丽华教授在《神经病学和神经病理学与人脑组织库建设的关系》一文中,从神经病学发展史、神经病理学对于神经病学发展的推动作用、脑库建设对神经病学发展的意义等方面进行阐述,并探讨我国脑库建设的机遇和挑战。首都医科大学宣武医院陈彪教授和首都医科大学附属北京天坛医院黄越教授共同在《帕金森病合并脑小血管病人脑组织病理学分析:附一例报告并文献复习》一文中报告 1 例以帕金森病诊断入脑库、再经病理证实并存脑小血管病的病例,据此讲述临床病例病理讨论会运行模式及其对临床医师认识脑疾病的贡献。

脑库建设与神经病理密不可分。按照病理技术的应用,神经病理分为解剖病理、组织病理和分子病理,脑库涉及神经病理的各个方面。(1)解剖病理是构成脑库的必要途径。脑库建设离不开尸检取材,因此,在解剖病理研究和脑库建设中,应遵循

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.04.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071417)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心, Email: yue.huang@nrcnd.org.cn

生物安全管理规范。(2)组织病理是将入库脑组织按照标准化流程进行组织病理分类,从而使入库的脑组织之间以及不同脑库来源的同一疾病脑组织之间具有可比性。(3)分子病理是组织病理检测过程中对脑组织进一步行细致的病理分类,从而使入库脑组织的病理分类更精准,使脑库成为应用脑组织研究的有效资源平台。然而,由于我国尸检病理的缺乏,组织病理研究往往仅能基于组织活检或手术取材的脑组织样本。首都医科大学宣武医院朴月善教授在《以脑白质受累为主的中枢神经系统弥漫性和多发性病变临床病理学特点分析》一文中,通过对中枢神经系统弥漫性和多发性病变进行临床和病理分析,发现非肿瘤性病变占多数(59.26%),从而为临床医师提供新的诊疗思路及其科学依据。复旦大学基础医学院病理学系刘颖教授发表《肺腺癌脑转移病理学特征及人类间变性淋巴瘤激酶和表皮生长因子受体诊断价值》,指出实体型和微乳头型肺腺癌具有较高的脑转移率,并通过检测人类间变性淋巴瘤激酶(ALK)和表皮生长因子受体(EGFR)表达变化,获得肺腺癌脑转移靶向药物治疗的依据。上述两项研究展示了组织病理在神经系统疾病中的应用价值。分子病理不仅局限于基于脑组织样本所进行的基因组学、转录组学和蛋白质组学生物标志物检测,亦可用于基于血液DNA样本和血浆来源的生物学检测,这也是基于实验室技术的神经病理与医学检验之间的交叉。目前,基于临床血液样本来源的分子病理与临床神经病学的结合较为紧密,并且成为神经病学神经遗传亚专科。中山大学附属第一医院裴中教授在《过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症一例并文献复习》中以及西安交通大学医学院附属西安市中心医院刘志勤教授在《成人晚发型丙酸血症分子病理学分析:附一例报告并文献复习》中分别描述了过氧化物酶体酰基辅酶A氧化酶缺乏症和成人晚发型丙酸血症这两种神经系统遗传性疾病的临床和分子病理学特征。

随着社会老龄化的加剧,衰老相关脑疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病等的发病率逐年增高,目前尚无延缓神经退行性变的有效药物,因此,建立神经变性脑库、研究患病人脑组织即显得十分重要。基于当代分子生物学和多种组学技术,以及患病人脑组织资源,研究者们循序渐进地解决神经退行性变的难题。河北医科大学人体解剖学教研室

崔慧先教授和首都医科大学附属北京天坛医院黄越教授共同综述2018-2020年发表在*Cell*、*Nature*和*Science*等国际顶级期刊的人脑组织与阿尔茨海默病相关疾病研究成果,撰写了《人脑组织库建设对阿尔茨海默病研究的意义》,总结脑库对阿尔茨海默病研究的贡献,以作为我国相关研究的借鉴。为使入脑组织资源相对集中,从而更专注地研究同一种脑疾病,国外脑库的运行模式是将专病脑库建立在专病研究中心,如位于美国宾夕法尼亚大学的神经变性病研究中心,以及不同的专病随访队列及其相关临床研究,最终与神经系统疾病临床研究中心脑库的脑组织研究相对接,例如为神经退行性病变设立的美国梅奥诊所脑库、英国伦敦大学学院(UCL)神经病学研究中心建立的以运动障碍性疾病为核心的皇后广场脑库(QSBB)、澳大利亚神经科学院的衰老与神经变性脑库、悉尼大学正常与酒精中毒性脑库和多发性硬化脑库。脑库与神经病学密切结合,从而形成专病脑库是脑库发展的趋势。

脑库建设最先也是最难通过的心理关卡是直面志愿者捐献的大体标本。死亡是每个人必将到达的人生旅途终点,但与死亡相关的事物仍被看作是不愉快或晦气的,因此,一方面,神经病学医师不愿从事脑库建设;另一方面,我国病理学医师尚存大量缺口,临床病理工作压力较大,且神经病理又要求以临床神经病学知识为基础,若无特殊的政策扶植,病理科医师也不愿从事脑组织尸检。按照我国现行的《医院分级管理办法》规定的医疗机构级别划分,尸检率 $\geq 10\%$ 以及临床主要诊断与病理符合率 $\geq 50\%$ 是评价三级甲等医院统计指标的必要条件。尽管有国家、地方和医院的政策推动,我国三级甲等医院的尸检率仍非常低,接近于消失状态,故从事尸检的人员、场所和配套设施等均存在严重短板。解剖病理是脑库建立的必经之路,我们呼吁在全国各省份均建立尸检中心以完成解剖病理任务,再由相应的医学研究专业机构完成组织病理和分子病理任务,目前解剖病理严重欠缺,尚待积极探索其发展模式。与解剖病理相对应的是志愿捐献者的来源,参照我国2017年修订的《中华人民共和国红十字法》,推动遗体器官组织捐献的职责归属于红十字会。迄今在红十字会登记的志愿遗体组织器官捐献人数累计超过300万例。遗体组织器官捐献是社会文明的表现,是利国利民的政策,但遗体组织捐献的立法、宣传和后期的人文关

怀工作仍未系统化,如何营造捐献光荣的社会氛围尚待各界相关机构和人员的共同努力。因此,无论从志愿捐献者角度还是从接受者角度出发,均有必要发挥顶端设计、协同发展的优势以促进这一公益事业的发展。上海交通大学医学院附属瑞金医院王刚教授在《阿尔茨海默病患者生前伦理学问题》一文中,对罹患阿尔茨海默病的志愿者如何在认知尚能自主时签署生前预嘱、如何参与临床与基础研究,以及临终关怀等事项进行了细致阐述。首都医科大学附属北京天坛医院周建新教授对 2020 版《脑死亡/符合神经病学标准的死亡判定》解读,以明确脑死亡/符合神经病学标准的死亡概念、判定的最低临床标准、辅助检查、儿童/新生儿脑死亡/符合神经病学标准的死亡的判定,并与我国现行的脑死亡判定指南进行比较,希望以此推动遗体组织器官捐献工作的立法。

随着生物科学新技术的发展,目前已经可以通过新鲜人脑组织研究以发现疾病的发病机制,从而使神经科学家重视脑库建设,凸显出脑库建设的基础——神经病理发展的重要性和紧迫性。神经病理的发展需要有一定的人员储备,这种人员储备从神经科发展史看,是从神经病学医师发展而来的。因此,在医疗政策制定方面,应为神经病学医师创造一个可以通过病理学培训同时成为神经病理学医师的职业发展机会。由于神经解剖病理涉及个体的自主捐献行为并反映个体终末期的健康状态,

提示以神经病理为终点的神经病学的诊疗模式应转变为以人为核心的长期随访、主动健康管理模式,通过对志愿者长期的系统随访,进而探索老年人多病共病的脑健康管理方案。根据 2017 年世界卫生组织的调查数据,我国人口死亡的主要病因为脑卒中。首都医科大学附属北京朝阳医院胡文立教授在《头颈部动脉夹层致青年缺血性卒中影响因素及影像学特点分析》一文中指出,头颈部动脉夹层是导致青年缺血性卒中的主要原因,但我国目前尚无针对捐献志愿者的终身脑健康随访计划和相应的基金支持。因此,神经病学在以疾病为核心的诊疗模式之外,还应重视以个体为核心的脑健康管理模式,只有完成生命全周期的脑健康管理,才能激发神经病学医师的好奇心和求知欲,促进神经解剖病理及后续的脑库建设,从而使神经病理学成为神经病学各亚专科必不可少的一部分,早日完成专病脑库的建设。

总之,与大体脑组织捐献、尸检和临床随访密切相关的临床病例病理讨论是提高临床医师的医疗水平、提升医疗质量的必要手段。与神经病理密切相关的脑库建设是认识脑疾病的基础,从而为脑科学的突破性研究提供研究资源。然而,如何发挥顶层设计优势、进行相应政策的调整以及系统建立脑库是我们所面临的新时代考验。

利益冲突 无

(收稿日期:2021-04-17)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)

阿尔茨海默病联合登记组织

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)

白细胞分化抗原 62L cluster of differentiation 62L(CD62L)

白细胞介素-6 interleukin-6(IL-6)

伴钙化与囊变的脑白质病

leukoencephalopathy, cerebral calcification, and cysts(LCC)

表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)

丙酸血症 propionic acidemia(PA)

丙酰辅酶 A 羧化酶 propionyl-CoA carboxylase(PCC)

搏动指数 pulsatility index(PI)

不复苏 do not resuscitate(DNR)

不明原因型 stroke of undetermined etiology(SUE)

苍白球内侧部 globus pallidus internus(GPi)

超敏 C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

成人发病的白质脑病合并轴索球样变和色素性胶质细胞
adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and
pigmented glia(ALSP)

成人发病的遗传性白质脑病

adult-onset genetic leukoencephalopathies(AGL)

持续气道正压通气

continuous positive airway pressure(CPAP)

重组组织型纤溶酶原激活物

recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)

抽动秽语综合征 Tourette's syndrome(TS)