

非典型性帕金森样病

*黄越 陈生弟 Gregor Wenning Lawrence Golbe 王少石 王拥军 赵钢 吕佩源 陈彪
Jun Yu Christine Song Andrew Lees Irene Litvan 王晓民 Glenda Halliday

【关键词】 帕金森障碍； 神经变性疾病； 脑血管基底神经节疾病； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.003

非典型性帕金森样病亦称帕金森综合征,为一组临床表现多样的疾病症候群,除了覆盖原发性帕金森病(PD)的主要临床症状[静止性震颤、肌强直、运动不能和(或)运动迟缓、姿势反射障碍^[1]]外,还具有进展迅速、对左旋多巴反应不佳或其他特征性表现,如疾病早期易跌倒。与原发性帕金森病相比,非典型性帕金森样病包括原发性神经变性疾病,以及由药物、中毒、代谢性疾病或脑血管事件等导致的继发性症候群,而典型的原发性帕金森病是单一性神经变性疾病。近年来,人们已经逐渐认识到原发性帕金森病不仅表现为运动障碍,其胃肠道、自主神经系统和认知功能亦受到损害,原发性帕金森病本身即是一种综合征。因此,有必要提出“非典型性帕金森样病”这一概念,以免与原发性帕金森病的多种临床表现相混淆。本文共阐述4种最为常见的非典型性帕金森样病,包括3种原发性神经变性疾病[多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹

(PSP)、皮质基底节变性(CBD)]和继发于腔隙性脑血管病的血管源性帕金森综合征(VP),上述疾病均于40岁以后发病。

一、对非典型性帕金森样病具有鉴别诊断意义的临床表现

非典型性帕金森病患者除了表现为与原发性帕金森病相似的症状外,还有一些特征性的临床症状与体征,称为“red flags”^[2],这些临床标志有助于不同疾病之间的鉴别诊断(表1)。

1. 多系统萎缩(评自:Gregor Wenning教授和赵钢教授) 多系统萎缩的诊断标准基于多种临床表现,主要包括两种类型:60%患者具有典型的帕金森样症状且对左旋多巴治疗有一定反应,同时伴有自主神经系统和泌尿系统功能紊乱,被归为帕金森综合征型(MSA-P型);40%则以小脑症状为主,伴有自主神经功能障碍,归于小脑型(MSA-C型)^[3-4]。直立性低血压、尿潴留或尿失禁、便秘、阳痿和无汗症均属于自主神经功能障碍表现。而女性、发病年龄大、疾病早期即出现自主神经功能障碍或生活不能自理等则预示病情进展迅速、病程短^[5]。目前认为,MSA-P型患者有6种特征性表现(即“red flags”):早期步态不稳、病情进展迅速、姿势异常、延髓麻痹、呼吸功能障碍及情绪不稳(表1)^[6-7],这些症状有助于MSA-P型的早期诊断,符合其中2项或2项以上者即支持MSA-P型的诊断。而MSA-C型具有诊断意义的临床表现则包括肢体共济失调、步态共济失调、构音障碍和眼球运动障碍。在发病早期,当其他多系统萎缩症状与体征尚未出现时,很难与迟发性单纯性小脑共济失调相鉴别^[3]。而一些“red flags”征如直立性低血压、神经源性膀胱、喉喘鸣、睡眠障碍等症状与体征则可将MSA-C型与其他类型的迟发性小脑共济失调相区别^[6-7]。近年来,多

基金项目:中国科学院与澳大利亚科学院学术交流基金资助项目;澳大利亚阿尔茨海默病研究基金资助项目;澳大利亚国家健康与医疗研究委员会资助项目(项目编号:NHMRC#510186)

作者单位:澳大利亚悉尼新南威尔士大学澳大利亚神经科学院(黄越,Jun Yu Christine Song,Glenda Halliday);中国上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科(陈生弟);奥地利因斯布鲁克医科大学附属医院神经内科(Gregor Wenning);美国新泽西州罗伯伍强森医学院(Lawrence Golbe);中国上海市第四人民医院神经内科(王少石);中国首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(王拥军);中国西安第四军医大学西京医院神经内科(赵刚);中国河北省人民医院神经内科(吕佩源);中国北京首都医科大学宣武医院神经内科(陈彪);英国伦敦大学丽拉韦斯顿学院神经病学研究所(Andrew Lees);美国肯塔基州路易斯维尔大学附属医院神经内科(Irene Litvan);中国北京首都医科大学教育部神经变性病学重点实验室(王晓民)

*各位作者对本文贡献均等,并负责相应的段落

通信作者:黄越(Email:y.huang@neura.edu.au)

表 1 原发性帕金森病与非典型性帕金森样病特征性临床和病理学表现的鉴别诊断

观察项目	PD	MSA		PSP		CBD	VP
		P 型	C 型	P 型	RS 型		
运动迟缓	+	+	±	+	±	+	+
肢体僵硬	+	+	±	+	±	+	+
步态不稳	+	+	+	+	+	±	+
自主神经功能障碍	+	+	+	-	-	-	-
眼球运动功能异常	-	-	+	±	+	-	-
运动失调	-	-	+	-	+	-	-
口齿不清	-	-	+	-	+	-	-
早期步态不稳	-	+	-	+	+	-	-
进展迅速	-	+	+	+	+	+	-
姿态异常	+	+	±	+	+	-	-
延髓功能异常	-	+	±	-	+	-	+
呼吸功能异常	-	+	±	-	-	-	-
情绪不易控制	±	±	±	-	-	-	-
痴呆	±	-	-	+	+	±	±
失用	-	-	-	-	-	+	-
失语	-	-	-	-	-	+	-
异体征	-	-	-	-	-	+	-
幻视	+	-	-	-	-	-	-
左旋多巴反应	+	+	-	+	-	-	±
路易小体	+	-	-	-	-	-	-
GClIs	-	+	+	-	-	-	-
tau 蛋白包涵体	-	-	-	+	+	+	-
腔隙性梗死灶	-	-	-	-	-	-	+

注:PD,帕金森病;MSA,多系统萎缩;PSP,进行性核上性麻痹;CBD,皮质基底节变性;VP,血管源性帕金森综合征;GClIs,少突胶质细胞胞质包涵体。+,存在或出现;- ,不存在或不出现;±,可有可无

系统萎缩的诊断标准不断被更新和简化,但仍需临床和病理学的进一步验证^[8]。多系统萎缩统一评价量表(UMSARS)可用于多系统萎缩症状严重程度的评价^[9],其中文版本的有效性已通过验证^[10-11],运动测验评分已经成功地用于一些疾病治疗性试验的转归分析^[8]。

2. 进行性核上性麻痹(评自:Lawrence Golbe 教授和陈生弟教授) 目前临床通用的进行性核上性麻痹诊断标准是美国神经病学与卒中研究所及国际进行性核上性麻痹学会(NINDS-SPSP)共同确定的。最近的一项临床研究将进行性核上性麻痹分为两种亚型^[12],其中高达55%患者符合以下诊断标准而被归为 Richardson 综合征型(PSP-RS 型)^[12]。可能 PSP-RS 型诊断标准:出现垂直性核上性麻痹,或在发病 1 年内出现姿势不稳并发生跌倒,同时存

在慢性垂直性眼球震动;极可能 PSP-RS 型诊断标准:出现垂直性核上性麻痹,并在发病 1 年内出现明显的姿势不稳、跌倒等^[13-14]。约有 30% 进行性核上性麻痹患者具有不对称起病、震颤、发病早期对左旋多巴反应尚可等典型的帕金森样症状,即 PSP-P 型,这些表现使其难与原发性帕金森病相鉴别^[12]。就 PSP-P 型患者而言,男性或发病年龄较大的患者常表现为病情进展更迅速、病程更短^[12]。PSP-RS 型其他一些非典型症状还包括构音障碍、吞咽困难和(或)认知和行为异常^[15]。总之,进行性核上性麻痹患者病程较多系统萎缩进展更迅速,患者多于症状出现后 5~9 年死亡^[16],且跌倒频繁、言语含糊、认知功能障碍等症状的出现亦较多系统萎缩更早^[12]。进行性核上性麻痹临床症状的严重程度可用进行性核上性麻痹评价量表(PSPRS)判断,共包含 28 项内容,分为 6 种类型:日常生活活动(通过病史获得)、行为活动、延髓功能、眼球运动、四肢运动及步态和(或)躯干征,有助于病程进展的评价^[17]。而一些简单易行的床旁检查,例如 Addenbrook 认知功能检查(ACE)则可用于认知功能障碍的检测^[18]。中文修订版 Addenbrook 认知功能检查(<http://www.ftdrg.org>)和 PSPRS 量表(<http://www.psp.org>)可在网上检索获得,但其对中国人群认知功能障碍检测的准确性尚待验证。

3. 皮质基底节变性(评自:Irene Litvan 教授和吕佩源教授) 皮质基底节变性患者在临床上除了可表现为单侧帕金森样症状或肌张力障碍外,还可伴有原发性进行性失语、进行性失用或视空间障碍等各种非对称性皮质认知损害症候群^[19]。通过这些特征性症状与体征较易与典型性帕金森病相鉴别。部分皮质基底节变性患者以明显的非对称性肢体功能障碍为主要临床特征,疾病初期表现为单侧肢体失用、急促颤抖、强直性运动不能,随后逐渐进展为固定的低张性姿势[皮质基底节变性综合征(CBS)]。肢体失用是皮质基底节变性的典型症状之一,但有时难以与笨拙伴动作迟缓、肌强直或肌张力障碍相鉴别。异己肢体现象较肢体失用更具特异性,但该项体征仅发生于 50% 的皮质基底节变性患者^[20]。皮质感觉缺失、视力或感觉减退、局部或非对称性肌阵挛、非流利性失语,以及表达失用均为皮质基底节变性的常见临床症状^[19-20]。迄今为止,尚无公认的皮质基底节变性诊断标准,有研究发现,仅有 50% 表现为皮质基底节变性综合征的患

者存在皮质基底节变性的病理改变^[21]。尽管痴呆多出现于皮质基底节变性的晚期且运动障碍症状几乎对多巴胺治疗无反应,但仍有学者认为可将其作为皮质基底节变性的特征性症状^[22-23]。随着病情进展,患者临床症状可由单侧发展至双侧,并在 2~7 年内导致重残^[23]。认知功能障碍和痴呆等症状可通过快捷有效的床旁检查进行评价,例如 Addenbrook 认知功能检查,一般情况下皮质基底节变性患者此项检查评分显著低于进行性核上性麻痹患者,但这一特点对于皮质基底节变性的诊断并无特异性。中文修订版 Addenbrook 认知功能检查(<http://www.ftdrg.org>)可通过网上检索获得,但尚未经过临床验证。

4. 血管源性帕金森综合征(评自:Andrew Lees 教授和王拥军教授) 在临床上,血管源性帕金森综合征很难给出确切的诊断,因为在 65 岁以上的人群中经常出现皮质下白质缺血的 MRI 表现,一般由深部白质和(或)基底节区多发性腔隙性梗死所引起^[18]。目前公认的血管源性病因为下肢帕金森样症状,以起步困难、基底增宽、小碎步和运动凝滞为主要表现,是由于深部白质或基底节区受累,Binswanger 病(BD)或脑白质疏松症(LA)或腔隙性梗死破坏了纹状体-丘脑-皮质输出通路所致^[18]。上肢可出现轻度的运动迟缓、僵硬伴小写征,黑质-纹状体多巴胺能通路未受损害的患者对左旋多巴治疗反应良好。还有一种较为罕见的血管源性帕金森综合征,常发生于单一性纹状体-内囊腔隙性梗死之后。此类患者常在数周或数月后,随着锥体束症状(如偏侧运动无力等)的好转而出现帕金森样症状。单一梗死灶若损害单侧黑质-纹状体通路或单侧黑质,多表现为对左旋多巴治疗中度敏感,并可在影像学上发现梗死灶^[18]。血管源性帕金森综合征的自然病程存在明显不一致性,但若血管性损害不再继续出现则多数患者的病程可进展相当缓慢。

二、临床研究(评自:陈彪教授和黄越博士)

尽管大量研究业已发现一些特征性的临床症状更倾向于出现在某些特定类型的帕金森病中(表 1),但常规的临床检查对各种类型非典型性帕金森病的诊断特异性并不高。自主神经功能障碍被认为是多系统萎缩的特征性症状,并可通过心血管反射试验(CRT)和尿动力学检查得以确认^[24],然而,两种多系统萎缩临床亚型(MSA-P 型和 MSA-C 型)的自主神经功能障碍表现并无明显差异^[25]。眼

症(缓慢而迟发的眼球震动)的出现多提示 PSP-RS 型^[12],而早期出现的皮质症状(皮质性肌阵挛、言语功能受损和额叶痴呆)则表明皮质基底节变性的可能性较大^[26]。与典型性帕金森病易出现嗅觉障碍不同,非典型性帕金森样病患者一般无嗅觉受累症状^[27]。路易体病[帕金森病或路易体痴呆(LBD)]较非典型性帕金森样病更易出现幻视症状^[28]。目前一致认为,十步试验异常对非典型性帕金森病具有诊断意义^[29]。十步试验要求患者双侧脚跟、脚尖依次相接,睁眼沿直线连续走十步,行走过程中不能有任何搀扶或支持^[30],非典型性帕金森病患者在此过程中常出现向双侧摇晃或倾倒。

1. MRI 检查 壳核萎缩是 MSA-P 型最为特征性的影像学改变^[31],在磁化传递对比(MTC)自旋回波序列(SE)T₁WI 影像上,几乎所有多系统萎缩患者均呈现皮质脊髓束高信号^[32],T₂WI 显示壳核背外侧低密度影亦提示 MSA-P 型,但亦可出现于少数帕金森病患者中;MSA-C 型患者脑桥可见“十”字形高信号病灶[即“十字征(cross sign)”]^[33]。正中矢状位 MRI 扫描所显示的中脑萎缩呈进行性核上性麻痹最为典型的“蜂鸟征(hummingbird sign)”^[34-35]。皮质基底节变性患者 MRI 表现为双侧颞叶非对称性萎缩和不同程度的脑萎缩^[15],在连续头部 MRI 扫描中,萎缩层面所占比例有所不同,可用于鉴别皮质基底节变性与进行性核上性麻痹^[36-37]。在血管源性帕金森综合征患者的头部 MRI 影像上可见多个血管支配区域受累病灶,以及基底节区、皮质下或脑室周围白质缺血性改变^[38]。

2. 基因学检测 大多数帕金森病(包括典型性和非典型性)均为散发病例,但近年来越来越多的家族性帕金森病致病基因位点被发现(*PARK1*~*13*)。迄今为止,共定位 3 个基因位点和 1 个与典型路易小体阳性帕金森病有关的基因位点,即 *PARK1* 和 4,也称为 α -突触核蛋白(α -synuclein)、*PARK8* (*LRRK2*)、*PARK3*(定位于第 2 号染色体短臂上某个区域,尚未克隆出基因)和 *NURR1* 基因^[39]。而其他基因,例如 *PARK2* (*PARKIN*)、*PARK6* (*PINK1*)、*PARK7* (*DJ1*) 和 *PARK9* (*ATP13A2*) 等均与青少年或早发性帕金森病的发病有关^[39];由于这些致病基因发生率极低,故对其所对应的病理改变尚不十分明确,而携带 *PARKIN* 基因的患者其脑组织中无核内包涵体(INIs),大部分常染色体隐性遗传性帕金森病是否归属于帕金森病,从不同的角度,有不同的

看法。病理学家认为,若患者脑组织中不存在路易小体则不能称之为原发性帕金森病;而遗传学家和临床学家则认为,常染色体隐性遗传导致的帕金森病是帕金森病的一种早发形式,与脑组织中是否存在路易小体无关。(1)MSA 基因:尽管细胞内 α -突触共核蛋白的异常沉积被认为是多系统萎缩的特征性病理改变,但也有临床诊断明确的多系统萎缩患者无 α -synuclein 基因异常^[40]。遗传性脊髓小脑共济失调(SCA)为多基因遗传性疾病^[41],与 MSA-C 型的某些临床症状相重叠,但迄今尚未发现 SCA 基因致散发性或家族性多系统萎缩的病例^[42-43]。尽管如此,许多学者仍认为 *aprataxin*、*SCA17*、*SCA8* 和 *SCA3* 基因突变可以导致与多系统萎缩极其相似的临床症状与体征,并有可能引起多系统萎缩样病理学改变^[44-47]。(2)PSP 基因和 CBD 基因:微管相关蛋白 tau 蛋白(MPTP)和 PGN(*progranulin*)基因突变可导致额颞叶痴呆合并帕金森综合征(FTDP-17),因此很难从临床和病理学上将额颞叶痴呆合并帕金森综合征与进行性核上性麻痹或皮质基底节变性进行鉴别^[15]。有研究表明,*LRRK2* 基因的常见突变体 G2019S 与皮质基底节变性有关^[48],但目前尚未发现相关的病理学证据。*LRRK2* 基因 R1441C 突变的家族成员有进行性核上性麻痹的病理改变但并未表现出相应的临床症状与体征^[49],而在病理学检查明确诊断的进行性核上性麻痹病例中却未发现该突变基因的携带者,因此 *LRRK2* 基因变异体并不增加进行性核上性麻痹的易感性^[49]。在白种人中,tau 基因的 *H1* 单倍体型与进行性核上性麻痹和皮质基底节变性的发病有关,而 *H2* 单倍体型则可降低它们的易感性^[50]。但 *H1* 单倍体的数目与发病年龄、疾病严重程度和患者生存率无明显相关性。晚近研究表明,*PARKIN* 基因多态性(V138L)能够降低进行性核上性麻痹的易感性^[51]。

三、非典型性帕金森样病的病理学标志(评自: Andrew Lees 教授和 Jun Yu Christine Song 博士)

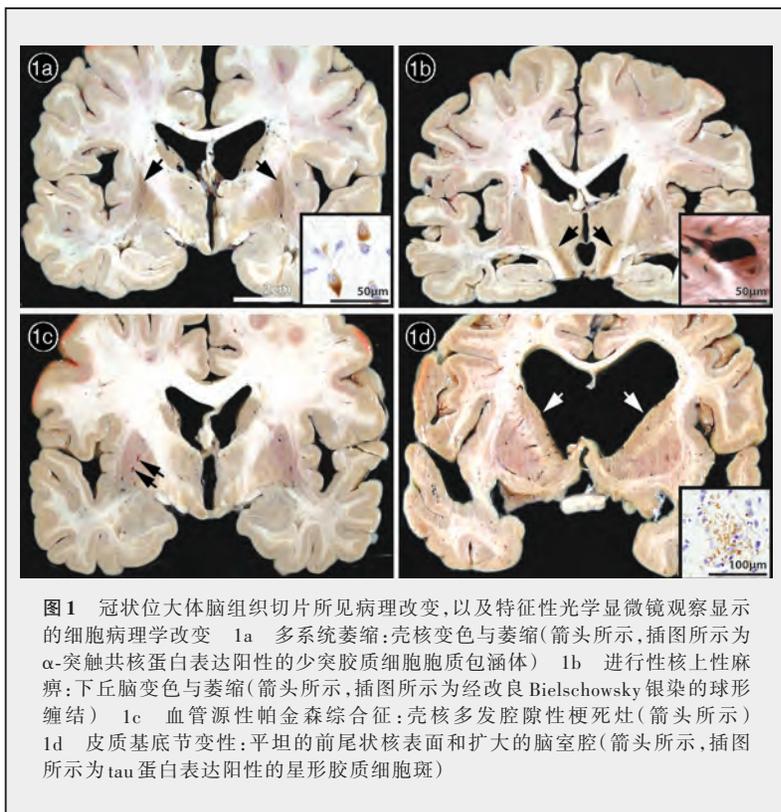
黑质神经元缺失是原发性非典型性帕金森样病最为常见的病理改变,但不同疾病在不同部位有其特征性的核内包涵体沉积。这些具有病理诊断意义的核内包涵体包括:多系统萎缩与 α -突触共核蛋白发生免疫反应的少突胶质细胞胞质包涵体(GCIs,图 1a)、进行性核上性麻痹星形胶质细胞过磷酸化 tau 蛋白(图 1b)、血管源性帕金森综合征无特异性胞核内或胞质内包涵体(图 1c)、皮质基底节

变性星形胶质细胞斑过磷酸化 tau 蛋白(图 1d)。除黑质外,神经元大量缺失也是所有非典型性帕金森样病的共有特点:多系统萎缩神经元缺失部位主要在纹状体(图 1a)、小脑、脑桥、中脑和脊髓的自主神经核;而进行性核上性麻痹神经元缺失主要集中于基底节区、下丘脑(图 1b)和脑干;皮质基底节变性则主要位于额颞叶皮质及部分皮质下区(图 1d);血管源性帕金森综合征的诊断需要有小的梗死灶(图 1c),以及无病理性蛋白质沉积。许多血管源性帕金森综合征患者可表现为血管周围间隙增大和(或)纹状体多发性梗死灶而无黑质神经元缺失^[18]。根据对神经元缺失、星形胶质细胞增生和多系统萎缩累及区域出现少突胶质细胞胞质包涵体的半定量分析,可从病理学改变上将 MSA-P 型和 MSA-C 型分为 4 级^[4];而 PSP-P 型与 PSP-RS 型的鉴别则可采用 12 级分级系统,该系统根据黑质、尾状核和齿状核 tau 蛋白免疫阳性病理改变[即卷曲小体(coiled bodies)和线性损害(thread lesions)]的严重程度进行区分,目前已通过验证并用于进行性核上性麻痹的分类^[52-53]。皮质基底节变性具有肉眼可见的脑萎缩这一特点,可据此与其他类型的非典型性帕金森样病相鉴别,但目前尚无关于皮质基底节变性或血管源性帕金森综合征病理分级的文献报道^[36]。

四、临床症状与病理改变之间的相关性(评自: Glenda Halliday 教授和王少石教授)

原发性帕金森样病(包括典型性和非典型性)患者均存在黑质多巴胺能神经元大量缺失的病理改变^[54]。血管源性帕金森综合征患者常有累及黑质-纹状体通路的病变,包括直接影响黑质多巴胺能神经元,或其位于深部白质的轴突,或其位于尾状核和壳核的神经末梢。

1. 多系统萎缩 目前已有病理学资料显示,多系统萎缩最先累及的细胞是形成髓鞘的少突胶质细胞^[55],表现为脑桥和锥体束有髓纤维少突胶质细胞特异性蛋白 P25 α 的减少及 *LRRK2* 基因参与的髓鞘碱性蛋白(MBP)的降解^[56-57]。但这些病理变化与神经元缺失及多系统萎缩患者的特异性临床表现之间的关系尚不十分明确。目前认为,多系统萎缩患者所表现的帕金森样症状对多巴胺替代治疗的反应性下降与脑桥及其富含多巴胺能受体的神经元变性有关^[58],而黑质变性程度与多系统萎缩患者帕金森样症状的严重程度相关^[4,59]。运动障碍的严重程度主要与壳核及黑质神经元缺失有关,黑质神



神经元缺失越多,肌强直程度越严重^[60]。MSA-C 型患者延髓腹外侧 C1 区和 A1 区儿茶酚胺能神经元的大量缺失,可分别导致直立性低血压和内分泌系统功能紊乱^[61]。脑桥排尿中枢(PMC)促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的缺失则可引起神经源性膀胱功能障碍^[62];而呼吸异常多提示延髓弓状核胆碱能神经元受累、缺失^[61]。有趣的是,有研究发现,MSA-C 型患者的小脑病理改变与其临床小脑体征之间并无明显的对应关系^[58]。因此,需要更多的研究进一步证实多系统萎缩的原发性致病物质,以及不同区域易损神经元的缺失与不同亚型之间的关系。

2. 进行性核上性麻痹 PSP-P 型和 PSP-RS 型在病理学上的重要区别是病理性 tau 蛋白的分布范围。与 PSP-RS 型相比,PSP-P 型患者脑组织 tau 蛋白的分布更局限于壳核和黑质,且含异常聚集的磷酸化 tau 蛋白的细胞数目更少^[52-53]。由于壳核神经元缺失并非进行性核上性麻痹最主要的病理学改变,因此绝大多数 PSP-P 型患者对多巴胺治疗反应良好^[12]。进行性核上性麻痹患者所表现的帕金森样症状与丘脑基底节区中继核团、苍白球和黑质变性有关^[62-65]。关于 PSP-P 型患者黑质多巴胺能神经元是否较其他神经元更易受累这一问题,目前尚无定论。不过,PSP-P 型与典型性帕金森病一样,外侧

苍白球变性似乎与增强的丘脑抑制有关^[66]。具有眼症及发病早期跌倒等“red flags”症状的 PSP-RS 型患者脑萎缩症状较无此类症状的患者更为明显(表 1)。凝视麻痹的严重程度与 tau 蛋白沉积,以及黑质^[62]、中脑^[67]和脑桥中缝核^[68]非多巴胺能神经元缺失程度呈一定相关性。此外,有构音障碍的 PSP-RS 型患者存在较明显的黑质(包括多巴胺能和非多巴胺能)神经元缺失及胶质细胞增生^[69]。总而言之,PSP-RS 型患者中脑神经元缺失可能是某些纤维束,特别是经过小脑上脚的一些纤维束变性的反映^[35],这些纤维束途经中脑并在此交叉后上行至丘脑,进行性核上性麻痹发病早期的跌倒症状即与丘脑和运动皮质等小脑通路神经元缺失有关^[70]。PSP-RS 型患者的轻度额叶萎缩与 tau

蛋白病理改变和行为异常严重程度相关^[71],进行性核上性麻痹患者皮质下白质萎缩越明显,其痴呆症状越明显^[72],脑组织 tau 蛋白异常沉积越多^[73]。皮质 tau 蛋白数目的增加可导致与皮质基底节变性类似的皮质症状^[74]。

3. 皮质基底节变性 额顶叶皮质和基底节区 tau 蛋白免疫反应性病理改变及脑萎缩往往较颞叶新皮质和海马更为明显,这一现象与认知功能障碍相关^[72,75-76]。皮质基底节变性患者额叶前部神经病理学改变与额颞叶痴呆的发生有关^[77]。无明显附加皮质症状的皮质基底节变性患者的皮质仅有轻微的 tau 蛋白沉积性病理改变^[78]。目前认为,第一运动皮质区和第二运动皮质区萎缩及神经元缺失伴随 tau 蛋白异常沉积与临床上的失用有关^[77,79-80];运动皮质区 Betz 细胞变性、锥体束征与皮质基底节变性的锥体束征相关^[80-81];苍白球萎缩与姿势不稳相关^[80];而基底节区 tau 蛋白沉积则与皮质基底节变性中可能出现的凝视麻痹相关^[80]。

4. 血管源性帕金森综合征 血管源性帕金森综合征患者的临床症状与病理表现之间的主要相关性体现在,基底节区和(或)中脑小梗死灶位置与帕金森样症状之间的关系。最近研究发现,双侧脑桥被盖区脑梗死可导致步态凝滞^[82],这一发现进一步支持某些特定的运动障碍与基底节区和(或)中脑

部位的脑血管意外有关这一观点。

五、治疗原则(评自:陈生弟教授和 Gregor Wenning 教授)

1. 病因学治疗 迄今为止,包括原发性非典型性帕金森样病在内的所有神经变性疾病的病因均未阐明,因此目前尚无针对病因的治疗方法。对 MSA-P 型动物模型的研究发现,谷氨酸受体拮抗药利鲁唑(riluzole)具有一定的神经保护作用^[83]。目前对血管源性帕金森综合征的治疗,普遍认为在缺血性卒中发病 3 h 内血管内注射组织型纤溶酶原激活物(t-PA)能够改善发病后 3 个月的转归^[84];或通过腰椎穿刺引流脑脊液 35~40 ml 可明显缓解患者临床症状^[84]。此外,物理治疗、语言训练及娱乐放松等康复治疗对血管源性帕金森综合征患者也有一定疗效。预防高血压、糖尿病、心血管微血栓形成和吸烟等措施,可有效减少脑卒中的发生。

2. 对症治疗 (1)帕金森样症状的治疗:在原发性非典型性帕金森样病的早期,纹状体神经元和多巴胺能受体尚无明显损害,此时,采用多巴胺替代治疗往往能够取得较好的效果。例如:部分血管源性帕金森综合征患者,特别是病灶位于黑质-纹状体通路或其邻近区域的患者,对多巴胺治疗亦可有较好的反应性^[85]。(2)非典型症状的治疗:自主神经功能紊乱可通过一些对症治疗药物缓解症状,例如氢化可的松^[86]。据认为,进行性核上性麻痹患者的姿势异常及认知功能障碍与胆碱能神经元缺失有关,从而提出胆碱能药物通过与对应的受体或核团作用可起到减轻症状、缓解病情的作用^[65]。由于目前尚无药物能够长期、持续地用于治疗多系统萎缩、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性,故缓解性治疗方案往往更重要。

六、中医中药治疗(评自:王晓民教授和 Irene Litvan 教授)

早在 2000 年之前,就有关于祖国传统医学治疗慢性疾病的记载。迄今为止,文献共记载 60 余种中药具有抗帕金森样症状和抗运动障碍的疗效^[87-88]。西方医学倾向于从细胞、亚细胞及分子水平研究机体,与西方医学模式相反,祖国传统医学则更注重整体性,中医治疗的原则是驱除病因、重建机体各元素之间的平衡^[89]。现代中医中药研究结合西方医学的研究模式,应用系统生物医学和循证医学方法对中药疗效重新进行系统化科学分析,使得“多成分治疗学(multi-component therapeutics)”越来越

受到关注。中医中药治疗很好地利用了生物网络调控系统,因此被认为对治疗一些复杂疾病如非典型性帕金森样病有一定的前景^[90]。

七、小结

目前,非典型性帕金森样病的诊断仍是广大临床医师所面临的难题,早期诊断尤为困难,因为很难将其与帕金森病相鉴别。本文对几种常见非典型性帕金森样病具有诊断意义的临床标志进行了介绍,如一些最新的临床分级标准和检查方法,并阐述了各种常见非典型性帕金森样病的主要病理学改变与临床症状、体征之间的相互关系。由于非典型性帕金森样病与典型性帕金森病在预后、并发症、生存率、远期疗效等方面存在较大差异,因此早期诊断及鉴别诊断具有重要临床意义。

志谢 感谢周瑾霞医师的中文翻译,感谢 Heidi Cartwright 女士的制图,感谢澳大利亚悉尼新南威尔士大学澳大利亚神经科学院人脑组织库提供的脑组织切片

参 考 文 献

- [1] Tolosa E, Calandrella D, Gallardo, Caribbean parkinsonism and other atypical parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10 Suppl 1:19-26.
- [2] Quinn N. Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52(Suppl):78-89.
- [3] Wenning GK, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, 2004, 3:93-103.
- [4] Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK. Grading of neuropathology in multiple system atrophy: proposal for a novel scale. *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 12:29-36.
- [5] Williams DR, Lees AJ. How do patients with parkinsonism present? A clinicopathological study. *Intern Med J*, 2008, 39:7-12.
- [6] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Gooch CL. Red flags to spot the parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4:596-597.
- [7] Kollensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2008, 23:1093-1099.
- [8] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008, 71:670-676.
- [9] Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, 2004, 19:1391-1402.
- [10] 张小瑾, 吴逸雯, 陈生弟. UMSARS-I 量表在 MSA 患者病情评价中的应用. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27:706-709.
- [11] 顾卫红, 王国相, 杨斯柳, 等. 统一多系统萎缩评估量表与病程的相关性分析. *中华神经科杂志*, 2008, 41:332-334.
- [12] Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1247-1258.
- [13] Litvan I, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele - Richardson - Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61:615-620.

- [14] Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 2003, 18 Suppl 6:43-50.
- [15] Houghton DJ, Litvan I. Unraveling progressive supranuclear palsy: from the bedside back to the bench. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 Suppl 3:341-346.
- [16] Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain*, 2009, 132(Pt 1):156-171.
- [17] Golbe LI, Ohman - Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2007, 130(Pt 6):1552 - 1565.
- [18] Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord*, 2004, 19:630-640.
- [19] Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 Suppl 3:336-340.
- [20] Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, et al. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol*, 2004, 3:736-743.
- [21] Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, 2003, 54 Suppl 5:15-19.
- [22] Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology*, 1997, 48:119-125.
- [23] Litvan I, Grimes DA, Lang AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol*, 2000, 82:183-196.
- [24] Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. When is Onuf's nucleus involved in multiple system atrophy? A sphincter electromyography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76:1645-1648.
- [25] Schmidt C, Herting B, Prieur S, et al. Autonomic dysfunction in different subtypes of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2008, 23:1766-1772.
- [26] Tyvaert L, Cassim F, Derambure P, et al. Neurophysiology of corticobasal degeneration. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163(8/9): 779-791.
- [27] Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand*, 1995, 91:247-250.
- [28] Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 652-655.
- [29] Burn DJ. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:1299.
- [30] Abdo WF, Borm GF, Munneke M, et al. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 1367-1369.
- [31] Seppi K, Schocke MF, Wenning GK, et al. How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging. *J Neural Transm*, 2005, 112:1625-1634.
- [32] da Rocha AJ, Maia AC Jr, da Silva CJ, et al. Pyramidal tract degeneration in multiple system atrophy: the relevance of magnetization transfer imaging. *Mov Disord*, 2007, 22:238-244.
- [33] Savoiardo M, Strada L, Girotti F, et al. Olivopontocerebellar atrophy: MR diagnosis and relationship to multisystem atrophy. *Radiology*, 1990, 174(3 Pt 1):693-696.
- [34] Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy: study in autopsy cases. *J Neurol Sci*, 1997, 152:210-217.
- [35] Tsuboi Y, Slowinski J, Josephs KA, et al. Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2003, 60:1766-1769.
- [36] Schofield EC, Caine D, Krill JJ, et al. Staging disease severity in movement disorder tauopathies: brain atrophy separates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Mov Disord*, 2005, 20:34-39.
- [37] Whitwell JL, Jack CR Jr, Parisi JE, et al. Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. *Brain*, 2007, 130(Pt 4):1148-1158.
- [38] Rektor I, Rektorova I, Kubova D. Vascular parkinsonism: an update. *J Neurol Sci*, 2006, 248(1/2):185-191.
- [39] Biskup S, Gerlach M, Kupsch A, et al. Genes associated with Parkinson syndrome. *J Neurol*, 2008, 255 Suppl 5:8-17.
- [40] Ozawa T, Healy DG, Abou - Sleiman PM, et al. The alpha - synuclein gene in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:464-467.
- [41] Huang Y, Healy DG, Abou-Sleiman PM, et al. Anticipation of onset age in familial Parkinson's disease without SCA gene mutations. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006, 12:309-313.
- [42] Bandmann O, Sweeney MG, Daniel SE, et al. Multiple-system atrophy is genetically distinct from identified inherited causes of spinocerebellar degeneration. *Neurology*, 1997, 49:1598-1604.
- [43] Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, et al. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol*, 2007, 64:545-551.
- [44] Munhoz RP, Teive HA, Raskin S, et al. CTA/CTG expansions at the SCA 8 locus in multiple system atrophy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 111:208-210.
- [45] Lin IS, Wu RM, Lee-Chen GJ, et al. The SCA17 phenotype can include features of MSA - C, PSP and cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:246-249.
- [46] Nirenberg MJ, Libien J, Vonsattel JP, et al. Multiple system atrophy in a patient with the spinocerebellar ataxia 3 gene mutation. *Mov Disord*, 2007, 22:251-254.
- [47] Baba Y, Uitti RJ, Boylan KB, et al. Aprataxin (APTX) gene mutations resembling multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13:139-142.
- [48] Chen - Plotkin AS, Yuan W, Anderson C, et al. Corticobasal syndrome and primary progressive aphasia as manifestations of LRRK2 gene mutations. *Neurology*, 2008, 70:521-527.
- [49] Ross OA, Whittle AJ, Cobb SA, et al. Lrrk2 R1441 substitution and progressive supranuclear palsy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32:23-25.
- [50] Scaravilli T, Tolosa E, Ferrer I. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: lumping versus splitting. *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 12:21-28.
- [51] Ros R, Ampuero I, Garcia de Yébenes J. Parkin polymorphisms in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*, 2008, 268(1/2): 176-178.
- [52] Williams DR, Holton JL, Strand C, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy - parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*, 2007, 130(Pt 6):1566-1576.
- [53] Jellinger KA. Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis*, 2008, 5:339-346.
- [54] Berciano J, Valldeoriola F, Ferrer I, et al. Presynaptic parkinsonism in multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease: a clinicopathological case study. *Mov Disord*, 2002, 17: 812-816.
- [55] Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, et al. Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy. *Ann Neurol*, 2008, 64: 239-246.
- [56] Song YJ, Lundvig DM, Huang Y, et al. p25alpha relocalizes in

- oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Am J Pathol*, 2007, 171:1291-1303.
- [57] Huang Y, Song YJ, Murphy K, et al. LRRK2 and parkin immunoreactivity in multiple system atrophy inclusions. *Acta Neuropathol*, 2008, 116:639-646.
- [58] Wenning GK, Ben - Shlomo Y, Magalhães M, et al. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58:160-166.
- [59] Wenning GK, Seppi K, Tison F, et al. A novel grading scale for striatonigral degeneration (multiple system atrophy). *J Neural Transm*, 2002, 109:307-320.
- [60] Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, et al. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*, 1997, 12:133-147.
- [61] Benarroch EE. Brainstem in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Cell Mol Neurobiol*, 2003, 23(4/5):519-526.
- [62] Halliday GM, Hardman CD, Cordato NJ, et al. A role for the substantia nigra pars reticulata in the gaze palsy of progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2000, 123(Pt 4):724-732.
- [63] Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol*, 2002, 1:359-369.
- [64] Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, et al. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1259-1266.
- [65] Warren NM, Piggott MA, Perry EK, et al. Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2005, 128(Pt 2):239-249.
- [66] Hardman CD, Halliday GM. The external globus pallidus in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 1999, 14:626-633.
- [67] Juncos JL, Hirsh EC, Malessa S, et al. Mesencephalic cholinergic nuclei in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1991, 41:25-30.
- [68] Revesz T, Sangha H, Daniel SE. The nucleus raphe interpositus in the Steele - Richardson - Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Brain*, 1996, 119:1137-1143.
- [69] Kluin K, Gilman S, Foster N, et al. Neuropathological correlates of dysarthria in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 2001, 58:265-269.
- [70] Halliday GM, Macdonald V, Henderson JM. A comparison of degeneration in motor thalamus and cortex between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*, 2005, 128 (Pt 10):2272-2280.
- [71] Cordato NJ, Pantelis C, Halliday GM, et al. Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 2002, 125(Pt 4):789-800.
- [72] Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 688-692.
- [73] Zhukareva V, Joyce S, Schuck T, et al. Unexpected abundance of pathological tau in progressive supranuclear palsy white matter. *Ann Neurol*, 2006, 60:335-345.
- [74] Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord*, 2005, 20:982-988.
- [75] Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy - proven corticobasal degeneration. *Neurology*, 2007, 68:1274-1283.
- [76] Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 2006, 63:81-86.
- [77] Tsuchiya K, Ikeda K, Uchihara T, et al. Distribution of cerebral cortical lesions in corticobasal degeneration: a clinicopathological study of five autopsy cases in Japan. *Acta Neuropathol*, 1997, 94:416-424.
- [78] Wakabayashi K, Takahashi H. Pathological heterogeneity in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*, 2004, 24:79-86.
- [79] Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology*, 2006, 66:41-48.
- [80] Cordato NJ, Halliday GM, McCann H, et al. Corticobasal syndrome with tau pathology. *Mov Disord*, 2001, 16:656-667.
- [81] Tsuchiya K, Murayama S, Mitani K, et al. Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs: a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol*, 2005, 109:353-366.
- [82] Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord*, 2008, 23:616-619.
- [83] Scherfler C, Sather T, Diguets E, et al. Riluzole improves motor deficits and attenuates loss of striatal neurons in a sequential double lesion rat model of striatonigral degeneration (parkinson variant of multiple system atrophy). *J Neural Transm*, 2005, 112: 1025-1033.
- [84] Ondo WG, Chan LL, Levy JK. Vascular parkinsonism: clinical correlates predicting motor improvement after lumbar puncture. *Mov Disord*, 2002, 17:91-97.
- [85] Zijlman JC, Ratzenschlager R, Daniel SE, et al. The L-dopa response in vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75:545-547.
- [86] Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 12:67-76.
- [87] Li Q, Zhao D, Bezaud E. Traditional Chinese medicine for Parkinson's disease: a review of Chinese literature. *Behav Pharmacol*, 2006, 17(5/6):403-410.
- [88] 洪楨, 陈生弟. 从文献分析看我国帕金森病及运动障碍性疾病研究进程. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:209-211.
- [89] 蔡定芳. 帕金森病的中医治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:233-234.
- [90] Verpoorte R, Crommelin D, Danföf M, et al. Commentary: "a systems view on the future of medicine: inspiration from Chinese medicine?". *J Ethnopharmacol*, 2009, 121:479-481.

(收稿日期:2010-11-01)

第十届(2011年)北京协和医院TCD学习班通知

由北京协和医院神经科主办、北京协医科技交流中心协办的第十届(2011年)北京协和医院TCD学习班拟定2011年4月22-26日在北京举办,欢迎神经内科医师和从事本专业的技术人员参加。学业结束时将授予国家级继续医学教育学分10分(项目编号尚在备案中)。项目负责人:高山教授。讲课内容在去年的基础上有所更新,增加台湾神经超声学研究现状和脑静脉系统的TCD诊断。对上述学习内容有兴趣的同道欢迎登录“叩诊锤”论坛,以进一步了解项目备案的进展情况(备案项目会在2011年2月初得到确切消息,一旦确定会很快在论坛上发布正式通知)。“叩诊锤”论坛网址: <http://www.rhammer.cn/forum>。