

· 帕金森病与运动障碍性疾病 ·

多系统萎缩研究进展

陈先文

【关键词】 多系统萎缩； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.009

多系统萎缩(MSA)为一散发性、进行性神经变性疾病,临床以自主神经衰竭、帕金森综合征(parkinsonism)及小脑共济失调(cerebellar ataxia)为主要表现。近5年来,在其病理学、发病机制、诊断标准、影像学 and 药物临床试验等研究领域取得了一些进展,本文对此作一介绍。

一、研究历史简介

依据主要临床表现不同,多系统萎缩早期曾称作 Shy-Drager 综合征(SDS)、纹状体黑质变性(SND)和橄榄脑桥小脑萎缩(OPCA)。1969年, Graham 和 Oppenheimer^[1]提出上述疾病类型在临床和病理上均存在重叠,建议用多系统萎缩这一疾病名称涵盖上述3种疾病类型。1989年 Papp 等^[2]报告,由嗜银性神经丝组成的少突胶质细胞胞质包涵体(GCIs)是该病的病理学特征。1998年, Wakabayashi 等^[3]发现 α -突触共核蛋白(α -Syn)为少突胶质细胞胞质包涵体的主要成分,这一发现为多系统萎缩发病机制的研究提供了重要线索,并由此确立多系统萎缩发病机制的主要研究方向。多系统萎缩和帕金森病(PD)、路易体痴呆(LBD)一起被归属为 α -突触共核蛋白疾病。1998年发布的多系统萎缩专家共识诊断标准^[4],将多系统萎缩分为两种临床亚型,其中以帕金森综合征为突出表现的临床亚型称为MSA-P型,以小脑共济失调为突出表现者则称作MSA-C型。为了便于临床研究,2004年又发表了多系统萎缩统一评价量表(UMSARS)^[5]。根据新的临床与基础研究成果,2008年对原来的专家共识诊断标准又进行了修订^[6]。

二、流行病学研究

据流行病学调查资料显示,50岁以上人群多系

统萎缩发病率为(0.60~3.00)/(10万·年),患病率(1.90~4.90)/10万^[7-8]。德国的一项研究对211例临床诊断为多系统萎缩患者进行统计,其平均发病年龄为60岁(34~83岁),两性患病率相近^[9]。不同临床亚型比例东西方研究数据差异较大,在欧洲多系统萎缩研究组统计的50例患者中,MSA-P型占58%,MSA-C型约为42%^[10];北美研究观察67例患者,其中MSA-P型占60%,MSA-C型为13%,余27%为混合型^[11];来自日本4所临床医疗中心的142例患者中大多数为MSA-C型(83.80%),MSA-P型仅占16.20%^[12]。不同种族之间患病类型所存在的差异提示遗传易感性和环境暴露有差异,但确切原因尚不清楚。采用多系统萎缩统一评价量表对MSA-P型患者的进展速度进行定量分析显示,其进展速度较帕金森病迅速^[11]。早期出现自主神经衰竭、女性、较大年龄发病、临床功能恶化(如经常跌倒、认知功能障碍、延髓麻痹、行走能力丧失、需留置导尿管)等情况在短时间内连续出现者预后更差^[13-14]。多系统萎缩患者生存时间7~9年,一项纳入100例多系统萎缩患者的前瞻性研究表明,平均生存时间小于9年,总体预后较帕金森病差^[15]。

三、病理与发病机制

多系统萎缩的病理学主要表现为黑质-纹状体系统、橄榄脑桥小脑、大脑皮质、脊髓中间外侧核变性,其特征性病理改变为广泛、密集分布的 α -突触共核蛋白阳性少突胶质细胞胞质包涵体;其分布密度与神经变性程度和病程相关。神经变性程度较为严重的脑区,如壳核、黑质、脑桥核、小脑普肯耶细胞、脊髓中间外侧核等密度亦较高,但在无明显神经变性的脑区亦可见到 α -突触共核蛋白阳性少突胶质细胞胞质包涵体。2005年推出了新的病理分级标准^[16],可量化评价少突胶质细胞胞质包涵体密度和神经变性程度。

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科, Email: chxwmail@yahoo.com.cn

少突胶质细胞胞质包涵体成分复杂,包括 α -突触共核蛋白、泛素、微管蛋白、 α B-晶体蛋白(CRYAB)、tau蛋白和一些少突胶质细胞标志物,其中 α -突触共核蛋白的发现为多系统萎缩发病机制的研究提供了重要线索。少突胶质细胞是 α -突触共核蛋白异常聚集最早且最为严重的神经细胞,故少突胶质细胞变性可能是神经元变性的触发因素。在少突胶质细胞启动子控制的高表达 α -突触共核蛋白的转基因小鼠中少突胶质细胞有过度磷酸化 α -突触共核蛋白异常聚集现象^[17],并有神经元变性改变,类似人类多系统萎缩的病理学特征,提示 α -突触共核蛋白异常聚集在多系统萎缩发病机制中起重要作用。至于 α -突触共核蛋白在少突胶质细胞异常聚集的机制仍未阐明。有研究发现,在多系统萎缩早期少突胶质细胞即有P25 α 聚集,P25 α 为少突胶质细胞特异性磷酸化蛋白,又称促微管聚合蛋白(TPPP),与神经髓鞘功能维持密切相关^[18]。多系统萎缩患者发生 α -突触共核蛋白聚集之前,P25 α 被转移至少突胶质细胞胞体,据估计,约50%少突胶质细胞有P25 α 聚集,且共存于少突胶质细胞胞质包涵体阳性细胞中。P25 α 在体外能够促进 α -突触共核蛋白聚集^[19]。这些发现支持原发性少突胶质细胞病变先于神经元变性的发病机制假说。少突胶质细胞变性可能会导致神经元髓鞘变性脱失,激活小胶质细胞,诱发氧化应激,进而导致神经元变性死亡。此外,多系统萎缩患者神经元亦可见 α -突触共核蛋白聚集,其中的 α -突触共核蛋白阳性包涵体分布于胞质、胞核及轴突^[20]。虽然,目前尚未将这种神经元包涵体作为多系统萎缩的病理学诊断条件,但有可能参与病理损伤过程。在多系统萎缩的早期即可于脑桥核和下橄榄核神经元胞核中见到 α -突触共核蛋白阳性包涵体^[21];此外还有P25 α 聚集,可单独存在亦可与 α -突触共核蛋白共存^[22]。多系统萎缩神经元 α -突触共核蛋白阳性包涵体与帕金森病、路易体痴呆病理改变有相似之处,表明 α -突触共核蛋白相关病理学损伤机制有共同通路,即 α -突触共核蛋白异常折叠、聚集、纤维化及细胞骨架破坏,但具体级联损伤机制可能存在差异。

总之,目前认为多系统萎缩神经变性机制可能有两途径:一是以 α -突触共核蛋白阳性包涵体为特征的少突胶质细胞变性,继而诱发神经元变性;二是神经元本身 α -突触共核蛋白异常聚集,造成神经元变性死亡。至于 α -突触共核蛋白异常聚集的原

因尚未明确,可能与遗传易感性和环境因素有关。就遗传因素而言,多系统萎缩患者鲜有家族史,全基因组单核苷酸多态性(SNP)关联分析显示,单核苷酸多态性与患病风险有关,例如 α -synuclein基因rs11931074、rs3857059和rs9822086位点单核苷酸多态性可增加多系统萎缩的患病风险^[23]。环境因素的作用尚不十分明确,临床对照试验提示,多系统萎缩患病风险可能与职业、生活习惯有关^[24],诸如有机溶剂、塑料单体和添加剂暴露、重金属接触、从事农业工作等,但这些危险因素未获得另一项研究的证实^[25]。

四、临床表现与辅助检查

1. 临床表现 多系统萎缩主要累及自主神经系统、基底节区、小脑、脑桥及锥体束,临床表现为不同程度的自主神经功能障碍、帕金森综合征、小脑共济失调和锥体束征,这些症状可以各种组合形式出现。欧洲的一项来自10个国家19所研究中心共计437例患者的临床研究显示,各国患者临床表现类似,其中排尿障碍占83%、直立性低血压占75%、帕金森综合征占87%、小脑共济失调占64%^[26-27]。(1)自主神经衰竭:直立性低血压是自主神经衰竭的标志,患者可有症状亦可无症状,在症状发生的时间次序上,头晕、晕厥等直立性低血压症状一般晚于阳痿、排尿障碍等泌尿生殖系统症状。美国自主神经学会/美国神经病学学会(AAS/AAN)制订的直立性低血压专家共识标准要求,立卧位收缩压相差20 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以上、舒张压相差10 mm Hg以上^[28],而多系统萎缩专家共识诊断标准中规定,诊断可能的多系统萎缩要求,收缩压降低30 mm Hg以上、舒张压降低15 mm Hg以上^[6],高于AAS/AAN标准。其他因素亦可引起直立性低血压,包括其他疾病(如糖尿病自主神经病变)、药物、脱水、饥饿、温度变化等,临床工作中应注意甄别。自主神经衰竭所致直立性低血压虽有代偿性心率加快,但心率变化与血压降低程度不成比例,此特点可资与其他直立性低血压相鉴别。泌尿生殖系统功能障碍是多系统萎缩患者的另一常见自主神经损害表现。阳痿常是男性多系统萎缩患者最早出现的症状,但老年男性阳痿者比例高,故此症状特异性较低,无诊断价值。但若勃起功能正常,则患多系统萎缩的可能性极小。至于女性患者的性功能障碍,文献资料较少,仅有1篇文献报道阴蒂敏感性降低^[29]。排尿障碍亦十分常见,如尿频、

尿急、尿失禁、膀胱排空障碍等,由于一般老年人群轻度排尿障碍常见,相对而言,尿失禁和膀胱排空障碍的诊断更有意义。男性多系统萎缩患者常同时伴前列腺肥大,但需注意前列腺病变程度与排尿障碍的严重程度是否匹配,若前列腺病变较轻而排尿障碍严重(如尿失禁)或症状呈进行性加重,提示可能是多系统萎缩自主神经病变所致。(2)帕金森综合征:大多数多系统萎缩患者在病程的某一阶段会出现帕金森综合征(运动迟缓、肌强直、震颤或姿势不稳)。震颤主要表现为不规则的姿势性或动作性震颤,有肌阵挛成分,典型的“搓丸”样震颤极为少见。帕金森综合征患者临床症状双侧可不对称,姿势不稳出现早且进展速度较帕金森病迅速。采用帕金森病统一评价量表第 3 部分(UPDRS III)评价多系统萎缩和帕金森病患者的运动症状恶化速度,结果显示,多系统萎缩患者每年评分恶化 20% 以上,而帕金森病患者每年评分恶化低于 10%^[30]。总体上左旋多巴对多系统萎缩患者疗效欠佳,约 30% 患者在疾病早期可从左旋多巴的治疗中获得较为显著的症状改善^[31],但其疗效难以持久。在观察左旋多巴疗效时,需做到剂量足量、疗程够长,而且疗效评价应尽量客观,在患者可耐受的情况下复方左旋多巴剂量需达到 1 g/d,疗程约 3 个月,如 UPDRS III 评分或多系统萎缩统一评价量表第 2 部分(UMSARS II)评分改善 30% 以上即认为治疗有效。(3)共济失调:共济失调步态是 MSA-C 型患者最常见的运动症状,常伴肢体共济失调、小脑性构音障碍和小脑性眼球运动障碍。多系统萎缩共济失调症状与脑桥核、橄榄核及小脑皮质损害有关,进展速度较其他晚发性小脑共济失调快,一般发病 5 年后即丧失行走能力^[32]。小脑性眼球运动障碍有多种表现,疾病晚期常见凝视诱发性眼球震颤,但在早期难以见到这种征象。疾病早期可观察到方波状眼球跳动、跳动性眼球追随运动、辨距不良性扫视运动。多系统萎缩患者无核上性眼肌麻痹,亦无严重眼球扫视运动速度减慢。以小脑共济失调为主要运动症状的多系统萎缩患者,需要与多种其他原因所致的进行性共济失调相鉴别,特别是晚发的遗传性脊髓小脑共济失调(SCA),以及脆性 X 染色体相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)、副肿瘤综合征等疾病。遗传性脊髓小脑共济失调和脆性 X 染色体相关震颤/共济失调综合征多系某些致病基因三核苷酸重复序列(TRS)动态突变所致,临床可表现

为散发,分子遗传学检测对鉴别诊断有重要价值。

2. 辅助检查 (1)自主神经功能检查:通过辅助检查可帮助了解心血管、汗腺分泌、排尿等自主神经功能受损情况。心脏交感神经节后纤维功能成像对了解心血管系统自主神经功能有一定价值。¹²³I-间碘苝胍(¹²³I-MIBG)心肌显像有助于区分自主神经功能障碍是交感神经节前或节后病变^[33]。在一些关于帕金森病和多系统萎缩患者¹²³I-MIBG 心肌显像研究结果的报道中^[34-36],除一项病例对照研究外^[36],大多数研究均显示帕金森病组患者心肌摄取¹²³I-MIBG 能力降低,而多系统萎缩组和对照组则无此改变,提示¹²³I-MIBG 心肌显像对多系统萎缩和帕金森病的鉴别诊断有一定价值。最近有文献报道,帕金森病患者支配心脏的交感神经末梢减少,并伴有 α -突触核蛋白聚集,而多系统萎缩无此改变,表明多系统萎缩患者支配心脏的交感神经节后纤维相对完整,而帕金森病交感神经节后纤维受到破坏^[37]。不过,有一项¹¹C-羟基麻黄碱(¹¹C-HED)PET 显像研究结果显示,多系统萎缩患者心脏摄取¹¹C-HED 亦减少,提示多系统萎缩患者交感神经节后纤维也有不同程度的损害^[38]。膀胱功能评价有助于发现早期神经源性膀胱功能障碍,例如,通过尿动力学实验可检测到逼尿肌反射兴奋性升高,尿道括约肌功能减退,至疾病后期还可检测到残余尿量增加。膀胱超声检查有助于判断膀胱排空情况,残余尿量 > 100 ml 提示膀胱排空障碍,多系统萎缩患者的膀胱排空障碍常呈进行性加重;而且,普遍存在肛门括约肌肌电图失神经改变,曾被认为对多系统萎缩与其他帕金森综合征的鉴别诊断有较大价值^[39-40],但实际上导致肛门括约肌肌电图异常的干扰因素甚多,对异常结果的解释需慎重。因此,肛门括约肌肌电图异常用于多系统萎缩与原发核上性帕金森病和进行性核上性麻痹(PSP)的鉴别诊断价值有限^[41-42],但肛门括约肌肌电图正常有助于排除多系统萎缩。与之类似,可乐定刺激生长激素释放试验异常亦难以支持多系统萎缩的诊断^[43],但如果正常则有助于排除诊断。(2)帕金森综合征及小脑共济失调:结构和功能影像学检查有助于多系统萎缩的诊断。MRI 检查发现壳核、脑桥、小脑中脚萎缩对诊断多系统萎缩具有临床价值^[44-45]。高磁场(1.5T 以上)MRI T₂WI 显示壳核后外侧边缘条带状弧形高信号、脑桥“十字征”和小脑中脚高信号^[44],¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 显示纹状体或脑干低

代谢等^[33,45],均有助于诊断。如果患者有帕金森综合征但无小脑共济失调的临床表现,若功能影像学扫描呈现小脑低代谢,则提示多系统萎缩而非帕金森病。同理,若患者有小脑共济失调表现而无帕金森综合征症状或体征,但功能影像学检查发现黑质-纹状体多巴胺能神经递质系统功能减退,亦提示多系统萎缩而非散发性小脑共济失调。研究认为,扩散加权成像(DWI)、基于体素的形态学分析(VBM)、MRI、磁共振波谱(MRS)、经颅多普勒超声(TCD)等神经影像学检查方法,也有助于鉴别多系统萎缩、帕金森病或其他非典型性帕金森综合征^[46-49],但诊断与鉴别诊断之可靠性尚有待确认。如上所述,心脏交感神经功能成像也有助于多系统萎缩与帕金森病的鉴别。值得注意的是,上述神经影像学研究成果大部分来自诊断明确的多系统萎缩患者,对于初诊可疑患者,其真实诊断价值仍有待进一步研究加以证实,从临床经验看,其特异性尚可,敏感性并不理想。研究显示,脑脊液神经丝蛋白轻链(NF-L)和 tau 蛋白检测对鉴别多系统萎缩和帕金森病有帮助^[50],但尚无肯定证据。分子遗传学检查对多系统萎缩与散发性遗传性小脑共济失调的鉴别诊断具有重要临床价值。

五、诊断标准

1998 年制订的专家共识诊断标准曾在临床和研究中广泛应用。近年来,随着临床表现、实验室检查、病理学、神经影像学等领域的研究不断深入,为多系统萎缩的临床诊断提供了一些新的线索,AAS/AAN 于 2007 年召集临床、病理、神经影像等领域的专家对 1998 年专家共识标准进行修订并在 2008 年发表于 *Neurology*(表 1)^[6]。与 1998 年专家共识标准相同,修订标准根据评价时的主要运动症状分为 MSA-P 型和 MSA-C 型两种临床亚型,诊断可靠性仍分为确诊、可能、可疑共 3 级。需要提及的是,运动症状分型主要依据诊断评价时的临床表现而定,由于多系统萎缩为进行性进展性疾病,大多数患者的运动症状呈现随疾病进展而逐渐加重的特点,许多患者最终可同时表现为突出的帕金森综合征和小脑共济失调,对这部分患者可采用“多系统萎缩”这一诊断术语而不进行运动亚型区分,也不建议采用“混合型多系统萎缩”这样的诊断术语。因其可能将兼有帕金森综合征和小脑共济失调表现但症状轻重不一的患者涵盖在内,导致研究及治疗混乱。

表 1 2008 年修订的多系统萎缩专家共识诊断标准

| 诊断标准 |
|---|
| <p>确诊的多系统萎缩(definite MSA)</p> <p>病理诊断:中枢神经系统广泛分布α-突触共核蛋白阳性少突胶质细胞胞质包涵体,以及黑质-纹状体系统变性,或橄榄脑桥小脑系统神经变性</p> |
| <p>可能的多系统萎缩(probable MSA)</p> <p>30 岁以后起病,散发,进行性病程,具备下列表现</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 自主神经功能障碍,包括尿失禁(男性阳痿)、直立性低血压(卧位变立位 3 min 内收缩压至少降低 30 mm Hg 或舒张压至少下降 15 mm Hg) 2. 下列两项之一:(1)左旋多巴反应欠佳的帕金森综合征(运动迟缓伴肌强直、震颤或姿势不稳)。(2)小脑综合征(共济失调步态伴肢体共济失调或小脑性眼球运动障碍) |
| <p>可疑的多系统萎缩(possible MSA)</p> <p>30 岁以后起病,散发,进行性病程,具备下列表现</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下列两项之一:(1)左旋多巴反应欠佳的帕金森综合征(运动迟缓伴肌强直、震颤或姿势不稳)。(2)小脑综合征(共济失调步态伴肢体共济失调或小脑性眼球运动障碍) 2. 至少有 1 项自主神经功能障碍症状;无其他病因可以解释的尿频、尿急、膀胱排空障碍、勃起障碍(男性)、明显的直立性低血压(但未达到可能的多系统萎缩诊断标准) 3. 至少有 1 项下列表现 <ul style="list-style-type: none"> 对于可疑的多系统萎缩:(1)Babinski 征阳性伴腱反射亢进。(2)喉鸣 对于可疑的 MSA-P 型:(1)对左旋多巴反应欠佳。(2)运动症状出现后 3 年内出现姿势不稳。(3)共济失调步态、肢体共济失调、小脑性构音障碍或小脑性眼球运动障碍。(4)运动症状出现后 5 年内发生吞咽困难。(5)MRI 显示壳核、小脑中脚、脑桥或小脑萎缩。(6)¹⁸F-FDG PET 显示壳核、脑中脚或小脑低代谢 对于可疑的 MSA-C 型:(1)帕金森综合征(运动迟缓和肌强直)。(2)MRI 显示壳核、小脑中脚、脑桥萎缩。(3)¹⁸F-FDG PET 显示壳核低代谢。(4)SPECT 或 PET 显示黑质-纹状体多巴胺能神经递质系统功能减退 |

虽然新标准保留了原标准的基本框架,但仍有一定区别。新标准规定,明确诊断多系统萎缩仍依靠尸体解剖,但病理诊断条件中要求少突胶质细胞胞质包涵体必须具备 α -突触共核蛋白表达阳性;原标准只要求存在广泛分布的少突胶质细胞胞质包涵体,无需少突胶质细胞胞质包涵体必须表达 α -突触共核蛋白。可能的多系统萎缩诊断标准与原标准相似,强调自主神经功能障碍是必备的条件,同时还要具备左旋多巴反应欠佳的帕金森综合征或小脑共济失调,不同之处是新标准放弃了原标准中的“临床特征(features)”和“达标临床特征(criterias)”这两种不同支持强度诊断条件的划分,直接定义了自主神经功能衰竭、帕金森综合征及小脑共济失调的诊断条件。可疑的多系统萎缩诊断标准是新标准与原标准差别最大的部分,新标准规定除具有帕金森综合征或小脑共济失调外,还需具

备至少 1 项其他临床症状或神经影像学特征;原标准中未强调必须具备至少 1 项自主神经功能障碍症状,也未将影像学检查列入诊断条件之中。新标准列出了一系列进一步支持和不支持诊断的临床特征(表 2)。总之,新标准与原标准的主要区别是可疑的多系统萎缩诊断标准,新标准文字表述也较原标准更为简洁、实用。

表 2 支持和不支持多系统萎缩诊断的临床特征

| 临床特征 |
|----------------------------------|
| 支持多系统萎缩诊断的临床特征 |
| 口面部肌张力障碍 |
| 过度颈项前倾 |
| 脊柱过度前屈或侧凸(Pisa 综合征) |
| 手足关节挛缩 |
| 吸气性叹息 |
| 严重发声困难 |
| 严重构音障碍 |
| 新发或渐进性加重的鼾声 |
| 手足发凉 |
| 病理性哭笑 |
| 肌阵挛样姿势性或动作性震颤 |
| 不支持多系统萎缩诊断的临床特征 |
| 典型静止性“搓丸”样震颤 |
| 临床有显著的周围神经病变表现 |
| 75 岁以后发病 |
| 共济失调或帕金森综合征家族史 |
| 痴呆[根据美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)] |
| 有多发性硬化的白质病灶 |
| 非药物性幻觉 |

需要强调的是,专家共识诊断标准属专家意见,并无循证医学证据基础。其诊断敏感性和特异性均有待临床病理学研究的检验。原标准对可能的多系统萎缩的诊断准确性较高但敏感性较低,特别是在疾病的早期阶段;对可疑的多系统萎缩的诊断敏感性较高而准确性偏低。分别采用新旧标准对同一组患者的临床资料进行回顾性诊断,经比较后发现,新标准对首诊可疑的多系统萎缩的诊断准确性高于原标准,对可能的多系统萎缩的诊断敏感性和准确性与原标准相近^[51]。

六、治疗

主要是针对帕金森综合征和自主神经功能障碍进行对症治疗,目前尚无延缓病情发展的神经保护治疗措施。近年来,有一些临床药物试验和临床

前研究对若干可能的神经保护药物的作用进行了初步观察。初步的双盲安慰剂对照临床试验显示神经生长因子对延缓疾病进展无效^[52]。帕金森叠加综合征神经保护及自然病程(NNIPPS)研究结果显示,利鲁唑(riluzole)对延缓疾病进展及患者生存期无效^[53]。多系统萎缩转基因小鼠早期应用米诺环素显示可延缓疾病进展,但临床试验(24~48周)无效^[54]。这些临床药物试验虽未获得阳性结果,但对促进多系统萎缩的药物研究仍有推动作用,一些潜在的神经保护药物研究项目正在进行中。单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制药雷沙吉兰(rasagiline)对帕金森病病情进展具有改善效应^[55-56],在多系统萎缩转基因动物模型的临床前研究中显示有神经保护作用^[57],为一有潜力的多系统萎缩神经保护治疗药物。抑制 α -突触共核蛋白聚集是多系统萎缩一种全新的治疗策略,利福霉素(rifamycin)在体外可抑制 α -突触共核蛋白聚集^[58],动物实验研究显示,其可减少多系统萎缩转基因模型动物 α -突触共核蛋白单体,并抑制其聚集,减轻转基因模型动物神经变性^[59]。自体骨髓干细胞移植治疗多系统萎缩已有初步临床报道^[60],据称能延缓病情进展,但病例数较少,有待进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1969, 32:28-34.
- [2] Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy - Drager syndrome). *J Neurol Sci*, 1989, 94:79-100.
- [3] Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett*, 1998, 249(2/3):180-182.
- [4] Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy: American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res*, 1998, 8:359-362.
- [5] 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.
- [6] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008, 71:670-676.
- [7] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*, 1997, 49:1284-1288.
- [8] Wenning GK, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, 2004, 3:93-103.
- [9] Wullner U, Schmitz-Hubsch T, Abele M, et al. Features of probable multiple system atrophy patients identified among

- 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2007, 114:1161-1165.
- [10] Geser F, Wenning GK, Seppi K, et al. Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Mov Disord*, 2006, 21:179-186.
- [11] May S, Gilman S, Sowell BB, et al. Potential outcome measures and trial design issues for multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2007, 22:2371-2377.
- [12] Yabe I, Soma H, Takei A, et al. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci*, 2006, 249:115-121.
- [13] Tada M, Onodera O, Tada M, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. *Arch Neurol*, 2007, 64:256-260.
- [14] O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*, 2008, 131:1362-1372.
- [15] Schrag A, Wenning GK, Quinn N, et al. Survival in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2008, 23:294-296.
- [16] 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.
- [17] Yazawa I, Giasson BI, Sasaki R, et al. Mouse model of multiple system atrophy alpha-synuclein expression in oligodendrocytes causes glial and neuronal degeneration. *Neuron*, 2005, 45:847-859.
- [18] 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.
- [19] Lindersson E, Lundvig D, Petersen C, et al. p25alpha Stimulates alpha-synuclein aggregation and is co-localized with aggregated alpha-synuclein in alpha-synucleinopathies. *J Biol Chem*, 2005, 280:5703-5715.
- [20] Yoshida M. Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology*, 2007, 27:484-493.
- [21] Nishie M, Mori F, Yoshimoto M, et al. A quantitative investigation of neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the pontine and inferior olivary nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004, 30:546-554.
- [22] Baker KG, Huang Y, McCann H, et al. P25alpha immunoreactive but alpha-synuclein immunonegative neuronal inclusions in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*, 2006, 111:193-195.
- [23] Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann Neurol*, 2009, 65:610-614.
- [24] Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm*, 2005, 112:1605-1612.
- [25] Vidal JS, Vidailhet M, Elbaz A, et al. Risk factors of multiple system atrophy: a case-control study in French patients. *Mov Disord*, 2008, 23:797-803.
- [26] Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, et al. The European Multiple System Atrophy - Study Group (EMSA - SG). *J Neural Transm*, 2005, 112:1677-1686.
- [27] Stampfer-Kountchev M, Geser F, Ndayisaba P, et al. Evaluation of diagnostic and therapeutic standards for MSA in Europe: first results from the European MSA Registry (EMSA - R). *Mov Disord*, 2005, 20 (Suppl 12):144.
- [28] The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*, 1996, 46:1470.
- [29] Oertel WH, Wachter T, Quinn NP, et al. Reduced genital sensitivity in female patients with multiple system atrophy of parkinsonian type. *Mov Disord*, 2003, 18:430-432.
- [30] Seppi K, Yekhlief F, Diem A, et al. Progression of parkinsonism in multiple system atrophy. *J Neurol*, 2005, 252:91-96.
- [31] Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, et al. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:1009-1013.
- [32] Klockgether T, Ludtke R, Kramer B, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain*, 1998, 121(Pt 4):589-600.
- [33] 乐卫东, 杜芸兰. 帕金森病早期生物学标记物研究新进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:224-229.
- [34] Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18:890-897.
- [35] Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, et al. MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2009, 24:1650-1655.
- [36] Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76:249-251.
- [37] Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131(Pt 3):642-650.
- [38] Raffel DM, Koeppe RA, Little R, et al. PET measurement of cardiac and nigrostriatal denervation in parkinsonian syndromes. *J Nucl Med*, 2006, 47:1769-1777.
- [39] Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve*, 1997, 20:1396-1403.
- [40] Vodusek B. Sphincter EMG and differential diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2001, 16:600-607.
- [41] Colosimo C, Inghilleri M, Chaudhuri KR. Parkinson's disease misdiagnosed as multiple system atrophy by sphincter electromyography. *J Neurol*, 2000, 247:559-561.
- [42] Valldeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa ES, et al. Striated anal sphincter denervation in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 1995, 10:550-555.
- [43] Tranchant C, Guiraud-Chaumeil C, Echaniz-Laguna A, et al. Is clonidine growth hormone stimulation a good test to differentiate multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease? *J Neurol*, 2000, 247:853-856.
- [44] 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.
- [45] Brooks DJ, Seppi K, Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2009, 24:949-964.
- [46] Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*, 2002, 58:575-580.
- [47] Schulz J, Skalej M, Wedekind D, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 1999, 45:65-74.
- [48] Clarke CE, Lowry M. Systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes. *Eur J Neurol*, 2001, 8:573-577.

- [49] Walter U, Niehaus L, Probst T, et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*, 2003, 60:74-77.
- [50] Abdo WF, Bloem BR, Van Geel WJ, et al. CSF neurofilament light chain and tau differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:742-747.
- [51] Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, et al. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2009, 24:2272-2276.
- [52] Holmberg B, Johansson JO, Poewe W, et al. Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2007, 22:1138-1144.
- [53] 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.
- [54] Dodel R, Spottke A, Gerhard A, et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R) - PK11195 PET (MEMSA - trial). *Mov Disord*, 2010, 25:97-107.
- [55] Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2009, 361:1268-1278.
- [56] 陈海波, 李淑华. 新药物剂型在帕金森病治疗中的应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:242-245.
- [57] Stefanova N, Poewe W, Wenning GK. Rasagiline is neuroprotective in a transgenic model of multiple system atrophy. *Exp Neurol*, 2008, 210:421-427.
- [58] Li J, Zhu M, Rajamani S, et al. Rifampicin inhibits alpha-synuclein fibrillation and disaggregates fibrils. *Chem Biol*, 2004, 11:1513-1521.
- [59] Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, et al. Rifampicin reduces alpha-synuclein in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Neuroreport*, 2008, 19:1271-1276.
- [60] Lee PH, Kim JW, Bang OY, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy delays the progression of neurological deficits in patients with multiple system atrophy. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83:723-730.

(收稿日期:2010-12-20)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 单纯疱疹病毒脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)
- 胆碱乙酰转移酶 choline acetyltransferase(ChAT)
- 胆碱酯酶抑制剂 choline enzyme inhibitor(ChEI)
- G蛋白耦联受体 G protein coupled receptors(GPCRs)
- 端粒重复序列扩增
telomeric repeat amplification protocol(TRAP)
- 短串联重复序列 short tandem repeat(STR)
- 多巴胺转运体 dopamine transport(DAT)
- 多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia(DRD)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多聚谷氨酰胺 polyglutamine(PolyQ)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 多系统萎缩统一评价量表
Unified Multiple System Atrophy Rating Scale(UMSARS)
- 额肌抗体测验 frontalis antibody test(FTAT)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 额叶功能评价量表 Frontal Assessment Battery(FAB)
- 儿茶酚-O-甲基转移酶 catechol-O-methyltransferase(COMT)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- 二十碳五烯酸 eicosapentaenoic acid(EPA)
- 二辛可宁酸 bicinchoninic acid(BCA)
- 泛素-蛋白酶体系统 ubiquitin-proteasome system(UPS)
- Smad 泛素化调节因子 2
Smad ubiquitination regulatory factor 2(Smurf2)
- 泛素羧基末端水解酶 L1
ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1(UCH-L1)
- 泛酸激酶相关神经变性
pantothenate kinase-associated neurodegeneration(PKAN)
- 放射免疫法 radioimmunoassay(RIA)
- 放射治疗肿瘤学组
Radiation Therapy Oncology Group(RTOG)
- 复发-缓解型多发性硬化
relapse-remitting multiple sclerosis(RRMS)
- 副肿瘤性周围神经病
paraneoplastic peripheral neuropathy(PPN)
- 富亮氨酸重复序列激酶 2
leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2)
- 腹侧被盖区 ventral tegmental area(VTA)
- 腹内侧额叶皮质 ventromedial prefrontal cortex(vmPFC)
- 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II
calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II)
- 钙/钙调素依赖性丝氨酸蛋白激酶
calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase(CASK)
- RNA 干扰 RNA interference(RNAi)
- 干燥综合征 sjogren syndrome(SS)
- 肝豆状核变性
hepatolenticular degeneration(HLD)
[Wilson 病 Wilson's disease(WD)]
- 橄榄脑桥小脑萎缩 olivopontocerebellar atrophy(OPCA)
- 高效液相色谱-电化学法
high-performance liquid chromatography-electrochemical detection method(HPLC-ECD)
- 国际不宁腿综合征研究组
International Restless Legs Syndrome Study Group
(IRLSSG)