

# 多系统萎缩的诊断与治疗

顾卫红

**【摘要】** 多系统萎缩是一种散发性、快速进展的神经系统退行性疾病,临床表现为以自主神经功能障碍、小脑性共济失调、帕金森综合征及锥体束受损为主的组合症状与体征。过去 10 年的研究进展提示多系统萎缩与其他神经系统退行性疾病均归于 $\alpha$ -共核蛋白病。尽管对其诊断在很大程度上仍需基于临床经验,但一些研究进展有助于早期诊断,尤以神经影像学进展显著,并据此修订了多系统萎缩的诊断标准。统一多系统萎缩评价量表的可靠性和有效性已经得到验证,可对多系统萎缩患者进行半定量性临床评价。本文针对目前临床治疗常规,以及一些神经保护治疗和中医辨证施治方法进行总结。

**【关键词】** 多系统萎缩; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.03.006

## Diagnosis and therapy of multiple system atrophy

GU Wei-hong

Movement Disorders and Neurogenetics Research Center, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: GU Wei-hong (Email: jane55.gu@vip.sina.com)

**【Abstract】** Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic and rapidly progressive neurodegenerative disorder characterised clinically by any combination of autonomic, cerebellar ataxia, parkinsonian, and pyramidal signs. Over the past 10 years, substantial progress has been achieved to establish MSA as an  $\alpha$ -synucleinopathy along with other neurodegenerative diseases. Although the diagnosis of this disorder is largely based on clinical expertise, some investigations have been proposed to assist in early differential diagnosis, especially neuroimaging examination, which have resulted in revised diagnostic criteria. The UMSARS is a reliable and valid scale for semiquantitative clinical assessments of MSA patients. An outline of the rationale for managing symptomatic deterioration in MSA is provided including novel neuroprotective therapeutic approaches, together with the treatment of traditional Chinese medicine.

**【Key words】** Multiple system atrophy; Review

**Fund Project:** Grant Awarded 2010–2012 from Ministry of Health Foundation of China

多系统萎缩(MSA)在1969年被首次提出,历史上对这一疾病曾经有不同的命名:纹状体黑质变性(SND)、橄榄体脑桥小脑萎缩(OPCA)和Shy-Drager综合征(SDS)。目前认为多系统萎缩是一种散发性神经系统退行性疾病,临床表型主要包括自主神经功能障碍、帕金森综合征、共济失调和锥体系统功能障碍等,目前主要分为两种临床类型:帕金森型(MSA-P)和小脑型(MSA-C),不同患者可表现为各种症状重叠组合。少突胶质细胞胞质 $\alpha$ -共核蛋白阳

性包涵体是多系统萎缩的神经病理学特征,因此该病被归于共核蛋白病<sup>[1]</sup>。

多系统萎缩多于50~60岁发病,男性发病率高于女性。欧美人群每年发病率约为0.60/10万,而在50岁以上人群中则为3/10万,另有不同研究者报道的患病率的范围为1.90~4.90/10万,日本人群中多系统萎缩患病率约为8/10万。其他人群尚无相关研究报道。在不同种族背景人群中,MSA-P和MSA-C分型比例不同,欧美国家MSA-P型患者占多系统萎缩患者总数的80%左右,而日本MSA-C型所占比例较大<sup>[2]</sup>。近年来,多系统萎缩发病率在世界范围内呈明显上升趋势,因而受到国内外神经科学领域临床和科研人员的广泛关注,目前已成立了北美多系统萎缩研究组(NAMSA-SG)、日本多系统萎

基金项目:2010–2012年度卫生部部属(管)医院临床学科重点项目

作者单位:100029 北京,中日友好医院运动障碍与神经遗传病研究中心,Email:jane55.gu@vip.sina.com

缩研究协会(JAMSA-SA)、欧洲多系统萎缩研究组(EMSA-SG)、中国多系统萎缩研究组(CNMSA-SG),从临床表型、病因学、发病机制以及治疗等多方面开展相关研究<sup>[1]</sup>。

### 一、诊断与鉴别诊断

1. 主要临床表现 多系统萎缩的临床表现主要包括自主神经功能障碍、类帕金森病表现、共济失调等。自主神经功能障碍为多系统萎缩各亚型的共同特征,包括以下几个方面。(1)体位性低血压:患者感觉站立行走时头晕,平卧时症状改善,日间困倦,尤其是餐后更为明显。有些严重患者采用蹲踞位以缓解头晕,个别患者可出现晕厥。也有个别存在明显的体位性低血压的患者自觉症状不明显,测量血压显示收缩压下降 > 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 或舒张压下降 > 10 mm Hg。(2)泌尿生殖系统功能障碍:主要表现为尿频、尿急、尿失禁和夜尿增多,残余尿量增加。女性患者尿失禁更为明显;而男性患者尿不净感更为明显,常被误诊为前列腺肥大,但手术后症状无改善,此外,男性患者还常伴有勃起功能障碍。(3)排便费力:患者常感觉排便无力,而不同于老年人常有的因大便干燥引起的便秘。(4)排汗异常:大多数患者自觉排汗减少,尤其是下肢皮肤干燥,严重者可在夏季出现体温升高。此外还有类帕金森病表现,如MSA-P型患者可表现为运动迟缓,肢体僵直,姿势性震颤,姿势平衡障碍,对左旋多巴反应差,但静止性震颤少见,可与原发性帕金森病相鉴别。共济失调症状,如MSA-C型患者可表现为构音障碍、眼动异常,共济失调以躯干为主,下肢无力;多系统萎缩常见锥体束征。大多数多系统萎缩患者可于发病前数年出现快速眼动睡眠期行为障碍(RBD),推测这可能是该病的前驱症状<sup>[3]</sup>。相当一部分患者打鼾症状明显,并出现睡眠呼吸暂停。中晚期患者一般表现为颈项前屈,腰部酸软无力,明显弯腰姿势;部分患者还可出现吸气性喘鸣。

2. 辅助检查 (1)影像学检查:神经影像学检查在多系统萎缩的诊断中具有重要价值。常规MRI扫描可见壳核、小脑中脚和脑干萎缩,即T<sub>2</sub>WI的脑桥“十字征”、壳核“裂隙征”及壳核背外侧低信号,然而这些信号改变缺乏特异性。2002年Horimoto等<sup>[4]</sup>根据不同病程阶段T<sub>2</sub>WI异常信号的特点,提出脑桥“十字征”和壳核“裂隙征”的分期方法。近年来,一些基于MRI的新技术被用于多系统萎缩的早

期诊断与鉴别诊断,包括基于体素的形态测量学(VBM)、扩散加权成像(DWI)和扩散张量成像(DTI)、磁化传递成像(MTI)等,主要用于监测基底节和小脑中脚变性程度。经颅超声(TCS)作为一种无创、价廉的检测手段,对鉴别帕金森病和MSA-P等帕金森综合征极具临床价值<sup>[5-6]</sup>。(2)肛门括约肌肌电图检查:该项检查对多系统萎缩具有支持诊断的作用,但是对其特异性存在较大争议。可检出程度不同的神经源性损害,包括平均时限延长、自发电位、纤颤电位、正锐波、波幅增高等,目前认为这些与骶髓前角细胞中的Onuf核弥漫性脱失,导致括约肌的横纹肌失神经支配有关<sup>[7]</sup>。(3)遗传学检查:多系统萎缩目前被定义为散发性神经退行性疾病,但是不同患者表型存在差异,在临床中需要与那些家族史不详、发病年龄晚的遗传性共济失调患者进行鉴别,有必要筛除常见的脊髓小脑共济失调致病基因动态突变,如SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA17等。脆性X相关震颤和(或)共济失调综合征(FXTAS)表型与多系统萎缩有相似之处,可通过遗传学检测FMR1前突变进行鉴别<sup>[8]</sup>。(4)血液化合物检测:多系统萎缩患者的体位性低血压对病程影响很大,部分患者存在中枢性低钠血症<sup>[9]</sup>。

3. 诊断标准 1998年Gilman等<sup>[10]</sup>根据4种功能障碍及其特征制定了多系统萎缩的诊断标准:自主神经功能和排尿功能障碍、帕金森综合征、小脑功能障碍和皮质脊髓束损害。基于各种功能障碍的组合及其严重程度,将其分为“可能的”(possible)、“很可能的”(probable)和“确认的”(definite)共3个等级:“可能的”多系统萎缩为符合1项功能障碍的诊断标准和另外的不同功能障碍的2项特征,当诊断标准为帕金森综合征时,对多巴胺反应差可作为一项特征,此时仅需另一特征即可;“很可能的”多系统萎缩为自主神经功能和排尿功能障碍诊断标准加多巴胺反应差的帕金森综合征或小脑功能障碍;“确认的”多系统萎缩为经病理证实的少突胶质细胞胞质中可见包涵体伴黑质纹状体和橄榄体脑桥小脑通路的变性改变。排除标准包括:发病年龄 < 30岁,有类似家族史,存在系统性疾病或其他明确原因导致的多系统萎缩特征,以及与药物无关的幻觉;神经系统检查显示符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)的痴呆标准,垂直快速扫视的明显减慢或垂直核上性凝视麻痹,局部脑皮质损害的证据,如失语、异肢症、顶叶功能障碍等。

2008 年 Gilman 等<sup>[11]</sup>根据近 10 年对多系统萎缩的临床研究,发表了第 2 版诊断标准,限定多系统萎缩为散发、进展性、成人发病(>30 岁)的神经变性疾病。新版诊断标准主要针对“可能的”诊断增加了内容,定义为帕金森综合征或小脑功能障碍合并至少一项自主神经功能障碍和至少一项其他特征,同时增加了支持和(或)不支持特征以便进行早期诊断和鉴别诊断。

4. 评价量表 2004 年,欧洲多系统萎缩研究组(EMSA-SG)建立了统一多系统萎缩评价量表(UMSARS),以 Hoehn-Yahr 分级、Schwab-England 日常生活能力评分量表(ADL)、帕金森病统一评价量表(UPDRS)、国际协作共济失调评价量表(ICARS)和复合自主神经系统量表等作为模板,主要包括病史回顾、运动检查、自主神经功能检查和整体失能程度评分,每一项目定义 0 分(正常)至 4 分(严重异常)的特征。通过在欧洲的多个神经病学研究中心的应用,显示该量表能够较好地反映疾病严重程度的变化<sup>[12]</sup>。

5. 鉴别诊断 (1)帕金森病:MSA-P 发病初期表型类似帕金森病,但是左旋多巴治疗效果不明显,而且自主神经功能障碍更为明显,随着病程进展,二者表型的差异逐渐显现,因此需要临床随访观察。(2)遗传性共济失调:个别晚发型共济失调患者,如家族史不明者需注意与 MSA-C 型相鉴别。遗传性共济失调晚发病例病程进展较 MSA-C 型缓慢,自主神经功能障碍不明显,基因检测有助于鉴别。(3)脆性 X 相关震颤和(或)共济失调综合征:表现为进行性小脑共济失调、震颤、智力衰退、帕金森综合征和自主神经异常,与多系统萎缩有一定相似之处,由 *FMR1* 基因前突变引起,可通过基因检测进行鉴别。(4)慢性酒精中毒引起的共济失调:患者具有长期大量饮酒史,主要表现为步态和下肢共济失调,而上肢、语言和眼动症状不明显,自主神经功能障碍不明显,戒酒后病程进展较多系统萎缩患者缓慢。(5)副肿瘤综合征:亚急性发病,伴有共济失调,患者一般短时间内体重明显下降,肿瘤相关检测有助于鉴别。

## 二、治疗原则

与帕金森病和散发、晚发共济失调相比,多系统萎缩病程进展快,平均病程 8~9 年,早期出现自主神经功能障碍的患者预后不良。多系统萎缩的早期诊断和干预极为重要,目前的治疗包括对症治

疗和神经保护治疗。

1. 对症治疗 (1)体位性低血压:①西医治疗。卧位血压偏低或正常的患者,可以试用盐酸米多君(3 次/d)口服,初始剂量为 2.50 mg/次,监测卧、立位血压,以卧位血压 < 140/90 mm Hg 为限调整剂量(需参考患者发病前血压水平)。部分患者服用盐酸米多君后可出现尿频,若无法耐受,应及时停药。如果卧位血压高于正常,不建议服用盐酸米多君。改善体位性低血压亦可试用溴比斯的明,据国外文献报道该药可缩小卧、立位血压变化<sup>[13]</sup>。②中医治疗。一些中成药也具有升压作用,例如生脉饮。中药方剂需要因人而异,升压原理一般为引起轻度水钠潴留,部分患者可出现下肢水肿。③日常生活管理。部分多系统萎缩患者存在中枢性低血钠,感觉乏力,尽管活动量减少但是食欲较好,需增加盐的摄入。例如,晨起饮盐水;少食多餐(避免餐后低血压反应);穿弹力袜;卧位坐起或站立时尽可能动作慢一些,睡眠时后背倾斜垫高 30°;尽量避免炎热环境;血钠水平明显下降的患者可以服用氯化钠胶囊。(2)排尿障碍:多系统萎缩患者会出现尿频、尿急、尿失禁、尿不净、夜尿次数增多症状。尿频患者可试用艾灸,治疗穴位可选择关元和命门,每侧灸 20 min;尿不净患者必要时可行间断导尿,及时冲洗避免感染。有国外文献报道,尿失禁亦可选用曲司氯铵(trospium chloride)20 mg(2 次/d)或 15 mg 口服(3 次/d);或奥昔布宁 2.50~5.00 mg(2~3 次/d),但需注意该药的中枢性不良作用,或托特罗定 2 mg 口服(2 次/d)。对于排尿不净者,残余尿量 > 100 ml 是留置尿管的适应证,晚期患者可行耻骨上尿道造瘘。抗利尿激素类似物——去氨加压素可减少夜尿并改善清晨体位性低血压<sup>[1]</sup>。(3)排便无力:可采用一些中药缓泻剂,按摩腹部,适当增加运动,做提肛运动训练括约肌。(4)睡眠障碍:快速眼动睡眠期行为障碍可试用氯硝西洋,睡前半片,但是需要注意患者呼吸情况,如果已经出现睡眠呼吸暂停则应慎用氯硝西洋及其他镇静催眠药物,并及时到呼吸科就诊。(5)僵直和动作迟缓:尽管服用美多巴等药物效果不明显,但是国外仍推荐增加美多巴的剂量,认为仍有可能起到一定的治疗作用<sup>[1]</sup>。但是需注意美多巴可能加重体位性低血压的不良作用,应因人而异,并根据病程进展情况随时调整药物剂量。(6)行走不稳:脑干小脑萎缩可引起共济失调,同时伴发姿势反射异常。据国外文献报道,多系统



萎缩患者姿势反射异常可能存在脑内胆碱能神经递质缺乏<sup>[14]</sup>,可尝试予以胆碱类药物治疗。另外,可在改善体位性低血压的基础上,并在保证安全的前提下,进行平衡康复训练。

2. 神经保护治疗 (1)雷沙吉兰:作为新型选择性单胺氧化酶B抑制药,基础研究和临床试验均显示该药具有神经保护作用<sup>[15]</sup>。雷沙吉兰对多系统萎缩转基因小鼠模型具有神经保护作用,包括运动功能改善,减轻黑质致密部、纹状体、小脑皮质、脑桥核和下橄榄核神经元缺失<sup>[16]</sup>。(2)辅酶Q<sub>10</sub>:作为线粒体呼吸链的组成成分,其安全性和对神经退行性疾病的潜在治疗作用已被一些基础研究和临床试验初步证实,包括帕金森病、亨廷顿舞蹈病、老年性痴呆、弗里德赖希共济失调、运动神经元病等<sup>[17]</sup>。

目前,在多系统萎缩的诊断和治疗方面,国内外都处于探索阶段。加强国内神经内科医师对于多系统萎缩最新临床和科研进展的了解<sup>[18]</sup>,建立更广泛的国内外合作,尽可能统一临床诊断和评价标准并进行治疗观察随访,将有助于提高疾病诊断水平,促进相关基础研究和临床试验的开展。

参 考 文 献

[1] Wenning GK, Stefanova N. Recent developments in multiple system atrophy. *J Neurol*, 2009, 256:1791-1808.

[2] Stefanova N, Bücke P, Duerr S, et al. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol*, 2009, 8:1172-1178.

[3] Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*, 2005, 65:247-252.

[4] Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, et al. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy: when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol*, 2002, 249:847-854.

[5] Seppi K, Poewe W. Brain magnetic resonance imaging techniques

in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am*, 2010, 20:29-55.

[6] 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.

[7] Wenning GK, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, 2004, 3:93-103.

[8] Garland EM, Vnencak-Jones CL, Biaggioni I, et al. Fragile X gene premutation in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 2004, 227: 115-118.

[9] Samukawa M, Hirano M, Sakamoto H, et al. Risks of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2011, 26:2572-2573.

[10] 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.

[11] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008, 71:670-676.

[12] 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.

[13] Singer W, Opfer - Gehrking TL, McPhee BR, et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74:1294-1298.

[14] Gilman S, Koeppe RA, Nan B, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology*, 2010, 74:1416-1423.

[15] Henchcliffe C, Severt WL. Disease modification in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 2011, 28:605-615.

[16] Stefanova N, Poewe W, Wenning GK. Rasagiline is neuroprotective in a transgenic model of multiple system atrophy. *Exp Neurol*, 2008, 210:421-427.

[17] Spindler M, Beal MF, Henchcliffe C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5: 597-610.

[18] Chen XW. Research advances on multiple system atrophy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:36-42.[陈先文. 多系统萎缩研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11: 36-42.]

(收稿日期:2012-04-12)

· 小 词 典 ·

中英文对照名词词汇(四)

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子  
granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)

X连锁显性遗传共济失调 X-linked dominant ataxia(XDA)

X连锁隐性遗传共济失调 X-linked recessive ataxia(XRA)

磷酸化过氧化物酶体增殖物激活受体γ  
phosphorylation-peroxisome proliferator activated receptor γ  
(p-PPARγ)

磷脂酶C phospholipase C(PLC)

磷脂酰肌醇二磷酸  
phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate(PIP<sub>2</sub>)

麻痹性痴呆 general paresis of insane(GPI)

马查多约瑟夫病 Machado-Joseph disease(MJD)

慢性进行性眼外肌瘫痪综合征  
chronic progressive external ophthalmoplegia(CPEO)

毛细管电泳 capillary electrophoresis(CE)

美国肝脏病研究学会  
American Association for the Study of Liver Diseases  
(AASLD)

美国国立神经疾病与卒中研究院  
National Institute of Neurological Disorders and Stroke  
(NINDS)