

路易体痴呆和帕金森病痴呆是同一疾病吗?

陈生弟 陈晟

【关键词】 Lewy 体病; 痴呆; 帕金森病; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.003

伴随大脑皮质路易小体(LB)形成的痴呆即被定义为路易体痴呆(DLB),其临床特征为波动性认知功能障碍、幻视和帕金森症候群。路易体痴呆在所有痴呆类型中约占 20%,而在帕金森病(PD)患者中,近 30%也最终发生痴呆即帕金森病痴呆(PDD)。帕金森病痴呆的病理改变与路易体痴呆极为相似,因此不断有争论路易体痴呆和帕金森病痴呆是否为同一种疾病?或是同种疾病的不同阶段?纵观当今对路易体痴呆和帕金森病痴呆的病理改变、发病机制、临床表现及诊断研究,路易体痴呆和帕金森病痴呆的面纱逐渐被揭开,二者既有相似之处,亦存在不同之别;似乎以“路易小体疾病谱系(spectrum of Lewy body disorder)”来涵盖二者更为恰当。目前,临床诊断原则多遵循“一年原则(one year rule)”:认知功能障碍出现在运动症状起始 1 年之内者被认为是路易体痴呆;1 年以上者多诊断为帕金森病痴呆^[1]。然而,对于疾病过程相当复杂的神经变性疾病,这种“以量定性”的诊断原则是否可靠?笔者将在本文中概要介绍路易体痴呆与帕金森病痴呆的鉴别诊断特点。

一、路易体痴呆和帕金森病痴呆的临床表现和病理学特征

路易体痴呆和帕金森病痴呆具有共同的临床特征,若不遵循“一年原则”则很难区分这两种疾病。二者均具备的临床特征为:(1)波动性认知功能障碍。(2)形象生动的幻视。(3)自主神经功能障碍。(4)快速眼动睡眠期行为异常(RBD)。(5)对镇静催眠药物敏感。(6)反复跌倒和意识丧失。(7)执行能力障碍。(8)视空间能力障碍。(9)对抗胆碱能药

物疗效相似^[2,3]。认知功能障碍对于路易体痴呆和帕金森病痴呆均呈持续进展且程度较严重。与阿尔茨海默病(AD)相比,路易体痴呆和帕金森病痴呆患者记忆功能受损较轻,而路易体痴呆患者的执行能力受损较为严重;路易体痴呆(60%~70%)和帕金森病痴呆(45%~55%)患者幻视和视错觉发生率均高于阿尔茨海默病患者。此外,快速眼动睡眠期行为异常亦是区别路易体痴呆和帕金森病痴呆与阿尔茨海默病的特征。然而,尽管路易体痴呆和帕金森病痴呆对左旋多巴治疗均有效,但对帕金森病痴呆的疗效优于路易体痴呆;路易体痴呆患者的运动症状较帕金森病痴呆患者轻,这可能是帕金森病痴呆患者的运动症状病程较长所致。这两项特点可能有助于鉴别路易体痴呆和帕金森病痴呆。

同样,我们也无法通过路易体痴呆和帕金森病痴呆的病理改变加以鉴别,因二者均有皮质的弥漫性路易小体形成,其内存在 α -突触核蛋白(α -Syn)的聚集,以及基底前脑胆碱能神经元的缺失。就路易体痴呆而言,帕金森病痴呆患者中脑黑质神经元缺失和路易小体形成可能更为显著,而海马区域神经元缺失多见于路易体痴呆患者^[4,5]。这些并不精确的特征显然不能成为鉴别二者的“金标准”。然而,路易体痴呆和帕金森病痴呆的这种病理学特征有助于鉴别其他类型痴呆,例如阿尔茨海默病和朊蛋白病。

总之,通过大量临床观察和病理学研究,目前所获得的结论仅能够“勉强”作为路易体痴呆与帕金森病痴呆相鉴别的临床特点^[1-5]:(1)路易体痴呆进展较帕金森病痴呆迅速。(2)少数路易体痴呆患者可能并不出现帕金森症候群。(3)部分路易体痴呆患者可能极少出现脑干或边缘系统 α -突触核蛋白的聚集和路易小体的形成。(4)帕金森病痴呆患者中脑黑质多巴胺能神经元缺失更为严重。(5)路

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通信作者:陈生弟(chen_sd@medmail.com)

易体痴呆患者 α -突触共核蛋白聚集和路易小体形成的病理改变在大脑皮质更为严重。(6)路易体痴呆而非帕金森病痴呆患者纹状体和皮质存在淀粉样斑块沉积。(7)帕金森病痴呆较路易体痴呆胆碱能缺失更为严重。

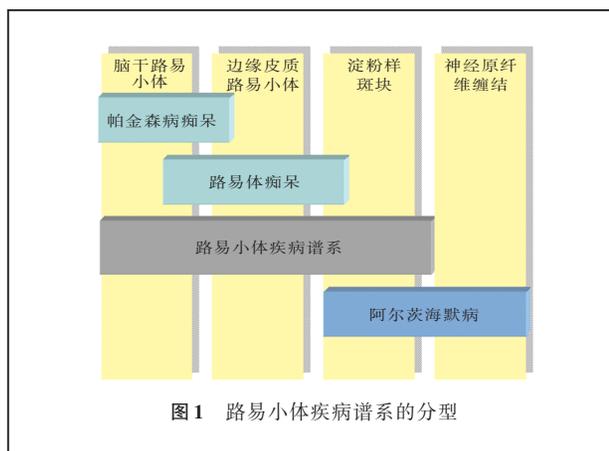
二、路易体痴呆和帕金森病痴呆的生物学标志研究

路易体痴呆和帕金森病痴呆的生物学标志研究主要涉及脑脊液、影像学、基因学等领域。良好的生物学标志对鉴别诊断应具有高度特异性和准确性。对路易体痴呆和帕金森病痴呆生物学标志的研究结果却并非如此,或同或异始终处于百家争鸣的状态。目前更多的研究发现,路易体痴呆和帕金森病痴呆的生物学标志存在差异,有助于路易体痴呆与帕金森病痴呆的鉴别诊断。

1. 脑脊液生物学标志 针对脑脊液 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的研究有助于揭示不同神经变性疾病 $A\beta$ 的代谢过程。早期研究发现,路易体痴呆和帕金森病痴呆患者脑脊液中 $A\beta$ 和 τ 蛋白的变化无助于鉴别。进一步研究显示,脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 和 $A\beta_{1-37}$ 表达水平二者亦无显著差异^[6,7];而一种新近发现的 $A\beta$ 样免疫反应肽(peptide with $A\beta$ -like immunoreactivity)在路易体痴呆患者的脑脊液中显著升高,其鉴别帕金森病痴呆的敏感度和特异度分别达81%和71%^[7],这种蛋白质与氧化 α -螺旋结构的 $A\beta_{1-40}$ 的代谢相关。推测,在路易体痴呆患者的脑脊液中可能存在特异性 $A\beta_{1-40}$ 代谢异常,有别于帕金森病痴呆^[7]。

2. 影像学标志 随着结构影像学和功能影像学技术的发展,我们在清楚了解疾病所造成的组织结构异常的基础上,洞悉其局部代谢障碍。在传统的CT和MRI影像上,路易体痴呆和帕金森病痴呆表现并无差异;即使采用¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET功能成像,也无法鉴别路易体痴呆和帕金森病痴呆,二者均表现为双侧额叶内侧代谢水平降低而顶叶代谢水平升高,提示路易体痴呆患者和帕金森病痴呆患者的脑葡萄糖代谢过程十分相近^[8]。采用¹²³I-QNB SPECT显像技术研究路易体痴呆和帕金森病痴呆患者中枢神经系统毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)功能,结果显示,路易体痴呆和帕金森病痴呆患者均存在边缘系统和枕叶¹²³I-QNB摄取增加,表明路易体痴呆和帕金森病痴呆患者该区域胆碱能功能增强,可能与反复性幻视发作有关^[9]。上

述研究表明,路易体痴呆和帕金森病痴呆可能为同质性疾病,其影像学异质性研究来自 $A\beta$ 的功能成像;如果联合脑脊液和病理学研究综合探讨,路易体痴呆与帕金森病痴呆之间的差异很可能源于 $A\beta$ 的代谢。这一理解将给疾病的分类带来影响,路易体痴呆很可能与帕金森病和阿尔茨海默病的发病机制存在某些重叠(图1)。Gomperts等^[10]采用PiB(Pittsburgh compound-B)PET显像技术观察 $A\beta$ 代谢变化,发现路易体痴呆患者较帕金森病痴呆患者存在更为严重的 $A\beta$ 沉积,尤其在顶叶和扣带回后侧的沉积与患者视空间能力异常相关。Beyer等^[11]进行的3D-T₁WI结构成像研究,发现路易体痴呆患者的颞叶、顶叶和枕叶灰质严重萎缩,而帕金森病痴呆患者则不显著。由此可见,路易体痴呆患者的这种表现更接近阿尔茨海默病。这些研究结果均支持路易体痴呆和帕金森病痴呆可能是归属于路易小体疾病谱系下的两种相对独立的亚型。



3. 基因学标志 路易体痴呆和帕金森病痴呆的共同病理学基础是路易小体的形成,凡是涉及路易小体形成的基因突变均有可能成为致病基因。业已发现:(1) α -synuclein基因突变可以导致家族性帕金森病和帕金森病痴呆,以及路易体痴呆。(2) β -synuclein基因突变可导致家族性帕金森病痴呆和路易体痴呆。(3)第17号染色体 τ 蛋白基因突变可产生帕金森病痴呆和路易体痴呆的临床表型。目前,针对帕金森病的基因学研究较为深入,已相继发现家族性帕金森病致病基因,包括 α -synuclein、Parkin、泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1)、DJ-1、PTEN诱导激酶1(PINK1)、富亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)和Nurr-1等;而针对路易体痴呆的基因学研究则相对较少。Zarranz等^[12]发现, α -synuclein基因E46K

突变可导致家族性路易体痴呆的发生,该家系的临床表现呈进行性波动性认知功能障碍、严重幻视和帕金森症候群,病理学提示存在广泛性大脑皮质和皮质下路易小体形成。此外,Ohtake等^[13]的研究结果显示, β -synuclein基因突变可导致家族性路易体痴呆,该基因V70M和P123H突变可以产生路易体痴呆的临床表型。这些研究结果均支持路易小体形成的病理改变在路易体痴呆和帕金森病痴呆发病过程中扮演重要角色。但令人困惑的是,并非每一种涉及 α -synuclein基因和路易小体形成的基因突变模型均能产生路易体痴呆的临床表型;更为重要的是,导致家族性帕金森病的致病基因并非均可导致路易小体形成的病理改变。这再次使得路易体痴呆与帕金森病痴呆之间的关联性变得“扑朔迷离”,在这种情况下,将路易体痴呆和帕金森病痴呆归为路易小体疾病谱系下的两种相对独立的亚型则显得更加合理,同样亦是明智之举。

三、总结与展望

尽管许多研究工作仍在继续,但目前取得的临床观察和病理学研究结果已有所收获:(1)路易体痴呆和帕金森病痴呆“大同”而“小异”,是路易小体疾病谱系“麾下”两种相对独立的亚型;路易体痴呆和帕金森病痴呆无论是临床表型或是病理学基础均存在一定重叠。(2)路易体痴呆和帕金森病痴呆之间的主要区别在于临床痴呆和运动症状发病时间的关联性,“一年原则”仍适用于临床诊断。(3)路易体痴呆和帕金森病痴呆的发病机制相似,均基于 α -突触核蛋白异常折叠和聚集。(4)国际路易体痴呆/帕金森病痴呆工作小组建议采用两种平行的分型,即两种独立的模型适用于临床分型和鉴别诊断,一种路易小体疾病谱系模型适用于发病机制的探索。两种独立临床模型的意义在于有助于临床症状的判断和治疗^[1]。

未来针对路易体痴呆和帕金森病痴呆的研究工作将聚焦于以下研究:(1)路易体痴呆和帕金森病痴呆临床表现的差异是否与解剖或生化、病理异常相关?(2)早期路易体痴呆和帕金森病痴呆的病理生理学基础是否相同?(3)路易小体形成的病理

改变是否与功能影像学(如fMRI、PET)相关?(4)路易小体形成的病理改变是否与认知功能障碍相关?(5)路易体痴呆和帕金森病痴呆的危险因素有哪些?随着基因组学、蛋白质组学和影像学诊断技术的发展与结合,以及模式生物学研究逐步引入发病机制和病理学研究中,相信这些问题最终能够得到合理的诠释。

参 考 文 献

- [1] Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*, 2007, 68:812-819.
- [2] Dodel R, Csoti I, Ebersbach G, et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*, 2008, 255 Suppl 5: 39-47.
- [3] Tsuboi Y, Dickson DW. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: are they different? *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11 Suppl 1:47-51.
- [4] Tsuboi Y, Uchikado H, Dickson DW. Neuropathology of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies with reference to striatal pathology. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13 Suppl 3:221-224.
- [5] Guo L, Itaya M, Takanashi M, et al. Relationship between Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11:305-309.
- [6] Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Biol Psychiatry*, 2008, 64:850-855.
- [7] Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain*, 2006, 129(Pt 5):1177-1187.
- [8] Yong SW, Yoon JK, An YS, et al. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol*, 2007, 14:1357-1362.
- [9] Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ, et al. In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R, R) ¹²³I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Neuroimage*, 2006, 33:423-429.
- [10] Gomperts SN, Rntz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*, 2008, 71:903-910.
- [11] Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2007, 69:747-754.
- [12] Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*, 2004, 55:164-173.
- [13] Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, et al. Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 2004, 63: 805-811.

(收稿日期:2010-05-09)