

# 头部磁共振成像与急性美多芭反应试验对进行性核上性麻痹的临床诊断价值

栗晓宏 冯涛 王展 李芳菲 李鑫

**【摘要】** **目的** 探讨头部 MRI 检查及急性多巴丝肼(美多芭)反应试验诊断进行性核上性麻痹及其与帕金森病鉴别诊断的临床应用价值。**方法** 回顾分析性别、年龄相匹配的 17 例进行性核上性麻痹和 17 例帕金森病患者的头部 MRI 及急性美多芭反应试验结果,总结其临床表现特点。**结果** 进行性核上性麻痹组患者正中矢状位 T<sub>1</sub>WI 序列均可见中脑上缘呈现平坦或凹陷征象,中脑横截面积[(77.35 ± 15.30) mm<sup>2</sup>]和中脑面积/脑桥面积比值[(14.31 ± 2.47)%]均低于帕金森病组[(142.35 ± 31.49) mm<sup>2</sup>、(24.08 ± 4.73)%],且差异有统计学意义(均  $P = 0.000$ )。急性美多芭反应试验显示,进行性核上性麻痹组和帕金森病组统一帕金森病评价量表(UPDRS)Ⅲ评分最大改善率 > 30%者分别为 2 和 16 例,组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 23.142, P = 0.000$ )。**结论** 进行性核上性麻痹患者中脑 MRI 特征和急性美多芭反应试验结果与帕金森病患者存在显著差异,有助于二者的鉴别诊断。

**【关键词】** 核上麻痹,进行性; 帕金森病; 磁共振成像; 多巴胺; 肼类

## Clinical value of MRI and acute madopar responsiveness test in diagnosing progressive supranuclear palsy

LI Xiao-hong<sup>1</sup>, FENG Tao<sup>2</sup>, WANG Zhan<sup>2</sup>, LI Fang-fei<sup>2</sup>, LI Xin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, General Hospital of Datong Coal Mine Group CO.LTD, Shanxi Medical University, Datong 037003, Shanxi, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: FENG Tao (Email: happyft@sina.com)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the MRI abnormalities and acute madopar responsiveness test in diagnosing progressive supranuclear palsy (PSP) and Parkinson's disease (PD). **Methods** Seventeen patients with PSP and 17 gender and age matched patients with PD were studied with cranial MRI examinations and results of acute madopar responsiveness test, and the clinical manifestations of PSP were summarized. **Results** The atrophy of the midbrain tegmentum and hummingbird sign was demonstrated in all of the PSP patients in our study, but was not observed in the PD patients. The areas of the midbrain on mid-sagittal MRI in PSP patients [(77.35 ± 15.30) mm<sup>2</sup>] were significantly smaller than that in those with PD [(142.35 ± 31.49) mm<sup>2</sup>]. The average ratio of the area of the midbrain to the area of pons in the patients with PSP [(14.31 ± 2.47)%] was significantly smaller than that in those with PD [(24.08 ± 4.73)%;  $P = 0.000$ , for all]. According to the result of acute madopar responsiveness test, the maximum Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Ⅲ improvement rate of 2 patients with PSP and 16 patients with PD was more than 30% ( $\chi^2 = 23.142, P = 0.000$ ). **Conclusion** The assessment of the mid-sagittal MRI and acute madopar responsiveness test may be a useful method to differentiate PSP from PD.

**【Key words】** Supranuclear palsy, progressive; Parkinson disease; Magnetic resonance imaging; Dopamine; Hydrazines

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.07.006

基金项目:北京市科技计划项目(项目编号:Z11110005880000);北京市科技计划项目(项目编号:Z111107058811012);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(项目编号:2011-3-022);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(项目编号:KZ201210025028)

作者单位:037003 山西医科大学附属大同煤矿集团有限责任公司总医院神经内科(栗晓宏);100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(冯涛,王展,李芳菲,李鑫)

通讯作者:冯涛(Email:happyft@sina.com)

This study was supported by Science and Technology Planning Program of Beijing (No. Z11110005880000, Z111107058811012) and High-level Technical Training Project Fund of Beijing Health System (No. 2011-3-022, KZ201210025028).

进行性核上性麻痹(PSP)是发生于中老年人、临床少见的帕金森叠加综合征。临床主要表现为步态不稳、轴性肌张力障碍、垂直性核上性眼肌麻痹、假性延髓麻痹和轻度痴呆,约占帕金森综合征的7%、非典型帕金森样症状的50%<sup>[1]</sup>。目前对该病的诊断主要依靠临床症状与体征,但病理学研究显示,部分经病理学诊断的进行性核上性麻痹缺乏典型的核上性眼肌麻痹或早期出现的反复跌倒等重要临床诊断依据,易与帕金森病(PD)相混淆,从而造成漏诊或误诊<sup>[2]</sup>。头部MRI检查可以反映中枢神经系统解剖结构与组织学异常改变,而急性多巴丝肼(美多芭)反应试验是评价帕金森综合征对左旋多巴制剂治疗效果的一种简单易行的检查方法。在本研究中,我们通过MRI检查和急性美多芭反应试验观察进行性核上性麻痹患者头部形态结构变化和左旋多巴制剂反应的特征性表现,探讨其对诊断进行性核上性麻痹及其与帕金森病鉴别诊断的临床意义。

## 对象与方法

### 一、观察对象

1. 纳入与排除标准 对首都医科大学附属北京天坛医院和山西医科大学附属大同煤矿集团有限责任公司总医院神经内科2011年3月-2013年1月住院治疗的17例进行性核上性麻痹患者及17例帕金森病患者的临床资料进行回顾分析。(1)纳入标准:进行性核上性麻痹的诊断符合2003年美国国立神经病学与卒中研究所/国际进行性核上性麻痹协会(NINDS/SPSP)制定的很可能进行性核上性麻痹(probable PSP)的标准<sup>[3]</sup>;帕金森病的诊断符合英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准<sup>[4]</sup>,且病程>5年,以排除其他帕金森叠加综合征。(2)排除标准:凡存在以下情况者均不纳入本研究,如脑血管病、痴呆、其他类型的帕金森综合征、其他有明确神经系统体征和(或)神经影像学异常表现、精神病、严重焦虑症和抑郁症等。

2. 一般资料 (1)进行性核上性麻痹组(PSP组):共17例患者,男性12例,女性5例;年龄49~

77岁,平均(65.59±7.76)岁;病程0.50~6年,平均(2.91±1.55)年。(2)帕金森病组(PD组):17例患者,男性12例,女性5例;年龄53~79岁,平均(64.06±8.85)岁;病程5~15年,平均(7.41±3.45)年。

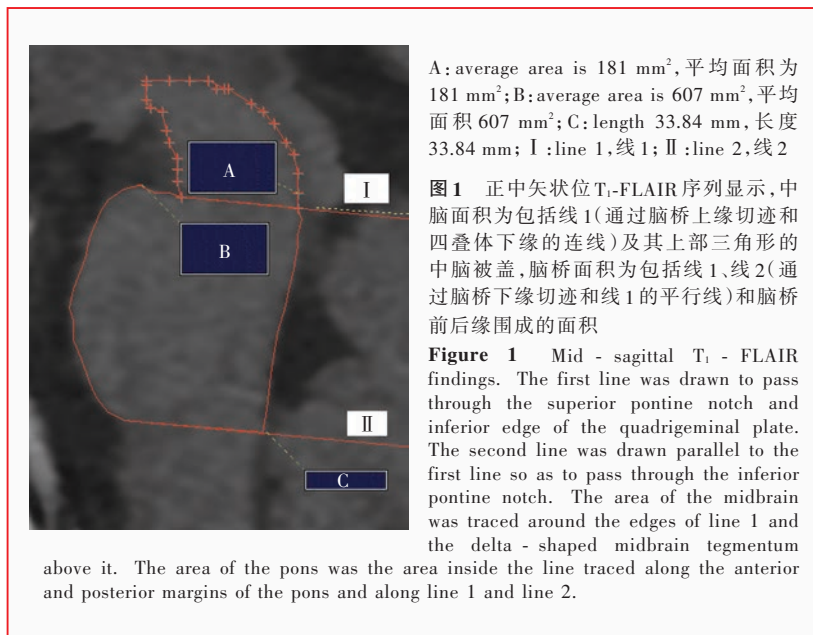
两组患者性别( $\chi^2=0.000, P=1.000$ )、年龄( $t=0.541, P=0.733$ )等社会人口学资料比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),均衡可比;而帕金森病组患者病程明显长于进行性核上性麻痹组( $t=4.909, P=0.000$ )。

### 二、观察方法

所有患者均接受头部MRI(冠状位、矢状位和横断面)检查,并进行急性美多芭反应试验。

1. MRI检查 (1)仪器与设备:选择美国GE Medical Systems公司生产的Signa 1.5T超导型MRI扫描仪,线圈规格为Signa HDc 1.5T 8通道头颈联合线圈。(2)检查方法:参照Oba等<sup>[5]</sup>的方法,采用矢状位T<sub>1</sub>-FLAIR序列进行检查,重复时间(TR)为1787.06 ms、回波时间(TE)为25.33 ms,扫描层厚为5 mm、层间距0,扫描视野(FOV)230 mm×230 mm,矩阵512 mm×512 mm,激励次数23次,扫描23层,扫描范围从头顶至枕骨大孔。于正中矢状位T<sub>1</sub>WI序列计算中脑、脑桥横截面积及二者比值(图1),同时依据Righini等<sup>[6]</sup>的方法,观察矢状位T<sub>1</sub>WI图像是否存在中脑上缘平坦或凹陷征象(正常图像中脑上缘呈凸向外侧弧线,若呈直线即为平坦、弧线凹向内侧即为凹陷)。

2. 急性美多芭反应试验 (1)药品来源:美多芭普通片剂购自美国Roche公司[药品规格:0.25 g/片(含左旋多巴0.20 g、苄丝肼0.05 g)]。(2)给药方法:采用阶梯式给药方法,从小剂量开始给药,1/4、1/2及3/4片递增,如果小剂量即可达30%的治疗有效率,则不再进行下一剂量,如果小剂量未达到预期的治疗效果则逐渐增加剂量,直至1片。晨起空腹服药,服药前先予多潘立酮(吗丁林)10 mg以减轻胃肠道不良反应,试验前12 h内不得应用左旋多巴制剂。采用统一帕金森病评价量表(UPDRS)第Ⅲ部分(运动功能)评价服药前及服药后1、2和3 h临床改善率,计算UPDRS评分最大改善率[最大改善



率(%) = (服药前基线评分 - 服药后最低评分) / [服药前基线评分 × 100%]。以 UPDRS 评分最大改善率 > 30% 作为有效临界值<sup>[7]</sup>, 不再进行下一剂量试验。试验过程中分别监测心率、血压等生命体征, 并记录药物不良反应。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据计算与分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 中脑、脑桥横截面积及二者比值的比较采用两独立样本的 *t* 检验; 计数资料以率(%) 或相对数构成比(%) 表示, 急性美多芭反应试验有效性的比较行  $\chi^2$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

矢状位 T<sub>1</sub>WI 序列显示, 17 例进行性核上性麻痹患者中脑上缘均呈平坦或凹陷征象, 其中呈平坦者 11 例、呈凹陷者 6 例。根据 T<sub>1</sub>WI 序列计算中脑正中矢状位横截面积, 进行性核上性麻痹组低于帕金森病组, 且差异具有统计学意义 ( $P = 0.000$ ), 而脑桥正中矢状位横截面积组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组患者中脑面积/脑桥面积差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ , 表 1)。

急性美多芭反应试验结果显示, 经美多芭治疗后进行性核上性麻痹组仅 2 例 UPDRS III 评分最大改善率 > 30%, 帕金森病组有 16 例 UPDRS III 评分最大改善率 > 30%, 组间差异具有统计学意义 ( $P = 0.000$ , 表 2)。

## 讨 论

进行性核上性麻痹属帕金森叠加综合征。1964 年, Steele 等<sup>[8]</sup>将其列为独立的中枢神经系统变性疾病。虽然美国国立神经病学与卒中研究所/国际进行性核上性麻痹协会已提出进行性核上性麻痹的诊断标准, 但临床与病理学研究提示其诊断灵敏度仅为 50% ~ 60%, 阳性预测值 80% ~ 90%<sup>[9]</sup>。目前尚无相关生物学标志物公布, 部分研究正在探讨 MRI 在进行性核上性麻痹诊断与鉴别诊断中的临床价值, 拟将中脑形态学指标作为明确诊断进行性核上性麻痹的

依据<sup>[5]</sup>。

Righini 等<sup>[6]</sup>的研究发现, 进行性核上性麻痹患者 T<sub>1</sub>WI 序列显示中脑上缘呈平坦或凹陷征象, 帕金森病组患者中脑上缘则呈凸起征象, 这种特征对进行性核上性麻痹与帕金森病鉴别诊断的灵敏度约为 68%、特异度为 89%。Kato 等<sup>[10]</sup>通过正中矢状位 MRI 平扫发现, 进行性核上性麻痹患者中脑顶端呈萎缩状, 形似“蜂鸟嘴”, 故称为“蜂鸟征”(图 2), 但在帕金森病组未发现类似影像学特征(图 3)。这种“蜂鸟征”实质上是中脑上缘平坦或凹陷征象, 反映进行性核上性麻痹以中脑顶盖为主的特征性萎缩表现<sup>[11-12]</sup>。本组 17 例进行性核上性麻痹患者正中矢状位 T<sub>1</sub>WI 均可见中脑上缘平坦或凹陷征象, 与文献报道一致。Oba 等<sup>[5]</sup>利用正中矢状位 MRI 测量中脑和脑桥横截面积并计算二者比值, 结果显示, 进行性核上性麻痹患者中脑被盖横截面积明显缩小, 约为帕金森病患者的 54%。本研究进行性核上性麻痹组患者中脑横截面积为 (77.35 ± 15.30) mm<sup>2</sup>、帕金森病组为 (142.35 ± 31.49) mm<sup>2</sup>, 其中进行性核上性麻痹患者中脑面积的减少与中脑上缘平坦和(或)凹陷征象相一致, 进一步证实中脑萎缩是进行性核上性麻痹的特征性改变, 这两项形态学指标可以有效地鉴别进行性核上性麻痹与帕金森病。根据 Oba 等<sup>[5]</sup>的观察结果, 通过正中矢状位 MRI 测量中脑面积/脑桥面积比值若小于 15%, 诊断进行性核上性麻痹的灵敏度和特异度可达 100%。本组进行性

**表 1** 进行性核上性麻痹组与帕金森病组患者 MRI 测量结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 1.** Comparison of mid-sagittal MRI results between PSP group and PD group ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	The area of midbrain (mm <sup>2</sup> )	The area of pons (mm <sup>2</sup> )	Midbrain/pons (%)
PSP	17	77.35 ± 15.30	543.47 ± 72.83	14.31 ± 2.47
PD	17	142.35 ± 31.49	589.59 ± 53.26	24.08 ± 4.73
<i>t</i> value		6.723	2.032	7.193
<i>P</i> value		0.000	0.059	0.000

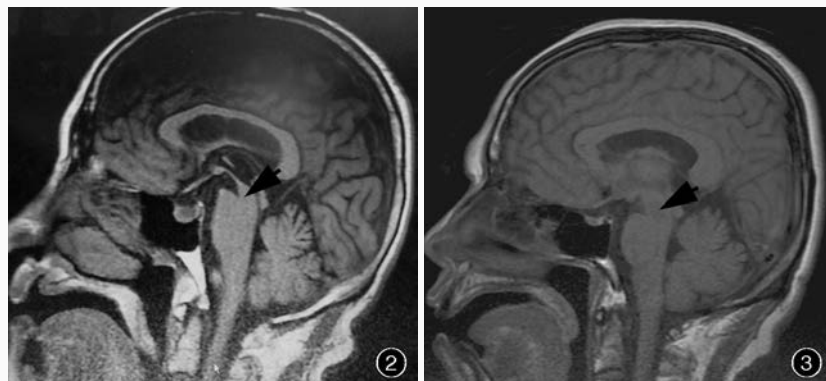
PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹;  
PD, Parkinson's disease, 帕金森病

**表 2** 进行性核上性麻痹组与帕金森病组患者急性美多巴反应试验有效性的比较\* 例 (%)

**Table 2.** Comparison of acute madopar responsiveness test results between 2 groups\* case (%)

Group	N	The effective numbers of acute madopar responsiveness test	The noneffective numbers of acute madopar responsiveness test
PSP	17	2 ( 2/17)	15 (15/17)
PD	17	16 (16/17)	1 ( 1/17)

\* $\chi^2 = 23.142, P = 0.000$ 。PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹; PD, Parkinson's disease, 帕金森病



**图 2** 正中矢状位 T<sub>1</sub>WI 序列显示, 进行性核上性麻痹患者中脑萎缩, 呈“蜂鸟征”(箭头所示) **图 3** 正中矢状位 T<sub>1</sub>WI 序列显示, 帕金森病患者中脑未见明显萎缩(箭头所示)

**Figure 2** Mid-sagittal MRI of a patient with PSP showed the atrophy of the midbrain tegmentum and hummingbird sign (arrow indicates). **Figure 3** Mid-sagittal MRI of a patient with PD did not show any apparent abnormality (arrow indicates).

核上性麻痹组患者中脑面积/脑桥面积比值为 (14.31 ± 2.47)%, 符合进行性核上性麻痹的影像学特征, 而且明显小于帕金森病组的 (24.08 ± 4.73)%, 差异有统计学意义 ( $P = 0.000$ )。

急性美多巴反应试验是一种评价多巴胺反应性的方法, 一般以左旋多巴 0.20 g 和苄丝肼 0.05 g 时的 UPDRS 评分改善率 > 30% 作为有效临界值。2006 年美国神经科学学会 (ASN) 公布的关于新发帕金森病诊断和预后的循证医学证据指出, 左旋多巴和 (或) 阿朴吗啡反应试验有助于帕金森病和非帕金森病性帕金森综合征的鉴别诊断<sup>[7]</sup>; 左旋多巴反应差, 提示非帕金森病性帕金森综合征, 多巴胺反应性下降, 运动障碍进展迅速, 预期寿命短。在本研究中, 帕金森病组有 16 例患者 UPDRS 评分最大改善率 > 30%, 而进行性核上性麻痹组仅 2 例, 表明帕金森病组患者对美多巴治疗有效。这与帕金森的病理生理学特点有关, 主要表现为黑质-纹状体多巴胺能神经元进行性变性、死亡, 同时伴嗜酸性包涵体出现, 纹状体多巴胺水平降低, 引起运动功能紊乱。左旋多巴制剂的补充可以缓解纹状体多巴胺水平不足<sup>[13]</sup>, 改善临床运动症状。进行性核上

性麻痹为 tau 蛋白病, 不仅累及中脑黑质神经元, 还累及大脑皮质及皮质下结构, 特别是下丘脑、苍白球、上丘核、顶盖前区、导水管周围灰质神经元均可受累, 为多种神经递质功能紊乱, 因此单纯补充左旋多巴制剂效果较差。

总之, 对于左旋多巴制剂治疗反应较差, 同时缺乏典型临床诊断依据的进行性核上性麻痹患者, 可以参照其特征性影像学改变即中脑萎缩和中脑面积/脑桥面积比值 < 15%, 作为进行性核上性麻痹早期诊断与鉴别诊断的重要依据。本研究通过对进行性核上性麻痹患者与帕金森病患者之间中脑形态学改变和急性美多巴反应试验的差异进行分析, 以提高临床对该病的认识, 争取早期诊断、早期治疗, 提高患者生活质量。

### 参 考 文 献

[1] Litvan I. Progressive supranuclear palsy//Litvan I. Atypical parkinsonian disorders: clinical and research aspects. New Jersey: Humana Press, 2005: 287-308.  
[2] Gao XG. Differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi, 1999, 19: 334-336.[高旭光. 进行性核上性麻痹及其与帕金森病的鉴别. 中国实用内科杂志, 1999, 19:334-336.]

- [3] Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK, Movement Disorders Society Scientific Issues Committee. Movement Disorder Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorder. *Mov Disord*, 2003, 18:467-486.
- [4] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:181-184.
- [5] Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, Furui S, Shimizu T, Uchigata M, Matsumura K, Sonoo M, Sakai M, Takada K, Harasawa A, Takeshita K, Kohtake H, Tanaka H, Suzuki S. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2005, 64:2050-2055.
- [6] Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, Canesi M, De Gaspari D, Triulzi F, Pezzoli G. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25:927-932.
- [7] Feng T. Diagnostic and therapeutic strategy of Parkinson's disease. *Zhongguo Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2010, 12:863-864. [冯涛. 帕金森病的诊断和治疗策略. 中国老年心脑血管病杂志, 2010, 12:863-864.]
- [8] Steele J, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 1964, 10:353-359.
- [9] Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*, 1996, 47:1-9.
- [10] Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*, 2003, 210:57-60.
- [11] Aiba I, Hashizume Y, Yoshida M, Okuda S, Murakami N, Ujihira N. Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy: study in autopsy cases. *J Neurol Sci*, 1997, 152:210-217.
- [12] Tsuboi Y, Slowinski J, Sosephs KA, Honer WG, Wszolek ZK, Dickson DW. Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2003, 60:1766-1769.
- [13] Zhang WM, Xu RX. Pathophysiological progression of Parkinson's disease. *Xin Yi Xue*, 2002, 33:265-267. [张旺明, 徐如祥. 帕金森病的病理生理研究进展. 新医学, 2002, 33:265-267.] (收稿日期:2013-06-10)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(六)

- 维 A 酸相关孤儿受体  $\gamma$ t  
retinoid-related orphan receptor  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t)
- 纹状体棘状神经元 striatal medium spiny neurons (MSNs)
- 无特定病原体 specific pathogen free (SPF)
- 细胞间黏附分子-1  
intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)
- CIP1 相互作用锌指蛋白 1  
CIP1-interacting zinc finger protein 1 (CIZ1)
- 辛二酰苯胺异羟肟酸  
suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)
- 雄激素受体 androgen receptor (AR)
- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸  
nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)
- 遗传性痉挛性截瘫 hereditary spastic paraplegia (HSP)
- 乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)
- 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX)
- 异硫氰酸荧光素 fluorescein isothiocyanate (FITC)
- 婴儿惊厥伴阵发性舞蹈手足徐动症  
infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis (ICCA)
- PTEN 诱导激酶 1 PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)
- 原发性扭转痉挛 primary torsional dystonia (PTD)
- 运动神经元病 motor neuron disease (MND)
- 运动神经元存活 survival motor neuronal (SMN)
- 运动诱发电位 motor evoked potentials (MEPs)
- 载脂蛋白酶 B mRNA 编码酶复合物  
apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like (ApoBEC)
- 在线人类孟德尔遗传数据库  
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
- 早期生长反应基因 1 early growth response gene 1 (EGR1)
- 藻红蛋白 phycoerythrin (PE)
- 增殖细胞核抗原 proliferating cell nuclear antigen (PCNA)
- 直立性低血压 orthostatic hypotension (OH)
- 中国生物医学文献数据库  
Chinese Biology Medicine (CBM)
- 中国知识基础设施工程  
China National Knowledge Infrastructure (CNKI)
- 中枢运动传导时间 central motor conduction time (CMCT)
- 转化生长因子 transforming growth factor (TGF)
- 组蛋白去乙酰化酶 histone deacetylases (HDACs)
- 组蛋白乙酰转移酶 histone acetyltransferases (HATs)
- 左旋多巴日等效剂量 levodopa equivalent daily dose (LED)