

帕金森病的诊断新进展

吴月容 谷有全

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)03-0374-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.032

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于中老年人的慢性进行性神经系统变性疾病,无法治愈,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。此病具有较高患病率、较高致残率、慢性病程的特点,不仅严重影响患者的生活质量,同时给家庭和社会带来沉重负担。目前其诊断方法局限,常规检查均无异常,主要依靠临床表现及医师经验判断,缺乏有效的辅助检查方法及生物标志物,误诊率较高,因此极需客观的、敏感的及特异性高的 PD 的诊断方法。现就这些年 PD 诊断技术的研究新进展作一综述。

帕金森病(Parkinson disease, PD)又名震颤麻痹(paralysis agitans),是一种常见于中老年的神经系统变性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。部分伴有焦虑、抑郁、认知和情感功能障碍等症状^[1]。全球已有超 400 万的帕金森病患者,其发病率随年龄的增长而升高。50 岁以上的人群发病率为 0.7%,60 岁以上为 1%,70 岁以上达 3%~5%^[2]。PD 主要病理改变为黑质多巴胺(DA)能神经元变性死亡,但引起黑质多巴胺能神经元变性死亡的原因至今尚不明确。病理学研究证实 PD 患者在脑内黑质多巴胺能神经元丢失达 50%,纹状体 DA 含量减少在 80%以上出现相关临床症状^[3],这表明 PD 是 1 个渐进和累积的过程,也就是说在出现临床症状前 PD 病理改变就已经发生。目前其诊断主要从病史、临床症状和体征来进行评估以及采用 Hoehn-yahr 分级标准和 UPDRS 评分来进行评价,然而早期 PD 无特征性体征及症状,缺乏特异性标志物,且目前尚无有效的影像学 and 实验室辅助检查手段,所以临床易误诊,因此寻找能在 PD 早期检测黑质-纹状体病理改变的诊断方法很有必要,从而采取措施阻止 DA 的变性死亡,阻止疾病的发生及进展。

1 核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)

1.1 核磁共振波谱分析(Magnetic resonance spectrum, MRS)

核磁共振波谱分析是利用 MRI 和化学移位作用,反映活体组织器官能量代谢、生化改变和特定化合物定量分析的无创性技术,最常用的是氢质子核磁共振波谱(¹H-MRS)。通过对脑组织相关区域神经生化代谢物进行测定,了解所检

测部位的代谢及病理改变^[4],从而发现脑部多巴胺能神经元功能减退,有助于帕金森病的早期诊断。¹H-MRS 主要检测 NAA、Cr、Cho 等多种代谢物:NAA 是反应存活神经元的标记物;Cho 属于细胞膜的构成成分之一,在细胞膜的代谢过程中其浓度会发生相应变化;Cr 是机体中相对稳定的代谢产物,即使发生病变时其浓度也能够维持稳定的状态,临床上常用 Cr 浓度作为内参照物^[5]。有研究显示通过各参数比值间接反应脑组织尤其是黑质和纹状体内神经元及神经胶质细胞的数量及功能状态,即 Cho/Cr、NAA/Cho、NAA/Cr 改变时说明脑神经元出现异常^[6-7]。有研究者对 Hoehn-yahr 分期均<Ⅱ期的早期 PD 患者进行研究发现,PD 患者脑黑质、纹状体中的 Cho/Cr、NAA/Cho 等值较正常人明显降低,提示¹H-MRS 可以为 PD 患者脑组织的细胞功能和生化代谢改变提供有价值的信息,有助于 PD 的早期诊断^[8-9]。

1.2 核磁共振弥散张量成像技术(Diffusion tensor imaging, DTI)

DTI 主要应用于神经系统细微病变的诊断及预后评估,是弥散加权成像的发展和深化,是一种非侵入性技术,通过计算组织中水分子扩散的方向和程度,反映组织中水分子的弥散特性,提供组织的完整性及病理方面信息并可定量计算其损害程度^[10]。部分各向异性(fractional anisotropy, FA)为 DTI 最常用参数,它能反映水分子扩散的各向异性程度或水分子扩散过程的方向特异性,FA 数值范围从 0~1,对于自由水,其值为 0,而对于神经纤维束,其值接近 1。FA 值大小主要受纤维束髓鞘的完整性、纤维束走行致密性及轴索的影响,神经纤维崩解、排列紊乱、脱髓鞘时 FA 值会下降,因此 FA 值的下降表明神经纤维的损伤^[11]。邢一兰等^[12]对 30 例 Hoehn-yahr 分期≤2.5 的 PD 患者进行研究发现,早期 PD 患者黑质的 FA 值明显低于健康组 FA 值,且差异有统计学意义($t_{\text{黑质}} = 4.42, P < 0.05$),且黑质头部 FA 值下降程度较尾部明显,对头部进行诊断具有较高的敏感性及特异性,通过检测黑质头部 FA 值可以发现早期 PD 患者。

石峰等^[13]发现早期帕金森病患者黑质的头、体及尾部的 FA 值较正常对照组均明显降低。陈文鑫等^[14]研究发现 PD 病程早期以背侧的黑质致密部病变为主,随着病情进展逐渐累及腹侧黑质网状部。由此可以看出,利用 DTI 通过检测黑质、纹状体 FA 值变化,有利于 PD 的诊断,甚至有利于 PD 的早期诊断。

神经病理学研究发现 PD 的病理损害不但累及黑质纹状体系统,还累及脑白质纤维。近年来,随着科学家不断探究,有研究发现 DTI 基于纤维束追踪空间统计分析(tract-

based spatial statistics, TBSS) 数据处理方法可弥补传统手动方法的局限性及主观所产生的误差,从而可以更准确地对全脑白质纤维系统进行统计分析。Haller 等^[15]用 DTI 基于纤维束追踪空间统计分析 (tract-based spatial statistics, TBSS) 研究显示 PD 患者存在脑白质改变,表现为 FA 值下降。DTI 基于 TBSS 数据处理方法为目前较为新颖的数据处理技术,提高了组间比较的精确度。随着 MRI 处理技术的发展,DTI 各参数的变化将可能成为早期 PD 诊断的参考指标之一。

1.3 功能核磁共振成像 (functional Magnetic resonance imaging, fMRI)

有研究证实 PD 病变并不局限在黑质伴随路易小体形成,其病理改变还累及纹状体、边缘系统以及以及大脑皮层的多个脑区。静息态功能核磁共振成像 (Rs-fMRI) 是反映无外界刺激时脑组织活动的方法,应用 Rs-fMRI 研究显示 PD 患者感觉运动回路和连接可能已经发生了改变,这可能为探索早期 PD 患者运动及非运动功能紊乱的机制提供依据^[16]。有对 Rs-fMRI 的研究显示 PD 患者某些脑功能运动区与杏仁核之间功能连接存在异常^[17],并且杏仁核与前额叶皮层间的功能连接减弱^[18],杏仁核是边缘系统的重要组成部分,负责学习记忆、注意和情感调节,杏仁核连接功能异常可能会导致 PD 患者发生认知功能障碍。fMRI 技术能反映临床 Hoehn-yahr 分期为早期的 PD 患者,其与杏仁核相关的神经功能网络连接的改变为研究 PD 认知和运动功能受损提供了影像学基础。

2 功能显像的应用:正电子发射型计算机断层成像 (PET)/单光子发射型计算机断层成像 (SPECT)

2.1 多巴胺(DA)神经递质显像

¹⁸F-dopa PET 可直接显示体内 DA 的代谢情况,通过 ¹⁸F-dopa 的摄取量的变化可定量反映突触前膜多巴脱羧酶活性,其活性高低间接反映黑质多巴胺神经元数目,有助于 PD 诊断及病情判断。Pavese 等^[19]对 PD 患者注射 ¹⁸F-dopa 后 PET 表现为壳核、蓝斑、苍白球、尾状核、下丘脑区的 ¹⁸F-dopa 摄取量明显降低,这对 PD 的早期诊断和病情监测有重要意义。有研究发现特发性震颤(ET)、血管性帕金森综合征(VP)患者纹状体区 ¹⁸F-dopa 摄取量正常,这表明可用来与 PD 进行鉴别。

2.2 多巴胺转运体显像

利用 PET 技术通过检测 2 型囊泡单胺转运体 (VMAT-2) 结合情况可反映多巴胺能神经元神经末梢丢失情况,常用 ¹¹C 或 ¹⁸F 标记的 DTBZ (二羟基四苯并喹啉) 作为示踪剂,示踪剂摄取的减少可反映多巴胺能神经元数量的减少。Lin 等^[20]发现 PD 患者的尾状核、豆状核、黑质 ¹⁸F-DTBZ 摄取量减少。

2.3 葡萄糖代谢显像

有研究显示快速眼动睡眠期行为障碍可能是诸多神经系统退行性变疾病的临床前期表现,尤其是 α -突触核蛋白病的前驱表现^[21]。Wu 等^[22]利用 PET 技术对 21 例原发性快动眼睡眠期行为障碍患者的代谢模式进行分析后认为存在

快动眼睡眠障碍相关脑代谢网络模式,该模式与帕金森病相关脑葡萄糖代谢模式 (Parkinson's disease-related pattern, PDRP) 相似,有助于快动眼睡眠期行为障碍的早期诊断,有望成为 PD 等疾病临床前期诊断的有效影像学检查手段。有研究显示,PD 患者的 PDRP 表达值较健康对照组明显升高,且 PDRP 表达值与患者统一帕金森评估量表评分呈显著正相关^[23]。通过对 PET 脑显像进行特殊处理可获得 PD 相关脑代谢模式,该模式可在个体水平上实现对帕金森病的诊断与鉴别。

3 经颅磁刺激 (Transcranial magnetic stimulation, TMS)

肌强直是 PD 的主要症状之一,但是早期 PD 患者肌强直非常轻微,常规检查不易确定。运用 TMS 检测早期帕金森病 (PD) 患者肌强直增强现象相关的运动诱发电位幅度变化有助于检测出早期 PD 患者肌张力变化。有研究显示早期 PD 患者静息运动阈值 (resting motor threshold, RMP) 降低、静息运动诱发电位 (MEP) 幅度增加^[24]。

4 经颅超声 (Transcranial sonography, TCS)

通过 TCS 检查中脑、黑质等脑深部结构如黑质高回声面积、黑质高回声面积/中脑面积比值及大脑感兴趣区 (ROI) 值,从而定量评价患者神经元变性状态,可为 PD 的早期诊治提供可靠的参考依据^[25]。另外, Budisic 等^[26]研究发现帕金森病患者在 TCS 检查中黑质超声波回声增强,在疾病早期 TCS 探查黑质若为高回声,则可提示 PD。由于 TCS 检查准确性与颞窗的穿透性及检查者的技术和经验等有很大关系,但因其经济、无创、重复性强、操作简单,可作为 PD 初筛工具。

5 生物标记物

纤维化聚集的 α -共核蛋白是路易小体的主要成分,PD 患者的主要病理改变为黑质多巴胺能神经元变性和路易小体形成。Tokuda 等^[27]研究发现脑脊液中 α -共核蛋白寡聚体水平是早期 PD 的诊断有效生物标志。Fleming 等^[28]亦发现 α -共核蛋白的聚集与特发性 PD 相关。Ladinska 等^[29]研究发现 PD 组脑脊液中 α -共核蛋白寡聚体水平明显升高。

6 ¹³¹I-间碘苄胍 (¹³¹I-MIBG) 心肌显像

¹³¹I-MIBG 可被心脏交感神经节后纤维摄取,可用来评价心脏交感神经功能。通常采集 ¹³¹I-MIBG 注射早期 (15 min) 和延迟期 (4 h) 2 次显像,计算 H/M 比值来表示 ¹³¹I-MIBG 心肌摄取率。有研究显示,PD 患者 ¹³¹I-MIBG 心肌摄取率下降且于病程早期出现^[30]。Lamotte 等^[31]研究显示 PD 等路易小体疾病均表现为 H/M 比值下降,而多系统萎缩、阿尔兹海默病 (AD)、特发性震颤 (ET) 等疾病 H/M 仅轻度下降,因此 ¹³¹I-MIBG 心肌显像有助于 PD 的早期诊断与鉴别诊断。

7 嗅觉检测

临床上发现 70%~80% 的 PD 患者均有不同程度的嗅

觉障碍,且随着年龄的增加,其发生率也随之增高^[32]。早在20世纪80年代就有KORTEN等^[33]提出嗅觉障碍为PD的早期预测标志。2003年BRAAK等^[34]进一步通过研究证实了PD患者路易小体的形成起始于嗅球。Herting等^[35]发现嗅觉障碍与疾病进展、运动功能以及抗PD药物治疗无关,因此通过嗅觉功能检测可鉴别PD和其他震颤性疾病,并有一定特异性。有研究发现经颅超声联合嗅觉评分诊断PD的特异度可达98%^[36],这提示在PD的鉴别诊断方面有较大意义。

8 皮肤活检

α -突触核蛋白是常见于人脑的一种蛋白质,多存在于神经元末端的突触前末梢内, α -突触核蛋白是路易小体的重要成分。路易小体形成和沉积可能破坏轴突结构而导致蛋白质纤维损伤。德国维尔茨堡大学研究人员在分析31例PD患者的皮肤样本后发现,16例PD患者的皮肤神经纤维中出现磷酸化的 α -突触核蛋白;相比之下在对照组的35名健康人皮肤中未检测出这种蛋白。因此,他们提出在PD患者发病前或在患病早期通过皮肤活检就能确诊PD^[37-38]。

在帕金森病的早期阶段容易被忽略或误诊,以至于使早期帕金森病患者未能及时发现及干预,使病情不断加重。综上所述,为了寻找一种客观的、敏感的及特异性高的PD的诊断方法,广大研究者在神经影像学、生物标志物、嗅觉检测等各方面做出了很大贡献,也取得了有价值的科研成果。相信随着未来医学技术的发展,PD的诊断一定会有很大的飞跃。

参 考 文 献

- [1] Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 2009, 1792(7):722-729.
- [2] Fritsch T, Smyth K A, Wallendal M S, et al. Parkinson disease: research update and clinical management[J]. *Southern Medical Journal*, 2012, 105(12):650-656.
- [3] Hodaie M, Neimat JS, Lozano AM. The dopaminergic nigrostriatal system in Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies[J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(1):17-28.
- [4] Hu T, Fang XW, Zheng XL. Study on idiopathic Parkinson's disease with 1H-MRS and DTI[J]. *Int J Med Radiol*, 2011, 34(2):130-134.
- [5] 魏欢,战丽萍. 氢质子波谱分析在帕金森病中的应用[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(9):862-864.
- [6] Grger A, Bender B, Wurster I, et al. Differentiation between idiopathic and atypical parkinsonian syndromes using three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2013, 84(6):644-649.
- [7] Metarugcheep P, Hanchaiphoboolkul S, Viriyavejakul A, et al. The usage of proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease[J]. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 2012, 95(7):949-952.

- [8] Zhou B, Yuan FZ, He Z, et al. Application of proton magnetic resonance spectroscopy on substantia nigra metabolites in Parkinson's disease[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2014, 8(1):97-101.
- [9] 黄嵘,王翀. 早期帕金森患者50例磁共振波谱的临床研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2015, 23(2):105-107.
- [10] Onu M, Roceanu A, Sboto-Frankenstien U, et al. Diffusion abnormality maps in demyelinating disease: Correlations with clinical scores[J]. *European Journal of Radiology*, 2012, 81(3):E386-E391.
- [11] Sikio M, Kolhi P, Ryymin P, et al. MRI texture analysis and diffusion tensor imaging in chronic right hemisphere ischemic stroke[J]. *Journal of Neuroimaging*, 2015, 25(4):614-619.
- [12] 邢一兰,陈俊抛,苏欢欢. 磁共振扩散张量成像在帕金森病早期诊断以及定量分析中的临床应用价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(8):43-46.
- [13] 石峰,高阳,乔鹏飞,等. 扩散张量成像在帕金森病认知障碍中的量化研究[J]. *磁共振成像*, 2015, 6(5):326-332.
- [14] 陈文鑫,邓远飞,吴学良,等. 黑质FA值对早期诊断帕金森病的临床研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2016, 23(2):107-109.
- [15] Haller S, Badoud S, Nguyen D, et al. Individual detection of patients with Parkinson disease using support vector machine analysis of diffusion tensor imaging data: initial results[J]. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 2012, 33(11):2123-2128.
- [16] Dresler T, Guhn A, Tupak S V, et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2013, 120(1, SI):3-29.
- [17] Yu RJ, Liu B, Wang LL, et al. Enhanced functional connectivity between putamen and supplementary motor area in parkinson's disease patients [J]. *PLOS One*, 2013, 8(3):e5971701-e5971708.
- [18] Sheng K, Fang WD, Su ML, et al. Altered spontaneous brain activity in patients with parkinson's disease accompanied by depressive symptoms, as revealed by regional homogeneity and functional connectivity in the Prefrontal-Limbic system[J]. *PLOS One*, 2014, 9(1):e8470501-e8470510.
- [19] Pavese N, Rivero-Bosch M, Lewis SJ, et al. Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal 18F-dopa PET study[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3):1463-1468.
- [20] Lin SC, Lin KJ, Hsiao IT. In vivo detection of monoaminergic degeneration in early Parkinson disease by 18F-9-fluoropropyl-(+)-dihydrotetrabenzazine PET[J]. *Nucl Med*, 2014, 55(1):73-79.
- [21] Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series[J]. *Sleep Medicine*, 2013, 14(8):744-748.
- [22] Wu P, Yu H, Peng SC, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. *Brain*, 2014, 137(12):3122-3128.

[J]. *Nature*, 2015, 526(7573):443.

- [23] Ghosh AK, Osswald HL. BACE1 (beta-secretase) inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Chemical Society Reviews*, 2014, 43(19):6765-6813.
- [24] Kuruva CS, Reddy PH. Amyloid beta modulators and neuro-protection in Alzheimer's disease; a critical appraisal[J]. *Drug Discovery Today*, 2017, 22(2):223-233.
- [25] Moussa CE. Beta-secretase inhibitors in phase I and phase II clinical trials for Alzheimer's disease[J]. *Expert Opinion on In-*

vestigational Drugs, 2017, 26(10):1131-1136.

- [26] Gu K, Li Q, Lin HZ, et al. Gamma secretase inhibitors; a patent review (2013-2015)[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2017, 27(7):851-866.
- [27] BS, GE K, I S, et al. Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normalneurons [J]. *Nature*, 2018, [Epub ahead of print].

(2018-09-06 收稿)

(上接第 376 页)

- [23] Wu P, Wang J, Peng S, et al. Metabolic brain network in the Chinese patients with Parkinson's disease based on18F-FDG PET imaging[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2013, 19(6):622-627.
- [24] Park J, Chang WH, Cho JW, et al. Usefulness of transcranial magnetic stimulation to assess motor function in patients with parkinsonism[J]. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2016, 40(1):81-87.
- [25] Zhang YC, Hu H, Luo WF, et al. Alteration of brainstem raphe measured by transcranialsonography in depression patients with or without Parkinson's disease[J]. *Neurological Sciences*, 2016, 37(1):45-50.
- [26] Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, et al. Distinguishing parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2009, 119(1):17-21.
- [27] Bruggink KA, Kuiperij HB, Ekholm-Pettersson F, et al. Detection of elevated levels of α -synuclein oligomers in CSF from paients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 77(5):510-510.
- [28] Fleming SM, Tetreault NA, Mulligan CK, et al. Olfactory deficits in mice overexpressing human wildtype a-synuclein[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2008, 28(2):247-256.
- [29] Ladinska M, Elizabeta B. Parkinson's disease;diagnostic relevance of elevated levels of soluble α -synuclein oligomers in cerebrospinal fluid[J]. *Future Neurology*, 2011, 6(2):159-163.
- [30] Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi AA, et al. Skin biopsy

and 1-123 MIBG scintigraphy findings in idiopathic parkinson's disease and parkinsonism; a comparative study[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(7):986-989.

- [31] Lamotte G, Morello R, Lebasnier A, et al. Accuracy and cut off values of delayed heart to mediastinum ratio with 123I-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphy for Lewy body disease diagnoses[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:83-90.
- [32] Hoyles K, Sharma JC. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach [J]. *Journal of Neurology*, 2013, 260(12):2951-2958.
- [33] Korten JJ, Meulstee J. Olfactory disturbances in Parkinsonism [J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1980, 82(2):113-118.
- [34] Braak H, Del Tredici K, RÜB U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2002, 24(2):197-211.
- [35] Herting B, Schulze S, Reichmann H, et al. A longitudinal study of olfactory fun-ction in patients with idiopathic Parkinson's disease[J]. *Neurol*, 2008, 255(3):367-370.
- [36] Tunc S, Graf J, Tadic V, et al. A Population-Based study on combined markers for early parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(4):531-537.
- [37] 前三位作者缺失. 皮肤样本或有助于帕金森病早期诊断[J]. *中华中医药刊*, 2016, 34(6):1491-1491.
- [38] 科技部. 德国发明早期诊断帕金森方法[R]. *科技之光*, 2017, 87.

(2018-07-25 收稿)