

帕金森病的生物标志物研究进展

李春蕊 张振涛

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)03-0321-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.03.020

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床最常见的神经系统退行性疾病之一,多见于中老年人,随着全球老龄化的加剧,PD 发病率日渐增高,当前全球 PD 患者超过 600 万人^[1],预计到 2040 年将超过 1200 万^[2],PD 影响患者运动、认知、精神和睡眠等多项功能,对社会和患者家庭造成极大的负担。PD 的特征性病理改变为黑质致密部多巴胺能神经元的进行性丢失和残留神经元内路易小体的形成^[3]。路易小体的主要蛋白成分是异常折叠和聚集的 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)^[4-5]。PD 的主要临床表现包括静止性震颤、运动迟缓、姿势步态异常和肌强直等运动症状以及嗅觉减退、睡眠障碍、情绪障碍等非运动症状^[6]。PD 的发病机制目前尚不明确,年龄是其最重要的危险因素。此外,遗传因素、环境因素(如重金属和有机农药暴露)、行为因素(如吸烟和咖啡因摄入等)也促进 PD 的发生^[7-8]。当前 PD 的准确诊断依然困难重重,PD 的临床症状常与其他神经系统退行性疾病重叠,PD 的早期运动症状隐匿,缺乏可靠的诊断生物标志物,不同 PD 亚型患者的发病机制、临床表现和预后差异也较大^[9]。早期诊断、及时干预对改善患者预后、减轻致死率和致残率、提高 PD 患者的生存质量尤为重要。本研究就 PD 的影像学、体液和组织生物标志物研究进展进行综述,提高对 PD 诊断技术和方法的认识,从而促进 PD 的精确诊断。

1 较为成熟的 PD 生物标志物

1.1 经颅黑质超声

1995 年 Becker 等人在经颅超声检查中发现 PD 患者的黑质呈现异常高回声信号^[10]。后续研究发现,84%~90% 的 PD 患者的经颅超声显示黑质回声信号增强^[11-12],这种高回声信号可能与帕金森病患者黑质中铁沉积相关,而仅有 10% 的健康对照人群存在黑质高回声信号^[13],经颅超声在鉴别 PD 患者和健康人中具有重要的临床意义,《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》已将“头颅超声显示黑质异常高回声($>20\text{ mm}^2$)”作为 PD 诊断支持标准中的辅助检查指标之一^[14]。但目前研究并未发现黑质高回声与 PD 的严重程度和持续时间存在明显的相关性^[15-16]。经颅超声在 PD 中的诊断价值主要为在疾病早期鉴别 PD 和非典型帕金森综

合征,例如进行性核上性麻痹(Progressive supranuclear palsy, PSP)、多系统萎缩(Multiple system atrophy, MSA)和路易体痴呆等,PD 主要表现为黑质回声增强,而 MSA 和 PSP 等非典型帕金森综合征患者多表现为豆状核回声增强^[17]。经颅超声在临床应用中具有无创、低价的优点,但需要检查者具有丰富的操作经验,且需要患者有足够的颞骨声窗才能获得良好的成像做出准确诊断。

1.2 分子影像学标志物

1.2.1 多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT)-单光子发射计算机断层扫描(Single-photon emission computed tomography, SPECT)

多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT)的 SPECT 成像可用于评估多巴胺能神经元损伤程度,能够敏感地识别纹状体多巴胺能神经末梢减少^[18],能够协助区分多巴胺能缺乏引起的 PD 和其他运动障碍^[19]。有研究显示在 PD 的前驱期 DAT-SPECT 成像显示 PD 患者的纹状体放射性示踪剂结合减少,可用于监测疾病进展和对高风险者的临床前阶段早期识别^[20]。国际运动障碍协会帕金森病临床诊断标准及国内诊断标准都将突触前 DAT 显像正常列于 PD 的排除标准^[14, 21]。

1.2.2 ¹²³I-间碘苄胍(Metaiodobenzylguanidine, MIBG)-SPECT

间碘苄胍(Metaiodobenzylguanidine, MIBG)是肾上腺素能阻滞剂胍乙啶的类似物,本来用于心肌显像以评估心脏交感神经末梢功能,有研究发现 PD 患者心肌摄取减少,可用于区分 PD 和其他帕金森综合征,早期心脏间隔(H/M)比值区分 PD 与其他帕金森综合征的敏感度和特异度分别为 82.6% 和 89.2%,延迟 H/M 比值分别为 89.7% 和 82.6%^[22]。《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》将“心脏间碘苄胍闪烁显像法显示心脏去交感神经支配”作为 PD 的支持标准之一^[14]。

1.3 嗅觉测试

嗅觉功能测试已在 PD 的临床诊断中得到广泛应用^[21],有研究发现大约 90% 的帕金森病患者存在嗅觉减退或嗅觉丧失^[23]。尽管嗅觉测试诊断 PD 的特异性仅为 63.4%^[24],但临床诊断中嗅觉减退仍在区分 PD 与 MSA 和 PSP 方面仍显示出很高的诊断准确性。嗅觉功能测试成本低廉且易于应用,应作为疑似帕金森病患者的常规检查。

1.4 基因检测

PD 多为散发性的神经变性疾病,众多研究都表明 PD

基金项目:国家重点研发计划(No. 2019YFE0115900);国家自然科学基金(No. 82271447)
作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[李春蕊 张振涛(通信作者)]

可能是遗传因素、环境因素、生活方式共同作用所致。基因组测序和基因分型技术的快速发展让人们对于 PD 的遗传因素有了更多的认知。自 1997 年发现 SNCA 的错义突变导致家族性 PD 至今,至少发现 20 个基因突变为家族性 PD 的致病基因^[25],其中 12 个基因与显性遗传性 PD 有关(包括 SNCA, UCHL1, LRRK2, POLG, HTRA2, GIGYF2, GBA, EIF4G1, VPS35, DNAJC13, TMEM230, LRP10),9 个基因与隐性遗传性 PD 有关(包括 PRKN, PARK7, PINK1, ATP13A2, FBXO7, PLA2G6, DNAJC6, SYNJ1, VPS13C)。目前研究发现的已知的 PD 遗传风险位点超过 90 个,但对这些风险位点的致病程度还存在争议^[26]。尽管至今几种罕见突变所致的遗传性 PD 具有高度外显性,但一些非完全外显的 PD 患者的发病年龄、临床表现、疾病进展速率均有很大的异质性。明确调控 PD 的风险、发病和进展的遗传因素对于开发可能减缓或阻止疾病进展的治疗方法至关重要。

2 有潜力的生物标志物

2.1 生化标志物

多项研究表明帕金森病相关的蛋白生物标志物具有潜在的诊断和判断预后价值,这些生物标志物反映了患者脑内的病理生理学改变,例如 α -突触核蛋白种类、溶酶体酶、淀粉样蛋白和 Tau 病理学标志物以及神经丝轻链等^[27]。其中, α -突触核蛋白的错误折叠和聚集在 PD 的发展中起着关键作用,特定的 α -突触核蛋白种类(即 α -突触核蛋白寡聚体、Ser129 位点磷酸化的 α -突触核蛋白以及 α -突触核蛋白聚集体)可能对 PD 的诊断具有重要价值。评估体液和组织中的病理性 α -突触核蛋白是进行 PD 早期诊断的重要途径。活检研究表明,免疫组织化学检测评估肠道神经系统、唾液腺的自主神经纤维、皮肤中磷酸化和聚集的 α -突触核蛋白可鉴别 PD 患者和健康对照人群^[28-30]。实时震荡诱导转化(Real-time quaking-induced conversion, RT-QuIC)和蛋白质错误折叠循环扩增技术(Protein misfolding cyclic amplification, PMCA)分析可用于检测脑脊液、皮肤组织、嗅粘膜中 α -Syn 的传播活性和不同的 α -Syn 毒株特性^[31]。近期的病例对照研究发现,RT-QuIC 或 PMCA 分析脑脊液中 α -突触核蛋白播种活性的敏感性和特异性超过 90%,这些检测技术可用于区分 PD 与健康对照和 Tau 蛋白病^[30,32-33]。

2.2 影像学标志物

磁共振成像对于 PD 的诊断有重要价值,尤其是神经黑色素磁共振成像和定量磁敏图在 PD 早期诊断及评估方面极具潜力。神经黑色素(Neuromelanin, NM)主要存在于黑质的多巴胺能神经元和蓝斑的去甲肾上腺素能神经元中^[34],相关的病理学研究证实 PD 患者黑质致密部和蓝斑中的神经黑色素显著减少。神经黑色素磁共振成像(Neuromelanin-magnetic resonance imaging, NM-MRI)利用 NM 顺磁性的特性,引起 T_1 缩短效应以及 T_1 加权成像上的高信号,使 NM 相对于周围结构呈现高信号。Sasaki 团队于 2006 年最早应用 NM-MRI 成像技术成功显示了黑质和蓝斑。与健康对照组比较,PD 患者黑质和蓝斑的 NM 信号减低^[35]。利用 NM-MRI 可较为准确地识别 PD 患者黑质信号

的衰减、面积和体积的变化,以此评估帕金森病患者黑质的病理改变,区别 PD 患者和健康对照者,其特异性和敏感性均超过 80%^[36]。定量磁敏感图(Quantitative susceptibility mapping, QSM)是通过评估黑质中铁的沉积来区分 PD 患者和健康对照人群。脑组织内的铁随着年龄的增长而逐渐增多。多项研究表明脑内异常铁沉积可能是 PD 的发病机制之一,诱导氧化应激和炎症反应,促进错误折叠的 α -突触核蛋白聚集形成路易小体^[37-39]。QSM 的应用或有望用于早期发现和评估 PD 患者认知功能障碍,已有研究发现 PD 伴痴呆患者双侧海马的磁化率高于健康对照组,且双侧海马的磁化率与认知功能呈负相关^[40]。

由于 α -Syn 聚集体的形成是 PD 重要的病理特点,学界普遍认为能够识别 α -Syn 聚集体的分子显像剂的出现将极大地助力 PD 的早期精准诊断。病理学研究发现 α -Syn 聚集体的出现远早于运动症状的出现,如能早期检测 α -Syn 聚集体,则可能对前驱期患者进行诊断。然而由于 α -Syn 在大脑中丰度较低,示踪剂难以通过大脑屏障和细胞膜与 α -Syn 结合以及 α -Syn 修饰的多样性,目前尚无可用于人体 α -Syn 聚集体成像的放射性示踪剂^[41-42]。

2.3 数字化生物标志物

在缺乏公认和有效的诊断生物标志物的情况下 PD 的诊断仍依靠其典型临床症状;同时,对运动症状和非运动症状的评估和监测也是 PD 个体化治疗和精准治疗中的关键。基于信息技术设备的发展,利用数字化设备对疾病进行客观评估与治疗监测应用愈加广泛。PD 是一种需要进行长期监测和治疗的慢性疾病,数字化设备可以客观地捕捉复杂多样的运动和非运动症状特征。已有多种可穿戴式设备用于 PD 运动模式识别及追踪,例如惯性传感器和表面肌电图能够捕捉患者活动的次数和强度,记录活动频率和幅度、肢体震颤、步态和平衡障碍等相关指标^[43]。可穿戴设备由于具有客观准确、可持续记录的特点,可作为评估工具广泛应用于 PD 患者的管理;同时,其高灵敏度可以识别到细微的运动异常,有助于 PD 的早期诊断。依托于数字平台可实现远程医疗,在当前 COVID-19 疫情严重限制人员流动的情况下有助于临床医生对 PD 患者的病情进行及时评估,进行个体化诊断和治疗^[44]。

3 总结和展望

PD 的起病较为隐匿,当典型的临床症状出现时大部分的多巴胺能神经元已经丢失,对疾病进行早期诊断和及时干预是改善 PD 患者预后的关键突破口,因此迫切需要能够早期可靠诊断 PD 和客观评估疾病严重程度的生物标志物。近年来 PD 的生物标志物研究已经取得了较为显著的进展,但依然面临很多挑战。经颅超声和嗅觉检测具有简单方便、价格低廉的特点,但在 PD 的诊断的灵敏度和特异度上仍有不足。基因检测价格昂贵,且家族性 PD 发病率较低,风险基因与散发性 PD 的发病关系还需大量研究数据进一步佐证,其临床应用价值有待探索。当前研究正在积极寻找从脑脊液、血液、外周组织等途径获取特异性的诊断生物标志物,最有希望的结果是通过研究与疾病发生的病理生理机制相

关的生化标志物如 α 突触核蛋白种类、溶酶体酶活性、Tau 等。PMCA 和 RT-QuIC 技术已经能够识别不同病理性 α 突触核蛋白的传播活性,这是在 PD 生物标志物研究中的突破性进展。此外,生化标志物、分子影像、数字化症状监测等多维评估的方式也是诊断 PD 和评估预后的有效方式。随着遗传学、分子影像学、蛋白质组学和人工智能等多项技术的发展,我们期待更多可靠的生物标志物能及早应用于临床,解决 PD 当前早期诊断和个体化治疗的难题。

参 考 文 献

- [1] Collaborators G2N. Global, regional, and National burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5):459-480.
- [2] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic-A call to action[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1):9-10.
- [3] Kaur R, Mehan S, Singh S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(1):13-23.
- [4] Fayyad M, Salim S, Majbour N, et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein[J]. *J Neurochem*, 2019, 150(5):626-636.
- [5] Du TT, Wang L, Liu WJ, et al. Biomarkers and the role of α -Synuclein in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:645996.
- [6] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(5):385-397.
- [7] Marinus J, Zhu KD, Marras C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6):559-568.
- [8] Delamarré A, Meissner WG. Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease[J]. *Presse Med*, 2017, 46(2 Pt 1):175-181.
- [9] Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, et al. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression[J]. *Brain*, 2017, 140(7):1959-1976.
- [10] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography[J]. *Neurology*, 1995, 45(1):182-184.
- [11] Bor-Seng-Shu E, Paschoal FM, Almeida KJ, et al. Transcranial brain sonography for Parkinsonian syndromes[J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 63(4):441-449.
- [12] Richter D, Woitalla D, Muhlack S, et al. Brainstem raphe alterations in TCS: a biomarker for depression and apathy in Parkinson's disease patients[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:645.
- [13] Jiang H, Wang J, Rogers J, et al. Brain Iron metabolism dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4):3078-3101.
- [14] 刘军. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4):268-271.
- [15] Prati P, Bignamini A, Coppo L, et al. The measuring of substantia nigra hyperechogenicity in an Italian cohort of Parkinson disease patients: a case/control study (NOBIS Study)[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(7):869-879.
- [16] Behnke S, Berg D, Naumann M, et al. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3):423-425.
- [17] Richter D, Katsanos AH, Schroeder C, et al. Lentiform nucleus hyperechogenicity in Parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis with consideration of molecular pathology[J]. *Cells*, 2019, 9(1):2.
- [18] Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of Parkinsonism[J]. *Movement disorders*, 2007, 22(9):1229-1238.
- [19] Akdemir UO, Bora TA, Atay LO. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and Parkinsonian disorders[J]. *Turkish Journal Of Medical Sciences*, 2021, 51(2):400-410.
- [20] Meles SK, Oertel WH, Leenders KL. Circuit imaging biomarkers in preclinical and prodromal Parkinson's disease[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):111.
- [21] Liu FT, Ge JJ, Wu JJ, et al. Clinical, dopaminergic, and metabolic correlations in Parkinson disease: a dual-tracer PET study[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(8):562-571.
- [22] Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5):494-500.
- [23] Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17(4):417-423.
- [24] Postuma RB, Poewe W, Litvan I, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(10):1601-1608.
- [25] Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease[J]. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(2):170-178.
- [26] Nalls MA, Blauwendraat C, Vallergera CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(12):1091-1102.
- [27] Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(6):573-586.
- [28] Donadio V, Incensi A, Leta V, et al. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(15):1362-1369.
- [29] Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka KT, et al. Value of in vivo α -synuclein deposits in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Movement Disorders*, 2019, 34(10):1452-1463.
- [30] Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, et al. Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(7):708-718.
- [31] Wang ZR, Becker K, Donadio V, et al. Skin α -Synuclein aggregation seeding activity as a novel biomarker for Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 78(1):1-11.

- [32] Rossi M, Candelise N, Baiardi S, et al. Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(1): 49-62.
- [33] van Rumund A, Green AJE, Fairfoul G, et al. α -Synuclein real-time quaking-induced conversion in the cerebrospinal fluid of uncertain cases of Parkinsonism[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5): 777-781.
- [34] Zucca FA, Capucciati A, Bellei C, et al. Neuromelanins in brain aging and Parkinson's disease: synthesis, structure, neuroinflammatory, and neurodegenerative role[J]. *IUBMB Life*, 2023, 75(1): 55-65.
- [35] Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(11): 1215-1218.
- [36] Wang XM, Zhang YH, Zhu C, et al. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(12): 2479-2489.
- [37] Chen Q, Chen Y, Zhang Y, et al. Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. *BMC Neurosci*, 2019; 23.
- [38] An HD, Zeng XY, Niu TF, et al. Quantifying Iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 386: 46-52.
- [39] Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, et al. Brain Iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(4): 418-425.
- [40] Li DTH, Hui ES, Chan Q, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic Iron abnormality in Parkinson's disease with dementia[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 365-373.
- [41] Helmich RC, Vaillancourt DE, Brooks DJ. The future of brain imaging in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(s1): S47-S51.
- [42] Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging advances in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes[J]. *Front Neurol*, 2020; 572976.
- [43] Espay AJ, Bonato P, Nahab FB, et al. Technology in Parkinson's disease: challenges and opportunities[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9): 1272-1282.
- [44] Lu RR, Xu Y, Li XH, et al. Evaluation of wearable sensor devices in Parkinson's disease: a review of current status and future prospects[J]. *Parkinsons Dis*, 2020, 2020: 4693019.
- [45] Rehman RZU, Klocke P, Hryniv S, et al. Turning detection during gait: algorithm validation and influence of sensor location and turning characteristics in the classification of Parkinson's disease[J]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(18): 5377.

(2022-11-23 收稿)

(上接第 320 页)

信号, SWI 对于含铁血黄素更为敏感, 成像更加清晰。同时, CT 血管成像 (Computerized tomography angiography, CTA)、MRA、数字减影血管造影 (Digital subtraction angiography, DSA)、脊髓造影等检查对于寻找出血病灶早期诊断 SSCNS 也有一定的临床意义。

SSCNS 呈慢性病程, 男女比例约 3:1, 55 岁以上人口的发病概率为 0.21%~1.43%, 69 岁以上人口的发病概率逐步上升。该病的典型临床表现为小脑性共济失调、进行性听力下降和锥体束征, 其发生概率分别为 88%、95% 和 76%, 需要与脊髓小脑性共济失调等神经系统变性病相鉴别。在疾病的后期患者还可能会出现痉挛性脊髓病和痴呆, 也有文献报道嗅觉丧失也是该病的临床表现, 但是常被忽略, 同时视神经受累导致患者视力下降和面神经麻痹也有被报道。同时有部分患者因病变累及前庭神经而出现眩晕, 患者还可能出现头痛、复视、癫痫、认知功能减退、膀胱功能障碍等临床表现。

目前针对 SSCNS 的主要治疗方案为外科手术治疗和药物治疗。外科手术治疗对于病情改善目前仍存在争议, 手术的目的是为了清除出血源头, 防止疾病进展, 然而 SSCNS 是不可逆性损伤, 即使术后该疾病仍可能出现缓慢进展, 但也有研究证实术后清除出血部位可以延缓疾病进一步恶化。药物治疗最常用的药物为去铁酮, 主要是通过铁螯合剂逆转铁沉积。在 Remi 等人的一项为期 2 年的前瞻性研究中约半数患者在服用铁螯合剂后 MRI 可见含铁血黄素明显减少。铁螯合剂可以通过血脑屏障来螯合脑或脊髓表面沉积的含铁血黄素, 可能会稳定疾病的进展, 但其对于中枢神经系统

损伤的愈合程度是有限的。有研究报道, 铁螯合剂副作用明显, 患者治疗过程中可能出现中性粒细胞减少败血症, 这具有潜在的致命风险, 其临床疗效仍需进一步验证。

本例患者为老年女性, 慢性病程, 长达 1 年, 以走路不稳起病, 伴有进行性听力下降及头晕, 神经内科查体可见闭目难立征阳性, 主要表现为躯干共济失调, 考虑与小脑及脑干受累相关; 患者听力逐渐下降, 纯音听阈测试及脑干听觉诱发电位提示患者存在感音神经性听力损失, 考虑可能与患者耳蜗受累相关; 患者头晕, 考虑与前庭功能受累相关。MRI 可见脑干、小脑、颞叶内侧表面线样短 T_2 信号, SWI 可见脑干、小脑、颞叶内侧表面低信号, 全脊柱平扫可见脑干及脊髓表面短 T_2 信号。结合患者临床表现及辅助检查, 最终诊断为 SSCNS。该患者腰 1-骶 1 可见硬膜囊受压, 考虑患者此次起病的原因不排除与硬膜囊受压导致的慢性蛛网膜下腔出血相关, 但遗憾的是患者拒绝脊髓造影。同时该患者因自身原因, 拒绝完善腰椎穿刺检查。因考虑到铁螯合剂的副作用较大, 其临床实用性还需进一步验证, 患者拒绝口服铁螯合剂进行治疗。

综上所述, SSCNS 全球罕见, 致残率高, 随着 MRI 技术的发展和应用, 该病的检出率明显提高, 为临床诊断提供了有力的依据。目前国内针对该疾病的报道仍然较少, 治疗以手术和药物治疗为主, 但患者临床获益仍需进一步验证, 未来有必要通过前瞻性研究来验证治疗效果, 更深刻地探讨改善患者预后的方法。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

(2022-10-04 收稿)