

terin and the aggresome in abnormal protein deposits in myofibrillar myopathies and inclusion body myositis. *Brain* 2005, 128(2): 101-108.

- [11] Schessl J, Taratuto AL, Sewry C, et al. Clinical, histological and genetic characterization of reducing body myopathy caused by mutations in FHL1. *Brain*, 2009, 132(2): 452-464.
- [12] Ikezoe K, Nakagawa M, Osoegawa M, et al. Ultrastructural detection of DNA fragmentation in myonuclei of fatal reducing body myopathy. *Acta Neuropathol*, 2004, 107(5): 439-442.
- [13] Cowling BS, Cottle DL, Wilding BR, et al. Four and a half

LIM protein 1 gene mutations cause four distinct human myopathies: A comprehensive review of the clinical, histological and pathological features. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(4): 237-251.

- [14] Lucie G, Anne T, Mustafa A, et al. Mutations of the FHL1 Gene Cause Emery -Dreifuss Muscular Dystrophy. *Am J Human Genet*, 2009, 85(2): 338-353.
- [15] Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, et al. Rigid spine syndrome caused by a novel mutation in four-and-a-half LIM domain 1 gene (FHL1). *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(12): 959-961.

多系统萎缩研究进展

陈俊¹, 陈勇² 综述 徐俊¹, 赵薛旭¹ 审校

1. 南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏省南京市 210029

2. 德阳市人民医院神经内科, 四川省德阳市 618000

摘要:多系统萎缩(MSA)是一组累及黑质纹状体(运动)、橄榄桥小脑系统(平衡)及自主神经系统的 α -突触核蛋白病。炎症相关基因、细胞色素 P450IID6 基因等与 MSA 发病有关。MSA 的影像学特征有脑桥“十字征”和“壳核裂隙征”, 弥散加权成像(DWI)、¹⁸F-FDG PET, ¹²³I beta-CIT SPECT 及 ¹²³I-MIBG 闪烁扫描法等有助于 MSA 的鉴别诊断。多系统萎缩评估量表(UMSARS)可准确反映 MSA 严重程度及进展, 肛门肌电图为 MSA 的诊断提供了帮助。Gilman 的 2008 诊断标准促进 MSA 的早期识别。

关键词:多系统萎缩; 影像学; 量表; 肌电图; 诊断

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA), 既往称为帕金森叠加综合征, 是一种散发, 神经系统多部位受累的进行性变性疾病, 临床表现为帕金森样症状、小脑性共济失调和自主神经系统(泌尿生殖系统多见)障碍的不同组合^[1]。近年来研究已证实 MSA 是第 2 位常见的 α -突触核蛋白病。可分为以帕金森样症状为主, 且对多巴胺反应欠佳的 MSA-P 型(MSA with predominant parkinsonism, MSA-P)以及以小脑性共济失调为主要表现的 MSA-C 型(MSA with predominant cerebellar ataxia, MSA-C)^[2]。二者均有自主神经系统受累。本文对 MSA 的风险基因, 临床分型, 影像学及诊断标准进展做一综述。

1 MSA 研究简史^[3]

Dejerine 在 1900 年首次提出橄榄脑桥小脑萎

缩(olivopontocerebellar atrophy, OPCA)的概念, Shy 和 Drager 于 1960 年提出 Shy-Drager 综合征(Shy-Drager syndrome, SDS), 也称特发性直立性低血压, 特点为以帕金森样症状和体位性低血压为主要表现的自主神经系统障碍。1969 年, Graham 和 Oppenheimer 提出多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)概念, 其将 SDS、纹状体黑质变性(striatonigral degeneration, SND)和 OPCA 看做一个疾病的不同临床表现。近 20 年来, 诸多少突胶质细胞包涵体(glial cytoplasmic inclusions, GCIs)和 α -突触核蛋白(synuclein)在 MSA 机制的研究, 有力推动了 MSA 诊断标准和分类, 而 2003 年提出的多系统萎缩评分量表(UMSARS)让更多临床医生提高了对 MSA 的认识和诊治水平^[3]。

基金项目:国家自然科学基金(30700248)

收稿日期:2010-12-04;修回日期:2011-03-17

作者简介:陈俊(1974-), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事神经退行性疾病和肌肉疾病研究。E-mail: chenjun_74@yahoo.com.cn。

2 MSA 的流行病学

MSA 的大样本流行病学研究资料很少,与 MSA 的早期诊断困难以及新分类标准应用时间尚短有关,而诊断标准、病例收集方法、诊断时间滞后对流行病学结果也会有明显影响。Bower 等 1997 年报道了明尼苏达州奥姆斯特丹城从 1976 年到 1990 年 MSA 平均年发病率为 0.6/10 万人/年,50 岁以上人群为 3/100 万人/年^[4]。英国 15 个中心回顾研究表明年龄校正后 MSA 患病率为 4.4/10 万人/年。法国 2004 Gironde 地区患病率为 1.86/10 万人/年^[5]。

2.1 MSA 的危险因素

MSA 好发于男性,男:女为 1.3:1,平均发病年龄 54 岁,5 年和 10 年的生存率分别是 83.5% 和 39.9%。63% 的病人自主神经系统症状先于运动功能受损出现。MSA 早期仅 20%~30% 对左旋多巴有中度反应。环境毒物与 MSA 关系尚不确定。Linda E. Nee 等 1991 年的病例对照研究揭示了职业因素(金属粉尘、塑料制品、有机溶剂、杀虫剂等)与 MSA 发病有关。Wakabayashi 等^[6]对 1994-1998 来自 7 个中心共 73 例 MSA 病人务农职业史的相关研究证实上述观点。Vannacore 等^[7]发现 MSA 病人吸烟少于对照组,与 PD 相同,但 PSP 无差异。但法国 2008 年来自 5 个中心的 71 例 MSA 的病例对照研究结果不甚一致:杀虫剂、有机溶剂等职业因素并无相关性^[8]。

2.2 遗传与 MSA

过去 MSA 被认为是散发性疾病,在 Gilman 提出的 MSA 第 1 版诊断标准中,家族史是排除条件之一。近年来随着基因诊断技术广泛应用于流行病学研究,发现 MSA 患者一级亲属罹患神经系统疾病几率远高于对照组,提示 MSA 有遗传易感性。Wüllner^[9]课题组 2004 年报道疑似常染色体显性遗传的两例 MSA 病人,之后在 2009 年尸检确诊为 MSA。在易感基因多态性研究上,Iwahashi 等^[10]1995 年报道细胞色素 P450IID6 基因突变和 MSA 发病有关。Hara 等^[11]在 2007 年研究了来自 4 个家庭的 8 个 MSA 病人,基因检测排除遗传性小脑性共济失调,证实为常染色体隐性遗传的 MSA。2003 年 Combarros 等^[12]发现 MSA 患者白介素-1A 基因 889 位点处多态性频率升高 5 倍以上,推测白介素-1A 基因多态性增加了罹患 MSA 的风险。之后在 2005 年发现 IL-8 251(TT)基因型频率罹患

MSA 风险较对照组升高 4 倍,如果和 ICAM-1:469(KK)基因型同时出现,风险升高 11 倍。提示炎症相关基因可能增加 MSA 患病风险^[13]。2005 年 Nishimura 等^[14]发现日本人群 MSA 组(122 例)TNF-1031C 基因频率较对照组(277 例)明显升高($\chi^2 = 12.36$, $P = 0.0021$)。而 IL-6、IL-10 和 TGF- β 1 基因无差异。2007 年 Nirenberg 等^[15]报道 1 例病理确诊 MSA 病人的有 SCA3 基因异常。2008 年 Soma 等^[16]氧化应激相关的 Sequestosome 1(SQSTM1)、溶质转运家族 1A4 基因(SLC1A4)、真核细胞转录起始因子 4E 结合蛋白 1 基因(E1F4EBP1)和 MSA 有相关性。2009 年 Scholz 等^[17]采用全基因组分析(GWAS)技术,对比分析 413 例 MSA 患者和 3974 例对照者,再次证实 SNCA(α -突触核蛋白)基因的变异性与 MSA 发病高度相关。Al-Chalabi 等^[18]分析欧洲人群中 239 例 MSA 患者和 617 例对照者的 SNCA 基因中的 32 个 SNPs,证实 SNCA 与 MSA-C 亚型关系密切。

3 MSA 的影像学

尽管 MSA 确诊仍有赖于病理学,但近 20 年来影像学技术的发展可以无创性监测患者脑部改变,促进对 MSA 的早期诊断、预后及治疗评估。常规 MRI 可以协助诊断典型 MSA,中晚期患者常有小脑、脑桥萎缩,基底节退变等。2008 年 MSA 新诊断标准已将影像学特征作为诊断可能的 MSA 的支持条件^[1]。1990 年 Savoirdo 等总结 23 例 OPCA 患者 T₂ 加权像的脑桥“十字形”高信号影为特征性改变。Horimoto 等^[19]进一步细化“十字征”改变分为 6 期:0 期,无改变;I 期,T₂ WI 垂直高信号开始出现;II 期,清晰的 T₂ WI 垂直高信号出现;III 期,T₂ WI 水平高信号继垂直高信号开始出现;IV 期:水平高信号和垂直高信号清晰可见;V 期,脑桥腹侧水平高信号线的前方高信号或脑桥基底部萎缩。壳核裂隙征分成 4 期:0 期,无改变;I 期,裂隙状高信号位于一侧壳核;II 期,裂隙状高信号位于双侧壳核;III 期,裂隙状高信号位于双侧壳核,信号强度相同。这些特征性 T₂ 加权高信号的机制是脑桥核和桥小脑纤维变性,胶质细胞含水量增加,而齿状核发出构成小脑上脚的纤维和锥体束未受损害,从而形成 MRI 上 T₂ 加权像上脑桥的十字形高信号。壳核信号改变很可能由萎缩的壳核和外囊形成组织间隙导致,或者由铁沉积和反应性小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生导致。

Quattrone 等^[20]提出新的 MR 帕金森指数,通过测量脑桥、中脑、小脑中脚和小脑上脚来区别 PSP 和 PD 及 MSA。而定量体积测定评估区域性的萎缩和基于像素的形态测量法(VBM)可以监测 MSA 病情进展^[21]。弥散加权成像(DWI)分析壳核 rADC 值升高,小脑中脚和脑桥嘴侧的 rADCs 可以协助鉴别 MSA-P 和 PD, PSP^[22]。这些功能 MRI 成像技术有助于 MSA 早期诊断、治疗和预后评估。¹⁸F-FDG PET 可以早期发现 MSA-C 病人皮质低代谢改变^[23]。多巴胺转运体 SPECT 在鉴别 MSA 与 PD、PSP 方面欠佳^[24]。新近¹²³I beta-CIT SPECT 发现 MSA-P 病人中脑结合率降低,有助于 PD 的鉴别。¹²³I-MIBG 闪烁扫描法发现 PD 患者心脏交感神经失神经支配,而 MSA 患者无此异常,提示有助鉴别^[25]。

4 MSA 的诊断标准

4.1 MSA 的诊断标准演变

MSA 患者临床表型是植物神经功能障碍、帕金森综合征、共济失调和锥体系统功能损害等复杂组合,自 1969 年 Graham 及 Oppenheimer 等首次提出 MSA 概念后,在 Quinn 等 1989 年制订的临床 + 病

理 MSA 诊断标准基础上,美国神经病学协会(AAN) 1996 颁布 MSA 诊断建议,其临床特征包括:①帕金森样症状:运动迟缓伴强直和/或震颤,通常对左旋多巴无反应或者反应欠佳;②小脑征或锥体束征;③体位性低血压,阳痿,尿失禁或尿潴留,通常在运动症状开始前出现或者在运动症状开始后两年内出现。

具有以上特征,排除其他的原因引起可诊断为 MSA。以帕金森综合征为主称作纹状体黑质变性(striatonigral degeneration, SND);小脑症状为主称作橄榄脑桥小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy, OP-CA);自主神经系统衰竭为主称为 Shy-Drager 综合征(Shy-Drager syndrome)。

Gilman 等于 1998 年提出 MSA 诊断专家共识将 MSA 分为两类:MSA-P(MSA with predominant parkinsonism)和 MSA-C(MSA with predominant cerebellar ataxia)。根据证据强度分为可能、很可能和确诊(病理证实)。在 10 年来广泛应用的基础上, Gilman 等^[1]在 2008 年修正了 MSA 诊断专家共识(表 1、表 2)。

表 1 MSA 诊断标准(2008, Gilman)

1. 很可能的 MSA:

散发,进展,发病年龄 >30 岁,临床表现包括:

- 自主神经系统功能障碍:尿失禁(不能控制膀胱排尿,男性可伴勃起功能障碍)或体位性低血压(站立 3 min 后收缩压下降 >30 mmHg 或舒张压下降 >15 mmHg)和
- 多巴低反应的帕金森样症状(运动迟缓并强直、震颤、或体位不稳)或
- 小脑症状(步态共济失调并小脑性构音障碍、肢体共济失调、或小脑性眼球运动障碍)

2. 可能的 MSA:

- 帕金森样症状或
- 小脑症状和
- 自主神经系统功能不全,以下一项以上:无法解释的尿急、尿频,膀胱排空不完全;或男性勃起功能障碍;或体位性低血压,但未达到可能 MSA 严重程度

>1 项以下提示证据:可能的 MSA-P 或 MSA-C

- 巴彬斯基征阳性及反射亢进
- 喘鸣

①可能的 MSA-P

- 快速进展的帕金森综合征
- 对左旋多巴低反应性
- 运动症状开始 3 年内出现体位性不稳定
- 步态共济失调,小脑性构音障碍,肢体共济失调,或小脑性眼球运动障碍
- 运动症状开始 5 年内出现吞咽困难
- MRI 显示壳核,小脑中脚,脑桥,或小脑萎缩
- FDG-PET 显示壳核,脑干,或小脑代谢减退

②可能的 MSA-C

- 帕金森综合征(运动迟缓和强直)
- MRI 显示壳核,小脑中脚,或脑桥萎缩
- FDG-PET 显示壳核代谢减退
- SPECT 或 PET 显示突触前黑质纹状体多巴胺能神经支配

表2 支持及不支持条件

支持点	不支持点
<ul style="list-style-type: none"> ●口面肌张力障碍 ●不成比例的颈项前倾 ●驼背(脊柱严重前倾)和/或 Pisa 综合征(严重的脊柱后倾) ●手脚挛缩 ●吸气性叹气 ●严重构音障碍 ●严重发音障碍 ●新出现或者加重的打鼾 ●手脚冰冷 ●强哭强笑 ●体位性的抽搐,肌肉阵挛/运动性震颤 	<ul style="list-style-type: none"> ●典型的搓丸样静止性震颤 ●临床表现为其他神经系统疾病 ●不是由药物诱发的幻觉 ●75 岁后发病 ●有共济失调或帕金森综合征家族史 ●痴呆 ●白质受损提示多发性硬化

另外,神经电生理中的肛门肌电图近年来的研究对 MSA 的诊断与鉴别诊断提供了很好帮助。国内崔丽英对 335 例 MSA 及相关疾病的进行了肛门括约肌肌电图(anal sphincter electromyography, ASEM)分析。MSA 患者表现为时限延长、多相波增多、出现自发电位或卫星电位等神经源性损害的改变。提示在怀疑 MSA 时 ASEM 检查可作为常规的电生理检查方法^[26]。

4.2 MSA 量表

欧洲多系统萎缩研究协作组(EMSA-SG)2004 年推出的多系统萎缩评估量表(Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS)包括病史回顾(12 项)、运动功能评分(14 项)、自主神经功能和整体失能评分共 4 部分^[27]。采用半定量从 0~4 分对 MSA 患者进行评估,近 2 年来多篇研究结果表明 UMSARS 准确地反映了 MSA 的严重程度和病程进展,为多中心的临床相关研究提供了可靠的评估手段。欧美及亚洲等国家对不同语言版本的量表进行的信效度分析,证实该量表有高度敏感及特异性的跨文化应用价值。国内陈生弟、王国相等对 MSA 患者采用 UMSARS 量表分析,认为该量表对病情严重程度和病程进展的评估全面可靠^[28]。我们对 2002 年至 2009 年 45 例 MSA 患者的回顾性分析表明,UMSARS-I、II 及总分与病程正相关。

5 结语

随着流行病学和遗传学、影像学以及临床病理的紧密联合,对 MSA 的病因及发病机制认识更加深入。MSA 是仅次于 PD,且排在第 2 位的遗传-环境交互作用的 α -突触核蛋白病,尽快建立 MSA 患者注册登记制度,推动全球多地区多中心合作前瞻性研究,探索规范化生物标志物研究,合理高效地利用 MSA 标本,将为探索 MSA 的病因治疗提供条件。

参 考 文 献

- [1] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, 2008, 71(22): 670-676.
- [2] Trojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(6): 615-620.
- [3] Wenning GK, Colosimo C, Geser F, et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, 2004, 3(2): 93-103.
- [4] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*, 1997, 49(5): 1284-12885.
- [5] Golbe LI. The Epidemiology of Progressive Supranuclear Palsy. in: *Handbook of Clinical Neurology*. 2008, 89: 457-459.
- [6] Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive Supranuclear Palsy: Pathology and Genetics. *Brain Pathology*, 2007, 17(1): 74-82.
- [7] Vannacore N, Bonifati V. Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 2000, 54(1): 114-119.
- [8] Vidal JS, Vidailhet M, Derkinderen P, et al. Risk factors for progressive supranuclear palsy: a case-control study in France. *JNNP*, 2009, 80(8): 1271-1274.
- [9] Wüllner U, Schmitt I, Kammal M, et al. Definite multiple system atrophy in a German family. *JNNP*, 2009, 80(4): 449-450.
- [10] Iwahashi K, Miyatake R, Tsuneoka Y, et al. A novel cytochrome P-450IID6 (CYP11D6) mutant gene associated with multiple system atrophy. *JNNP*, 1995, 58(1): 263-264.
- [11] Hara K, Momose Y, Tokiguchi S, et al. Multiplex families with multiple system atrophy. *Arch Neurol*, 2007, 64(3): 545-551.
- [12] Combarrs O, Infante J, Llorca J, et al. Interleukin-1A (-889) genetic polymorphism increases the risk of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2003, 18(11): 1385-1386.
- [13] Infante J, Llorca J, Berciano J, et al. Interleukin-8, inter-

- cellular adhesion molecule-1 and tumour necrosis factor- α gene polymorphisms and the risk for multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 2005, 228(1): 11-13.
- [14] Nishimura M, Kuno S. Influence of a tumor necrosis factor gene polymorphism in Japanese patients with multiple system atrophy. *Neurosci Lett*, 2005, 374(2): 218-221.
- [15] Nirenberg MJ, Libien J, Vonsattel JP, et al. Multiple System Atrophy in a Patient with the Spinocerebellar Ataxia 3 Gene Mutation. *Mov Disord*, 2007, 22(2): 251-254.
- [16] Soma H, Yabe I, Takei A, et al. Associations Between Multiple System Atrophy and Polymorphisms of SLC1A4, SQSTM1, and EIF4EBP1 Genes. *Mov Disord*, 2008, 28(4): 1161-1167.
- [17] Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA Variants Are Associated with Increased Risk for Multiple System Atrophy. *Ann Neurol*, 2009, 65(3): 610-614.
- [18] Al-Chalabi A, Durr A, Wood NW, et al. Genetic Variants of the α -Synuclein Gene SNCA Are Associated with Multiple System Atrophy. *PLoS ONE*, 2009, 4(1): 71-74.
- [19] 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(7): 847-854.
- [20] Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*, 2008, 246(1): 214-221.
- [21] Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, et al. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain*, 2006, 129(4): 1040-1049.
- [22] Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *JNNP*, 2007, 78(7): 722-728.
- [23] Kwon KY, Choi CG, Kim JS, et al. Comparison of brain MRI and 18F-FDG PET in the differential diagnosis of multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22(16): 2352-2358.
- [24] Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 2008, 23(5): 727-733.
- [25] Varrone A, Marek KL, Jennings D, et al. [(123)I] beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2001, 16(4): 1023-1032.
- [26] 李晓民, 赵德明, 尹世杰. 肛门括约肌肌电图对多系统萎缩诊断价值的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(2): 135-137.
- [27] Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, 2004, 19(12): 1391-1402.
- [28] 张小瑾, 吴逸雯, 陈生弟. UMSARS-I 量表在 MSA 患者病情评价中的应用. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27(6): 706-709.

失眠的非药物治疗研究进展

何雪玲 综述 王健 审校

北京大学北京回龙观医院, 北京市 100096

摘要: 非药物治疗在失眠的治疗上得到了广泛研究, 其初衷是教会患者正确的睡眠习惯, 改变对睡眠的不正确认识, 提高睡眠质量。其中认知行为疗法和药物治疗相比, 对于治疗失眠有同样的功效, 且远期疗效更好。目前最常用的认知行为疗法包括认知疗法、睡眠卫生教育、刺激控制、睡眠时间限制、矛盾意向、放松疗法, 以及音乐疗法和光照疗法。

关键词: 睡眠障碍; 失眠; 非药物治疗; 认知行为疗法

失眠是常见疾病, 大部分遭受失眠折磨的人们主要靠服用镇静催眠药帮助自己入睡。但长期

服用镇静催眠药会引起心理依赖和耐受, 损害白天的社会功能。现在大量研究证明, 许多非药物治疗

收稿日期: 2010-12-17; 修回日期: 2011-03-16

作者简介: 何雪玲(1986-), 女, 硕士研究生, 专业方向为精神病与精神卫生学。

通讯作者: 王健, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事各类精神障碍的诊治, 心理测量与心理诊断, 心理咨询与心理治疗。E-mail: wjmd@263.net。