

帕金森病与脑白质病变

王莉 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽省合肥市 230022

摘要: 帕金森病(PD)是一种常见于中老年人,以运动障碍为主要表现的中枢神经系统变性疾病。脑白质病变(WMLs)是一用来描述脑室周围、皮质下白质及半卵圆中心区脑白质的斑点状或片状改变的影像学术语。PD与WMLs的关系尚存在争议,本文就PD患者WMLs的发生率、病理机制、影像学特征以及其对PD认知功能和运动障碍的影响进行综述。

关键词: 帕金森病;脑白质病变;运动障碍;认知功能损害

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人,以运动障碍为主要表现的中枢神经系统变性疾病。脑白质病变(white matter lesions, WMLs)是由Hachinski等^[1]在1987年首先提出的影像学术语,用来描述脑室周围、皮质下白质及半卵圆中心区脑白质的斑点状或片状改变。WMLs常见于脑血管疾病、痴呆等患者,也可见于正常老年人;其与平衡障碍、姿势的控制、步态障碍、认知损害等具有一定相关性^[2,4]。近年来,人们注意到PD患者常存在WMLs,目前有关WMLs与PD运动障碍和认知损害的关系尚无统一论。

1 PD的WMLs发生率

WMLs的发生率在不同人群中存在差异,文献统计在正常老年人中其发生率为50%~98%,PD中WMLs的发生率为30%~55%^[5],有研究认为PD的WMLs发生率较正常老年人高^[6],但多数研究均未发现两者之间存在差异^[7,8]。造成各研究间PD发生率的不同可能被以下因素所解释,如样本量大小、MRI场强、WMLs评定量表的不统一及研究对象的流行病学差异等。Piccini等^[6]选取102例PD(排除高血压、糖尿病、高脂血症和脑血管疾病史),行头颅MRI(0.5T)检查,运用Fazekas评分量表将脑白质高信号分为脑室周围高信号影(periventricular hyperintensities, PVHs)和深部脑白质高信号影(deep hyperintensities, DHs),结果显示PVHs和DHs的发生率分别为37.2%和35.2%。Sohn等^[9]运用1.5T MRI对44例PD进行检查,结果提示近30%的患者头颅MRI T₂像呈现WMLs。

虽然上述研究均采用相同的WMLs评定量表,但结果却存在很大差异,我们推测样本量的不同是造成该差异的主要原因。Lee等^[10]运用ARIC量表评定141例PD的脑白质影像,结果提示有57例伴有显著的WMLs。Slawek等^[11]采用Wahlund评分量表对60例PD患者头颅MRI结果进行评定,结果示33例合并有WMLs。后两项研究均显示出较高的发病率,这可能是由于上述研究设计中均未将高血压、糖尿病和高脂血症等脑血管疾病作为排除标准,因此不能排除因脑血管危险因素所致的WMLs的发生。

2 PD的WMLs病理机制

多数学者认为WMLs的发病机制与大脑半球白质区缺血性损伤有关,其主要病理改变为脑室周围深部白质、半卵圆中心、放射冠区出现脱髓鞘,室管膜层细胞脱失、胶质细胞反应性增生及轴突减少;皮质下白质穿动脉内膜增厚、脂质沉着、小血管玻璃样变或淀粉样变,小血管周围间隙和脑室周围间隙扩大^[12]。目前已报道的与WMLs发生有关的危险因素包括高龄、高血压、糖尿病、代谢综合征、动脉硬化等,其中WMLs与年龄相关性最大,其次为高血压、糖尿病等血管危险因素^[13]。血管内膜在这些危险因素的长期作用下导致损伤,管腔狭窄,最终导致局部血流量下降,从而引起WMLs的发生。

在PD中我们同样发现WMLs的发生与年龄、血压的过度降低、脑局部低灌注等有关,然而有研究认为血管危险因素与PD患者WMLs的发生无

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(090413121);安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A170)

收稿日期: 2012-06-21; **修回日期:** 2012-09-13

作者简介: 王莉(1988-),女,在读研究生,主要从事老年神经病学研究。

通讯作者: 孙中武(1964-),男,博士学位,主任医师、教授、博士生导师,主要从事老年神经病学研究。Email: sunzhwu@hotmail.com。

关^[14, 15]。Shin 等^[15]研究将 PD 患者分为 PD 无认知损害 (PD-ND)、PD 伴轻度认知功能损害 (PD-MCI) 及 PD 痴呆 (PDD) 组, 结果发现三组间血管危险因素无差异, 但 WMLs 的严重程度却存在显著差异, 表明主要是一些非血管因素促进 PD 患者 WMLs 的产生。分析其机制可能为: PD 患者多长期口服美多巴, 左旋多巴在体内衍生为多巴胺, 多巴胺能够调节交感神经的过度活动, 从而可降低因交感神经作用所致的血压升高, 减少血管危险因素的发生。有学者认为内皮祖细胞水平的降低可能是 PD 患者 WMLs 的另一发病机制^[15], 研究表明长期口服美多巴的 PD 患者可发现内皮祖细胞水平降低^[16], 内皮祖细胞是内皮功能和血管危险因素的一个标志物^[17], 它的水平降低可能与 WMLs 程度有关^[18]。

3 PD 的 WMLs 影像学特征

WMLs 在 CT 上表现为侧脑室周围白质对称性分布的斑片状或弥漫性低密度灶, 边缘模糊, 呈“月晕状”改变, MRI 表现为双侧侧脑室周围白质呈长 T1、长 T2 信号, FLAIR 上为明显的高信号。WMLs 的分布及严重程度在不同患者中存在差异, 研究发现痴呆患者较正常老年人具有更加严重的 WMLs 和 PVHs; 在痴呆患者中, 阿尔茨海默病 (AD) 和路易小体痴呆 (DLB) 的 WMLs 分布及程度相似, 但血管性痴呆 (VaD) 较二者具有更严重的 WMLs^[19]。

在 PD 中, 我们发现其较正常老年人具有更加严重的 WMLs。Marshall 等^[20]研究比较了 PDD 和正常对照的 WMLs 程度, 结果表明 PDD 组较正常对照组具有更严重的脑室旁、深部和皮质下 WMLs。然而, 在 Piceni 等^[6]研究中仅发现 PD 组 PVHs 的发生率及程度均较正常对照显著增高, 而两组间的 DHs 无差别。其可能的机制为, DHs 的发生与血管危险因素密切相关, 而 PVHs 主要与灰质病变所致的华勒变性有关。目前, 有关 PDD 和其它类型痴呆的 WMLs 对照性研究较少, Burton 等^[21]比较了 AD、PD 和 DLB 患者 WMLs 体积, 结果提示 AD 总的 WMLs 体积、PVHs 及 DHs 体积均较 DLB 和 PDD 显著增高, 后两者间无显著差异。

4 WMLs 与 PD 运动障碍

目前, 多数研究表明 WMLs 对 PD 运动障碍具有促进作用, 尤其体现在运动迟缓 and 轴向运动方面, 后者包括姿势的不稳定性和步态障碍。Piccini

等^[6]将 PD 患者分为伴有 PVHs 组和不伴有 PVHs 组, 运用 UPDRSIII 和 Hoehn&Yahr 分级评定 PD 患者的运动症状, 结果表明伴有 PVHs 的 PD 较不伴有 PVHs 的 PD 具有更高的 UPDRS 得分, 尤其体现在运动迟缓、姿势的不稳定性和步态障碍方面。Sohn 等^[9]则将 PD 分为伴有 WMLs 组和不伴有 WMLs 组, 应用相同的量表分别评定“开”和“关”状态下的 PD 运动症状, 结果显示, 无论在“开”或“关”状态下, 伴有 WMLs 组均具有更严重的步态障碍。在一项大样本研究中, Lee 等^[10]将 141 例 PD 患者分为震颤显著组及姿势不稳和步态障碍显著组, 结果表明, UPDRS 得分和 H + Y 分级与 LA 分级显著相关, UPDRS 运动评分中的语言表达、面部表情、强直、运动迟缓、姿势和步态的亚得分与 LA 分级相关, 其中姿势和步态亚区的得分表现出与 LA 分级强相关性。上述研究均未发现 WMLs 与震颤之间具有相关性, Lee 等^[10]的研究表明无论是震颤总分还是静止性震颤和动作性震颤的亚分均与 LA 分级无显著相关性, 这可能与引起 PD 不同运动障碍的发病机制有关。震颤多因黑质纹状体多巴胺的降低所致, 而运动迟缓和轴向运动多由非多巴胺能系统的受损所致, 如皮质下环路的受累。WMLs 通常是阻断该环路的重要因素, 可能通过以下几种方式影响 PD 的运动迟缓和轴向运动症状: WMLs 可能阻断了皮质纹状体 - 丘脑皮质环路, 脑室旁的 WMLs 能够同时阻断上行的丘脑皮质束和下行的皮质脊髓束, 尤其是来自于内侧额叶皮质投射到下肢的纤维束, 这些纤维束在进入内囊前走行于脑室旁, WMLs 能够阻断这些对于步态和平衡十分重要的长 - 环路反射; WMLs 可能阻断了用于连接双侧大脑半球的扣带回, 从而影响了复杂运动程序的整合过程; WMLs 可能阻断重要的皮质下传入纤维, 包括起源于皮质下的多巴胺能及胆碱能纤维。

然而, 有些研究并未发现 WMLs 与 PD 运动症状存在相关性。Acharya 等^[22]研究表明轴向运动障碍与 PD 的 WMLs 无关, 而与总脑室体积 (TVV) 表现出正相关性, Slawek 等^[23]研究同样发现 PD 的运动症状和 WMLs 无关。

5 WMLs 与 PD 认知损害

Parkinson^[24]首次描述的 PD 为纯运动障碍性疾病不伴有认知功能的损害, 但现在认为 PD 病人可以进展为 PD-MCI, 部分可进展为 PDD, 认知功能损害成为 PD 常见的非运动障碍特征。据文献报道

年龄为 55 ~ 64 岁 PD 患者认知损害每年的发生率为 2.7%, 70 ~ 79 岁每年发生率为 13.7%, 并随着年龄逐渐增加, 其痴呆的发生率为 20% ~ 40%, PD 进展为痴呆的危险性是年龄相当老年人的 6 倍^[25], 高龄、病程、低教育水平、男性、轴向锥体外系症状等均是 PD 进展为痴呆的危险因素^[26]。

越来越多的证据表明, WMLs 与正常老年人的认知功能减退有关, 也是 AD 认知功能障碍的潜在促进因素, 但其对 PD 认知损害的作用尚不明确。Beyer 等^[7]在 2006 年首次报道了 WMLs 与 PD 认知之间相关性, 该研究将 PD 分为 PDD 组和 PD-ND 组, 结果显示 PDD 具有更严重的 DHs 和 PVHs, DHs 是与 MMSE 得分显著相关的唯一变量, 该研究认为 DHs 促进 PDD 的发生和发展。Lee 等^[14]根据 MMSE 评分将 PD 分为 PD-ND, PD-MCI 和 PDD 组, 结果显示, 与 PD-ND 和 PD-MCI 组相比, PDD 组具有更加严重的认知损害和更显著的 PVHs, 线性相关分析发现 WMLs 与年龄、UPDRS 得分、MMSE 及多个认知领域损害表现出显著相关性, 但在控制年龄、性别、受教育程度、病程、UPDRS 及血管危险因素等前提下, WMLs 仍与 PD 认知损害具有显著相关性, 这与 Beyer 等^[7]研究结果具有一致性, 均认为 PDD 与 WMLs 有关, 而与年龄、血管危险因素无关。

研究表明, AD 胆碱能通路上的 WMLs 较其它部位 WMLs 对认知损害具有更加确切而有力的影响^[27], 其是否对 PD 的认知存在同样的作用尚不得而知。目前, 仅 Shin 等^[15]对此进行了研究, 结果显示与 PD-ND 和 PD-MCI 组相比, PDD 组平均胆碱能通路白质高信号 (CHIPS) 得分显著增高。CHIPS 得分与 PD 患者 MMSE 呈负相关性, 与 UPDRS 呈正相关性, 也与对比测试和向前数字广度测试具有显著的独立相关性。我们推测 WMLs 影响 PD 认知损害可能的机制为, WMLs 破坏了皮质和皮质间或额叶皮质下神经网络, 阻断了走行于扣带回内侧和外囊外侧的胆碱能纤维。

然而, 有的研究并未发现 WMLs 和 PD 的认知损害之间的相关性, 可能是所采用的 WMLs 评定量表和所选择的人群不同, 也可能是后期 MRI 处理方法存在差异。例如, Dalaker 等^[8]研究比较了 PD-ND、PD-MCI 和正常对照组之间 WMLs 的总体积或空间分布, 结果显示三组间无明显差异, PD 的 WMLs 总体积或空间分布与注意 - 执行功能无显著相关性。Slawek 等^[11]研究同样发现 PD-ND、PD-

MCI 和 PDD 组的 WMLs 得分无显著差异。以上研究均认为 WMLs 与 PD 认知损害无关, 二者之间的关系尚有待于进一步深入研究。

6 WMLs 与 PD 治疗

目前公认的 PD 发病机制为黑质纹状体多巴胺能神经系统的受损, 美多巴被认为是替代治疗的首选药物。但在临床实际工作中, 我们发现并非所有 PD 患者对美多巴都有很好的疗效, 这可能与 PD 患者的非多巴胺能系统受损有关, 如胆碱能系统的受损, 环路的阻断等, 其中 WMLs 的作用不可忽视。Sohn 等^[9]分别评定了伴有 WMLs 组和不伴有 WMLs 组“关”和“开”状态下的 UPDRS 得分, 结果表明在服用相同剂量美多巴后, 伴有 WMLs 组的步态障碍和运动迟缓症状改善不明显, 呈现美多巴低反应性, 作者推测 WMLs 对此起到重要作用。但 Durso 等^[28]认为伴有 WMLs 患者多为高龄, 运动迟缓和步态障碍对美多巴的低反应性可能与年龄有关, 而与 WMLs 无关。因此, 为了排除年龄对结果的影响, Sohn 等^[9]又采用 stepwise 回归分析方法将年龄和 WMLs 作为独立变量, 结果表明 WMLs 是影响步态障碍和运动迟缓美多巴低反应性的重要因素。另外, 亦有研究报道伴有轻微卒中、缺血性心脏病、糖尿病或高血压病史的晚发 PD 患者, 较不伴有这些血管危险因素的患者具有更严重的临床表现, 表明脑血管疾病对 PD 的运动症状也具有促进作用。有学者认为此与基底节区的血管损伤有关。也有学者认为伴发心脑血管疾病的 WMLs 对此起到重要作用。

7 结语

虽然多数研究显示 WMLs 能够影响 PD 的运动及认知功能, 但由于各研究自身的局限性, 导致有些结果的不确定性。在将来的研究中, 我们需进一步统一 WMLs 的评定量表, 采用更加敏感的 MRI 技术, 扩大样本量并进行随访分析, 更加准确地了解 WMLs 对 PD 患者运动障碍和认知损害的影响, 有关 WMLs 对 PD 运动和认知影响的病理机制也有待于深入研究。

参 考 文 献

- [1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. Arch Neurol, 1987, 44(1): 21-23.
- [2] Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, et al. Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. Arch Neurol, 2010, 67(11): 1379-1385.

- [3] Baezner H, Blahak C, Poggessi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology*, 2008, 70(12): 935-942.
- [4] Novak V, Haertle M, Zhao P, et al. White matter hyperintensities and dynamics of postural control. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27(6): 752-759.
- [5] Xiong YY, Mok V. Age-related white matter changes. *J Aging Res*, 2011, 2011: 617927.
- [6] Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Arch Neurol*, 1995, 52(2): 191-194.
- [7] Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, et al. Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21(2): 223-229.
- [8] Dalaker TO, Larsen JP, Dwyer MG, et al. White matter hyperintensities do not impact cognitive function in patients with newly diagnosed Parkinson's disease. *NeuroImage*, 2009, 47(4): 2083-2089.
- [9] Sohn YH, Kim JS. The influence of white matter hyperintensities on the clinical features of Parkinson's disease. *Yonsei Med J*, 1998, 39(1): 50-55.
- [10] Lee SJ, Kim JS, Lee KS, et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009, 49(2): 255-259.
- [11] Slawek J, Wiczorek D, Derejko M, et al. The influence of vascular risk factors and white matter hyperintensities on the degree of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol*, 2008, 42(6): 505-512.
- [12] Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*, 1997, 28(3): 652-659.
- [13] Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J*, 2012, 88(1036): 79-87.
- [14] Lee SJ, Kim JS, Yoo JY, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010, 24(3): 227-233.
- [15] Shin J, Choi S, Lee JE, et al. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(3): 315-321.
- [16] Lee PH, Kim HS, Lee JE, et al. Comparison of endothelial progenitor cells in Parkinson's disease patients treated with levodopa and levodopa/COMT inhibitor. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21536.
- [17] Rouhl RP, van Oostenbrugge RJ, Damoiseaux J, et al. Endothelial progenitor cell research in stroke: a potential shift in pathophysiological and therapeutical concepts. *Stroke*, 2008, 39(7): 2158-2165.
- [18] Jickling G, Salam A, Mohammad A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and age-related white matter changes. *Stroke*, 2009, 40(10): 3191-3196.
- [19] Barber R, Scheltens P, Gholkar A, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(1): 66-72.
- [20] Marshall GA, Shchelchikov E, Kaufer DI, et al. White matter hyperintensities and cortical acetylcholinesterase activity in Parkinsonian dementia. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113(2): 87-91.
- [21] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al. Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer disease, dementia with lewy bodies, and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(10): 842-849.
- [22] Acharya HJ, Bouchard TP, Emery DJ, et al. Axial signs and magnetic resonance imaging correlates in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 2007, 34(1): 56-61.
- [23] Slawek J, Wiczorek D, Derejko M, et al. Vascular risk factors do not contribute to motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(1): 73-74, author reply 5-6.
- [24] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14(2): 223-236, discussion 222.
- [25] Galvin JE. Cognitive change in Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20(4): 302-310.
- [26] Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*, 2000, 55(4): 539-544.
- [27] Bocti C, Swartz R, Gao F, et al. A new visual rating scale to assess strategic white matter hypertensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*, 2005, 36(10): 2126-2131.
- [28] Durso R, Isaac K, Perry L, et al. Age influences magnitude but duration of response to levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993, 56(1): 65-68.