

- [16] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(39): 13944-13949.
- [17] Hébert SS, Papadopoulou AS, Smith P, et al. Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(20): 3959-3969.
- [18] Finnerty JR, Wang WX, Hébert SS, et al. The miR-15/107 group of microRNA genes: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases. *J Mol Biol*, 2010, 402(3): 491-509.
- [19] Nelson PT, Wang WX. MiR-107 is reduced in Alzheimer's disease brain neocortex: validation study. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1): 75-79.
- [20] Bonda DJ, Lee HP, Kudo W, et al. Pathological implications of cell cycle re-entry in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med*, 2010, 12: e19.
- [21] Hébert SS, Horré K, Nicolai L, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's Amyloid precursor protein expression. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(3): 422-428.
- [22] Wang PY, Li YJ, Zhang S, et al. Regulating A549 cells growth by ASO inhibiting miRNA expression. *Mol Cell Biochem*, 2010, 339(1-2): 163-171.
- [22] Kim YK, Yu J, Han TS, et al. Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(5): 1672-1681.
- [23] Patel N, Hoang D, Miller N, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels. *Mol Neurodegener*, 2008, 3: 10.
- [24] Sampath D, Calin GA, Puduvalli VK, et al. Specific activation of microRNA106b enables the p73 apoptotic response in chronic lymphocytic leukemia by targeting the ubiquitin ligase Itch for degradation. *Blood*, 2009, 113(16): 3744-3753.
- [25] Meenhuis A, van Veelen PA, de Looper H, et al. MiR-17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1-regulated pathways in mice. *Blood*, 2011, 118(4): 916-925.

脑老化与 β 淀粉样蛋白沉积

李兴强 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要: 在脑老化的进程中, β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的沉积引起认知功能的下降, 其机制尚不清楚。文章从 β 淀粉样蛋白沉积对脑萎缩程度、脑细胞相互作用、氧化应激反应、分泌酶活性的影响等方面对脑老化的进程、认知功能下降与淀粉样蛋白的关系进行了综述。

关键词: 脑老化; 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白沉积; 认知功能下降; 小胶质细胞; 分泌酶活性

脑老化作为常态脑老化 (normal brain aging, NBA) 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的共同病理基础^[1], 包括脑宏观和微观的形态与功能上的改变, 基因的突变以及基因转录后蛋白质的结构和功能的变化等, 主要是神经与认知系统功能明显下降, 在临床表现中, 注意力和记忆力受到的影响最为明显^[2], 执行功能、决断力等也逐渐出现改变^[3], 而高级语言技巧则相对保留, 是一种随着年龄增长而出现的普遍现象。作为脑老化的生物学

标志物, β 淀粉样蛋白 (beta amyloid, $A\beta$) 不仅是 AD 的典型病理特点, 在很多正常及轻度认知功能损伤 (mild cognitive impairment, MCI) 的人群中也有发现, 并随着老化逐渐在脑中沉积^[4]。在老化的进程中, $A\beta$ 沉积 ($A\beta$ deposition) 与海马体积萎缩程度明显相关, 明显地影响了情景记忆^[5]; 堆积于突触则影响神经突触的信息传递; 与氧化应激相互作用等加速脑老化, 使认知功能明显下降。当前的研究致力于 $A\beta$ 沉积在痴呆与正常老化中扮演一个怎样的角色以及

收稿日期: 2013-05-29; 修回日期: 2013-09-20

作者简介: 李兴强 (1989-), 男, 在读硕士, 主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。E-mail: lixingqiangsy@yeah.net。

通讯作者: 曹云鹏 (1963-), 教授, 主要从事老年痴呆等中枢神经系统退行性疾病的研究。E-mail: ypengcao@yahoo.com。

如何扮演,以期为未来的老化研究提供方向。

1 A β 沉积是脑老化的重要病理学改变

大量的证据表明,在老化的早期就已经出现 A β 沉积这一显著的病理改变,对比正常成人组与老年组发现随着年龄的增长,A β 沉积明显加重,导致认知功能的下降。

1.1 A β 沉积的量

作为脑老化的重要病理学改变,A β 沉积水平的测量从很早就开始。在既往的研究当中,只能通过尸检检测 A β 沉积,发现 25%~30% 的无痴呆临床症状的人的 A β 沉积水平可以诊断为 AD^[6]。可见 A β 沉积水平已不能准确区分正常老化与 AD,那么 A β 沉积的部位在两者之间是否存在显著性差异呢?

1.2 A β 沉积的部位

随着影像学技术的发展,人们对 A β 沉积部位的认识也越来越深入。A β 沉积最早可能从楔前叶开始,逐渐波及前额叶、扣带回等区域^[7]。Jack 等^[7]用匹兹堡化合物 B(Pittsburgh compound B,PIB)标记 A β ,在老化的过程中,AD 患者脑中发现全脑皮质、额叶、海马区有大量 PIB 滞留,而前内侧颞叶只有很少量的 PIB 滞留,后扣带回、后楔前叶及侧颞叶顶联合皮质同时有大量的 PIB 滞留与神经元的大量丢失。而在认知功能正常的老化人群中发现全脑皮质只有少量的 PIB 滞留与正常的海马体积。大量的研究证明,在老化人群中,虽然 A β 沉积水平已经不能作为诊断 AD 的特异性指标,但在正常老化与 AD 的老化人群中,A β 沉积部位还是具有显著差异,可能与 AD 患者脑中关键部位对 A β 沉积的易感性的不同才导致这样的分布,可以预测将来对 AD 的预防与治疗就可能从这些关键部位开始。

2 A β 沉积对脑萎缩与认知功能的影响

脑萎缩是脑老化最先被发现的组织学特征,A β 沉积与脑萎缩呈一定的相关性,在内侧颞叶、额叶特别是海马体积的萎缩程度与 A β 沉积及情景记忆下降有明显相关性,但 A β 沉积与情景记忆改变不直接相关^[8]。Hwamee 等^[9]用 PIB 标记 A β 沉积,在正常老化人群中发现 A β 沉积越重,海马、后扣带回与左侧额皮质的灰质萎缩越明显,且与工作记忆的下降明显相关,但这并不能说明 A β 沉积的程度与认知功能下降呈正相关性,有研究提示相关临床症状与认知功能下降与由脑萎缩程度相关的神经元退行性变程度相符,而与 A β 沉积程度无明

显相关性^[10]。应该说脑萎缩是正常脑老化的表现,而特殊部位的过萎缩且伴随着 A β 沉积就可能直接导致认知功能的下降。可以推测 A β 沉积引起的认知功能障碍是由其受累区域灰质体积萎缩引起,而 A β 沉积与认知功能的下降缺乏整体全面的统计与分析。

3 A β 沉积对脑老化神经元及胶质细胞的影响

在正常老化人群中,A β 沉积不仅能损伤神经元的功能,还能过度激活环境中的胶质细胞,分泌一系列的细胞因子,加重神经元损伤。

3.1 A β 沉积对神经元的影响

已有研究证实,正常老年人在额叶和颞叶的新皮质区虽然存在增龄性脑萎缩,但这两个区域各自的神经元数量在 50 岁以后并没有明显变化^[11]。可以肯定的是认知功能下降的主要原因不是神经元的大量丢失,那么神经元的结构变化呢?随着年龄的增长,树突的数量减少和长度缩短、树突棘数量减少、轴突减少和节段性脱髓鞘、突触大量丢失。进一步研究神经元结构损伤表明,神经细胞突触前膜线粒体的过度耗损是最早发现表现型并且不是由线粒体的轴突输送改变引起的,在表达 A β 的老化果蝇的轴突的线粒体有显著的减少但线粒体明显变大,提示 A β 沉积耗损突触前和轴突的线粒体^[12],而且大量的 A β 沉积可能进行性破坏神经细胞的结构与功能并导致认知功能的恶化^[13]。

3.2 A β 沉积对小胶质细胞的影响

小胶质细胞作为脑中自身免疫系统最重要的细胞,在大脑中扮演着脑巨噬细胞与刺激及修复星型胶质细胞的作用。在老化过程中,当环境因素(包括淀粉样蛋白)选择性作用于神经元,小胶质细胞被激活、增殖,由于对 A β 沉积有趋化作用,大量聚集于其周围,慢性活化的小胶质细胞和星形胶质细胞可释放一系列的反应产物来损伤周围神经细胞,介导中枢神经系统炎症反应,而且其激活、增殖先于神经元变性。活化后的小胶质细胞可持续分泌细胞因子例如肿瘤坏死因子等,一方面可直接导致神经元变性、坏死,另一方面,减少分泌型 APP 并刺激 A β 斑块形成,形成恶性循环^[14]。

3.3 A β 沉积对星形胶质细胞的影响

随着脑老化的进展,当 A β 沉积达到一定程度时,还可以刺激脑中最常见的星型胶质细胞。一方面,会产生与小胶质细胞类似的细胞因子与生长因子^[15],活化后的星型胶质细胞还可以产生 TGF- β 1

等细胞因子,介导炎症反应;另一方面也会产生具有神经保护作用的神经保护因子、神经营养信号分子 s100 β 、脑源性神经营养因子、神经营养因子-3、神经营养因子 4/5。可以肯定的是,随着脑老化的进展,A β 沉积通过损伤神经元突触及小胶质细胞、星型胶质细胞的正常细胞结构与功能,通过介导脑内炎症反应,加速脑老化以及神经细胞变性、坏死,并影响正常神经细胞间的信息传递。

4 A β 沉积在脑老化中与氧化应激的相互作用

随着年龄的增加,机体代谢过程中产生的反应性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)与活性氧可导致脑组织的累及性损伤并加速脑老化的进程。中枢神经系统比其他组织有更丰富的脂质成分,并且相对抗氧化酶缺乏,加之耗氧量高,所以对自由基损伤特别敏感,来自损伤线粒体、活化小胶质细胞与活化的中性白细胞的活性氧^[16],还可引起脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤等增强老化中的氧化应激。Jenny 等^[17]通过研究转基因 Tg2576 鼠脑中与年龄相关的不同形式的氧化应激与炎症反应与 A β 沉积以及 β 分泌酶的活性相关,提示氧化应激程度随着年龄的增加,并促进 A β 的沉积。脑组织为拮抗氧化应激会代偿性加速 A β 斑块沉积^[18],沉积的 A β 继续作为 ROS 供体加剧氧化应激。此外,在年老的大脑内任何线粒体 DNA 的突变或是金属的超载都会导致氧化应激和自由基介导的神经元变性可以推测,在脑老化过程中,A β 沉积与氧化损伤可能存在相互促进的恶性循环,是加速脑老化进程的一个重要因素。

5 A β 沉积通过加重细胞凋亡加速老化

体外研究证实,A β 的几种分子片段均可在体外条件下诱导离体培养的细胞发生凋亡^[19]。凋亡可能与细胞的某些基因程序,即即刻早期基因的激活有关。有资料提示,A β 可通过增加 e-jun、e-fos、bax、p53 和降低 Bcl-2 等基因表达而导致细胞凋亡。A β 在脑老化过程中,沉积物是主要的毒性蛋白,A β 42 沉积是沉积斑块的主要成分。胞内高水平 A β 42 沉积引起的凋亡重于 H₂O₂ 氧化应激引起的凋亡,通过减少抗凋亡 Bcl-2 基因的表达及增加凋亡 Bax 基因的表达引发诸如染色质凝集及细胞凋亡蛋白的活化,加重脑老化过程中神经细胞的凋亡^[20]。随着脑老化的进程,脑中 A β 沉积的增加会进一步诱导细胞凋亡,加速脑老化的进程。

6 A β 沉积与老化中分泌酶活性改变

生物化学研究通过萎缩脑部的解剖证明超过 50% 的老年人脑部均有 A β 沉积。A β 是通过 β 淀粉样蛋白前体经过 β 分泌酶(β -site APP-cleaving enzyme,BACE)与早老素依赖性的 γ 分泌酶(γ -site APP-cleaving enzyme, γ -secretase)的连续式蛋白水解作用产生的。

6.1 A β 沉积与脑老化中 BACE 活性的改变

Fukumoto 等^[21]通过研究非转基因鼠、恒河猴以及人脑中 BACE 的活性、BACE 蛋白的量、A β 的量与老化的关系,发现 A β 的量随着年龄上升,BACE 的活性也表现出了与年龄显著的正相关性,但 BACE 蛋白的量不随年龄改变。通过数据统计分析发现,在 BACE 的活性与 A β 的量的关联因物种的不同而不同。在非转基因鼠中的关联最强,在恒河猴脑中无明显关系,在人脑中,在新皮质层呈指数相关,而在颞叶皮质、额叶皮质只存在很弱的关联。但至少可以肯定的是 β 分泌酶的活性随着年龄而升高。

6.2 A β 沉积与脑老化中 γ 分泌酶活性的改变

γ 分泌酶切割由 BACE 水解生成的 APP β 片段, γ 分泌酶通过多个位点切割产生多个 A β 片段。在老年猕猴脑中 A β 沉积的形态、分布与化学成分均与老年人相类似,这提供了一个研究人脑 A β 沉积的有效手段^[22]。不同的是,在猕猴脑中的 A β 42 的沉积从 20 岁时就开始,在人脑中大约在 50 岁^[23]。而且既往的研究表明,在人脑与猴脑中颞叶皮质都易受到 A β 沉积的影响^[24]。Masaki 等^[25]通过 ELISA 染色标记猕猴的颞叶皮质的 A β 42 与 A β 40,发现在所有有 A β 沉积的猕猴脑中,A β 42 水平都比 A β 40 水平高,而且两者间存在线性关系,通过微粒体部分进一步分析 γ 分泌酶的活性,发现 γ 40 的活性与年龄存在负相关性,而 γ 42 活性与年龄不存在相关性,进一步分析 γ 42/ γ 40 的活性比率与年龄、A β 42 的对数相关且呈正相关性,A β 42 的相对比率随着年龄升高,导致 A β 沉积的进一步加重。Placanica 等^[26]通过对比 4 组 C57BL/6 野生鼠脑中 A β 42 与 A β 40 的量,以性别分组,随着老化的进程,发现雌雄鼠脑中 A β 42/A β 40 活性比率均有升高,进一步研究,雌鼠比雄鼠的 γ 分泌酶活性高得多,考虑为受到了老化与雌激素的共同作用。基于以前的研究, γ 42/ γ 40 的活性比率随着老化进程增大, γ 分泌酶的活性的改变导致 A β 42 的相对

生成增多加重了 $A\beta$ 沉积,其潜在机制尚不明确。雌激素是否作用于 γ 分泌酶导致其活性升高也不清楚, γ 分泌酶的活性在体内不受基因影响的情况下是否可以持续的得到改变,是否能持续的保持 $A\beta_{42}$ 的相对生成增多也不清楚。不过可以肯定的是,随着年龄的增长,由于 $A\beta_{42}$ 沉积的相对比率增加增加 $A\beta$ 沉积,是加重脑老化进程的一个重要影响因子,其潜在机制尚需进一步深入的研究。

7 结语与展望

伴随着我国人口老龄化的进程,老化越来越成为人们所关心的话题, $A\beta$ 沉积的加重对认知功能的减退的影响越来越引起人们的注意。目前最广为接受的 $A\beta$ 级联假说提示当健康的老化遭遇一定的损伤时, $A\beta$ 沉积介导的慢性氧化反应导致神经元生存环境改变,损伤突触功能,最后导致 AD,之间可能的发病机制有很多,而且相互联系错综复杂,通过对 $A\beta$ 沉积和脑体积的萎缩、神经元结构与功能的改变、氧化应激损伤的加重、分泌酶活性的改变之间的相互影响,多角度的阐述了发病机制。对这些领域的深入研究有助于揭示增龄对 $A\beta$ 沉积的作用机制,对脑老化相关疾病的研究与治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Herrup K. Reimagining Alzheimer's Disease—An Age-Based Hypothesis. *J Neurosci*, 2010, 30 (50): 16755–16762.
- [2] Vazquez-Marrufo M, Luisa Benitez M, Rodriguez-Gomez G, et al. Attentional neural networks impairment in healthy aging. *Rev Neurol*, 2011, 52 (1): 20–26.
- [3] Silver H, Goodman C, Gur RC, et al. “Executive” functions and normal aging: selective impairment in conditional exclusion compared to abstraction and inhibition. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31 (1): 52–62.
- [4] Rodrigue KM, Kennedy KM, Park DC, et al. Beta-Amyloid Deposition and the Aging Brain. *Neuropsychol Rev*, 2009, 19 (4): 436–450.
- [5] Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, 2009, 132 (5): 1310–1323.
- [6] Katzman R, Terry R, DeTeresa R, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*, 1988, 23 (2): 138–144.
- [7] Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PIB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's Disease and amnestic mild cognitive impairment. *Brain*, 2008, 131 (Pt 3): 665–680.
- [8] 强静,耿媛,王铭维. 常态脑老化的神经病理改变与认知功能下降. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39 (5): 464–467.
- [9] Oh H, Mormino EC, Madison C, et al. β -Amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *NeuroImage*, 2011, 54 (3): 1887–1895.
- [10] Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*, 2009, 19 (3): 497–510.
- [11] Freeman SH, Kandel R, Cruz L, et al. Preservation of Neuronal Number Despite Age-Related Cortical Brain Atrophy In Elderly Subjects Without Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67 (12): 1205–1212.
- [12] Zhao XL, Wang WA, Tan JX, et al. Expression of β -Amyloid induced age-dependent presynaptic and axonal changes in *Drosophila*. *J Neurosci*, 2010, 30 (4): 1512–1522.
- [13] Jack Jr., C. R., Knopman, D. S., et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (1): 119–128.
- [14] Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, et al. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*, 2004, 3 (4): 169–176.
- [15] McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res*, 1995, 21 (2): 195–218.
- [16] Uttara B, Singh AV, Zamboni P, et al. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Curr Neuropharmacol*, 2009, 7 (1): 65–74.
- [17] Apelt J, Bigl M, Wunderlich P, et al. Aging-related increase in oxidative stress correlates with developmental pattern of beta-secretase activity and beta-amyloid plaque formation in transgenic Tg2576 mice with Alzheimer-like pathology. *Int J Devl Neurosci*, 2004, 22 (7): 475–484.
- [18] Lee HG, Casadesus G, Zhu X, et al. Challenging the amyloid cascade hypothesis: senile plaques and amyloid-beta as protective adaptations to Alzheimer disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1019: 1–4.
- [19] Yagami T, Ueda K, Asakura K, et al. Effects of endothelin B receptor agonists on amyloid beta protein (25–35) -induced neuronal cell death. *Brain Res*, 2002, 948 (1–2): 72–81.
- [20] Wang ZF, Yin J, Zhang Y, et al. Overexpression of Tau Proteins Antagonizes Amyloid- β -Potentiated Apoptosis Through

- Mitochondria-Caspase-3 Pathway in N2a Cells. *J Alzheimer's Dis*, 2010, 20(1): 145-157.
- [21] Fukumoto H, Rosene DL, Moss MB, et al. Beta secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. *Am J Pathol*, 2004, 164(2): 719-725.
- [22] Nagahara AH, Bernot T, Tuszynski MH. Age-related cognitive deficits in rhesus monkeys mirror human deficits on an automated test battery. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(6): 1020-1031.
- [23] Morishima-Kawashima M, Oshima N, Ogata H, et al. Effect of apolipoprotein E allele e4 on the initial phase of amyloid β -protein accumulation in the human brain. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 2093-2099.
- [24] Sani S, Traul D, Klink A, et al. Distribution, progression and chemical composition of cortical amyloid- β deposits in aged rhesus monkeys: similarities to the human. *Acta Neuropathol*, 2003, 105(2): 145-156.
- [25] Nishimura M, Nakamura S, Kimura N, et al. Age-related modulation of γ -secretase activity in non-human primate brains. *J Neurochem*, 2012, 123(1): 21-28.
- [26] Placanica L, Zhu L, Li YM. Gender- and age-dependent γ -secretase activity in mouse brain and its implication in sporadic Alzheimer disease. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5088.

血管性帕金森综合征研究进展

尚俊奎 陈帅 樊晓蕊 综述 张杰文 审校
 郑州大学人民医院神经科 河南省郑州市 450003

摘要: 血管性帕金森综合征(VP)是由缺血性脑血管疾病引起的继发性帕金森综合征。VP的主要症状为下半身帕金森综合征,表现为双侧对称的步态异常,对多巴反应差,伴有锥体束征、假性球麻痹、大小便失禁等。VP的诊断很大程度上依赖临床特点和影像学检查,尤其是MRI上基底节区梗死灶和弥漫性皮质下白质病变。不断丰富的临床病理发现将促进我们对发病机制的认识。本文就其发病机制、临床特点、影像表现及诊断治疗等方面进行综述。

关键词: 血管性帕金森综合征;发病机制;左旋多巴

1929年 Critchley 首先描述了血管性帕金森综合征(Vascular parkinsonism, VP),将VP称之为动脉粥样硬化性帕金森综合征。Critchley 详尽的描述了VP的临床特点,但并没有描述临床-病理的相关性。CT出现之前动脉粥样硬化性帕金森综合征受到很大质疑。CT和MRI出现之后,在与帕金森病(PD)表现不同的帕金森综合征的病人中发现了基底节区病变和弥漫性皮质下白质病变(diffuse subcortical white matter lesions, DWML)。VP作为具有独特临床和影像特点的另一类型帕金森综合征逐渐得到认可。1981年 Critchley 重新命名为动脉硬化所致假性帕金森综合征。1987年,Thompson和Marsden^[1]描述了12例Binswanger's病人,表现为CT上双侧皮质下白质对称性低密度影、帕金森样症状和与PD不同的步态。该步态和 Critchley 描述

的相似,并把其称为“下肢帕金森综合征”。Zijlmans等^[2]则在2004年首先提出了基于临床病理研究的VP的诊断标准。

1 病因和发病机制

VP占有病因帕金森综合征的2.5%~5%。一项基于人群的前瞻性队列研究(The Rotterdam study)筛查出132例帕金森综合征患者,其中5%患者的病因归于脑血管疾病。NEDICES研究纳入5278例老年人,发现帕金森综合征的发病率为2.2%(118例),在118例当中,VP占2.5%。EUROPARKINSON的研究中发现在所有类型的帕金森综合征中VP约占3%。Munhoz等对1528例门诊诊断的帕金森综合征患者统计后发现,VP占3.9%(60例)。Chang等通过对250例帕金森综合征患者进行了影像学和多巴胺反应性分析后,发现VP

收稿日期:2013-08-15;修回日期:2013-10-04

作者简介:尚俊奎(1989-),男,硕士研究生,主要从事帕金森病临床研究。

通讯作者:张杰文(1965-),男,主任医师,博士生导师,主要从事帕金森病和痴呆研究。Email: zhangjiewen9900@126.com。