

- 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内科 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占有所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。

占 4.4%^[3]。

VP 的发病机制尚不完全清楚。双侧的 DWML 引起帕金森综合征是因为损害了丘脑皮质通路,高级神经运动、计划和执行功能受到过度抑制^[1]。对关键部位梗死来说,文献报道梗死的部位有很大不同,其产生帕金森综合征的可能原因是损害了壳核苍白球丘脑通路。理论上,黑质、纹状体、丘脑腹前核、腹外侧核部位的梗死能够减少丘脑皮质通路中丘脑的输出,从而皮质功能受到过度抑制,进一步引起帕金森综合征。虽然文献中已有报道纹状体、豆状核、丘脑、中脑、额叶等部位的梗死能够导致 VP,但是临床上这些部位的梗死通常不会导致 VP,且无症状基底节的梗死和皮质下白质病逐渐成为临床高发疾病^[4]。

基于以上证据,在基底节区梗死出现帕金森综合征的病人,很可能临床和病理上存在某种精细联系。Peralta 等^[5]指出,如果纹状体梗死部位选择性足够高,只选择损害壳核-苍白球的“传出”系统,就更容易引起帕金森综合征。但是更常见的是苍白球广泛损害,产生苍白球毁损样效应,导致临床上并不出现帕金森症状。基底节区梗死的患者常合并锥体束的损害,也引起运动迟缓和肌强直。其他因素,例如基底节区通路各部位的相互调控也在运动障碍疾病中起着重要作用,这也可能是 VP 的发病机制^[6]。

2 临床和影像特点

VP 表现为不典型帕金森综合征。与 PD 相比有独特的特点,预示着不同的预后和治疗^[7]。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,对多巴胺反应差,伴有锥体束征、假性球麻痹、大小便失禁等。很少出现典型的静止性震颤,容易出现姿势不稳、摔倒和认知功能障碍。伴有常见的脑血管危险因素^[8,9]。

2.1 起病和病程

和 PD 相比,VP 发病年龄晚。文献回顾发现 VP 的发病年龄在 44~84 岁之间,发病年龄高峰为 70~80 岁^[7,10,11]。和 PD 相比,VP 进展快,症状发生至首次就诊时间短^[12]。一些 VP 病人既往可能没有卒中病史。既往有卒中病史的,从发生卒中到出现帕金森症状的时间变化很大。一般认为 VP 可分为两种类型,一种为急性起病的,常伴基底节区梗死灶;一种为隐匿起病的,伴有 DWML^[11]。Zijlmans 等^[13]研究了 15 例 VP 患者,其中急性起病 4

例,隐匿起病 11 例。急性起病的,至少有一处皮质下深部核团(壳核、丘脑、苍白球、尾状核)梗死,隐匿起病者有 DWML,仅有 2 例隐匿起病者在深部灰质核团有梗死灶。然而,两组除了起病形式外,没有其他区别。后续研究中,Zijlmans 等^[2]进一步研究发现,17 例 VP 患者,4 例在丘脑、苍白球外侧部、壳核及内囊和尾状核的腔隙性梗死后,出现急性或亚急性起病的帕金森综合征。但该特点并非这些患者所特有,因为在 13 例隐匿起病的 VP 中也有 7 例出现基底节区或丘脑的腔隙性梗死。Chang 等^[14]研究 11 例 VP 患者,5 例在脑卒中后立即出现帕金森症状,其中 3 例为基底节区腔隙性梗死,症状自发缓解;1 例为大面积额叶梗死,病人临床症状没有进展;1 例为侧脑室周围白质病变,症状逐渐进展。另有 4 例侧脑室周围损害的患者呈现慢性进展性病程。

DWML 和腔隙性梗死常常合并出现,急性起病和隐匿起病,两者之间不容易区别。总体来说,大部分 VP 呈现隐匿起病,双侧对称,慢性进展性病程或者很少见的阶梯式发展病程。甚至,单侧起病逐渐进展为双侧^[15]。

2.2 姿势和步态

VP 有时很难和姿势和步态障碍(postural instability and gait difficulty, PIGD)型帕金森病进行鉴别^[16]。PIGD 型帕金森病表现为窄基底步态,左旋多巴能改善其运动迟缓和肌强直,而 VP 表现为基底宽、上肢容易受累、容易合并认知功能损害。如体格检查发现下肢为主的体征,同时在基底节区出现缺血性影像特点,应考虑 VP 的可能性,但目前缺乏统一的诊断标准^[17]。

VP 早期容易出现 PIGD。步态障碍为首发症状者,VP 占 90%,而 PD 仅占 7%^[1]。VP 的步态含有共济失调成分,宽基底,步速缓慢、步距短小,且步距差异很大,在起步和转身时尤为明显(起步、转身困难),进一步发展会出现拖曳步态^[16]。在 VP 中可见到冻结步态,没有慌张步态。和 PD 相比,至少早期 VP 的姿势是直立的,很少有膝、髋关节屈曲。一般情况下,VP 的上臂联动减少,亦偶见联动幅度大者。个别患者无法开步,脚如黏在地上,被称为“黏滞步态”。

VP 进一步发展,姿势不稳和摔倒成为其主要问题^[1]。患者不能行走或者自行站立,进而出现躯干共济失调。若让其单独转头有困难,需要头、颈、肩

膀同时转向一侧。床上姿势调整也存在困难^[18]。

2.3 其他临床特点

VP 患者上肢帕金森样症状较下肢轻,上肢 UPDRS-III 评分明显低于下肢^[15]。除了有帕金森样症状外,还可以合并有如吞咽困难、构音障碍等假性球麻痹症状^[3]。可以有上运动神经元和锥体束损害体征,如腱反射活跃、肌强直、Babinski 征^[19]。在早期 PD 即可出现嗅觉功能减退,而 VP 的嗅觉功能一般保留^[20]。

2.4 影像学表现

VP 患者行头颅影像学检查出于两个目的:一是排除其他原因引起的帕金森综合征,包括变性类疾病和其他继发性帕金森病;二是提供支持 VP 临床诊断的缺血性损害^[3]。头颅 MRI 比 CT 能更清楚显示缺血性病灶,显示的病灶数目更多。但头颅 MRI/CT 为临床诊断提供证据,非确诊标准。因为在 MRI/CT 上,VP 没有特异性表现。和 PD、正常人相比,VP 患者可出现多灶性梗死和 DWML^[13]。而 DWML 也可在没有帕金森综合征的卒中病人及血管性痴呆,有吸烟、高血压者中出现^[21]。多巴胺转运体核素显像(DAT-SPECT)能够显示纹状体多巴胺能神经元末梢突触前膜多巴胺转运体的功能。因此,多巴胺转运体显像能够鉴别出帕金森综合征是否存在突触前膜多巴胺转运体减少^[22]。DAT-SPECT 可极其敏感地发现 PD 患者突触前膜多巴胺转运体的减少,如果 DAT-SPECT 是正常的,则能够排除 PD 的诊断^[23]。和正常对照相比,VP 患者壳核放射性核素摄取减少。因此,VP 患者尾状核/壳核放射性核素摄取比率明显升高^[24]。DAT-SPECT 用于鉴别 VP 和 PD 的理论基础为,PD 是不对称性疾病,黑质向纹状体运动的投射不对称性减少。而 VP 在大部分病人中是弥漫性对称性损害。大多数 VP 病人,两侧纹状体的 DAT 不对称指数与 PD 相比是降低的^[25]。而一些急性卒中或者单侧病灶的 VP 患者,可能显示纹状体双侧不对称摄取。黑质经颅超声检查(transcranial colour coded sonography, TCCS)能够帮助鉴别 VP 和 PD,PD 黑质区域表现为异常高回声。但 TCCS 存在技术上缺陷(如缺少颅缝透声窗),且 TCCS 检查高度依赖检查者的水平^[26]。

3 诊断和治疗

Zijlmans 等^[2]基于临床病理学证据首先提出了 VP 的诊断标准,但尚待进一步验证。很可能 VP 的诊断标准为:一是具备帕金森样症状存在运动迟

缓,至少有下列之一,静止性震颤、肌强直、姿势不稳;二为存在脑血管疾病证据头颅影像学发现脑血管疾病证据或者有脑卒中的局灶缺损症状和体征;三是帕金森样症状和脑血管疾病的相关性:①急性或亚急性起病,梗死部位能够使基底节区运动输出增加(如苍白球外侧部或黑质致密部)或者丘脑皮层通路输出减少(如丘脑的腹后外侧核,额叶大面积梗死)。在脑卒中 1 年内,梗死对侧出现运动减少、肌强直、步态障碍等帕金森样症状。②隐匿性起病伴有皮质下白质弥漫性损害,双侧对称症状,早期出现拖曳步态或者早期出现认知功能减退。

治疗上,左旋多巴是治疗 VP 唯一公认的药物。VP 对左旋多巴的反应不如 PD,VP 对左旋多巴的反应,为 20%~40%,左旋多巴对一些病人无效^[27]。尽管如此,所有 VP 患者都应试验性应用左旋多巴治疗。应用左旋多巴达到 1000 mg/d,3 个月,如果症状没有改善,则说明左旋多巴没有疗效或疗效不佳。对左旋多巴反应良好的病人,药物维持时间明显少于 PD。1~2 年后,左旋多巴治疗多不获益。病理上 PD 主要是黑质多巴胺神经元的丢失,而纹状体和基底节区其他部位的结构是相对正常的。而 VP 黑质神经元损害较少,纹状体或基底节区通路受到损害多,使基底节输出增多,皮质受到过度抑制。VP 的病理损害部位影响左旋多巴疗效。VP 患者中,在黑质纹状体通路上或附近的病变对左旋多巴的反应比皮质下白质病变好。因为,前者黑质纹状体通路损害,外来的多巴胺能够被正常的黑质或纹状体神经元摄取,并储存起来,发挥一定的作用^[28]。弥漫性白质损害的病人,基底节和皮质之间联系通路明显中断,药效较差。基底节损害的病人出现^[1231]FP-CIT DAT-SPECT 摄取减少,因此 DAT-SPECT 能够指导 VP 的治疗^[22]。

由于缺血性脑血管病是 VP 形成的病因,因此为了防止疾病的进一步发展,脑血管疾病二级预防必须启动,尽管,这些治疗不能减轻和治疗患者已出现的症状^[29]。

4 总结和展望

VP 作为另一种类型的帕金森综合征已得到认可。临床上,VP 最重要的是和 PD 的鉴别。VP 的研究虽取得一定进展,然而,VP 的病理生理学机制还不清楚,诊断标准尚未统一。因此,还需要进一步研究临床-影像-病理之间联系等,进而对 VP 的治疗提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Thompson PD , Marsden CD . Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger ' s disease . *Mov Disord* , 1987 , 2 (1) : 1-8 .
- [2] Zijlmans JC , Daniel SE , Hughes AJ , et al . Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism , including clinical criteria for diagnosis . *Mov Disord* , 2004 , 19 (6) : 630-640 .
- [3] Gupta D , Kuruville A . Vascular parkinsonism: what makes it different? *Postgrad Med J* , 2011 , 87 (1034) : 829-836 .
- [4] Murrow RW , Schweiger GD , Kepes JJ , et al . Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation . *Neurology* , 1990 , 40 (6) : 897-900 .
- [5] Peralta C , Werner P , Holl B , et al . Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort . *J Neural Transm* , 2004 , 111 (10-11) : 1473-1483 .
- [6] DeLong MR , Wichmann T . Circuits and circuit disorders of the basal ganglia . *Arch Neurol* , 2007 , 64 (1) : 20-24 .
- [7] Glass PG , Lees AJ , Baccalar A , et al . The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2012 , 83 (10) : 1027-1029 .
- [8] Kalra S , Grosset DG , Benamer HT . Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson ' s disease: a systematic review . *Mov Disord* , 2010 , 25 (2) : 149-156 .
- [9] Antonini A , Vitale C , Barone P , et al . The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: The VADO study . *Parkinsonism Relat Disord* , 2012 , 18 (6) : 775-780 .
- [10] Demirkiran M , Bozdemir H , Sarica Y . Vascular parkinsonism: a distinct , heterogeneous clinical entity . *Acta Neurol Scand* , 2001 , 104 (2) : 63-67 .
- [11] Rampello L , Alvano A , Battaglia G , et al . Different clinical and evolutionary patterns in late idiopathic and vascular parkinsonism . *J Neurol* , 2005 , 252 (9) : 1045-1049 .
- [12] Winikates J , Jankovic J . Clinical correlates of vascular parkinsonism . *Arch Neurol* , 1999 , 56 (1) : 98-102 .
- [13] Zijlmans JC , Thijssen HO , Vogels OJ , et al . MRI in patients with suspected vascular parkinsonism . *Neurology* , 1995 , 45 (12) : 2183-2188 .
- [14] Chang CM , Yu YL , Ng HK , et al . Vascular pseudoparkinsonism . *Acta Neurol Scand* , 1992 , 86 (6) : 588-592 .
- [15] Szirmai I . Vascular or " lower body Parkinsonism " : rise and fall of a diagnosis . *Ideggyogy Sz* , 2011 , 64 (11-12) : 385-393 .
- [16] Pokhabov DV , Abramov VG , Nesterova Iu V . Rehabilitation of gait disorders in patients with Parkinson ' s disease and vascular parkinsonism . *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* , 2009 , 109 (2) : 20-25 .
- [17] Mehanna R , Jankovic J . Movement disorders in cerebrovascular disease . *Lancet Neurol* , 2013 , 12 (6) : 597-608 .
- [18] van Zagten M , Lodder J , Kessels F . Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions . *Mov Disord* , 1998 , 13 (1) : 89-95 .
- [19] Okuda B , Kawabata K , Tachibana H , et al . Primitive reflexes distinguish vascular parkinsonism from Parkinson ' s disease . *Clin Neurol Neurosurg* , 2008 , 110 (6) : 562-565 .
- [20] Katzenschlager R , Zijlmans J , Evans A , et al . Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson ' s disease . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2004 , 75 (12) : 1749-1752 .
- [21] Appel J , Potter E , Bhatia N , et al . Association of white matter hyperintensity measurements on brain MR imaging with cognitive status , medial temporal atrophy , and cardiovascular risk factors . *AJNR Am J Neuroradiol* , 2009 , 30 (10) : 1870-1876 .
- [22] Benitez-Rivero S , Marin-Oyaga VA , Garcia-Solis D , et al . Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson ' s disease . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2013 , 84 (2) : 122-129 .
- [23] Kagi G , Bhatia KP , Tolosa E . The role of DAT-SPECT in movement disorders . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2010 , 81 (1) : 5-12 .
- [24] Zijlmans JC . The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism . *Neuroimaging Clin N Am* , 2010 , 20 (1) : 69-76 .
- [25] Contrafatto D , Mostile G , Nicoletti A , et al . [(123) I] FP-CIT-SPECT asymmetry index to differentiate Parkinson ' s disease from vascular parkinsonism . *Acta Neurol Scand* , 2012 , 126 (1) : 12-16 .
- [26] Tsai CF , Wu RM , Huang YW , et al . Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson ' s disease and vascular parkinsonism . *J Neurol* , 2007 , 254 (4) : 501-507 .
- [27] Constantinescu R , Richard I , Kurlan R . Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature . *Mov Disord* , 2007 , 22 (15) : 2141-2148 .
- [28] Zijlmans JC , Katzenschlager R , Daniel SE , et al . The L-dopa response in vascular parkinsonism . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2004 , 75 (4) : 545-547 .
- [29] Furie KL , Kasner SE , Adams RJ , et al . Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association / american stroke association . *Stroke* , 2011 , 42 (1) : 227-276 .