

- gener Dis, 2014, 2014: 938530.
- [19] Parsons MP, Kang R, Buren C, et al. Bidirectional control of postsynaptic density-95 (PSD-95) clustering by Huntingtin. J Biol Chem, 2014, 289(6): 3518-3528.
- [20] Fan J, Gladding CM, Wang L, et al. P38 MAPK is involved in enhanced NMDA receptor-dependent excitotoxicity in YAC transgenic mouse model of Huntington disease. Neurobiol Dis, 2012, 45(3): 999-1009.
- [21] Chen T, Yang YF, Luo P, et al. Homer1 knockdown protects dopamine neurons through regulating calcium homeostasis in an in vitro model of Parkinson's disease. Cell Signal, 2013, 25(12): 2863-2870.
- [22] Hu W, Guan LS, Dang XB, et al. Small-molecule inhibitors at the PSD-95/nNOS interface attenuate MPP+ - induced neuronal injury through Sirt3 mediated inhibition of mitochondrial dysfunction. Neurochem Int, 2014, 79: 57-64.

磁共振功能成像技术在帕金森病诊断及鉴别诊断中应用进展

赵然 综述 卢宏 审校

郑州大学第一附属医院神经内科 河南省郑州市 450052

摘要: 帕金森病(PD)的早期诊断一直是困扰神经内科医生,尤其是PD研究者的难题。多年来,国内外学者一直致力于寻找PD早期诊断的标志物。近年来,随着磁共振技术,特别是磁共振功能成像技术的广泛应用及不断发展,为我们研究PD脑内形态变化、生化改变及协助临床诊断提供了有效的工具。目前,国内外学者运用各种磁共振功能成像技术对PD进行了一系列研究,取得了一定的成果,该文就磁共振功能成像技术在PD诊断及鉴别诊断中应用进展作一综述。

关键词: 帕金森病; 磁共振功能成像技术; 诊断; 鉴别诊断

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病,临床上以黑质多巴胺能神经元大量变性丢失所导致的静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍等锥体外系症状为主要特征。PD发展缓慢,对多巴胺制剂反应良好,若能得到早期诊断和治疗,多数患者在发病数年内仍能维持较好的生活质量,早期诊断对改善患者的生活质量有重大意义。随着人口老龄化的加剧,我国PD患者不断增多,且在临床工作中需与多种疾病相鉴别,如何进行早期诊断,并适时对其干预治疗一直是临床工作的难点。

PD的诊断主要依靠病史、症状、体征及对左旋多巴良好的药物反应,缺乏特异性的影像学表现。近年来,随着磁共振技术,特别是功能成像技术的发展,为PD的诊断及鉴别诊断提供了新的线索。目前用于PD研究的磁共振功能成像技术包括磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)、扩

散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)及血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)等。这些技术的应用为我们提供了微观结构、功能及代谢方面的信息,可在一定程度上进行量化分析,弥补了传统成像的不足。

1 各种磁共振功能成像技术在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

1.1 常规磁共振成像在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

PD患者在常规MRI上无特征性改变,临床上主要用于与其它疾病的鉴别诊断,如排除有明显病变引起的继发性帕金森综合征。此外,帕金森叠加综合征,如多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)患者发展至一定阶段在常规MRI上可见脑干

收稿日期: 2015-10-27; 修回日期: 2016-01-22

作者简介: 赵然(1989-),女,硕士,主要从事帕金森病研究。

通讯作者: 卢宏(1965-),女,汉族,教授,博士,主要从事脑血管病、帕金森病及神经免疫疾病研究。E-mail: luhong81@yeah.net。

和小脑萎缩、第四脑室扩大、桥(前)池增宽,可借此与PD相鉴别。

1.2 磁敏感加权成像(SWI)在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

PD的主要病理改变是黑质-纹状体多巴胺能神经元大量变性丢失,机制仍不清楚,目前认为可能与铁代谢异常有关,铁离子可作为供体诱导氧化应激,产生的羟自由基具有高度毒性和活性,使蛋白质和DNA变性、脂质过氧化,从而导致神经元的凋亡。SWI是一种利用组织间铁含量不同所致的磁化率差异成像的序列,对铁极其敏感,其图像对脑内小的解剖结构有着良好的分辨力,可以较清晰地显示铁异常沉积部位的信号改变^[1]。

已有的研究主要集中在采用高场强SWI对符合条件的研究对象进行黑质标准化体积及黑质-纹状体相关核团相位值的测量,旨在探讨SWI对早期诊断PD的价值。张慧萍等^[1]发现PD黑质体积较健康对照组明显缩小,黑质相位值较对照组明显降低,且二者均与Hoehn-Yahr分级呈负相关。Zhang等^[2]也发现PD黑质铁含量明显增高,而其他相关感兴趣区铁含量增高并不明显,提示黑质为最主要的病变区。目前国外的研究热点集中在黑质的亚分类,把黑质的致密带通过特殊的免疫组化染色亚分类为黑质基质及5个不同的黑质小体,其中最大的为黑质小体-1,几乎所有PD患者均受影响^[3]。Schwarz等^[3]发现应用高分辨率3T SWI在健康人中可以看到黑质小体-1,即在黑质背外侧出现的“燕尾征”,而PD患者在黑质背外侧缺乏“燕尾征”,在回顾性及前瞻性研究中,据此诊断PD的准确性均可达90%以上。

伴发于其他神经变性疾病的帕金森综合征虽各具特点,但在疾病早期仅通过病史、症状、体征很难与PD相鉴别。在Schwarz等^[3]研究的基础上,Reiter等^[4]发现MSA及进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)黑质背外侧也缺乏“燕尾征”。Meijer等^[5]依据壳核背侧的信号强度(signal intensity, SI)来区分PD和帕金森叠加综合征,0级低信号($SI > 200$)、1级低信号($150 < SI \leq 200$)均为PD患者,2级低信号($75 < SI \leq 150$)为路易体痴呆(dementia with lewy bodies, DLB)患者,3级低信号($SI \leq 75$)为MSA-P患者。Wang等^[6]发现MAS-P较PD在丘脑枕部也具有更多的铁沉积。

由于SWI对脑内解剖结构具有较高的分辨力,

随着研究的不断深入,关注的焦点也不断细微化,如“燕尾征”的发现,这将会是以后的研究方向与趋势,即寻找PD患者在更细小的解剖结构上的异常表现。

1.3 扩散张量成像(DTI)在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

DTI是利用组织内水分子扩散运动存在的各向异性来显示脑白质纤维束的走行及其完整性的序列,多用扩散各向异性(fractional anisotropy, FA)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)等进行量化,正常脑组织内白质纤维的FA值较大,当其结构受到损伤时,FA值就会降低^[7,8],MD值与之相反。王书健等^[8]发现早期PD与中晚期PD黑质FA值之间的差异具有统计学意义。Yoshikawa等^[9]发现PD黑质旁FA值明显下降,进展期PD皮质下FA值较健康对照组明显下降,这与Braak提出的PD发病的六个病理阶段具有一定的一致性。Kim等^[10]发现PD较健康对照组在白质及深部灰质区域具有更高的MD值。Prodoehl等^[11]发现应用DTI对基底节及小脑进行分析可准确的鉴别PD、非典型帕金森症、原发性震颤及健康人。Boelmans等^[12]发现与PD相比,皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)在胼胝体的FA值显著降低,MD值显著升高。Nair等^[13]则将常规MRI与DTI结合起来,运用小脑中脚平均宽度、脑桥的前后径及小脑中脚平均FA值制作出了“决策树”,阈值分别是14.6 mm、21.8 mm和0.55,其敏感性为92%,特异性为96%,据此可将13例MSA中的12例准确地鉴别出来。

1.4 扩散加权成像(DWI)在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

DWI是通过测量病理状态下水分子布朗运动的特征、采用回波平面成像技术的一种序列,应用表观弥散系数(rADC)来定量描述水分子弥散运动情况,中枢神经系统变性疾病导致神经元的丢失及胶质增生,rADC值随之增高^[7]。有研究表明与PD相比,在壳核、小脑中脚等病理改变区域,MSA的ADC值较FA值具有更高的价值^[13],如Cnyrim等^[14]发现MAS-P患者在内囊前脚、放射冠前部及壳核后部周围白质的ADC值明显降低,具有较大的诊断价值,而FA值无明显意义。王瑛等^[15]发现PD双侧丘脑、基底节区的ADC值在各组之间、病变双侧之间和健康对照组之间无明显差异,但随着

病情级别的增加,ADC值呈增高趋势。Hess等^[16]发现在丘脑运动区PSP患者组ADC值高于PD组和健康对照组。

1.5 磁共振波谱分析(MRS)在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

MRS是利用磁共振技术和化学移位作用对体内的组织化学成分进行分析,以波谱的形式表示,可提供病变组织的代谢功能及生化方面的信息。最常采用的是质子MRS(¹H-MRS)检查,其中N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)是最常用的三种代谢产物,对病变的定性可提供一定的帮助。NAA主要存在于神经元及其轴突内,其含量下降常提示神经元的丢失和破坏,Cho主要存在于细胞膜,其增高常提示神经胶质增生,Cr是细胞能量代谢产物,较稳定,常作为内参照^[17]。骆甜甜等^[17]的研究显示PD组症状不对称患者病侧豆状核NAA/Cr值较病重侧及对照组显著减少,Cho/Cr、NAA/Cho值双侧比较无统计学意义;PD组病重侧NAA/Cr值及双侧Cho/Cr、NAA/Cho值与健康对照组比较无统计学意义;PD组服用多巴胺类药物患者豆状核NAA/Cr、Cho/Cr、NAA/Cho值与首次诊断未治疗患者比较差异无统计学意义。Zhou等^[18]发现PD与健康对照组、PD病重侧与病轻侧、早期PD与晚期PD黑质NAA/Cr、NAA/Cho、NAA/(Cho+Cr)值差异均具有统计学意义。

1.6 血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)在PD诊断及鉴别诊断中应用进展

目前,BOLD-fMRI是一个快速发展的全新领域,临床应用较少,它依据神经元活动时局部组织供氧量及耗氧量发生变化,即血液氧合水平发生变化,从而引起磁场性质变化而成像,该技术以内源性血红蛋白作为对比剂,具有较高的时间及空间分辨率^[19],可将大脑皮质功能及各种环路的变化与运动、情绪等对应起来进行分析,如Lewis等^[20]使受试者进行单手指节律按压运动,进而实时获取BOLD-fMRI图像,结果显示以肌强直为主的PD组、以震颤为主的PD组与健康对照组相比,小脑-丘脑-皮质环路和纹状体-丘脑-皮质环路的兴奋性均明显增高。BOLD-fMRI可以从影像学上证实传统中枢存在的具体区域,这将为疾病的诊断、治疗及预后提供巨大的帮助,但由于一些原因其临床应用受到了限制,随着技术的不断发展,它必将在医学影像和疾病的诊断中发挥越来越重要的作用。

2 小结

综上所述,虽然PD磁共振成像技术研究取得了一些成果,但仍缺乏特征性的表现。目前,国外学者在以往研究的基础上试图应用统计学的知识在具有差异的参数中设置出阈值,并依此来区分PD、帕金森叠加综合征及健康人,这可能是以后研究的方向与热点,但由于纳入患者人数有限,结果的可靠性有待于进一步验证。“燕尾征”的发现也提示我们需要在更微观的结构中寻找PD患者特征性的表现。由于不同的磁共振成像技术只提供了单一形式组织改变的信息,应用多种模式的磁共振成像技术相互补充、综合分析可能是最有价值的提高PD诊断准确性的方法^[4,21],尤其是在疾病的早期阶段。

参 考 文 献

- [1] 张慧萍,陆强彬,杨江胜,等. 帕金森患者黑质体积及铁沉积的磁敏感加权成像研究. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(9): 827-828.
- [2] Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. Brain Res, 2010, 1330: 124-130.
- [3] Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome-A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T. PLoS ONE, 2014, 9(4): e93814.
- [4] Reiter E, Mueller C, Pinter B, et al. Dorsolateral Nigral Hyperintensity on 3.0T Susceptibility-Weighted Imaging in Neurodegenerative Parkinsonism. Mov Disord, 2015, 30(8): 1068-1076.
- [5] Meijer FJA, van Rumund A, Fasen BACM, et al. Susceptibility-Weighted Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of 3T Brain MRI in the Work-Up of Parkinsonism. Am J Neuroradiol, 2015, 36(3): 454-460.
- [6] Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different Iron-Deposition Patterns of Multiple System Atrophy with Predominant Parkinsonism and Idiopathic Parkinson Diseases Demonstrated by Phase-Corrected Susceptibility-Weighted Imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(2): 266-273.
- [7] 祁萌萌,杜冉,赵莘瑜. 功能磁共振在原发性帕金森病及多系统萎缩诊断和鉴别诊断中的应用研究. 中国实用医刊, 2014, 41(11): 89-91.
- [8] 王书健,邓克学,郑春生,等. DTI观察帕金森病患者黑质纹状体改变应用研究. 中国中西医结合影像学杂志, 2014, 12(6): 567-571.

- [9] Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. Early pathological changes in the Parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MR. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 75(3): 481-484.
- [10] Kim HJ, Kim SJ, Kim HS, et al. Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2013, 550: 64-68.
- [11] Prodoehl J, Li H, Planetta PJ, et al. Diffusion Tensor Imaging of Parkinson's Disease, Atypical Parkinsonism, and Essential Tremor. *Mov Disord*, 2013, 28(13): 1816-1822.
- [12] Boelmans K, Bodammer NC, Suchorska B, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum differentiates corticobasal syndrome from Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Dis*, 2010, 16(8): 498-502.
- [13] Nair SR, Tan LK, Ramli NM, et al. A decision tree for differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease using 3-T MR imaging. *Eur Radiol*, 2013, 23(6): 1459-1466.
- [14] Cnyrim CD, Kupsch A, Ebersbach G, et al. Diffusion Tensor Imaging in Idiopathic Parkinson's Disease and Multisystem Atrophy (Parkinsonian Type). *Neurodegener Dis*, 2014, 13(1): 1-8.
- [15] 王琿,唐荣华,马育林,等. 磁共振扩散张量成像对早期帕金森病的诊断价值. *岭南急诊医学杂志*, 2014, 19(6): 472-474.
- [16] Hess CP, Christine CW, Apple AC, et al. Changes in the Thalamus in Atypical Parkinsonism Detected Using Shape Analysis and Diffusion Tensor Imaging. *Am J Neuroradiol*, 2014, 35(5): 897-903.
- [17] 骆甜甜,王进,李向荣,等. 质子磁共振波谱在帕金森病诊治中应用价值的研究. *微创医学*, 2014, 9(4): 428-437.
- [18] Zhou B, Yuan F, He Z, et al. Application of proton magnetic resonance spectroscopy on substantia nigra metabolites in Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behav*, 2014, 8(1): 97-101.
- [19] 孙艳冬,齐晓飞,李春阳. 帕金森病的影像学检查诊断进展. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(7): 8-12.
- [20] Lewis MM, Du G, Sen S, et al. Differential involvement of striato and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor and akinetic/rigid predominant Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2011, 177: 230-239.
- [21] 李二凤. 帕金森病大脑微结构的弥散张量成像研究进展. *国际神经病学与神经外科学杂志*, 2013, 40(1): 82-86.

偏头痛的性别差异

李婴婴 综述 陈春富 审校

山东大学附属省立医院神经内科,山东省济南市 250021

摘要: 女性偏头痛患病率约为男性的2~4倍,而且其头痛发作更频繁、更持久、更严重,且更容易向慢性偏头痛转化。但是存在这些差异的机制尚不清楚。本文通过文献复习,从偏头痛临床表现(头痛症状、慢性转化、治疗及治疗反应、头痛相关致残性、共存疾患)及发病机制(性激素影响、遗传因素、脑结构和功能异常、其他因素)方面探讨偏头痛性别差异,以便更好地理解偏头痛女性占优势的机制,为以后的偏头痛研究及治疗提供帮助。

关键词: 偏头痛; 性别差异; 临床表现; 发病机制

2008年Stewart等^[1]研究发现,女性偏头痛患病率明显高于男性,约为2~4倍,而且其偏头痛发作更频繁,更持久,更严重,更容易向慢性偏头痛转化,但是上述差异的机制尚不清楚。本文通过

文献复习,从偏头痛临床表现及发病机制方面探讨偏头痛性别差异,以便更好地理解偏头痛女性占优势的机制,为以后的偏头痛研究及治疗提供帮助。

收稿日期:2015-08-10;修回日期:2016-01-06

作者简介:李婴婴(1989-),硕士研究生,主要从事头痛的临床研究。

通讯作者:陈春富(1963-),教授,博士生导师,主要从事头痛的基础与临床研究。E-mail: chencf301@163.com。