

帕金森病研究进展

冯涛^{1,2,3}, 马凌燕^{1,2}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心, 北京 100050
2. 北京脑重大疾病研究院, 北京 100069
3. 首都医科大学附属北京天坛医院国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100050

摘要 帕金森病(PD)是常见的神经系统变性疾病,典型的PD病理表现为脑中黑质多巴胺神经元退行性变和路易小体沉积,但这些改变不能完全解释PD产生的临床症状,目前PD的发病原因及机制尚不明确,尚未建立系统的早期诊断及保护治疗方式。随着诊断及治疗技术的提高,生物学标记物、脑网络及神经调控等有望为PD早期诊断、机制探索及个体化治疗提供基础。本文综述了PD在生物学标记物、脑网络研究及神经调控治疗领域的研究进展。

关键词 帕金森病;生物学标记物;脑网络;神经调控

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统变性疾病,以运动迟缓、震颤、强直、步态姿势异常等运动症状和嗅觉减退、抑郁、便秘等非运动症状为主要临床表现。PD的发病率与人口老龄化密切相关,随着中国人口老龄化的加剧,PD发病率也有升高,目前中国65岁以上老年人的PD患病率约为1.7%,PD发病率的增加给社会和经济都带来严重危害,越来越受到各方关注。目前,PD发病原因及机制尚不明确,其典型的病理表现为脑中黑质多巴胺神经元退行性变和路易小体沉积,但这种病理表现无法解释PD发病时产生的运动和非运动症状。

随着诊断及治疗技术的提高,帕金森病在发病机制、诊断及治疗方面取得较大进展,特别是在生物学标记物、脑网络及神经调控等方面。本文主要综述了PD领域以上3个方面的研究进展。

1 帕金森病生物学标记物

1.1 体液标记物

体液生物标志物是近年来PD研究的重要方向,目的在于为PD及相关疾病提供客观、灵敏的诊断方法。

脑脊液作为直接反应脑组织病理状态的体液,成为潜在PD分子标志物的重要来源。目前,已经发现数个潜在生物标志物蛋白,如p- α -synuclein、tau、p-tau蛋白等^[1]。随着研究深入至miRNA水平,人们发现脑脊液中miR-24和miR-205可

作为区分PD与正常健康者分子标志物,而miR-24和miR-148b与小脑共济失调症状相关,它们可能参与多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)小脑型的发病过程^[2]。与此同时,随着检测脑脊液 α -synuclein技术灵敏性、特异性不断提高,目前通过蛋白质错误折叠循环放大技术可高度灵敏检测出脑脊液发生错误折叠的 α -synuclein蛋白,为疾病诊断提供了新的技术支撑。

由于脑脊液采集的有创性和潜在风险,目前还不能被病人或研究人群,特别是发病前人群广泛接受,其应用的普遍性受到了限制。章京等^[3]采用脑源性外泌体捕获分析技术,从血液中发现与PD诊断相关的潜在生物标志物,如血浆外泌体中 α -synuclein和tau蛋白等。此外,PD患者的血尿酸水平下降,对抗氧化应激能力下降。

针对更易获得、对人体的损害更小的外周体液(唾液)中寻找新的分子生物标志物是近期研究关注重点。PD患者唾液分泌量减少,也是PD自主神经功能障碍表现。与正常对照组相比,PD患者唾液中 α -synuclein含量下降,而DJ-1蛋白含量增加^[4]。

尿液也属于易获得的外周体液之一,既往研究采用外泌体技术检测PD与对照组尿液中LRRK2、 α -synuclein和DJ-1水平,发现PD患者尿液样本中存在LRRK2、DJ-1,并且两者与性别有相关性。在PD男性患者中,DI-1水平明显升高并随年龄增长而增加。

收稿日期:2016-12-12 修回日期:2017-01-13

基金项目:国家自然科学基金项目(81571226);北京市科技计划专项(Z151100003915117);北京市科技计划项目(Z151100003915150)

作者简介:冯涛,主任医师,研究方向为神经变性疾病,电子信箱:happyft@sina.com

引用格式:冯涛,马凌燕. 帕金森病研究进展[J]. 科技导报, 2017, 35(4): 45-48; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.04.007

1.2 组织学标记物

1.2.1 唾液腺

研究发现,PD患者常伴有口干、唾液分泌减少等非运动症状,可能是 α -synuclein病理性损害支配唾液腺自主神经的表现之一。

Del等^[9]对经病理证实的9例PD患者、2例多系统萎缩患者及19例健康对照者的下颌下腺体组织进行 α -synuclein染色,发现所有PD患者下颌下腺中存在路易体,多系统萎缩患者及健康对照者没有发现。该结果引起了研究者对唾液腺活检作为PD生物学标志物的广泛探索。

Cersosimo等^[6]对3例PD患者进行了唇唾液腺活检,发现2例PD患者活检标本出现 α -synuclein免疫阳性反应,并指出 α -synuclein沉积于支配唾液腺体的自主神经纤维内,提示了唾液腺活检成为PD生物学标记物的可能。据目前统计,PD患者唾液腺中 α -synuclein的检出率在66%~100%,特异度为100%,但这些结果都是从小样本研究中获得的。

唾液腺体活检对患者创伤性较大,不适合临床推广。有研究者试图用针芯穿刺获取患者的下颌下腺标本,该取样方法创伤相对较小,同时亦有较高的阳性率,为临床应用提供了依据。

1.2.2 皮肤

PD患者常出现皮肤出汗过多或过少的情况,以往多认为是应用PD药物所致的副作用,包括左旋多巴所致的排汗增多以及抗胆碱药物所致的排汗减少。然而近年有研究发现,PD本身的自主神经功能障碍可引起汗液分泌异常。

皮肤活检是临床常用的检测手段之一,其操作方法成熟,创伤性相对较小,易于在临床推广。研究显示,皮肤活检 α -synuclein具有较高的阳性率^[7],部分与周围神经病变存在相关性^[8]。由于不同活检部位和取材方法的差异性,PD患者皮肤中磷酸化 α -synuclein的检出率为0~100%不等。

综上,皮肤中 α -synuclein聚集有可能作为PD诊断的生物学标记物,但需要进一步探索活检部位、取材方法和染色方法等以提高敏感性。

2 PD脑网络研究进展

经典的PD病理生理认为,黑质多巴胺神经元缺失和纹状体功能异常可能导致PD患者运动迟缓,但难以解释步态姿势异常、震颤、认知下降的神经基础。以下就PD步态姿势异常、震颤及额叶执行功能障碍讨论目前脑网络研究进展。

2.1 震颤的脑网络研究进展

肌电图与静息态功能磁共振偶联的研究中发现,震颤的振幅与小脑-丘脑-皮层的异常活动有关,而震颤的起始与纹状体-小脑-皮层环路功能相关。此外震颤为主型PD患者基底节与小脑-丘脑-皮质环路之间的联系增多。由此研究者提出:基底节的活动触发了小脑-丘脑-皮质环路,因此,基底节-丘脑-皮层环路与震颤始动有关(类似于灯的开关),而小

脑-丘脑-皮层环路与震颤的幅度有关(类似于调光器),由此提出PD震颤的“双开关模型”^[9]。此外,葡萄糖代谢正电子发射断层成像(PET)研究发现,PD震颤与小脑齿状核、M1区高代谢有关,由此提出“帕金森病震颤相关脑代谢网络”,并在其他PD患者中得到验证,认为小脑-丘脑-皮层环路可能与PD震颤有关^[10]。Chen等^[11]的静息态功能磁共振研究发现,震颤为主型PD患者小脑后叶第VIII小叶自发神经活动较正常对照升高,而步态姿势异常为主型PD患者小脑后叶第VIII小叶自发神经活动较正常对照下降,提示小脑功能活动增高可能与PD震颤有关。

2.2 步态姿势异常的脑网络研究进展

生理状态下,脊髓通过整合感觉反馈和小脑、基底节、大脑皮层的信息来产生节律性步态。丘脑底核(STN)与苍白球内侧核(GPi)病理性神经活动增高是PD纹状体-丘脑-基底节环路的特征之一。灵长动物中脑移动运动相关脑区如脚桥核(PPN)的传入纤维80%接受Gpi神经传入^[12]。因此,理论上Gpi功能增强,通过抑制性神经突触传递可能引起PPN功能继发减弱,进而干扰下游脊髓步态产生中枢。小脑和皮层功能异常也可能通过抑制中脑相关脑区及其下游脊髓步态中枢,引起PD步态障碍。通过亚型比较研究发现,步态姿势异常为主型与震颤为主型以及正常对照相比,小脑、壳核自发神经活动更低,而震颤为主型PD小脑自发神经活动增强,提示PD患者步态姿势异常可能与小脑、基底节区自发神经活动下降有关。

2.3 PD额叶执行功能障碍的脑网络研究进展

基底节-前额叶皮层形成的神经环路可能是PD认知功能减退的神经基础之一。前额叶皮层受累可引起注意力、任务准备、任务自动化等多种执行功能障碍。功能影像学研究发现,PD患者执行相关任务时壳核、背外侧前额叶皮层、辅助运动区(SMA)脑灌注降低,同时基底节与背外侧前额叶皮层、皮层运动区(M1, SMA等)功能连接下降。左旋多巴可改善PD内在注意力,以及基底节-前额叶皮层的功能连接^[13]。

背部纹状体多巴胺能系统相对功能不全和腹侧纹状体多巴胺能相对功能亢进可能引起PD冲动行为障碍。STN、基底节-前额叶皮层神经环路的功能及功能连接异常也可能与冲动行为异常有关。

3 神经调控治疗

PD的神经调控治疗方法主要包括经颅磁刺激和脑深部电刺激。

3.1 经颅磁刺激

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一项无痛、无创,操作性强的技术,具有非侵入、穿透颅骨不衰减等特性,为脑功能的临床及实验室研究提出了新途径。目前,临床治疗PD常用的是重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)。

3.1.1 rTMS 治疗帕金森病的机制

rTMS 治疗 PD 的可能机制^[14]有:1) 增加病灶侧的兴奋性;2) 减少有害代偿(如病灶对侧运动皮层的过度兴奋);3) 平衡双侧大脑半球的运动皮层,重建其统一整体性;4) 增加运动系统对常规康复锻炼的反应,易化皮层的运动学习(“addon”治疗);5) 减少剩余功能区的受损。

3.1.2 rTMS 治疗 PD 运动症状

目前指南中仅对双侧 M1 区高频刺激对 PD 改善运动症状有 C 级证据^[15],其他还尚待研究,可能与研究中使用的 rTMS 方案差别较大有关。现有研究多表明,rTMS 可缓解运动症状,短期和长期疗效均高于假刺激组。最新的 Meta 分析显示低频及高频 rTMS 均可改善 PD 患者的运动症状^[16]。

3.1.3 rTMS 治疗 PD 非运动症状

睡眠障碍是 PD 常见的非运动症状,在疾病早期即可出现。TMS 能够增加失眠患者的 I 期、II 期、III 期和 IV 期睡眠慢波的波幅,从而增加睡眠深度,接近于自然睡眠。既往研究证实^[17],顶叶刺激可改善睡眠质量,延长睡眠时间,并减少夜间觉醒的次数;而同样在运动区的刺激则没有显示类似效果。也有多项研究表明高频刺激颞叶有效。

针对帕金森引起的构音障碍,现有研究多认为高频对 PD 治疗有效^[15],但是实验的重复性较差,疗效有待进一步验证。

既往研究显示额叶低频对 PD 引起的痴呆有效^[15],高频刺激左被外侧额叶皮质(DLPFC)无效,但仍须进一步验证。

3.2 脑深部电刺激

脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)技术可明显改善 PD 的运动症状及并发症,是 PD 治疗史上的重要里程碑。

3.2.1 手术时间窗

最新的研究表明,对于 61 岁以下的患者,疾病早期(运动并发症最多 3 年)进行 STN-DBS 治疗较为适宜。对于 70 岁及以上的患者,震颤、中轴症状和药物介导的运动不能在 DBS 术后也可得到明显的改善,同时还可降低左旋多巴的使用量,但需在术前根据有无其他系统疾病以及精神认知情况等做仔细的筛选。

3.2.2 DBS 刺激靶点

比较 STN-DBS 和 GPi-DBS 的 3 年研究发现,STN-DBS 对需要药物“关期”的运动症状可以带来更显著的改善,更多的减少用药,但在认知、情绪及行为并发症方面风险相似。除了既往常用的 STN、GPi 和丘脑腹内侧中间核(Vim)等核团,新的刺激靶点还包括脑桥核和丘系前辐射等。

3.2.2.1 脑桥核/脑桥被盖核

脑桥核(PPN)位于中脑被盖下半腹外侧部,脑桥基底部纵横纤维之间,小脑上脚的十字交叉的后外侧,是与基底节有广泛联系,同时广泛投射到中脑网状结构。目前的研究认为,PPN-DBS 对 STN 和 GPi 刺激效果不佳的中轴症状和步态障碍有着较明显的疗效。PPN-DBS 在 3~12 个月对摔倒显著有效,而在药物开期和关期无显著差别;2 年时仍可显著改善

冻结步态,尤其是在药物关期,但在 4 年时已经没有任何显著获益^[18]。由于目前的研究样本量多较小,各研究结果缺乏一致性、电极在脑桥核中的定位精确性未知、病人的状态有别、症状的评价标准不同以及观察时间不够等因素,尚并不足以将此结论推广至大部分病人。

3.2.2.2 丘系前辐射

丘系前辐射(prelemniscal radiations, Rap1)是一个白质区域,位于内侧丘系的前方、Zic 区域的内侧、红核的外侧和 STN 的后方。Rap1-DBS 对帕金森病人的肢体症状有着长期、显著的改善效果。氟化脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(18F-FDG PET/CT)技术分析表明,在 DBS 对侧的脑代谢没有明显改变,而在同侧脑代谢反而降低,提示 Rap1-DBS 会降低与该区域有解剖纤维联系的脑区的代谢活动,而症状的改善与环路的病理活动减少有关^[19]。

4 结论与展望

现在距离帕金森病首次描述成文发表已经过去了 200 余年,在过去的 200 年中,通过研究者不懈努力,人们对 PD 的认识逐渐加深,治疗方法呈现多样化的趋势。近年来,PD 研究在生物标记物、脑网络及神经调控等领域取得较大进展。目前 PD 诊断仍以临床症状为主,通过生物学标记物,临床医生可以对 PD 患者进行早期诊断及治疗,大大提高患者生活质量。功能磁共振作为脑网络研究的主要工具,为 PD 的机制探索提供了新途径,而神经调控作为临床治疗的重要手段,在 PD 患者药物治疗欠佳、出现并发症时提供强有力的技术支撑,起到“电子药”的作用。但目前由于生物学标记物的敏感性和特异性较低,临床应用受到限制。DBS 手术是目前神经调控主要治疗手段,但 PD 患者临床表现具有异质性,不同亚型刺激位点的选择及模式尚需进一步研究。随着机制探索的深入及新诊疗技术的发展,帕金森病精准医疗时代很快会到来。

参考文献(References)

- [1] Kang J H, Mollenhauer B, Coffey C S, et al. CSF biomarkers associated with disease heterogeneity in early Parkinson's disease: The Parkinson's Progression Markers Initiative study[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 935-949.
- [2] Marques T M, Kuiperij H B, Bruinsma I B, et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016: 1-10.
- [3] Shi M, Liu C, Cook T J, et al. Plasma exosomal α -synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease[J]. *Acta neuropathologica*, 2014, 128(5): 639-650.
- [4] Devic I, Hwang H J, Edgar J S, et al. Salivary α -synuclein and DJ-1: potential biomarkers for Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(7): e178-e178.
- [5] Del Tredici K, Hawkes C H, Ghebremedhin E, et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease[J]. *Acta neuropathologica*, 2010,

- 119(6): 703–713.
- [6] Cersósimo M G, Perandones C, Micheli F E, et al. Alpha-synuclein immunoreactivity in minor salivary gland biopsies of Parkinson's disease patients[J]. *Movement Disorders*, 2011, 26(1): 188–190.
- [7] Wang N, Gibbons C H, Lafo J, et al. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves[J]. *Neurology*, 2013, 81(18): 1604–1610.
- [8] Donadio V, Incensi A, Leta V, et al. Skin nerve α -synuclein deposits a biomarker for idiopathic Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(15): 1362–1369.
- [9] Helmich R C, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: A tale of two circuits?[J]. *Brain*, 2012, 135(11): 3206–3226.
- [10] Mure H, Hirano S, Tang C C, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: Characterization, progression, and treatment effects[J]. *Neuroimage*. 2011, 54(2): 1244–53.
- [11] Chen H M, Wang Z J, Fang J P, et al. Different Patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural Instability/gait difficulty subtypes of Parkinson's disease: A resting-state fMRI Study[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2015, 21(10): 855–866.
- [12] Alam M, Schwabe K, Krauss J K. The pedunculopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation[J]. *Brain*, 2011, 134(1): 11–23.
- [13] Michely J, Volz L J, Barbe M T, et al. Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2015: 138(Pt 3): 664–78.
- [14] Múly J. Non-invasive brain stimulation (rTMS and tDCS) in patients with aphasia: Mode of action at the cellular level[J]. *Brain research bulletin*, 2013, 98: 30–35.
- [15] Kamble N, Netravathi M, Pal P K. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) in movement disorders: A review[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014, 20(7): 695–707.
- [16] Shukla A W, Shuster J J, Chung J W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) therapy in Parkinson disease: A meta-analysis[J]. *PM&R*, 2016, 8(4): 356–366.
- [17] Arias P, Vivas J, Grieve K L, et al. Double-blind, randomized, placebo controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease[J]. *Sleep Medicine*, 2010, 11(8): 759–765.
- [18] Nosko D, Ferraye M U, Fraix V, et al. Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: a randomised controlled trial[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014: 86(6): 674–679.
- [19] Velasco F, Llanos S, Avila-Rodriguez M A, et al. Metabolic changes induced by electrical stimulation of prelemniscal radiations for the treatment of parkinson disease[J]. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2015, 93(5): 333–341.

Recent advances in Parkinson's disease

FENG Tao^{1,2,3}, MA Lingyan^{1,2}

1. Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
2. Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China
3. China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder. The clinical symptoms involve motor syndromes, such as bradykinesia, tremor, rigidity and gait disturbance, and non-motor syndromes, such as olfactory dysfunction, depression and constipation. The mechanism is still unknown. According to the classic pathology, it is the degeneration of dopaminergic neuron and Lewy body. However, this cannot explain all the manifestations. The studies of PD see a great progress in recent years. Our review focuses mainly on the biomarker, brain network and neuromodulation in PD.

Keywords Parkinson's disease; biomarker; brain network; neuromodulation

(责任编辑 田恬)