

· 专题论坛 | 综述 ·

血管性帕金森综合征的研究进展

■ 叶益超^{1,2,3}, 玉石², 余亚军³, 方正³, 王毅¹

作者单位

¹天津 300211

天津市天津医院神经内科

²联勤保障部队第九二三医院神经外科³中国人民解放军31639部队

通信作者

王毅

wangyils2005@126.com

com

【摘要】 血管性帕金森综合征 (vascular parkinsonism, VaP) 是临床上常见的继发性帕金森综合征的一种, 由脑小血管损伤引起基底节神经网络缺氧、代谢异常以及神经微环境的完整性破坏等导致。VaP的临床表现与血管损伤有关, 其危险因素、病因、临床表现与帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 均有明显差异, 但因两者存在症状上的重叠, 临床存在误诊的可能。辅助检查技术的进步有助于VaP的诊断, 如头颅MRI测量尾状核、基底节及皮层下区域的白质高信号 (white matter hyperintensities, WMH) 体积, SWI的黑质成像均可对两者进行鉴别。另外, 分子影像学和基于步态时间序列的神经网络步态模式评估等新技术也有助于对VaP和PD的区分。

【关键词】 血管性帕金森综合征; 脑白质高信号; 脑小血管病; 影响因素; 磁共振成像

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.04.004

Progress of Vascular Parkinsonism

YE Yichao^{1,2,3}, YU Shi², SHE Yajun³, FANG Zheng³, WANG Yi¹. ¹Department of Neurology, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China; ²The 923th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Nanning 530021, China; ³Unit 31639 of PLA, Nanning 530021, China

Corresponding Author: WANG Yi, E-mail: wangyils2005@126.com

【Abstract】 Vascular parkinsonism (VaP) is a common secondary Parkinson's syndrome, which is caused by hypoxia of basal ganglia neuron network, metabolic abnormal, and destroy of neural microenvironment caused by cerebral small vessels injury. The clinical manifestations of VaP are related to vascular injury, and the risk factors, etiology and clinical manifestations of which are significantly different from that of Parkinson's disease (PD). However, as they have some common symptoms, VaP and PD may be misdiagnosed clinically. The development of auxiliary examination technology is helpful for the diagnosis of VaP. For example, the volume of white matter hyperintensity (WMH) in caudate nucleus, basal ganglia and subcortical areas measured by brain MRI, and substantia nigra imaging on SWI can help distinguish VaP from PD. In addition, some new technologies such as molecular imaging and neural network gait pattern assessment based on gait time series can also help distinguish VaP from PD.

【Key Words】 Vascular parkinsonism; White matter hyperintensity; Cerebral small vessel disease; Influencing factor; Magnetic resonance imaging

血管性帕金森综合征 (vascular parkinsonism, VaP) 由脑血管疾病引起, 与帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的临床表现十分相似。1929年, Critchley^[1]第1次将其描述为老年高血压患者的“动脉硬化性帕金森症”。但由于当时的诊断技术不足, 没有确切的病理或影像学相关的证据来佐证, 因此并没有被医学界所接受。随着近几十年来研究和技术的迅速发展, 研究者发现相比于特发性帕金森病 (idiopathic Parkinson's disease, IPD) 患者, VaP患者多伴有皮层下深部病变的病理证据^[2]。由此, VaP的概念才逐渐被认可。为了更好地指导临床实践, 本文汇总国内外文献, 将近年来VaP病因病理、检查诊断和治疗策略等方面的研究进展进行总结。



叶益超 主治医师



王毅 教授

扫码观看本文视频解读



1 病因和病理

VaP主要是由脑血管动脉粥样硬化引起,受损的血管在病理上多表现为脂质玻璃样变性^[3]。VaP的危险因素与常见的动脉硬化危险因素存在关联,包括高龄、高脂血症、高血压、高血糖、高同型半胱氨酸血症等。腔隙性脑梗死可累及皮质下白质、基底神经节、丘脑和中脑等结构,脑组织的病理改变主要是脑白质的破坏和少突胶质细胞脱失,更易导致VaP的发生。

VaP的病理机制目前尚不清楚,可能是脑小血管损伤引起基底节神经网络缺氧、代谢损伤以及神经微环境的完整性破坏所致^[4]。神经微环境的完整性涉及神经胶质血管单位(neuroglivascular unit, NGVU)和类淋巴系统^[5]。NGVU由以星形胶质细胞为主的神经元结构、胶质细胞(包括小胶质细胞)和血管系统(毛细血管、动脉、小动脉)组成^[6-7]。由于大脑的高代谢率,神经毒性可溶性代谢产物不断从NGVU被释放到间质液空间^[8]。类淋巴系统管理脑脊液、间质液、代谢产物的流动,并通过静脉循环清除代谢产物,被认为是代谢产物排泄的主要途径。另外,也有研究者认为尾状核与周围前扣带皮层的功能连接增加,与后扣带皮层的功能连接减少也可能导致VaP患者的认知障碍^[9]。

影像学技术的进步对VaP病因机制的探索起到了推动作用。缺血性或出血性卒中可导致黑质或黑质纹状体通路中的突触前多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)缺乏,这部分VaP患者可以通过SPECT定量和定性分析进行定位和定性诊断^[10]。脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)是脑血管疾病常见的MRI影像学表现,有研究发现,与PD和健康人群相比,VaP患者的头颅MRI上更易出现WMH,提示微小的脑白质损害可能是VaP的病理机制之一^[11]。有研究通过¹⁸F-N-(3-氟丙基)-2 β -碳乙氧基-3 β -(4-碘苯基)去甲托烷(¹⁸F-FP-CIT) PET对VaP患者进行定量分析,

发现伴有WMH的VaP患者可表现出皮层下弥漫性DAT利用度降低^[12],其病理机制可能是脑缺血后脑室周围白质的胶质细胞被激活并释放炎症介质,导致少突胶质细胞丢失、轴索损伤和髓鞘破坏^[13],另外,血脑屏障的破坏使免疫球蛋白、补体和细胞因子进入血管周围神经实质,进而导致神经细胞死亡^[14]。

2 临床表现

VaP存在运动症状和非运动症状^[15]。临床上运动症状特点表现为双下肢运动障碍,典型症状为左右对称的步态异常,包括起步困难,步距变小、足间隙自由角度变小、姿势不稳定等。另外可存在共济失调、强直、僵硬,行走时腿部、臀部和躯干伸展,脚明显拖拽等症状和体征^[16-18]。相对于IPD患者,VaP患者静止性震颤不常见,但锥体束征多见。少数患者双上肢也可受累,表现为腱反射活跃和姿势性震颤,也有患者表现为双侧掌颌反射阳性。

VaP的非运动症状主要表现为假性延髓麻痹、尿失禁等,部分出现抑郁甚至精神病症状,认知障碍甚至痴呆。有研究指出,VaP患者中约76%存在焦虑、抑郁,约13%的患者存在中、重度焦虑或抑郁^[19]。此外,体位性低血压、便秘、疲劳、嗅觉障碍及视幻觉、睡眠障碍等症状也有报道。

3 检查与诊断

VaP的诊断是基于临床症状合并锥体束和锥体外系的运动和非运动性体征,如认知改变或尿失禁,通过卒中等脑血管事件史推测,并根据解剖或影像学证据证实^[15]。目前国内对VaP的诊断主要采用2017年版《中国血管性帕金森综合征诊断与治疗专家共识》^[20]及Zijlmans等^[16]2004年提出的诊断标准。在没有典型PD病变(如路易体病变)的情况下,血管疾病的病理证据是诊断VaP的金标准^[21]。

VaP的危险因素、发病年龄、病因、临床表

现、病理特点及治疗方案与PD均明显不同,鉴别诊断并不困难。但值得注意的是,尸检研究发现3%~5%被诊断为PD的患者其实为VaP^[22]。另外,一项前瞻性队列研究报告了503例既往无PD病史的脑小血管病患者,平均随访5.2年后发现20例(4%)发生PD,但其中15例(3%)确诊为VaP,这表明两者有时可能误诊^[23]。临床实践也提示,有帕金森症状、认知障碍、早期行为或心理异常、脑小血管病影像表现的患者,必须警惕VaP的可能性^[21]。

有研究提示,与PD患者和健康人群相比,VaP患者MRI测量尾状核、基底节及皮层下区域的WMH体积更大^[24],而尾状核肥大和WMH提示血管疾病诱导的形态重塑,可以间接辅助VaP的诊断。有研究者利用3.0T MRI SWI序列对34例VaP和33例PD患者进行扫描,结果显示VaP患者中更多存在黑质背外侧高信号(93.9% vs. 55.9%),差异有统计学意义,该研究结果不仅提示VaP患者和PD患者在黑质病理改变上存在差异,也提示SWI序列可用于VaP和PD的鉴别诊断^[25]。

VaP合并其他帕金森综合征或其他神经退行性帕金森征还可通过多巴胺转运蛋白成像进行诊断,该检查使用可卡因衍生物¹²³I-N-氟丙基-2 β -碳乙氧基-3 β -(4-碘苯基)(¹²³I-FP-CIT)作为多巴胺转运体配体,对检测黑质纹状体通路变性高度敏感^[26]。IPD患者的纹状体对¹²³I-FP-CIT摄取显著减少,而32.5%的VaP患者对¹²³I-FP-CIT摄取正常^[26]。有研究报告了VaP患者存在脑的选择性萎缩,并显示MRI灌注成像可以帮助区分进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)和PD或VaP,但是不能帮助区分VaP和PD^[27]。多巴胺转运蛋白成像可以预测VaP中的左旋多巴反应,而MRI可以对VaP进行病变体积测量、弥散张量成像和黑质成像,这两种检测方式在检测VaP的结构和功能变化方面相互补充,可用于未来VaP治疗试验中疾病的诊断和预后

评估^[26]。

部分研究发现,VaP患者双侧红核、双侧黑质致密带、左侧苍白球、左侧壳核MRI弥散张量成像中的FA值均较PD患者明显降低,VaP患者的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)显著高于PD患者,所以,利用弥散张量成像定量测量红核及黑质致密带FA及ADC值在VaP和PD的鉴别诊断中具有一定的价值^[28-30]。

IPD和VaP具有相似的表现,这使得临床区分具有一定的挑战性。最近的证据表明,基于步态时间序列的神经网络步态模式评估结合使用左旋多巴药物前后的步态反应,可能有助于客观评价IPD和VaP之间的临床步态步幅变异性和不一致性,VaP患者步幅较短,步态蹒跚,而IPD患者表现出更高的步幅、速度,该方法有助于IPD和VaP更精准的鉴别诊断^[31]。

其他的一些检查方法也可能有助于临床区分IPD和VaP,如TCD检查中搏动指数升高是VaP患者的一个常见表现^[32],血清miRNA被认为是VaP的潜在生物标志物,也可能是未来VaP诊断的靶点^[33]。

4 治疗策略

VaP的临床症状主要是脑血管动脉粥样硬化所致,因此,血管危险因素的管理、合理的饮食和锻炼计划可能通过预防脑血管病变从而阻止VaP的进一步进展。整体治疗策略上,目前认为需要对患者的帕金森症状进行综合防治,提高患者的运动功能及日常生活质量。

《中国血管性帕金森综合征诊断与治疗专家共识》指出,对于VaP患者的帕金森样运动症状,PD药物治疗效果欠佳^[20],但对于黑质纹状体通路损害的VaP患者,左旋多巴可以明显缓解帕金森运动症状,并且改善患者的日常生活质量^[4, 15, 34]。有研究表明,VaP患者使用纳洛酮后,谵妄评定量表98修订版(delirium rating scale-revised 98, DRS-R98)评分可

在12 h内下降,另外,患者的MMSE评分提高,精神病症状、定向障碍和注意力缺陷显著减轻,而Richmond镇静程度评分(Richmond agitation-sedation scale, RASS)随着纳洛酮治疗而降低^[35]。还有部分研究显示采用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)结合药物协同治疗,可进一步改善VaP患者的运动功能^[20, 36-37]。另外,脑内经导管激光治疗可改善脑侧支循环和微循环,提高细胞和组织代谢,促进大脑的再生过程,也可能是VaP的潜在治疗方法^[38]。

近年来医学科研工作者对VaP的研究越来越重视,对VaP病理、病因,临床表现和诊断的认识也逐渐清晰。但目前仍有许多问题需要进一步的研究,如VaP的发病机制尚未明确,VaP的诊断标准尚未统一,治疗效果也不尽如人意,所以有必要进行更深入的研究,以更好地诊治VaP。

参考文献

- [1] CRITCHLEY M. Arteriosclerotic parkinsonism[J]. *Brain*, 1929, 52 (1) : 23-83.
- [2] FITZGERALD P M, JANKOVIC J. Lower body parkinsonism: evidence for vascular etiology[J]. *Mov Disord*, 1989, 4 (3) : 249-260.
- [3] KORCZYN A D. Vascular parkinsonism—characteristics, pathogenesis and treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11 (6) : 319-326.
- [4] NARASIMHAN M, SCHWARTZ R, HALLIDAY G. Parkinsonism and cerebrovascular disease[J/OL]. *J Neurol Sci*, 2021; 120011[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120011>.
- [5] CHE MOHD NASSIR C M N, DAMODARAN T, YUSOF S R, et al. Aberrant neuroglivascular unit dynamics in cerebral small vessel disease: a rheological clue to vascular parkinsonism[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13 (8) : 1207[2021-12-10]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081207>.
- [6] VERKHRATSKY A, NEDERGAARD M. Physiology of astroglia[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (1) : 239-389.
- [7] SWEENEY M D, ZHAO Z, MONTAGNE A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (1) : 21-78.
- [8] LOUVEAU A, HERZ J, ALME M N, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21 (10) : 1380-1391.
- [9] DUNET V, DEVERDUN J, CHARROUD C, et al. Cognitive impairment and basal ganglia functional connectivity in vascular parkinsonism[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37 (12) : 2310-2316.
- [10] MANTESE C E, HAINZENREDER T B. Neuromelanin accumulation in substantia nigra in vascular parkinsonism[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127 (7) : 1089-1091.
- [11] SALSONE M, CALIGIURI M E, CASTRONOVO V, et al. Microstructural changes in normal-appearing white matter in male sleep apnea patients are reversible after treatment: a pilot study[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99 (10) : 2646-2656.
- [12] LEE Y H, LEE S, CHUNG S J, et al. The pattern of FP-CIT PET in pure white matter hyperintensities-related vascular parkinsonism[J/OL]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 82: 1-6[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.11.002>.
- [13] DENG Y Y, LU J, LING E A, et al. Role of microglia in the process of inflammation in the hypoxic developing brain[J]. *Front Biosci*, 2011, 3 (3) : 884-900.
- [14] HANYU H, ASANO T, TANAKA Y, et al. Increased blood-brain barrier permeability in white matter lesions of Binswanger's disease evaluated by contrast-enhanced MRI[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 14 (1) : 1-6.
- [15] UDAGEDARA T B, DHANANJALEE ALAHAKOON A M, GOONARATNA I K. Vascular parkinsonism: a review on management updates[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22 (1) : 17-20.
- [16] ZIJLMANS J C, DANIEL S E, HUGHES A J, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis[J]. *Mov Disord*, 2004, 19 (6) : 630-640.
- [17] GUPTA D, KURUVILLA A. Vascular parkinsonism: what makes it different?[J]. *Postgrad Med J*, 2011, 87 (1034) : 829-836.
- [18] FERREIRA F, GAGO M F, BICHO E, et al. Gait stride-to-stride variability and foot clearance pattern analysis in idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism[J/OL]. *J Biomech*, 2019, 92: 98-104[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.05.039>.
- [19] 马惠姿, 张晓颖, 张宁. 血管源性帕金森综合征抑郁、焦虑与其他症状的关系研究[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13 (7) : 676-680.

- [20] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国血管性帕金森综合征诊断与治疗专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50 (5) : 326-331.
- [21] ZHANG S, WANG Y, LIU L, et al. Case report of a pathologically confirmed vascular parkinsonism with early cognitive impairment and behavioral disturbance[J]. BMC Neurol, 2021, 21 (1) : 15.
- [22] HANDLEY A, MEDCALF P, HELLIER K, et al. Movement disorders after stroke[J]. Age Ageing, 2009, 38 (3) : 260-266.
- [23] VAN DER HOLST H M, VAN UDEN I W, TULADHAR A M, et al. Cerebral small vessel disease and incident parkinsonism: the RUN DMC study[J]. Neurology, 2015, 85 (18) : 1569-1577.
- [24] DUNET V, DEVERDUN J, CHARROUD C, et al. MRI volumetric morphometry in vascular parkinsonism[J]. J Neurol, 2017, 264 (7) : 1511-1519.
- [25] ZHAO X J, NIU X Y, YOU H Y, et al. Signal alteration of substantia nigra on 3.0T susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and vascular parkinsonism[J]. Curr Med Sci, 2019, 39 (5) : 831-835.
- [26] MA K K Y, LIN S, MOK V. Neuroimaging in vascular parkinsonism[J/OL]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19 (12) : 102[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1019-7>.
- [27] KIM B C, CHOI S M, CHOI K H, et al. MRI measurements of brainstem structures in patients with vascular parkinsonism, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2017, 38 (4) : 627-633.
- [28] 李珊, 马莎, 王波, 等. 弥散张量成像在血管性帕金森综合征及帕金森病鉴别诊断中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41 (22) : 4993-4996.
- [29] WANG H C, HSU J L, LEEMANS A. Diffusion tensor imaging of vascular parkinsonism: structural changes in cerebral white matter and the association with clinical severity[J]. Arch Neurol, 2012, 69 (10) : 1340-1348.
- [30] 谭晓琳, 任艳, 李松柏, 等. 弥散张量成像在血管性帕金森综合征诊断中的应用[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45 (4) : 361-370.
- [31] FERNANDES C, FERREIRA F, LOPES R L, et al. Discrimination of idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism based on gait time series and the levodopa effect[J/OL]. J Biomech, 2021, 125: 110214[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.110214>.
- [32] CABA L M, FERRAIRÓ J I T, TORRES I M, et al. Increased pulsatility index supports diagnosis of vascular parkinsonism versus idiopathic Parkinson's disease[J]. Neurologia, 2020, 35 (8) : 563-567.
- [33] BARBAGALLO C, MOSTILE G, BAGLIERI G, et al. Specific signatures of serum mirnas as potential biomarkers to discriminate clinically similar neurodegenerative and vascular-related diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2020, 40 (4) : 531-546.
- [34] ONDER H. Dramatic improvement by levodopa treatment in a patient with vascular parkinsonism[J]. Neurol Sci, 2019, 40 (2) : 423-425.
- [35] JIN H Y, ZHANG J, HU Q Y, et al. Naloxone alleviate the severity of delirium in hospitalized patients with parkinsonism: three case reports[J/OL]. Front Psychiatry, 2021, 12: 748958[2021-12-10]. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsyt.2021.748958>.
- [36] 张俊霞, 徐沙丽, 金俏, 等. 重复经颅磁刺激联合药物治疗对血管性帕金森综合征患者运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43 (10) : 930-932.
- [37] YIP C W, CHEONG P W T, GREEN A, et al. A prospective pilot study of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait dysfunction in vascular parkinsonism[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115 (7) : 887-891.
- [38] MAKSIMOVICH I V. Intracerebral transcatheter laser photobiomodulation therapy in the treatment of Binswanger's disease and vascular parkinsonism: research and clinical experience[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2019, 37 (10) : 606-614.

收稿日期: 2021-12-26

本文编辑: 栾璟煜



【点睛】 VaP与PD及其他帕金森综合征虽然都存在帕金森症状, 但因为病因、病理存在显著差异, 其对治疗的反应也明显不同, 对其发病机制、症状进行深入探索可更有效地指导临床诊疗。