

· 共识 ·

多系统萎缩诊断标准中国专家共识(2022)

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学组

通信作者:刘军,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025, Email:
jly0520@hotmail.com;唐北沙,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410008, Email:bstang
7398@163.com;陈生弟,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025,
Email:chen_sd@rjh.com.cn;陈海波,北京医院(国家老年医学中心)神经内科,北京
100730, Email:chenhbneuro@263.net;王丽娟,广东省人民医院神经内科,广州 510080,
Email:wljgd68@163.com

【摘要】 多系统萎缩(MSA)是一种成年起病的进展性神经退行性疾病,其病因不明,临床主要表现为自主神经功能障碍、帕金森综合征和小脑综合征等多种组合,早期诊断相对困难,预后不佳。为了更好地规范我国临床医师对MSA的诊断和鉴别,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组的相关专家以国内外MSA最新的临床研究结果为依据,结合我国临床实际,对我国MSA诊断标准专家共识进行内容上的更新,以期提高临床医师对MSA诊断的正确率,减少漏诊与误诊。

【关键词】 多系统萎缩; 诊断; 共识

Expert consensus on diagnostic criteria for multiple system atrophy in China (2022)

Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Liu Jun, Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: jly0520@hotmail.com; Tang Beisha, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: bstang7398@163.com; Chen Shengdi, Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China, Email: chen_sd@rjh.com.cn; Chen Haibo, Department of Neurology, Beijing Hospital (National Geriatric Center), Beijing 100730, China, Email: chenhbneuro@263.net; Wang Lijuan, Department of Neurology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China, Email: wljgd68@163.com

【Abstract】 Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset and progressive neurodegenerative disease with unknown etiology and poor prognosis. The clinical symptoms include various combinations of autonomic failure, parkinsonism and cerebellar syndrome. Despite advances in the diagnostic tools for MSA in recent years, early and accurate diagnosis of MSA remains challenging. In order to aid the clinician in recognizing key clinical features and improving diagnostic accuracy of MSA, the Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders and Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association updated the expert consensus on the diagnostic criteria for MSA based on China's practical situations and recently published researches.

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220629-00511

收稿日期 2022-06-29 本文编辑 许倩

引用本文: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学组.多系统萎缩诊断标准中国专家共识(2022)[J].中华神经科杂志,2023,56(1):15-29, DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220629-00511.



【Key words】 Multiple system atrophy; Diagnosis; Consensus

Conflicts of interest: None declared

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一种进展性的神经系统退行性疾病,临床表现为自主神经功能障碍(autonomic failure)、帕金森综合征(parkinsonism)和小脑综合征(cerebellar syndrome)的多种组合^[1]。MSA 于 1969 年被首次命名^[2], 1995 年,在美国菲尼克斯召开的共识讨论会议上,根据其主要的临床表现被分为黑质纹状体变性、橄榄脑桥小脑萎缩及 Shy-Drager 综合征 3 种亚型^[3]。由于 MSA 的自主神经症状多伴有帕金森综合征和(或)小脑综合征的表现,1998 年,在美国明尼亚波里召开的共识讨论会议正式确定弃用 Shy-Drager 综合征,将 MSA 根据首发运动症状和(或)运动症状的严重程度分为帕金森型多系统萎缩(MSA-parkinsonian type, MSA-P)和小脑型多系统萎缩(MSA-cerebellar type, MSA-C),并根据诊断精确度分为可能的(possible)、很可能的(probable)、确诊的(definite)MSA^[4]。2007 年,在美国波士顿召开的共识讨论会议延续之前的分类与命名方法,结合技术进展对 MSA 的诊断标准进行了相应调整^[5]。2017 年,结合我国实际与新的临床研究依据,我国推出了 MSA 诊断标准中国专家共识^[6]。2022 年国际运动障碍协会制订的诊断标准保留了 MSA-P 和 MSA-C 的分型,将 MSA 根据诊断精确度分为神经病理确诊的(neuropathologically established)、临床确诊的(clinically established)、临床很可能的(clinically probable)和前驱可能的(possible prodromal)MSA^[1]。

我国尚无明确的 MSA 流行病学资料。欧美国家的数据显示,MSA 的平均患病率为(1.9~4.4)/10 万人^[7-8],平均发病率为 0.6/10 万人,50 岁以上人群的平均发病率为 3.0/10 万人^[9]。MSA 没有明确的危险因素,通常被认为是一种散发疾病,但也有研究发现 MSA 患者中存在 *SHC2* 拷贝数缺失、*COQ2* 突变、*SNCA* 突变^[10-12],提示遗传因素可能参与 MSA 的发病。MSA 是一种少突胶质细胞 α -突触核蛋白病,其尸检结果通常显示多部位的少突胶质细胞胞质内涵体形成和神经细胞死亡,包括黑质纹状体变性、橄榄脑桥小脑萎缩、脑干多核团神经元丢失、脊髓中央外侧柱、骶髓副交感节前神经元和 Onuf 核损伤等(图 1A)^[2, 13-14]。

MSA 早期诊断困难,预后不佳,临床缺乏准确

的生物学标志物。为了更好地规范我国临床医师对 MSA 的诊断和鉴别诊断,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组和中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组以国内外新近的临床研究为依据,结合我国实际情况,更新了我国的 MSA 诊断标准专家共识,以期提高 MSA 临床诊断的正确率,减少漏诊与误诊。

一、临床表现

MSA 临床表现为自主神经功能障碍、帕金森综合征和小脑综合征的多种组合。MSA 根据首发运动症状和(或)运动症状严重程度分为 MSA-P 型和 MSA-C 型,以帕金森综合征为主的患者为 MSA-P 型,以小脑综合征为主的患者为 MSA-C 型^[1]。MSA 的平均发病年龄为 56.2 岁^[15],46%~61% 的患者以运动症状起病,23%~43% 的患者以自主神经功能障碍起病,也可同时起病^[16-18]。早期出现进展性的严重自主神经功能障碍是 MSA 的主要特征,并影响患者的生存期^[16]。该病进展迅速,约 50% 的患者在运动症状出现后 3 年内行走依赖助行器或需要家人扶持,60% 的患者 5 年后需要轮椅,6~8 年后患者通常完全卧床^[19-21]。欧美国家的数据显示 MSA 患者起病后的中位生存期是 9.8 年^[15, 22],我国最近的研究数据显示 MSA 患者的中位生存期约为 6 年^[23-24]。MSA 常见的死因包括呼吸道感染和猝死^[23]。

1. 核心临床表现(图 1B):(1)帕金森综合征:MSA-P 型以帕金森综合征为突出表现,主要表现为运动迟缓,伴肌强直或震颤,但帕金森病(Parkinson's disease)典型的“搓丸样”震颤少见,多为皮质震颤。MSA 患者帕金森综合征进展快,容易出现姿势平衡障碍,往往对多巴胺能药物应答欠佳。帕金森综合征与患者黑质纹状体变性有关。(2)小脑综合征:临床表现为步态共济失调、肢体共济失调、小脑性构音障碍和小脑性眼动障碍(持续凝视诱发的水平型或下跳型眼震和扫视性眼动过度),与橄榄脑桥小脑萎缩有关。(3)泌尿系统功能障碍:临床表现包括储尿和排尿功能异常,前者表现为尿频、尿急、夜尿、尿失禁,统称为膀胱过度活动征;后者包括排尿费力、尿流间断、尿线细而无力、排尿不尽感、重复排尿等。上述症状与中脑导水管周围灰质腹外侧区和脑桥排尿中枢处的神经

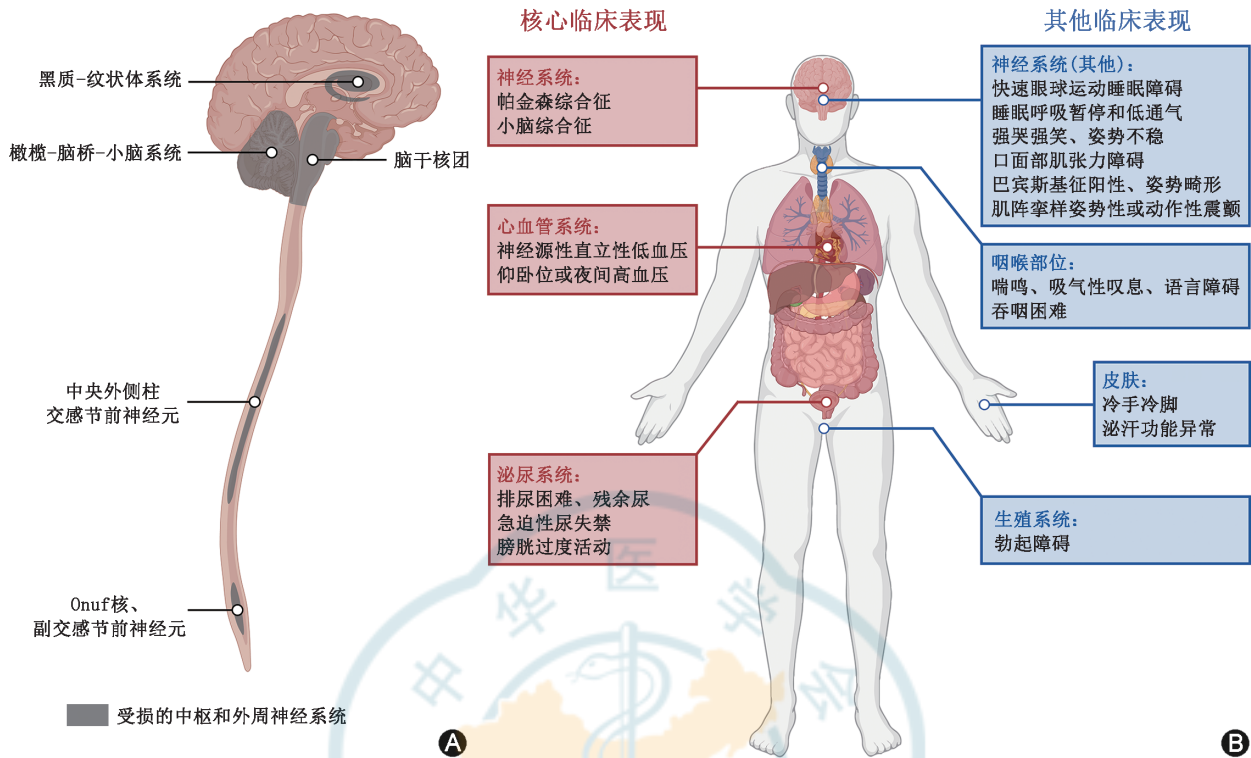


图 1 多系统萎缩患者的病理与临床表现。A:多系统萎缩患者的病灶分布;B:多系统萎缩患者的临床表现(本图为原创图片,采用 BioRender 软件制图)

Figure 1 Pathology and clinical manifestations of multiple system atrophy (The picture is original and created by BioRender software)

元损伤有关(多致储尿功能异常)以及骶髓副交感节前神经元和骶髓前角 Onuf 运动神经核团的丢失有关(多致排尿功能异常)^[13]。在 18% 的 MSA 患者中,泌尿系统功能障碍是其唯一的首发表现,在运动症状前平均 2.8 年出现^[25],而在早期帕金森病患者中也常见尿频、尿急、夜尿和排尿困难等症状^[26]。尿失禁可见于晚期帕金森病患者,但尿潴留和急迫性尿失禁在早期 MSA 患者中即可出现。急迫性尿失禁指在没有泌尿系统感染的情况下,MSA 患者可突然出现较急的尿意伴不自主漏尿,这两种症状可用于鉴别诊断 MSA 与帕金森病^[27]。(4)心血管自主神经功能障碍:临床主要表现为神经源性体位性低血压(neurogenic orthostatic hypotension, nOH),患者出现头晕、晕眩、晕厥,也可出现头颈部疼痛、乏力、恶心、思维减慢、视物模糊、直立性呼吸困难、心绞痛等^[28],常伴发夜间或仰卧位高血压^[29]。nOH 与延髓头端腹外侧兴奋性交感神经元和胸段脊髓中央外侧柱交感节前神经元退行性变有关^[13]。

2. 其他非运动症状(图 1B):(1)喘鸣:患者由于声门裂狭窄在睡眠或清醒时发出高调的吸气声,夜间喘鸣不易被发现。喘鸣的发生机制不明确,有学者推测与声带外展肌瘫痪和声带内收肌肌张力

障碍有关,疑核外展运动神经元的丢失和内收运动神经元的保留可能是其潜在的病理解剖基础^[30]。喘鸣在 MSA 患者中的发生率为 31.8%,极少见于帕金森病和进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)^[31-32]。喘鸣症状对于预测 MSA 患者的生存期并不明确,但清醒时喘鸣相较于夜间喘鸣提示患者病情更严重^[33]。(2)睡眠障碍:MSA 患者可见多种形式的睡眠障碍^[34]。快速眼球运动期睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是突触核蛋白病的常见症状,表现为快速眼球运动(rapid eye movement, REM)睡眠期出现梦境演绎,导致受伤或睡眠受扰。RBD 的诊断要满足 4 个条件:①反复发作睡眠相关发声和(或)复杂动作;②异常行为经视频多导睡眠监测(video-polysomnogram, vPSG)证实出现于 REM 睡眠期,或者基于梦境扮演病史推测异常行为出现在 REM 睡眠期;③vPSG 提示 REM 睡眠期无肌张力缺失;④不能以另一种睡眠疾病、精神疾病、药物和物质应用所解释^[35]。RBD 可能与脑桥背外侧被盖核(sublaterodorsal tegmental nucleus)的退行性变有关^[36],可见于 41.3% 的 MSA 患者、27.4% 的帕金森病患者和 7.7% 的 PSP 患者,可用于鉴别

MSA 与 PSP^[32, 37]。此外,睡眠呼吸暂停和低通气也是 MSA 患者常见的睡眠呼吸障碍,与脑中前包钦格复合体(preBöttinger complex)、中缝核、弓状核和疑核的神经细胞丢失有关^[38],可能是 MSA 患者猝死的危险因素^[39-40],但目前还不能用于鉴别 MSA 和其他神经退行性疾病^[41]。(3)吸气性叹息:临床表现为不自主地深吸气叹息或喘息,常见于夜间非快速眼球运动(non-rapid eye movement)睡眠期的 N1 和 N2 睡眠期,与脑中前包钦格复合体神经元变性有关^[42]。吸气性叹息可见于 43.6% 的 MSA-P 型患者和 3.4% 的帕金森病患者^[31-32]。(4)冷手冷脚:表现为冷手冷脚和肤色变化(紫色或蓝色),按压可发白,恢复较慢,提示血液循环回流不佳。与肢体末端血管交感神经调控障碍有关^[43]。(5)勃起障碍:临床表现为无法勃起或勃起维持困难导致性功能障碍。与骶髓副交感节前神经元和 Onuf 运动神经元的损伤有关^[44]。勃起障碍是 MSA 男性患者最常见的自主神经功能异常^[17, 45],但由于 60 岁以后正常老年男性勃起功能可迅速减退^[46],因此在诊断临床很可能的 MSA 时,小于 60 岁患者出现勃起障碍才能作为支持性非运动症状表现。(6)强哭强笑:临床表现为患者突然出现不受控制和不合时宜的大哭或大笑,可通过询问病史了解。通常与皮质-脑桥通路受损导致情绪表达障碍有关^[47],也有研究表明小脑参与了情绪的调控,尤其在 MSA-C 型患者当中。强哭强笑可见于 23.1% 的 MSA 患者、15.4% 的 PSP 患者,极少见于路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)和帕金森病患者^[31-32]。(7)泌汗功能异常:MSA 患者可表现出节前型无汗症和节后混合型无汗症,MSA 患者的泌汗功能障碍较帕金森病患者更严重^[48]。

3. 其他运动症状(图 1B):(1)姿势不稳:表现为后拉试验时患者退后 3 步及以上,或在没有检查者帮助的情况下有跌倒的倾向。与黑质纹状体多巴胺能系统和脑桥脚间核(pedunculopontine nucleus)胆碱-谷氨酸能系统退行性变有关^[49]。姿势不稳在 MSA 患者中的发生率为 81.6%^[15]。姿势不稳通常可见于病程 1 年内的 PSP 患者、病程 3 年内的 MSA 患者以及病程 10 年内的帕金森病患者^[49-50]。PSP 患者病情进展到跌倒的中位潜伏期是 6 个月,MSA 患者是 24 个月,帕金森病患者是 118 个月^[51]。(2)口面部肌张力障碍:表现为不自主的口面部运动异常,可由左旋多巴诱发或加重,不伴或仅伴有轻微的肢体运动障碍。可能因黑质纹

状体系统退行性变导致三叉神经、面神经运动障碍^[52]。口面部肌张力障碍可见于 25.0% 的 MSA-P 型患者和 6.8% 的帕金森病患者^[32]。(3)咽喉肌运动障碍:患者可出现构音障碍,表现为发音困难、说话缓慢含糊,通常需要重复对话。患者也可表现为吞咽困难、流涎,需要调整饮食进行适应。与疑核损伤有关。严重的言语障碍可见于 45.6% 的 MSA 患者及 3.8% 的 DLB 和帕金森病患者^[31-32]。(4)巴宾斯基征阳性:是上运动神经元损伤的表现,需要排除颅内肿瘤、感染、脑血管疾病、脱髓鞘疾病、代谢性疾病和脊髓型颈椎病等其他原因导致的病理征阳性。(5)肌阵挛样姿势性或动作性震颤:当患者维持抵抗重力的姿势或自主运动时,手或手指出现不规则的小幅度震颤,伴刺激敏感的肌阵挛。姿势性或动作性震颤可见于 47.4% 的 MSA-P 型患者和 5.9% 的帕金森病患者^[32],肢体肌阵挛更多见于皮质基底节综合征(corticobasal syndrome, CBS)患者,占 50%~55%^[53-54]。(6)姿势畸形:至少包括以下 1 项,颈部前屈或侧屈、躯干前屈、Pisa 综合征和手足挛缩。颈部前屈或侧屈可在一定程度上通过自主或被动运动纠正,Pisa 综合征表现为严重的脊柱侧屈,手足挛缩需排除掌腱膜挛缩症(Dupuytren 综合征)、CBS 或其他原因导致的挛缩。与早中期帕金森病患者相比,颈部前屈、躯干前屈、Pisa 综合征和手足挛缩等姿势畸形更常见于 MSA 患者^[31-32, 55-56]。

二、辅助检查

辅助检查根据其对临床诊断的价值分为必要性辅助检查和选择性辅助检查。必要性辅助检查对 MSA 诊断和鉴别诊断以及评估患者的病情有重要意义。选择性辅助检查对诊断 MSA 有一定的参考价值,临床医生可根据自身设备与人员条件适当完善(表 1)。

1. 神经影像学检查:(1)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI):MSA 患者表现为常规 MRI 序列上壳核、脑桥、小脑中脚和小脑萎缩,磁敏感序列上壳核的信号降低,T₂序列上脑桥十字形高信号(十字征),弥散加权成像上壳核和小脑中脚弥散系数增加(图 2)。MSA-C 型患者通常伴有小脑萎缩的表现。由于特发或遗传的小脑萎缩性疾病也可出现小脑萎缩或小脑中脚弥散系数增加,因而小脑萎缩或小脑中脚弥散系数增加不能单独作为临床确诊 MSA-C 型的影像学依据(表 2)^[1]。因正常人在 3 T MRI 上也可见 T₂序列壳核背外侧缘条带状弧形高信号(裂隙征)的类似表现(图 2A),且其鉴



表 1 诊断多系统萎缩的必要性和选择性辅助检查

Table 1 Necessary and optional examinations for the diagnosis of multiple system atrophy

必要性辅助检查	选择性辅助检查
1. 结构磁共振成像: T ₁ (包括水平位和矢状位)、T ₂ 、ADC、SWI、T ₂ -FLAIR	1. 放射示踪成像、经颅超声成像
2. 膀胱残余尿超声	2. 尿流动力学
3. 立卧位血压/直立倾斜试验	3. 电子喉镜
4. 视频多导睡眠图 (针对有 RBD、鼾症、喘鸣病史或主诉的患者)	4. ¹²³ 碘-间碘苄胍-心肌显像
5. 左旋多巴疗效测定 (针对帕金森型多系统萎缩患者)	5. 肛门括约肌肌电图
	6. 发汗试验
	7. 生化检查
	8. 基因检测

注: ADC: 表观扩散系数; SWI: 磁敏感加权成像; FLAIR: 液体衰减反转恢复序列; RBD: 快速眼球运动睡眠行为障碍

别 MSA-P 型与 PSP 患者的能力不强, 不再作为诊断依据, 但 1.5 T MRI 上壳核背外侧缘后部的裂隙征仍对 MSA-P 型和帕金森病的鉴别诊断有一定的参考价值。同时, T₂ 序列上脑桥十字征的分级与 MSA-C 型中小脑共济失调的严重程度呈正相关^[57]。特征性 MRI 影像学表现可用于鉴别 MSA 和帕金森病、PSP、散发性成年起病型共济失调 (sporadic adult-onset ataxia, SAOA), 但在疾病早期敏感度不足^[58]。基于体素的形态学测量、磁化传递率、神经黑色素成像、多模态 MRI 等磁共振技术也被尝试用于 MSA 的鉴别诊断^[58]。(2) 放射示踪成

像: ¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖-正电子发射断层摄影 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, ¹⁸F-FDG-PET) 显示 MSA 患者壳核 (后侧)、脑桥和小脑处于低代谢, 可用于鉴别 MSA 与帕金森病^[58]。多巴胺转运体-单光子发射断层摄影 (dopamine transporter-single photon emission computed tomography, DAT-SPECT) 可进行突触前多巴胺能成像, MSA-C 型患者 DAT 摄取能力下降, SAOA 患者 DAT 摄取能力保持正常, 可用于早期鉴别诊断 MSA-C 型和 SAOA^[59], 但在鉴别诊断 MSA-P 型和帕金森病时证据不足^[60-61]。而多巴胺转运体-正电子发射断层摄影 (dopamine transporter-positron emission tomography, DAT-PET) 由于具备较高的分辨率, 可将纹状体进行区域划分: 腹侧纹状体、尾状核前部、尾状核后部、壳核前部、壳核后部和壳核腹侧部。研究发现与正常对照相比, 帕金森病和 MSA-P 型患者在上述各个区域 DAT 结合率明显下降。与帕金森病患者相比, MSA-P 型患者壳核腹侧部的 DAT 结合率下降更明显且出现更早, 而壳核后部/壳核腹侧部的 DAT 结合率比值则更高, 该比值用于鉴别诊断的敏感度较高, 但特异度较低^[62], 也有研究发现深度神经网络可利用 DAT-PET 数据对 MSA 与帕金森病进行鉴别^[63], 因此, DAT-PET 用于鉴别诊断不同帕金森综合征的效果还有待进一

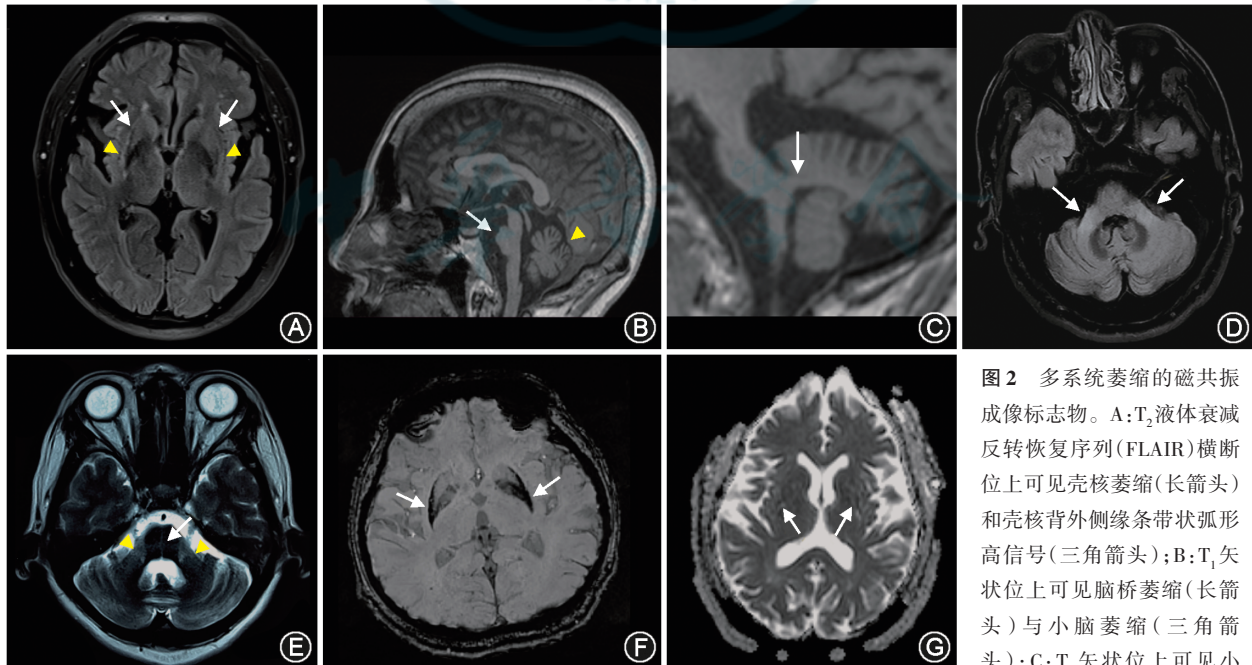


图 2 多系统萎缩的磁共振成像标志物。A: T₂ 液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 横断位上可见壳核萎缩 (长箭头) 和壳核背外侧缘条带状弧形高信号 (三角箭头); B: T₁ 矢状位上可见脑桥萎缩 (长箭头) 与小脑萎缩 (三角箭头); C: T₁ 矢状位上可见小脑中脚萎缩 (箭头); D: T₂ FLAIR 横断位上可见小脑中脚萎缩与高信号征 (箭头); E: T₂ 横断位上可见十字征 (长箭头) 与小脑中脚高信号 (三角箭头); F: 磁敏感加权成像横断位上可见壳核尾部低信号 (箭头), 提示铁沉积; G: 表观弥散系数成像横断位上可见壳核高信号 (箭头), 提示弥散系数增加 (图片来源于上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)

Figure 2 Magnetic resonance imaging markers of multiple system atrophy

表 2 临床确诊的和临床很可能的多系统萎缩诊断标准

项目	临床确诊的 MSA ^a	临床很可能的 MSA ^a
核心临床表现	1. 至少包括以下 1 项: (1) 左旋多巴反应不良的帕金森综合征 (2) 小脑综合征 (至少包括步态共济失调、肢体共济失调、小脑性构音障碍、小脑性眼动障碍中的 2 项) 2. 自主神经功能障碍, 至少包括以下 1 项: (1) 无法解释的排尿困难, 残余尿 ≥ 100 ml (2) 无法解释的急迫性尿失禁 (3) 站立/直立倾斜试验 3 min 内出现神经源性体位性低血压 (血压下降 ≥ 20/10 mmHg)	至少包括以下 2 项: 1. 帕金森综合征 2. 小脑综合征 (至少包括步态共济失调、肢体共济失调、小脑性构音障碍、小脑性眼动障碍中的 1 项) 3. 自主神经功能障碍, 至少包括以下 1 项: (1) 无法解释的排尿困难, 伴残余尿 (2) 无法解释的急迫性尿失禁 (3) 站立/直立倾斜试验 10 min 内出现神经源性体位性低血压 (血压下降 ≥ 20/10 mmHg)
支持性临床表现	运动症状 1. 运动症状在出现后 3 年内迅速进展 2. 运动症状出现后 3 年内中度到重度的姿势障碍 3. 在没有明显肢体异动的情况下, 存在左旋多巴诱发或加重的头颈部肌张力障碍 4. 运动症状出现后 3 年内重度言语障碍 5. 运动症状出现后 3 年内重度吞咽困难 6. 无法解释的巴宾斯基征 7. 肌阵挛样姿势性或动作性震颤 8. 姿势畸形 非运动症状 1. 喘鸣 2. 吸气性叹息 3. 冷手冷脚、肤色青紫和(或)按压后苍白不易回色 4. 勃起障碍 ^b (对于临床很可能的 MSA 要求 < 60 岁) 5. 强哭强笑	临床确诊的 MSA 至少存在下述 2 项, 临床很可能的 MSA 至少存在下述 1 项:
MRI 标志	临床确诊的 MSA 至少存在 1 项 MRI 标志, 临床很可能的 MSA 不要求 MRI 标志。1 处脑区萎缩或弥散系数增加或该脑区同时存在萎缩和弥散系数增加均为 1 个 MRI 标志 1. 脑区萎缩 (1) 壳核 (磁敏感序列上信号可降低) (2) 小脑中脚 (3) 脑桥 (4) 小脑 ^c 2. 十字征 3. 脑区弥散系数增加 (1) 壳核 (2) 小脑中脚 ^d	
排除性临床表现	1. 多巴胺药物显著并持续有效 2. 嗅觉测试时无法解释的嗅觉减退 3. 认知波动伴注意力和警觉性的明显变化, 早期出现视觉感知能力减退 4. 起病后 3 年内非药物诱发的反复视幻觉 5. 起病后 3 年内符合 DSM-V 诊断的痴呆 6. 下视性核上性麻痹或垂直扫视变慢 7. MRI 提示其他诊断 (例如: 进行性核上性麻痹、多发性硬化、血管性帕金森综合征、症状性小脑疾病等) 8. 记录显示存在其他导致自主神经功能障碍、共济失调或帕金森综合征的原因 (MSA 相似疾病, 包括遗传性或症状性共济失调和帕金森综合征), 与患者的症状相似	

注: MSA: 多系统萎缩; MRI: 磁共振成像; DSM-V: 精神障碍诊断与统计手册 (第五版); 1 mmHg=0.133 kPa; ^a根据首发运动症状和(或)运动症状严重程度分为帕金森型 MSA (MSA-P 型) 和小脑型 MSA (MSA-C 型); ^b勃起障碍不能单独作为支持性临床表现; ^c小脑萎缩不能单独作为 MSA-C 型临床确诊的 MRI 标志; ^d小脑中脚弥散系数增加不能单独作为 MSA-C 型临床确诊的 MRI 标志

步研究。纹状体部位突触后膜 D₂ 多巴胺受体 PET 显像显示 MSA-P 型患者的 D₂ 受体水平显著下降, 帕金森病患者 D₂ 受体正常或代偿性升高, 可用于鉴别诊断 MSA-P 型和帕金森病^[64-65]。(3) 经颅超声成像: 有研究报道 MSA-P 型患者黑质回声多正常, 黑质高回声能在一定程度上鉴别 MSA-P 型与帕金

森病, 但各项研究结果结论不一致, 其鉴别诊断的敏感度与特异度欠佳^[66-67]。

2. 自主神经功能检查: (1) 泌尿系统功能评价: ①残余尿: 膀胱超声、尿流动力学试验可用于测量残余尿, 残余尿量超过 100 ml 是诊断临床确诊的 MSA 的重要指标^[27]。随着病情进展, 显著的残余尿

增多可用于鉴别 MSA 与帕金森病、SAOA,但不能鉴别 MSA 与 PSP^[27, 68]。②尿流动力学试验:主要监测尿流率、膀胱收缩指数、膀胱顺应性等指标。尿流率根据测量方法分为自由尿流率和压力尿流率,MSA 患者的最大尿流率(maximum flow rate, Q_{max})通常降低,表现为自由尿流率的 $Q_{max}<4.5$ ml/s,压力尿流率的 $Q_{max}<3.5$ ml/s。膀胱收缩指数(bladder contractility index, BCI)可准确反映膀胱的收缩功能($BCI=$ 最大尿流率时的逼尿肌压力 $+5\times$ 压力尿流率试验下的最大尿流率), $BCI<36.5$ 提示 MSA,可用于鉴别 MSA 与帕金森病。膀胱顺应性可利用膀胱容量变化与逼尿肌压力变化的比值进行计算,比值 <20 ml/mmH₂O(1 mmH₂O $=0.0098$ kPa)称为膀胱顺应性下降,常见于 MSA 患者^[69]。③逼尿肌括约肌协同障碍:通过尿流动力学试验联合肌电图或膀胱尿道造影诊断,表现为排尿过程中逼尿肌的收缩伴随尿道外括约肌电活动升高,或影像上出现尿道狭窄,提示 MSA。帕金森病患者不常出现逼尿肌括约肌协同障碍^[41, 70],但常出现逼尿肌过度活动,表现为膀胱充盈过程中逼尿肌压力的不自主升高,伴随少量漏尿^[69]。(2)心血管自主神经功能评价:卧位试验或直立倾斜试验可用于评估体位性低血压,直立倾斜试验的倾斜角度规定为 $60^{\circ}\sim 80^{\circ}$ ^[71]。诊断体位性低血压时要求患者在卧位试验/直立倾斜试验中直立 3 min 或 10 min 内(直立不同时间的诊断级别不同,具体见表 2,3^[11])收缩压下降 ≥ 20 mmHg (1 mmHg $=0.133$ kPa), 或不伴舒张压下降 ≥ 10 mmHg,舒张压变化不作为必要条件。由于舒张压下降 ≥ 10 mmHg 诊断体位性低血压特异度较差,因而仅舒张压下降 ≥ 10 mmHg 不能作为体位性低血压的诊断依据。试验期间需排除药物(降压药、抗抑郁药)、低血容量(脱水、急性失血)、心输出量降低(缩窄型心包炎、心肌病、主动脉狭窄)、内分泌疾病(肾上腺功能不全、无功能肾上腺嗜铬细胞瘤)和过度血管舒张(系统性肥大细胞增多症、类癌综合征)等非神经源性因素导致的体位性低血压。鉴别患者是否为 nOH,首选卧位/直立倾斜试验观察患者 3 min 或 10 min 内的心率变化,若心率变化 <0.5 搏 \cdot min⁻¹ \cdot mmHg⁻¹可确诊为 nOH,评估期间避免使用影响心率的药物(如 β 受体阻滞剂等)。Valsalva 动作后血压恢复时间延长或血压超射部分消失以及不显著的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平升高等可进一步支持 nOH 的诊断(图 3)^[72]。此诊断标准与 2008 年

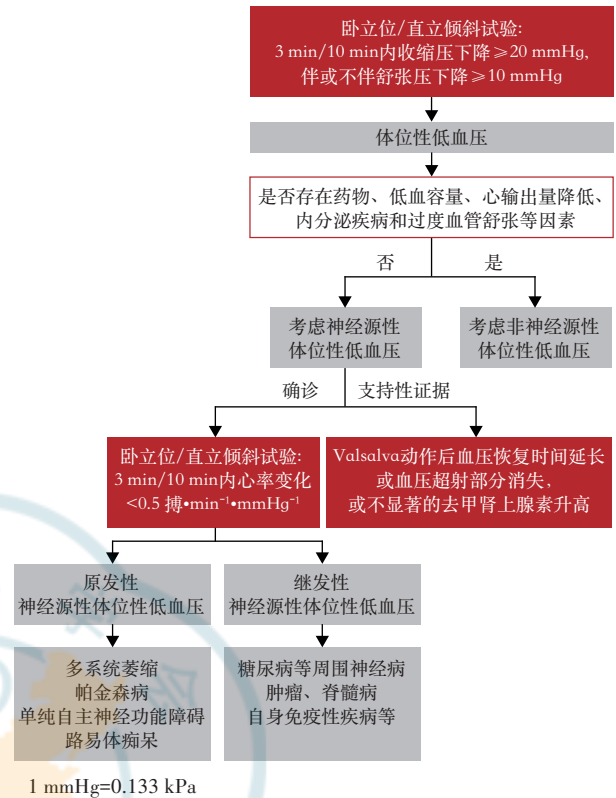


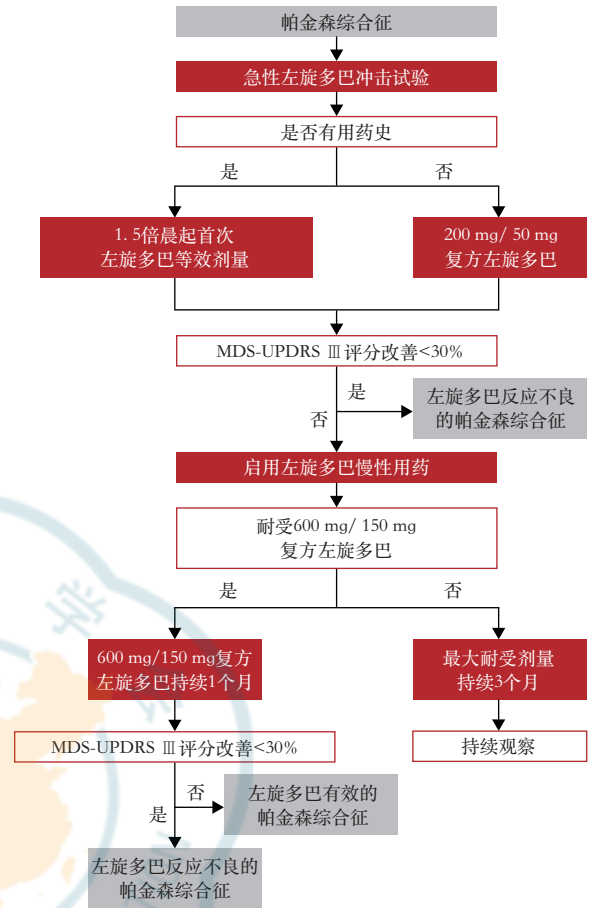
图 3 神经源性体位性低血压的诊断流程图(本图为原创)

Figure 3 Diagnostic flowchart of neurogenic orthostatic hypotension (The picture is original)

Gilman 等^[5]提出的诊断标准(血压下降 $\geq 30/15$ mmHg)相比,在诊断特异度上相似,敏感度有显著提高。此外,24 h 动态血压监测可用于评估 MSA 患者的夜间高血压。(3)vPSG: vPSG 在 RBD 的诊断中发挥重要作用,RBD 经 vPSG 证实其异常行为出现于 REM 睡眠期,且 REM 睡眠中无肌张力缺失^[35]。研究报道 vPSG 监测中的下颌肌电图强直电位有助于鉴别伴有 RBD 的 MSA-P 型患者与帕金森病患者^[73]。睡眠呼吸暂停要求口鼻温度传感器或气道正压(positive airway pressure)设备气流或替代呼吸暂停传感器信号曲线峰值较事件前基线值下降 $\geq 90\%$,持续时间 ≥ 10 s,睡眠低通气要求鼻压力传感器、气道正压设备气流或替代低通气传感器信号曲线峰值较事件前基线值下降 $\geq 30\%$,持续时间 ≥ 10 s,且氧饱和度相较于事件前基线下降 $\geq 3\%$,或该事件导致患者觉醒^[74]。吸气性叹息在 vPSG 上表现为鼻压力传感器、口鼻温度传感器和胸腹呼吸感应体积描记(respiratory inductance plethysmography)绑带的信号曲线峰值较事件前基线升高至少 2 倍,同时在鼾声通道上可见记录,在视频中可闻及吸气音。为避免呼吸暂停后恢复性深吸气的干扰,呼吸暂停后的

吸气性叹息不纳入考虑^[42]。(4)喉镜检查:喘鸣可通过日间临床表现或夜间 vPSG 记录下的高调吸气流声来诊断,纤维喉镜可发现患者声带出现外展障碍或矛盾内收运动,并排除器质性声带病变(如肿块或瘢痕)或非 MSA 神经源性声带功能障碍。若患者日间喉镜检查正常但临床怀疑喘鸣,则进行药物诱导下睡眠内窥镜^[33]。(5)¹²³碘-间碘苄胍-心肌显像(¹²³I-MIBG-scintigraphy):MIBG 和 NE 递质有相似的摄取、储存和释放机制,因而 ¹²³I-MIBG 心肌摄取检查反映节后交感神经突触前末梢功能。心肌 ¹²³I-MIBG 的摄取有 2 种方式,1 种为高浓度时的弥散,发生在早期(注射 15~30 min 后);另一种为低浓度时的延迟摄取(注射 3~4 h 后),反映节后交感神经突触前末梢的摄取能力。MSA 患者延迟期心肌/膈肌显像剂摄取比值通常正常,而帕金森病患者的摄取比值下降,提示心肌节后交感纤维功能障碍^[75]。影响 NE 转运和储存的药物、心脏结构性病变、糖尿病导致的末端神经病变也可能导致心肌摄取显像剂减少。(6)盆底神经生理学:在排除了可能导致慢性神经再生的马尾损伤、盆底手术和产科盆底撕裂的情况下,肛门外括约肌肌电图上若有超过 50% 的运动单元电位(motor unit potential)单个持续时间>10 ms,或平均持续时间>10 ms,则提示患者为 MSA-P 型^[76],但该表现也可见于 PSP 和晚期帕金森病患者。6 年以上病程的患者若表现出正常的肛门外括约肌肌电图,通常不考虑诊断为 MSA。(7)发汗试验:体温调节汗液试验(thermoregulatory sweat testing, TST)可评估患者整体的出汗功能,定量催汗轴突反射试验(quantitative sudomotor axon reflex testing, QSART)可评估节后交感排汗纤维的功能^[48]。TST 和 QSART 的组合可用于判断节前、节后或混合型泌汗功能异常。

3. 左旋多巴疗效评定:MSA-P 型患者可通过判断其对左旋多巴的疗效来辅助诊断,可通过服药史获得相关信息,对于无相关病史的患者或服药效果不明确的患者(图 4),可进行急性左旋多巴冲击试验^[77]。具体流程如下:要求停用左旋多巴 12 h,停用单胺氧化酶 B 抑制剂 24 h,停用多巴胺受体激动剂 72 h,并在试验开始前 2 d 口服多潘立酮(20 mg, 3 次/d)以减轻左旋多巴诱导的呕吐和体位性低血压。对于初次就诊未服药的患者,使用 200 mg/50 mg 的复方左旋多巴试剂(左旋多巴/外周多巴脱羧酶抑制剂),对于有服药史的患者,使用晨左旋多巴等效剂量的 1.5 倍,若该剂量仍小于 200 mg/50 mg 的



MDS-UPDRS III: 修订版运动障碍协会统一帕金森病评定量表第三部分

图 4 左旋多巴反应不良的帕金森综合征诊断流程图(本图为原创)

Figure 4 Diagnostic flowchart of poorly L-dopa responsive parkinsonism (The picture is original)

复方左旋多巴试剂,则直接服用 200 mg/50 mg 的复方左旋多巴试剂,空腹服药。在服药前和服药后 30 min、1.0 h、1.5 h 和 2.0 h(或患者自身感觉运动功能恢复最佳的时候)分别评定修订版运动障碍协会统一帕金森病评定量表 III (Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III, MDS-UPDRS III) 评分,若评分改善<30%,提示为左旋多巴反应不良的帕金森综合征。但由于 63% 的 MSA 患者运动症状在早期可因服用左旋多巴产生>30% 的评分改善^[78],因此评分改善>30% 的患者需要继续观察其对左旋多巴长期用药的反应。对于耐受每日 600 mg/150 mg 复方左旋多巴试剂的患者,持续用药 1 个月,比较患者 1 个月后晨起服药与 1 个月前药物洗脱状态下的 MDS-UPDRS III 评分,若评分改善<30%,提示为左旋多巴反应不良的帕金森综合征,对于不耐受的

患者则较难判断左旋多巴药物对患者的疗效,可持续观察患者对每日最大耐受剂量(持续 3 个月)药物的反应^[1]。

4. 生化检查:(1)仰卧位血浆 NE 水平:测量前需停用咖啡因、酒精、尼古丁 12 h,停用对乙酰氨基酚 5 d,测量血浆左旋多巴含量<15 nmol/L,患者仰卧平躺 15 min 后,于清晨空腹抽血^[79-81]。MSA 患者通常表现出正常的血浆 NE 水平(>100 pg/ml),而伴有 nOH 的帕金森病/路易体病患者或因自身免疫性疾病导致自主神经功能障碍的患者,血浆 NE 水平通常降低。在纯自主神经功能障碍(pure autonomic failure, PAF)的患者中,仰卧位血浆 NE 水平>100 pg/ml 在预测 PAF 转化为 MSA 上有较高的敏感度和特异度^[82]。(2)蛋白质错误折叠循环扩增(protein misfolding cyclic amplification, PMCA)/实时震动诱导转换(real-time quaking-induced conversion, RT-QuIC):利用 PMCA 技术扩增脑脊液中的 α -突触核蛋白寡聚体后,通过硫黄素 T 荧光来反映扩增后的纤维含量。MSA 患者脑脊液中的 α -突触核蛋白扩增后硫黄素 T 荧光值低于 2 000,而帕金森病和 DLB 患者的硫黄素 T 荧光值明显升高,可用于鉴别 MSA 与帕金森病、DLB^[83]。通过 RT-QuIC 技术扩增脑脊液中的 α -突触核蛋白寡聚体后,MSA 患者脑脊液的硫黄素 T 荧光同样显著低于帕金森病和 DLB 患者^[84]。若 PAF 患者脑脊液 α -突触核蛋白经 PMCA 扩增后的硫黄素 T 荧光保持在 150~2 000 AU,提示 PAF 会向 MSA 转变^[85]。(3)脑脊液中的神经纤维轻链(neurofilament light chain, NfL):酶联免疫吸附试验检测脑脊液中的 NfL 水平>1 400 pg/ml 提示患者为 MSA,帕金森病和 DLB 患者的 NfL 水平较低^[83],若 PAF 患者脑脊液 NfL 水平>1 400 pg/ml,则提示 PAF 会向 MSA 转变^[85]。(4)皮肤活组织检查(活检)免疫组织化学试验:MSA 患者中 α -突触核蛋白通常沉积于体神经纤维末端,帕金森病患者的 α -突触核蛋白通常沉积于自主神经纤维末端,因此对皮肤小动脉、汗腺、立毛肌等自主神经调控的组织进行活检可发现,MSA 患者无明显的 α -突触核蛋白沉积,帕金森病患者则有显著的 α -突触核蛋白沉积^[86-87]。

5. 基因检测:MSA 无明确致病基因。为鉴别遗传性共济失调与 MSA-C 型患者,可筛查共济蛋白基因(frataxin, *FXN*)、突触核膜蛋白基因(synaptic nuclear envelope protein 1, *SYNE 1*)、Aprataxin 基因(*APT*X)、Senataxin 基因(*SETX*)、*ATXN1*、*ATXN2*、

ATXN3、*ATXN7*、钙离子电压门控通道亚单位 α 1A 基因(calcium voltage-gated channel subunit alpha1 A, *CACNA1A*)、TATA 结合蛋白基因(*TBP*)、脆性 X 信使核糖核蛋白 1 基因(fragile X messenger ribonucleoprotein 1, *FMR1*)等^[88]。

三、评估量表

欧洲多系统萎缩研究组于 2004 年建立了统一多系统萎缩评价量表(Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS),UMSARS 包括病史回顾、运动检查、自主神经功能检查和整体失能程度 4 个项目,评分越高提示症状越重,是评估 MSA 病情进展首选的半定量评估量表^[89]。但随着 UMSARS 的广泛应用,其局限性也逐渐显露:(1)UMSARS 中部分项目能较好地反映疾病进展,尤其是与运动功能评估相关的项目,而与自主神经功能评估相关的项目对疾病进展不敏感。(2)UMSARS 评估在疾病晚期存在天花板效应,不能有效反映晚期疾病进展。(3)UMSARS 对部分 MSA 相关的症状缺乏评估,如喘鸣、睡眠障碍、流涎、发声障碍、挛缩疼痛等。(4)UMSARS III 要求记录站立 2 min 后的血压和心率,但 MSA 诊断标准评估的是站立/直立倾斜试验 3 min 内的变化^[90-91]。这提示我们 MSA 患者的评估还有赖更加全面和准确的评估量表。

其他运动功能评定量表:MDS-UPDRS 于 2008 年由 UPDRS 扩增修改而来,分为 4 个部分,包括日常生活中的非运动表现、运动表现、运动评估和运动并发症,MSA 患者常用 MDS-UPDRS 来评估运动改善情况。MSA 患者还可利用 Tinetti 步态和平衡测试(Tinetti Gait and Balance Test)、Berg 平衡量表(Berg Balance Scale)、步态及摔倒问卷(Gait and Falls Questionnaire)、改良 Webster 量表(Modified Webster Scale)来评估运动功能。

非运动功能评定量表:非运动症状筛查量表(Non-Motor Symptoms Questionnaire)、帕金森病结局量表-自主神经系统功能障碍(Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic Dysfunction)、嗅棒试验 16(Sniffin' Sticks Test-16)、Wexner 便秘评分(Wexner Constipation Score)、快速眼球运动期睡眠行为障碍筛查量表(Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire)、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index)、帕金森病睡眠质量量表(Parkinson's Disease Sleep Scale)、39 项帕金森病调

查问卷(Parkinson's Disease Questionnaire-39)可用于评估患者的非运动功能和生活质量,利用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale)、蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment)、简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination)、额叶功能评分(Frontal Assessment Battery)等评估患者的精神心理状态。

此外,利用嗓音障碍指数(Voice Handicap Index)、吞咽筛查量表(Eating Assessment Tool)、标准吞咽功能评价量表(Standardized Swallowing Assessment)评估患者的咽喉功能。

四、诊断

目前MSA的诊断主要参考2022年MDS提出的诊断标准^[1]和2017年多系统萎缩诊断标准中国专家共识^[6],结合我国MSA的相关临床研究,将MSA根据诊断精确度分为神经病理确诊的、临床确诊的、临床很可能的和前驱可能的MSA。

1. 神经病理确诊的MSA:相当于之前诊断标准中确诊的(definite)MSA,尸检病理结果显示中枢神经系统大量胶质细胞胞质内含有 α -突触核蛋白阳性的包涵体(glial cytoplasmic inclusions),并存在纹状体黑质或橄榄桥脑小脑结构的神经退行性改变。

2. 临床确诊的MSA:需要满足散发、进展性、成年起病(>30岁)的基本特征,同时具有核心临床表现,至少存在2项支持性临床表现,至少存在1项

MRI标志,不存在排除性的临床表现(表2)^[1]。

3. 临床很可能的MSA:需要满足散发、进展性、成年起病(>30岁)的基本特征,同时具有核心临床表现,至少存在1项支持性临床表现,不要求MRI标志,不存在排除性的临床表现(表2)^[1]。

4. 前驱可能的MSA:需要满足散发、进展性、成年起病(>30岁)的基本特征,必须具有至少1项临床非运动特征(准入标准),同时具有至少1项临床运动特征,不存在排除性临床表现(表3)^[1]。

五、鉴别诊断

1. 帕金森病:帕金森病患者的帕金森综合征对多巴胺能药物的疗效明确且显著有效,常伴静止性震颤与嗅觉减退。MSA-P型患者对左旋多巴疗效欠佳,可伴有姿势性与动作性震颤,嗅觉减退少见,可早期出现进展性的严重自主神经功能障碍。借助MRI、¹⁸F-FDG-PET、D2受体成像、经颅超声成像、¹²³I-MIBG-心肌显像进行鉴别。

2. PSP:PSP患者通常表现出垂直核上性凝视麻痹或垂直扫视变慢,较MSA更早出现反复的自发性摔倒与冻结步态,可伴有左旋多巴反应不良的帕金森综合征和认知障碍,通常无nOH。MSA-P型患者可表现出小脑性眼球运动障碍,姿势平衡障碍较PSP进展稍慢,认知障碍少见,而伴有显著的自主神经功能障碍显著,可出现RBD。两者可借助神经影像学检查进行鉴别。

3. DLB:痴呆是DLB患者的必要特征,可表现

表3 前驱可能的多系统萎缩诊断标准

Table 3 Diagnostic criteria for possible prodromal multiple system atrophy

项目	内容
临床非运动特征(准入标准)	至少包括以下1项: 1. 快速眼球运动期睡眠行为障碍(多导睡眠图诊断) 2. 站立/直立倾斜试验10 min内出现神经源性体位性低血压(血压下降 $\geq 20/10$ mmHg) 3. 泌尿生殖系统障碍 (1) <60岁男性勃起障碍 (2) 至少包括以下1项: 无法解释的排尿困难,残余尿 >100 ml 无法解释的急迫性尿失禁
临床运动特征	至少包括以下1项: 1. 轻微的帕金森综合征 ^a 2. 轻微的小脑综合征表现 ^b
排除性临床表现	1. 嗅觉测试时无法解释的嗅觉减退 2. 异常的心脏交感神经成像(¹²³ 碘-间碘苄胍-心肌显像) 3. 认知波动伴注意力和警觉性的明显变化,早期出现视觉感知能力减退 4. 起病后3年内非药物诱发的反复性视幻觉 5. 起病后3年内符合DSM-V诊断的痴呆 6. 下视性核上性麻痹或垂直扫视变慢 7. 大脑MRI提示其他诊断(例如:进行性核上性麻痹、多发性硬化、血管性帕金森综合征、症状性小脑疾病等) 8. 记录显示存在其他导致自主神经功能障碍、共济失调或帕金森综合征的原因(MSA相似疾病,包括遗传性或症状性共济失调和帕金森综合征),与患者的症状相似

注:^a有不满足帕金森综合征诊断标准的帕金森样临床表现,运动障碍专家判定症状为轻微,不需要多巴胺药物治疗;^b至少包括串联步态异常、步态共济失调、肢体共济失调、小脑性构音障碍、小脑性眼球运动障碍中的1项,运动障碍专家判定症状为轻微;MSA:多系统萎缩;DSM-V:精神障碍诊断与统计手册(第五版);MRI:磁共振成像;1 mmHg=0.133 kPa

为早期注意力、执行功能和视觉空间能力的损害,在注意力与警觉方面呈波动性认知障碍,有反复发作的视幻觉,可伴有左旋多巴反应不良性帕金森综合征和 RBD。MSA-P 型患者多不伴有痴呆、波动性认知障碍与视幻觉,可早期出现进展性的严重自主神经功能障碍。两者可借助结构 MRI 和分子显像进行鉴别。

4. CBS: CBS 患者常出现不对称的四肢肌强直或运动不能、肌张力障碍和肌阵挛,同时可出现口颊或肢体失用、皮质复合感觉丧失和异己肢体。MSA-P 型患者四肢肌强直多对称,且少见口颊或肢体失用、皮质复合感觉丧失以及异己肢体等,两者可借助结构 MRI 和分子显像进行鉴别。

5. SAOA: SAOA 主要指成年发病的、没有明确家族史的进展性共济失调患者,现病因未明,患者疾病进展相对较慢,不出现严重的自主神经功能障碍。MSA-C 型患者可早期出现进展性的自主神经功能障碍,借助 MRI、DAT-SPECT 进行鉴别。

6. 脆性 X 相关震颤/共济失调综合征 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS): FXTAS 多在 50 岁以后发病,为 X 连锁遗传,男性多见,以意向性震颤、小脑性共济失调步态、帕金森综合征候群、认知功能减退、周围神经病及自主神经功能障碍为主要临床表现。头颅 MRI 可见小脑中脚白质病变。基因检测可发现 *FMRI* 基因突变。MSA-C 型患者认知障碍少见。

7. 脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia, SCA): SCA 是一组由基因突变导致的小脑、脑干、脊髓退行性变,以进行性小脑性共济失调、构音障碍为主要临床表现,可伴有锥体外系症状、锥体束症状、认知障碍、视力障碍、肌阵挛、眼肌麻痹等其他神经系统体征的遗传性疾病。患者可有家族史,不出现严重的自主神经功能障碍。影像上 SCA 患者与 MSA-C 患者有重叠,通过基因筛查明确诊断。

六、总结

本共识较上版共识主要在以下内容方面进行了更新:第一,更加详细地阐述了 MSA 的临床表现以及相应的临床特点在 MSA 与帕金森病和其他帕金森综合征中的鉴别意义;第二,新增了 MSA 多系统受损的解剖部位以及对应的 MSA 的临床表现,并增加图片以更加直观地展现 MSA 的临床特征和影像学特征;第三,根据 2022 年 MDS 提出的诊断标

准^[1],将 MSA 根据诊断精确度分为神经病理确诊的、临床确诊的、临床很可能的和前驱可能的 MSA;第四,增加了详细的 MSA 自主神经评估方法,并制订了左旋多巴有效性评估的流程和 nOH 的诊断流程等,以提高临床工作中诊断 MSA 的可操作性;第五,增加了可能提升 MSA 诊断敏感度和特异度的生化检查方法。

MSA 是成年起病的进展性神经退行性疾病,病因不明,预后不佳。临床表现为自主神经功能障碍、帕金森综合征和小脑综合征的多种组合。临床上结合影像学、检验等技术可提高检查的敏感性与特异性。发病早期需与帕金森病、DLB、PSP、SAOA 进行鉴别诊断。目前以对症治疗为主。目前的研究也在尝试多种方法提高 MSA 的诊断准确性以及延缓 MSA 的疾病进展。

执笔 谭玉燕(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、黄思佳(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科) 专家组成员(按姓氏笔画排序) 万新华(中国医学科学院北京协和医院)、王丽娟(广东省人民医院)、王坚(复旦大学附属华山医院)、王含(中国医学科学院北京协和医院)、王青(南方医科大学珠江医院)、王春喻(中南大学湘雅二院)、王振福(解放军总医院第二医学中心)、王晓平(上海交通大学附属同仁医院)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王铭维(河北医科大学第一医院)、卢晓东(杭州师范大学附属医院)、叶民(南京医科大学附属明基医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、乐卫东(四川省人民医院)、冯涛(首都医科大学附属天坛医院)、田玉玲(山西医科大学第一医院)、刘卫国(南京脑科医院)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、卢宏(郑州大学第一附属医院)、朱晓东(天津医科大学总医院)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、邹海强(解放军南部战区广州总医院)、吴云成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张玉虎(广东省人民医院)、张克忠(南京医科大学第一附属医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈先文(安徽医科大学附属第一医院)、陈伟(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、陈玲(中山大学附属第一医院)、陈彪(首都医科大学宣武医院)、陈海波(北京医院)、陈蕾(天津市环湖医院)、邵明(广州市惠爱医院)、沈岳飞(广西医科大学第一附属医院)、苏闻(北京医院)、罗晓光(深圳市人民医院)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、罗巍(浙江大学医学院附属第二医院)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院)、金莉蓉(复旦大

学附属中山医院)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、胡盼盼(安徽医科大学第一附属医院)、徐评议(广州医科大学附属第一医院)、唐北沙(中南大学湘雅医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、高中宝(解放军总医院)、常颖(吉林大学中日联谊医院)、郭纪锋(中南大学湘雅医院)、陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院)、黄卫(南昌大学附属第二医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、崔桂云(徐州医科大学附属医院)、焦玲(贵州医科大学附属医院)、程焱(天津医科大学总医院)、谢安木(青岛大学附属医院)、靳令经(同济大学附属养志康复医院)、蔡晓杰(北京医院)、熊念(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、薛崢(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(6): 1131-1148. DOI: 10.1002/mds.29005.
- [2] Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1969, 32(1): 28-34. DOI: 10.1136/jnnp.32.1.28.
- [3] Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 1996, 46(5): 1470. DOI: 10.1212/wnl.46.5.1470.
- [4] Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *J Neurol Sci*, 1999, 163(1): 94-98. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00304-9.
- [5] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 2008, 71(9): 670-676. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
- [6] 唐北沙, 陈生弟, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 等. 多系统萎缩诊断标准中国专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(10): 1055-1060. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.10.001.
Tang BS, Chen SD, Group of Parkinson's Disease and Movement Disorder of Neurology Branch of Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on diagnosis criteria for multiple system atrophy in China[J]. *Chin J Geriatr*, 2017, 36(10): 1055-1060. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.10.001.
- [7] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 1999, 354(9192): 1771-1775. DOI: 10.1016/s0140-6736(99)04137-9.
- [8] Tison F, Yekhelef F, Chrysostome V, et al. Prevalence of multiple system atrophy[J]. *Lancet*, 2000, 355(9202): 495-496. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)82050-4.
- [9] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990[J]. *Neurology*, 1997, 49(5): 1284-1288. DOI: 10.1212/wnl.49.5.1284.
- [10] Sasaki H, Emi M, Iijima H, et al. Copy number loss of (src homology 2 domain containing)-transforming protein 2 (SHC2) gene: discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy[J]. *Mol Brain*, 2011, 4: 24. DOI: 10.1186/1756-6606-4-24.
- [11] Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 233-244. DOI: 10.1056/NEJMoa1212115.
- [12] Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 610-614. DOI: 10.1002/ana.21685.
- [13] Benarroch EE. Multiple system atrophy: a disorder targeting the brainstem control of survival[J]. *Clin Auton Res*, 2019, 29(6): 549-551. DOI: 10.1007/s10286-019-00643-7.
- [14] Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38(1): 4-24. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01234.x.
- [15] Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 264-274. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70327-7.
- [16] Coon EA, Sletten DM, Suarez MD, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 12): 3623-3631. DOI: 10.1093/brain/awv274.
- [17] Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases[J]. *Brain*, 1994, 117 (Pt 4): 835-845. DOI: 10.1093/brain/117.4.835.
- [18] Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, et al. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 361-368. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70022-4.
- [19] Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients[J]. *Brain*, 1998, 121 (Pt 4): 589-600. DOI: 10.1093/brain/121.4.589.
- [20] Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 5): 1070-1083. DOI: 10.1093/brain/awf117.
- [21] Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 249-263. DOI: 10.1056/NEJMra1311488.
- [22] Low PA, Reich SG, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(7): 710-719. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00058-7.
- [23] Zhang L, Cao B, Zou Y, et al. Causes of death in Chinese patients with multiple system atrophy[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(1): 102-108. DOI: 10.14336/AD.2017.0711.
- [24] Zhang L, Cao B, Hou Y, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts short survival in multiple system atrophy[J].



- NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8(1): 11. DOI: 10.1038/s41531-021-00267-7.
- [25] Sakakibara R, Panicker J, Simeoni S, et al. Bladder dysfunction as the initial presentation of multiple system atrophy: a prospective cohort study[J]. Clin Auton Res, 2019, 29(6): 627-631. DOI: 10.1007/s10286-018-0550-y.
- [26] Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, et al. Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(12): 1382-1386. DOI: 10.1136/jnnp.2011.241075.
- [27] Fanciulli A, Goebel G, Lazzeri G, et al. Urinary retention discriminates multiple system atrophy from Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2019, 34(12): 1926-1928. DOI: 10.1002/mds.27917.
- [28] Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension[J]. N Engl J Med, 2008, 358(6): 615-624. DOI: 10.1056/NEJMcp074189.
- [29] Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure[J]. Hypertension, 2003, 42(2): 136-142. DOI: 10.1161/01.HYP.0000081216.11623.C3.
- [30] Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, et al. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses[J]. J Neurol Sci, 2016, 361: 243-249. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.007.
- [31] Miki Y, Foti SC, Asi YT, et al. Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: a clinicopathological study[J]. Brain, 2019, 142(9): 2813-2827. DOI: 10.1093/brain/awz189.
- [32] Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2008, 23(8): 1093-1099. DOI: 10.1002/mds.21992.
- [33] Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Benarroch EE, et al. Stridor in multiple system atrophy: consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Neurology, 2019, 93(14): 630-639. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008208.
- [34] 黎彬如, 李先红, 刘军. 多系统萎缩患者的睡眠障碍研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(11): 1194-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210315-00189.
- Li BR, Li XH, Liu J. Progress in sleep disorders in multiple system atrophy[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(11): 1194-1198. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210315-00189.
- [35] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders[M]. 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [36] Luppi PH, Clément O, Sapin E, et al. The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder[J]. Sleep Med Rev, 2011, 15(3): 153-163. DOI: 10.1016/j.smrv.2010.08.002.
- [37] Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder[J]. Sleep Med, 2013, 14(8): 754-762. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.015.
- [38] Benarroch EE. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2007, 22(2): 155-161. DOI: 10.1002/mds.21236.
- [39] Munschaer FE, Loh L, Bannister R, et al. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure[J]. Neurology, 1990, 40(4): 677-679. DOI: 10.1212/wnl.40.4.677.
- [40] Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, et al. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy[J]. J Neurol, 2008, 255(10): 1483-1485. DOI: 10.1007/s00415-008-0941-4.
- [41] Stankovic I, Fanciulli A, Kostic VS, et al. Laboratory-supported multiple system atrophy beyond autonomic function testing and imaging: a systematic review by the MoDiMSA study group[J]. Mov Disord Clin Pract, 2021, 8(3): 322-340. DOI: 10.1002/mdc3.13158.
- [42] Parreira S, Antunes F, Coelho M, et al. Sighs during sleep in multiple system atrophy[J]. Sleep Med, 2021, 78: 75-80. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.12.013.
- [43] Klein C, Brown R, Wenning G, et al. The "cold hands sign" in multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 1997, 12(4): 514-518. DOI: 10.1002/mds.870120407.
- [44] Kirchof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, et al. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study[J]. Int J Impot Res, 2003, 15(4): 293-298. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901014.
- [45] 王雪梅, 刘疏影, 陈彪. 多系统萎缩患者非运动症状临床研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(6): 460-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20191220-00800.
- Wang XM, Liu SY, Chen B. Clinical diagnosis and treatment of non-motor symptoms of multiple system atrophy[J]. Chin J Neurol, 2020, 53(6): 460-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20191220-00800.
- [46] Shiri R, Koskimäki J, Häkkinen J, et al. Effects of age, comorbidity and lifestyle factors on erectile function: tampere ageing male urological study (TAMUS) [J]. Eur Urol, 2004, 45(5): 628-633. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.11.020.
- [47] Parvizi J, Joseph J, Press DZ, et al. Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type[J]. Mov Disord, 2007, 22(6): 798-803. DOI: 10.1002/mds.21348.
- [48] Coon EA, Fealey RD, Sletten DM, et al. Anhidrosis in multiple system atrophy involves pre-and postganglionic sudomotor dysfunction[J]. Mov Disord, 2017, 32(3): 397-404. DOI: 10.1002/mds.26864.
- [49] Kim SD, Allen NE, Canning CG, et al. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management[J]. CNS Drugs, 2013, 27(2): 97-112. DOI: 10.1007/s40263-012-0012-3.
- [50] Respondek G, Kurz C, Arzberger T, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? [J]. Mov Disord, 2017, 32(7): 995-1005. DOI: 10.1002/mds.27034.
- [51] Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, et al. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders[J]. Mov Disord, 1999, 14(6): 947-950. DOI: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<947::aid-mds1006>3.0.co;2-o.
- [52] Crouse JJ, Phillips JR, Jahanshahi M, et al. Postural instability and falls in Parkinson's disease[J]. Rev Neurosci, 2016, 27(5): 549-555. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0002.
- [53] Kompolti K, Goetz CG, Boeve BF, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration[J]. Arch Neurol, 1998, 55(7): 957-961. DOI: 10.1001/archneur.55.7.957.
- [54] Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, et al. Pathology and

- sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(2): 238-244. DOI: 10.1002/mds.25746.
- [55] Zhang L, Cao B, Zou Y, et al. Prevalence of and factors associated with postural deformities in Chinese patients with multiple system atrophy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64: 324-327. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.024.
- [56] Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(6): 538-549. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70067-9.
- [57] Zhu S, Deng B, Huang Z, et al. "Hot cross bun" is a potential imaging marker for the severity of cerebellar ataxia in MSA-C[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 15. DOI: 10.1038/s41531-021-00159-w.
- [58] Pellecchia MT, Stankovic I, Fanciulli A, et al. Can autonomic testing and imaging contribute to the early diagnosis of multiple system atrophy? A systematic review and recommendations by the Movement Disorder Society Multiple System Atrophy Study Group[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2020, 7(7): 750-762. DOI: 10.1002/mdc3.13052.
- [59] Nocker M, Seppi K, Boesch S, et al. Topography of dopamine transporter availability in the cerebellar variant of multiple system atrophy[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(3): 389-396. DOI: 10.1002/mdc3.12446.
- [60] Varrone A, Marek KL, Jennings D, et al. [(123I)]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(6): 1023-1032. DOI: 10.1002/mds.1256.
- [61] Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(2): 303-312. DOI: 10.1002/mds.10042.
- [62] Oh M, Kim JS, Kim JY, et al. Subregional patterns of preferential striatal dopamine transporter loss differ in Parkinson disease, progressive supranuclear palsy, and multiple-system atrophy[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(3): 399-406. DOI: 10.2967/jnumed.111.095224.
- [63] Zhao Y, Wu P, Wu J, et al. Decoding the dopamine transporter imaging for the differential diagnosis of parkinsonism using deep learning[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2798-2811. DOI: 10.1007/s00259-022-05804-x.
- [64] Schreckenberger M, Hägele S, Siessmeier T, et al. The dopamine D2 receptor ligand 18F-desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(8): 1128-1135. DOI: 10.1007/s00259-004-1465-5.
- [65] la Fougère C, Pöpperl G, Levin J, et al. The value of the dopamine D2/3 receptor ligand ¹⁸F-desmethoxyfallypride for the differentiation of idiopathic and nonidiopathic parkinsonian syndromes[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 581-587. DOI: 10.2967/jnumed.109.071811.
- [66] Zhou HY, Huang P, Sun Q, et al. The role of substantia nigra sonography in the differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 15. DOI: 10.1186/s40035-018-0121-0.
- [67] Shafieesabet A, Fereshtehnejad SM, Shafieesabet A, et al. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 42: 1-11. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.006.
- [68] Kim KJ, Jeong SJ, Kim JM. Neurogenic bladder in progressive supranuclear palsy: a comparison with Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2018, 37(5): 1724-1730. DOI: 10.1002/nau.23496.
- [69] Shin JH, Park KW, Heo KO, et al. Urodynamic study for distinguishing multiple system atrophy from Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2019, 93(10): e946-e953. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008053.
- [70] Stoffel JT. Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies[J]. *Transl Androl Urol*, 2016, 5(1): 127-135. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.08.
- [71] Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(9): 930-936. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01512.x.
- [72] Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(3): 522-531. DOI: 10.1002/ana.25170.
- [73] Wang Y, Shen Y, Xiong KP, et al. Tonic electromyogram density in multiple system atrophy with predominant parkinsonism and Parkinson's disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(6): 684-690. DOI: 10.4103/0366-6999.201603.
- [74] Berry RB, Quan SF, Abreu AR. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications[M]. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020.
- [75] Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(5): 494-500. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.009.
- [76] 曹振汤, 潘华, 冯涛. 肛门括约肌肌电图对多系统萎缩与帕金森病的诊断价值[J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(4): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.04.001.
- [76] Cao ZT, Pan H, Feng T. The diagnostic value of external anal sphincter electromyography in multiple system atrophy and Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 31(4): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.04.001.
- [77] Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(2): 197-201. DOI: 10.1002/mds.1069.
- [78] O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 5): 1362-1372. DOI: 10.1093/brain/awn065.
- [79] Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, et al. Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 287-297. DOI: 10.1002/ana.24877.
- [80] Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, et al. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Neurology*, 2003, 60(8): 1327-1332. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058766.46428.f3.

- [81] Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, et al. Supine plasma NE predicts the pressor response to droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Neurology*, 2018, 91(16): e1539-e1544. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006369.
- [82] Singer W, Berini SE, Sandroni P, et al. Pure autonomic failure: predictors of conversion to clinical CNS involvement[J]. *Neurology*, 2017, 88(12): 1129-1136. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003737.
- [83] Singer W, Schmeichel AM, Shahnawaz M, et al. Alpha-synuclein oligomers and neurofilament light chain in spinal fluid differentiate multiple system atrophy from Lewy body synucleinopathies[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 503-512. DOI: 10.1002/ana.25824.
- [84] Groveman BR, Orrù CD, Hughson AG, et al. Rapid and ultra-sensitive quantitation of disease-associated α -synuclein seeds in brain and cerebrospinal fluid by α Syn RT-QuIC[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 7. DOI: 10.1186/s40478-018-0508-2.
- [85] Singer W, Schmeichel AM, Shahnawaz M, et al. Alpha-synuclein oligomers and neurofilament light chain predict phenoconversion of pure autonomic failure[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(6): 1212-1220. DOI: 10.1002/ana.26089.
- [86] Donadio V, Incensi A, Rizzo G, et al. Skin biopsy may help to distinguish multiple system atrophy-parkinsonism from Parkinson's disease with orthostatic hypotension[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(9): 1649-1657. DOI: 10.1002/mds.28126.
- [87] Doppler K, Weis J, Karl K, et al. Distinctive distribution of phospho-alpha-synuclein in dermal nerves in multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1688-1692. DOI: 10.1002/mds.26293.
- [88] Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 94-104. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70305-9.
- [89] Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(12): 1391-1402. DOI: 10.1002/mds.20255.
- [90] Palma JA, Vernetti PM, Perez MA, et al. Limitations of the unified multiple System Atrophy Rating Scale as outcome measure for clinical trials and a roadmap for improvement[J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31(2): 157-164. DOI: 10.1007/s10286-021-00782-w.
- [91] Krismer F, Seppi K, Jönsson L, et al. Sensitivity to change and patient-centricity of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale Items: a data-driven analysis[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(7): 1425-1431. DOI: 10.1002/mds.28993.

· 文献速览 ·

ATN 研究框架下认知正常人群中阿尔茨海默病疾病谱的分布及风险因素分析

随着 2018 年美国国家衰老研究院-阿尔茨海默病协会 (NIA-AA) 指南中 ATN (amyloid/tau/neurodegeneration) 研究框架的发布, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的定义从一种临床综合征转变为一种基于生物标志物的生物学定义, 而 AD 谱系这一概念也被首次提出。因此, 有必要对该研究框架下临床前 AD 疾病谱的分布及风险因素进行全面分析。

近日, 复旦大学附属华山医院研究团队联合青岛大学附属青岛市市立医院研究团队基于前期建立的“中国阿尔茨海默病生物标志和生活方式”(CABLE) 生物学队列基础, 对上述问题进行了系列探究。相关成果发表在神经学年鉴 (*Annals of Neurology*) 杂志 (全文见 Hu H, Bi YL, Shen XN, et al. Application of the amyloid/tau/neurodegeneration framework in cognitively intact adults: the CABLE Study [J]. *Ann Neurol*, 2022, 92 (3): 439-450. DOI: 10.1002/ana.26439)。本研究共纳入 1 005 名认知功能正常的 CABLE 参与者, 应用脑脊液 AD 相关核心生物标志物 (β -淀粉样蛋白 42、磷酸化 tau 蛋白、总 tau 蛋白) 建立 ATN 框架。

研究首先基于 ATN 研究框架揭示了亚洲人群临床前 AD 谱系的患病情况: 发现即使在认知正常阶段, 约有 1/3 (33.7%) 的老年人已经存在 AD 相关病理改变。同时指

出主观认知下降可能是 AD 的一种早期表现。这一发现为描绘全球临床前 AD 谱系的全景图提供了重要依据和补充。不仅如此, 该研究进一步探究了临床前 AD 谱系和 12 个可调控因素的风险关系, 并确定了 4 种临床前阶段的优先可干预因素, 包括高血压、甲状腺疾病、独居和抑郁症状。这些不同风险因素具有协同或累积效应, 即每增加 1 个风险因素 AD 谱系的患病风险就会增加约 2 倍 ($OR=1.95, 95\%CI 1.65\sim 2.24, P<0.000 1$), 而且这一效应会随着年龄的增长而不断增加。此外, 该研究结果还提示不同风险因素参与 AD 的作用机制存在差异。

本研究是亚太地区基于 ATN 研究框架下最大规模的生物样本研究。其系列发现使我们首次对该研究框架在亚太地区观察队列中的表现有了全面认识, 这为辅助临床前诊断、有针对性地招募 AD 早期干预人群以及制定临床前 AD 的早期精准预防策略提供了新线索。

青岛大学附属青岛市市立医院神经内科

胡浩 谭兰

复旦大学附属华山医院神经内科

郁金泰