

帕金森叠加综合征研究进展

徐丽丽 尤红 王明明

730000 兰州, 甘肃中医药大学临床医学院(徐丽丽、王明明); 730000 兰州, 甘肃省人民医院中法神经康复科(尤红)

通信作者: 尤红, Email: 3102116169@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.011

【摘要】 帕金森叠加综合征是以行动迟缓、姿势反射性障碍以及肌强直等帕金森病样症状为主要临床表现的中枢神经系统变性疾病。其包含的疾病种类较多, 病变常常涉及多个部位, 临床诊断较为困难, 对临床上常规使用的抗帕金森病药物反应不佳。现针对帕金森叠加综合征的发病机制、临床特征及治疗领域的研究进展进行了综述, 以为帕金森叠加综合征的机制探索以及个体化临床诊疗提供理论基础。

【关键词】 帕金森叠加综合征; 诊断; 治疗; 综述

Research progress in parkinsonian-plus syndrome Xu Lili, You Hong, Wang Mingming

School of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China (Xu LL, Wang MM); Department of Chinese-French Neurorehabilitation, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: You Hong, Email: 3102116169@qq.com

【Abstract】 Parkinsonian-plus syndrome is a degenerative disease of the central nervous system whose main clinical manifestations are Parkinson disease like symptoms such as bradykinesia, postural reflex disorder, and muscle rigidity. It contains many types of diseases, and the lesions often involve multiple body regions. Clinical diagnosis is difficult, and it does not respond well to the anti-Parkinson drugs routinely used in the clinic. This article reviews the research progress of the pathogenesis, clinical characteristics and treatment

-
- [62] Feng J, Shao NY, Szulwach KE, et al. Role of Tet1 and 5-hydroxymethylcytosine in Cocaine Action[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(4): 536-544. DOI: 10.1038/nn.3976.
- [63] Kaas GA, Zhong C, Eason DE, et al. TET1 Controls CNS 5-methylcytosine Hydroxylation, Active DNA Demethylation, Gene Transcription, and Memory Formation[J]. Neuron, 2013, 79(6): 1086-1093. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.08.032.
- [64] Li X, Wei W, Zhao QY, et al. Neocortical Tet3-mediated Accumulation of 5-hydroxymethylcytosine Promotes Rapid Behavioral Adaptation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(19): 7120-7125. DOI: 10.1073/pnas.1318906111.
- [65] Rudenko A, Dawlaty MM, Seo J, et al. Tet1 Is Critical for Neuronal Activity-Regulated Gene Expression and Memory Extinction[J]. Neuron, 2013, 79(6): 1109-1122. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.08.003.
- [66] Szulwach KE, Li XK, Li YJ, et al. 5-hmC-mediated Epigenetic Dynamics During Postnatal Neurodevelopment and Aging[J]. Nat Neurosci, 2011, 14(12): 1607-1616. DOI: 10.1038/nn.2959.
- [67] Yu HM, Su YJ, Shin J, et al. Tet3 Regulates Synaptic Transmission and Homeostatic Plasticity via DNA Oxidation and Repair[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(6): 836-843. DOI: 10.1038/nn.4008.
- [68] Zhang RR, Cui QY, Murai K, et al. Tet1 Regulates Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognition[J]. Cell Stem Cell, 2013, 13(2): 237-245. DOI: 10.1016/j.stem.2013.05.006.
- [69] Bazov I, Sarkisyan D, Kononenko O, et al. Neuronal Expression of Opioid Gene Is Controlled by Dual Epigenetic and Transcriptional Mechanism in Human Brain[J]. Cereb Cortex, 2018, 28(9): 3129-3142. DOI: 10.1093/cercor/bhx181.
- [70] Cheng Y, Sun M, Chen L, et al. Ten-Eleven Translocation Proteins Modulate the Response to Environmental Stress in Mice[J]. Cell Rep, 2018, 25(11): 3194-3203, 3204. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.061.
- [71] Tseng PT, Lin PY, Lee Y, et al. Age-associated Decrease in Global DNA Methylation in Patients With Major Depression[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 2105-2114. DOI: 10.2147/NDT.S71997.
- [72] Dong E, Gavin DP, Chen Y, et al. Upregulation of TET1 and Downregulation of APOBEC3A and APOBEC3C in the Parietal Cortex of Psychotic Patients[J]. Transl Psychiatry, 2012, 2(9): e159. DOI: 10.1038/tp.2012.86.

(收稿日期: 2020-03-10)

(本文编辑: 戚红丹)

of Parkinsonian-plus syndrome, in order to provide a theoretical basis for the exploration of the mechanism of Parkinsonian-plus syndrome and individual clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Parkinsonian-plus syndrome; Diagnosis; Treatment; Review

帕金森叠加综合征(Parkinsonian-plus syndrome, PPS)是指由多种原因所引起的类似于帕金森病表现同时又具有其他神经系统病变特征的神经变性疾病。目前,国内外学者普遍认为PPS的发病可能与某些蛋白质在机体内的异常沉积有关,并将其分为两大类疾病:(1) α -突触核蛋白病:主要包括多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)和路易小体痴呆(dementia with lewy bodies, DLB),病理检查可发现大量可溶性的 α -突触核蛋白存在于中枢神经系统的突触前以及核周。(2)tau蛋白病:包括进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)和皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD),在此类患者脑组织中可发现大量含有tau蛋白的神经原纤维缠结。因在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者的神经原纤维缠结和淀粉样斑块中发现了tau蛋白以及 α -突触核蛋白的存在,由此认为AD同属于上述两种疾病。此外,正常颅压脑积水、偏侧萎缩-偏侧帕金森综合征等也属于PPS,但因不属上述两类疾病范畴,故不在此详述。

一、多系统萎缩(MSA)

1. 发病机制: MSA是一种较为罕见的神经系统退行性疾病,于1969年首次被命名,起病较为缓慢,病变大多累及黑质纹状体、脑干、小脑、脊髓以及下橄榄核等部位。其特征性的病理表现是在神经胶质细胞内存在以 α -突触核蛋白为主要成分的特异性嗜酸性包涵体,多伴有胶质细胞增生以及神经元丢失,其中 α -突触核蛋白是存在于大脑中的主要神经元突触前蛋白,由SNCA基因编码,可以在不同的组织中进行表达^[1]。近年来,有学者发现脑组织中存在 α -突触核蛋白的患者患MSA、帕金森病及DLB等疾病的风险将大大增加^[2]。

2. 临床特征: MSA临床表现并不典型,大多表现为帕金森病样症状、自主神经功能紊乱以及小脑性共济失调等^[3]。这三组临床症状可重叠出现,也可先后出现,或以某一组症状为主,其中表现为帕金森病样症状者最为常见,占MSA患者的40%~60%,而以小脑共济失调为主要表现的MSA患者占10%~15%^[4]。起初研究者们根据不同临床表现将MSA分为橄榄桥小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy, OPCA)、黑质纹状体变

性(striatonigral degeneration, SND)以及Shy-Drager综合征(SDS)。后来,由于OPCA、SDS和SND的临床表现有相当程度的重叠,故又将MSA分为两种类型^[5]:(1)MSA-P型:以肌强直等帕金森病样症状为主要表现。(2)MSA-C型:以言语缓慢、步态蹒跚、站立不稳等小脑共济失调样症状为主要表现。由于MSA大多以某一系统的损害最为突出,而其他系统的损害相对较轻,有的甚至到疾病晚期才会出现,从而导致早期确诊MSA困难,易误诊为帕金森病。

3. 治疗: 目前,针对MSA仍无特效疗法,尽管多巴胺类药物对MSA患者临床反应较差,但目前国内外仍推荐多巴胺用于此类患者的治疗,且须注意用药剂量,避免出现体位性低血压等不良反应,此外MSA患者对多巴胺药物的疗效会随着病程的延长而逐渐减弱^[6]。另外, Henchcliffe等^[7]通过开展相关临床试验发现司来吉兰、雷沙吉兰等新型选择性单胺氧化酶B抑制药有神经保护作用,可显著改善MSA患者的生活质量,但Fanciulli等^[6]研究发现该类药对MSA-P型患者效果并不明显。故还需开展大量的临床及基础实验研究进行进一步探索。

二、路易小体痴呆(DLB)

1. 发病机制: 1912年Frederick Lewy在1例帕金森病患者的脑干黑质细胞中首次发现了一种圆形嗜酸性小体,并命名为Lewy小体(LB)。嗜酸性的LB是DLB的典型病理特征,其广泛存在于DLB患者的皮质及皮质下区域,并伴有 β 淀粉样蛋白(A β)斑块和tau神经原纤维缠结,主要位于脑干黑质单胺能神经元、蓝斑、迷走神经背核、扣带回、颞叶内侧部及杏仁核等脑区^[8]。

2. 临床特征: DLB是仅次于AD的第二大常见痴呆综合征病因,是以视幻觉、波动性认知功能障碍以及帕金森病样运动障碍为特点的神经变性疾病。DLB多见于老年患者,仅少数在中青年发病,在65岁以上的痴呆症患者中,其患病率为1.7%~30.5%^[9]。依据最新DLB诊断标准可将DLB临床表现分为核心表现、提示性表现以及支持性表现^[10]。(1)核心表现: ①波动性认知功能障碍: 认知功能障碍出现于疾病早期,主要为注意力、理解力、视空间能力等功能减退。症状在数周甚至1d之内的数分钟至数小时即有很大波动^[11]。②视幻觉: 相关研究表明多达80%

的DLB患者在疾病早期即出现视幻觉,有些患者甚至持续到病程后期^[12]。Harding等^[13]研究发现DLB患者视幻觉的出现可能与其颞叶前内侧部、下部以及杏仁体LB数量增加密切相关。③锥体外系功能障碍:DLB患者最主要的锥体外系功能障碍表现为对称性运动迟缓、肌张力增高以及较为严重的面具脸,此类症状的出现可能与中脑黑质多巴胺能纤维破坏致多巴胺水平下降及尾状核乙酰胆碱转移酶活性减低有关^[14]。(2)提示性表现:①对神经安定药物的高度敏感性:由于中脑黑质多巴胺能神经元的缺如以及纹状体多巴胺D₂受体的受损导致DLB患者对神经安定药物异常敏感,故临床上在对DLB患者使用此类药物时应注意监测,谨慎用药。②快速动眼睡眠行为障碍(RBD):多见于中老年患者,表现为进入深睡眠后出现哭喊、拳打脚踢等不能自行控制的复杂行为。③多巴胺能转运体的功能成像:通过多巴胺转运蛋白扫描[单光子发射计算机断层扫描(SPECT)]或正电子发射断层扫描(PET)扫描]可以检测到多巴胺转运蛋白浓度显著降低^[15]。(3)支持性表现:幻听、幻视、妄想以及自主神经功能障碍等。

DLB诊断标准:诊断可能的DLB:(1)2个或2个以上核心临床表现,具备或不具备生物学标记物。(2)1个核心临床表现外加1个或以上的生物学标记物。上述诊断标准满足1个即可诊断。该诊断标准的特异性可达79%~100%,但因DLB患者的临床症状与帕金森病及AD患者有相当程度的重叠,故其敏感性较低,为12%~88%^[16]。

3.治疗:迄今为止,尚无可以治愈DLB的临床疗法,目前主要是对症治疗,包括有氧功能锻炼、心理疏导、改变生活方式等非药物疗法和相应的药物治疗^[17]。对于肌强直、运动迟缓等帕金森病样症状的DLB患者常常给予多巴胺类药物进行改善,但Gompert^[18]的报道中指出多巴胺类药物在改善DLB患者运动功能障碍的同时还可能存在诱发甚至加重DLB患者的精神症状及视幻觉的风险,故该类药物的给药应在临床医生指导下进行。近期也有研究发现多奈哌齐、利凡斯等药物可通过抑制乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解来提高乙酰胆碱的浓度,进而改善DLB患者的认知障碍和精神症状,但胆碱酯酶抑制剂类药物会引起恶心、呕吐、腹泻等消化道不良反应^[19],应予以注意。

三、进行性核上性麻痹(PSP)

1.发病机制:PSP是一种临床上较为罕见的神经系统变性疾病,70岁以上人群多发。Boxer等^[20]

发现PSP患者中tau内含子的二核苷酸重复多态性较为常见,因此认为PSP患者发病可能与遗传易感性有关。PSP特征性的病理标志是存在于神经元内的神经原纤维缠结^[21-22],其可激发脂质等自由基的氧化应激反应,促进细胞凋亡,进而导致神经元变性坏死、脱髓鞘以及星型胶质细胞增生,主要累及苍白球、黑质、脑桥以及丘脑等部位。

2.临床特征:PSP患者在疾病早期即可出现步态蹒跚、站立不稳以及垂直性核上性凝视麻痹等临床表现^[23]。部分患者还可出现运动迟缓、肌张力障碍。Lopez等^[24]研究发现PSP患者肌张力障碍主要表现为颈部向前过伸、头部向后仰、腹部前凸、站立时难以看到脚尖、坐位时脚尖也常离地,上身向后倾倒,并将其称为“sitting enbioc现象”,这与帕金森病患者肌强直表现显著不同,临床上应予以鉴别。此外,还有少数PSP患者以精神、认知功能障碍或视物不清、言语障碍为主要表现。依据不同临床表现可将PSP分为典型PSP(PSP-RS)、PSP帕金森病型(PSP-P)、PSP-单纯伴步态冻结的运动不能型(PSP-PAGF)、PSP-进行性非流利性失语(PSP-PNFA)、PSP-皮层基底节综合征(PSP-CBS)、PSP-小脑型(PSP-C)等不同的表型^[25]。有报道显示PSP所有表型的平均病程为8.7年^[26],其中PSP-RS的病程最短,约为7.3年,而PSP-P的病程最长,约为12.8年,临床医生应注意对不同的表型做出正确的评估。步态异常和频繁跌倒等症状虽发生于疾病的早期,但多不具特征性;垂直性眼肌麻痹虽是诊断PSP最具特征性的体征,但其多在疾病的晚期出现,导致PSP的早期诊断比较困难,因此,临床上常以病理诊断作为PSP诊断的金标准。

3.治疗:当前,尚无针对PSP的特定治疗方法,左旋多巴或多巴胺激动剂可使其临床症状得到轻至中度的改善,但由于疾病后期突触后纹状体神经元变性会引起多巴胺D₂受体不断丢失,进而导致左旋多巴或多巴胺激动剂不能发挥疗效,故左旋多巴疗法只能用于疾病初期患者^[27];也有研究者认为针对PSP发病早期轻度认知障碍的患者可给予胆碱酯酶抑制剂予以改善^[28]。对于眼肌痉挛、眼睑闭合不能、流口水以及尿失禁的患者可局部注射肉毒杆菌毒素予以改善^[29]。此外,各种类型的康复治疗、物理疗法也在不断地被尝试,但一项随机对照试验显示脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)对于PSP患者疗效不佳,而且术后并发症较多,故不推荐DBS用于PSP患者的治疗^[30]。

四、皮质基底节变性(CBD)

1. 发病机制: 1967年, Rebeiz通过对3例临床表现为两侧肢体不对称起病的进行性加重的少动-强直综合征的患者做病理学研究, 首次将其命名为“伴神经元色素脱失的皮质齿状核黑质变性”, 并且认为此类患者多伴有失用、失认等高级皮层功能障碍。1989年 Marsden发现CBD患者病理改变主要为过度磷酸化的tau蛋白在皮质及基底节异常沉积, 并出现神经原纤维缠结, 而齿状核多不常见, 并可表现为不同的表型。故将其改称为皮质基底节变性, 并将CBD归为运动障碍性疾病, 其病理改变可累及大脑皮层处的额叶、额顶叶以及皮层下的皮质基底节、丘脑、红核、黑质等部位^[31]。

2. 临床特征: CBD患者最典型的临床症状为非对称性肌强直、姿势步态障碍等帕金森病样症状, 也有部分患者以高级皮层功能障碍起病。CBD患者的高级皮层功能障碍主要包括精神行为异常、失用、失认以及“异己肢”现象。其中, “异己肢”现象是CBD患者最显著的体征之一, 主要表现为反复发生的复杂的无意识的肢体运动。因此, 症状左右不对称、“异己肢”、偏侧忽略以及肌强直均为早期诊断CBD的特征性表现, 但是目前CBD诊断的“金标准”也是病理学检查。基于CBD患者临床特征多样, Armstrong等^[32]将CBD分为4种表型: 皮质基底节综合征(corticobasal syndrome, CBS)、额叶行为空间综合征(frontal behavioral-spatial syndrome, FBS)、非流利型或语法缺失型原发性进行性失语(nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, naPPA)以及进展性核上性麻痹综合征(PSPS); 并结合其不同临床特征及表型提出了CBD新的诊断标准: (1)很可能CBD: 隐匿起病, 病程至少1年, 无相似家族史或已知的tau蛋白突变, 并且可能的CBS或FBS或naPPA的临床表型至少具有1个CBS特征。(2)可能的CBD: 隐匿起病, 病程至少1年, 但对年龄或家族史没有限制, 允许tau突变, 也允许出现不太严格的表型, PSPS表型也可包含在内。

3. 治疗: 关于CBD的治疗目前尚无特异性疗法。左旋多巴可以用于治疗CBD, 但是效果不佳, Lamb等^[33]研究表明肌肉松弛药(如巴氯芬)和肉毒杆菌毒素可用于缓解CBD患者的痛性肌强直和肌张力障碍, 但目前尚需大样本随机对照试验来证实。Cho和Lee^[34]研究发现氯硝西洋、左乙拉西坦及苯二氮草类药物可以用于控制CBD引起的肌阵挛, 但是不良反应较多。Grijalvo-Perez等^[35]认为胆碱酯

酶抑制剂多奈哌齐、卡巴拉汀等对存在认知障碍的CBD患者有较好的疗效。此外, 与PSP等其他帕金森叠加综合征一样, 早期进行规律的锻炼以及不同程度康复治疗有助于提高患者日常生活活动能力, 延缓残疾的发生。

五、阿尔茨海默病(AD)

1. 发病机制: AD是一种中枢神经系统变性疾病。国内外相关研究发现AD的发病机制主要有: (1)A β 异常沉积: 正常情况下淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的水解产物A β 的产生与清除处于动态平衡状态, A β 过多沉积时就会对机体产生毒害作用。Sinha等^[36]认为AD的发生与A β 的聚合形式(单体、寡聚体和纤维)有关, 其中A β 寡聚体可引起神经元大量死亡, 其毒性较为显著; Sciacca等^[37]研究发现A β 可引起细胞内Ca²⁺超载, 促使细胞内氧化应激增加, 进而导致细胞器受损、细胞水肿、细胞功能减退等, 引起神经元大量凋亡、脑组织萎缩, 对AD患者的认知及记忆功能产生损害。(2)tau蛋白过度磷酸化: tau蛋白是一种存在于神经元轴突内的微管(tubulin)相关蛋白, 其生物学功能是促进微管的形成并维持其稳定性^[38]。而微管在维持细胞形态, 辅助细胞内各种物质的运输中发挥着重要作用。正常状态下tau蛋白的磷酸化与去磷酸化处于动态平衡状态, 某些异常因素导致tau蛋白过度磷酸化时引起神经原纤维缠结、突触丢失, 从而导致AD的发生^[39]。(3)炎症反应: 现已公认神经炎症反应与AD的发生密切相关, 而导致神经炎症反应的主要为神经胶质细胞、小胶质细胞以及白细胞因子、干扰素等炎症因子, 其中小胶质细胞的作用更为显著^[40]。除此之外, 与AD相关的发病机制还有泛素-蛋白酶体系统异常、胆碱能缺失、兴奋性氨基酸毒性学说等。

2. 临床特征: AD是一种发生于老年患者的神经变性疾病, 也叫老年痴呆。有研究发现遗传、高血压、糖尿病、甲状腺疾病、颅脑损伤、心理社会因素等均可增加AD的患病风险^[41]。AD患者的主要临床表现为记忆力减退、认知功能恶化、睡眠障碍、人格改变、抑郁焦虑、情感淡漠、易激惹以及不同程度的生活自理能力下降等。根据病情进展和身体功能恶化程度可将AD病程分为3个阶段: 第1阶段: 轻度痴呆期(1~3年); 第2阶段: 中度痴呆期(2~10年); 第3阶段: 重度痴呆期(8~12年), 具体每个阶段的病程依据个人身体状况、心理状况以及是否合并其他疾病而定^[42-43]。

3. 治疗: 目前治疗 AD 的药物主要有胆碱能药物、抑制 A β 生成的药物、抗炎性反应的药物以及抗 tau 蛋白过度磷酸化的药物。Andrieu 等^[44]研究发现乙酰胆碱酯酶抑制剂类等常规抗胆碱能药物只能用于早期 AD 患者的治疗, 而 NMDA 受体拮抗剂如盐酸美金刚等能阻断异常神经传导, 改善 AD 患者的认知和记忆力损害, 对中晚期患者有较好的临床疗效, 且不良反应较小, 现已普遍推广使用。Smith 和 Verkman^[45]研究表明雌激素可以减少 A β 蛋白的表达, 减轻其对神经的毒害, 维持体内雌激素的水平有利于维持人的认知水平, 降低患 AD 的概率。Lemere^[46]研究发现糖原合成酶激酶-3(GSK-3) 在 tau 蛋白的磷酸化中起重要作用, 而锂盐作为 GSK-3 的抑制剂能够抑制 tau 蛋白的过度磷酸化过程、促进 tau 蛋白的清除, 进而改善 AD 患者的认知功能、减轻神经元损伤。

六、小结

目前, PPS 作为病原学上的一种独立的继发性帕金森综合征已得到认可, 依据其不同类型的临床特征可以制定出不同的诊疗措施, 近几年来得益于临床研究及相关基础研究的深入, 我们对该病的认识逐渐提高, 未来还需进一步进行病理生理、分子生物学及影像诊断学的研究来加深对该病的认识与掌握, 以期更好地服务临床。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 本文的文献调研与整理为王明明, 文章构思与论文撰写为徐丽丽, 文章修订、审校为尤红

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Mccann H, Stevens CH, Cartwright H, et al. α -Synucleinopathy phenotypes[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1: S62-S67. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)70017-8.
- [3] Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(7): 975-984. DOI: 10.1002/mds.27701.
- [4] Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4): 232-243. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.26.
- [5] 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.
- [6] Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 249-263. DOI: 10.1056/NEJMra1311488.
- [7] Henchcliffe C, Severt WL. Disease Modification in Parkinson's Disease[J]. *Drug Aging*, 2011, 28(8): 605-615. DOI: 10.2165/11591320-000000000-00000.
- [8] Tolosa E, Calandrella D, Gallardo M, et al. Caribbean parkinsonism and other atypical parkinsonian disorders[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10 Suppl 1: S19-S26. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2004.02.003.
- [9] Thomas AJ, Taylor J, Mckeith IG, et al. Development of assessment toolkits for improving the diagnosis of the Lewy body dementias: Feasibility study within the DIAMOND Lewy study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017, 32(12): 1280-1304. DOI: 10.1002/gps.4609.
- [10] Mckeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Fourth consensus report of the DLB Consortium[J]. *Neurology*, 2017, 89(1): 88-100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- [11] Jellinger K. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(4): 615-650. DOI: 10.1007/s00702-017-1821-9.
- [12] Creese B, Bell E, Johar I, et al. Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: Review and meta-analyses[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(2): 232-241. DOI: 10.1002/ajmg.b.32549.
- [13] Harding AJ, Broe GA, Halliday GM, et al. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe[J]. *Brain*, 2002, 125(2): 391-403. DOI: 10.1093/brain/awf033.
- [14] Lemstra AW, De Beer M, Teunissen CE, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(2): 113-118. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313775.
- [15] Imabayashi E, Soma T, Sone D, et al. Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT[J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(7): 536-543. DOI: 10.1007/s12149-017-1181-4.
- [16] Skogseth R, Hortobagyi T, Soennesyn H, et al. Accuracy of Clinical Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies versus Neuropathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(4): 1139-1152. DOI: 10.3233/JAD-170274.
- [17] Connors MH, Quinto L, Mckeith IG, et al. Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review[J]. *Psychol Med*, 2017, 48(11): 1749-1758. DOI: 10.1017/S0033291717003257.
- [18] Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2016, 22(2 Dementia): 435-463. DOI: 10.1212/CON.0000000000000309.
- [19] Velayudhan L, Ffytche DH, Ballard C, et al. New Therapeutic Strategies for Lewy Body Dementias[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(9): 68. DOI: 10.1007/s11910-017-0778-2.
- [20] Boxer AL, Yu J, Golbe LI, et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(7): 552-563. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6.
- [21] Pasha SA, Yadav R, Ganeshan M, et al. Correlation between qualitative balance indices, dynamic posturography and structural brain imaging in patients with progressive supranuclear palsy and its subtypes[J]. *Neuro India*, 2016, 64(4): 633-639. DOI: 10.4103/0028-3886.185417.

- [22] 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.
- [23] Glasmacher SA, Leigh PN, Saha R, et al. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(5): 402-411. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314956.
- [24] Lopez G, Bayulkem K, Hallett M, et al. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(4): 242-249. DOI: 10.1111/ane.12546.
- [25] Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(6): 853-864. DOI: 10.1002/mds.26987.
- [26] Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(14): 1758-1766. DOI: 10.1002/mds.26054.
- [27] Armstrong MJ. Progressive Supranuclear Palsy: an Update [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(3): 12. DOI: 10.1007/s11910-018-0819-5.
- [28] Shoeibi A, Olfati N, Litvan I, et al. Preclinical, phase I, and phase II investigational clinical trials for treatment of progressive supranuclear palsy [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(4): 349-361. DOI: 10.1080/13543784.2018.1460356.
- [29] Scelzo E, Lozano AM, Hamani C, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: A randomised trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(7): 613-616. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315192.
- [30] Clerici I, Ferrazzoli D, Maestri R, et al. Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170927. DOI: 10.1371/journal.pone.0170927.
- [31] Kouri N, Murray ME, Hassan A, et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome [J]. *Brain*, 2011, 134(11): 3264-3275. DOI: 10.1093/brain/awr234.
- [32] Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration [J]. *Neurology*, 2013, 80(5): 496-503. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1.
- [33] Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, et al. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(9): 42. DOI: 10.1007/s11940-016-0422-5.
- [34] Cho JW, Lee J. Suppression of Myoclonus in Corticobasal Degeneration by Levetiracetam [J]. *J Mov Disord*, 2014, 7(1): 28-30. DOI: 10.14802/jmd.14007.
- [35] Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal Degeneration [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34(2): 160-173. DOI: 10.1055/s-0034-1381734.
- [36] Sinha MS, Ansellschultz A, Civitelli L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid-beta oligomers [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(1): 41-56. DOI: 10.1007/s00401-018-1868-1.
- [37] Sciacca MF, Monaco I, La Rosa C, et al. The active role of Ca²⁺ ions in A β -mediated membrane damage [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(29): 3629-3631. DOI: 10.1039/c8cc01132j.
- [38] Portran D, Schaedel L, Xu Z, et al. Tubulin acetylation protects long-lived microtubules against mechanical ageing [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(4): 391-398. DOI: 10.1038/nbc3481.
- [39] Lloret A, Esteve D, Lloret M, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5536. DOI: 10.3390/ijms20225536.
- [40] West PK, Viengkhou B, Campbell IL, et al. Microglia responses to interleukin-6 and type I interferons in neuroinflammatory disease [J]. *Glia*, 2019, 67(10): 1821-1841. DOI: 10.1002/glia.23634.
- [41] La Torre D, Jack C. Cerebral Hemodynamics and Vascular Risk Factors: Setting the Stage for Alzheimer's Disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32(3): 553-567. DOI: 10.3233/JAD-2012-120793.
- [42] Lee DH, Lee P, Seo SW, et al. Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging [J]. *Neuroimage*, 2019, 186: 690-702. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.053.
- [43] Arenazaurquijo EM, Przybelski SA, Lesnick TL, et al. The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: beyond Alzheimer pathologies [J]. *Brain*, 2019, 142(4): 1134-1147. DOI: 10.1093/brain/awz037.
- [44] Andrieu S, Coley N, Lovestone S, et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(9): 926-944. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00153-2.
- [45] Smith AJ, Verkman AS. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? [J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 543-551. DOI: 10.1096/fj.201700999.
- [46] Lemere CA. Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles [J]. *Mol Neurodegener*, 2013, 8(1): 36. DOI: 10.1186/1750-1326-8-36.

(收稿日期: 2020-02-14)

(本文编辑: 戚红丹)