

帕金森病

Parkinson Disease

主 编 / 陈生弟

副主编 / 乐卫东 陈先文 周海燕



人民卫生出版社

帕 金 森 病

主 编 陈生弟

副主编 乐卫东 陈先文
周海燕

人民卫生出版社

编 委

(以姓氏笔画为序)

王丽娟	广东省人民医院	教授
王晓民	首都医科大学	教授
王鲁宁	中国人民解放军总医院	教授
王新德	卫生部北京医院	教授
乐卫东	上海交通大学医学院附属瑞金医院	教授
刘焯霖	中山大学附属第一医院	教授
孙 斌	中国人民解放军总医院	教授
孙圣刚	华中科技大学附属协和医院	教授
孙伯民	上海交通大学医学院附属瑞金医院	副教授
汤慈美	中国科学院心理研究所	研究员
张本恕	天津医科大学总医院	教授
张振馨	中国协和医科大学附属北京协和医院	教授
李如奎	上海市中医院	教授
李勇杰	首都医科大学附属北京宣武医院	教授
陈 彪	首都医科大学附属北京宣武医院	教授
陈生弟	上海交通大学医学院附属瑞金医院	教授
陈先文	安徽医科大学附属医院	教授
陈晓春	福建医科大学附属北京协和医院	教授
陈海波	卫生部北京医院	教授
杨 慧	首都医科大学	教授
周海燕	上海交通大学医学院附属瑞金医院	博士
周嘉伟	中科院上海细胞生化研究所	教授
罗 毅	中国人民解放军总医院	教授
郎森阳	中国人民解放军总医院	教授
金国章	中国科学院上海药物研究所	院士
赵迎春	长治医学院附属和平医院	教授
徐群渊	首都医科大学	教授
郭明光	上海交通大学医学院附属仁济医院	副教授
陶恩祥	中山大学附属第二医院	教授
彭国光	重庆医科大学附属第一医院	教授
秦 斌	卫生部北京医院	教授

其他编写人员

(以姓氏笔画为序)

- 王 刚 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王丽敏 广东省人民医院
宁玉萍 中山大学附属第一医院
石长青 首都医科大学附属北京宣武医院
朱明伟 中国人民解放军总医院
李淑华 卫生部北京医院
杨宏彦 首都医科大学神经科学研究所
邹海强 广州军区广州总医院
陈 晟 上海交通大学医学院附属瑞金医院
陈 琰 浙江省杭州市第一人民医院
张宇清 首都医科大学附属北京宣武医院
和 友 中国科学院上海药物研究所
罗海彦 重庆医科大学附属第一医院
段德义 首都医科大学
曹学兵 华中科技大学附属协和医院
曾湘豫 卫生部北京医院
谭玉燕 上海交通大学医学院附属瑞金医院

序一

帕金森病(Parkinson disease, PD)对健康的严重危害已引起人类社会的高度关注。多年来,科学界和医学界对PD的病因、发病机制以及诊断和治疗,从各个侧面,在不同层次上,进行了广泛而深入地研究,这反映了对保护人类健康具有高度责任感的医学和生命科学领域的专家们,在迎接这场自然的挑战中,所显示的勇气和所付出的巨大努力。近年来,研究成果迭出,新发现接踵而至,人们对PD本质的认识当非往昔可同日而语。国内PD的研究起步虽较迟,但近年来呈现良好的发展态势,在经由多种渠道提供经费的支持下,这方面的研究渐成气候;在2004年结题的973项目“脑功能和脑重大疾病的基础研究”中,PD基础研究是一个重要课题,作为项目的组织者,我是国内这方面研究近年发展的见证人。

在PD研究发展的重要时刻,需要我们检视积累的成果,交流研究的心得,从而有可能对这一领域的发展提供指路标。由陈生弟教授主编,20多位专家参编的《帕金森病》一书适时地回应了这种要求。本书的编撰,可谓是匠心独运。从总体而言,全书组织成“基础篇”、“诊断篇”和“治疗篇”是极为合适的,读者可以由此大致把握PD研究的脉络。在每一篇中,主编和作者对论述的内容剪接得体、详略有致。以本人比较熟悉的“基础篇”为例,相关的多个侧面,从遗传因子、环境因子的作用,到机体的各种异常与PD的关系皆有涉及,但论述又并非面面俱到,而是剪去了不必要的枝蔓,突出了重点,要言不烦。以这样的方式对问题的阐述,不啻为读者提供了精心烹饪的“佳肴”,无疑有助于读者对内容的消化。本书的“诊断篇”和“治疗篇”,就我对PD有限的知识来看,则是一种熔理论和实践于一炉的实用性手册。特别值得指出的是,对在PD诊治方面的近年的新进展也有相当深度的介绍和论述,为在这一领域工作的广大医生提供了新鲜的滋养。

本书是作者们集体智慧的结晶。作者的队伍中除了少数几位资深的前辈外,绝大多数是活跃在临床和研究第一线的中青年专家,基础、临床的皆有。基础神经科学家们拥有深厚的临床背景,而神经病学专家们则在承担繁重的医疗任务的同时,坚持不懈、卓有成效地推进相应的工作,尤令人感佩。任何一门与医学相关的领域都是在基础、临床两方面的学者们的共同努力下不断进展的,本书的问世翔实地体现了这种共同的努力。

中国PD的研究相对于国际先进水平的差距是暂时的。作为一名基础神经科学家,我对中国PD研究的前景寄予厚望。人们可以期待,中国的PD研究者们一定会在不久的将来,向国际学术界展示我们具有特色的研究成果,在学术之林中聊备一格。

遵生弟教授雅嘱,是为序。

杨雄里

2006年8月15日

于复旦大学神经生物学研究所

序二

帕金森病是神经系统的一种变性病，其患病率随人口的老龄化而增高。目前我国人口已进入老龄社会，所以帕金森病已成为我国较常见的神经系统变性疾病之一。回顾自20世纪50年代以来世界各国神经生理、神经生化、神经遗传、神经病理和临床神经病学家，特别是奥地利的专家们对帕金森病的发病机制的研究，从病理学和神经生化方面发现帕金森病患者有黑质纹状体中多巴胺的减少。从而提出左旋多巴具有抗帕金森病的作用，并认为左旋多巴是治疗帕金森病划时代的创举。自左旋多巴问世以来，有关帕金森病的研究一直是神经科学领域的热点。无论是对帕金森病的发病机制、遗传学和治疗都有很大的进步。

由陈生弟教授所主编的《帕金森病》，内容涉及有关帕金森病研究的最新进展，包括了从帕金森病的基础、帕金森病的症状学和诊断以及帕金森病的治疗等方面的研究内容。

本书是一本很好的供专业人员阅读的高级参考书。相信从事神经病学和神经外科及其他有关学科的人员一定会从中得到很大益处的。

王新德

2006年8月19日于北京

前　　言

帕金森病作为一种常见神经变性疾病，对人类健康特别是中老年健康危害很大。自英国医生詹姆斯·帕金森（James Parkinson）1817年首次报告本病以来，科学界对本病的研究历史已达190年。尽管人们对本病的病因及发病机制还未完全阐明，也没有找到根治本病的手段，但对本病的认识已取得了很大的进步。现代科学技术的飞速发展，尤其是生命科学领域一系列重大进展对本病的研究产生了巨大的推动作用，帕金森病一直是神经科学领域的研究热点之一。国家科技部国家重点基础研究发展计划（“973”项目）已将帕金森病和阿尔茨海默病作为研究主题之一。为系统介绍帕金森病的基本知识和最新研究成果，推动我国对帕金森病及其相关疾病的认识和研究，我们邀请了全国20多位长期从事帕金森病科研和临床工作，颇有造诣的著名神经病学专家和基础神经科学专家共同编写了这本专著。

本书共分三篇四十章，从基础到临床对本病作了全面系统详细的介绍。第一章较详细地介绍了本病的发展历史；基础篇共有十三章，着重介绍了本病及相关的基础知识：内容包括基底节解剖生理及帕金森病的病理、生化、病因及发病机制等，对本病的流行病学和动物模型也作了介绍；诊断篇共有八章，主要介绍了本病及各种帕金森综合征的临床表现及诊断，鉴于震颤与本病关系密切，特辟章节也作了介绍；治疗篇共有十七章，详细介绍了对本病的各种治疗措施，包括内科、外科、中医、康复、饮食等，对组织细胞和干细胞移植、基因治疗等正在探索中的新型治疗技术和方法也作了介绍；第四十章对将来在该领域的研究重点及发展前景进行了讨论及展望。

本书作为一本供专业人员阅读的参考书，编写过程中力求严谨、规范，充分反映近年来学术界对本病研究的最新进展，同时融入各位作者对该领域的研究经验、成果和体会。由于编写人员较多，各人写作风格难免不一，但也体现博采众长，期望对广大读者有所裨益。

本书的写作及出版得到各位参编专家和人民卫生出版社的大力支持，在此，我对他们付出的辛勤劳动致以衷心的感谢！深感荣幸的是，本书还得到了著名神经生物学家杨雄里院士和著名神经病学专家王新德教授的热情关怀，他们在百忙之中为本书作序。在此，深表万分感谢！

由于本人学识所限，差错在所难免，我真诚地欢迎前辈同道和所有读者批评指正。

陈生弟

2006年8月于上海

目 录

第一章 帕金森病的历史回顾	陈先文 陈生弟	1
一、帕金森病研究历史概况		1
二、帕金森病主要领域的研究历史		2
基础篇 帕金森病的基础		
第二章 基底节的解剖与生理	杨宏彦 王晓民	15
第一节 基底节的组成		15
一、基底节的结构		15
二、纹状体——基底节的传入神经元		16
第二节 基底节的纤维联系		16
一、基底节传出神经元		16
二、基底节是连接丘脑和大脑皮质的一个重要驿站		17
第三节 基底节在运动功能中的作用		18
一、单细胞记录揭示了运动环路中神经元的作用		18
二、基底节通路失衡导致运动功能障碍		19
第四节 基底节疾病的病理生理		19
一、帕金森病的病理生理		19
二、偏身投掷症的病理生理		21
三、亨廷顿病的病理生理		21
四、药源性异动症的病理生理		22
第五节 基底节在认知、情感和非运动行为中的作用		22
第三章 帕金森病的流行病学	张振馨	24
一、神经流行病学家面对的问题		24
二、发病率、患病率和死亡率		26
三、病因和危险因素		27
第四章 帕金森病及其综合征的神经病理学	王鲁宁	30
第一节 帕金森病的神经病理学		30
一、大体改变		30
二、镜下改变		30
三、病理改变与临床的关联		31
第二节 帕金森叠加综合征的神经病理学		32

2 ————— 目录

一、进行性核上性麻痹	32
二、皮质基底节变性	33
三、路易小体痴呆	33
四、多系统萎缩	34
第五章 帕金森病的神经生化学	乐卫东 37
第一节 帕金森病的神经递质和多肽的生物学变化	37
一、概述	37
二、神经递质的定义和分类	37
三、基底节中神经递质的分布	38
四、帕金森病的神经递质变化	40
五、帕金森病的神经肽变化	44
第二节 PD 的神经递质受体、DA 摄取和运输的生物学变化	44
一、神经递质受体的概念和分类	44
二、基底节中神经递质受体的功能及在 PD 中的变化	45
三、PD 的 DA 递质摄取和转运的变化	47
第六章 环境因素与帕金森病	和 友 金国章 50
一、环境因素与流行病学研究	50
二、环境因素与基础医学研究	51
三、环境因素的可能作用机制	55
四、小结	57
第七章 遗传与帕金森病	刘焯霖 宁玉萍 59
一、遗传流行病学	59
二、双生子研究	60
三、家系研究	61
四、候选基因研究	64
五、展望	69
第八章 年龄老化与帕金森病	陈晓春 71
一、年龄老化与帕金森病的流行病学	71
二、年龄老化对黑质纹状体系统的影响	72
三、年龄老化引起多巴胺能神经元损伤的可能机制	74
第九章 线粒体功能障碍、氧化应激与帕金森病	罗海彦 彭国光 78
一、线粒体功能障碍与帕金森病	78
二、氧化应激与帕金森病	85
三、帕金森病的线粒体功能障碍和氧化应激	87

四、小结	88
第十章 免疫异常与帕金森病	乐卫东 90
一、临床研究	90
二、实验研究	92
第十一章 兴奋性毒性与帕金森病	周海燕 陈生弟 96
一、兴奋性毒性和谷氨酸及其受体	96
二、兴奋性毒性	97
三、帕金森病和兴奋性毒性	99
第十二章 凋亡与帕金森病	谭玉燕 周海燕 陈生弟 103
一、凋亡的信号转导通路及调控基因	103
二、凋亡与散发性帕金森病	104
三、凋亡与家族性帕金森病	106
四、凋亡与帕金森病治疗	108
第十三章 泛素蛋白酶体系统功能障碍与帕金森病	谭玉燕 周海燕 陈生弟 110
一、泛素蛋白酶体系统的组成	110
二、泛素蛋白酶体系统与路易小体	111
三、泛素蛋白酶体系统与家族性帕金森病	111
四、泛素蛋白酶体系统与散发性帕金森病	113
五、泛素蛋白酶体系统与帕金森病动物模型	113
第十四章 帕金森病动物模型	陈先文 陈生弟 116
一、概述	116
二、药物诱发的帕金森病模型	116
三、化学损毁制备的帕金森病模型	118
四、机械、物理损毁制备的帕金森病动物模型	122
五、帕金森病遗传动物模型简介	122
六、小结	124
诊断篇 帕金森病的症状学与诊断	
第十五章 帕金森病症状学与诊断	陈海波 李淑华 131
第一节 帕金森病的症状学	131
一、静止性震颤	131
二、肌强直	133
三、动作迟缓	134
四、姿势与平衡障碍	135

五、冻结现象和其他步态异常	135
六、其他症状	136
第二节 帕金森病运动功能评价及实验室检查	137
一、运动功能评价	137
二、实验室及其他检查	138
第三节 帕金森病的诊断与鉴别诊断	138
一、临床诊断	138
二、病理诊断	139
三、影像学诊断	139
四、鉴别诊断	140
第十六章 继发性帕金森综合征	赵迎春 郭明光 陈生弟 144
一、感染和感染后因素所致的帕金森综合征	144
二、毒素所致的帕金森综合征	146
三、药源性帕金森综合征	149
四、血管性帕金森综合征	154
五、外伤性帕金森综合征	157
第十七章 帕金森叠加综合征	郎森阳 160
第一节 帕金森叠加综合征病因和发病机制	160
一、帕金森叠加综合征的病因学	160
二、帕金森叠加综合征的发病机制	163
第二节 帕金森叠加综合征的症状学特征	166
一、锥体外系损害	166
二、自主神经功能衰竭	167
三、锥体束、脊髓前角和脑干运动神经核受累	167
四、眼球运动障碍	168
五、小脑损害	168
六、皮质和皮质下功能损害	169
七、其他特征	170
第三节 帕金森叠加综合征的病理学	171
一、常见的病理改变	171
二、特殊的病理改变	172
第四节 常见的帕金森叠加综合征	174
一、路易小体痴呆	174
二、皮质基底节变性	176
三、进行性核上性麻痹	178
四、多系统萎缩	180
第五节 帕金森叠加综合征的治疗	183

一、帕金森综合征的治疗	183
二、认知功能障碍的治疗	183
三、其他症状的治疗	185
第十八章 震颤	陈先文 陈生弟 189
一、震颤的分类	189
二、震颤的病理	191
三、震颤的病理生理机制	191
四、震颤研究技术	194
五、震颤的临床	195
第十九章 原发性震颤与帕金森病	张本恕 202
一、流行病学	202
二、发病机制与病理生理	203
三、遗传学	204
四、临床表现	204
五、诊断及鉴别诊断	205
六、治疗	206
第二十章 帕金森病的神经功能影像学	王丽敏 王丽娟 209
第一节 概述	209
第二节 帕金森病的功能核医学显像	210
一、功能核医学显像	210
二、帕金森病代谢功能显像	214
第三节 帕金森病的磁共振波谱及功能磁共振显像	217
一、磁共振波谱分析原理	217
二、帕金森病的磁共振波谱显像	218
三、帕金森病的功能磁共振显像	218
第二十一章 帕金森病的认知功能障碍	汤慈美 王新德 221
一、视空间能力障碍	221
二、记忆障碍	222
三、智力障碍	223
四、与语言有关的能力的改变	224
五、与额叶有关的功能障碍	224
六、帕金森病认知障碍的机制	227
七、帕金森病运动功能障碍与认知障碍的关系	228
八、药物及手术治疗与帕金森病认知障碍的关系	228

第二十二章 帕金森病的分类、临床分级和量表评定	秦斌 曾湘豫	231
一、帕金森病的分类		231
二、临床分级和量表评定		232
三、小结		239
治疗篇 帕金森病的治疗		
第二十三章 帕金森病的治疗策略	周海燕 陈生弟	265
第一节 概述		265
第二节 早期帕金森病的治疗策略		266
一、运动并发症的病理生理机制		266
二、运动并发症的预防		267
第三节 晚期帕金森病的治疗策略		269
一、运动并发症的治疗		269
二、其他帕金森病相关症状的对症治疗		271
三、祖国医学与康复治疗		274
第四节 未来展望		274
一、神经保护治疗		274
二、重塑神经元功能治疗		275
三、小结		276
第二十四章 帕金森病的左旋多巴治疗	王新德	279
一、左旋多巴替代疗法的历史回顾		279
二、多巴胺和左旋多巴的代谢		280
三、帕金森病的左旋多巴治疗		281
四、复方左旋多巴临床应用中的若干问题		282
第二十五章 帕金森病的抗胆碱能治疗	陈琰 陈生弟	287
一、作用机制		287
二、临床应用		288
三、副作用		290
四、与其他药物的相互作用		291
五、中毒时的处理		291
第二十六章 帕金森病的金刚烷胺治疗	陈琰 陈生弟	293
一、药理学和作用机制		293
二、临床应用		294
三、副作用		297
四、与其他药物的相互作用		298

第二十七章 帕金森病的多巴胺受体激动剂治疗	孙斌	300
一、多巴胺与多巴胺受体的生物特性		300
二、多巴胺自身受体		301
三、多巴胺受体拮抗剂与激动剂		302
四、应用多巴胺受体激动剂的利与弊		304
五、多巴胺受体激动剂的神经保护作用		305
六、多巴胺受体激动剂的临床应用		307
第二十八章 帕金森病的单胺氧化酶B型抑制剂治疗	邹海强 陈彪	316
第一节 单胺氧化酶及其分型和分布		316
第二节 MAO-B 抑制剂的治疗原理		317
一、MAO 与帕金森病的关系		317
二、MAO-B 抑制剂的治疗机制		319
第三节 MAO-B 抑制剂的临床试验		320
一、司来吉兰单用治疗帕金森病		320
二、司来吉兰联合用药治疗帕金森病		321
第四节 MAO-B 抑制剂的临床使用方案、适应证和副作用		324
一、司来吉兰的具体用法和用量		324
二、适应证、禁忌证及注意事项		325
三、副作用和不良反应		325
四、司来吉兰的新剂型		326
五、药物的相互作用		326
第五节 MAO-B 抑制剂与神经保护作用的关系及争论		327
第六节 第二代 MAO-B 抑制剂		329
一、概述		329
二、雷沙吉兰的药理学		330
三、雷沙吉兰的药代动力学		330
四、雷沙吉兰的临床研究		331
五、雷沙吉兰的神经保护作用		334
第二十九章 帕金森病的儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂治疗	罗毅 朱明伟	338
第一节 儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂		338
第二节 COMT 抑制剂治疗帕金森病的基本原理		339
一、COMT 和 COMT 抑制剂的作用		339
二、多巴脱羧酶和 COMT 与 L-Dopa 代谢		340
第三节 COMT 抑制剂的药代动力学及药效学		342
一、COMT 抑制剂的药代动力学		342
二、COMT 抑制剂的药效学		343

第四节 COMT 抑制剂的耐受性和副作用	344
一、COMT 抑制剂的耐受性	344
二、COMT 抑制剂的副作用	344
第五节 COMT 抑制剂的临床应用	346
一、COMT 抑制剂适应证	346
二、无运动波动帕金森病患者的 COMT 抑制剂治疗	348
三、COMT 抑制剂的剂量与用法	349
第六节 COMT 抑制剂与其他抗帕金森病药物并用的比较	349
一、多巴胺受体激动剂	349
二、单胺氧化酶 B 型抑制剂	350
第三十章 帕金森病的腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂治疗 曹学兵 孙圣刚	352
第一节 帕金森病的神经生理学基础	352
第二节 腺苷 A _{2A} 受体的分布与病理生理功能	353
一、对传出神经元神经肽基因表达的控制	353
二、对纹状体胆碱能活动的调节	353
三、对纹状体 GABA 能神经元活动的调节	354
四、对纹状体多巴胺能神经元活动的调节	355
五、腺苷 A _{2A} 受体基因敲除对纹状体神经元活动的影响	355
第三节 腺苷 A _{2A} 受体拮抗剂治疗帕金森病动物模型的研究	356
一、腺苷 A _{2A} 受体拮抗剂的生物学特性	357
二、帕金森病猴模型中腺苷受体配体对运动异常的影响	357
第四节 腺苷 A _{2A} 受体拮抗剂保护多巴胺能神经元的作用	360
第五节 腺苷 A _{2A} 受体拮抗剂治疗帕金森病的临床研究	361
第三十一章 帕金森病的中医治疗 李如奎	364
一、概述	364
二、病因病机	364
三、辨证论治	365
四、其他疗法	367
五、中西医结合研究	368
第三十二章 帕金森病的康复治疗 陶恩祥	371
一、临床残疾的表现	371
二、残疾的估计	374
三、药物治疗	376
四、康复治疗	376
第三十三章 帕金森病的饮食营养 王刚 陈生弟	382

一、研究饮食营养的现实意义	382
二、存在饮食营养问题的常见原因及处理对策	382
三、饮食营养的指导原则和特点	385
第三十四章 帕金森病的神经核团毁损术	张宇清 石长青 李勇杰 389
一、神经核团毁损术治疗帕金森病的发展概况	389
二、丘脑毁损术	391
三、苍白球毁损术	393
四、丘脑底核毁损术	396
第三十五章 帕金森病的脑深部电刺激术	孙伯民 401
一、脑深部电刺激的作用机制	401
二、患者的选择与脑深部电刺激的疗效评价	402
三、脑深部电刺激系统的构成及手术过程	404
四、脑深部电刺激治疗帕金森病的疗效及并发症	405
五、脑深部电刺激与毁损术的比较	407
第三十六章 帕金森病的神经组织移植治疗	周嘉伟 409
一、概述	409
二、胚胎脑移植的几个基本要素	409
三、供体组织来源	411
四、促进胚胎脑移植细胞存活的方法	412
五、异种动物之间的脑移植	413
六、胎脑移植与帕金森病大脑神经回路的重建	414
七、脑移植的临床试验	415
八、展望	416
第三十七章 帕金森病的干细胞移植治疗	杨慧 段德义 419
第一节 胚胎干细胞	419
第二节 神经干细胞	421
第三节 骨髓基质细胞	423
第四节 其他干细胞	425
第三十八章 帕金森病的基因治疗	徐群渊 430
一、概述	430
二、中枢神经系统转基因与血脑屏障	432
三、帕金森病的动物模型	434
四、神经递质替代基因治疗	434
五、神经营养因子基因治疗	437

六、作用于基底神经节特定核团的基因治疗	440
七、神经干细胞和骨髓基质细胞的应用	442
第三十九章 帕金森病的神经保护治疗	乐卫东 446
一、神经营养因子	446
二、多巴胺受体激动剂	448
三、其他	450
第四十章 帕金森病的研究展望	乐卫东 陈 晟 453
一、建立模式生物研究 PD 发生的时空调控网络模型	454
二、研发 PD 可靠的生物学标记及建立预警指标体系	455
三、探索以机制为依据的多方位靶向治疗	456
汉英名词索引	459