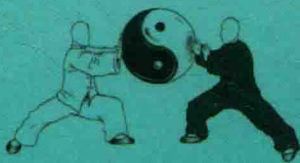
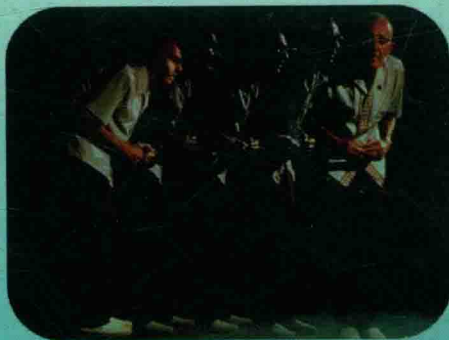


帕金森病中西医治疗

乐卫东 主编



科学出版社

帕金森病中西医治疗

主编 乐卫东

科学出版社

北 京

内 容 简 介

《帕金森病中西医治疗》一书,从中医和西医的不同角度,分别对帕金森病的中西医研究史,帕金森病的西医发病机制和中医辨证论治,帕金森病的中药治疗、西药治疗和中西医结合治疗,帕金森病的针灸和脑深部电刺激治疗等非药物治疗,以及帕金森病的预防、养生和康复治疗等内容进行了系统的论述,较为全面地展示了当前帕金森病发病机制、防治的全貌。本书是我国目前第一部帕金森病中医和西医兼顾,并同时涵盖了帕金森病现代研究主要内容的学术专著,对于探索帕金森病治疗的新技术和新方法具有重要的参考价值。

本书不仅适用于从事帕金森病相关领域的科研工作者,也可以作为医药学专业研究生的参考书目。

图书在版编目(CIP)数据

帕金森病中西医治疗 / 乐卫东主编. —北京:科学出版社, 2016.6

ISBN 978-7-03-048606-6

I. 帕… II. 乐… III. 帕金森综合征-中西医结合疗法 IV. R742.505

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第126756号

责任编辑:戚东桂 国晶晶 / 责任校对:王 瑞

责任印制:赵 博 / 封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016年6月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2016年6月第一次印刷 印张:16

字数:359 000

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《帕金森病中西医治疗》编写人员

主 编	乐卫东	教授 (大连医科大学)
副 主 编	王晓民	教授 (首都医科大学)
	陈生弟	教授 (上海交通大学)
	雒晓东	教授 (广州中医药大学)
编 委	王玲玲	教授 (香港大学)
	孙伯民	教授 (上海交通大学)
	王 璵	教授 (上海交通大学)
	梁战华	教授 (大连医科大学)
	李 崧	副研究员 (大连医科大学)
	张 强	主任医师 (大连船舶康复医院)
	贾 军	副教授 (首都医科大学)

其他参编人员

	陈 晟	主治医师 (上海交通大学)
	程 诚	助理研究员 (大连医科大学)
	魏 敏	助理研究员 (大连医科大学)
	杨兆菲	助理研究员 (大连医科大学)
	董 婕	硕士 (大连医科大学)
	肖 倩	博士 (上海交通大学)
	李殿友	副主任医师 (上海交通大学)
	曹春燕	主治医师 (上海交通大学)
秘 书	程 诚	助理研究员 (大连医科大学)

序

帕金森病是一种常见的神经系统退行性疾病，其病理变化主要表现为中脑黑质多巴胺能神经元的变性、丢失及路易小体的形成。临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直、姿势步态障碍等运动症状，以及嗅觉障碍、睡眠障碍、便秘、认知损害和精神病症等非运动症状。有关帕金森病的发病机制和防治一直是神经病学的重要研究领域之一，并已取得了一系列突破性的研究成果，极大地推动了帕金森病药物和非药物治疗的发展。近年来，帕金森病的中医中药研究也开始逐渐受到人们的关注。传统的针灸和中药治疗不仅能够在一定程度上缓解和改善帕金森病的临床症状，与西药结合使用，更能够起到协同增效的作用，并降低西药的毒副作用，逐渐成为帕金森病重要的临床辅助治疗手段。

《帕金森病中西医结合治疗》一书，从中医和西医的不同角度，分别对帕金森病的中西医研究史，帕金森病的西医发病机制和中医辨证论治，帕金森病的中药治疗、西药治疗和中西医结合治疗，帕金森病的针灸和脑深部电刺激治疗等非药物治疗，以及帕金森病的预防、养生和康复治疗等内容进行了系统的论述，较为全面地展示了当前帕金森病发病机制、防治的全貌。该书是我国目前第一部帕金森病中医和西医兼顾，并同时涵盖了帕金森病现代研究主要内容的学术专著，对于探索帕金森病治疗的新技术和新方法具有重要的参考价值。

该书的著者包括多年奋斗在帕金森病基础研究与临床研究第一线的医务工作者。他们业务基础扎实，熟知本领域当前最新的发展和科研进展，使该书的内容不仅仅详尽地回顾和归纳了帕金森病的研究历史和基本理论，更对该病的机制和治疗提出了具有前沿性与前瞻性的见解，使得该书读者群体受众面更广，指导性更强。因此，该书不仅适用于从事帕金森病相关领域研究的科研工作者，也可以作为医药学专业研究生的参考书目。

我非常高兴接受该书主编乐卫东教授的邀请为该书作序，并将该书推荐给大家，希望广大读者能够从中获益。我同时衷心地希望广大科研和医务工作者能不辱使命，在帕金森病的中西医结合治疗领域取得进一步的优秀成果，不负广大读者的殷殷期待。

蘇國輝

苏国辉 教授

中国科学院院士

暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院院长

2016年3月18日

前言

原发性帕金森病（简称帕金森病）又名震颤麻痹，是中老年人常见的运动障碍疾病。西医的帕金森病最早由英国医生詹姆斯·帕金森（James Parkinson）于1817年描述，故西医将该病命名为帕金森病。帕金森病临床主要表现为静止性震颤、肌张力增高、运动迟缓、姿势反射障碍等运动症状及认知/精神异常、睡眠障碍、自主神经功能障碍、嗅觉障碍等非运动症状。帕金森病的主要病理改变是黑质致密部多巴胺能神经元变性、死亡，路易小体形成。

帕金森病是世界卫生组织确定的疑难病之一，发病年龄主要集中于中老年。50~59岁年龄段其发病率为106.7/100 000，而70~79岁年龄段的发病率则增加10倍，达到1086.5/100 000，80岁以上年龄段更是达到了1903/100 000。伴随着老龄人口的增加，帕金森病患者的数量也必将迅速增加。据估计，到2050年我国帕金森病患者的人数将由现在的200多万增加至将近800万。由于帕金森病病程长、致残率高，且目前尚缺乏有效治愈手段，患者、家庭和社会的经济负担极其沉重。因此，无论是从社会学角度还是从市场经济角度，帕金森病已经成为影响我国人口健康水平和生活质量、阻碍经济持续发展的重大社会问题。深入了解帕金森病的病理机制，并进一步有针对性地开发出有效的诊疗策略，已经刻不容缓。

帕金森病按遗传史可分为家族性与散发性两种，其中家族性帕金森病占帕金森病患者总数的10%~15%，主要是遗传基因的缺陷所致。而散发性帕金森病占帕金森病患者的85%以上，无明显遗传倾向，是遗传易感性与环境因素共同作用的结果。帕金森病的发病机制目前尚无定论，但越来越多的证据显示，该病是氧化应激、线粒体功能障碍、异常蛋白聚集、神经营养因子下调、钙超载、兴奋性氨基酸毒性作用、免疫炎症等病理机制共同作用的结果（图1）。

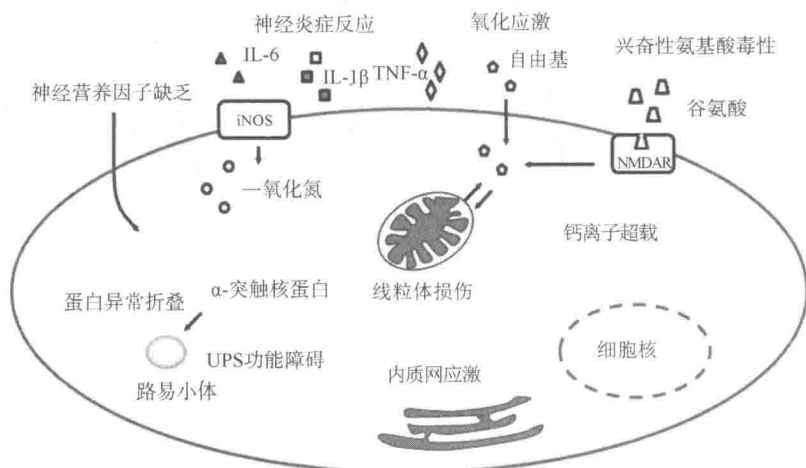


图1 帕金森病发病的分子机制

对于帕金森病的治疗,目前西医多采取药物对症治疗和神经保护治疗,通过改善帕金森病患者的运动症状来提高患者的生活质量。20世纪60年代以来,以左旋多巴(L-Dopa)为代表的替代治疗开始应用于临床。嗣后,以左旋多巴为主要成分的复方多巴制剂美多巴(madopar)和息宁(sinemet)以及多种多巴胺受体激动剂问世,有效地改善了病人的运动障碍。这些药物目前依然是治疗帕金森病的首选。但是,随着用药时间的延长和用量的加大,其毒副作用增多,严重影响患者的生活质量(图2)。而对于帕金森病疾病过程中出现的抑郁、认知障碍等非运动症状,也往往采用对症的治疗方法。帕金森病的药物对症治疗虽然可以暂时缓解临床症状,但是并不能阻止或延缓疾病的进程,所以针对神经变性关键靶点研发具有神经保护作用的药物是目前国际上帕金森病治疗研究的新热点。

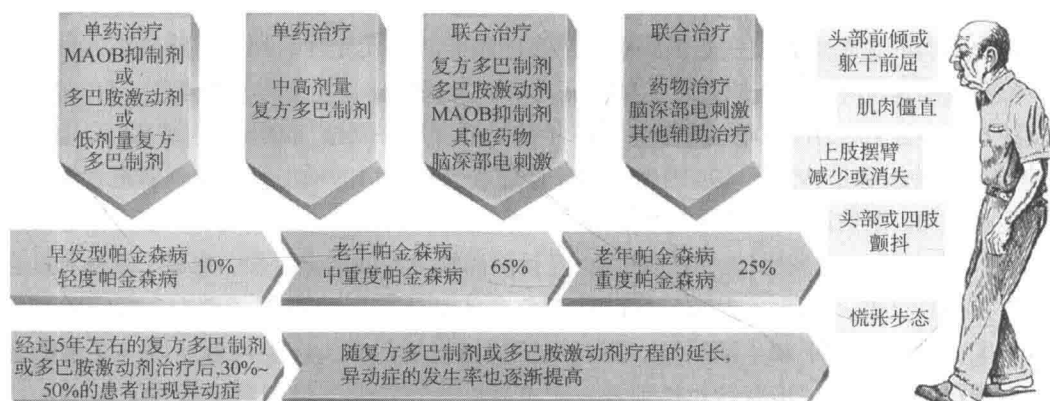


图2 帕金森病的主要临床症状及药物治疗策略

此外,随着我们对帕金森病病理机制认识的逐步深入及新技术、新方法的不断出现,科研人员又陆陆续续开发出全新的帕金森病治疗策略,如细胞替代治疗及基因治疗等。细胞替代治疗是目前帕金森病治疗的研究热点,与胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)治疗相比,诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPS)的出现为干细胞的研究带来了新的希望。iPS不但来源丰富、具有很好的自我复制能力和多向分化潜能,而且由于其是自体来源,解决了自身免疫排斥问题和伦理问题。如果能够克服iPS的潜在成瘤性这一临床转化应用的关键障碍,iPS将有望成为干细胞移植治疗帕金森病的重要手段。基因治疗也是一种较有前景的帕金森病疗法。从对因对症治疗的角度来看,基因治疗是理想的治疗方式,但目前尚未成熟,临床前动物实验虽然取得了较好的效果,但有效的临床实验较少,许多问题还亟待解决,如基因治疗载体的安全性及靶标的有效性有待提高;基因治疗对移植部位微环境的影响和所致的不良反应还有待进一步解决。尽管基因治疗目前存在着诸多不确定性,但仍然为今后的临床转化提供了有意义的思路。除上述药物和生物治疗外,脑深部刺激(deep brain stimulation, DBS)为代表的帕金森病手术治疗也日益受到重视。

与西医相比,我国中医学理论对于类似帕金森病的症状描述远远早于西医。元代著名医家张从正在《儒门事亲》一书中就记载了一例具有类似帕金森病特征的病例。因此,可以认为我国对帕金森病的记载要比国外早600年左右。传统或现代中医理论多将帕金森病归属于“颤证”范畴,认为该病属于本虚标实,由于元气虚衰,肝肾不足,导致肝风内动,

标实为气滞、痰热、瘀血，随肝风而发，所以可以概括其病机变化为虚气留滞，肝风内动。现代中医对于震颤麻痹的治疗方法，最早见于1955年用针灸治疗的临床报道，但此后一直未引起重视。从20世纪70年代中期起，应用中医中药进行帕金森病治疗的个案报道陆续出现。治疗主要以滋阴息风、益气活血及养血疏筋等为主。此外，也有用气功、验方等法治疗获效的报道。

不可否认，西药目前在帕金森病治疗过程中仍处于主导地位，但是帕金森病患者往往需要终生服药，随着病程和治疗时间的延长，西药治疗的不足愈发明显，难以改善患者的运动和非运动症状。而中医中药从整体辨证论治，个性化的治疗却起到了增效减毒的作用，尤其是在帕金森病非运动症状、精神症状、自主神经功能障碍、睡眠障碍的改善方面效果更是突出。因此，中医药作为一种辅助疗法，在帕金森病临床治疗方面取得了一定进展，显现出不同于西医的独特优势。尽管中医药治疗帕金森病未占主流，但大量临床前及临床研究表明，传统及现代中医中药不仅能减少西药用量，降低其不良反应，且可延长和增强西药的疗效，从而减少患者致残率，提高生存、生活质量和社会效益。此外，由于西医和中医治疗帕金森病各有优势，近年来不少国内学者主张通过中西医结合来治疗帕金森病，并取得了较好的疗效。因此，应用中医中药治疗帕金森病值得进一步深入探索和研究。

尽管中医药对帕金森病的治疗具有巨大的潜力，但直到现在，有关中医药治疗帕金森病尚未形成系统完整的理论体系和统一的诊疗依据，因此，现在亟须整合目前散乱的帕金森病中医药治疗理念和治疗方剂，出台并完善中医中药治疗帕金森病的诊疗策略、方案及疗效评价标准，以充分发挥中医中药的优势，这也是本书编撰的主要目的之一。而且，有关帕金森病中药治疗的动物实验主要是对单药提取物和复方的基础研究，今后仍需努力在更高水平上将中医药与现代科技相结合，利用现代分子生物学和分子药理学等手段探讨中医药单独治疗或中西医结合治疗帕金森病的作用机制，在明确作用机制的基础上，开发治疗帕金森病有效的中成药，丰富帕金森病的治疗手段和方法。



乐卫东 教授

中组部千人计划特聘专家

大连医科大学附属第一医院副院长

辽宁省神经病学一流特色学科负责人

辽宁省神经系统疾病转化医学研究中心主任

辽宁省神经系统重大疾病发病机制研究重点实验室主任

2016年5月

目 录

第一章 帕金森病的西医研究史	1
第一节 帕金森病的早期研究	1
第二节 帕金森病的近代研究	4
第三节 帕金森病的现代研究	10
第二章 帕金森病的中医研究史	20
第一节 《黄帝内经》中对于颤证的研究记载	20
第二节 汉唐时期对颤证的研究记载	22
第三节 宋金元时期对颤证的研究记载	23
第四节 明清时期对颤证的研究记载	24
第五节 现代中医关于病因病机的研究	28
第三章 帕金森病的病因和发病机制	39
第一节 病理及生化改变	39
第二节 遗传因素	40
第三节 环境因素	43
第四节 免疫学因素	43
第五节 氧化应激作用	44
第六节 线粒体功能缺陷	45
第七节 蛋白降解系统受损	46
第八节 钙稳态失衡	47
第九节 兴奋性神经毒性	48
第十节 细胞凋亡	49
第四章 帕金森病的中医辨证论治	51
第一节 帕金森病的辨证论治	51
第二节 按照帕金森病的不同类型施治	54
第三节 按照帕金森病的不同病程施治	61
第五章 帕金森病的中药治疗	69
第一节 帕金森病用药思路	69
第二节 帕金森病用药经验	70
第三节 帕金森病中药辨证处方及方解	71

第四节 帕金森病中成药治疗	73
第五节 帕金森病名医方药论坛	74
第六节 帕金森病专家验方	78
第七节 现代研究	80
第六章 帕金森病的西药治疗	88
第一节 概述	88
第二节 治疗帕金森病的常用药物	94
第三节 治疗帕金森病的新型药物	103
第七章 帕金森病针灸治疗的理论和实验研究	106
第一节 针灸治疗帕金森病的实验动物模型	107
第二节 针灸治疗帕金森病模型的行为学评价	111
第三节 针灸治疗帕金森病模型的治疗模式及参数	115
第四节 针灸治疗帕金森病模型的影像学研究	117
第五节 针灸治疗帕金森病模型的组学研究	120
第六节 针灸治疗帕金森病模型的作用机制探讨	122
第七节 针灸治疗帕金森病模型的可能调控途径	125
第八章 帕金森病针灸治疗的临床研究	128
第一节 基于帕金森病病位及病理特点的针灸思路	128
第二节 选穴思路	133
第三节 特种疗法	141
第四节 影响针刺治疗帕金森病效果的主要技术因素	148
第九章 帕金森病的脑深部电刺激治疗	150
第一节 脑深部电刺激的应用历史	151
第二节 脑深部电刺激治疗帕金森病的病理生理基础	152
第三节 脑深部电刺激的作用机制	155
第四节 脑深部电刺激治疗帕金森病患者的选择	155
第五节 脑深部电刺激系统的构成及手术过程	159
第六节 脑深部电刺激治疗帕金森病的疗效及并发症	161
第七节 脑深部电刺激与毁损术的比较	164
第十章 帕金森病的中西医结合治疗	167
第一节 中西医结合治疗思路	167
第二节 中西医结合治疗原则	168
第三节 帕金森病中医辨治要点	169
第四节 中西医结合治疗方案	170

第五节 中西医结合临床路径	175
第六节 帕金森病中西医治疗的难点与对策	178
第七节 中西医结合研究进展	180
第八节 中西医结合治疗展望	183
第十一章 帕金森病的预防和养生	185
第一节 生活嗜好品	185
第二节 膳食结构	189
第三节 体育锻炼	193
第十二章 帕金森病的康复治疗	198
第一节 帕金森病功能障碍概述	198
第二节 康复评估和康复对象的选择	200
第三节 康复治疗帕金森病的具体方法	204
第四节 其他辅助康复疗法	218
结语	224
附录 1 MDS 帕金森病最新诊断标准（2015）及英文版	225
附录 2 中医老年颤证诊断和疗效评定标准	235
附录 3 2015 年颤证中医诊疗方案	238

第一章 帕金森病的西医研究史

帕金森病最早由英国医生 James Parkinson 于 1817 年首次正式报道，当时的描述为“震颤麻痹”。如果以 Parkinson 医生的《震颤麻痹论》正式发表作为时间节点，帕金森病作为一种独立的疾病被人们逐渐认识并熟知已有近 200 年的历史。在这将近两个世纪里，无数的医生、学者努力探索帕金森病的病因、病理、生化特征、临床表现及治疗方案，并取得了一系列重要的发现。这些发现为人们了解帕金森病和治疗帕金森病提供了重要的理论基础，同时，回顾帕金森病的研究历史，不仅仅有利于归纳并总结帕金森病研究过程的发展脉络，也为深入探索其他类型的神经退行性疾病发病机制提供了有益的借鉴。

第一节 帕金森病的早期研究

从 1817 年 James Parkinson 对帕金森病症状（震颤、运动迟缓、姿势步态异常）的描述至 1892 年 Jean-Martin Charcot 正式建议将其命名为“帕金森病”的近 80 年的时间里，由于科学发展水平的相对滞后和技术条件的限制，帕金森病的研究几乎仅局限于临床观察，而从事研究的学者也几乎全部集中在欧洲大陆。这一时期的主要成就是确立了该病作为一种独立的疾病，对包括震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等在内的主要临床特征有了明确的认识，而这些成就主要归功于 James Parkinson 和 Jean-Martin Charcot 两位杰出的医学家和神经病学家。

一、James Parkinson

英国医学家兼地质学家 James Parkinson 出身于医学世家，发表过诸多著作，内容涉及广泛，包括哲学、医学、化学和地质等方面。其医学著作涉及阑尾炎、伤寒、狂犬病、痛风及疝气等方面。Parkinson 医生的父亲 John Parkinson 是他们家族四代外科医生兼药剂师的第一人。Parkinson 医生 16 岁就开始在父亲的诊所里做学徒，20 岁在伦敦医院做了半年的实习医生，因为父亲患有痛风，Parkinson 医生逐渐接替了父亲的工作，并在 29 岁时获得了外科医生资格，正式继承了父亲在赫克斯顿诊所的业务。32 岁时发表了《闪电击伤的影响》一文，随后成为伦敦医学会会员。18 世纪 90 年代末，Parkinson 医生结束了其短暂的政治生涯，继续行医，并开始撰写医学书籍。他的第一本医学著作是医学教科书，出版后很受欢迎，出版了五次。1799 年他写了一本化学方面的书，在他的医学专业和他所感兴趣的地质学之间搭起了一座桥梁。Parkinson 医生在接下来的几年里，在医学教育、疝气带的制作等方面都有相关著作。他还写了一本关于痛风的书，他自己从 30 岁开始就有痛风，从他对痛风本质的描述（与尸体标本的提取物对比分析）中可以看出他在医学、化学、地

质学方面的深厚造诣。

然而真正让 Parkinson 医生为大家所熟知的，还是由于他《震颤麻痹论》(*Essay on the Shaking Palsy*) 的论著(图 1-1)。1817 年, Parkinson 医生发表了《震颤麻痹论》，报告了 6 例震颤麻痹患者的临床特征。他简洁而准确地描述了静止性震颤、姿势反射障碍及其逐渐进展的特点, 伴有慌张步态, 他称之为“paralysis agitans”。虽然只有六个病例, 但他的观察和描写非常详细, 有的病例是他在街上一瞥而过的。对其中一个特殊病例他描写道: “他也是在街上见到的, 是一个约 65 岁的男性, 体格健壮, 肢体、头部及整个身体都抖动得很厉害, 都不能仅仅用震颤来形容。他几乎不能行走, 身体弯得像弓一样, 头向前倾, 只能连续小跑, 每五六步就得用拐杖用力支撑以使身体保持直立。他说自己以前是一个航海员, 他抱怨说现在生病都是因为以前在西班牙的一个狭小的监狱里禁闭了几个月, 在那里他只能躺在潮湿的地上睡觉”。关于这个疾病, Parkinson 医生写道: “随着身体越来越虚弱, 肌肉的力量越来越差, 震颤也越来越重, 不抖的时间很少。患者很疲劳想要睡觉时, 剧烈的震颤不单使床在摇晃, 甚至窗户和地板都会振动。因为头向下倾得很厉害, 吃饭很困难, 有时候食物和唾液会一起从嘴里掉出来; 说话的声音变得低沉, 大小便有时失禁; 晚期, 患者非常倦怠, 整天嗜睡, 可能有轻度的妄想, 或其他全身衰退的表现, 这时候病人会有早点解脱的想法”。这些描述是第一次对该病症状特点所做出的较为准确的描述。

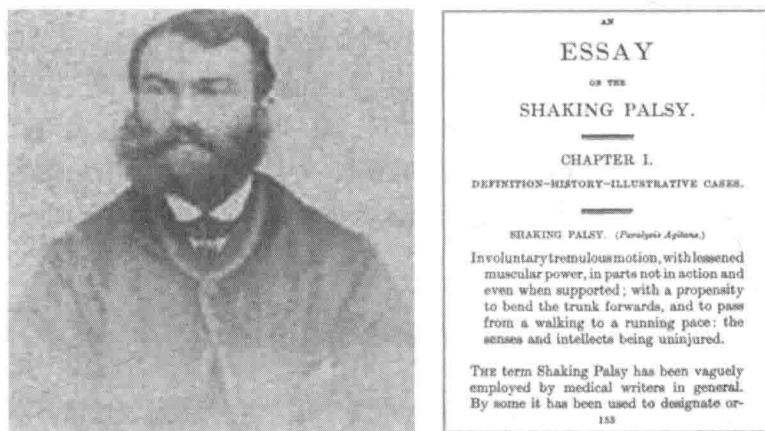


图 1-1 James Parkinson 和《震颤麻痹论》

尽管在此之前, 已有学者, 如 Hippocrates、Sylvius de la Boe 和 Sauvages, 曾提及不同类型的麻痹综合征及震颤, 但因为以前研究化石时精确分类的习惯, Parkinson 医生认为以前对震颤麻痹的说法太含糊了, 应当作为独立的疾病来对待。可以说, 前人的描述都没有能够像 Parkinson 医生那样将该病作为一种独立的疾病给予报道, 并且能够对其症状做出如此准确而具体的描述。在《震颤麻痹论》一书中, Parkinson 医生还进一步地提出, 该病是延髓肿胀阻断了从脑到肌肉的神经通路所致。

二、Jean-Martin Charcot

Parkinson 医生的《震颤麻痹论》发表后, 当时并未引起人们的关注。1841 年, Marshall

Hall 在其 *Disease and Derangements of Nervous System* 的书中第一次将 Parkinson 医生所报道的疾病称之为震颤麻痹。英国的神经病学家 Gower 在 *On the diseases and derangements of the nervous system: in their primary forms and in their modifications by age, sex, constitution, hereditary predisposition, excesses, general disorder, and organic disease* 一书中介绍了他对该病的认识,指出男性多于女性,发病年龄可在中年,并不一定在老年。长期的焦虑和强烈的情感刺激是常见的发病原因,并建议通过避免精神紧张和过度的劳累,使生活平静有规律来进行治疗。

直到半个世纪后,法国著名的内科医生、神经病学家、解剖病理学教授,后来被誉为现代神经病学创始人的 Jean-Martin Charcot (图 1-2) 拿到此书后,对该书的部分内容给予了较高的评价。Charcot 教授和他的学生在 Parkinson 医生描述的基础上,对该病的临床特点又进行了更加深入的研究。他对 Parkinson 医生提出的临床体征进行了重要补充,明确地指出动作迟缓是一种不同于肌强直的症状,并且提出该病有以震颤为主的震颤型和强直/少动为主的强直少动型两种基本临床类型。他还对该病的关节改变、自主神经功能失调及疼痛等伴发症状做了描述。Charcot 教授认为,虽然 Parkinson 医生在其书中对该病的描述不很全面(比如说没有提到肌强直、面具脸),而且并非所有的患者都有震颤,因此“震颤麻痹”这一疾病名称并不准确,同时,由于 Parkinson 医生是研究震颤麻痹的先驱,因此,他建议将此病命名为“帕金森病”,而他的建议逐渐被大家接受并采用,并被纳入教科书。



图 1-2 Jean-Martin Charcot

对于帕金森病的发病机制,Charcot 教授也提出了自己的观点,他认为该病无具体的损害部位,仅仅与湿冷环境或急性情感刺激有关。

在帕金森病的治疗方面,Charcot 教授首创了以颠茄生物碱为主的治疗药物,从现代药理学角度来看,颠茄类生物碱具有明确的抗胆碱作用。因此,Charcot 教授的治疗方法与后来学者提出的帕金森病发病机制,即纹状体多巴胺能和胆碱能水平的失衡,不谋而合。

第二节 帕金森病的近代研究

19 世纪中后期，随着人们对帕金森病临床症状认识的逐渐深入，人们开始思索该病可能的病理机制。20 世纪初，一些学者开创了帕金森病的病理研究，帕金森病的病理得到较为准确的认识。在 20 世纪 20~60 年代，也是帕金森病外科治疗的第一个发展期，通过不断改进的治疗技术和优化治疗靶点，其疗效逐步提高，虽然外科治疗存在并发症，具有一定的局限性，但是在当时缺乏其他有效的治疗方法的前提条件下，外科治疗仍旧成为了西方发达国家治疗帕金森病的主要手段。进入 20 世纪 60 年代以后，随着左旋多巴的成功应用，药物治疗逐渐成为了帕金森病的主要治疗手段。在这一时期，帕金森病各个领域的研究虽然具有一定的局限性，但是仍然取得了巨大的进展。

一、帕金森病主要病理特征的阐明

1. Édouard Brissaud

神经病理学早期研究主要集中在大脑皮质和脊髓，而对脑干则很少关注，因此帕金森病关键病理改变在此之前并未被发现。在 Charcot 教授去世后不久，他的学生也是他后来的同事，法国生理和病理学家 Édouard Brissaud 提出该病的病变部位可能存在于中脑。在 1893 年的一次学术会议上，Brissaud 明确提出，黑质参与了肌张力的控制，黑质的损伤是帕金森病发病的解剖学基础。这一观点被他的同事 Henri Meige 于 1895 年正式发表于 *Leçon sur les maladies nerveuses (Salpêtrière, 1893-1894)* 一书中（图 1-3）。但是他的观点在当时并未引起足够的重视，在 Brissaud 提出自己的观点后的 20 多年里，绝大多数的神经病理学家仍旧将帕金森病的病理研究集中于纹状体及基底核投射通路，特别是莱状祥和豆状纤维束。

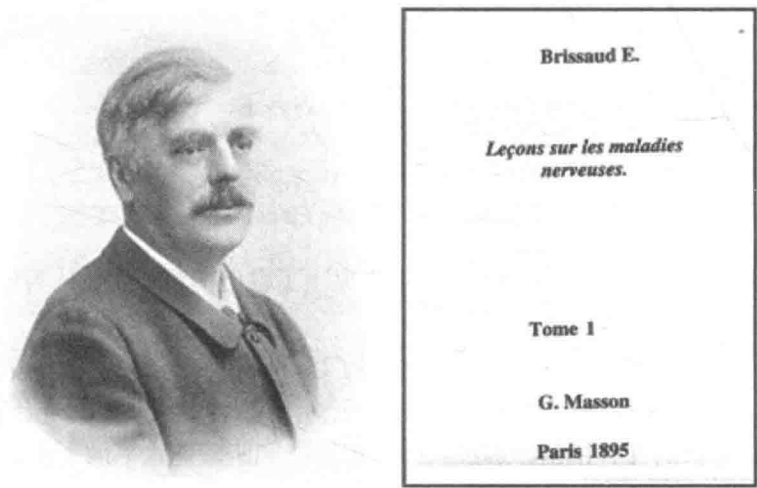


图 1-3 Édouard Brissaud

2. Friedrich Heinrich Lewy

1912 年,德国学者 Friedrich Heinrich Lewy 在论文 *Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. Lewandowsky's Handbuch der Neurologie* 中首先报道了无名质和迷走神经背核细胞内存在嗜酸性包涵体,并对其形态做了较为详细的描述(图 1-4)。该发现为后来路易小体的发现及阐明帕金森病的病理机制提供了重要的实验基础。但当年路易本人并未意识到这种包涵体的重要性,以至于他在 1942 年的有关基底核疾病的重要综述 *Historical introduction: The basal ganglia and their diseases* 中根本未提及路易小体在帕金森病尸检诊断中的意义。

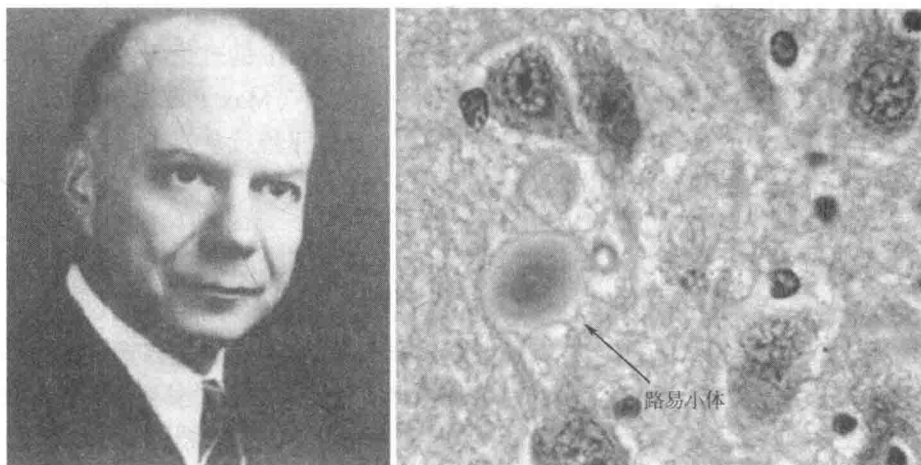


图 1-4 Friedrich Heinrich Lewy 和路易小体

3. Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff

1919 年,也就是在 Lewy 发现嗜酸性包涵体 7 年后,俄国神经病理学家 Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff (图 1-5) 观察到帕金森患者的黑质含黑色素细胞数目减少,并且有类似于 Lewy 报道的包涵体,他将这种包涵体命名为 Lewy body,即路易小体,并进一步提出路易小体是帕金森病的重要病理特征,黑质的损伤可能是帕金森病的重要机制。



图 1-5 Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff



图 1-6 Rolf Hassler

4. Rolf Hassler

德国病理学家 Rolf Hassler (图 1-6) 和 Rudolf Klaue 分别于 1938 年和 1940 年, 通过对几百例帕金森病和脑炎后帕金森综合征的患者尸体解剖, 进一步确立了“黑质神经细胞变性”的观点。Hassler 是德国著名生理和神经病学家 Oskar Vogt 的学生。Hassler 的研究发现, 尽管帕金森病患者脑内纹状体和苍白球未见明显的病理改变, 但黑质部却是帕金森病最主要的受损脑区, 在该部位出现了大量神经元丢失并存在大量 Lewy 小体。这一发现进一步证实了 Tretiakoff 的理论假设。此后, Hassler 成为德国马克斯-普朗克研究所 (Max Planck Institute) 神经生物学研究的主要负责人, 在那里继续从事帕金森病的相关研究工作, 并逐步成为震颤外科治疗的先驱。

5. J.G. Greenfield 和 Frances D. Bosanquet

1953 年, 英国学者 Greenfield 和 Bosanquet 在他们的论文 *The Brain-Stem Lesions in Parkinsonism* (图 1-7) 中, 对帕金森病病理特别是脑干部位的病变进行了更加详细而完整的研究, 他们发现黑质腹外侧细胞丢失最为严重。除黑质外, 蓝斑、中缝核、迷走神经背核、Meynert 基底核及颞叶等处也可见不同程度的含色素神经元变性丢失及路易小体的形成。

J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1953, 16, 213.



THE BRAIN-STEM LESIONS IN PARKINSONISM

BY

J. G. GREENFIELD and FRANCES D. BOSANQUET

From the National Hospital, Queen Square, and the Department of Pathology, Radcliffe Infirmary and the Nuffield Department of Surgery, University of Oxford

The pathological basis for the symptoms of Parkinsonism has been the subject of much study during the last 35 years. Among the monographs devoted to it the most important are those of Tretiakoff (1919), Lewy (1923), Foix and Nicolesco (1925), Hallervorden (1935), Hassler (1938), and Klaue (1940). Four main questions are debated by these and other authors: (1) Whether the symptoms of Parkinsonism are chiefly due to lesions in the corpus striatum and globus pallidus or to lesions in the substantia nigra. (2) Whether the lesions seen in cases of idiopathic paralysis agitans are merely the common lesions of senility with a special incidence on certain groups or types of nerve cells. (3) Whether the lesions of idiopathic paralysis agitans are specific for the disease or in any way characteristic of it. (4) Whether the differences between the lesions found in idiopathic, presenile Parkinsonism (paralysis agitans) on the one hand, and those seen in cases with an earlier onset and especially those following an attack of encephalitis lethargica, are qualitative or merely quantitative. Our investigation has been chiefly directed to finding an answer to the last three of these questions.

Literature on the Nature of the Brain-stem Lesions in Parkinsonism

As the literature of Parkinsonism has been recently discussed in relation to the localization of the lesions by Denny-Brown (1946), it is unnecessary to go into it from this point of view. It is remarkable that neither he nor any other writer in the English language mentions the curious and characteristic types of cell degeneration which may be found in the nuclei of the brain-stem in Parkinsonism. The history of these goes back to 1912, when Lewy described his findings in idiopathic paralysis agitans. He described loss of nerve cells in the lenticular and caudate nuclei with neurofibrillary changes in some of the remaining cells (Lewy, 1913). In the nucleus

substantiae innominatae he found fatty and neurofibrillary changes in the nerve cells, and here as well as in the dorsal vagal nucleus there were spherical intra- and extra-cellular bodies which he likened to the "corpora amylacea" found by Lafora (1911, 1913a) in nerve cells in cases of myoclonus epilepticus. It is probable that Lewy's extra-cellular bodies were ordinary corpora amylacea; his intra-cellular bodies were shown by Lafora (1913b) to differ from those he had previously described in myoclonus epilepticus in certain staining reactions. Lafora found them in the cells of the oculomotor nucleus in one of which he figured 12 such bodies. He called them hyaline bodies ("euerpos hialinos") and noted that the peripheral unstained zone was anisotropic. These corrections were accepted by Lewy in his later monograph (1923). Tretiakoff (1919), who found constant lesions in the substantia nigra in nine cases of idiopathic paralysis agitans, appears to have been the first to see these inclusions in the pigmented cells of the mid-brain. He called them Lewy bodies ("corps de Lewy"). He described other forms of cell degeneration, e.g., loss of melanin pigment, swelling, and chromatolysis of the pigmented nerve cells going on either to acute hyaline degeneration or to granular degeneration, or in other cases to what he called "dégénérescence grumeleuse". In this form of degeneration the nucleus disappears and the cytoplasm takes on the appearance of granules and is surrounded by a thin, brilliant envelope formed, as he thought, by neuroglial fibrils. In other cases he saw appearances which he interpreted as fragmentation and hypertrophy of neurofibrils in the cells. Occasional binucleated nerve cells and rare vacuolated nerve cells were also seen. It is noteworthy that he as well as Lewy and Lafora used variants of Mallory's trichrome method. Most later workers appear to have been content with Nissl's method or one of its variants and silver impregnation by the methods of Bielschowsky or von Braunnühl.

图 1-7 The Brain-Stem Lesions in Parkinsonism