

神经肌肉病理和电生理诊断

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002798

脑库神经系统变性疾病的病理诊断

竺可青¹, 毛晨晖², 杜 鹃³, 张 蕾¹

(1. 浙江大学医学院国家健康与疾病人脑组织资源库, 杭州 310058;

2. 北京协和医院神经内科, 北京 100730;

3. 河北医科大学人体解剖学教研室、河北医科大学人脑组织库, 石家庄 050017)



【摘要】随着脑计划在国内的开展,脑库工作将在其中起重要作用。神经系统变性疾病为脑库相关疾病的重要组成部分,对其进行严格的神经病理诊断具有重要意义。本文结合作者在脑库工作中的经验,对常见神经系统变性疾病的病理特点进行重点概述,对近年来在阿尔茨海默病、原发性衰老相关性 tau 病等疾病的病理诊断进展进行介绍,力图建立脑库神经系统变性疾病病理诊断的标准化程序。

【关键词】脑库;神经系统变性疾病;阿尔茨海默病;原发性衰老相关性 tau 病

【中图分类号】R741.04

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-01-27

Neurodegenerative diseases pathological diagnosis in brain bank

Zhu Keqing¹, Mao Chenhui², Du Juan³, Zhang Lei¹

(1. National Human Brain Bank for Health and Disease, Zhejiang University School of Medicine;

2. Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital; 3. Teaching and Research Section of Anatomy, Hebei Medical University, Human Brain Bank of Hebei Medical University)

【Abstract】With the development of brain project in China, brain bank work will play an important role in the project. Neurodegenerative diseases contribute an important part in brain bank diseases, and it is of great significance to make a strict neuropathological diagnosis. In this article, combined with the author's working experience in brain bank, this paper focuses on summarizing the pathological characteristics of common neurodegenerative diseases, and introduces the pathological diagnosis progress of Alzheimer's disease, primary aging-related tauopathy and other diseases introduced in recent years, trying to establish a standardized procedure for pathological diagnosis of neurodegenerative diseases in brain bank.

【Key words】brain bank; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; primary aging-related tauopathy

脑库是收集、储存各种神经精神疾病患者和正常人所捐献的死亡后的大脑及他们的病史资料(匿名)机构。脑库将这些脑标本和病史资料提供给科学家进行研究,目的是阐明神经精神疾病的发病原因,寻找更加有效的治疗方法。欧美发达国家脑库工作已有二三十年历史,对基础与临床神经科学研究起着重要推动作用。鉴于脑库工作的重要性及目前国内开展该工作的迫切性,浙江大学医学院、北京协和医院、河北医科大学等国内医学院校近年来先后正式成立中国人脑

库,已获取一定数量的大脑捐献。在其基础上,建立了符合国际标准的脑库工作常规,并制定重要神经精神疾病规模化样本库的管理办法、规章制度和操作规程。大脑标本将按照国际标准取材,经标准程序神经化学和免疫组织化学染色(表1)后,按国际标准作出神经病理诊断。在脑库工作中经常会碰到各类神经系统变性疾病,如何准确地对其进行神经病理诊断具有重要意义。本文对本研究组在脑库工作中的9类神经系统变性疾病的病理特点进行了归纳总结。

1 神经系统变性疾病的分类

神经系统变性疾病的主要临床表现有痴呆和运动障碍2大组。①以痴呆为突出表现的神经变性疾病有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、额颞叶变性(frontotemporal lobar degenerations, FTLD)等;②以运动障碍为突出表现的疾

作者简介:竺可青,博士,浙江大学医学院神经病理学副教授,浙江大学医学院国家健康与疾病人脑组织资源库副主任。先后在美国加州大学旧金山分校神经内科系进行博士后训练,以及在荷兰神经科学研究所及脑库做访问学者。发表论文30余篇,主持和完成国家及省部级科研项目多项。研究方向:基于脑库的神经病理研究。Email: zhukeqing@zju.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81971184)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1403.002.html (2021-05-14)

病包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)等;③痴呆和运动障碍均突出的疾病有路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)等。

根据细胞内包涵体的主要蛋白质成分,神经变性疾病可以分为:①tau 蛋白病(tauopathy),包括 3R tau(Pick 病)、4R tau(PSP/CBD/AGD)、3R 和 4R tau(AD, FTLD-17);②突触共核蛋白病(α -synucleinopathy),包括 PD、LBD 和 MSA;③TAR-DNA 结合蛋白 43(TDP-43),包括 FTLD-TDP;④多谷氨酰胺病(polyglutamine diseases),包括 HD 等(表 2)。

2 阿尔茨海默病

AD 的神经病理变化主要包括 5 个特点:神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)、淀粉样斑块(amyloid plaques)、淀粉样脑血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、平野小体(Hirano bodies)和颗粒空泡变性(granulovacuolar degeneration, GVD)。AD 的诊断按照“ABC”3 个变量进行归类^[1](表 3)。A:Thal 的淀粉样斑块分期;B: Braak 的 NFTs 分期阶段;

C: CERAD 神经炎斑程度评分。其中淀粉样斑块存在 Thal 分期^[2],在实际工作中将其简化如下:1 期累及新皮质,2 期累及海马 CA1 和海马下托,3 期累及基底节,4 期累及海马 CA4 和中脑,5 期累及小脑分子层。NFTs 存在 Braak 分期,为工作方便,在脑库实际操作中简化如下:1 期为少量 NFTs 累及海马旁回和 CA1,3 期为大量 NFTs 累及海马旁回和 CA1,2 期介于两者之间,4 期累及颞叶,5 期累及额叶和顶叶,6 期累及枕叶。针对 AD 鉴别诊断应注意嗜银颗粒病(argyrophilic grain disease, AGD),特征性脑内病理变化为嗜银颗粒, Gallyas 染色和 tau 蛋白免疫染色均能很好显示。

3 额颞叶变性

FTLD 包括 FTLD-tau、FTLD-TDP43、FTLD-FUS 和 FTLD-UPS 四大类。其中 FTLD-tau 包括 Pick 病、FTLD 伴 MAPT (microtubule-associated protein tau)突变及其他 tau 病不伴有 MAPT 突变。Pick 病主要累及额叶和颞叶前部,呈“刀缘”样脑回,而颞上回后部、中央前后回、顶枕叶保留较好。严重者累及海马导致记忆缺失。新皮质可见皮质外浅层神经毡的微空泡状改变。病变严重者,大的锥体细胞几乎完全消失,实质结构明显减少,呈弥散性海绵状改变,伴大量胶质细胞增生。

表 1 脑库针对不同神经系统变性疾病在不同脑区开展的各类神经化学和免疫组织化学染色

脑区	HE	Congo	M-Ag	Kluver	Gallyas	AT8	α -syn	β A4	HLA	PLP	HLA/PLP	TDP43	P62	RD3	RD4
额叶	X	X	X		X	FTD	PD					FTD		Pick	Pick
顶极	X	X	X		X			X							
枕叶	X	X	X		X			X				FTD	X	Pick	Pick
颞叶	X	X	X		X	X									
中央前回	X		X				PD					FTD	X		
海马	X	X	X		X	X	X						X		
杏仁核	X	X	X		X	X	X								
延髓	X				X		X						SCA		
黑质	X						X								PSP/CBD
蓝斑	X						X								PSP/CBD
尾状核、壳核	X						X								
丘脑、下丘脑	X														
下丘	X											FTD	HD		
脊髓	X											FTD			
小脑	X											FTD			PSP/CBD

注:参考荷兰脑库 <http://www.brainbank.nl> 工作基础。 α -syn: α -synuclein; β A4:amyloid β ;HLA:human leukocyte antigen;PLP:proteolipid protein;TDP43:transactive response DNA binding protein with M 43 kD

表 2 神经系统变性疾病的分子诊断

FUS	TDP	突触共核蛋白病	tau 蛋白病	Abeta	prions	三联体疾病蛋白
FTLD-FUS	FTLD-TDP	PD	FTLD-tau(3 R tau and/or 4 R tau)	AD	CJD	HD
		PDD	PSP(4 R tau)	MCI	GSS	DRPLA
		DLB	CBD(4 R tau)	aging	FFI	SCA
		MSA	AGD(4 R tau)	CAA		
			Pick's 病(3 R tau)			

最具特征性的组织学改变为神经元胞浆内出现 Pick 小体,免疫组织化学 3R tau 阳性。气球样神经元(Pick 细胞)常见。

FTLD-TDP43 有 A、B、C、D 和 E 类型^[3]。表 4 是每个 FTLD-TDP43 亚型的病理特征、临床表型和遗传特征的总结。A 型以新月形和椭圆形/环形的神经元胞浆内含物(neuronal cytoplasmic inclusions, NCI)和许多短的营养不良的神经元突起(dystrophic neurites, DN)累及浅皮层为特征,也可以观察到神经元内的小扁豆样包涵体(neuronal intranuclear inclusion, NII)和少突胶质细胞包涵体。B 型的特点是神经元胞质包涵体影响浅皮层和深皮层,缺乏营养不良的神经元突起。可以观察到少突胶质细胞包涵体。C 型表现为长形营养不良的神经元突起,主要位于浅层,神经元胞质内含物较少。D 型的特征是密集神经元核内包涵体伴短的营养不良神经突起。E 型的特征是颗粒状丝状神经元包涵体和非常细小的、点状的神经毡聚集物累及所有皮质层,在白质中见呈曲线状的少突胶质细胞包涵体。

4 路易体痴呆

临床上以波动性认知功能障碍为突出特点,可伴有视幻觉症状,合并有帕金森样锥体外体征。大体改变类似于 AD,但额、颞、顶叶萎缩程度仅显示轻度到中度,枕叶不受累,而边缘系统萎缩为中到重度,黑质和蓝斑色泽变浅。

镜下病理标志是皮质型路易包涵体,路易小体 α -synuclein 阳性;主要见于扣带回、内嗅区等边缘系统,其次是岛叶、颞叶内侧部、杏仁核、顶叶、额叶。Meynert 基底核出现路易小体并伴有神经元脱失。海马 CA 2 和 3 区存在泛素蛋白和 α -synuclein 阳性轴索。路易小体和路易相关轴索变性统称为路易体病理改变。根据路易小体在脑干、边缘系统和新

皮质区的分布,DLB 可分为 3 种亚型,即脑干优势型、边缘型和新皮质型。其他病理改变可合并 AD 的病理改变,在新皮质可见弥散斑和少量的轴索斑;内嗅皮质有中到重度神经元纤维缠结;颞叶内侧皮质见海绵状改变^[4]。

5 帕金森病

大脑和小脑无特殊改变,只有中脑黑质的颜色变浅,有时蓝斑颜色变浅。镜下改变黑质特别是背侧的致密带内的色素细胞大量减少,残存的细胞变性、色素减少,有些胞浆内含有路易小体,同时伴有胶质细胞增生。经典的路易小体(即脑干型路易小体)是位于细胞浆内的圆形嗜伊红的包涵体,有着玻璃样的芯和周围淡染的晕,见于黑质、蓝斑、迷走神经背核、丘脑、下丘脑和 Meynert 基底核残存的神经元内。皮质型路易小体主要见于颞叶、岛叶和扣带回皮质深部 V、VI 层的小到中锥体细胞,在 HE 染色上大部分表现为嗜酸性,圆形、肾形或角形的结构,界限不清也无明显的空晕。脑库工作中将 Lewy 小体的 Braak 分期简化如下:1 期累及延髓,2 期累及蓝斑,3 期累及黑质,4 期累及边缘系统,5 期累及额叶,6 期累及运动皮质。

6 进行性核上性麻痹

经典的 PSP(Richardson 综合征)脑大体观可见突出的中脑萎缩,同时伴有黑质色素脱失和丘脑底核萎缩,小脑上脚和齿状核萎缩,可伴有轻度额叶萎缩。镜下特征性病理改变为银染和 tau 免疫组化染色阳性的葱状星形细胞,表现为以星形胶质细胞核为中心呈放射状簇集排列的细丝,分布于运动皮层和纹状体;少突胶质细胞内的卷曲小体,分布于基底

表 3 AD 的诊断按照“ABC”3 个变量进行归类^[1]

“A”	A β 的 Thal 分期	“B”	Braak NFT 分期	“C”	CERAD 神经炎斑
0	0	0	无	0	无
1	1 或 2	1	I 或 II	1	少量
2	3	2	III 或 IV	2	中等量
3	4 或 5	3	V 或 VI	3	大量

表 4 FTLD-TDP43 亚型的病理特征、临床表型和遗传特征的总结^[3]

FTLD-TDP43 亚型	A 型	B 型	C 型	D 型	E 型
病理特征	NCIs	环状	+	少量	少量
	DNs	短	少量	长	
	NII	+/-;扁豆样		扁豆样	GFNIs
	Oligo 包涵体	+/-	+/-		曲线状
	分布	表层	表层与深层	表层	表层与深层
	其他			表层与深层	神经毡聚集物
临床表型	bvFTD	+	+	+	IBMPFD-ALS
	其他	naPPA	+/- MND	svPPA	无
遗传特性	突变	GRN	C9 或 f72	无	VCP
					不确定

节、脑干及小脑白质。此外,基底节、间脑、脑干、小脑齿状核均可存在神经元内的球状 NFTs 和神经毡细丝,以及神经元丢失、胶质细胞增生等。以上病理改变的分布差异导致临床 PSP 的各种分型,如额颞叶皮层受累突出则表现为 PSP-FTD,额上回和顶上小叶受累突出表现为 PSP-CBS,而苍白球、黑质、丘脑底核等受累突出则表现为 PSP-PAGF^[5-6]。

7 皮质基底节变性

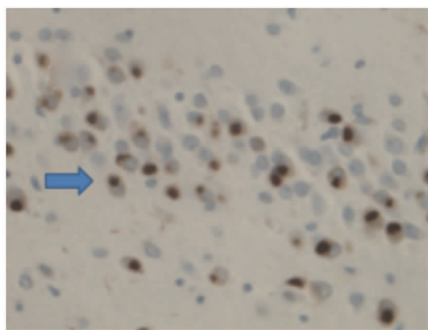
CBD 脑大体观主要为额叶皮层,尤其是额上回及额顶叶后部的萎缩,而颞叶、枕叶、扣带回相对保留,非对称性的皮质萎缩,以运动区附近的皮质受累最为显著。可同时伴有基底节的萎缩和黑质色素脱失。镜下特征性的病理改变为星形细胞斑(astrocyte plaque),表现为皮质神经毡内毛刺状细丝形成的斑块样结构;银染和 tau 免疫组化阳性,常位于受累皮层和基底节。皮层、基底节、黑质等神经元内可见 tau 阳性的包涵体,称为皮质基底节小体(corticobasal bodies),可呈点状、颗粒状或球状,也可形成缠结前纤维(pre-tangles)。神经毡细丝和少突胶质细胞卷曲小体也可见于 CBD。此外,可见 III、V、VI 层神经元肿胀或气球样变。皮层神经元丢失和胶质细胞增生,严重者呈海绵样改变^[7-8]。CBD 临床表型的异质性与病理特征的分布区域相关。

PSP 和 CBD 病理改变相近,其主要区别在于 tau 沉积的部位(图 1),前者位于星形细胞胞体、核周及突起近端,而后

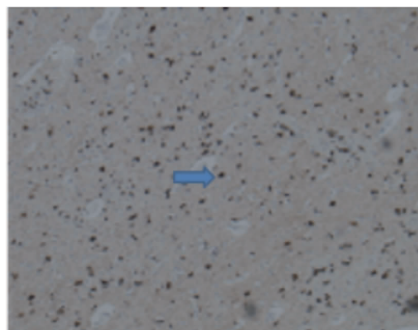
者位于突起远端。尽管均为 4R-tau 沉积,其纤维结构和折叠存在差异,近期研究表明 CBD 的 tau 纤维是一种 4 层折叠的构象,区别于已知的其他疾病^[9]。未来对沉积蛋白结构的研究将进一步阐明此类疾病的病理机制。

8 多系统萎缩

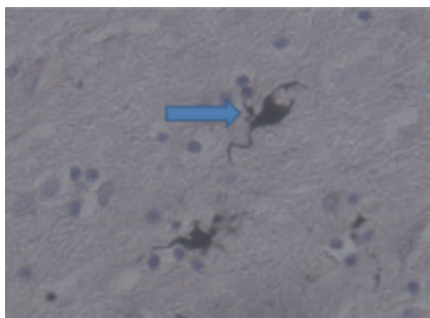
MSA 是一种少突胶质细胞突触核蛋白(α -synuclein, α Syn)病,其特征性的病理改变是 Papp-Lantos 包涵体,又称胶质细胞胞浆包涵体(glial cytoplasmic inclusions, GCIs)^[10]。脑大体观可见小脑和脑桥的显著萎缩,可伴或不伴额颞叶萎缩;冠状切面可见壳核萎缩及色深,黑质和蓝斑色素脱失(MSA-P 为主);小脑白质、脑桥基底部和小脑中脚的显著萎缩(MSA-C 为主)。镜下可见 GCIs 为 Gallyas 银染及 α Syn 免疫组化阳性的少突胶质细胞胞浆内三角形、镰刀形或半月形、圆形、锥形包涵体(图 1)。其解剖分布在 MSA-P 和 MSA-C 有所不同,前者以壳核背外侧、黑质为主,后者以脑桥基底部、小脑、下橄榄核为主,大脑白质以及交感神经节均可有广泛分布。此外,还可见到胶质细胞核内包涵体、神经元胞浆包涵体、神经元核内包涵体、星形细胞胞浆包涵体以及神经毡细丝(neuropil threads),均为 α Syn 阳性。相应受累脑区可出现继发性改变,包括神经元丢失、轴索变性、髓鞘脱失,星形细胞增生及小胶质细胞的激活^[11-13]。



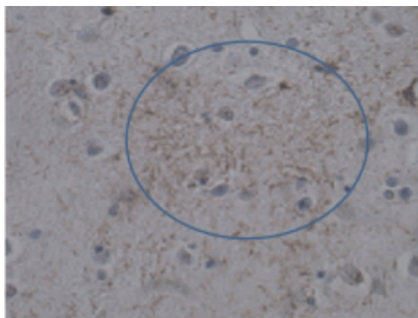
A. Pick 病海马颗粒细胞 p62 免疫组织化学染色 Pick 小体(400×)



B. 多系统萎缩基底节 α Syn 免疫组化阳性的少突胶质细胞胞浆包涵体(200×)



C. 进行性核上瘫纹状体 tau 免疫组织化学染色 葱状星形细胞(400×)



D. 皮质基底核变性基底节星形细胞斑 tau 免疫组化阳性(400×)

图 1 Pick 病、MSA、PSP 和 CBD 的病理特点(图片来自荷兰脑库案例)

9 亨廷顿病

主要累及基底节和大脑皮质。其中尾状核和壳核受累最严重。尾状核的头部因严重萎缩,可导致侧脑室前角的下外侧缘失去正常的凸出形态,变成扁平甚至凹陷。其严重程度按 Vonsattel 分为 4 级。0 级大体正常,纹状体神经元 30%~40%丢失;1 级大体正常,纹状体神经元 50%丢失伴中度胶质细胞增生;2 级大体可见尾状核头部和壳核萎缩,苍白球正常,侧脑室前角的下外侧缘尚保持正常的凸出形态;3 级可见尾状核头部和壳核严重萎缩,苍白球轻度萎缩,侧脑室前角的下外侧缘变成扁平;4 级见尾状核头部和壳核非常严重萎缩,神经元丢失大于 90%,苍白球严重萎缩,侧脑室前角的下外侧缘凹陷,胶质细胞反应性增生明显。

10 原发性衰老相关性 tau 病

原发性衰老相关性 tau 病(primary age-related tauopathy, PART)为最近报道的一个新概念^[4]。不同于老年性痴呆,PART 被定义为含有 NFT,但无或极少老年斑(senile plaque, A β)。对于这些 NFT/A β 的大脑,与 AD 不同的是其 NFT 大多局限于颞叶、海马边缘系统等区域。为进一步明确 PART 的病理特点及其与 AD 的相关性,本研究组开展了以下研究:第一,统计分析浙江大学医学院中国脑库中 PART 病例的临床病理特点,发现 PART 在中国人大脑中普遍存在;在 85 例大于 50 岁的脑库样本中,有 43 例 PART 案例,占比 50%左右;中国人 PART 病例中广泛存在 pTDP-43 和 p62 的累及。第二,分析比较了 pTDP43 在 PART 和 AD 中的分布模式,发现 pTDP43 在 PART 的分布模式与 AD 相似,但存在一些差异,表现为 PART 的 NFT 数量少,部位更加局限于边缘系统,而不累及海马齿状回^[5]。第三,分析了皮质下核团中 tau 的空间分布模式,发现 PART 和 AD 在皮质下核团 tau 病理的发生率和严重程度与 NFT Braak 分期成正相关;早期 PART 主要累及脑干核,提示脑干可能是最初 NFT 累及的部位^[6]。第四,比较了 PART 和 AD 中 p62 的分布规律,结果表明在 PART 案例中 p62 大量存在,其基本分布模式与 AD 相似;但其严重程度不如 AD;p62 与 NFT Braak 分期成正相关。通过上述 4 部分研究,本研究组认为 PART 与早期 AD 有类似之处,但 PART 有其独立的病理特点。PART 和 AD 的关系是一个重要科学问题,有待进一步深入研究。

随着脑计划在国内的开展,脑库将在疾病研究中起着重要作用。神经系统变性疾病为脑库工作中重要组成部分。规范其病理诊断是下一步研究工作的基础,具有重要意义。目前国内已有多家脑库建立,统一病理诊断标准,建立质控标准是下一步迫切需要完成的工作。

参 考 文 献

- [1] Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National institute on aging-Alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(1): 1-11.
- [2] Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD[J]. *Neurology*, 2002, 58(12): 1791-1800.
- [3] Lee EB, Porta S, Michael-Baer G, et al. Expansion of the classification of FTLTD-TDP: distinct pathology associated with rapidly progressive frontotemporal degeneration[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(1): 65-78.
- [4] Levin J, Kurz A, Arzberger T, et al. The differential diagnosis and treatment of atypical Parkinsonism[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(5): 61-69.
- [5] Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(4): 394-400.
- [6] Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(7): 552-563.
- [7] Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of rare diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(11): 935-946.
- [8] Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration[J]. *Neuropathology*, 2014, 34(6): 555-570.
- [9] Zhang W, Tarutani A, Newell KL, et al. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration[J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 283-287.
- [10] Jellinger KA, Lantos PL. Papp-Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(6): 657-667.
- [11] Trojanowski JQ, Revesz T, Neuropathology Working Group on MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007, 33(6): 615-620.
- [12] Jellinger KA. Multiple system atrophy: an oligodendroglioneuronal synucleinopathy I[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1141-1179.
- [13] Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(2): 175-184.
- [14] Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 755-766.
- [15] Zhu K, Wang X, Sun B, et al. primary age-related tauopathy in human subcortical nuclei[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 529.
- [16] Zhang X, Sun B, Wang X, et al. phosphorylated TDP-43 staging of primary age-related tauopathy[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(2): 183-192.

(责任编辑: 冉明会)