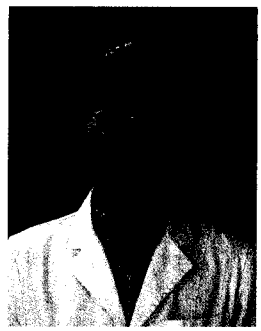
综 述

· DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001284



进行性核上性麻痹的诊治进展

李 群，承欧梅

（重庆医科大学附属第一医院神经内科，重庆 400016）

【摘 要】进行性核上性麻痹是一种较少见的，以进行性平衡障碍伴早期向后跌倒和核上性眼肌麻痹为主要临床表现的神经退行性疾病，病因及发病机制目前尚不明确。因起病隐匿、症状非特异性、早期缺乏相关生物标志物导致其诊断困难及较高的误诊率。影像学检查对疾病诊断具有重要意义。对症支持仍是目前治疗进行性核上性麻痹的主要手段。

【关键词】进行性核上性麻痹；诊断；治疗；综述

【中图分类号】R742.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-05

Diagnosis and treatment progress of progressive supranuclear palsy

Li Qun, Cheng Oumei

(*Department of Neurology, The First Affiliated Hospitalof Chongqing Medical University*)

【Abstract】Progressive supranuclear palsy(PSP) is a rare and atypical Parkinsonism, and the pathogenesis is not yet clear.The diagnosis of PSP is difficult due to its insidious onset, nonspecific symptoms, and lack of specific biomarkersat early stage. Imaging test is of great significance for the disease diagnosis. The palliative support treatment based on a multidisciplinary team is still the main method for the treatment of PSP. This paper presents the epidemiology, risk factors, clinical feature, imaging test, diagnosis, management and prognosis of PSP through literature review.

【Key words】progressive supranuclear palsy; diagnosis; management; review

进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)又称 Steele-Richardson-Olszewski 综合征，最早于 1963 年被 Steele、Richardson、Olszewski 等报道，是一种以进行性平衡障碍伴早期向后跌倒和核上性眼肌麻痹为主要临床表现的进行性神经退行性疾病[1]。其病理学基础为过度磷酸化的 tau 蛋白在基底节、中脑、小脑齿状核等部位沉积导致神经原纤维缠结、胶质增生等[1-2]。因缺乏特异性的生物标志物，且临床表现又常常与其他神经系统变性疾病如帕金森病(Parkinson disease, PD)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)、原发性进行性失语(primary progressive aphasia, PPA)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)等重叠，导致 PSP 早期诊断困难[3]。

1 流行病学特征

文献报道 PSP 在日本的患病率为 17/10 万左右[4]，欧美国家报道为 3.1/10 万~6.5/10 万[5]，我国目前尚缺乏相关的流行病学调查。PSP 发病年龄通常为 50~70 岁，平均 63 岁，国外文献报道经病理证实的病例无 40 岁以前发病的，我国的 PSP 病例报道中有 2 例患者年龄为 30~40 岁，多数研究表明 PSP 患者男性多于女性，男性患者是女性患者的 1.25~2.60 倍[6]。

作者介绍：李 群，Email：407800316@qq.com

研究方向：帕金森病及运动障碍性疾病研究

通信作者：承欧梅，教授、主任医师、硕士生导师。2008 年 6 月至 2009 年 6 月在美国 Loma Linda University 神经科学研究室访问研究。现担任中国医师协会神经病学分会帕金森病与运动障碍专业委员会委员、中国阿尔茨海默病协会理事、中国神经科学学会神经退行性疾病分会委员、重庆医学会高压氧分会副主任委员、重庆医科大学附属第一医院运动障碍疾病神经调控多学科协作组成员。擅长帕金森病及各种原因导致的运动障碍性疾病，阿尔茨海默病(老年性痴呆症)及其脑卒中、慢性脑缺血、脑外伤、一氧化碳中毒等导致的记忆障碍、脑功能障碍、痴呆的诊治。主持国家自然科学基金、重庆市科委、卫生局科技项目等在内的科研课题多项。发表相关 SCI 论文 10 余篇。Email：chengoumei01@aliyun.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目(编号：SCI81471334)。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1148.050.html (2017-05-16)

2 病因及发病机制

PSP的病因不清，可能与增龄、环境、遗传等因素有关[7]。病理研究表明 PSP 是一组以 tau 蛋白病变为病理基础的神经变性疾病，组织病理学改变大体可见中脑、苍白球、黑质等部位萎缩，侧脑室及第三脑室扩张，镜下可见在中脑、基底节、小脑等部位 tau 蛋白阳性神经元纤维缠结伴随炎症细胞浸润、胶质增生、簇状星形胶质细胞形成等[2]。Tau 蛋白是一种起稳定微管作用的微管结合蛋白，在正常情况下，微管结合域的 tau 蛋白 3R 和 4R 亚型比例是一定的。在 PSP 中，tau 蛋白聚集形成直线构型的 tau 蛋白丝，且 4R:3R 亚型比例明显增高，4R 亚型异常增多、过度磷酸化、异常沉积导致了PSP的发生[1-2]。不同于阿尔茨海默病以双螺旋构型为主的异常tau蛋白，且 4R 亚型与 3R 亚型比例基本一致[8]。糖原合成酶激酶-3(glycogen synthetase kinase，GSK-3)在调控 tau 蛋白过度磷酸化过程中起重要作用，异常 tau 蛋白干扰正常 tau 蛋白的功能[9]。全基因组关联研究提示微管相关蛋白tau 基因(*microtubule associated protein tau gene*，MAPT)与PSP高度关联[10]。MAPT 的 H1 单倍型、CPG1 低甲基化与MAPT 基因过表达相关[11]。

3 临床表现及临床分型

经典的 PSP 呈隐袭起病、渐进发展病程，其核心症状为姿势不稳伴早期跌倒和垂直性核上性眼肌麻痹，此两项临床表现是临床诊断 PSP 的必备条件。患者起病时仅有一些非特异性症状，如视物模糊、眼干、畏光、头昏、姿势不稳、乏力、淡漠、抑郁、易怒和讲话笨拙，大约有 1/5 的患者早期只表现为行为和认知障碍而无运动症状，很难与额颞叶痴呆鉴别[7]。随着病情进展，患者出现典型姿势不稳伴毫无征兆的向后跌倒，常需借助轮椅防止跌倒造成伤害，患者常有起步困难、冻结，步基稍增宽，容易被误认为是小脑性共济失调；眼球运动障碍常导致患者快速阅读不能或丧失阅读能力，早期常见体征为注视时眼球跨中线水平摆动，垂直扫视时视线呈曲线形（'round the houses' sign），眼睑痉挛和睁眼困难是另一常见临床表现[12]。额叶功能障碍也是大多数 PSP 患者都有的神经缺损症状，常表现为行为障碍、冷漠、情绪不稳、强哭强笑等[13]。睡眠障碍包括快动眼睡眠期行为障碍，可出现在 35% 的 PSP 患者中[14]，尿急、尿潴留、尿失禁、便秘、勃起功能障碍是患者常见的自主神经功能障碍。在疾病晚期患者常出现吞咽困难、构音障碍、严重的语言障碍和情绪不稳、叹气样呼吸、刻板地呻吟、严重颈背部肌强直，大约 1/5 的患者还可出现单侧或双侧病理征。终末期患者常表现为无动性缄默、完全性眼肌麻痹、伴或不伴挛缩的严重肌强直[15]。

除上述经典型 PSP 即 PSP Richardson 型表现外，许多病理证实为 PSP 病例还可表现为运动迟缓、肌强直、静止性震颤、共济失调、小脑性眼球运动等[15,19]。目前据文献报道的临床亚型有 7 种，各临床亚型的表现各有不同[12,15-20]，见表 1。目前尚缺乏大样本多中心的临床病理研究证实 PSP 临床分型的可靠性，且 1 项纳入 100 例 PSP 的多中心临床病理研究提示尚有 37%的患者不能根据临床表现归类到上述任何一种亚型[21]。

4 诊断标准

目前国际通用的 PSP 临床诊断标准包括 1996 年美国国立神经系统疾病与脑卒中研究所与进行性核上性麻痹学会(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy，NINDS-SPSP)联合推荐的诊断标准[22]和 2008 年 NNIPPS（Neuroprotection and

表 1 PSP 不同临床亚型的临床表现

Tab.1 Clinical features of PSP subtypes

临床表现	PSP-RS[15]	PSP-P[15]	PSP-PAGF[16]	PSP-CBS[17]	PSP-nfvPPA[18]	PSP-C[19]	PSP-bvFTD[20]
肌强直	中轴>四肢	四肢>中轴	以中轴为主	四肢>中轴	+	中轴>四肢	+
早期姿势不稳或跌倒	+++	−	+	−/+	−	+++	−
早期眼球运动异常	+++	++	+/−	++	+	+++	+
早期认知功能下降	++	−	−	+++	+++	++	+++
早期额叶行为	++	−	−	++	++	++	+++
非流利性失语或言语失用	+	−	−	++	+++	−	++
肢体肌张力障碍	+	+	−/+	+++	+	四肢与躯干运动失调	+
锥体束征	+	+	+	++	+	−	+
自主神经症状	−	−	−	−	−	−	−

注：PSP-RS：PSP Richardson 型；PSP-P：PSP 帕金森综合征型；PSP-PAGF：PSP 纯少动伴冻结步态型；PSP-CBS: PSP 皮质基底节综合征型；PSP-nfvPPA：PSP 非流利性原发性进行性失语；PSP-C：PSP 小脑性共济失调型；PSP-bvFTD：PSP 行为变异型额颞叶痴呆。−：没有；−/+：罕见；+：偶尔或轻度；++：通常或中度；+++：频繁或重度

Natural History in Parkinsion Plus Syndromes）建立的诊断标准[23]，见表 2。前者将 PSP 分为很可能的 PSP 和可能的 PSP，具有较高特异性，但却忽略了其敏感性，后者则是以增加敏感性保持特异性为目标制定的标准，但在其临床应用过程中证实，无论其敏感性、特异性均未超过 NINDS-SPSP 的诊断标准[24]。无论是 NINDS-SPSP 标准还是 NNIPPS 标准都考虑将 CBD 症状（异己肢现象、失用症、不对称的帕金森样症状等）作为排除标准，有研究表明 7%的患者出现与 CBD 症状重叠[21]。NNIPPS 还将静止性震颤作为排除标准，但目前众所周知 PSP 患者可以出现静止性震颤[15]。近期 1 项纳入 24 名 PSP 患者的回顾性研究发现近 1/3 的 PSP 患者表现出小脑体征[19]。最近的研究也从临床、影像、病理上提供了 PSP 患者小脑受累的证据[25]。因此，随着非典型 PSP 文献报道增多以及临床工作者对 PSP 临床表型认识，以上标准也越发不能满足临床需要。

2016年由中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组以 NINDS-SPSP 和 NNIPPS 诊断标准为基本框架制定的《中国进行性核上性麻痹临床诊断标准》设立了 PSP 临床诊断所需条件，与前述标准一致仍以 PSP 特征性表现为纳入条件，不同之处在于后者将患者出现跌倒和凝视麻痹的时限进行了分层。新的标准还将不典型帕金森症状、头颅 MRI 正中矢状位 T1WI 中脑萎缩征象（蜂鸟征）、磁共振帕金森综合征指数（magnetic resonance parkinsonism index，MRPI）>13.55、中脑和脑桥比<0.52 等作为支持条件，排除条件与 NINDS-SPSP 标准基本一致。临床确诊的及很可能的 PSP-RS 型基本延用 NINDS-SPSP 标准，将满足纳入条件同时具有中轴性肌强直或多巴胺抵抗的帕金森症及嗅觉检查和心脏间碘苄胍闪烁显像正常且无排除条件作为很可能的 PSP-P 诊断标准，在尽量保证诊断特异性的同时提高诊断敏感性。自主神经功能障碍、小脑功能障碍在 PSP 中并不少见，因此该标准中并没有将额叶或颞叶萎缩、小脑性共济失调、自主神经功能障碍作为诊断可能的 PSP 的排除标准。新的标准考虑到除了典型的 PSP 之外的其他表型，基本上涵盖了目前已知的 PSP 临床亚型[26]。

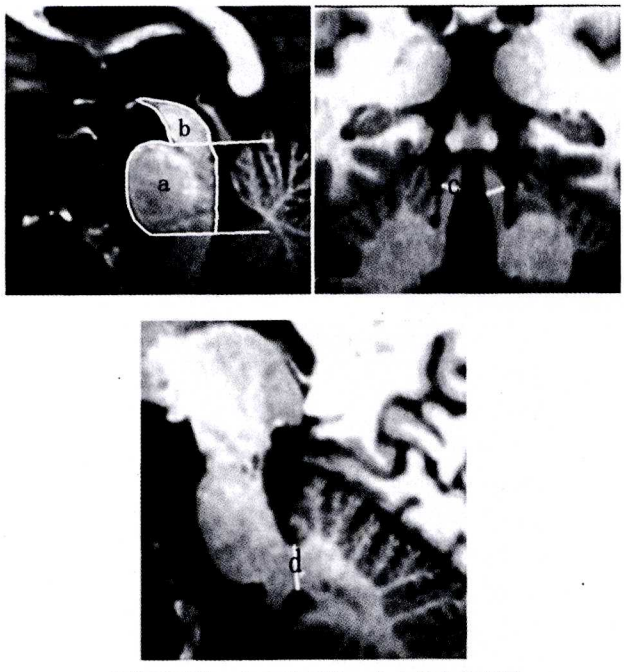
表 2　PSP 临床诊断的 NINDS-SPSP 标准(1996 年)和 NNIPPS 标准(2008 年)

Tab.2　National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for Progressive Supranuclear Palsy（NINDS-SPSP，1996) and the Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS，2008) diagnostic criteria

	纳入标准	排除标准(不能具备下列任何一条)
NINDS-SPSP	必备条件：	近期脑炎病史
	40 岁以后发病	异己肢症
	渐进性病程	皮质感觉缺失
很可能的 PSP	A. 垂直性核上性眼肌麻痹	局限性额叶或颞顶叶萎缩
	和	与多巴胺能药物治疗无关的幻觉或妄想
	B. 起病 1 年内姿势不稳、反复跌倒	阿尔茨海默型皮质性痴呆
可能的 PSP	A. 垂直性核上性眼肌麻痹	早期明显的小脑性共济失调
	或	早期显著的自主神经异常
	B. 1. 眼球垂直性扫视运动减慢	严重非对称性帕金森症
	和	神经影像学证实有相关结构损害
	2. 起病 1 年内姿势不稳、反复跌倒	惠普尔病
NNIPPS	必备条件（满足下列所有）：	严重或反复的脑外伤史
	病程 12 个月至 8 年	脑炎病史
	发病年龄大于等于 30 岁	长期或过去 6 个月使用神经抑制性药物
	姿势不稳或跌倒（起病 3 年内出现）	原发性帕金森病
	眼肌麻痹	血管性帕金森综合征
	运动不能 - 肌强直综合征	药物诱导的帕金森综合征
		皮质基底节变性表现如异己肢症、失用等
		路易体痴呆
		小脑性共济失调
		自主神经功能失调
		静止性震颤
		动眼神经危象
		影像学检查显示有明显的其他神经系统病变
		临床表现能够用其他神经疾病解释

5 影像学研究

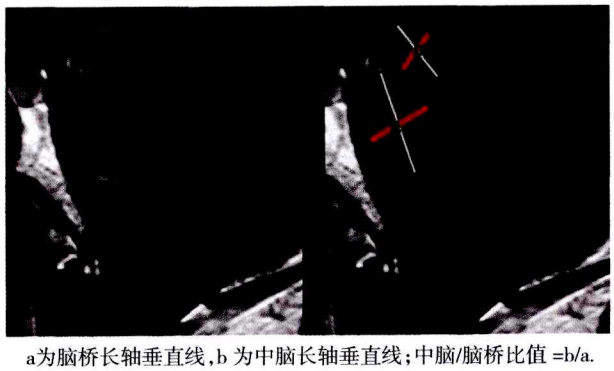
影像学检查对 PSP 诊断具有重要价值，头颅 MRI 为 PSP 的临床确诊提供重要的依据。欧洲神经科学协会联盟和国际运动障碍协会(EFNS/MDS)推荐正中矢状位 T1WI MRI 表现中脑被盖上缘平坦及蜂鸟征和小脑上脚萎缩作为 PD 和 PSP 鉴别依据[27]。MRPI(脑桥与中脑的面积比值×小脑中脚/小脑上脚宽度比值，见图 1)和中脑/脑桥比值(见图 2)对 PSP 诊断具有较高的敏感性和特异性[28-29]，中脑/脑桥比值在鉴别 PSP 和 MSA[28]，MRPI 在鉴别 PSP 和血管性帕金森、PD 以及预测 PSP-P 型患者是否在后期出现垂直性眼肌麻痹具有重要价值[29]。



a为脑桥面积，b 为中脑面积，c 为小脑上脚宽度，d 为小脑中脚宽度；MRPI=(a/b)×(d/c)

图 1 磁共振帕金森综合征指数

Fig.1 Magnetic resonance parkinsonism index



a为脑桥长轴垂直线，b 为中脑长轴垂直线；中脑/脑桥比值 =b/a.

图 2 中脑脑桥比值

Fig.2 Midbrain to pons ratio

基于 tau 蛋白病理基础的正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography，PET)可能作为未来早期诊断 PSP 的重要手段。[18F]FDG PET 成像在帕金森综合征早期鉴别诊断上较基于临床症状的诊断具有更高的准确性[30]，由于 PET 示踪剂[18F]AV-1451 仅特异性地结合存在于 AD 患者脑内的双螺旋丝 tau 蛋白，不能与 PSP 患者脑内直线型构象的 tau 蛋白丝结合[31]，因此能用于 PSP 诊断的PET 示踪剂为[18F]FDG，而非[18F]AV-1451。

6 治疗

目前尚无针对 PSP 病因的疾病修饰治疗，也没有被公认的能够有效控制患者临床症状的药物和非药物治疗。绝大多数药物治疗选择是基于回顾性研究、病例分析及专家经验。

6.1 病因治疗

PSP 的疾病修饰及神经保护治疗以调节异常的 tau 蛋白功能为目标，包括减少 tau 蛋白的过度磷酸化、稳定微管等，如 Davunetide 被认为是通过减少 tau 蛋白过度磷酸化来提高微管稳定性[32]，Tideglusib(GSK-3 抑制剂)减少 tau 蛋白过度磷酸化[33]，但临床试验均未被证实有效。内质网激酶(PERK)催化剂或内质网激酶过表达都可以减少 tau 蛋白过磷酸化、tau 蛋白 4R 异构体，增加细胞的存活率，显著提高小鼠的记忆力，运动功能，对于该类药物是否临床有效还需要更进一步的研究[34]。

6.2 对症治疗

左旋多巴和金刚烷胺可使一些患者的帕金森症状(肌强直、运动迟缓等)得到适度改善[35]。苯二氮平类药物可能对改善肌张力障碍有一定作用[36]。乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-天门冬氨酸受体拮抗剂也用于改善 PSP 患者的认知功能，然而没有充分的证据能证实其疗效，且治疗的副作用远大于患者获益[37]。不推荐使用第二代抗精神病药物治疗老年和伴有痴呆患者的行为症状，因大多数抗精神病药物会导致帕金森样运动症状的恶化。抗抑郁药物可能对行为障碍及抑郁有改善作用，但常因不能耐受药物副作用而缺乏依从性[38]。唾液腺内注射肉毒杆菌毒素能改善患者流涎症状，局部肌内注射肉毒杆菌毒素、口服巴氯芬有利于降低肌张力障碍，包括眼睑痉挛，对 PSP 症状改善具有一定疗效[35,39]。目前尚不清楚脑深部电刺激术(deep brain stimulation，DBS)能否改善患者症状，有研究提示脑桥核 DBS 术(PPN-DBS)后患者的运动症状可有一过性的改善[40]。最新 1 项研究表明，单侧 PPN-DBS 术不能改善 PSP-RS 型患者的临床症状[41]。

6.3 多学科参与的康复治疗

在尚无有效的药物治疗，且对疾病认识存在局限性的情况下，康复治疗的需求随着 PSP 患者对生活质量的要求而增加。PSP 治疗应侧重于防治各种并发症，尽量保护患者神经

功能，延长患者生命，因此需要由神经科医师、物理治疗师、职业治疗师、语言治疗师、营养师、眼科医生、精神科医师和姑息治疗专家组成的多学科团队来对这一类患者进行管理，针对患者不同的临床表现以及对生存质量的需求制定个体化的药物及非药物治疗方案，在满足患者对生存质量需求的情况下尽量延长患者的生命。

7 预后

患者发病后的平均生存期为 6~9 年[7]。肺炎、肺栓塞、呼吸衰竭和尿路感染是常见的死亡原因。最新 1 项系统回顾及 Meta 分析显示，PSP-RS 型患者预后较其他亚型预后差，早期出现吞咽困难及认知障碍也是导致 PSP 患者预后不良的因素。PSP 患者生存期与早期跌倒、神经保护与自然病程严重程度评分相关，起病年龄及性别对预后的影响尚存争议[42]。定期随访患者头颅 MRI 脑干萎缩比例能预测疾病进展[43]。

8 小结及展望

进行性核上性麻痹是一种较少见的神经系统变性病，病因及发病机制不明确，早期临床表现缺乏特异性，使其临床诊断难度增加，需要临床医生通过文献学习了解尽量多的疾病临床特征及诊疗手段，尽可能提高早期诊断率及减少误诊率，并对患者进行早期药物及非药物干预。在未来的临床和基础研究工作中还需要对疾病的病因、发病机制、寻找特异性的生物标志物提高疾病的诊断措施，并不断探索疾病治疗方法。

参 考 文 献

[1] Morris RH, Wood WN, Lees JA. Classic diseases revisited: progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski disease)[J]. BMJ, 1999, 75(888): 579.

[2] Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(3): 270-279.

[3] Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options[J]. European Journal of Neurology, 2009, 16(3): 297.

[4] Takigawa H, Kitayama M, Wada-Isoe K, ET AL. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade[J]. Brain Behav, 2016, 6(12): e00557.

[5] NathU, BenshlomoY, ThomsonRG, et al. The prevalence of progressive supranuclear pasy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK[J]. Brain, 2001, 124(Pt 7): 1438-1449.

[6] Hou J, Chen T, Zhang X, et al. clinical characteristic of 103 Chinese patients with progressive supranuclear palsy[J]. Journal of Neurology and Neurorehabilitation, 2010, 7(3): 135-141.

[7] Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, et al. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy[J]. Neurology, 1988, 38(7): 1031-1034.

[8] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(6): 609-622.

[9] Colosimo C, Bak TH, Bologna M, et al. Fifty years of progressive supranuclear palsy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(8): 938-944.

[10] Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy[J]. Nat Genet, 2011, 43(7): 699-705.

[11] Huin V, DeramecourtV, Caparros-Lefebvre D, et al. The MAPT gene is differentially methylated in the progressive supranuclear palsy brain[J]. Mov Disord, 2016, 31(12): 1883-1890.

[12] Ling H. Clinical approach to progressive supranuclear palsy[J]. J Mov Disord, 2016, 9(1): 3-13.

[13] Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy[J]. Brain, 2010, 133(Pt 8): 2382-2393.

[14] Sixel-Döring F, Schweitzer M, Mollenhauer B, et al. Polysomnographic findings, video-based sleep analysis and sleep perception in progressive supranuclear palsy[J]. Sleep Med, 2009, 10(4): 407-415.

[15] Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism[J]. Brain, 2005, 128(Pt 6): 1247-1258.

[16] Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy[J]. Mov Disord, 2007, 22(15): 2235-2241.

[17] Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome[J]. Mov Disord, 2005, 20(8): 982-988.

[18] Joseghs KA, DuffyJR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy[J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(6): 688-692.

[19] Hirschbichler ST, Erro R, Ganos C, et al. "Atypical" atypical parkinsonism: critical appraisal of a cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 37: 36-42.

[20] Hassan A, ParisiJE, Josephs KA. Autopsy-proven pregressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia[J]. Neurocase, 2012, 18(6): 478-488.

[21] 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.

[22] Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop[J]. Neurology, 1996, 47(1): 1-9.

[23] Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the MMIPPS study[J]. Brain, 2009, 132(Pt 1): 156-171.

[24] Respondek G, Roeber S, Kretzschmar H. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy[J]. Mov Disord, 2013, 28(4): 504-509.

[25] Sawa N, Kataoka H, Kiriyama T, et al. Cerebellar dentate nucleus in progressive supranuclear palsy[J]. Clinical Neurology & Neurosurgery, 2014, 118(2): 32.

[26] 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专业委员会. 中国进行性核上性麻痹临床诊断标准[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 272-276.

[27] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS[corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(1): 16-34.

[28] Massey LA, Jäger HR, Paviour DC, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy [J]. Neurology, 2013, 80(20): 1856.

[29] Quattrone A, Morelli M, Williams DR, et al. MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism[J]. Neurology, 2016, 87(12): 1266-1273.

[30] Caminiti SP, Alongi P, Majno L, et al. Evaluation of an optimized [(18) F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography voxel-wise method to early support differential diagnosis in atypical Parkinsonian disorders[J]. European Journal of Neurology, 2017, Epub ahead of print.

[31] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. Subcortical 18 F-AV-1451 binding patterns in progressive supranuclear palsy[J]. mov Disord, 2017, 32(1): 134-140.

[32] Boxer AL, LangAE, GrossmanM, et al. Davunetide for progressive supranuclear palsy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(7): 676-685.

[33] Tolosa MD, Irene Litvan MD, Höglinger GU, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy[J]. Mov Disord, 2014, 29(4): 470-478.

[34] Bruch J. PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(3): 371-384.

[35] Lang AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration[J]. Mov Disord, 2005, 20(S1): 83-91.

[36] Cotter C, Armytage T, Crimmins D. The use of zolpidem in the treatment of progressive supranuclear palsy[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2010, 17(3): 385.

[37] Karakaya T, Fuβer F, Prvulovic D, et al. Treatment Options for Tauopathies[J]. Current Treatment Options in Neurology, 2012, 14(2): 126-136.

[38] Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, et al. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy[J]. Jama Neurology, 1998, 55(8): 1099-1102.

[39] Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders[J]. Neurological Sciences, 2015, 36(2): 275-279.

[40] Doshi PK, Desai JD, Karkera B, et al. Bilateral pedunculopontine nucleus stimulation for progressive supranuclear palsy[J]. Stereotactic & Functional Neurosurgery, 2015, 93(1): 59.

[41] Scelzo E, Lozano AM, Hamani C, et al. Peduncolopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: a randomised trial [J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2017, Epub ahead of print.

[42] Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2017, Epub ahead of print.

[43] Dutt S, Binney RJ, Heuer HW, et al. Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year[J]. Neurology, 2016, 87(19): 2016-2025.

（责任编辑：冉明会）