第十二章 中枢神经系统感染性疾病

**【病理】**

脑底处破裂的结核结节周围结核性渗出物在蛛网膜下腔中扩散，至基底池和外侧裂。光镜下渗 出物由纤维蛋白网络中带有不同数量细菌的多形核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和红细胞组成。随着疾 病的进展，淋巴细胞和结缔组织占优势。渗出物经过的小动脉和中动脉，以及其他一些血管(毛细血 管和静脉)可被感染，形成结核性血管炎，导致血管堵塞，引起脑梗死。慢性感染时，结核性渗出物可 使基底池、第四脑室流出通路阻塞，引起脑积水。

**【临床表现】**

多起病隐匿，慢性病程，也可急性或亚急性起病，可缺乏结核接触史，症状往往轻重不一，其自然 病程发展一般表现为：

**1.** **结核中毒症状** 低热、盗汗、食欲减退、全身倦怠无力、精神萎靡不振。

**2.** **脑膜刺激症状和颅内压增高** 早期表现为发热、头痛、呕吐及脑膜刺激征。颅内压增高在早 期由于脑膜、脉络丛和室管膜炎性反应，脑脊液生成增多，蛛网膜颗粒吸收下降，形成交通性脑积水所 致。颅内压多为轻、中度增高，通常持续1～2周。晚期蛛网膜、脉络丛粘连，呈完全或不完全性梗阻 性脑积水，颅内压多明显增高，表现头痛、呕吐和视乳头水肿。严重时出现去脑强直发作或去皮质 状态。

**3.** **脑实质损害** 如早期未能及时治疗，发病4～8周时常出现脑实质损害症状，如精神萎靡、淡 漠、谵妄或妄想，部分性、全身性癫痫发作或癫痫持续状态，昏睡或意识模糊；肢体瘫痪如因结核性动 脉炎所致，可呈卒中样发病，出现偏瘫、交叉瘫等；如由结核瘤或脑脊髓蛛网膜炎引起，表现为类似肿 瘤的慢性瘫痪。

**4.** **脑神经损害** 颅底炎性渗出物的刺激、粘连、压迫，可致脑神经损害，以动眼、外展、面和视神 经最易受累，表现视力减退、复视和面神经麻痹等。

**5.** **老年人TBM** **的特点** 头痛、呕吐较轻，颅内压增高症状不明显，约半数患者脑脊液改变不典 型，但在动脉硬化基础上发生结核性动脉内膜炎而引起脑梗死较多。

**【辅助检查】**

血常规检查大多正常，部分患者血沉可增高，伴有抗利尿激素异常分泌综合征的患者可出现低钠 和低氯血症。约半数患者皮肤结核菌素试验阳性或胸部X 线片可见活动性或陈旧性结核感染证据。 脑脊液压力增高可达400mmH₂O 或以上，外观无色透明或微黄，静置后可有薄膜形成；淋巴细胞数显 著增多，常为(50～500)×10⁶/L;蛋白质增高，通常为1~2g/L,糖及氯化物下降，典型脑脊液改变可高 度提示诊断。脑脊液抗酸染色仅少数为阳性，脑脊液培养出结核菌可确诊，但需大量脑脊液和数周时 间。CT 和 MRI 可显示基底池、皮质脑膜、脑实质多灶的对比增强和脑积水。

**【诊断及鉴别诊断】**

1. 诊断 根据结核病病史或接触史，出现头痛、呕吐等症状，脑膜刺激征，结合脑脊液淋巴细胞 数增多、蛋白质增高及糖含量减低等特征性改变，脑脊液抗酸涂片、结核分枝杆菌培养和PCR 检查等 可作出诊断。

**2.** **鉴别诊断** 与隐球菌脑膜炎鉴别，两者的临床过程和脑脊液改变极为相似，应尽量寻找结核 菌和新型隐球菌感染的实验室证据。还需要与脑膜癌病相鉴别，后者系有身体其他脏器的恶性肿瘤 转移到脑膜所致，通过全面检查可发现颅外的癌性病灶。极少数患者合并脑结核瘤，表现连续数周或 数月逐渐加重的头痛，伴有痫性发作及急性局灶性脑损伤，增强CT 和 MRI 显示大脑半球等部位的单 发病灶，脑脊液检查通常多为正常，此时需要与脑脓肿及脑肿瘤相鉴别。

**【治疗】**

本病的治疗原则是早期给药、合理选药、联合用药及系统治疗，只要患者临床症状、体征及实验室 检查高度提示本病，即使抗酸染色阴性亦应立即开始抗结核治疗。

1.抗结核治疗 异烟肼(isonicotinyl hydrazide,INH)、利福平(rifampicin,RFP)、吡嗪酰胺(pyrazi-

**291**



**292** **第十二章** **中枢神经系统感染性疾病**

namide,PZA) 或乙胺丁醇(ethambutol,EMB)、 链霉素(streptomycin,SM)是治疗TBM 最有效的联合用 药方案(表12-1),儿童因乙胺丁醇的视神经毒性作用、孕妇因链霉素对听神经的影响而尽量不选用。

**表12-1** **主要的一线抗结核药物**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **药** **物** | **儿童日用量** | **成人日用量** | **用药途径** | **用药时间** |
| 异烟肼 | 10～20mg/kg | 600mg,1次/日 | 静脉滴注，口服 | 1～2年 |
| 利福平 | 10～20mg/kg | 450～600mg,1次/日 | 口 服 | 6～12个月 |
| 吡嗪酰胺 | 20～30mg/kg | 1500mg/d,500mg,3次/日 | 口 服 | 2 ~ 3 个 月 |
| 乙胺丁醇 | 15～20mg/kg | 750mg,1次/日 | 口 服 | 2～3个月 |

(1)异烟肼：异烟肼可抑制结核杆菌DNA 合成，破坏菌体内酶活性，对细胞内、外结核杆菌均有 杀灭作用。无论脑膜有无炎症，均能迅速渗透到脑脊液中。单独应用易产生耐药性。主要不良反应 有末梢神经炎、肝损害等。

(2)利福平：利福平与细菌的RNA 聚合酶结合，干扰mRNA 的合成，抑制细菌的生长繁殖，导致 细菌死亡。对细胞内外结核杆菌均有杀灭作用。利福平不能透过正常的脑膜，只部分通过炎性脑膜， 是治疗结脑的常用药物。单独应用也易产生耐药性。主要不良反应有肝毒性、过敏反应等。

(3)吡嗪酰胺：在酸性环境中杀菌作用较强，pH 5.5 时杀菌作用最强，能杀灭酸性环境中缓慢生 长的吞噬细胞内的结核杆菌，对中性和碱性环境中的结核杆菌几乎无作用。吡嗪酰胺渗入吞噬细胞 后进入结核杆菌体内，菌体内的酰胺酶使其脱去酰胺基，转化为吡嗪酸而发挥杀菌作用。吡嗪酰胺能 够自由通过正常和炎性脑膜，是治疗结核性脑膜炎的重要抗结核药物。主要不良反应有肝损害、关节 酸痛、肿胀、强直、活动受限、血尿酸增加等。

(4)乙胺丁醇：与二价锌离子络合，干扰多胺和金属离子的功能，影响戊糖代谢和脱氧核糖核酸、 核苷酸的合成，抑制结核杆菌的生长。对生长繁殖状态的结核杆菌有作用，对静止状态的细菌几乎无 影响。主要不良反应有视神经损害、末梢神经炎、过敏反应等。

(5)链霉素：为氨基糖苷类抗生素，仅对吞噬细胞外的结核菌有杀灭作用，为半效杀菌药。主要 通过干扰氨酰基-tRNA 与核蛋白体30S 亚单位结合，抑制70S 复合物的形成，抑制肽链延长、蛋白质合 成，致细菌死亡。链霉素能透过部分炎性的血脑屏障，是结核性脑膜炎早期治疗的重要药物之一。主 要不良反应有耳毒性和肾毒性。

WHO 的建议应至少选择三种药物联合治疗，常用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺，轻症患者治疗3个 月后可停用吡嗪酰胺，再继续用异烟肼和利福平7个月。耐药菌株可加用第四种药如链霉素或乙胺 丁醇。利福平不耐药菌株，总疗程9个月已足够；利福平耐药菌株需连续治疗18～24个月。由于中 国人为异烟肼快速代谢型，成年患者每日剂量可加至900～1200mg,但应注意保肝治疗，防止肝损害。

**2.** **皮质类固醇激素** 用于脑水肿引起的颅内压增高，伴局灶性神经体征和蛛网膜下腔阻塞的重 症患者，可减轻中毒症状，抑制炎性反应及减轻脑水肿。成人常选用泼尼松60mg 口服，3～4周后逐 渐减量，2～3周内停药。

**3.** **药物鞘内注射** 蛋白质定量明显增高、有早期椎管梗阻、肝功能异常致使部分抗结核药物停 用、慢性、复发或耐药的情况下，在全身药物治疗的同时可辅以鞘内注射，异烟肼50mg、地塞米松5~ 10mg、α-糜蛋白酶4000U、透明质酸酶1500U,每隔2~3天1次，注药宜缓慢；症状消失后每周2次，体 征消失后1~2周1次，直至脑脊液检查正常。脑脊液压力较高的患者慎用此法。

**4.** **降颅内压** 颅内压增高者可选用渗透性利尿剂，如20%甘露醇、甘油果糖或甘油盐水等，同时 需及时补充丢失的液体和电解质。

**5.** **对症及全身支持治疗** 对重症及昏迷的患者至关重要，注意维持营养及水、电解质的平衡，保 持呼吸道通畅。必要时可小量输血或给予静脉高营养；高热者给予物理降温，抗惊厥；并需加强护理， 预防压疮等并发症。

第十二章 中枢神经系统感染性疾病 , **293**

**【预后】**

预后与患者的年龄、病情、治疗是否及时有关，发病时昏迷是预后不良的重要指征；临床症状体征 完全消失，脑脊液的白细胞数、蛋白质、糖和氯化物恢复正常提示预后良好。即使经过适当的治疗，仍 有约1/3的TBM 患者死亡。

**第三节** **新型隐球菌脑膜炎**

新型隐球菌脑膜炎(cryptococcosis meningitis)是中枢神经系统最常见的真菌感染，由新型隐球菌 感染引起，病情重，病死率高。本病发病率虽低，但临床表现与结核性脑膜炎颇相似，故临床常易 误诊。

**【发病机制】**

新型隐球菌广泛分布于自然界，如水果、奶类、土壤、鸽粪和其他鸟类的粪便中，为条件致病菌，当 宿主的免疫力低下时致病。鸽子和其他鸟类可为中间宿主，鸽子饲养者新型隐球菌感染发生率要比 一般人群高出几倍。新型隐球菌CNS 感染可单独发生，但更常见于全身性免疫缺陷性疾病、慢性衰 竭性疾病时，如获得性免疫缺陷综合征、淋巴肉瘤等。最初常感染皮肤和黏膜，经上呼吸道侵入体内。

**【病理】**

大体可见脑膜广泛增厚和血管充血，脑组织水肿，脑回变平，脑沟和脑池可见小的肉芽肿、结节和 脓肿，蛛网膜下腔内有胶样渗出物，脑室扩大。镜下早期病变可见脑膜有淋巴细胞、单核细胞浸润，在 脑膜、脑池、脑室和脑实质中可见大量的隐球菌菌体，但脑实质很少有炎性反应。

**【临床表现】**

1.起病隐匿，进展缓慢。早期可有不规则低热或间歇性头痛，后持续并进行性加重；免疫功能低 下的患者可呈急性发病，常以发热、头痛、恶心、呕吐为首发症状。

2.神经系统检查多数患者有明显的颈强直和Kernig征。少数出现精神症状如烦躁不安、人格改 变、记忆衰退。大脑、小脑或脑干的较大肉芽肿引起肢体瘫痪和共济失调等局灶性体征。大多数患者 出现颅内压增高症状和体征，如视乳头水肿及后期视神经萎缩，不同程度的意识障碍，脑室系统梗阻 出现脑积水。由于脑底部蛛网膜下腔渗出明显，常有蛛网膜粘连而引起多数脑神经受损的症状，常累 及听神经、面神经和动眼神经等。

**【辅助检查】**

**1.** **脑脊液检查** 压力常增高，淋巴细胞数轻度、中度增多， 一般为(10~500)×10⁶/L, 以淋巴细胞 为主，蛋白质含量增高，糖含量降低。脑脊液离心沉淀后涂片做墨汁染色，检出隐球菌可确定诊断。 脑脊液真菌培养亦是常用的检查方法。

**2.** **影像学检查** CT和 MRI 可帮助诊断脑积水。多数患者的肺部X 线检查可有异常，可类似于 结核性病灶、肺炎样改变或肺部占位样病灶。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 诊断依据慢性消耗性疾病或全身性免疫缺陷性疾病的病史，慢性隐匿病程，临床表现 脑膜炎的症状和体征，脑脊液墨汁染色检出隐球菌可确诊。

**2.** **鉴别诊断** 由于本病与结核性脑膜炎的临床表现及脑脊液常规检查的结果非常相似，故临床 常常容易误诊，脑脊液病原体检查可鉴别。也要注意与部分治疗的化脓性脑膜炎、其他的真菌感染性 脑膜炎和细菌性脑脓肿相鉴别。根据临床特点及病原学检测，结合影像学检测手段不难进行鉴别。

**【治疗】**

**1.** **抗真菌治疗**

(1)两性霉素B:是目前药效最强的抗真菌药物，但因其不良反应多且严重，主张与5-氟胞嘧啶 联合治疗，以减少其用量；成人首次用两性霉素 B1～2mg/d, 加入5%葡萄糖液500ml内静脉滴注，6

**294**

6笔记

第十二章 中枢神经系统感染性疾病

小时滴完；以后每日增加剂量2～5mg,直至1mg/(kg ·d),通常维持12周；也可经小脑延髓池、侧脑 室或椎管内给药，以增加脑的局部或脑脊液中药物浓度。该药副作用较大，可引起高热、寒战、血栓性 静脉炎、头痛、恶心、呕吐、血压降低、低钾血症、氮质血症等，偶可出现心律失常、癫痫发作、白细胞或 血小板减少等。

(2)氟康唑(fluconazole):为广谱抗真菌药，耐受性好，口服吸收良好，血及脑脊液中药浓度高，对 隐球菌脑膜炎有特效，每日200～400mg,每日1次口服，5～10天血药浓度可达稳态，疗程一般6～12 个月。不良反应为恶心、腹痛、腹泻、胃肠胀气及皮疹等。

(3)5-氟胞嘧啶(flucytosine,5-FC):可干扰真菌细胞中嘧啶生物合成。单用疗效差，且易产生耐 受性，与两性霉素B 合用可增强疗效，剂量50～150mg/(kg ·d),分3～4次， 一疗程为数周至数月。 不良反应有恶心、厌食、白细胞及血小板减少、皮疹及肝肾功能损害。

**2.** **对症及全身支持治疗** 颅内压增高者可用脱水剂，并注意防治脑疝；有脑积水者可行侧脑室 分流减压术，并注意水电解质平衡。因本病病程较长，病情重，机体慢性消耗很大，应注意患者的全身 营养、全面护理，防治肺部感染及泌尿系统感染。

**【预后】**

本病常进行性加重，预后不良，死亡率较高。未经治疗者常在数月内死亡，平均病程为6个月。 治疗者也常见并发症和神经系统后遗症，可在数年内病情反复缓解和加重。

**第四节** **自身免疫性脑炎**

自身免疫性脑炎(antoimmune encephalitis)是一类由自身免疫机制介导的针对中枢神经系统抗原 产生免疫反应所导致的脑炎，临床主要表现为精神行为异常、认知功能障碍和急性或亚急性发作的癫 痫等。

自身免疫性脑炎约占所有脑炎病例的10%~20%,其中以抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)

脑炎最为常见，约占所有自身免疫性脑炎病例的80%,其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1 (leucine-rich glioma inactivated1,LGI1)抗体相关脑炎、抗γ-氨基丁酸B 型受体(GABABR) 相关脑炎。 这些脑炎主要累及边缘系统。

**【病理】**

病理上主要表现为以淋巴细胞为主的炎细胞浸润脑实质，并在血管周围形成套袖样改变。根据 主要受累部位的不同，病理上可以分为三型：灰质受累为主型、白质受累为主型和血管炎型。

**【临床表现】**

抗NMDAR 脑炎常有发热、头痛等前驱症状。

自身免疫性脑炎发病时主要表现为精神行为异常、认知功能障碍、近事记忆力下降、急性或亚急 性癫痫发作、语言功能障碍、运动障碍、不自主运动、自主神经功能障碍以及不同程度的意识障碍甚至 昏迷等。

自身免疫性脑炎可出现睡眠障碍，主要表现为嗜睡、睡眠觉醒周期紊乱、和白天过度睡眠等。

**【辅助检查】**

脑脊液有核细胞可以正常或增多，脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体检测阳性。

影像学检查：头颅MRIT₂ 或者FLAIR 可见边缘系统有异常信号。

脑电图检查：可见癫痫样放电、弥漫性或者多灶分布的慢波节律。

**【诊断及鉴别诊断】**

诊断主要是根据患者的临床表现，结合脑脊液、影像学及脑电图检查，确诊主要依据为脑脊液中 自身免疫性脑炎相关抗体检测阳性。

需与下列疾病鉴别：



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

**295**

**1.** **病毒性脑炎** 病毒性脑炎急性期脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体检测阴性，可检测到相关病 毒核酸。少数单纯疱疹病毒性脑炎患者在恢复期可重新出现脑炎的症状，此时脑脊液单纯疱疹病毒 核酸检测已为阴性，而抗 NMDAR 抗体阳性，属于感染后自身免疫性脑炎。

**2.** **代谢性脑病** 包括肝性脑病、尿毒症脑病等，鉴别主要依靠有相关病史，且脑脊液自身免疫性 脑炎相关抗体检测阴性。

**【治疗及预后】**

1. 免疫治疗

(1)糖皮质激素：可采用甲泼尼龙冲击治疗，开始为甲泼尼龙1000mg/d,静脉滴注连续三天后改 为甲泼尼龙500mg/d,连续滴注3天之后改为泼尼松口服逐渐减量。

(2)免疫球蛋白：总剂量按患者体重2g/kg计算，分3~5天静脉滴注。 对于重症患者，可联合使用免疫球蛋白与糖皮质激素。

2. 对症支持治疗 癫痫发作者可给予抗癫痫治疗。精神症状明显者可给予相关抗精神症状

治疗。

3. 预后 大部分患者预后良好，部分患者病情好转或稳定后可以复发。

**第五节** **朊** **蛋** **白** **病**

朊蛋白病(prion disease)是一类由具传染性的朊蛋白(prion protein,PrP)所致的中枢神经系统变 性疾病，由于这类疾病的特征性病理学改变是脑的海绵状变性，故又称为海绵状脑病。它是一种人畜 共患、中枢神经系统慢性非炎症性致死性疾病。

自1995年英国发现疯牛病(mad cow disease,MCD)以来，迄今已在许多国家流行，新的人类海绵 状脑病变异型的发现再次引起了国际医学界的极大重视。 Prusiner研究证实，该类疾病是由一种既具 有传染性又缺乏核酸的非病毒性致病因子朊蛋白所致。 PrP 高度耐受高压消毒或甲醛溶液等常规理 化处理，须采用特殊高压消毒程序或次氯酸钠(漂白粉)消毒。

人类PrP 由位于第20号染色体短臂上的PRNP 基因所编码，有两种异构体，分别是存在于正常细胞 的PrPc和引起动物及人类朊蛋白病的PrPsc。 两种异构体的序列并无差别，但蛋白的空间构型不同， PrPc是一种细胞内膜结合蛋白，是保持神经系统信息传递不可缺少的重要物质。若PrPc基因发生突变， 则可使可溶性的PrPc转化为PrPsc。PrPsc不仅存在于细胞内膜，在细胞外的淀粉样蛋白丝和斑块中也 有发现，PrPsc还可促进PrPc转化为PrPsc。人体内PrPsc的增殖可能是一个PrPc分子与一个PrPsc分子 结合，形成一个杂合二聚体(或三聚体),此二聚体会转化成两个PrPsc分子，依此呈指数增殖。

人类朊蛋白病病因有两个方面： 一方面为外源性朊蛋白的感染，主要为携带朊蛋白的动物和少数 的医源性感染，途径主要是通过破损的皮肤黏膜侵入人体，而新近的研究结果提示消化道也可能是朊 蛋白的感染途径之一；另一方面为遗传的朊蛋白基因突变引起。

目前已知的人类朊蛋白病主要有克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease,CJD)、格斯特曼综合征(Gerst- mann syndrome,GSS)、致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia,FFI)、Kuru病。

**一、克-雅病**

Creutzfeldt-Jakob病(CJD) 是最常见的人类朊蛋白病，主要累及皮质、基底核和脊髓，故又称皮质- 纹状体-脊髓变性(corticostriatospinal degeneration)。 临床以进行性痴呆、肌阵挛、锥体束或锥体外系损 伤症状为主要表现。本病呈全球性分布，发病率为1/100万。患者多为中老年人，平均发病年龄 60岁。

**【病因及发病机制】**

CJD 的病因为外源性朊蛋白感染和内源性朊蛋白基因突变。外源性朊蛋白感染可通过角膜、硬

**296**



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

脑膜移植，经肠道外给予人生长激素制剂和埋藏未充分消毒的脑电极等而传播。手术室和病理实验 室工作人员以及制备脑源性生物制品者要提高警惕，医务人员应避免身体破损处、结膜和皮肤与患者 的脑脊液、血液或组织相接触。变异型 CJD 患者脑组织的动物传染实验证实，其与疯牛病(MCD) 具 有相似的种系特异性，变异型CJD 被认为是牛海绵状脑病即疯牛病传播给人类所致。内源性发病原 因为家族性CJD 患者自身的朊蛋白基因突变导致，为常染色体显性遗传。健康人体内存在的正常的 朊蛋白，即PrPc,在外来致病的朊蛋白或遗传性突变导致PrPc变为PrPsc时，PrPsc会促进 PrPc转化 为越来越多的PrPsc,致使神经细胞逐渐失去功能，导致神经细胞死亡，而引起中枢神经系统发生 病变。

**【病理】**

大体可见脑呈海绵状变，皮质、基底核和脊髓萎缩变性；显微镜下可见神经元丢失、星形胶质细胞 增生、海绵状变性，即细胞胞质中空泡形成和感染脑组织内可发现异常PrP淀粉样斑块，无炎性反应。 变异型CJD 的病理学改变为海绵状变性以丘脑最为明显，且海绵状区域出现的PrP 阳性的淀粉样斑 块与传统的类型不同。

**【临床表现】**

CJD分为散发型、医源型(获得型)、遗传型和变异型四种类型。80%～90%的CJD 呈散发型。发 病年龄为25～78岁，平均58岁，男女均可罹患。

1. 患者多隐匿起病，缓慢进行性发展，临床可分为以下三期：

(1)初期：表现为易疲劳、注意力不集中、失眠、抑郁和记忆减退等类似神经衰弱和抑郁症的表 现，可有头痛、眩晕、共济失调等。

(2)中期：大脑皮质、锥体外系、锥体束及小脑受损的症状交替或相继出现。大脑皮质受损表现 为进行性痴呆， 一旦出现记忆障碍，病情将迅速进展，患者外出找不到家，人格改变，痴呆，可伴有失 语、皮质盲；锥体外系受损的表现为面部表情减少、震颤、动作缓慢、手足徐动、肌张力增高等。小脑受 损出现共济失调、步态不稳。脊髓前角细胞或锥体束损害可引起肌萎缩、肌张力增高、腱反射亢进、 Babinski征阳性。此期约2/3患者出现肌阵挛，最具特征性。

(3)晚期：出现尿失禁、无动性缄默、昏迷或去皮质强直状态，多因压疮或肺部感染而死亡。

2. 变异型CJD 特点是发病较早(平均约30岁),病程较长(>1年),小脑必定受累出现共济失 调，早期突出的精神异常和行为改变，痴呆发生较晚，通常无肌阵挛和特征性脑电图改变。

**【辅助检查】**

1.免疫荧光检测脑脊液中14-3-3蛋白可呈阳性。脑组织大量神经元破坏可导致14-3-3蛋白释 出至脑脊液，如CJD、脑梗死急性期及脑膜脑炎发病过程中。排除其他病可作为临床诊断可疑CJD 患 者的重要指标；也可检测血清S100蛋白，因CJD 患者S100蛋白随病情进展呈持续性增高。

2.疾病中晚期脑电图可出现弥漫性慢波，伴有典型的周期性每秒1～2次的尖波或棘波。

3.脑部CT 和MRI 早期可无明显异常，中、晚期可见脑萎缩；MRI 显示双侧尾状核、壳核T₂ 加权像 呈对称性均质高信号，很少波及苍白球，无增强效应，T;加权像可完全正常，此征象对CJD 的诊断颇有 意义。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 可采用以下标准：①在2年内发生的进行性痴呆；②肌阵挛、视力障碍、小脑症状、无动 性缄默等四项中具有其中两项；③脑电图周期性同步放电的特征性改变。具备以上三项可诊断为很 可能(probable)CJD;仅具备①②两项，不具备第③项诊断可能(possible)CJD;如患者脑活检发现海绵 状态和PrPsc者，则为确诊的CJD。

**2.** **鉴别诊断** CJD 的精神和智力下降需与Alzheimer 病、进行性核上性麻痹、遗传性进行性舞蹈 病相鉴别，前者病情进展迅速，有其他局灶性损害表现，而后几种疾病多进展缓慢，脑电图检查无典型 的周期性三相波。锥体外系损害需与橄榄脑桥小脑萎缩、肝豆状核变性、帕金森病鉴别，这些病无肌



第十二章 中枢神经系统感染性疾病 **297**

阵挛，脑电图检查中无典型周期性三相波。结合CJD 的临床特点，再结合影像学、脑电生理、免疫学等 方面的检查不难与其他神经系统疾病鉴别。

**【治疗及预后】**

本病尚无有效治疗。90%病例于病后1年内死亡，病程迁延数年者罕见。

**二、格斯特曼综合征**

格斯特曼综合征(Gerstmann syndrome,GSS)是一种以慢性进行性小脑共济失调、构音障碍和痴呆 为主要表现的疾病。其病因为人朊蛋白基因—PRNP 的遗传性基因突变所致，能引起GSS 特征性的 临床和病理综合征的突变有 P102L、A117V、F198S和 Q217R, 其中P102L 亚型最常见。

病理特点为大脑弥漫性PrP 淀粉样蛋白斑块，且形态多种多样，部分病例大脑皮质出现海绵状变 性，以217亚型最明显。

好发年龄为15~79岁，以小脑共济失调、锥体束征和痴呆为主要表现，病程较长可持续5年左 右，常见步态不稳、失明、耳聋、肌阵挛、下肢肌肉无力萎缩和远端感觉减退、腱反射减低、记忆力下降 等症状。

最有价值的辅助检查是脑电图，在疾病晚期与CJD 有相似特征性改变，即在慢波背景上出现1~ 2Hz 周期性棘波、尖波或三相波。

本病无特殊治疗，患者存活时间为1~11年，是朊蛋白病中存活时间最长的一种。

**三、致死性家族性失眠症**

致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia,FFI)是一种常染色体显性遗传性朊蛋白疾病，其病 因亦为人朊蛋白基因178位密码子中的天冬氨酸(Asp) 被天冬酰胺(Asn) 替换所致。

病理部位主要在丘脑前腹侧和背内侧核。皮质常显示轻至中度的星形胶质细胞增生，常累及深 层。有的病例可累及海马回下脚、下橄榄体、小脑皮质。

临床表现为：①顽固性失眠，患者入睡困难、夜间易醒、多梦、梦游，并进行性加重，伴有惊恐发作、 恐怖等；②随意运动障碍，主要为共济失调、构音障碍、吞咽困难、肌阵挛等；③自主神经功能障碍，可 有多汗、流涎、多泪、血压升高、发热和心动过速等。晚期可出现呼吸急促、反常呼吸、情感障碍、皮质 性痴呆、木僵、运动减少、震颤、不能站立，最后进入昏迷，突然死亡。

本病脑电图可有特殊表现，即：睡眠期间表现为梭形波，快速眼运动相异常；在觉醒期间表现为进 行性扁平背景活动，不能用药物诱导出睡眠活动。

本病亦无特殊治疗，死亡率100%,平均存活时间为14个月。

**第六节** **螺旋体感染性疾病**

螺旋体在自然界和动物体内广泛存在，是介于细菌和原虫之间的单细胞微生物，其中对人类有致 病性并可累及中枢神经系统的螺旋体主要有：①密螺旋体：主要代表性疾病为梅毒，导致真皮、皮下组 织和血管内皮炎症和坏死；②疏螺旋体：代表性疾病为莱姆病，可引起发热和自身免疫反应性损伤；

③钩端螺旋体：代表性疾病为钩端螺旋体病，导致炎症、发热和坏死。本节将重点介绍此三种疾病。

**一、神经梅毒**

神经梅毒(neurosyphilis)系由苍白密螺旋体(treponema pallidum)感染人体后出现的脑脊膜、血管 或脑脊髓实质损害的一组临床综合征，是晚期(Ⅲ期)梅毒全身性损害的重要表现。20世纪50年代 以后神经梅毒在我国几乎绝迹，但70年代后发病率又有上升趋势，目前在世界范围内艾滋病的流行 使罹患神经梅毒患者有所增加。

**298**



第十二章中枢神经系统感染性疾病

**【病因和发病机制】**

神经梅毒的病因为感染了苍白密螺旋体，感染途径有两种，后天感染主要传播方式是不正当的性 行为，男同性恋者是神经梅毒的高发人群。先天梅毒则是通过胎盘由患病母亲传染给胎儿。约10% 未经治疗的早期梅毒患者最终发展为神经梅毒。感染后脑膜炎改变可导致蛛网膜粘连从而引起脑神 经受累或循环受阻发生阻塞性脑积水。增生性动脉内膜炎可导致血管腔闭塞，脑组织的缺血、软化， 神经细胞的变性、坏死和神经纤维的脱髓鞘。

**【病理】**

神经梅毒病理改变可分为间质型和主质型两类病变，间质型病理包括脑膜炎、增生性动脉内膜炎 和梅毒样树胶肿。脑膜炎肉眼可见脑膜增厚，镜下可见软脑膜组织血管周围和蛛网膜下腔大量淋巴 细胞和浆细胞浸润。增生性动脉内膜炎以脑底动脉环、豆纹动脉、基底动脉和脊髓动脉病变为主，可 见动脉周围炎性细胞浸润，并可见小动脉闭塞引起脑、脊髓局灶性缺血坏死。梅毒样树胶肿分布在大 脑的硬膜和软膜处，镜下表现为小血管周围组织增生，中央区坏死，外周单核及上皮样细胞围绕。主 质型病理主要表现为脑组织神经细胞弥漫性变性、坏死和脱失，伴有胶质细胞的增生及神经纤维的斑 块样脱髓鞘。脊髓痨可见脊髓后索和后根变性萎缩，镜下可见明显的脱髓鞘，腰骶段最明显。梅毒性 视神经萎缩可见视神经纤维变性、胶质增生和纤维化。

**【临床表现】**

本病常见类型有无症状型神经梅毒，脑膜神经梅毒，脑膜、脊髓膜血管梅毒，脊髓痨和麻痹性神经 梅毒及先天性神经梅毒。

**1.** **无症状型神经梅毒** 瞳孔异常是唯一提示本病的体征，根据血清学试验和检查白细胞数超过 5×10⁶/L可诊断，MRI 可发现脑膜有增强信号。

**2.** **脑膜神经梅毒** 常发生于原发性梅毒感染后1年内，主要为青年男性，发热、头痛和颈强等症 状颇似急性病毒性脑膜炎。亚急性或慢性起病者以颅底脑膜炎多见，脑神经Ⅱ、Ⅲ、IV、V、VI、VⅢ、VⅢ 可受累，偶见双侧面瘫或听力丧失；若影响脑脊液通路可致高颅压、阻塞性或交通性脑积水。

**3.** **脑膜、脊髓膜血管梅毒** 脑脊膜与血管的联合病变出现于原发感染后5～30年，神经症状缓 慢出现或突然发生，体征取决于闭塞的血管。脑内囊基底核区Heubner动脉、豆纹动脉等最常受累， 出现偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲和失语等，颇似脑梗死的症状体征，发病前可有持续数周的头痛、人格 改变等前驱症状。脊髓膜血管梅毒可表现横贯性(脊膜)脊髓炎，运动、感觉及排尿异常，需与脊髓痨 鉴别。

**4.** **脊髓痨** 见于梅毒感染后15～20年，起病隐匿，表现脊髓症状，如下肢针刺样或闪电样疼痛、 进行性感觉性共济失调、括约肌及性功能障碍等。阿-罗瞳孔(Argyll-Robertson pupil)是其重要体征， 其他体征可见膝反射和踝反射消失，小腿震动觉、位置觉缺失和Romberg征阳性。10%～15%的患者 可出现内脏危象，胃危象表现为突然胃痛，伴呕吐，持续数天，钡餐透视可见幽门痉挛，疼痛可迅速消 失；肠危象表现为肠绞痛、腹泻和里急后重；咽喉危象表现为吞咽和呼吸困难；排尿危象表现为排尿痛 和排尿困难。病情进展缓慢，可自发或经治疗后缓解，针刺样疼痛和共济失调常持续存在。

**5.** **麻痹性神经梅毒** 也称麻痹性痴呆或梅毒性脑膜脑炎。多见于初期感染后的10～30年，发 病年龄通常在40～50岁，以进行性痴呆合并神经损害为主，常见记忆力丧失、精神行为改变，后期出 现严重痴呆、四肢瘫，可出现癫痫发作。

**6.** **先天性神经梅毒** 梅毒螺旋体在妊娠期4～7个月时由母体传播给胎儿，可为除脊髓痨以外 的其他所有临床类型，多表现为脑积水及哈钦森三联症(间质性角膜炎、畸形齿、听力丧失)。

**【辅助检查】**

脑脊液淋巴细胞数显著增多(100~300)×10⁶/L,蛋白质含量增高达0.4～2g/L,糖含量减低或正 常。临床上常检查非特异性螺旋体检测实验包括性病检查实验(venereal disease research laboratory, VDRL)、 快速血浆抗体实验(rapid plasma regain,RRR)、梅毒螺旋体凝集实验(treponema pallidum ag-



第十二章 中枢神经系统感染性疾病 **299**

glutination assay,TPHA),如实验阳性，则提示可能为神经梅毒。特异性螺旋体血清学实验包括螺旋体 固定术实验(treponema pallidum immobilization,TPI)和荧光密螺旋体抗体吸附试验(fluorescent trepone- mal antibody-absorption test,FTA-ABS),可作为神经梅毒的确诊实验，但不能用作疗效评价。胎传梅毒 产前诊断可采用羊膜穿刺抽取羊水，用单克隆抗体检测梅毒螺旋体。

**【诊断及鉴别诊断】**

1. 诊 断 神经梅毒的诊断主要根据性混乱、艾滋病的病史或先天性梅毒感染史，神经系统受损 的临床表现，如脑膜和脑血管损害症状体征，特别是阿-罗瞳孔，脑脊液检查淋巴细胞数增多，血清和 脑脊液梅毒试验阳性。

2. 鉴别诊断 本病需与其他各种原因的脑膜炎、脑炎、脑血管病、痴呆、脊髓病和周围神经病等 鉴别，血液密螺旋体抗体效价增高及脑脊液密螺旋体抗体阳性具有重要价值。

**【治疗】**

**1.** **病因治疗** 本病的治疗应早期开始。①青霉素 G: 为首选药物，安全有效，可预防晚期梅毒的 发生，剂量为1800万~2400万U/d, 每次300万～400万U, 每4小时一次，静脉滴注，10～14天为一 疗程；②头孢曲松钠2g/d 静脉滴注，连用14天；③对β-内酰胺类抗生素过敏者可选多西环素200mg, 每日2次，连用30天。治疗后须在第3、6、12个月及第2、3年进行临床检查和血清、脑脊液梅毒试验， 在第6个月脑脊液白细胞数仍增高、血清VDRL 试验仍呈4倍增加者，可静脉注射大剂量青霉素重复 治疗。

**2.** **对症治疗** 闪电样疼痛可用卡马西平，内脏危象用阿托品和吩噻嗪类有效。

**【预后】**

大多数神经梅毒经积极治疗和监测，均能得到较好转归。但神经梅毒的预后与梅毒的类型有关。 35%～40%麻痹性神经梅毒患者不能独立生活，未经治疗可于3～4年死亡；脊髓梅毒预后不定，大多 数患者可停止进展或改善，但部分病例治疗开始后病情仍在进展。

**二、神经莱姆病**

神经莱姆病(Lyme neuroborreliosis)是伯氏疏螺旋体引起的神经系统感染。我国自1985年首次报 道，目前经流行病学调查及病原学证实23个省(直辖市、自治区)存在Lyme 病自然疫源地。

**【病因及发病机制】**

病原体伯氏包柔螺旋体(Borrelia burgdorferi)通过蜱咬虫媒传递，感染人和动物，但被感染的蜱咬 后不一定患病。蜱叮咬人体后，伯氏包柔螺旋体侵入皮肤并在局部孵育(I 期),多数在局部皮肤播 散，形成慢性游走性红斑(erythema chronic migrans,ECM);数日至数周内(Ⅱ期),螺旋体经淋巴管进 入淋巴结，或经血液播散到各个器官，此时机体产生针对伯氏包柔螺旋体鞭毛蛋白的IgG 和 IgM 抗 体，进而诱导机体的特异性免疫反应，通过循环免疫复合物的形成而致血管损伤，引起心肌、视网膜、 肌肉、骨骼、滑膜、脾、肝、脑膜和大脑病变；约10%患者转变为严重的慢性病变(Ⅲ期),且治疗效果 不佳。

**【临床表现】**

本病多发生在夏季，病程分三期。

I期 在蜱叮咬后3~32天，除ECM 外，可有头痛、肌痛、颈强直及罕见的面神经瘫痪，ECM 常在 3～4周后消失。

Ⅱ期 自发生股部、腹股沟或腋窝ECM 后数周，出现无菌性脑膜炎或脑膜脑炎，表现为脑膜刺激 征如头痛、颈强，常同时出现或先后出现双侧面神经麻痹以及畏光、眼球活动疼痛、疲劳、易怒、情绪不 稳定、记忆和睡眠障碍、关节或肌肉疼痛、食欲下降和咽痛等；常累及周围神经、多个和单个神经根，出 现剧烈神经根痛或肢体无力，脑脊液淋巴细胞数增多。可出现心脏传导障碍、心肌炎、心包炎、心脏扩 大或心功能不全等。

**300**



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

Ⅲ 期 常见于原发感染后数月，特征是出现慢性关节炎，常见于HLA-DR2 阳性患者。少数患者 可见慢性脑脊髓病，如记忆和认知障碍、视神经和括约肌功能异常等。

**【辅助检查】**

血常规正常，血沉快，血清GOT、GPT及 LDH 增高。脑脊液检查可见淋巴细胞数增多(100～200) ×10⁶/L,蛋白质轻度增高，糖含量正常。用ELISA 法可迅速检出脑脊液和血清中伯氏包柔螺旋体特异 性抗体。患者血液、脑脊液和皮肤可分离培养伯氏包柔螺旋体，但不作为常规检查。

脑电图、头颅CT 和 MRI 检查多为正常，慢性期 CT 及 MRI 可显示脑部的多灶性病变及脑室周围 损害。

**【诊断】**

**1.** **诊断** 主要根据流行病学、脑膜炎、神经根炎、脑病和脊髓病等临床表现和特异性血清学诊断 试验，蜱咬伤史和ECM 等可高度提示诊断。

**2.** **鉴别诊断** 本病应与特发性面神经麻痹、无菌性脑膜炎、脑血管病、脑肿瘤、多发性硬化等鉴 别，血清学试验对鉴别诊断有帮助。

**【治疗】**

1. 伯氏疏螺旋体对四环素、氨苄西林和头孢曲松高度敏感。早期治疗：①四环素：250mg 口服，每 日4次，每疗程10~30天；②多西环素，100mg 口服，每日2次，或阿莫西林500mg,每日4次，3~4周； ③克拉霉素：250mg口服，每日2次，10~30天。

2.脑膜炎或中枢神经系统受累可用头孢曲松(2g/d),青霉素(2000万U/d,分次静滴)或头孢噻 肟(2g,每日3次),疗程3～4周。

**三、神经系统钩端螺旋体病**

钩端螺旋体病(leptospirosis)是由各种不同型的致病螺旋体引起的自然疫源性人畜共患急性传染 病。神经系统钩端螺旋体病是由钩端螺旋体引起的以神经系统损害为突出表现的临床综合征。

**【病因及发病机制】**

人类钩端螺旋体病是由细螺旋体(Leptospira)中的单独类别L.interrogan引起，分三个亚型：犬型 (Canicola)、波摩那型(Pomona)和黄疸出血型。受染动物的组织、尿液或被污染的地下水、土壤或蔬 菜等为主要传染源。钩端螺旋体可以通过皮肤、呼吸道、消化道和生殖系统进入人体， 一方面在组织、 血液和脏器中增殖引起直接损伤，另一方面引发机体的非特异性免疫反应导致间接损害。

**【临床表现】**

患者常在感染后1~2周突然发病。临床经过分为三个阶段：

**1.** **早期(钩体血症期)** 有发热、头痛、全身乏力、眼结膜充血、腓肠肌压痛和浅表淋巴结肿大 等感染中毒症状， 一般持续2～4天。

**2.** **中期(钩体血症极期及后期)** 病后4～10日，表现为脑膜炎的症状和体征，剧烈头痛、频繁 呕吐、颈强直和脑膜刺激征；个别病例可见大脑或脑干损害，脑脊液中可分离出钩端螺旋体。

**3.** **后期(后发症期或恢复期)** 大部分患者完全恢复，部分患者则出现以下类型神经系统损 害的症状和体征，称为神经系统后发症。包括：①后发脑膜炎型：多为急性期后变态反应，表现脑 膜刺激征，脑脊液淋巴细胞数增多，蛋白质含量可超过1g/L,可检测到钩端螺旋体IgM 抗体，但不 能分离出螺旋体；②钩体脑动脉炎：是常见的神经系统严重并发症，急性期退热后半个月至5个月 发病；病理改变为多发性脑动脉炎，血管内膜增厚致血管阻塞，引起脑梗死；头颅血管造影显示脑 动脉闭塞或狭窄，头颅 CT 或 MRI 示大脑半球多发性或双侧梗死灶；由于大脑动脉主干闭塞和侧支 循环的建立，个别病例可逐渐形成脑底异常血管网，表现为烟雾病；③脊髓损害：表现为双下肢麻 木无力和尿便障碍，查体可有横贯性脊髓损害的体征；④周围神经病：可出现多脑神经损害、臂丛 炎和坐骨神经炎的表现。



第十二章 中枢神经系统感染性疾病 **301**

**【治疗及预后】**

疾病早期应给予青霉素治疗，疗程至少1周。对青霉素过敏者，可用四环素，疗程不得少于1周。 脑膜炎和有变态反应性脑损害患者可加用糖皮质激素治疗，脑梗死患者可予血管扩张剂治疗。

无并发症的青年患者通常预后良好。50岁以上患者病后常有严重肝病和黄疸，病死率达50%。

**第七节** **脑寄生虫病**

神经系统寄生虫感染(nervous system parasitic infection)是指寄生虫引起的脑、脊髓及周围神经的 损害，可以分为中枢神经系统寄生虫感染和周围神经系统寄生虫感染。本节重点介绍以脑损害为主 的常见中枢神经系统寄生虫感染。

**一、脑囊虫病**

脑囊虫病(cerebral cysticercosis)是由猪绦虫蚴虫(囊尾蚴)寄生脑组织形成包囊所致。50%~ 70%的患者可有中枢神经系统受累，是最常见的CNS 寄生虫感染。本病主要发生于东北、华北、西北 和山东一带，目前呈下降趋势。

**【病因及发病机制】**

人是猪绦虫(有钩绦虫)的中间和终末宿主。感染途径有两种，最常见的是外源性感染，即人体 摄入带有被虫卵污染的食物，或是因不良卫生习惯虫卵被摄入体内致病；少见原因为内源性感染即肛 门-口腔转移而形成的自身感染或者是绦虫的节片逆行入胃，虫卵进入十二指肠内孵化溢出六钩蚴， 蚴虫经血液循环分布全身并发育成囊尾蚴，寄生在脑实质、脊髓、脑室和蛛网膜下腔形成囊肿。

**【病理】**

典型的包囊大小为5～10mm, 有薄壁包膜或多个囊腔。儿童常见由数百个囊尾蚴组成的粟粒样 包囊。囊虫寄生在脑部，产生异体蛋白和异物反应，出现病灶周围炎性细胞浸润、水肿、血管增生和成 纤维细胞增生，随后幼虫被纤维包裹产生脑组织肿胀、坏死和神经纤维脱髓鞘改变。慢性期产生脑萎 缩、视神经萎缩、囊虫机化和钙化。机化和钙化的囊虫可以使慢性炎症继续，成为对周围脑组织机械 和化学刺激的根源。

**【临床表现】**

脑囊虫病自感染到出现症状，数日至30年不等，临床表现与囊虫数量、大小及感染部位有关。根 据包囊存在的位置不同，临床表现分为四种基本类型：

**1.** **脑实质型** 临床表现与包囊的位置有关。皮质的包囊引起全身性和部分性痫性发作，可突然 或缓慢出现偏瘫、感觉缺失、偏盲和失语；小脑的包囊引起共济失调；血管受损后可引发卒中，出现肢 体无力、瘫痪、病理反射阳性。极少数患者包囊的数目很多，并分布于额叶或颞叶等部位可发生精神 症状和智能障碍。罕见的情况是，在感染初期发生急性弥漫性脑炎，引起意识障碍直至昏迷。

**2.** **蛛网膜型** 脑膜的包囊破裂或死亡可引起脑膜刺激症状、交通性脑积水和脑膜炎等表现；包 囊在基底池内转化为葡萄状后不断扩大，引起阻塞性脑积水；脊髓蛛网膜受累出现蛛网膜炎和蛛网膜 下腔完全阻塞。

**3.** **脑室型** 在第三和第四脑室内的包囊可阻断循环，导致阻塞性脑积水。包囊可在脑室腔内移 动，并产生一种球状活瓣(ball-valve)作用，可突然阻塞第四脑室正中孔，导致颅内压突然急骤增高，引 起眩晕、呕吐、意识障碍和跌倒，甚至死亡，即布龙征(Brun sign)发作，少数患者可在没有任何前驱症 状的情况下突然死亡。

**4.** **脊髓型** 非常罕见，可在颈胸段出现硬膜外的损害。

**【辅助检查】**

**1.** **血和脑脊液检查** 血常规检查嗜酸性粒细胞数增多。脑脊液检查可能正常或淋巴细胞数增



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

**302**

多和压力升高，蛋白质含量正常或轻度升高，糖、氯化物正常。 ELISA 检测血清和脑脊液囊虫抗体

阳性。

**2.** **头颅** **CT** **检查** 能显示囊虫的位置、数量、大小、是 否钙化以及脑水肿、脑积水和脑室形态。脑囊虫在CT 所 见主要为集中或散在的直径0.5～1.0cm 的圆形或类圆形 阴影，可呈低密度、高密度或高低混杂密度影；增强扫描头 节可强化。

**3.** **头颅** **MRI** **检查** 根据囊虫感染的先后时间不同， 可分为不同时期，有不同表现。特征性的表现为多发小囊 型，多散在分布于脑实质的皮质区，能见到囊壁内侧偏于 一侧有一点状影为头节，增强后囊壁或头节不增强或轻度 增强(图12-2)。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 曾居住在流行病区，并有癫痫、脑膜炎或颅 内压升高表现，皮下软组织包囊或粪便中发现虫卵可提示 诊断。血清囊虫抗体试验、皮下结节的囊虫活检和头部 CT、MRI检查有助诊断。

**2.** **鉴别诊断** 孤立的囊虫需与巨大单发的蛛网膜囊



图12-2 脑囊虫MRI表现

囊壁内侧偏于一侧有一点状影为头节， 增强后囊壁或头节不增强或轻度增强

肿或脑脓肿鉴别；多发囊泡型囊虫需与多发性脑转移瘤、多发性腔隙性脑梗死鉴别。另外还须与各种 脑膜炎及其他病因所致的癫痫鉴别。

**【治疗】**

常用药物有吡喹酮和阿苯达唑。①吡喹酮(praziquantel):是广谱抗寄生虫药，应先从小量开始， 每日剂量为200mg,分2次口服，根据用药反应可逐渐加量，每日剂量不超过1g,成人总剂量为300mg/ kg,囊虫数量少、病情较轻者，加量可较快；囊虫数量多、病情较重者，加量宜缓慢；2～3个月后再进行 第二疗程的治疗，共治疗3~4个疗程；②阿苯达唑(albendazole):又称丙硫咪唑，广谱抗寄生虫药，从 小量开始，逐渐加量，成人总剂量为300mg/kg,1个月后再进行第2疗程，共治疗3～4个疗程。用药 后，死亡的囊尾蚴可引起严重的急性炎症反应和脑水肿，可导致颅内压急骤增高，并可引起脑疝，用药 过程中必须严密监测，应给予皮质类固醇或脱水剂治疗。

对单个病灶(尤其是在脑室内者)可手术摘除，有脑积水者可行脑脊液分流术以缓解症状，有癫 痫者可使用抗癫痫药物控制发作。

**二、脑型血吸虫病**

我国脑型血吸虫病(cerebral schistosomiasis)大多数由日本血吸虫引起，3%～5%的日本血吸虫患 者中枢神经系统受累，多发于青壮年，男性多于女性，主要流行于长江中下游流域及南方十三省。中 华人民共和国成立后我国血吸虫病曾得到基本控制，但近年来发病率又有增高趋势。

**【病因及发病机制】**

血吸虫卵由粪便污染水源，在中间宿主钉螺内孵育成尾蚴，人接触疫水后经皮肤或黏膜侵入人 体，在门静脉系统发育为成虫，成虫侵入末梢小血管或淋巴管，逆行到达肠系膜上、下静脉，在肠壁黏 膜下产卵，部分产卵异位于脑的小静脉可引起大脑损害，或经血液循环进入脑内。

**【病理】**

脑血吸虫病虫卵以卵栓的方式沉积于脑引起脑病理变化，另外成虫或虫卵分泌的代谢产物引起 中枢神经系统中毒或过敏反应。主要病理改变为虫卵寄生后引起脑实质细胞坏死和钙沉积，炎性渗 出物含有嗜酸性粒细胞和巨大细胞，形成肉芽肿，多侵犯大脑皮质。

笔记



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

**303**

**【临床表现】**

临床可分急性型和慢性型两型。①急性型：较少见，常暴发起病，在感染后4～6周出现症状，以 脑膜脑炎为主要表现，如发热、头痛、意识模糊、嗜睡、昏迷、偏瘫、部分性及全身性痫性发作等；亦可表 现为急性脊髓炎型，与常见的急性脊髓炎表现相同；②慢性型： 一般发生于感染后3~6个月，长者可 达1~2年，主要表现为慢性血吸虫脑病，虫卵所致肉芽肿形成。临床表现可为肿瘤型，出现颅内压升 高症状如头痛、呕吐，视乳头水肿，以及局灶性神经系统损害体征；可为癫痫型，出现部分性及全身性 痫性发作也很常见；亦可为脊髓压迫型，肉芽肿形成可引起急性不完全性横贯性脊髓损害的症状和 体征。

**【辅助检查】**

急性脑型血吸虫病患者的外周血嗜酸性粒细胞、淋巴细胞数均增多。便检可以直接查到血吸虫 的虫卵。如脑内肉芽肿病灶较大或由脊髓损害引起部分性蛛网膜下腔梗阻，使脑脊液压力升高，脑脊 液可有轻至中度淋巴细胞数增多和蛋白质增高。免疫学检查可检测出特异性抗原。 CT 和 MRI 可见 脑和脊髓病灶。

**【诊断】**

诊断可根据患者来自血吸虫病疫区，并有疫水接触、有胃肠不适史，临床表现有颅内压增高、癫痫 发作等，血中嗜酸性粒细胞增多，粪便和尿液中检出血吸虫卵。血清学试验和直肠活检亦有助于 诊断。

**【治疗】**

药物治疗首选吡喹酮，对人类的三种血吸虫(日本、埃及和曼氏血吸虫)感染都有效。常用二日 疗法，每次剂量为10mg/kg,1日3次口服。急性病例需连服4日。硝硫氰胺是近年来新合成的抗血 吸虫药，可部分通过血脑屏障进入脑组织，成人总剂量20～26mg/kg,分3次口服，每日1次。癫痫可 给予抗癫痫药物。巨大肉芽肿病灶可行外科手术切除。若有蛛网膜下腔阻塞时常需用糖皮质激素和 椎板切除减压术治疗。本病经治疗后预后较好。

**三、脑棘球蚴病**

脑棘球蚴病(cerebral echinococcosis)又称脑包虫病，是一种由细粒棘球绦虫的幼虫(棘球蚴)侵入 颅内，形成包虫囊肿所致疾病。本病主要见于畜牧地区，我国西北、内蒙古、西藏、四川西部、陕西、河 北等地均有散发。任何年龄都可罹患，农村儿童多见。

**【发病机制及病理】**

细粒棘球绦虫寄生于犬科动物的小肠内，人、羊、牛、马和猪等为中间宿主。人类误食被犬粪中排 出的虫卵污染的饮水和蔬菜后而被感染。虫卵在人的十二指肠孵化成六钩蚴后，穿入门静脉，随血至 肝、肺、脑等处，数月后发育成包虫囊肿。

脑内包虫囊肿常见于两侧大脑半球的大脑中动脉供血区，多为单发，也可见于小脑、脑室和颅底 部。多数包虫可于数年后死亡，囊壁钙化，少数包虫囊肿继续生长，形成巨大囊肿。

**【临床表现】**

临床常见头痛、呕吐、视乳头水肿等颅内压增高的症状，颇似脑肿瘤，以及局灶性神经系统体征、 癫痫发作等，病情缓慢进展，并随着脑内囊肿的增大病情逐渐加重。

**【辅助检查】**

CT 和MRI 通常可发现单一的非增强的、与脑脊液密度相当的类圆形囊肿。囊肿未破裂时，嗜酸 性粒细胞计数正常。60%~90%包虫补体结合试验阳性。囊肿的破裂可导致过敏反应，通常不做脑 穿刺活检。

**【诊断及鉴别诊断】**

诊断主要依据：①有畜牧区居住史；②出现颅内压增高的症状或局灶性神经系统症状及体征；

304



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

③包虫补体结合试验阳性；④血和脑脊液中嗜酸性粒细胞数增高；⑤CT/MRI 上发现肺包虫囊肿。此 外，还需与脑肿瘤、脑囊虫病、脑脓肿等鉴别。

**【治疗】**

治疗需采取手术彻底摘除囊肿，但不宜穿破囊肿，否则引起过敏性休克和头节移植复发。阿苯达 唑可使囊肿缩小、阻止过敏性反应和外科手术后的继发性棘球蚴病，剂量为每次400mg,每日2次，连 用30日。

**四、** **脑型肺吸虫病**

脑型肺吸虫病(cerebral paragonimiasis)是由卫氏并殖吸虫和墨西哥并殖吸虫侵入人体，移行入脑 导致的中枢神经系统损害所引起的疾病。我国华北、华东、西南、华南的22个省、直辖市、自治区均有 流行。

**【发病机制及病理】**

通常在食用生的或未煮熟的水生贝壳类如淡水蟹或蜊蛄(均为肺吸虫的第二中间宿主)后被感 染，幼虫在小肠脱囊而出，穿透肠壁进入腹腔中移行，再穿过膈肌而达肺内发育为成虫。成虫可从纵 隔沿颈内动脉周围软组织上行入颅，虫体在脑内移行时可直接引起脑组织的损害，且虫体所产生的代 谢产物及大量沉积，可导致组织和异物反应。

病理为脑实质内出现互相沟通的多房性小囊肿，呈隧道式破坏，为虫体移行破坏脑组织引起，多 位于颞、枕、顶叶，邻近的脑膜呈炎性粘连增厚；镜下可见病灶内组织坏死和出血，坏死区见有多数虫 体或虫卵。

**【临床表现】**

10%~15%的肺吸虫病患者可累及中枢神经系统，依据临床症状可为：急性脑膜炎型、慢性脑膜 炎型、急性化脓性脑膜脑炎型、脑梗死型、癫痫型、亚急性进展性脑病型、慢性肉芽肿型(肿瘤型)和晚 期非活动型(慢性脑综合征)。可表现为发热、头痛、呕吐、部分性及全身性癫痫发作、偏瘫、失语、共 济失调、视觉障碍、视乳头水肿、精神症状和痴呆等症状和体征。

**【辅助检查】**

急性期脑脊液检查可见多形核细胞增多，慢性期以淋巴细胞增多为主；蛋白质和球蛋白增高，糖 降低。可有贫血、外周血嗜酸性粒细胞增多、血沉增快和血-球蛋白升高。 CT 可见脑室扩大和钙化的 肿块。痰液和粪便中查到虫卵、肺吸虫补体结合试验和皮肤试验阳性有助于诊断。

**【诊断及鉴别诊断】**

诊断主要依据：①在疫区有食用河蟹或饮生水史；②有颅内压增高的症状和体征；③肺吸虫补体 结合试验或皮内试验阳性；④血中嗜酸性粒细胞增高，脑脊液中可检出嗜酸性粒细胞；⑤影像学可发 现肺吸虫囊肿或钙化灶。此外，尚需与蛛网膜下腔出血、脑脓肿、结核性脑膜炎、脑肿瘤、脑囊虫病及 原发性癫痫鉴别。

**【治疗】**

急性和亚急性脑膜脑炎患者可用吡喹酮或硫氯酚治疗。每次口服吡喹酮10mg/kg,每日3次，总 剂量为120～150mg/kg;硫氯酚的成人剂量为3g/d,儿童50mg/(kg ·d),分3次口服，10～15日为一 疗程，通常需重复治疗2～3疗程，疗程间隔为1个月。慢性肿瘤型需要外科手术治疗。

**【预后】**

在早期进展过程中，病死率可达5%~10%;晚期慢性肉芽肿形成则预后较好。

**第八节** **艾滋病所致神经系统障碍**

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS),是由人类免疫缺陷



第十二章 中枢神经系统感染性疾病 **305**

病毒-1(HIV-1) 感染所致。10%～27%的艾滋病患者出现神经系统损害综合征。

**【流行病学】**

自1981年美国首次报道艾滋病以来，全球已有200多个国家和地区有报道，目前发病率还在逐 年上升，成为严重威胁人类健康和生存的全球性问题。目前，我国的艾滋病疫情处于总体低流行、特 定人群和局部地区高流行的态势。我国艾滋病流行具有艾滋病疫情上升速度有所减缓，性传播逐渐 成为主要传播途径，疫情地区分布差异大，流行因素广泛存在等特点。

**【病因及发病机制】**

病原体是一种有包膜的，含RNA 依赖的DNA 聚合酶(反转录酶)的RNA 反转录病毒(retrovirus)。 有两个亚型，HIV-1能引起免疫缺陷和AIDS,呈世界性分布；HIV-2仅在非洲西部和欧洲的非洲移民及

**其性伴中发生，很少引起免疫缺陷和AIDS。**

本病的高危人群包括同性恋和混乱性交、异性性接触、药瘾、血友病、多次输血和HIV 感染者的婴 儿。 HIV 感染后细胞免疫系统缺陷和中枢神经系统的直接感染是艾滋病神经系统损害的病因。病毒 进入血液后与细胞表面 CD4 受体结合，破坏CD4\* 淋巴细胞，引起机体严重的细胞免疫缺陷，导致机体 对许多机会性致病菌(真菌、病毒、寄生虫)和某些肿瘤(如Kaposi 肉瘤和淋巴瘤)的易感性增高，使 HIV 感染者继发脑弓形虫病、新型隐球菌性脑膜炎、系统性淋巴瘤等中枢神经系统疾病。 HIV 病毒也 是一种危险的嗜神经病毒，可以透过血脑屏障直接进入中枢神经系统。病毒损害的途径包括持续性 的胞内感染、免疫介导的间接损伤、由受染单核细胞和巨噬细胞释放的细胞因子、兴奋性毒性氨基酸、 胞内钙超载、自由基、脂质炎性介质(花生四烯酸和血小板活化因子)、HIV 基因产物如包膜糖蛋白 gp120的间接细胞毒性等引起组织的炎症损害。

**【临床表现】**

临床上依据起病快慢、病程长短、病毒侵及神经系统的部位不同及是否伴有其他病原体感染可将 AIDS 的神经系统感染分为以下三类：

**1.** **HIV原发性神经系统感染**

(1)HIV 急性原发性神经系统感染：初期可无症状，但神经系统表现可为HIV 感染的首发症状， 包括：①急性可逆性脑病：表现为意识模糊、记忆力减退和情感障碍；②急性化脓性脑膜炎：表现头痛、 颈强、畏光和四肢关节疼痛，偶见皮肤斑丘疹，可有脑膜刺激征；③单发脑神经炎(如Bell麻痹)、急性 上升性或横贯性脊髓炎、炎症性神经病(如Guillain-Barré 综合征)。

(2)HIV 慢性原发性神经系统感染：包括：①AIDS 痴呆综合征：是一种隐匿进展的皮质下痴呆， 约见于20%的AIDS 患者。早期出现淡漠、回避社交、性欲降低、思维减慢、注意力不集中和健忘等， 可见抑郁或躁狂、运动迟缓、下肢无力、共济失调，也可出现帕金森综合征等。晚期出现严重痴呆、无 动性缄默、运动不能、截瘫和尿失禁等。 CT 或 MRI 显示皮质萎缩、脑室扩大和白质改变等。②复发性 或慢性脑膜炎：表现为慢性头痛和脑膜刺激征，可伴有脑神经损害，以三叉、面和听神经受累最多， CSF 呈慢性炎性反应，HIV 培养阳性。③慢性进展性脊髓病：胸髓后索及侧索病变明显，可见脊髓白 质空泡样变性(空泡样脊髓病),表现为进行性痉挛性截瘫，伴深感觉障碍、感觉性共济失调和痴呆， 多数在数周至数月内完全依赖轮椅，少数在数年内呈无痛性进展，颇似亚急性联合变性，原位杂交或 HIV 分离培养可证实。④周围神经病：可表现远端对称性多发性神经病、进行性多发性神经根神经病 和神经节神经炎等，其中以多发性神经病最常见。⑤肌病：炎性肌病最为常见，表现为亚急性起病的 近端肢体肌无力，CPK 或 LDH 增高。

**2.** **机会性中枢神经系统感染** 自广泛应用抗反转录病毒药物以来，AIDS患者各种机会性感染 发生率降低或病情减轻。

(1)脑弓形体病：是AIDS 常见的机会性感染，病情缓慢进展，出现发热、意识模糊状态和局灶性

或多灶性脑病症状和体征，如脑神经麻痹或轻偏瘫、癫痫发作、头痛和脑膜刺激征等。 MRI 可发现基 底核一处或多处大块病灶，有环形增强；PCR 可检出弓形体DNA; 确诊有赖于脑活检。

**306**



第十二章 中枢神经系统感染性疾病

(2)真菌感染：以新型隐球菌感染引起脑膜炎最常见。

(3)病毒感染：单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、带状疱疹病毒等引起脑膜炎、脑炎和脊髓炎，乳头多 瘤空泡病毒引起进行性多灶性白质脑病。

(4)细菌感染：分枝杆菌、李斯特菌、金黄色葡萄球菌等引起各种脑膜炎，以结核性脑膜炎较 多见。

(5)寄生虫感染： 一般很少见，但近来有脑卡氏肺囊虫感染的报道。

3. 继发性中枢神经系统肿瘤 AIDS 患者细胞免疫功能被破坏使对某些肿瘤的易感性增加，原 发性淋巴瘤是AIDS 中最常见的一种肿瘤，发生率为0.6%～3%。 Kaposi肉瘤罕见。

**4.** **继发性脑卒中** 肉芽肿性脑血管炎可引起多发性脑血管闭塞；非细菌性血栓性心内膜炎继发 脑栓塞；血小板减少导致脑出血或蛛网膜下腔出血。

**【辅助检查】**

根据病情应进行皮肤、淋巴结、骨髓及胸膜活检、病毒和真菌血培养等检查，以排除机会性感染和 肿瘤。脑脊液病原学检查可帮助诊断CMV 感染、弓形体病或PML, 但阴性结果也不能排除。无症状 HIV感染中常有脑脊液异常，须严格除外其他疾病方可诊断。患者可出现脑电图的局灶性异常。 CT 和MRI 可识别弥漫性脑损害病灶。 MRS 和铊-SPECT 可鉴别肿瘤和感染。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **艾滋病神经综合征的诊断** 需根据流行病学资料、患者临床表现、免疫学和病毒学检查综合 判定，CT 显示进行性脑萎缩有助于艾滋病合并痴呆的诊断；确诊主要靠脑活检、HIV 抗原及抗体测 定，可行立体定向进行脑活检，ELISA 法测定p24 核心抗原具有实用价值。脊髓病可做钆增强脊髓 MRI 检查；脑脊液检查可帮助诊断脊髓病、周围神经病；肌电图和神经传导速度检查有助于诊断周围 神经病和肌病，必要时辅以肌肉和神经组织活检。

**2.** **鉴别诊断** 儿童艾滋病患者须与先天性免疫缺陷鉴别，前者常见腮腺炎及血清IgA增高，后 者则少见，病史和HIV 抗体也有助于鉴别；成人需要与应用皮质激素、血液或组织细胞恶性肿瘤等引 起的获得性免疫缺陷及其他病原微生物引发的脑膜炎、脑炎等进行鉴别。

**【治疗】**

本病治疗原则是积极抗HIV 治疗、增强患者免疫功能和处理机会性感染及肿瘤等神经系统并 发症。

**1.** **抗** **HIV** **治疗** 目前临床常用的抗HIV 药物包括：①核苷反转录酶抑制剂：齐多夫定、拉米夫定 等；②非核苷反转录酶抑制剂：奈韦拉平等；③蛋白酶抑制剂：印地那韦等。主张用高效抗反转录病毒 疗法治疗，在患者CD4 细胞计数≤350×10⁶/L 时开始治疗，采用“鸡尾酒疗法”,各类药物通过不同的 组合以增强疗效。由于抗HIV 药物的抗病毒能力、依从性、耐药性和毒性，加之药物还不能将病毒完 全从体内清除，最近有学者主张采用间断疗法。

**2.** **增加免疫功能** 可应用异丙肌苷、甘草酸、香菇多糖、白介素-2、胸腺刺激素等或进行骨髓移 植、胸腺移植、淋巴细胞输注等免疫重建。

**3.** **治疗机会性感染** 针对脑弓形体病用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶，单纯疱疹病毒感染用阿昔洛韦， 真菌感染用两性霉素B。 巨细胞病毒所致的神经根病的进行性疼痛可用更昔洛韦及三环类抗抑郁药 如阿米替林等治疗。

**4.** **其他** 如中医药及针灸治疗，研究证实部分中药和针灸可提高AIDS患者免疫系统功能，并能 一定程度的抑制HIV。

**【预后】**

病情稳定进展或因伴发机会性感染急剧恶化，半数AIDS 患者在1～3年内死亡。

(谢 鹏)



**思** **考** **题**

第十二章 中枢神经系统感染性疾病

307



1. 临床如何确诊单纯疱疹病毒性脑炎?如何进行病因治疗?

2. 结核性脑膜炎与新型隐球菌脑膜炎如何鉴别诊断和治疗?

3. 简述自身免疫性脑炎的诊断和治疗。

4. 何为朊蛋白? CJD 的临床诊断标准是什么?

5. 神经梅毒的临床表现是什么?如何治疗?



**参** **考** **文** **献**



[1]中华医学会神经病学分会.中国自身免疫性脑炎诊治专家共识.中华神经科杂志，2017,50(2):91-98. [2]林世和，赵节绪，江新梅，等.国人Creutzfeldt-Jakob病若干特殊性.中华神经科杂志，1998,31:330-332. [3]张哲夫，万康林，张金声，等.我国Lyme 病的流行病学和病原学研究.中华流行病学杂志，1997,18:8-11.

[4] Brandt T,Caplan LR,Dichgans J.Infections and Inflammatory Disease.2nd ed.Amsterdam: Academic Press,2003.

[5] Manji H.Neuropathy in HIV infection. Curr Opin Neurol,2000,13:589-592.

[6] Poser S,Mollenhauer B, Kraubeta A,et al.How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Brain,1999,122:2345-2351.

[7] Victor M,Ropper AH.Adams and Victor's Principles of neurology.9th ed.New York:McGram-Hill,2009.

[8] Marais S,Thwaites G,Schoeman JF,et al.Tuberculous meningitis:a uniform case defi nition for use in clinical re- search. Lancet Infect Dis,2010,10:803-812.





**第十三章** **中枢神经系统**

**脱髓鞘疾病**

**概** **述**

髓鞘(myelin sheath)是包裹在有髓神经纤维轴突外面的脂质细胞膜，由髓鞘形成细胞的细胞膜所组 成。中枢神经系统(central nervous system,CNS)的髓鞘形成细胞是少突胶质细胞(oligodendrocytes),周围 神经系统的是施万细胞(Schwann cells)。髓鞘的主要生理作用是：①有利于神经冲动的快速传导；②对 神经轴突起绝缘作用；③对神经轴突起保护作用。

中枢神经系统脱髓鞘疾病(CNS demyelinating diseases)是一组脑和脊髓髓鞘破坏或髓鞘脱失为主 要特征的疾病，脱髓鞘是其病理过程中具有特征性的表现，包括遗传性(髓鞘形成障碍性疾病)和获 得性两大类。前者主要是由于遗传因素导致某些酶的缺乏引起的神经髓鞘磷脂代谢紊乱，统称为脑 白质营养不良。包括异染性脑白质营养不良、肾上腺脑白质营养不良、球样细胞脑白质营养不良和类 纤维蛋白脑白质营养不良等。此类疾病比较罕见，临床表现各异，多有发育迟滞、智能进行性减退、惊 厥、进行性瘫痪、肌张力变化、共济失调、视神经萎缩、眼球震颤、感音性耳聋及家族史等，确诊需要病 理或酶学等检查。

获得性中枢神经系统脱髓鞘疾病又分为继发于其他疾病的脱髓鞘病和原发性免疫介导的炎性脱 髓鞘病。前者包括缺血-缺氧性疾病(如一氧化碳中毒后迟发性白质脑病)、营养缺乏性疾病(如亚急 性联合变性)、脑桥中央髓鞘溶解症、病毒感染引起的疾病(如麻疹病毒感染后发生的亚急性硬化性 全脑炎和乳头多瘤空泡病毒引起的进行性多灶性白质脑病)等。后者是临床上通常所指的中枢神经 系统脱髓鞘病，主要包括中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病(idiopathic inflammatory demyelinating diseases,IIDDs)。IIDDs是一组在病因上与自身免疫相关，在病理上以中枢神经系统髓鞘脱失及炎症 为主的疾病。由于疾病之间存在着组织学、影像学以及临床症候上的某些差异，构成了脱髓鞘病的一 组疾病谱。除了多发性硬化(multiple sclerosis,MS)、视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)、同心 圆性硬化(Balo病)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM) 等外，还包括临床孤立综合征(clinically isolated syndromes,CIS)等。常见的临床症状有肢体麻木、视力下降、肢体无力、大小便障碍等。这类疾病主要 病理特点：①神经纤维髓鞘破坏，呈多发性小的播散性病灶，或由一个或多个病灶融合而成的较大病 灶；②脱髓鞘病损分布于中枢神经系统白质，沿小静脉周围炎症细胞的袖套状浸润；③神经细胞、轴突 及支持组织保持相对完整，无沃勒变性或继发传导束变性。这部分疾病是本章的主要内容。

**第一节** **多发性硬化**

多发性硬化(multiple sclerosis,MS)是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘性疾病。本 病最常累及的部位为脑室周围、近皮质、视神经、脊髓、脑干和小脑。主要临床特点为病灶的空间多发 性(dissemination of lesions in space,DIS)和时间多发性(dissemination of lesions in time,DIT)。

**【病因学及发病机制】**

**1.** **病毒感染与自身免疫反应** **MS** **病因及发病机制迄今不明，MS** **与儿童期接触的某种环境因素**

**第十三章** **中枢神经系统脱髓鞘疾病**

如病毒感染有关，曾高度怀疑一些病毒如EB 病毒、人类疱疹病毒6型(HHV-6)、 麻疹病毒、人类嗜T 淋巴细胞病毒I 型( human T lymphotropic virus-I,HTLV-I),但从未在MS 患者脑组织证实或分离出 病毒。

目前的资料支持MS 是自身免疫性疾病。 MS 的组织损伤及神经系统症状被认为是直接针对髓 鞘抗原的免疫反应所致，如针对自身髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein,MBP)产生的免疫攻击，导致 中枢神经系统白质髓鞘的脱失，临床上出现各种神经功能的障碍。

分子模拟(molecular mimicry)学说认为患者感染的病毒可能与MBP 或髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein,MOG)存在共同抗原，即病毒氨基酸序列与MBP、MOG 等神经髓鞘 组分的某段多肽氨基酸序列相同或极为相近。推测(外界病原体)感染(机体)后体内激活T 细胞并 生成相应抗体，在攻击外界病原体的同时，其可与神经髓鞘多肽片段发生交叉(免疫)反应从而导致 脱髓鞘病变。

2.遗传因素 MS 有明显的家族倾向，两同胞可同时罹患，约15%的 MS 患者有一个患病的亲 属。患者的一级亲属患病风险较一般人群大12～15倍。 MS 遗传易感性可能受多数微效基因的相互 作用影响，与6号染色体组织相容性抗原HLA-DR 位点相关。

3. 环境因素 MS 发病率随纬度增高而呈增加趋势，离赤道越远发病率越高，南北半球皆然。提 示日照减少和维生素D 缺乏可能会增加罹患MS 的风险。 MS 高危地区包括美国北部、加拿大、冰岛、 英国、北欧、澳洲的塔斯马尼亚岛和新西兰南部，患病率为40/10万或更高。赤道国家发病率小于 1/10万，亚洲和非洲国家发病率较低，约为5/10万。我国属于低发病区，与日本相似。

**【病理】**

MS 病理特点为炎性脱髓鞘，进展阶段主要病理为神经元变性。病理可见中枢神经系统白质内多 发性脱髓鞘斑块，多位于侧脑室周围，伴反应性神经胶质增生，也可有轴突损伤。病变可累及大脑白 质、视神经、脊髓、脑干和小脑。脑和脊髓冠状切面肉眼可见较多粉灰色分散的形态各异的脱髓鞘病 灶，大小不一，直径为1～20mm, 以半卵圆中心和脑室周围，尤其是侧脑室前角最多见。镜下可见急性 期髓鞘崩解和脱失，轴突相对完好，少突胶质细胞轻度变性和增生，可见小静脉周围炎性细胞(单核、 淋巴和浆细胞)浸润。病变晚期轴突崩解，神经细胞减少，代之以神经胶质形成的硬化斑。

**【临床表现】**

**1.** **年龄和性别** 起病年龄多在20～40岁，10岁以下和50岁以上患者少见，男女患病之比约 为1:2。

**2.** **起病形式** 以急性/亚急性起病多见，隐匿起病仅见于少数病例。

**3.** **临床特征** 绝大多数患者在临床上表现为空间和时间多发性。空间多发性是指病变部位的 多发，时间多发性是指缓解-复发的病程。少数病例在整个病程中呈现单病灶征象。单相病程多见于 以脊髓症候起病的缓慢进展型多发性硬化和临床少见的病势凶险的急性多发性硬化。

**4.** **临床症状和体征** 由于多发性硬化患者大脑、脑干、小脑、脊髓可同时或相继受累，故其临床 症状和体征多种多样，主要特点如下：

(1)肢体无力：最多见，大约50%的患者首发症状包括一个或多个肢体无力。运动障碍一般下肢 比上肢明显，可为偏瘫、截瘫或四肢瘫，其中以不对称瘫痪最常见。腱反射早期正常，以后可发展为亢 进，腹壁反射消失，病理反射阳性。

(2)感觉异常：浅感觉障碍表现为肢体、躯干或面部针刺麻木感，异常的肢体发冷、蚁走感、瘙痒 感以及尖锐、烧灼样疼痛及定位不明确的感觉异常。疼痛感可能与脊髓神经根部的脱髓鞘病灶有关， 具有显著特征性。亦可有深感觉障碍。

(3)眼部症状：常表现为急性视神经炎或球后视神经炎，多为急性起病的单眼视力下降，有时双 眼同时受累。眼底检查早期可见视乳头水肿或正常，以后出现视神经萎缩。约30%的病例有眼肌麻 痹及复视。眼球震颤多为水平性或水平加旋转性。病变侵犯内侧纵束引起核间性眼肌麻痹，侵犯脑

**309**



**310**

0笔记

**第十三章** **中枢神经系统脱髓鞘疾病**

桥旁正中网状结构(paramedian pontine reticular formation,PPRF)导致一个半综合征。

(4)共济失调：30%～40%的患者有不同程度的共济运动障碍，但Charcot三主征(眼震、意向性 震颤和吟诗样语言)仅见于部分晚期多发性硬化患者。

(5)发作性症状：是指持续时间短暂、可被特殊因素诱发的感觉或运动异常。发作性的神经功能 障碍每次持续数秒至数分钟不等，频繁、过度换气、焦虑或维持肢体某种姿势可诱发，是多发性硬化比 较特征性的症状之一。强直痉挛、感觉异常、构音障碍、共济失调、癫痫和疼痛不适是较常见的多发性 硬化发作性症状。其中，局限于肢体或面部的强直性痉挛，常伴放射性异常疼痛，亦称痛性痉挛，发作 时一般无意识丧失和脑电图异常。被动屈颈时会诱导出刺痛感或闪电样感觉，自颈部沿脊柱放散至 大腿或足部，称为莱尔米特征(Lhermitte sign),是因屈颈时脊髓局部的牵拉力和压力升高、脱髓鞘的 脊髓颈段后索受激惹引起。

(6)精神症状：在多发性硬化患者中较常见，多表现为抑郁、易怒和脾气暴躁，部分患者出现欣 快、兴奋，也可表现为淡漠、嗜睡、强哭强笑、反应迟钝、智能低下、重复语言、猜疑和被害妄想等。可出 现记忆力减退、注意力损害。

(7)其他症状：膀胱功能障碍是多发性硬化患者的主要痛苦之一，包括尿频、尿急、尿潴留、尿失 禁，常与脊髓功能障碍合并出现。此外，男性多发性硬化患者还可出现原发性或继发性性功能障碍。

CIS定义为因首次发生的中枢神经系统脱髓鞘事件所导致的一组临床综合征，临床上既可表现 为孤立的视神经炎、脑干脑炎、脊髓炎或某个解剖部位受累后症状体征(通常不包括脑干脑炎以外的 其他脑炎),亦可出现多部位同时受累的复合临床表现。常见的有视力下降、肢体麻木、肢体无力、大 小便障碍等；病灶特点表现为时间上的孤立，且临床症状持续24小时以上。

多发性硬化尚可伴有周围神经损害和多种其他自身免疫性疾病，如风湿病、类风湿综合征、干燥 综合征、重症肌无力等。多发性硬化合并其他自身免疫性疾病的机制是由于机体的免疫调节障碍引 起多个靶点受累的结果。

**【临床分型】**

美国多发性硬化协会1996年根据病程将MS 分为以下四种亚型(表13-1):复发缓解型MS(relap- sing-remitting MS,RR-MS)、继发进展型MS(secondary progressive MS,SP-MS)、原发进展型 MS(primary progressive MS,PP-MS)和进展复发型MS(progressive-relapsing MS,PR-MS)。该分型与MS 的治疗决策 有关：

**表13-1** **多发性硬化的临床分型**

|  |  |
| --- | --- |
| **临** **床** **分** **型** **临** **床** **表** **现** | |
| 复发缓解型MS  继发进展型MS 原发进展型MS | 最常见，80%～85%的MS 患者最初表现为复发缓解病程，以神经系统症状急性加重，伴完全 或不完全缓解为特征  大约50%的RR-MS 患者在友病约10年后，残疾持续进展，无复发，或伴有复发和不完全缓解 约占10%,发病时残疾持续进展，且持续至少1年，无复发 |
| 进展复发型MS 约占5%,发病时残疾持续进展，伴有复发和不完全缓解 | |

注：复发型MS(relapsing MS)包括RR-MS、PR-MS及伴有复发的SP-MS

**【辅助检查】**

脑脊液检查、磁共振成像和诱发电位三项检查对多发性硬化的诊断具有重要意义。

**1.** **脑脊液** **(CSF)** **检查** 可为原发进展型MS 临床诊断以及MS 的鉴别诊断提供的重要 依据。

(1)CSF 单个核细胞(mononuclear cell,MNC)数：轻度增高或正常， 一般在15×10⁶/L 以内，约1/3 急性起病或恶化的病例可轻至中度增高，通常不超过50×10⁶/L,超过此值应考虑其他疾病而非 MS。 约40% MS 病例 CSF 蛋白轻度增高。

(2)IgG 鞘内合成检测：MS 的 CSF-IgG 增高主要为 CNS 内合成，是 CSF 重要的免疫学检查。

第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病 **311**

①CSF-IgG指数：是IgG鞘内合成的定量指标，约70%以上MS 患者增高，测定这组指标也可计算 CNS 24小时IgG 合成率，意义与 IgG 指数相似；②CSF-IgG 寡克隆区带(oligoclonal bands,OB):是 IgG 鞘 内 合成的定性指标，OB 阳性率可达95%以上。应同时检测CSF 和血清，只有CSF 中存在OB 而血清缺 如，且OB 检测需用等电聚焦法检测方视为有效。才支持 MS 诊断。

2. 诱发电位 包括视觉诱发电位(VEP)、 脑干听觉诱发电位(BAEP) 和体感诱发电位(SEP) 等 ， 50%～90%的MS 患者可有一项或多项异常。

**3.** **MRI** **检** **查** 分辨率高，可识别无临床症状的病灶，使 MS 诊断不再只依赖临床标准。可见大 小不一类圆形的T,低信号、T₂ 高信号，常见于侧脑室前角与后角周围、半卵圆中心及胼胝体，或为融合 斑，多位于侧脑室体部，视神经可见水肿、增粗(图13-1～图13-5);脑干、小脑和脊髓可见斑点状不规 则 T₁ 低信号及T₂ 高信号斑块；病程长的患者多数可伴脑室系统扩张、脑沟增宽等脑白质萎缩征象。

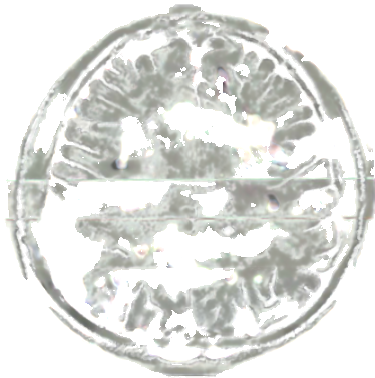


图13-1 多发性硬化MRI 表现

脑MRI 扫描T₂ 加权像可见双侧脑室旁大 小不一类圆形高信号脱髓鞘病灶

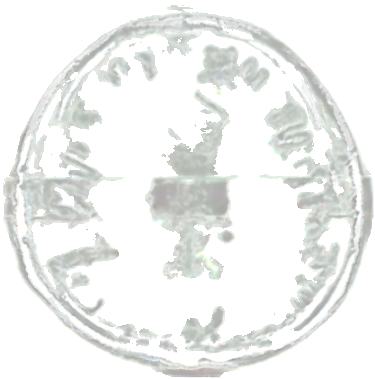


图13-2 多发性硬化MRI 表现

脑MRI 扫描T;加权像可见双侧侧脑室旁

圆形、类圆形低信号病灶



图13-3 多发性硬化患者MRI 表现

T₂加权像可见垂直于侧脑室长轴的高信 号病灶Dawson手指征

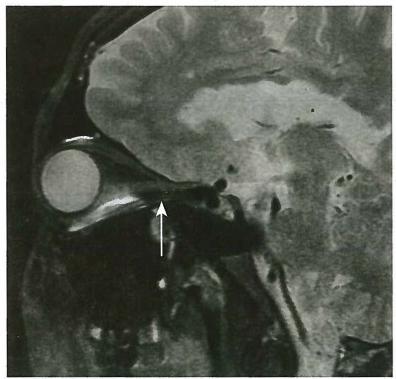
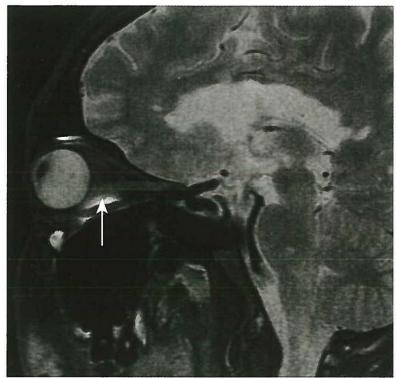


图13-4 多发性硬化患者视神经损害 MRI 表现

压脂像可见右侧视神经水肿、增粗





**诊断标准(符合其中一条)**

临床确诊MS(clinical definite MS,CDMS)



实验室检查支持确诊 MS(laboratory

definite MS,LSDMS)

supported

**312** 第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊** **断** ①从病史和神经系统检查，表明中枢 神经系统白质内同时存在着两处以上的病灶。②起 病年龄在10～50岁之间。③有缓解与复发交替的病 史，每次发作持续24小时以上；或呈缓慢进展方式而 病程至少1年以上。④可排除其他病因。如符合以 上四项，可诊断为“临床确诊的多发性硬化”;如①、 ② 中缺少一项，可诊断为“临床可能的多发性硬化”; 如仅为一个发病部位，首次发作，诊断为“临床可疑 的多发性硬化”。

目前国内外普遍采用的诊断标准有 Poser诊 断

标准(表13-2)和McDonald 诊断标准(表13-3)。

2.鉴别诊断 MS 需与以下各类白质病变相

图13-5 多发性硬化患者视神经损害MRI表现

T₂压脂像可见左侧视神经增粗 鉴别：

(1)非特异性炎症：主要与中枢神经系统其他 类型的脱髓鞘疾病如急性播散性脑脊髓炎(ADEM) 和视神经脊髓炎(NMO) 鉴别，具体见第二节和第 三节。还应注意与其他系统性疾病累及中枢神经系统鉴别，如桥本脑病、神经白塞病、神经系统结节 病、狼疮脑病等。

**表13-2** **Poser(1983** **年)诊断标准**

|  |
| --- |
| **诊断分类** |

①病程中两次发作和两个分离病灶临床证据；②病程中两 次发作， 一处病变临床证据和另一部位亚临床证据

①病程中两次发作， 一个病变临床证据，CSF OB/lgG(+);

②病程中一次发作，两个分离病灶临床证据，CSF OB/IgG (+);③病程中一次发作， 一处病变临床证据和另一病变亚 临床证据，CSF OB/IgG(+)

①病程中两次发作， 一处病变临床证据；②病程中一次发 作，两个不同部位病变临床证据；③病程中一次发作， 一处 病变临床证据和另一部位病变亚临床证据

临床可能MS(clinical probable MS,CPMS)



实验室检查支持可能 MS(laboratory supported 病程中两次发作，CSF OB/IgG(+),两次发作需累及 CNS probable MS,LSPMS) 不同部位，须间隔至少 一 个月，每次发作需持续24小时

**表** **1** **3-3** **2** **0** **1** **0** **年** **修** **订** **的** **M** **c** **D** **o** **n** **a** **l** **d** **诊** **断** **标** **准**

**临床表现** **附加证据**

无°

2次或2次以上发作“

客观临床证据提示2个或2个以上 CNS 不同部位的病灶或提示1个病



灶并有1次先前发作的合理证据

2次或2次以上发作“

客观临床证据提示1个病灶

由以下2项证据的任何一项证实病灶的空间多发性(DIS):

①MS4 个CNS 典型病灶区域(脑室周围、近皮质、幕下和脊髓)⁴ 中至 少2个区域有≥1个T₂ 病灶

②等待累及CNS不同部位的再次临床发作”





第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病 **313**

|  |
| --- |
| 续表 |
| **临床表现**  **附加证据** |
| |  |  | | --- | --- | | 1次发作” | 由以下3项证据的任何一项证实病灶的时间多发性(DIT): | | 客观临床证据提示2个或2个以上 | ①任何时间MRI 检查同时存在无症状的钆增强和非增强病灶 | | CNS 不同部位的病灶 | ②随访MRI 检查有新发T₂病灶和(或)钆增强病灶，不管与基线MRI 扫描的间隔时间长短  ③等待再次临床发作” | | 由以下2项证据的任何一项证实病灶的空间多发性：  ①MS4 个 CNS 典型病灶区域(脑室周围、近皮质、幕下和脊髓)⁴ 中至 少2个区域有≥1个T₂ 病灶  ②等待累及CNS 不同部位的再次临床发作”  由以下3项证据的任何一项证实病灶的时间多发性  ①任何时间MRI 检查同时存在无症状的钆增强和非增强病灶  ②随访MRI 检查有新发T₂ 病灶和(或)钆增强病灶，不管与基线MRI 扫描的间隔时间长短  ③等待再次临床发作“  1次发作°;客观临床证据提示1个病 灶(临床孤立综合征) | | | 提示MS 神经功能障碍隐袭性进展 疾病进展1年(回顾性或前瞻性确定)并具备下列3项中的任何2项：  (PP-MS) ①MS典型病灶区域(脑室周围、近皮质或幕下)有≥1个T₂病灶，以证  实脑内病灶的空间多发性  ②脊髓内有≥2个T₂病灶，以证实脊髓病灶的空间多发性  ③CSF阳性结果[等电聚焦电泳证据有寡克隆带和(或)IgG指数增高] | | |
| 注：临床表现符合上述诊断标准且无其他更合理的解释时，可明确诊断为MS;当临床怀疑MS,但不完全满足上述诊断标准 时，诊断为“可能的MS”;当用其他诊断能更合理地解释临床表现时，可排除MS。  一次发作定义为：由患者报告的或客观观察到的，在没有发热或感染的情况下发生在当前或过去，持续24小时以上的一 次典型的急性CNS 脱髓鞘事件。发作应当由同时期的神经系统检查记录证实。在缺乏神经系统检查证据时，某些具有MS 典 型症状和演化特征的过去事件亦可为先前的脱髓鞘事件提供合理证据。发作性症状的报告(既往或当前)应当是至少持续24 小时的多次发作。在确诊MS 前，需确定至少有一次发作必须由以下三种证据之一所证实：①神经系统检查的客观发现；②自 诉先前有视力障碍患者的阳性VEP结果；③MRI检查发现的脱髓鞘病灶与既往神经系统症状所提示的CNS 脱髓鞘区域一致。  根据2次发作的客观临床发现所作出的临床诊断最为可靠。在缺乏客观神经系统检查所发现的证据时，证实一次既往发 作的合理证据包括具有典型症状和炎性脱髓鞘事件演化特征的过去事件。但至少有1次发作必须被客观发现所支持。  “不需要附加证据。但基于这些标准对MS 作出诊断时，仍需要影像学证据。当所进行的影像学检查或其他检查(如CSF) 结果为阴性时，诊断MS 需格外谨慎，需要考虑其他诊断。对MS 作出诊断前必须满足：临床表现无其他更合理的解释，且必须 有客观证据来支持MS 的诊断。  “钆增强病灶不作为诊断DIS的必须条件。对有脑干或脊髓综合征的患者，其责任病灶应被排除，不予计数  (2)血管病：多发腔隙性脑梗死、CADASIL、 各种原因造成的血管炎、脊髓硬脊膜动静脉瘘和动静 脉畸形等，需通过活检、血管造影等鉴别。  (3)感染：包括莱姆病、HIV、结核、梅毒、Whipple 病、热带痉挛性截瘫等，可结合病史、其他系统 伴随表现、病原学检查、脑脊液实验室检验结果等进行鉴别。  (4)代谢性/中毒性：脑桥中央髓鞘溶解、Wernicke脑病、亚急性脊髓联合变性、放射性脑病、缺氧 性脑病、CO 中毒、药物中毒等。  (5)先天和遗传性疾病：脑白质营养不良、脊髓小脑变性、Friedreich共济失调、Arnold-Chiari畸 形、线粒体病如MELAS、Leigh 病 、Leber病，可通过临床特点和基因检测协诊。  (6)肿瘤相关：原发中枢神经系统淋巴瘤、大脑胶质瘤病、脊髓肿瘤等；此类疾病临床及影像表现 可与MS 相似，必要时需通过活检进一步鉴别。  (7)其他：可逆性脑病、颈椎病脊髓型等。  **【治疗】**  多发性硬化的治疗包括急性发作期治疗、缓解期治疗即疾病修饰治疗(disease-modifying therapies,DMTs)和对症治疗。急性期治疗以减轻症状、尽快减轻神经功能缺失、残疾程度为主。疾病 |

314



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

调节治疗以减少复发、减少脑和脊髓病灶数、延缓残疾累积及提高生存质量为主。

**1.** **急性发作期治疗**

(1)大剂量甲泼尼龙(methylprednisolone)冲击治疗是MS 急性发作期的首选治疗方案，短期内能 促进急性发病MS 患者的神经功能恢复。治疗的原则为大剂量、短疗程，不主张小剂量长时间应用。 临床上常用两种方法：①对于病情较轻者，甲泼尼龙1g/d 加入生理盐水500ml,静脉滴注3～4小时， 3～5天停药；②对于病情较严重者，从1g/d 开始，共冲击3～5天，以后剂量阶梯依次减半，每个剂量 使用2~3天，直至停药，原则上总疗程不超过3周。若在激素减量过程中病情再次加重或出现新的 体征和(或)出现新的MRI 病灶，可再次使用甲泼尼龙1g/d 冲击治疗。任何形式的延长糖皮质激素 用药对神经功能恢复无长期获益，并且可能导致严重不良反应。

(2)对激素治疗无效者和处于妊娠或产后阶段的患者，可选择静脉注射大剂量免疫球蛋白(in- travenous immunoglobulin,IVIG)或血浆置换(plasma exchange)治疗，但疗效尚不明确。 IVIG 用量为 0.4g/(kg ·d),连续用5天为1个疗程，5天后如果没有疗效，则不建议患者继续使用；如果有疗效且 疗效明显时，可继续每周使用1天，连用3～4周。血浆置换对既往无残疾的急性重症MS 患者有一定 治疗效果。

**2.** **疾病免疫修饰治疗** 针对不同时期的 MS 病理特点，应用疾病修饰药物(disease-modifying drugs,DMDs)进行长期治疗。对复发型MS, 目标在于抑制和调节免疫，控制炎症，减少复发；对进展型 MS, 一方面要控制复发， 一方面神经保护和神经修复可能有效。

(1)复发型MS: 一线DMDs 包括β-干扰素(interferon- β,IFN- β)和醋酸格拉默(glatiramer acetate, GA); 对疾病活动性较高或对一线DMDs 治疗效果不佳的患者，可选用二线 DMDs 治疗，包括那他珠 单抗(natalizumab)和米托蒽醌(mitoxantrone)。 芬戈莫德(fingolimod)和特立氟胺(teriflunomide)是 目 前被美国FDA 批准用于复发型MS 患者的两种口服药物，口服 DMDs 能改善患者的依从性。其他药 物包括硫唑嘌呤(azathioprine)和静注人免疫球蛋白(IVIG)。

1)β-干扰素：IFN- β能抑制T 淋巴细胞的激活，减少炎性细胞穿透血脑屏障进入中枢神经系统。 推荐用于治疗RR-MS 患者，在欧洲也被批准用于治疗SP-MS。 包括IFN- βla和 IFN- β1b两类重组制 剂。IFN- βla与人类生理性IFN- β结构基本无差异，IFN- β1b缺少一个糖基，17位上由丝氨酸取代了 半胱氨酸。

IFN- β1a有两种规格，22μg(6MIU) 和44μg(12MIU), 用法：44 μg 皮下注射，3次/周，不能耐受高 剂量的患者，22μg(6MIU) 皮下注射，3次/周。 IFN- β1b常用剂量为250 μg 皮下注射，隔日1次。 IFN- βla和 IFN- β1b通常均需持续用药2年以上，因MS 患者使用干扰素- β治疗能产生中和抗体，通常用 药3年后临床疗效下降。

常见不良反应为流感样症状(疲倦、寒战、发热、肌肉疼痛、出汗)及注射部位红肿、疼痛，大多数 症状可逐渐消失，采用逐渐增量的方法可减少流感样症状的发生，睡前注射或注射前服用非甾体类抗 炎药可减轻流感样症状。 IFN- β禁用于妊娠或哺乳期妇女。

2)醋酸格拉默： 一种结构类似于髓鞘碱性蛋白的合成氨基酸聚合物，可能通过激活其反应性Th2 细胞，促进抗炎性细胞因子的产生，诱导髓鞘反应性T 细胞的免疫耐受而发挥抗炎作用。被批准用于 治疗RR-MS 患者。用法：20mg 皮下注射，1次/日。此药耐受性较好，但可引起局部注射反应，包括红 肿、硬结、压痛、发热、瘙痒。

3)那他珠单抗：为重组α4-整合素(淋巴细胞表面的蛋白)单克隆抗体，α4-整合素与其在血脑屏 障内皮细胞上的配体血管细胞黏附分子1结合后淋巴细胞方可进入中枢神经系统，因此那他珠单抗 能阻止激活的T 细胞通过血脑屏障。因其增加进行性多灶性白质脑病发生的风险，通常被推荐用于 对其他治疗效果不佳或不能耐受的患者。用法：300mg 静脉注射，每4周1次。

4)米托蒽醌： 一种具有细胞毒性和免疫抑制作用的蒽醌衍生物。通过减少B 淋巴细胞，抑制辅 助性T 淋巴细胞功能，促进抑制性T 细胞的活性而发挥免疫抑制作用。推荐用于SP-MS、PR-MS 患者

第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

及重症RR-MS 患者。对心脏功能正常的患者，通常按12mg/m² 给药，静脉滴注，每3个月一次，总累积 剂量140mg/m² (大约为2~3年内8～12次给药剂量)。常见副作用包括胃肠道反应、肝功能异常、脱 发、感染、白细胞和血小板减少等，少见但严重的副作用包括心脏毒性和白血病，治疗期间需监测心脏

**功能、肝功能和血象。**

**5)芬戈莫德：** **一种针对淋巴细胞鞘氨醇1-磷酸(s1P)** **受体的免疫调节剂，在体内经磷酸化后与淋**

巴细胞表面的s1P 受体结合，改变淋巴细胞的迁移，促使细胞进入淋巴组织，减少中枢神经系统内淋 巴细胞的浸润。2010年被美国FDA 批准用于治疗RR-MS 患者。用法：0.5mg 口服，1次/日。常见不 良反应有头痛、流感、腹泻、背痛、肝转氨酶升高和咳嗽等。

6)特立氟胺：为来氟米特的活性产物，通过抑制线粒体内的二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate de- hydrogenase,DHODH)而抑制嘧啶合成，进而抑制淋巴细胞增殖。用法：7mg 或14mg 口服，1次/日。 两种剂量均能降低复发率，高剂量能延缓残疾进展。常见不良反应有腹泻、肝功能损害、流感、恶心、 脱发。妊娠妇女和缺乏有效避孕措施的育龄期妇女禁用。

7)硫唑嘌呤：具有细胞毒性及免疫抑制作用，对降低年复发率可能有效，但不能延缓残疾进展。 对无条件应用一、二线 DMDs 或治疗无效的患者，在充分评估疗效/风险比的前提下，可选择硫唑嘌呤 治疗。推荐剂量为1～2mg/(kg ·d) 口服，1～2次/日，用药期间需严密监测血常规及肝、肾功能，长 期应用会增加恶性肿瘤发生的风险。

8)富马酸二甲酯(Dimethyl fumarate,DMF):是一种治疗 RR-MS 的免疫抑制药物，主要是通过激 活核转录因子Nrf2发挥其作用。用法：120mg 口服，2次/日或240mg2 次/日。常见不良反应包括恶 心、腹泻、腹痛等胃肠道症状及面部潮红、头痛等。

9)利妥昔单抗(rituximab):是一种B 细胞CD20+ 抗原抑制剂单克隆抗体，可用于治疗RR-MS 及 SP-MS,用法：600mg/24 周，共96周(4次)。不良反应为皮疹、头痛、瘙痒、心律失常、鼻炎、荨麻疹等。

10)奥他丽珠单抗(ocrelizumab):是一种B 细胞 CD20+ 抗原抑制剂单克隆抗体，用于治疗RR-MS 或 PP-MS。 用法：开始剂量：300mg 静脉输注，两周以后给予第二次300mg 静脉输注，随后剂量：每6 个月600mg 静脉输注。不良反应：皮肤瘙痒、头痛、呼吸道感染等。

11)阿仑单抗(alemtuzumab):是一种靶向CD52 细胞溶解单抗，适用于RR-MS、PP-MS 特别是已 对治疗MS 两种或更多药物疗效不佳的患者。用法：第一疗程：12mg/d,静脉注射连续使用5天；第二 疗程：在第一疗程之后1年静脉注射12mg/d,连续使用3天。常见的不良反应为：皮疹、头痛、发热、 恶心、泌尿系感染，疲乏、失眠、关节炎等。

(2)继发进展型MS: 米托蒽醌为目前被美国FDA 批准用于治疗SP-MS 的唯一药物，能延缓残疾 进展。其他药物如环孢素 A(cyclosporine A)、甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)、环磷酰胺(cyclophospha- mide,CTX) 可能有效。对不伴复发的SP-MS, 目前治疗手段较少。

(3)原发进展型MS: 目前尚无有效的治疗药物，主要是对症治疗和康复治疗。β-干扰素及血浆 置换治疗无效。环孢素A、甲氨蝶呤、环磷酰胺可能有效。

**3.** **对症治疗**

(1)疲劳：药物治疗常用金刚烷胺(amantadine)或莫达非尼(modafinil),用量均为100～200mg/d, 早晨服用。职业治疗、物理治疗、心理干预及睡眠调节可能有一定作用。

(2)行走困难：中枢性钾通道拮抗剂达方吡啶(dalfampridine),是一种能阻断神经纤维表面的钾 离子通道的缓释制剂，2010年被美国FDA 批准用来改善各种类型 MS 患者的行走能力。推荐剂量为 10mg 口服，2次/日，间隔12小时服用，24小时剂量不应超过20mg。 常见不良反应包括泌尿道感染、 失眠、头痛、恶心、背痛、灼热感、消化不良、鼻部及喉部刺痛等。

(3)膀胱功能障碍：可使用抗胆碱药物解除尿道痉挛、改善储尿功能，如索利那新(solifenacin) 托特罗定(tolterodine)、非索罗定(fesoterodine)、奥昔布宁(oxybutynin),此外，行为干预亦有一定效果。 尿液排空功能障碍患者，可间断导尿，3～4次/日。混合性膀胱功能障碍患者，除间断导尿外，可联合

**315**



**316**

02记

第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

抗胆碱药物或抗痉挛药物治疗，如巴氯芬(baclofen)、多沙唑嗪(doxazosin)、坦索罗辛(tamsulosin)等。

(4)疼痛：对急性疼痛如Lhermitte sign,卡马西平或苯妥英钠可能有效。度洛西汀(duloxetine)和 普瑞巴林(pregabalin)对神经病理性疼痛可能有效。对慢性疼痛如痉挛性疼痛，可选用巴氯芬或替扎 尼定(tizanidine)治疗。加巴喷丁(gabapentin)和阿米替林(amitriptyline)对感觉异常如烧灼感、紧束 感、瘙痒感可能有效。配穿加压长袜或手套对缓解感觉异常可能也有一定效果。

(5)认知障碍：目前仍缺乏疗效肯定的治疗方法。可应用胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐 (donepezil)和认知康复治疗。

(6)抑郁：可应用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物。心理治疗也有一定效果。

(7)其他症状：如男性患者勃起功能障碍可选用西地那非(sildenafil)治疗。眩晕症状可选择美 克洛嗪(meclizine)、昂丹司琼(ondansetron)或东莨菪碱(scopolamine)治疗。

**【预后】**

急性发作后患者至少可部分恢复，但复发的频率和严重程度难以预测。提示预后良好的因素包 括女性、40岁以前发病、单病灶起病、临床表现视觉或感觉障碍、最初2～5年的低复发率等，出现锥体 系或小脑功能障碍提示预后较差。尽管最终可能导致某种程度功能障碍，但大多数MS 患者预后较 乐观，约半数患者发病后10年只遗留轻度或中度功能障碍，病后存活期可长达20～30年，但少数可 于数年内死亡。

**第二节** **视神经脊髓炎**

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)是免疫介导的主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神 经系统炎性脱髓鞘病。 Devic(1894)首次描述了单相病程的NMO, 称为Devic病。视神经脊髓炎在中 国、日本等亚洲人群的中枢神经系统脱髓鞘病中较多见，而在欧美西方人群中较少见。

**【病因及发病机制】**

NMO 的病因及发病机制尚不清楚。长期以来关于NMO 是独立的疾病实体，还是多发性硬化 (MS) 的亚型一直存在争议。2004年Lennon等在NMO 患者血清中发现了一种较为特异的抗体，其靶 抗原位于星形胶质细胞足突的水通道蛋白4(aquaporin-4,AQP4),在 NMO 的发病机制中发挥了重要 作用。目前认为NMO 的可能发病机制为，AQP4-Ab 与 AQP4 特异性结合，并在补体参与下激活了补 体依赖和抗体依赖的细胞毒途径，继而造成星形胶质细胞坏死，炎症介质释放和炎性反应浸润，最终 导致少突胶质细胞的损伤以及髓鞘脱失。由于NMO 在免疫机制、病理改变、临床和影像改变、治疗和 预后等方面均与 MS 有差异，故大部分学者认为NMO 是不同于MS 的疾病实体。

**【病理】**

NMO 的病灶主要位于视神经和脊髓，部分患者有脑部非特异性病灶。病理改变是白质脱髓鞘、 坏死甚至囊性变，脊髓病灶长于3个椎体节段，病灶位于脊髓中央，脱髓鞘及急性轴索损伤程度较重。 浸润的炎性细胞包括巨噬细胞、淋巴细胞(以B 淋巴细胞为主),中性粒细胞及嗜酸性粒细胞。血管 周围可见抗体和补体呈玫瑰花环样沉积，可见病灶血管透明性变。

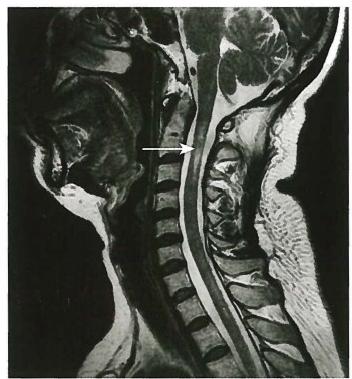
**【临床表现】**

1. 多在5～50岁发病，平均年龄39岁，女性多发，女：男比例5～10:1。

2.单侧或双侧视神经炎(optic neuritis,ON)以及急性脊髓炎(acute myelitis)是本病主要表现，其 初期可为单纯的视神经炎或脊髓炎，亦可两者同时出现，但多数先后出现，间隔时间不定。

3. 视神经炎可单眼、双眼间隔或同时发病。多起病急，进展快，视力下降可至失明，伴眶内疼痛， 眼球运动或按压时明显。眼底可见视乳头水肿，晚期可见视神经萎缩，多遗留显著视力障碍。

4. 横贯性脊髓炎，症状常在几天内加重或达到高峰，表现为双下肢瘫痪、双侧感觉障碍和尿潴 留，且程度较重。累及脑干时可出现眩晕、眼震、复视、顽固性呃逆和呕吐、饮水呛咳和吞咽困难。根



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

**317**

性神经痛、痛性肌痉挛和Lhermitte征也较为常见。

5. 部分NMO 患者可伴有其他自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮、干燥综合征、混合结缔组织 病、重症肌无力、甲状腺功能亢进、桥本甲状腺炎、结节性多动脉炎等，血清亦可检出抗核抗体、抗 SSA/SSB 抗体、抗心磷脂抗体等。

6. 经典Devic病为单时相病程，80%～90%的NMO 患者呈现反复发作病程，称为复发型NMO, 常 见于亚洲人群。此外，有一些发病机制与NMO 类似的非特异性炎性脱髓鞘病，其NMO-IgG 阳性率亦 较高。 Wingerchuk将其归纳并提出了视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSDs) 的概念。 NMOSDs 有六组核心临床症状，除上述视神经炎、急性脊髓炎外，还可以有下列特 征性表现的一项或多项：①最后区综合征：可为单一首发症状，表现为顽固性呃逆、恶心、呕吐，不能用 其他原因解释；②急性脑干综合征：可发生在脑干及第四脑室周边，表现为头晕、复视、共济失调等； ③急性间脑综合征：病变主要位于下丘脑，可有嗜睡、发作性睡病样表现、顽固性低钠血症、体温调节 异常等症状；④大脑综合征：主要损害大脑半球白质或胼胝体，具体表现为意识水平下降、认知语言等 高级皮质功能减退、头痛等。部分病变无明显临床表现。

**【辅助检查】**

**1.** **脑脊液** 细胞数正常或轻中度增高，约1/3的单相病程及复发型患者MNC>50×10⁶/L; 复发型 患者 CSF 蛋白轻中度增高，脑脊液蛋白电泳可检出寡克隆区带，但检出率较MS 低。

**2.** **血清** **NMO-lgG(AQP4** **抗体)** NMO 血 清 AQP4 抗体多为阳性，而MS 多为阴性，为鉴别 NMO 与 MS 的依据之一。血清NMO-IgG 是 NMO 相对特异性自身抗体标志物，其强阳性提示疾病复 发可能性较大。

**3.** **MRI** **检查** NMO 患者脊髓MRI 的特征性表现为脊髓长节段炎性脱髓鞘病灶，连续长度一般 ≥3个椎体节段，轴位像上病灶多位于脊髓中央，累及大部分灰质和部分白质(图13-6、图13-7)。病 灶主要见于颈段、胸段，急性期病灶处脊髓肿胀，严重者可见空洞样改变，增强扫描后病灶可强化。颈 段病灶可向上延伸至延髓下部，恢复期病变处脊髓可萎缩。视神经MRI 提示受累视神经肿胀增粗，T₂ 加权像呈“轨道样”高信号。增强扫描可见受累视神经有小条状强化表现。超过半数患者最初脑MRI 检查正常，随病程进展，复查MRI 可发现脑内脱髓鞘病灶，多位于皮质下区、下丘脑、丘脑、第三脑室、 第四脑室周围、大脑脚等部位，这些病灶不符合MS 的影像诊断标准。

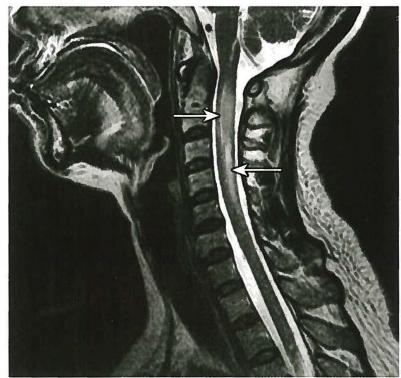


图13-7 视神经脊髓炎颈段MRI表现

图13-6 视神经脊髓炎MRI表现

颈段脊髓MRI 扫描T₂ 加权像示线样征：C₁-s 水平脊髓条片状高信号影，病灶处脊髓肿胀， STIR像可见C₁ s椎间隙水平高信号病灶



**318** **第十三章** **中枢神经系统脱髓鞘疾病**

4. 视觉诱发电位 P100 潜伏期显著延长，有的波幅降低或引不出波形。在少数无视力障碍患者 中也可见P100 延长。

5. 血清其他自身免疫抗体 NMO 患者可出现血清ANAs 阳性，包括ANA、 抗 dsDNA、 抗着丝粒抗 体(ACA)、 抗 SSA 抗体、抗SSB 抗体等。

**【诊断及鉴别诊断】**

1. 诊 断 根据同时或相继发生的视神经炎、急性横贯性脊髓炎的临床表现，结合脑和脊髓 MRI 以 及NMO-IgG 血清学检测结果可做出临床诊断。目前国内外普遍采用2006年Wingerchuk 修订的NMO 诊断标准(表13-4)和2015年国际 NMO 诊断小组(IPND) 制定的 NMOSD 诊断标 准(表13-5)。新的诊断标准将 NMO 纳 入NMOSD 统一命名，着重强调了AQP4-IgG 的诊断特 异性。

**表13-42006年Wingerchuk修订的NMO诊断标准**

|  |  |
| --- | --- |
| 必要条件：  (1)视神经炎  (2)急性脊髓炎  支持条件：  (1)脊髓MRI异常病灶≥3个椎体节段 | (2)头颅MRI不符合MS诊断标准  (3)血清NMO-IgG阳性 诊 断 ：  具备全部必要条件和支持条件中的任意2 条，即可诊断NMO |

**表13-5** **成人NMOSD** **诊断标准(IPND,2015)**

AQP4-IgG阳性的NMOSD 诊断标准：

(1)至少1项核心临床特征

(2)用可靠的方法检测AQP4-IgG阳性[推荐细胞分析法(CBA)]

(3)排除其他诊断

AQP4-IgG阴性或AQP4-IgG未知状态的NMOSD 诊断标准：

(1)在1次或多次临床发作中，至少2项核心临床特征并满足下列全部条件：

1)至少1项核心临床特征为视神经炎、急性长节段横贯性脊髓炎或延髓最后区综合征 2)空间多发(两个或以上不同的核心临床特征)

3)满足MRI 附加条件

(2)用可靠的方法检测AQP4-IgG阴性或未检测

(3)排除其他诊断

核心临床特征：

(1)视神经炎

(2)急性脊髓炎

(3)最后区综合征，无其他原因能解释的发作性呃逆、恶心、呕吐

(4)急性脑干综合征

(5)症状性发作性睡病、间脑综合征，同时MRI 伴有NMOSD 特征性间脑病变

(6)大脑综合征伴有NMOSD 特征性大脑病变

AQP4-IgG 阴性或未知状态下的NMOSD MRI附加条件：

(1)急性视神经炎：需脑MRI 有下列表现之一：

1)脑MRI 正常或仅有非特异性白质病变

2)视神经长T₂ 或T₁ 增强信号>1/2视神经长度，或病变累及视交叉

(2)急性脊髓炎：长脊髓病变≥3个连续椎体节段，或有脊髓炎病史的患者相应脊髓萎缩≥3个连续椎体 节段

(3)最后区综合征：延髓背侧/最后区病变

(4)急性脑干综合征：脑干室管膜周围病变

注：NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病；AQP4-IgG:水通道蛋白4抗体



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病 **319**

2. 鉴别诊断 NMO 主要与MS 相鉴别，根据两者不同的临床表现、影像学特征、血清NMO-IgG 以 及相应的临床诊断标准进行鉴别(表13-6)。此外，还应与Leber视神经病、亚急性坏死性脊髓病、亚 急性联合变性、脊髓硬脊膜动静脉瘘、梅毒性视神经脊髓病、脊髓小脑性共济失调、遗传性痉挛性截 瘫、脊髓肿瘤、脊髓血管病、热带痉挛性截瘫及某些结缔组织病，如系统性红斑狼疮、白塞氏病、干燥综 合征、系统性血管炎等伴发的脊髓损伤相鉴别。

**表13-6视神经脊髓炎与多发性硬化的临床及辅助检查的鉴别**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **临床特点** | **视神经脊髓炎** | **多发性硬化** |
| 种族 | 亚洲人多发 | 西方人多发 |
| 前驱感染或预防接种史 | 多无 | 可诱发 |
| 发病年龄 | 5～50岁多见，中位数39岁 | 儿童和50岁以上少见，中位数29岁 |
| 性别(女：男) | (5～10):1 | 2:1 |
| 发病严重程度 | 中重度多见 | 轻、中度多见 |
| 发病遗留障碍 | 可致盲或严重视力障碍 | 致盲率较低 |
| 临床病程 | >85%为复发型，少数为单时相型，无继发 进展过程 | 85%为复发-缓解型，最后大多发展成 继发-进展型，10%为原发-进展型， 5%为进展-复发型 |
| 血清NMO-IgG | 大多阳性 | 大多阴性 |
| 脑脊液细胞 | 多数患者白细胞>5×10⁶/L,少数患者白细 胞>50×10⁶/L,中性粒细胞较常见，甚至可 见嗜酸性粒细胞 | 多数正常，白细胞<50×10⁶/L,以淋巴 细胞为主 |
| 脑脊液寡克隆区带阳性 | 较少见(<20%) | 常见(>70%～95%) |
| IgG指数 | 多正常 | 多增高 |
| 脊髓MRI | 长脊髓病灶>3个椎体节段，轴位像多位 于脊髓中央，可强化 | 脊髓病灶<2个椎体节段，多位于白 质，可强化 |
| 脑 M R I | 早期可无明显病灶，或皮质下、下丘脑、丘 脑、延髓最后区、导水管周围斑片状、片状 高信号病灶，无明显强化 | 近皮质下白质、小脑及脑干、侧脑室旁 白质圆形、类圆形、条片状高信号病 灶，可强化 |

**【治疗】**

视神经脊髓炎的治疗包括急性发作期治疗、缓解期治疗和对症治疗。

**1.** **急性发作期治疗** 以减轻急性期症状、缩短病程、改善残疾程度和防治并发症为目的，主要治 疗方法有糖皮质激素、血浆置换以及静脉滴注免疫球蛋白(IVIG), 对合并其他自身免疫疾病的患者， 可选择激素联合其他免疫抑制剂如环磷酰胺治疗。

(1)糖皮质类激素：首选大剂量甲泼尼龙冲击疗法，能减轻炎性反应、促进 NMO 病情缓解。从 1g/d 开始，静脉滴注3~4小时，共3天，此后改为500mg/d,250mg/d, 直至减量至60～80mg 时改为口 服，酌情逐渐减量，对激素依赖性患者，激素减量过程要慢，每周减5mg, 至维持量(15～20mg/d), 小剂 量激素维持时间应较MS 长一些。

(2)静脉滴注免疫球蛋白(IVIG): 无血浆置换条件的患者，可使用静脉滴注免疫球蛋白(IVIG) 治疗，用量为0.4g/(kg ·d), 静脉滴注， 一般连续用5天为一个疗程。

(3)血浆置换：对大剂量甲泼尼龙冲击疗法反应较差的患者，应用血浆置换疗法可能有一定效 果。 一般建议置换3~5次，每次用血浆2~3L,多数置换1~2次后奏效。

(4)激素联合其他免疫抑制剂：在激素冲击治疗收效不佳时，尤其是合并其他自身免疫疾病的患 者，可选择激素联合其他免疫抑制剂治疗。

**2.** **缓解期治疗** 主要通过抑制免疫达到降低复发率，延缓残疾累积的目的，需长期治疗。 一线

**320**



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

药物包括硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil,MMF)、利妥昔单抗(rituximab)和甲氨蝶呤。 二线药物可选用环磷酰胺、米托蒽醌、那他珠单抗等。

(1)硫唑嘌呤：按2～3mg/(kg ·d)单用或联合口服小剂量泼尼松[0.75mg/(kg ·d)]。 通常在 硫唑嘌呤起效后(4～5个月)将泼尼松渐减量至小剂量长期维持。其副作用主要为白细胞降低、肝功 能损害、恶心呕吐等胃肠道反应。用药期间需严密监测血常规及肝、肾功能。

(2)吗替麦考酚酯：又称霉酚酸酯，其活性产物是霉酚酸，后者是高效、选择性、非竞争性、可逆性 的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂，可抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径，对淋巴细胞具有高度选择 作用。通常1~3g/d,分2次口服，单用或联合口服小剂量泼尼松，其不良反应主要为胃肠道症状、骨 髓抑制和机会性感染。

(3)利妥昔单抗： 一种针对B 细胞表面CD20 的单克隆抗体，用法：1000mg 静脉滴注，共用2次 (间隔2周)为一个疗程，或按体表面积375mg/m² 静脉滴注，每周1次，连用4周为一疗程。间隔6~9 月可进行第二疗程治疗。每次静脉滴注前1小时使用止痛药(如对乙酰氨基酚)和抗过敏药(如苯海 拉明),可减少输注相关不良反应的发生并降低其程度。

(4)甲氨蝶呤：甲氨蝶呤耐受性及依从性较好，适用于不能耐受硫唑嘌呤副作用的患者。 一般推 荐15mg/w 单用，或者与小剂量泼尼松合用。

(5)环磷酰胺：对降低年复发率可能有效，按7～~25mg/kg 静脉滴注，每月1次，共用6个月。 可同时静脉滴注美司钠(uromitexan),以预防出血性膀胱炎。用药期间需监测血常规，肝肾 功能。

(6)米托蒽醌：每月12mg/m²,共6个月，之后每3个月12mg/m²,共9个月。

(7)那他珠单抗： 一种选择性地与整合素α4结合的重组人单克隆抗体，对其他治疗效果不佳的 患者可能有效。用法：300mg 静脉注射，每4周1次。长期应用会增加进行性多灶性白质脑病的发生

风险。

**3.** **对症治疗** 见本章第一节多发性硬化。

**【预后】**

NMO 的临床表现较MS 严重，且多数NMO 早期的年复发率高于MS, 导致全盲或截瘫等严重残 疾。单相型病损重于复发型，但长期预后如视力、肌力、感觉功能均较复发型好，不复发且遗留的神经 功能障碍不再进展。单相型患者5年生存率约90%。复发型NMO 预后差，5年内约有半数患者单眼 视力损伤较重或失明，约50%复发型NMO 患者发病5年后不能独立行走。复发型患者5年生存率约 68%,1/3患者死于呼吸衰竭。与MS 不同，NMO 基本不发展为继发进展型。

**第三节** **急性播散性脑脊髓炎**

急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis,ADEM)是广泛累及脑和脊髓白质的急 性炎症性脱髓鞘疾病，通常发生在感染后、出疹后或疫苗接种后。其病理特征为多灶性、弥散性髓鞘 脱失。

**【病因及发病机制】**

ADEM 的发病机制不清。可能的机制是机体在病毒感染、疫苗接种后机体免疫功能被过度激活， 导致自身免疫反应，或是由于某种因素引起了隐蔽抗原的释放，机体错误识别这些抗原，从而导致机 体发生针对自身髓鞘的免疫攻击。

**【病理】**

病理表现主要是静脉周围出现炎性脱髓鞘，病变散布于大脑、脑干、小脑和脊髓的灰质和白 质，以白质为主，病灶多围绕在小和中等静脉周围，自0.1mm 至数毫米(融合时)不等，脱髓鞘区



第十三章中枢神经系统脱髓鞘疾病

**321**

可见小神经胶质细胞，血管周围有炎性细胞浸润形成的血管袖套。常见多灶性脑膜浸润，程度 多不严重。

**【临床表现】**

该病好发儿童和青壮年，多为散发，无季节性，感染或疫苗接种后1～2周急性起病，患者常突然 出现高热、头痛、头昏、全身酸痛，严重时出现痫性发作、昏睡和深昏迷等；脊髓受累可出现受损平面以 下的四肢瘫或截瘫；锥体外系受累可出现震颤和舞蹈样动作；小脑受累可出现共济运动障碍。急性坏 死性出血性脑脊髓炎(acute necrotizing hemorrhagic encephalomyelitis)又称为急性出血性白质脑炎，亦 称 Weston-Hurst综合征，认为是ADEM 暴发型。常见于青壮年，病前1～2周内可有上呼吸道感染病 史，起病急骤，病情凶险，症状体征2～4日内到高峰，死亡率高。表现高热、意识模糊或昏迷进行性加 深、烦躁不安、痫性发作、偏瘫或四肢瘫；CSF 压力增高、细胞数增多；EEG 弥漫慢活动；CT 见大脑、脑 干和小脑白质不规则低密度区。

**【辅助检查】**

1. 外周血白细胞增多，血沉加快。脑脊液压力增高或正常，CSF 单核细胞(MNC) 增多，急性坏死 性出血性脑脊髓炎则以多核细胞为主，红细胞常见，蛋白轻度至中度增高，以IgG 增高为主，可发现寡 克隆带。

2.EEG 常见弥漫的θ和δ波，亦可见棘波和棘慢复合波。

3.CT 显示白质内弥散性多灶性大片或斑片状低密度区，急性期呈明显增强效应。 MRI 可见脑

和脊髓灰白质内散在多发的T₁ 低信号、T₂ 高信号病灶(图13-8)。

**【诊断及鉴别诊断】**

1. 诊 断 根据感染或疫苗接种后急性起病的脑实质弥漫 性损害、脑膜受累和脊髓炎症状，CSF-MNC 增多、EEG 广泛中度 异常、CT 或 MRI 显示脑和脊髓内多发散在病灶等可作出临床 诊断。

临床特征：①中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的首次临床发 作；②急性或亚急性起病；③中枢神经系统的进行性多发脑白质 病变；④中枢神经系统的进行性多发脑白质病变；⑤表现为多个 神经系统受累症状；⑥出现脑病症状：精神行为异常、刺激症状 和(或)睡眠障碍及意识障碍；⑦临床和(或)头颅 MRI 改变； ⑧排除其他原因。

头颅MRI FLAIR 和 T₂ 像上的病变特征及变化：①严重的 (病灶>1~2cm) 进行性多发脑白质病灶，呈高信号，双侧大脑半 球均累及，左右可不对称，幕上、皮质下白质受累为主，头颅 MRI 偶尔也会只在脑白质产生严重的(病灶>1～2cm) 突发病变； ②灰质、基底节区、下丘脑也可出现病灶；③由于头颅 MRI 的异 常，各段脊髓MRI 异常提示髓内病变。头颅MRI 无法显示出之 前所破坏的脑白质的变化过程。

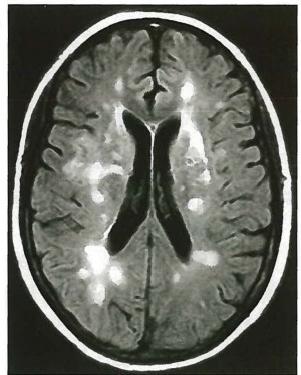


图13-8 急性播散性脑脊髓炎的

MRI 表现

T₁ 加权像可见双侧大脑半球脑白

质非对称分布片状病灶

**2.** **鉴别诊断**

(1)单纯疱疹病毒性脑炎：单纯疱疹病毒性脑炎高热、抽搐多见，急性播散性脑脊髓炎相对较少 见，脑脊液检查前者单纯疱疹病毒抗体滴度增高，病程中2次及2次以上抗体滴度呈4倍以上增加， 且单纯疱疹病毒性脑炎MRI 表现大脑颞叶、额叶的长T₁、长T₂ 异常信号，而ADEM 则表现为弥漫性的 长T₁、长T₂ 异常信号，以白质损害为主。

(2)多发性硬化：ADEM 与 MS 的鉴别要点见表13-7。



322 第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

表 1 3 - 7**急性播散性脑脊髓炎与多发性硬化的鉴别要点**

**临床特点** **MS** **ADEM**

性 别 女>男 无性别差异

“感冒样”前驱 不一定有 经常有

脑病症状 疾病早期很少 常见

发病次数 多次 单次或多次，少数为复发型或多相型

MRI的灰白质大片病灶 很 少 经常见到

M RI追踪改变 有复发和新病灶出现 病灶可消失或仅有少许后遗症

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CSF白细胞增多 | 很少见(若有，不多于50个) | 不同程度 |
| 寡克隆带 | 经常阳性 | 多为一过性阳性 |
| 对皮质激素反应 | 很好 | 非常好 |

**【治疗】**

早期足量应用糖皮质激素是治疗ADEM 的主要方法，作用机制是抑制炎性脱髓鞘的过程，减轻脑 和脊髓的充血水肿，保护血脑屏障。目前主张静滴甲泼尼龙500～1000mg/d 或地塞米松20mg/d 进行 冲击治疗，以后逐渐减为泼尼松口服。

对糖皮质激素疗效不佳者可考虑用血浆置换或免疫球蛋白冲击治疗。

**【预后】**

ADEM 多为单相病程，病程历时数周，预后与发病诱因和病情的严重程度有关，多数患者可以恢 复。据报道死亡率为5%～30%,存活者常遗留明显的功能障碍，儿童恢复后常伴精神发育迟滞或癫 痫发作等。

**第四节** **弥漫性硬化和同心圆性硬化**

**一、弥漫性硬化**

弥漫性硬化(diffuse sclerosis)是亚急性或慢性广泛的脑白质脱髓鞘疾病。 Schilder(1912)首先以 弥漫性轴周脑炎(encephalitis periaxalis diffusa)报告，故又称为Schilder病 。

**【病因和病理】**

病因迄今未明确。 一般认为属于自身免疫性疾病，其依据是：脱髓鞘病灶内血管周围有淋巴 细胞浸润，约半数患者的脑脊液IgG 升高。因此有人认为本病是发生于幼年或少年期严重 MS 的 变异型。

脱髓鞘病变常侵犯大脑半球或整个脑叶，病变常不对称，多以一侧枕叶为主，也可对称性受累。 视神经、脑干和脊髓也可发现与MS 相似的病灶，新鲜病灶可见血管周围淋巴细胞浸润和巨噬细胞反 应，晚期胶质细胞增生，也可见组织坏死和空洞。

**【临床表现】**

1. 幼儿或青少年期发病，男性较多。多呈亚急性、慢性进行性恶化病程，停顿或改善极为罕见， 极少缓解-复发。

2. 视力障碍可早期出现如视野缺损、同向性偏盲及皮质盲等；也常见痴呆或智能减退、精神障 碍、皮质聋、不同程度偏瘫或四肢瘫和假性延髓麻痹等；可有癫痫发作、共济失调、锥体束征、视乳头水 肿、眼肌麻痹或核间性眼肌麻痹、眼球震颤、面瘫、失语症和尿便失禁等。

**【辅助检查】**

**1.** **脑脊液** 细胞数正常或轻度增多，蛋白轻度增高， 一般不出现寡克隆带。

**2.** **脑电图** 可见高波幅慢波占优势的慢波出现。多见视觉诱发电位(VEP) 异常，与视野及视力 **障碍一致。**



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病 **323**

3.CT 显示脑白质大片状低密度区，以枕、顶和颞区为主，累及一侧或两侧半球，多不对称。 MRI 可见脑白质T,低信号、T₂ 高信号的弥漫性病灶。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 儿童或青少年发病，病程表现为进行性发展，临床多为视力障碍、智能障碍、精神衰退 及运动障碍等脑白质广泛受损的表现，影像学上多为脑内白质，尤其是单侧枕叶的大片状脱髓鞘改 变，根据这些病史、病程及特征性临床表现，并结合神经影像学、CSF、EEG 等辅助检查综合判定，可做 出临床诊断。

**2.** **鉴别诊断** 本病临床上易与肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy,ALD)混淆，ALD为 性连锁遗传，仅累及男性，肾上腺萎缩伴周围神经受累及神经传导速度(NCV) 异常，血极长链脂肪酸 (VLCFA) 含量增高。

**【治疗】**

本病目前尚无有效的治疗方法，主要采取对症及支持疗法，加强护理。文献报告用糖皮质激素和

环磷酰胺可使部分病例临床症状有所缓解。

**【预后】**

本病预后不良。发病后呈进行性恶化，多数患者在数月 至数年内死亡，平均病程6.2年，但也有存活十余年的病例。 死因多为合并感染。

**二、** **同心圆性硬化**

Balo 同心圆性硬化(concentric sclerosis)又称 Balo 病，较 少见，是具有特异性病理改变的大脑白质脱髓鞘疾病，即病灶 内髓鞘脱失带与髓鞘保存带呈同心圆层状交互排列，形成树 木年轮状改变，故名之。镜下可见淋巴细胞为主的炎性细胞 浸润，病变分布及临床特点与多发性硬化相似， 一般认为本病 是 MS 的变异型。

本病临床表现：①患者多为青壮年，急性起病，多以精神 障碍，如沉默寡言、淡漠、反应迟钝、无故发笑和重复语言等为 首发症状，之后出现轻偏瘫、失语、眼外肌麻痹、眼球浮动和假 性延髓麻痹等；②体征包括轻偏瘫、肌张力增高及病理征等； ③MRI 显示额、顶、枕和颞叶白质洋葱头样或树木年轮样黑白 相间类圆形病灶，直径1.5～3cm, 低信号环为脱髓鞘区，等信 号为正常髓鞘区，共有3～5个环相间(图13-9)。

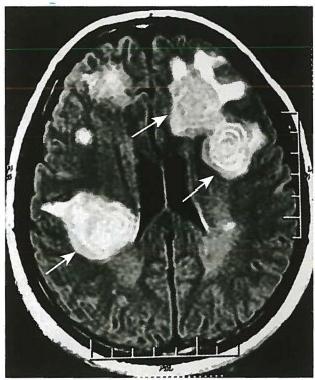


图13-9 同心圆性硬化的MRI表现

脑MRI 扫描T₂ 加权像显示左额叶、双

顶叶白质洋葱头样黑白相间类圆形病

灶，低信号环为脱髓鞘区，等信号为正

常髓鞘区

治疗上可试用糖皮质激素治疗，多数患者可恢复，部分患者死于并发症。

**第五节** **脑白质营养不良**

脑白质营养不良是一组由于遗传因素导致髓鞘形成缺陷，不能完成正常发育的疾病，代表性疾病 有异染性脑白质营养不良、肾上腺脑白质营养不良等。这组疾病儿童多见，神经系统受累广泛，智能、 视力、听力、运动、共济、肌张力等均可受累。

**一、异染性脑白质营养不良**

异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy)是一种神经鞘脂沉积病。有家族倾向，为 常染色体隐性遗传。本病是22号染色体上芳基硫酯酶A(arylsulfatase-A)基因发生变异，导致芳基硫

**324**



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

酯酶A 不足，不能催化硫脑苷脂水解而在体内沉积，引起中枢神经系统脱髓鞘。发病率为(0.8~ 2.5)/10万。

**【临床表现】**

1.幼儿型(1～4岁)多见，男多于女。1～2岁发育正常，后出现双下肢无力、步态异常、痉挛和易 跌倒，伴语言障碍及智能减退。病初腱反射活跃，但周围神经受累时腱反射减弱或消失。可有视力减 退、视神经萎缩、斜视、眼震、上肢意向性震颤和吞咽困难等。

2.少数为少年型，成人型极少。常以精神障碍、行为异常、记忆力减退为首发症状。晚期出现构 音障碍、四肢活动不灵活、锥体束征、痫性发作、共济失调、眼肌麻痹、周围神经病等。晚期可见视乳头 苍白萎缩，个别病例偶见视网膜樱桃红点。

3. 尿液芳基硫酸酯酶A 明显缺乏，活性消失，硫脑苷脂阳性支持本病诊断。头部CT 可见脑白质 或脑室旁对称的不规则低密度区，无占位效应，不强化。 MRI 呈T,低信号、T₂ 高信号。

**【诊断】**

婴幼儿出现进行性运动障碍、视力减退和精神异常，CT 或 MRI 证实两侧半球对称性白质病灶，尿 芳基硫酸酯酶A 活性消失，即可临床诊断。

**【治疗】**

目前本病无有效疗法，仍以支持和对症治疗为主。基因疗法用腺病毒等载体将芳基硫酸酯酶 A 基因转染患者骨髓，但尚处于探索阶段。由于维生素A 是合成硫苷脂的辅酶，患儿应避免或限制摄入 富含维生素 A 的食物。

**【预后】**

本病预后差。婴幼患儿发病后1~3年常因四肢瘫而卧床不起，伴严重语言和认知障碍，可存活 数年。成人病例进展相对缓慢，存活时间较长。

**二、** **肾上腺脑白质营养不良**

肾上腺脑白质营养不良(adrenoleukodystrophy,ALD)是一种脂质代谢障碍病。呈X 性连锁隐性遗 传，基因定位在Xq28。 由于体内过氧化物酶缺乏、长链脂肪酸(C23～C30) 代谢障碍，脂肪酸在体内 尤其脑和肾上腺皮质沉积，导致脑白质脱髓鞘和肾上腺皮质病变。

**【病理】**

枕叶、顶叶及颞叶白质可见对称的大片状脱髓鞘病灶，可累及脑干、视神经，偶累及脊髓，周围神 经不受损。本病血管周围炎性细胞浸润位于脱髓鞘病灶中央，是区别于多发性硬化的病理特点，并有 肾上腺皮质萎缩、睾丸间质纤维化和输精管萎缩等。脑内和肾上腺中含大量长链脂肪酸。

**【临床表现】**

1.本病多在儿童期(5~14岁)发病，通常均为男孩，可有家族史。脑部损害或肾上腺皮质功能不 全均可为首发症状，病程缓慢进展。

2.神经系统早期症状常表现学龄儿童成绩退步，个性改变，易哭、傻笑等情感障碍，步态不稳和 上肢意向性震颤等；晚期出现偏瘫或四肢瘫、假性延髓麻痹、皮质盲和耳聋等；重症病例可见痴呆、癫 痫发作和去大脑强直等。

3. 肾上腺皮质功能不足表现，如色素沉着，肤色变黑，口周及口腔黏膜、乳晕、肘和膝关节、会阴 和阴囊等处明显。血清皮质类固醇水平、尿17-羟类固醇下降。

4. CT或 MRI 所见酷似其他脑白质营养不良，CT 可见两侧脑室三角区周围白质大片对称的低密 度区，有增强效应。 MRI 多显示两侧大脑白质、胼胝体、皮质脊髓束、视束等对称性异常，无占位效应， 边缘可增强，双侧脑室后部白质病变为主，呈蝶样分布，小脑、脑干白质也可受累。

**【诊断】**

**男孩出现步态不稳、行为异常、偏瘫、皮质盲、耳聋等，缓慢进行性加重，应考虑本病可能，如伴肾**



第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病 **325**

上腺皮质功能减退表现如肤色变黑，ACTH 试验异常可临床诊断。血清或皮肤培养成纤维细胞中长 链脂肪酸浓度高于正常具有诊断价值。

临床上本病须注意与其他类型脑白质营养不良和Schilder病等鉴别。

**【治疗】**

1.肾上腺皮质激素替代治疗可能延长生命，减少色素沉着，偶可部分缓解神经系统症状，但通常 不能阻止髓鞘破坏。

2.食用富含不饱和脂肪酸饮食，避免食用含长链脂肪酸食物。65%的患者服用Lorenzo油(三芥 酸甘油酯与三酸甘油酯按4:1混合)1年后，血浆长链脂肪酸水平显著下降或正常，但不能改变已发生 的神经系统症状。

**【预后】**

本病预后差， 一般在出现神经症状后1～3年死亡。

**第六节** **脑桥中央髓鞘溶解症**

脑桥中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis,CPM)是一种少见的可致死性的中枢神经系统 脱髓鞘疾病，以脑桥基底部对称性脱髓鞘为病理特征。患者通常有严重的营养不良、电解质紊乱等基 础疾病。

**【病因及病理】**

本病的病因及发病机制尚未完全阐明，但临床发现绝大多数患者存在酒精中毒晚期或Wernicke 脑病、慢性肾衰竭透析治疗后、肝功能衰竭或肝移植后、进展性淋巴瘤、癌症晚期和严重烧伤等基础疾 病，以及各种原因所致的恶病质、营养不良、严重感染及败血症、脱水及电解质紊乱、急性出血性胰腺 炎等。 一般认为，CPM 的病理生理机制与脑内渗透压平衡失调有关，推测低钠血症时脑组织处于低 渗状态，快速补充高渗盐水可使血浆渗透压迅速升高而导致脑组织脱水和血脑屏障破坏，有害物质迅 速透过血脑屏障而导致髓鞘脱失。

显微镜下，本病的特征性病理改变为脑桥基底部呈对称性分布的神经纤维髓鞘完全溶解脱失，而 轴突及桥核神经细胞相对完好，可见吞噬细胞和星形细胞反应，但无少突胶质细胞反应和炎症现象。 病灶边界清楚，直径可为数毫米或占据整个脑桥基底部，也可累及被盖部。当病变累及脑桥外的其他 部位如内囊、胼胝体、丘脑、基底神经节等部位时称脑桥外髓鞘溶解(extrapontine myelinolysis,EPM)。

**【临床表现】**

1.本病病例均为散发，男女皆可发病，可发生于任何年龄，儿童病例也不少见，特别是在严重烧 伤的患儿。本病的显著特点是，患者常为慢性酒精中毒晚期或常伴严重威胁生命的疾病，其临床表现 常被其他症状所掩盖，故易误诊漏诊。

2. 患者常在原发疾病基础上突然发生脑桥基底部中线附近的皮质脊髓束、皮质延髓束、上行网 状激活系统等受累的症状，出现假性球麻痹、中枢性四肢瘫和不同程度的意识障碍等典型临床表现。 患者首发症状经常为声音嘶哑和发音困难，有些患者可见眼球震颤以及眼球协同运动受限或眼球凝 视障碍等，严重的患者可出现缄默症和四肢瘫，通常上肢症状重于下肢，而感觉和理解能力相对完整， 可通过眼球活动示意，表现为假性昏迷和完全或不完全闭锁综合征(locked-in syndrome)。 病灶若波 及中脑，则出现瞳孔对光反应消失、眼球运动障碍等。

**【辅助检查】**

**1.** **神经影像** CT 有时可显示脑桥中央和脑桥外侧对称性低密度病灶，但检出率很低，常为阴 性。MRI 是目前最有效的辅助检查手段，可显著提高CPM 的生前诊断率。

CPM 头颅MRI 扫描显示脑桥基底部呈现长T₁、长T₂ 异常信号，有时呈特征性的蝙蝠翅样，无明显 占位效应，增强扫描强化不明显(图13-10)。MRI 往往在临床表现1～2周后才显示病变，因此最初的



326 第十三章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

MRI 正常并不能排除髓鞘溶解症。 EPM 则对称性累及基底

节、丘脑及小脑皮质下等部位，在FLAIR 加权中异常信号更

为清楚。弥散加权像(diffusion weighted imagine,DWI)对早

期的脱髓鞘病变更为敏感。

2. 脑干听觉诱发电位(BAEP) 也可发现脑桥被盖部病

变，但不能确定病灶范围，可表现为 I～V 波间潜伏期的异

常延长。

3. 脑电图检查可见弥漫性低波幅慢波，且与意识状态

有关，无特征性。

4.18-荧光脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层成像

(PET) 显示脑桥病灶区早期高代谢，晚期低代谢改变。

5. 血离子化验常可发现低钠血症。

**【诊断及鉴别诊断】**

1. 诊断 慢性酒精中毒、严重全身性疾病和低钠血症 图13-10 CPM 的 MRI表现

纠正过快(24小时纠正幅度>15mmol/L,48小时>18mmol/L 脑MRI 扫描FLAIR像可见脑桥基底部

易出现CPM) 的患者突然出现皮质脊髓束和皮质脑干束受 性，病灶，呈对称分布高

损症状，如突发四肢弛缓性瘫、假性延髓麻痹，数日内迅速

进展为完全性或不完全性闭锁综合征，应高度怀疑CPM 的可能。有的CPM 患者的临床表现可能被 代谢性疾病出现的昏迷所掩盖。 MRI 有助于明确诊断。

**2.** **鉴别诊断** 本病应与脑桥基底部梗死、肿瘤和多发性硬化等鉴别。 MRI显示 CPM 无显著占位 效应，病灶对称，不符合血管分布特征，随病情好转可恢复正常。

**【治疗】**

目前 CPM 仍以对症支持治疗为主，积极处理原发病。

临床上在纠正低钠血症时应注意缓慢进行，不要用高渗盐水，升高血钠的幅度不得超过每小时 1mmol/L,24小时升高不得超过10mmol/L。 急性期可用呋塞米等利尿药，以及给予甘露醇等脱水剂 控制和治疗脑水肿。慢性酒精中毒患者应戒酒并给予维生素B₁,如有营养不良可适当补充营养，如 有感染可应用抗生素，全身衰竭的患者应给予静脉补液及能量支持疗法，如患者有严重贫血可酌情给 予输血或红细胞。早期应用大剂量糖皮质激素冲击疗法可能有利于抑制本病的进展，也可试用高压 氧、血浆置换及免疫球蛋白静脉滴注等，但疗效有待于进一步观察和评价。

**【预后】**

CPM 的预后与临床表现严重程度、原发病及影像学表现均无关。多数CPM 患者预后极差，病情 进展可出现癫痫发作、昏迷，死亡率极高，多于发病后数日或数周内死亡。少数存活者遗留痉挛性四 肢瘫等严重神经功能障碍，也有完全康复的患者。

(楚 兰)

 **思** **考** **题**

1. 中枢神经系统脱髓鞘疾病的分类有哪些?临床孤立综合征是什么?

2. 多发性硬化依据病程怎样进行临床分型?分型的意义何在?

3. 多发性硬化的临床表现有哪些特点?

4.2010年修订的McDonald多发性硬化诊断标准中，证实时间多发性和空间多发性的证据分别 是什么?

6笔记 6.Wingerchuk(2006年)修订的视神经脊髓炎诊断标准和IPND(2015 年)制定的视神经脊髓炎谱

5.复发缓解型多发性硬化如何治疗?

系疾病的诊断标准各是什么?

7. 视神经脊髓炎如何治疗?

8. 急性播散性脑脊髓炎的临床表现有哪些特点?

9. 肾上腺脑白质营养不良的临床表现有哪些特点?

10. 哪些情况下容易发生脑桥中央髓鞘溶解症?



**参** **考** **文** **献**

第十三章

中枢神经系统脱髓鞘疾病

**327**



[1]中华医学会神经病学分会神经免疫学组，中国免疫学会神经免疫分会.中国多发性硬化诊断和治疗专家共 识.中华神经科杂志，2010,43:516-521.

[2]吴卫平.视神经脊髓炎与多发性硬化的早期鉴别.中国神经免疫学和神经病学杂志，2011,18:232-235. [3]戚晓昆.中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病的新分类.中华神经科杂志，2008,41:73-75.

[4]王维治.神经系统脱髓鞘疾病.北京：人民卫生出版社，2011.

[5] Poser CM,Paty DW,Scheinberg L,et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis:guidelines for research proto- cols.Ann Neurol,1983,13:227-231.

[6] Polman CH,Reingold SC,Banwell B,et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2010 revisions to the McDonald criteria.Ann Neurol,2011,69:292-302.

[7] Weinstock-Guttman B.An update on new and emerging therapies for relapsing-remiting multiple sclerosis. Am J Manag Care,2013,19(17 Suppl):s343-8354.

[8] Wingerchuk DM,Lennon VA,Pittock SJ,et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica.Neurology,2006,

66:1485-1489.

[9]中国免疫学会神经免疫分会，中华医学会神经病学分会神经免疫学组，中国医师协会神经内科分会神经免 疫专业委员会.中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南.中国神经免疫学和神经病学杂志，2016,23:

155-166.

[10] Wingerchuk DM,Banwell B,Bennett JL,et al.International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders.Neurology,2015,85(2):177- 189.

[11]Sato D,Callegaro D,Lana-Peixoto MA,et al. Treatment of neuromyelitis optica:an evidence based review. ArqNeu- ropsiquiatr,2012,70:59-66.

[12] Carroll WM, Fujihara K. Neuromyelitis optica.Curr Treat Options Neurol,2010,12:244-255.

[13] Hara T.Acute disseminated encephalomyelitis(ADEM):its diagnostic criteria and therapy. NihonRinsho,2013,

71:887-892.

[14]陈柳静.脑桥中央和脑桥外髓鞘溶解症的临床与影像学特征.中国神经精神疾病杂志，2011,37:498-500. [15]唐鹤飞.渗透性髓鞘溶解症的影像学特征及非典型表现.中国实用神经疾病杂志，2014,17:115-116.

[16]李子艳.脑桥中央髓鞘溶解症的研究进展.中国当代药，2011,18:8-9.







**第十四章** **运动障碍性疾病**

**概** **述**

运动障碍性疾病(movement disorders),以往称为锥体外系疾病(extrapyramidal diseases),是一组 以随意运动迟缓、不自主运动、肌张力异常、姿势步态障碍等运动症状为主要表现的神经系统疾病，大 多与基底核病变有关。

基底核是大脑皮质下一组灰质核团，由尾状核、壳核、苍白球、丘脑底核和黑质组成。在人、猴等 高等动物，基底核对运动功能的调节主要通过大脑皮质-基底核-丘脑-大脑皮质环路间的联系而实现。

在这一环路中，尾状核、壳核接受大脑感觉运动皮质的投射纤维(即传入纤维),其传出纤维经直 接通路和间接通路抵达基底核传出纤维的发出单位一内侧苍白球/黑质网状部。直接通路是指新纹 状体→ 内侧苍白球/黑质网状部，间接通路是指新纹状体→外侧苍白球→丘脑底核→ 内侧苍白球/黑 质网状部。基底核传出纤维主要投射到丘脑(腹外侧核、腹前核),再由此返回到大脑感觉运动皮质， 对皮质的运动功能进行调节(参见第二章第一节)。尾状核、壳核还接受黑质致密部发出的多巴胺能 纤维的投射，此通路对基底核输出具有重要调节作用。

基底核病变常导致大脑皮质-基底核-丘脑-大脑皮质环路活动异常。例如，黑质-纹状体多巴胺能 通路病变将导致基底核输出增加，皮质运动功能受到过度抑制，导致以强直-少动为主要表现的帕金 森综合征；纹状体、丘脑底核病变可导致基底核输出减少，皮质运动功能受到过度易化，导致以不自主 运动为主要表现的舞蹈症、投掷症。在帕金森病的外科治疗上，损毁一侧丘脑底核或内侧苍白球，或 施加高频电刺激作用于这两个核团，均可使帕金森病的对侧症状获得缓解，可能是纠正了基底核异常 输出所致。

帕金森病的主要病理改变是黑质-纹状体多巴胺能通路变性。以亨廷顿病为代表的各种舞蹈症

**的主要病变部位在纹状体，投掷症的病变部位在丘脑底核。但某些以运动障碍为主要表现的疾病，其** **病变部位尚未明确，如特发性震颤、肌张力障碍等。**

基底核病变所表现的姿势与运动异常被称作锥体外系症状，大致可分为三类，即肌张力异常(过 高或过低)、运动迟缓、异常不自主运动(震颤、舞蹈症、投掷症、手足徐动症、肌张力障碍)。 一般没有 瘫痪，感觉及共济运动也不受累。根据临床特点，运动障碍性疾病一般可分为肌张力增高-运动减少 和肌张力降低-运动过多两大综合征，前者代表性疾病为帕金森病，后者代表性疾病为亨廷顿病。

运动障碍性疾病具有明显的运动行为症状，症状诊断大多不难。例如， 一个面部表情缺乏、动作 缓慢、慌张步态、静止性震颤的患者便会想到帕金森病；扭转痉挛和其他肌张力障碍所表现的广泛性 或局限性姿势异常会使人过目难忘；舞蹈手足徐动症所表现的稀奇古怪的面部表情、手及头部不停地 扭动、姿势变幻莫测，还有偏侧投掷症患者的粗大快速的投掷样动作均有显著特点。运动障碍性疾病 早期或症状不典型的患者有时诊断并不容易。病因诊断须依靠详细询问病史、体检和选择恰当的辅 助检查。

**第一节** **帕** **金** **森** **病**

帕金森病(Parkinson disease,PD),又名震颤麻痹(paralysis agitans),是一种常见于中老年的神经



第十四章 运动障碍性疾病 **329**

系统变性疾病，临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。由英国医师詹 姆士 · 帕金森(James Parkinson)于1817年首先报道并系统描述。我国65岁以上人群患病率为1700/ 10万，与欧美国家相似，患病率随年龄增加而升高，男性稍高于女性。

**【病因及发病机制】**

主要病理改变为黑质多巴胺(DA) 能神经元变性死亡，但为何会引起黑质多巴胺能神经元变性死 亡尚未完全明了。

**1.** **环境因素** 20世纪80年代初发现一种嗜神经毒1- 甲基4-苯基1,2,3,6- 四氢吡啶(MPTP) 在 人和灵长类均可诱发典型的帕金森综合征，其临床、病理、生化及对多巴替代治疗的敏感性等特点均 与人类帕金森病甚为相似。 MPTP 在脑内经单胺氧化酶B(MAO-B) 催化转变为强毒性的1- 甲基-4-苯 基-吡啶离子(MPP\*), 后者被多巴胺转运体(DAT) 选择性地摄入黑质多巴胺能神经元内，抑制线粒体 呼吸链复合物 I 活性，使ATP 生成减少，并促进自由基产生和氧化应激反应，导致多巴胺能神经元变 性、丢失。 MPTP 在化学结构上与某些杀虫剂和除草剂相似，有学者认为环境中与该神经毒结构类似 的化学物质可能是帕金森病的病因之一，并且通过类似的机制造成多巴胺能神经元变性死亡。机体 内的物质包括多巴胺代谢也会产生某些氧自由基，而体内的抗氧化功能(如还原型谷胱甘肽、谷胱甘 肽过氧化物酶等)可以有效地清除这些氧自由基等有害物质。可是在帕金森病患者的黑质中存在复 合物 I 活性和还原型谷胱甘肽含量明显降低，以及氧化应激增强，提示抗氧化功能障碍及氧化应激可 能与帕金森病的发病和病情进展有关。

2. 遗传因素 20世纪90年代后期发现在意大利、希腊和德国的个别家族性帕金森病患者存在 α-突触核蛋白(α-synuclein)基因突变，呈常染色体显性遗传，其表达产物是路易小体的主要成分。到 目前至少发现有23个单基因(Park1～23) 与家族性帕金森病连锁的基因位点，其中6个致病基因已 被克隆，即α-synuclein(Park1,4q22.1)、Parkin(Park 2,6q26)、UCH-L1(Park 5,4p13)、PINK1(Park 6,

1p36.12)、DJ-1(Park 7,1p36.23)和 LRRK2(Park 8,12p12)基因。α-synuclein和 LRRK2 基因突变呈

常染色体显性遗传，Parkin、PINK1、DJ-1 基因突变呈常染色体隐性遗传。 UCH-L1 基因突变最早报道 于一个德国家庭的2名同胞兄妹，其遗传模式可能是常染色体显性遗传。绝大多数上述基因突变未 在散发性病例中发现，只有 LRRK2 基因突变见于少数(1.5%～6. 1%)散发性帕金森病。迄今已经发 现许多基因易感性可能是帕金森病发病的易感因素。目前认为约10%的患者有家族史，绝大多数患 者为散发性。

3. 神经系统老化 帕金森病主要发生于中老年人，40岁以前发病少见，提示神经系统老化与发 病有关。有资料显示30岁以后，随年龄增长，黑质多巴胺能神经元始呈退行性变，多巴胺能神经元渐 进性减少。尽管如此，但其程度并不足以导致发病，老年人群中患病者也只是少数，所以神经系统老 化只是帕金森病的促发因素。

**4.** **多因素交互作用** 目前认为帕金森病并非单因素所致，而是多因素交互作用下发病。除基因突 变导致少数患者发病外，基因易感性可使患病概率增加，但并不一定发病，只有在环境因素、神经系统老 化等因素的共同作用下，通过氧化应激、线粒体功能紊乱、蛋白酶体功能障碍、炎性和(或)免疫反应、钙 稳态失衡、兴奋性毒性、细胞凋亡等机制导致黑质多巴胺能神经元大量变性、丢失，才会导致发病。

**【病理】**

**1.** **基本病变** 主要有两大病理特征，其一是黑质致密区多巴胺能神经元及其他含色素的神经元 大量变性丢失，出现临床症状时丢失至少达50%以上。其他部位含色素的神经元，如蓝斑、脑干的中 缝核、迷走神经背核等也有较明显的丢失。其二是在残留的神经元胞质内出现嗜酸性包涵体，即路易 小体(Lewy bodies),由细胞质蛋白质所组成的玻璃样团块，其中央有致密的核心，周围有细丝状晕圈。 α-突触核蛋白、泛素、热休克蛋白是形成路易小体的重要成分，阐明这些重要成分的改变在帕金森病 发病机制中的作用已成为目前的研究热点。近年来 Braak 提出了帕金森病发病的六个病理阶段，认 为病理改变并非由中脑黑质开始，而是始于延髓X、X 运动神经背核、前嗅核等结构，随疾病进展，逐

330



第十四章 运动障碍性疾病

渐累及脑桥 → 中脑 →新皮质。近来的研究提示可能是始于肠腔，故提出脑肠学说，甚至基于α-突触 核蛋白在外周多部位(包括胃窦部、结肠、下颌下腺、周围神经等)异常聚积而提出帕金森病可能是一 全身性疾病。这对于进一步深刻认识帕金森病的早期病理改变，了解其发病特征，寻找到该病的早期 生物标志物，实现对疾病的早期预警和早期诊断及有效的神经保护治疗具有重要的意义。

2. 生化改变 黑质多巴胺能神经元通过黑质-纹状体通路将多巴胺输送到纹状体，参与基底核 的运动调节。由于帕金森病患者的黑质多巴胺能神经元显著变性丢失，黑质-纹状体多巴胺能通路变 性，纹状体多巴胺递质水平显著降低，降至70%～80%以上时则出现临床症状。多巴胺递质降低的程 度与患者的症状严重度呈正相关。

纹状体中多巴胺与乙酰胆碱(ACh) 两大递质系统的功能相互拮抗，两者之间的平衡对基底核运动 功能起着重要调节作用。纹状体多巴胺水平显著降低，造成乙酰胆碱系统功能相对亢进。这种递质失 衡及皮质-基底核-丘脑-皮质环路活动紊乱和肌张力增高、动作减少等运动症状的产生密切有关。中脑- 边缘系统和中脑-皮质系统的多巴胺水平的显著降低是智能减退、情感障碍等高级神经活动异常的生化 基础。多巴替代治疗药物和抗胆碱能药物对帕金森病的治疗原理正是基于纠正这种递质失衡。

**【临床表现】**

发病年龄平均约55岁，多见于60岁以后，40岁以前相对少见。男性略多于女性。隐匿起病，缓 慢进展。

**1.** **运动症状** **(motor** **symptoms)** 常始于一侧上肢，逐渐累及同侧下肢，再波及对侧上肢及下

肢，呈“N”型进展。

(1)静止性震颤(static tremor):常为首发症状，多始于一侧上肢远端，静止位时出现或明显，随意 运动时减轻或停止，紧张或激动时加剧，入睡后消失四。典型表现是拇指与示指呈“搓丸样”(pill- rolling)动作，频率为4～6Hz。 令患者一侧肢体运动如握拳或松拳，可使另一侧肢体震颤更明显，该试 验有助于发现早期轻微震颤。少数患者可不出现震颤，部分患者可合并轻度姿势性震颤(postural tremor)。

(2)肌强直(rigidity):被动运动关节时阻力增高，且呈一致性，类似弯曲软铅管的感觉，故称“铅 管样强直”(lead-pipe rigidity);在有静止性震颤的患者中可感到在均匀的阻力中出现断续停顿，如同 转动齿轮，称为“齿轮样强直”(cogwheel rigidity)。 颈部躯干、四肢、肌强直可使患者出现特殊的屈曲 体姿，表现为头部前倾，躯干俯屈，肘关节屈曲，腕关节伸直，前臂内收，髋及膝关节略为弯曲。

(3)运动迟缓(bradykinesia):随意运动减少，动作缓慢、笨拙。早期以手指精细动作如解或扣纽 扣、系鞋带等动作缓慢，逐渐发展成全面性随意运动减少、迟钝，晚期因合并肌张力增高，导致起床、翻 身均有困难。体检见面容呆板，双眼凝视，瞬目减少，酷似“面具脸”(masked face);口、咽、腭肌运动徐 缓时，表现语速变慢，语音低调；书写字体越写越小，呈现“小字征”(micrographia);做快速重复性动作 如拇、示指对指时表现运动速度缓慢和幅度减小四。

(4)姿势步态障碍(postural instability):在疾病早期，表现为走路时患侧上肢摆臂幅度减小或消 失，下肢拖曳。随病情进展，步伐逐渐变小变慢，启动、转弯时步态障碍尤为明显，自坐位、卧位起立时 困难。有时行走中全身僵住，不能动弹，称为“冻结(freezing)”现象。有时迈步后，以极小的步伐越走 越快，不能及时止步，称为前冲步态(propulsion)或慌张步态(festination)@。

2. 非运动症状 (non-motor symptoms) 也是十分常见和重要的临床症状，可以早于或伴随

运动症状而发生。

(1)感觉障碍：疾病早期即可出现嗅觉减退(hyposmia)或睡眠障碍，尤其是快速眼动期睡眠行为 异常(rapid eye movement sleep behavior disorder,RBD)。 中、晚期常有肢体麻木、疼痛。有些患者可伴 有不安腿综合征(restless leg syndrome,RLS)。

(2)自主神经功能障碍：临床常见，如便秘、多汗、溢脂性皮炎(油脂面)等。吞咽活动减少可导致 流涎。疾病后期也可出现性功能减退、排尿障碍或体位性低血压。



第十四章 运动障碍性疾病 **331**

(3)精神和认知障碍：近半数患者伴有抑郁，并常伴有焦虑。约15%～30%的患者在疾病晚期发 生认知障碍乃至痴呆，以及幻觉，其中视幻觉多见。

**【辅助检查】**

**1.** **血、唾液、脑脊液** 常规检查均无异常。在少数患者中可以发现血DNA基因突变；可以发现 脑脊液和唾液中α-突触核蛋白、DJ-1蛋白含量有改变。

**2.** **嗅棒及经颅超声** 嗅觉测试可发现早期患者的嗅觉减退；经颅超声(transcranial sonography, TCS) 可通过耳前的听骨窗探测黑质回声，可以发现绝大多数PD 患者的黑质回声异常增强(单侧回声 面积>20mm²) (图14-1);心脏间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine,MIBC)闪烁照相术可显示心脏交感 神经元的功能，研究提示早期PD 患者的总MIBG 摄取量减少。

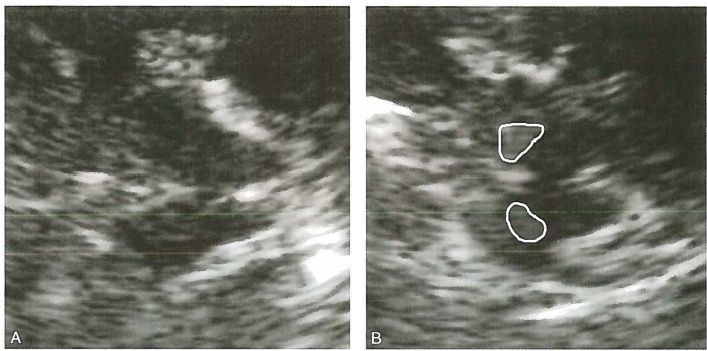


图14-1 颅脑超声

A 为正常人；B 为PD 患者

**3.** **分子影像** 结构影像如CT、MRI 检查无特征性改变；分子影像PET 或 SPECT检查在疾病早期 甚至亚临床期即能显示异常，有较高的诊断价值。其中以²I- β-CIT、"C-CFT、"mTc-TRODAT-1作示踪 剂行多巴胺转运体(DAT) 功能显像可显示显著降低(图14-2),以⁸ F-多巴作示踪剂行多巴摄取PET 显像可显示多巴胺递质合成减少；以¹I-IBZM 作示踪剂行D₂ 多巴胺受体功能显像其活性在早期呈失 神经超敏，后期低敏。

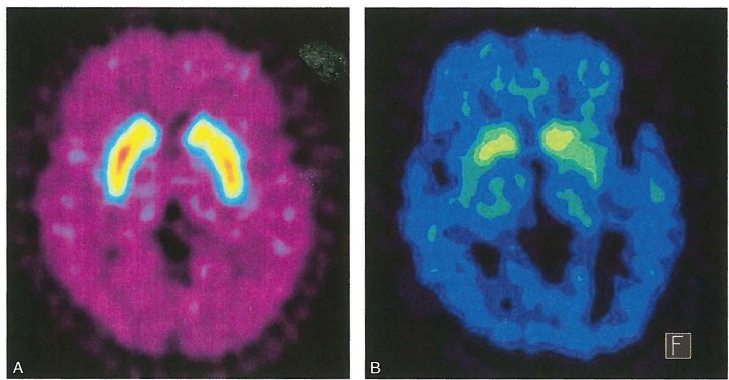


图14-2 \*C-CFT 核素显像

A 为正常人；B 为中晚期PD 患者

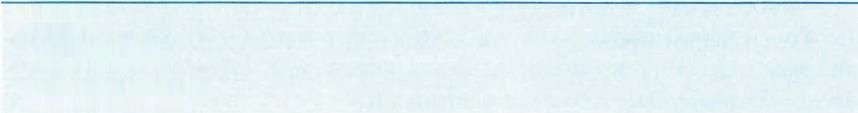
**332** 第十四章 运动障碍性疾病

4. 病理 外周组织，如胃窦部和结肠黏膜、下颌下腺、周围神经等部位可以检见α-突触核蛋白异 常聚积。

**【分类、诊断及鉴别诊断】**

**(一)分类(表14-1)**

**表14-1** **帕金森病与帕金森综合征分类**



1.原发性

原发性帕金森病

少年型帕金森综合征

2.继发性(后天性、症状性)帕金森综合征

感染：脑炎后、慢病毒感染

药物：神经安定剂(吩噻嗪类及丁酰苯类)、利血平、甲氧氯普胺、α-甲基多巴、锂、氟桂嗪、桂利嗪

毒物：MPTP 及其结构类似的杀虫剂和除草剂、 一氧化碳、锰、汞、二硫化碳、甲醇、乙醇

血管性：多发性脑梗死、低血压性休克

外伤：拳击性脑病

其他：甲状旁腺功能异常、甲状腺功能减退、肝脑变性、脑瘤、正常颅压性脑积水



3.遗传变性性帕金森综合征

常染色体显性遗传路易小体病、享廷顿病、肝豆状核变性、泛酸激酶相关性神经变性病(PKAN)、 多系统萎缩- 小脑型(MSA-C)、脊髓小脑变性、家族性基底节钙化、家族性帕金森综合征伴周围神经病、神经棘红细胞增 多症

4.多系统变性(帕金森叠加综合征)

进行性核上性麻痹、多系统萎缩-帕金森症型(MSA-P)、帕金森综合征-痴呆-肌萎缩性侧索硬化复合征、皮质

基底节变性、阿尔茨海默病、偏侧萎缩-偏侧帕金森综合征



( 二 ) 诊 断

国际帕金森病及运动障碍学会及我国帕金森病及运动障碍学组和专委会制定了帕金森病临床诊 断标准(2016版)(表14-2)。

**表14-2** **中国帕金森病的诊断标准(2016版)**

|  |  |
| --- | --- |
| 诊断标准  (必备条件) | 1.运动迟缓：启动或在持续运动中肢体运动幅度减小或速度缓慢； 2.至少存在下列1项：肌强直或静止性震颤。 |

支持标准

(支持条件)



1.患者对多巴胺能药物的治疗具有明确且显著有效。在初始治疗期间，患者的功能 可恢复或接近正常水平。在没有明确记录的情况下，初始治疗的显著应答可定义为 以下两种情况：

a.药物剂量增加时症状显著改善，剂量减少时症状显著加重。以上改变可通过客观

评分(治疗后UPDRS-Ⅲ评分改善超过30%)或主观描述(由患者或看护者提供的可 靠而显著的病情改变);

b.存在明确且显著的「开/关期]症状波动，并在某种程度上包括可预测的剂末现象。

2.出现左旋多巴诱导的异动症；

3.临床体检观察到单个肢体的静止性震颤(既往或本次检查);

4.以下辅助检测阳性有助于特异性鉴别帕金森病与非典型性帕金森综合征：存在嗅

觉减退或丧失，或头颅超声显示黑质异常高回声(>20mm²),或心脏间碘苄胍 (MIBG)闪烁显像法显示心脏去交感神经支配。



第十四章 运动障碍性疾病 **333**

续表



1. 存在明确的小脑性共济失调，如小脑性步态、肢体共济失调、或者小脑性眼动异常 (持续的凝视诱发的眼震、巨大方波跳动、超节律扫视);

2. 出现向下的垂直性核上性凝视麻痹，或者向下的垂直性扫视选择性减慢；

3. 在发病后5年内，患者被诊断为高度怀疑的行为变异型额颞叶痴呆或原发性进行 性失语；

4.发病3年后仍局限于下肢的帕金森样症状；

5. 多巴胺受体阻滞剂或多巴胺耗竭剂治疗诱导的帕金森综合征，其剂量和时程与药 物性帕金森综合征相一致；

6.尽管病情为中等严重程度(即根据MDS-UPDRS, 评定肌强直或运动迟缓的计分大 于2分),但患者对高剂量(不少于600mg/d)左旋多巴治疗缺乏显著的治疗应答；

7.存在明确的皮质复合感觉丧失(如在主要感觉器官完整的情况下出现皮肤书写觉 和实体辨别觉损害),以及存在明确的肢体观念运动性失用或进行性失语；

8.分子神经影像学检查突触前多巴胺能系统功能正常；

9.存在明确可导致帕金森综合征或疑似与患者症状相关的其他疾病，或者基于全面 诊断评估，由专业评估医师判断其可能为其他综合征，而非帕金森病。

排除标准

(不应存在下列情况)

1.发病后5年内出现快速进展的步态障碍，以至于需要经常使用轮椅；

警示征象

(支持判断其他疾病)

2. 运动症状或体征在发病后5年内或5年以上完全不进展，除非这种病情的稳定是 与治疗相关；

3.发病后5年内出现球部功能障碍，表现为严重的发音困难、构音障碍或吞咽困难 (需进食较软的食物，或通过鼻胃管、胃造瘘进食);

4.发病后5年内出现吸气性呼吸功能障碍，即在白天或夜间出现吸气性喘鸣或者频 繁的吸气性叹息；

5.发病后5年内出现严重的自主神经功能障碍，包括：

a.体位性低血压，即在站起后3分钟内，收缩压下降至少30mmHg 或舒张压下降至 少20mmHg, 并排除脱水、药物或其他可能解释自主神经功能障碍的疾病；

b.发病后5年内出现严重的尿潴留或尿失禁(不包括女性长期存在的低容量压力性 尿失禁),且不是简单的功能性尿失禁(如不能及时如厕)。对于男性患者来说，尿潴

留必须不是由于前列腺疾病引起的，且伴发勃起障碍。

6.发病后3年内由于平衡障碍导致反复(>1次/年)跌倒；

7.发病后10年内出现不成比例的颈部前倾或手足挛缩；

8.发病后5年内不出现任何一种常见的非运动症状，包括嗅觉减退，睡眠障碍(睡眠 维持性失眠、日间过度嗜睡、快动眼期睡眠行为障碍),自主神经功能障碍(便秘、日

间尿急、症状性体位性低血压),精神障碍(抑郁、焦虑、幻觉);

9.出现其他原因不能解释的锥体束征；

10.起病或病程中表现为双侧对称性的帕金森综合征症状，没有任何侧别优势，且客

观 体 检 亦 未 观 察 到 明 显 的 侧 别 性

1. 临床确诊的帕金森病需要具备 ①不存在绝对排除标准；②至少存在两条支持性标准；③没 有警示征象。

2. 临床很可能的帕金森病需要具备 ①不符合绝对排除标准；②如果出现警示征象则需要 通过支持性标准来抵消：如果出现1条警示征象，必须需要至少1条支持性标准抵消；如果出现 2条警示征象，必须需要至少2条支持性标准抵消；如果出现2条以上警示征象，则诊断不能 成立。

**(三)鉴别诊断**

本病需与其他原因引起的帕金森综合征鉴别(表14-1)。

**1.** **继发性帕金森综合征** 共同特点是有明确病因可寻，如感染、药物、中毒、脑动脉硬化、外伤 等，相关病史是鉴别诊断的关键。继发于甲型脑炎后的帕金森综合征，目前已罕见。多种药物均可引 起药物性帕金森综合征， 一般是可逆的。拳击手中偶见头部外伤引起的帕金森综合征。老年人基底

334



第十四章运动障碍性疾病

核区多发性腔隙性梗死可引起血管性帕金森综合征，患者有高血压、动脉硬化及卒中史，步态障碍较 明显，震颤少见，常伴锥体束征。

**2.** **伴发于其他神经变性疾病的帕金森综合征** 不少神经变性疾病具有帕金森综合征表现。这 些神经变性疾病各有其特点，有些有遗传性，有些为散发性，除程度不一的帕金森样表现外，还有其他 征象，如不自主运动、垂直性眼球凝视障碍(进行性核上性麻痹)、小脑性共济失调(MSA-C)、 早期出 现且严重的痴呆和视幻觉(路易体痴呆)、角膜色素环阳性(肝豆状核变性)、皮质复合感觉缺失和锥 体束征(皮质基底核变性)等。另外，这些疾病所伴发的帕金森症状，常以强直、少动为主，震颤少见， 一般以双侧起病(除皮质基底核变性外),对左旋多巴治疗不敏感。

**3.** **其他** PD 早期患者尚需鉴别下列疾病：临床较常见的原发性震颤，1/3有家族史，各年龄段均 可发病，姿势性或动作性震颤为唯一表现，无肌强直和运动迟缓，饮酒或服用普萘洛尔后震颤可显著 减轻。抑郁症可伴有表情贫乏、言语单调、随意运动减少，但无肌强直和震颤，抗抑郁药治疗有效。早 期帕金森病症状限于一侧肢体，患者常主诉一侧肢体无力或不灵活，若无震颤，易误诊为脑血管病，仔 细体检易于鉴别。

**【治疗】**

世界不同国家已有多个帕金森病治疗指南，在参照国外治疗指南的基础上，结合我国的临床研究 和经验以及国情，我国帕金森病及运动障碍学组制定的中国帕金森病治疗指南如下。

**(一)治疗原则**

**1.** **综合治疗** 应对PD 的运动症状和非运动症状采取综合治疗，包括药物治疗、手术治疗、运动 疗法、心理疏导及照料护理。药物治疗作为首选，且是整个治疗过程中的主要治疗手段，手术治疗则 是药物治疗的一种有效补充手段。目前应用的治疗手段，无论药物或手术，只能改善症状，不能阻止 病情的发展，更无法治愈。因此，治疗不仅立足当前，而且需长期管理，以达到长期获益。

2.用药原则 以达到有效改善症状，提高工作能力和生活质量为目标。提倡早期诊断、早期治 疗，不仅可以更好地改善症状，而且可能达到延缓疾病的进展。坚持“剂量滴定”以避免产生药物急 性副作用，力求实现“尽可能以小剂量达到满意临床效果”的用药原则，可避免或降低运动并发症尤 其是异动症的发生率；治疗应遵循一般原则，也应强调个体化特点，不同患者的用药选择需要综合考 虑患者的疾病特点(是以震颤为主，还是以强直少动为主)和疾病严重度、有无认知障碍、发病年龄、 就业状况、有无共病、药物可能的副作用、患者的意愿、经济承受能力等因素。尽量避免、推迟或减少 药物的副作用和运动并发症。

**(二)早期PD** **治疗**

1. 疾病一旦发生将随时间推移而渐进性加重，疾病早期阶段较后期阶段进展快。目前的观点是 早期诊断、早期治疗。早期治疗可以采用非药物治疗(运动疗法等)和药物治疗。 一般开始多以单药 治疗，但也可小剂量两药(体现多靶点)联用，力求疗效最佳，维持时间更长，而运动并发症发生率 更低。

**2.首选药物原则**

(1)老年前(<65岁)患者，且不伴智能减退，可有如下选择：①非麦角类DR 激动剂；②MAO-B 抑 制剂，或加用维生素E;③ 金刚烷胺：若震颤明显而其他抗 PD 药物效果不佳则可选用抗胆碱能药； ④复方左旋多巴+儿茶酚-氧位-甲基转移酶(COMT)抑制剂，即达灵复(Stalevo);⑤ 复方左旋多巴： 一 般在①、②、③方案治疗效果不佳时加用。

首选药物并非完全按照以上顺序，需根据不同患者的情况，而选择不同方案。若顺应美国、欧洲 治疗指南应首选①方案，也可首选②方案，或可首选④方案；若由于经济原因不能承受高价格的药物， 则可首选③方案；若因特殊工作之需，力求显著改善运动症状，或出现认知功能减退，则可首选⑤或 ④方案，或可小剂量应用①、②或③方案时，同时小剂量合用⑤方案。

(2)老年(≥65岁)患者，或伴智能减退：首选复方左旋多巴，必要时可加用DR 激动剂、MAO-B

第十四章 运动障碍性疾病

抑制剂或COMT 抑制剂。苯海索尽可能不用，尤其老年男性患者，因有较多副作用，除非有严重震颤， 并明显影响患者的日常生活能力。

(3)治疗药物

1)抗胆碱能药：主要有苯海索(benzhexol),用法1～2mg,3次/日。此外有丙环定、甲磺酸苯扎托 品、东莨菪碱、环戊哌丙醇和比哌立登。主要适用于震颤明显且年轻患者，老年患者慎用，闭角型青光 眼及前列腺肥大患者禁用。主要副作用有口干、视物模糊、便秘、排尿困难，影响认知，严重者有幻觉、 妄想。

2)金刚烷胺(amantadine):用法50～100mg,2～3次/日，末次应在下午4时前服用。对少动、强 直、震颤均有改善作用，对改善异动症有帮助。副作用有下肢网状青斑、踝部水肿、不宁、意识模糊等。 肾功能不全、癫痫、严重胃溃疡、肝病患者慎用，哺乳期妇女禁用。

3)复方左旋多巴(苄丝肼左旋多巴、卡比多巴左旋多巴):是治疗本病最基本、最有效的药物，对 强直、少动、震颤等均有良好疗效。初始用量62.5～125mg,2～3 次/日，根据病情而渐增剂量至疗效 满意和不出现不良反应为止，餐前1小时或餐后1个半小时服药。以往主张尽可能推迟应用，因为早 应用会诱发异动症；现有证据提示早期应用小剂量(400mg/d 以内)并不增加异动症的产生。复方左 旋多巴有标准片、控释片、水溶片等不同剂型。①复方左旋多巴标准片：有美多芭(madopar)和卡左双 多巴控释片；②复方左旋多巴控释剂：有美多芭液体动力平衡系统(madopar-HBS)和卡左双多巴控释 片，特点是血药浓度比较稳定，且作用时间较长，有利于控制症状波动，减少每日的服药次数，但生物 利用度较低，起效缓慢，故将标准片转换为控释片时，每日首剂需提前服用，剂量应作相应增加；③弥 散型美多芭(madopar dispersible):特点是易在水中溶解，便于口服，吸收和起效快，且作用时间与标准 片相仿。适用于晨僵、餐后“关闭”状态、吞咽困难患者。

副作用有周围性和中枢性两类，前者为恶心、呕吐、低血压、心律失常(偶见);后者有症状波动、 异动症和精神症状等。活动性消化道溃疡者慎用，闭角型青光眼、精神病患者禁用。

4)DR 激动剂：目前大多推崇非麦角类DR 激动剂为首选药物，尤其用于早发型患者。因为这类 长半衰期制剂能避免对纹状体突触后膜DR 产生“脉冲”样刺激，可以减少或推迟运动并发症的发生。 激动剂均应从小剂量开始，渐增剂量至获得满意疗效而不出现副作用为止。副作用与复方左旋多巴 相似，不同之处是症状波动和异动症发生率低，而体位性低血压和精神症状发生率较高。 DR 激动剂 有两种类型，麦角类包括溴隐亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、α-二氢麦角隐亭(dihydroergo- cryptine)、卡麦角林(cabergoline)和麦角乙脲(lisuride);非麦角类包括普拉克索(pramipexole)、罗匹尼 罗(ropinirole)、吡贝地尔(piribedil)、罗替高汀(rotigotine)和阿扑吗啡(apomorphine)。 麦角类DR 激动 剂会导致心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化现已不主张使用，而非麦角类DR 激动剂没有该副作用。目 前国内上市的非麦角类DR 激动剂有：①吡贝地尔缓释片：初始剂量25mg,每日2次，第二周增至 50mg,每日2次，有效剂量150mg/d,分3次口服，最大不超过250mg/d。②普拉克索：有常释剂和缓释 剂。常释剂的用法：初始剂量0.125mg,每日3次，每周增加0.125mg,每日3次， 一般有效剂量0.5~ 0.75mg,每日3次，最大不超过4.5mg/d;缓释剂的用法：每日的剂量与常释剂相同，只需每日1次服 用。③罗匹尼罗：有常释剂和缓释剂，国内仅有缓释剂，起始剂量2mg,第2周开始剂量增至4mg,若不 能有效控制症状，则可渐增剂量，每次增加日剂量2mg,每次间隔一周或更长，直至达到8mg/d。 一般 有效剂量4～8mg/d,最大日剂量24mg。 国内上市的麦角类DR 激动剂有：①溴隐亭：0.625mg,每日1 次，每隔5天增加0.625mg,有效剂量3.75～15mg/d,分3次口服；②α-二氢麦角隐亭：2.5mg,每日2 次，每隔5天增加2.5mg,有效剂量30～50mg/d,分3次口服。

上述5种药物之间的剂量转换为：吡贝地尔：普拉克索：罗匹尼罗：溴隐亭：α-二氢麦角隐亭= 100:1:5:10:60。

5)MAO-B 抑制剂：其能阻止脑内多巴胺降解，增加多巴胺浓度。与复方左旋多巴合用可增强疗 效，改善症状波动，单用有轻度的症状改善作用。目前国内有司来吉兰(selegiline)和雷沙吉兰(rasagi-

**335**



**336**



第十四章 运动障碍性疾病

line)。司来吉兰的用法为2.5～5mg,每日2次，应早、中午服用，勿在傍晚或晚上应用，以免引起失 眠，或与维生素E2000IU 合用；雷沙吉兰的用法为1mg,每日1次，早晨服用；新剂型zydis selegiline (口腔黏膜崩解剂)的吸收、作用、安全性均好于司来吉兰标准片，用法为1.25～2.5mg/d,目前国内尚 未上市。胃溃疡者慎用，原则上禁与5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)合用。

6)COMT 抑制剂：恩他卡朋(entacapone)和托卡朋(tolcapone)通过抑制左旋多巴在外周的代谢， 使血浆左旋多巴浓度保持稳定，并能增加其进脑量。托卡朋还能阻止脑内多巴胺降解，使脑内多巴胺 浓度增加。 COMT 抑制剂与复方左旋多巴合用，可增强后者的疗效，改善症状波动。恩托卡朋每次 100～200mg,服用次数与复方左旋多巴次数相同，若每日服用复方左旋多巴次数较多，也可少于复方 左旋多巴次数，须与复方左旋多巴同服，单用无效。托卡朋每次100mg,每日3次，第一剂与复方左旋 多巴同服，此后间隔6小时服用，可以单用，每日最大剂量为600mg。 副作用有腹泻、头痛、多汗、口 干、转氨酶升高、腹痛、尿色变黄等。托卡朋有可能导致肝功能损害，须严密监测肝功能，尤其在用药 前3个月。

**(三)中晚期PD** **治疗**

中晚期PD、尤其是晚期PD 的临床表现极其复杂，其中有疾病本身的进展，也有药物副作用或运 动并发症的因素参与。对中晚期PD 患者的治疗， 一方面继续力求改善运动症状，另一方面需要妥善 处理一些运动并发症和非运动症状。

**1.** **运动并发症的治疗** 运动并发症(症状波动和异动症)是中晚期患者常见的症状，也是最棘手 的治疗难题。

(1)症状波动的治疗：症状波动(motor fluctuation)主要有两种形式：①疗效减退(wearing-off)或 剂末现象(end of dose deterioration):指每次用药的有效作用时间缩短，症状随血药浓度波动而发生波 动，可增加每日服药次数或增加每次服药剂量，或改用缓释剂，或加用雷沙吉兰或恩他卡朋(治疗剂末 现象的 A 级证据),也可加用DR 激动剂；②“开-关”现象(on-off phenomenon):指症状在突然缓解 (“开期”)与加重(“关期”)之间波动，“开期”常伴异动症，可应用长效 DR 激动剂，或微泵持续输注 左旋多巴甲酯或乙酯。

(2)异动症的治疗：异动症(abnormal involuntary movements,AIMs)又称为运动障碍(dyskinesia), 常表现为不自主的舞蹈样、肌张力障碍样动作，可累及头面部、四肢、躯干。主要有三种形式：①剂峰 异动症(peak-dose dyskinesia):常出现在血药浓度高峰期(用药1～2小时),与用药过量或多巴胺受体 超敏有关，可适当减少复方左旋多巴单次剂量(若此时运动症状有加重可加用DR 激动剂或COMT 抑 制剂),加用金刚烷胺或氯氮平，若在使用复方左旋多巴控释剂，则应换用常释剂，避免控释剂的累积 效应。②双相异动症(biphasic dyskinesia):发生于剂初和剂末，若在使用复方左旋多巴控释剂应换用 常释剂，最好换用水溶剂，可以有效缓解剂初异动症；加用长半衰期的 DR 激动剂或加用延长左旋多 巴血浆清除半衰期、增加曲线下面积(AUC) 的 COMT 抑制剂，可以缓解剂末异动症，也可能有助于改 善剂初异动症；微泵持续输注DR 激动剂或左旋多巴甲酯或乙酯更有效。③肌张力障碍(dystonia):表 现为足或小腿痛性肌痉挛，多发生于清晨服药之前，可在睡前服用复方左旋多巴控释剂或长效DR 激 动剂，或在起床前服用弥散型多巴丝肼或标准片；发生于“关”期或“开”期的肌张力障碍可适当增加 或减少复方左旋多巴用量。

(3)步态障碍的治疗：有些PD 患者会出现开步及转身困难(冻结步态),也是摔跤的最常见原 因，目前缺乏有效的治疗措施，MAO-B 抑制剂和金刚烷胺对少数患者可能有帮助。主动调整身体重 心、踏步走、大步走、听口令、听音乐或拍拍子行走或跨越物体(真实的或假想的)等可能有益。必要 时使用助行器甚至轮椅，做好防护。

**2.** **非运动症状的治疗**

(1)睡眠障碍：睡眠障碍主要包括失眠、快速眼动期睡眠行为异常(RBD)、 白天过度嗜睡(EDS)。 频繁觉醒可能使得震颤在浅睡眠期再次出现，或者夜间运动不能而导致翻身困难，或者夜尿增多。若



第十四章 运动障碍性疾病

**337**

与夜间PD 症状相关，加用左旋多巴控释剂、DR 激动剂或COMT 抑制剂会有效。若正在服用司来吉 兰或金刚烷胺，尤其在傍晚服用者，需纠正服药时间。有些患者则需用镇静安眠药。 EDS 可与PD 的 严重程度和认知功能减退有关，也与抗PD 药物DR 激动剂或左旋多巴应用有关。若在每次服药后出

**现嗜睡，则需减量有助于改善EDS,** **也可用控释剂代替常释剂，可能有助于避免或减轻服药后嗜睡。**

**(2)感觉障碍：主要有嗅觉减退、疼痛或麻木、不宁腿综合征(RLS)。** **其中嗅觉减退最常见，多发** **生在运动症状之前多年，尚无措施能够改善嗅觉障碍。疼痛或麻木在晚期患者也较多见，如果在抗** **PD** **药物治疗“开期”疼痛或麻木减轻或消失，“关期”复现，则提示由PD** **所致，可以调整治疗以延长**

“开期”;如果“开期”不能改善有可能由于其他疾病或原因引起，可以选择相应的治疗措施。对伴有 RLS 的 PD 患者，在入睡前2小时内选用DR 激动剂或复方左旋多巴等治疗有效。

(3)自主神经功能障碍：最常见有便秘，其次有泌尿障碍和体位性低血压等。对于便秘，增加饮 水量和高纤维含量的食物对大部分患者行之有效，停用抗胆碱能药，必要时应用通便药。有泌尿障碍 的患者需减少晚餐后的摄水量，也可试用奥昔布宁、莨菪碱等外周抗胆碱能药。体位性低血压患者应 适当增加盐和水的摄入量，睡眠时抬高头位，穿弹力裤，不宜快速改变体位，α-肾上腺素能激动剂米多 君治疗有效。

(4)精神障碍：精神症状表现形式多种多样，如生动的梦境、抑郁、焦虑、错觉、幻觉、欣快、轻躁 狂、精神错乱和意识模糊等。治疗原则是：若与抗PD 药物有关，则须依次逐减或停用抗胆碱能药、金 刚烷胺、司来吉兰或DR 激动剂，待症状明显缓解乃至消失为止。对经药物调整无效的严重幻觉、精 神错乱、意识模糊可加用非经典抗精神病药如氯氮平、喹硫平、奥氮平等。对于认知障碍和痴呆，可应 用胆碱酯酶抑制剂，如利斯的明(rivastigmine)、多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)或石杉碱 甲(huperzine A)。

**(四)手术及干细胞治疗**

早期药物治疗显效，而长期治疗疗效明显减退，同时出现异动症者可考虑手术治疗。需强调的是 手术仅是改善症状，而不能根治疾病，术后仍需应用药物治疗，但可减少剂量。手术须严格掌握适应 证，帕金森叠加综合征是手术的禁忌证。手术对肢体震颤和(或)肌强直有较好疗效，但对躯体性中 轴症状如步态障碍无明显疗效。手术方法主要有神经核毁损术和脑深部电刺激术(DBS), 后者因其 相对微创、安全和可调控性而作为主要选择。手术靶点包括苍白球内侧部、丘脑腹中间核和丘脑 底核。

有临床试验显示将异体胚胎中脑黑质细胞移植到患者的纹状体，可纠正多巴胺递质缺乏，改善帕 金森病的运动症状，但此项技术存在供体来源有限及伦理问题。正在兴起的干细胞(包括诱导型多能 干细胞、胚胎干细胞、神经干细胞、骨髓基质干细胞)移植结合神经营养因子基因治疗等有望克服这一 障碍，是正在探索中的一种较有前景的新疗法。

**(五)中医、康复及心理治疗**

中药或针灸和康复(运动)治疗作为辅助手段对改善症状也可起到一定作用。对患者进行语言、 进食、走路及各种日常生活训练和指导，日常生活帮助如设在房间和卫生间的扶手、防滑橡胶桌垫、大 把手餐具等，可改善生活质量。教育与心理疏导也是不容忽视的辅助措施。

**【预后】**

本病是一种慢性进展性疾病，无法治愈。在临床上常采用Hoehn-Yahr分级法(分5级)记录病情 轻重。患者运动功能障碍的程度及对治疗的评判常采用统一帕金森病评分量表(UPDRS)。 多数患 者在疾病的前几年可继续工作，但数年后逐渐丧失工作能力。至疾病晚期，由于全身僵硬、活动困难， 终至不能起床，最后常死于肺炎等各种并发症。

**第二节** **肝豆状核变性**

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration,HLD)又称威尔逊病(Wilson disease,WD),于1912年

**338**



第十四章 运动障碍性疾病

由Wilson首先描述，是一种遗传性铜代谢障碍所致的肝硬化和以基底核为主的脑部变性疾病。临床 特征为进行性加重的锥体外系症状、精神症状、肝硬化、肾功能损害及角膜色素环(Kayser-Fleischer ring,K-F环)。

本病的患病率各国报道不一，一般在(0.5～3)/10万，欧美国家罕见，但在意大利南部和西西里 岛、罗马尼亚某些地区、日本的某些地区、东欧犹太人及我国的患病率较高。

**【病因及发病机制】**

本病的病因和发病机制十分复杂，先后提出了六种发病学说，即胃肠道对铜的吸收增多、铜蓝蛋 白异常、异常蛋白质的存在、胆道排铜障碍、溶酶体缺陷、控制基因突变，这些均未能满意解释而逐渐 被否定。1985年WD 基因被精确定位于13q14.3,1993 年 WD 基因被克隆。 WD 是基因突变导致的 遗传性疾病，其基因突变的数目众多，已达295种，而且突变的类型相当复杂，纯合突变较少而复合杂 合突变(携带两个不同突变)多见。目前证实ATP7B 基因突变是本病的主要原因，ATP7B 基因主要在 肝脏表达，表达产物P 型铜转运ATP 酶(ATP7B 酶)位于肝细胞Golgi体，负责肝细胞内的铜转运。由 于其功能部分或全部丧失，不能将多余的铜离子从细胞内转运出去，使过量铜离子在肝、脑、肾、角膜 等组织沉积而致病。然而ATP7B 酶如何改变导致发病至今仍未阐明。

**【病理】**

病理改变主要累及肝、脑、肾、角膜等处。肝脏外表及切面均可见大小不等的结节或假小叶，病变 明显者像坏死性肝硬化，肝细胞常有脂肪变性，并含铜颗粒。电镜下可见肝细胞内线粒体变致密，线 粒体嵴消失，粗面内质网断裂。脑部以壳核最明显，其次为苍白球及尾状核，大脑皮质亦可受侵。壳 核最早发生变性，然后病变范围逐渐扩大到上述诸结构。壳核萎缩，岛叶皮质内陷，壳核及尾状核色 素沉着加深，严重者可形成空洞。镜检可见壳核内神经元和髓鞘纤维显著减少或完全消失，胶质细胞 增生。其他受累部位镜下可见类似变化。在角膜边缘后弹力层及内皮细胞质内，有棕黄色的细小铜 颗粒沉积。

**【临床表现】**

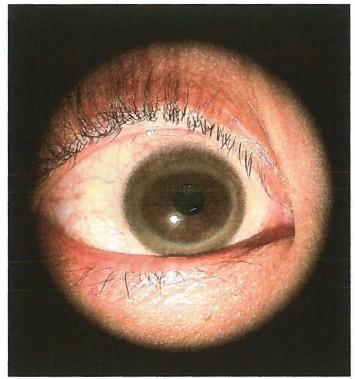
多见于5~35岁，少数可迟至成年期，男稍多于女。以肝脏症状起病者平均年龄约11岁，以神经 症状起病者平均年龄约19岁。

**1.** **神经症状** 主要是锥体外系症状，表现为肢体舞蹈样及手足徐动样动作，肌张力障碍，怪异表 情，静止性、意向性或姿势性震颤，肌强直，运动迟缓，构音障碍，吞咽困难，屈曲姿势及慌张步态等。 20岁之前起病常以肌张力障碍、帕金森综合征为主，年龄更大者多表现震颤、舞蹈样或投掷样动作。 小脑损害导致共济失调和语言障碍，锥体系损害出现腱反射亢进、病理反射和假性延髓麻痹等，下丘 脑损害产生肥胖、持续高热及高血压，少数患者可有癫痫发作。病情常缓慢发展，呈阶段性缓解或加 重，亦有进展迅速者，特别是年轻患者。

**2.** **精神症状** 主要表现为情感障碍和行为异常，如淡漠、抑郁、欣快、兴奋躁动、动作幼稚或怪 异、攻击行为、生活懒散等，少数可有各种幻觉、妄想、人格改变、自杀等。

**3.** **肝脏症状** 约80%患者发生肝脏受损的征象。大多数表现为非特异性慢性肝病症状 群，如倦怠、无力、食欲缺乏、肝区疼痛、肝大或缩小、脾大及脾功能亢进、黄疸、腹水、蜘蛛痣、食 管静脉曲张破裂出血及肝性脑病等。10%～30%的患者发生慢性活动性肝炎，少数患者呈现无 症状性肝、脾大，或仅转氨酶持续升高。因肝损害还可使体内激素代谢异常，导致内分泌紊乱， 出现青春期延迟、月经不调或闭经，男性乳房发育等。极少数患者以急性肝衰竭和急性溶血性 贫血起病，多于短期内死亡。

**4.** **眼部异常** K-F 环是本病最重要的体征，见于95%～98%患者，绝大多数双眼，个别为单眼。 大多在出现神经系统受损征象时就可发现此环，位于角膜与巩膜交界处，在角膜的内表面上，呈绿褐 色或金褐色，宽约1.3mm, 光线斜照角膜时看得最清楚，但早期常需用裂隙灯检查方可发现(图14- 3)。少数患者可出现晶状体浑浊、暗适应下降及瞳孔对光反应迟钝等。



第十四章 运动障碍性疾病 **339**

**5.** **其他** 大部分患者有皮肤色素沉着，尤以面部及 双小腿伸侧明显。铜离子在近端肾小管和肾小球沉积，造 成肾小管重吸收障碍，出现肾性糖尿、蛋白尿、氨基酸尿 等；少数患者可发生肾小管性酸中毒。尚有肌无力、肌萎 缩、骨质疏松、骨和软骨变性等。

**【辅助检查】**

**1.** **血清铜蓝蛋白及铜氧化酶活性** 正常人铜蓝蛋白 值为0.26～0.36g/L,WD 患者显著降低，甚至为零。血清 铜蓝蛋白降低是重要的诊断依据之一，但血清铜蓝蛋白值 与病情、病程及驱铜治疗效果无关。应注意正常儿童血清 铜蓝蛋白水平随年龄改变有特殊变化，新生儿只有成人的 1/5,以后迅速升高，在2～3个月时达到成人水平。12岁 前儿童血清铜蓝蛋白的矫正公式为：矫正后铜蓝蛋白值= 血清铜蓝蛋白测定值×[(12-年龄)×1.7]。血清铜氧化酶 活性强弱与血清铜蓝蛋白含量成正比，故测定铜氧化酶活

图14-3 K-F环

可见角膜内一圈绿褐色环

性可间接反映血清铜蓝蛋白含量，其意义与直接测定血清铜蓝蛋白相同。应注意血清铜蓝蛋白降低 还可见于肾病综合征、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、某些吸收不良综合征、蛋白-热量不足 性营养不良等。

**2.** **人体微量铜**

(1)血清铜：正常人血清铜为14.7～20.5 μmol/L,90%WD 的血清铜降低。血清铜也与病情、治 疗效果无关。

(2)尿铜：大多数患者24小时尿铜含量显著增加，未经治疗时增高数倍至数十倍，服用排铜 药物后尿铜进一步增高，待体内蓄积铜大量排出后，尿铜量又渐降低，这些变化可作为临床排铜 药物剂量调整的参考指标。正常人尿铜排泄量少于50μg/24h,未经治疗患者多为200～400μg/ 24h, 个别高达1200μg/24h。 对一些尿铜改变不明显的可疑患者可采用青霉胺负荷试验。口服 青霉胺后正常人和未经治疗的患者尿铜均明显增高，但患者比正常人更显著，可作为一种辅助 诊断方法。

(3)肝铜量：被认为是诊断WD 的“金标准”之一。经体检及生化检查未确诊的病例测定肝铜量 是必要的。绝大多数患者肝铜含量在250μg/g 干重以上(正常50μg/g干重)。

**3.** **肝肾功能** 以肝损害为主要表现者可出现不同程度的肝功能异常，如血清总蛋白降低、γ-球 蛋白增高等；以肾功能损害为主者可出现尿素氮、肌酐增高及蛋白尿等。

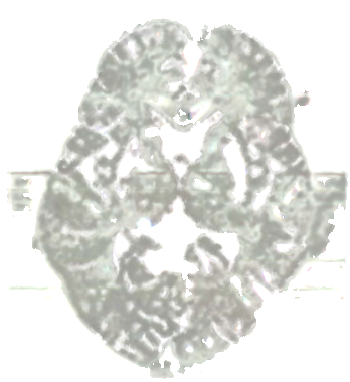
**4.** **影像学检查** CT 显示双侧豆状核区低密度灶，MRI 显示T, 低信号、T₂高信号(图14-4);大脑 皮质萎缩。约96%患者的骨关节X 线平片可见骨质疏松、骨关节炎或骨软化等，最常见于手部。

5. 离体皮肤成纤维细胞培养 经高浓度铜培养液传代孵育的患者皮肤成纤维细胞，其胞质内 铜/蛋白比值远高于杂合子及对照组。

6. 基因检测 WD 具有高度的遗传异质性，致病基因突变位点和突变方式复杂，故尚不能取代常 规筛查手段。利用常规手段不能确诊的病例，或对症状前期患者或基因携带者筛选时，可考虑基因 检测。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 临床诊断主要根据4条标准：①肝病史、肝病征或锥体外系表现；②血清铜蓝蛋白显著 降低和(或)肝铜增高；③角膜K-F 环；④阳性家族史。符合①、②、③或①、②、④可确诊Wilson病；符 合①、③、④为很可能的Wilson病；符合②、③、④为很可能症状前Wilson病；如具有4条中的2条则为 可能的Wilson病。



**340** 第十四章 运动障碍性疾病



A

图14-4 MRI显示双侧豆状核对称性分布异常信号影像

A.T₁ 加权像为低信号；B.T₂ 加权像为高信号

**2.** **鉴别诊断** 本病临床表现复杂多样，鉴别诊断上应从肝脏及神经系统两个方面的主要征象考 虑，须重点鉴别的疾病有急(慢)性肝炎、肝硬化、小舞蹈病、亨廷顿病、原发性肌张力障碍、帕金森病 和精神病(如精神分裂症、躁狂症、抑郁症)等。

**【治疗】**

治疗的基本原则是低铜饮食、用药物减少铜的吸收和增加铜的排出；治疗越早越好，对症状前期 患者也需及早进行治疗。

**1.** **低铜饮食** 应尽量避免食用含铜多的食物，如坚果类、巧克力、豌豆、蚕豆、玉米、香菇、贝壳 类、螺类和蜜糖、各种动物肝和血等。可食用高氨基酸、高蛋白饮食促进尿铜的排泄。

**2.** **阻止铜吸收**

(1)锌剂：能竞争性抑制铜在肠道吸收，促进粪铜排泄。尿铜排泄也有一定增加。锌剂可能增加 肠细胞与肝细胞合成金属硫蛋白而减弱游离铜的毒性。常用的为硫酸锌200mg,3 次/日；醋酸锌 50mg,3 次/日；葡萄糖酸锌70mg,3 次/日，以及甘草锌等。副作用轻，偶有恶心、呕吐等消化道症状。

(2)四巯钼酸胺(tetrathiomolybdate,TM):在肠黏膜中形成铜与白蛋白的复合物，后者不能被肠吸 收而随粪便排出；另能限制肠黏膜对铜的吸收。剂量为20～60mg,每日6次(3次在就餐时、另3次在 两餐之间服用)。由于过量的钼可能滞留在肝、脾及骨髓内，故不能用作维持治疗。副作用较少，主要 是消化道症状。

3. 促进排铜 各种驱铜药物均为铜络合剂，通过与血液及组织中的铜形成无毒的复合物从尿 排出。

(1)D- 青霉胺(D-penicillamine):是治疗Wilson病的首选药物，药理作用不仅在于络合血液及组 织中的过量游离铜从尿中排出，而且能与铜在肝中形成无毒的复合物而消除铜在游离状态下的毒性。 动物实验还证明，青霉胺能诱导肝细胞合成金属铜硫蛋白(copper metallothionein),也有去铜毒的作 用。首次使用应作青霉素皮试，成人量每日1~1.5g,儿童为每日20mg/kg,分3次口服，需终生用药。 有时需数月方起效，可动态观察血清铜代谢指标及裂隙灯检查K-F 环监测疗效。少数患者可引起发 热、药疹、白细胞减少、肌无力、震颤(暂时加重)等，极少数可发生骨髓抑制、狼疮样综合征、肾病综合 征等严重毒副作用。

(2)三乙基四胺(trietyl tetramine):也是一种络合剂，其疗效和药理作用与D-青霉胺基本相同。 成人用量为1.2g/d。 副作用小，可用于使用青霉胺出现毒性反应的患者。

笔记



第十四章 运动障碍性疾病

**341**

(3)二巯丁二酸钠(Na-DMS): 是含有双巯基的低毒高效重金属络合剂，能与血中游离铜、组织中 已与酶系统结合的铜离子结合，形成解离及毒性低的硫醇化合物从尿排出。溶于10%葡萄糖液40ml 中缓慢静注，每次1g,每日1~2次，5~7日为一疗程，可间断使用数个疗程。排铜效果优于二巯丙醇 (BAL), 副作用较轻，牙龈出血和鼻出血较多，可有口臭、头痛、恶心、乏力、四肢酸痛等。

(4)其他：如二巯丙醇(BAL)、 二巯丙磺酸(DMPS)、 依地酸钙钠(EDTA Na-Ca)也有治疗作用，但 现较少用。

**4.** **中药治疗** 大黄、黄连、姜黄、鱼腥草、泽泻、莪术等由于具有利尿及排铜作用而对WD可能有 效，少数患者服药后早期出现腹泻、腹痛，其他不良反应少。但须强调的是单独使用中药治疗WD, 效 果常不满意，中西医结合治疗效果会更好。推荐用于症状前患者、早期或轻症患者、儿童患者以及长 期维持治疗者。

5. 对症治疗 如有肌强直及震颤者可用金刚烷胺和(或)苯海索，症状明显者可用复方左旋多 巴。依据精神症状酌情选用抗精神病药、抗抑郁药、促智药。无论有无肝损害均需护肝治疗，可选用 葡醛内酯、肌苷、维生素C 等。

6. 手术治疗 包括脾切除和肝移植。脾切除适用于：严重脾功能亢进患者，长期白细胞和血小 板显著减少，经常出血或(和)感染；因白细胞和血小板降低青霉胺不能应用；或青霉胺效果不明显。 经各种治疗无效的严重病例可考虑肝移植。

**【预后】**

本病早期诊断并早期驱铜治疗， 一般较少影响生活质量和生存期，少数病情严重者预后不良。

**第三节** **小** **舞** **蹈** **病**

小舞蹈病(chorea minor)又称Sydenham舞蹈病(Sydenham chorea)、风湿性舞蹈病，于1686年由 Thomas Sydenham首先描述，是风湿热在神经系统的常见表现。本病多见于儿童和青少年，其临床特 征为舞蹈样动作、肌张力降低、肌力减退和(或)精神症状。

**【病因及发病机制】**

早在1780年Slott即已提出本病与风湿病有关，现已证实本病是由A 组β溶血性链球菌感染引 起的自身免疫反应所致。部分患儿咽拭子培养A 族溶血性链球菌呈阳性，血液和脑脊液中可查到抗 神经元抗体，该抗体能与尾状核、丘脑底核及其他部位神经元上的抗原结合。血清中的抗神经元抗体 滴度随着舞蹈症的好转而降低，随着病情加重而升高。这些资料提示机体针对链球菌感染的免疫应 答反应中产生的抗体，与某种未知基底核神经元抗原存在交叉反应，引起免疫炎性反应而致病。

**【病理】**

病理改变主要为黑质、纹状体、丘脑底核、小脑齿状核及大脑皮质充血、水肿、炎性细胞浸润及神 经细胞弥漫性变性，有的病例出现散在动脉炎、点状出血，有时脑组织可呈现栓塞性小梗死，软脑膜可 有轻度炎性改变，血管周围有少量淋巴细胞浸润。尸解病例中90%发现有风湿性心脏病。

**【临床表现】**

多见于5～15岁，男女之比约为1:3。无季节、种族差异。病前常有上呼吸道炎、咽喉炎等A 组β 溶血性链球菌感染史。大多数为亚急性起病，少数可急性起病。

**1.** **舞蹈症** 可以是全身性，也可以是一侧较重，主要累及面部和肢体远端。表现为挤眉、弄眼、 撅嘴、吐舌、扮鬼脸，上肢各关节交替伸屈、内收，下肢步态颠簸，精神紧张时加重，睡眠时消失。患儿 可能会用有意识地主动运动去掩盖不自主运动。不自主舞蹈样动作可干扰随意运动，导致步态笨拙、 持物跌落、动作不稳、暴发性言语。舞蹈症常在发病2～4周内加重，3～6个月内自发缓解。约20% 的患儿会复发，通常在2年内。少数在初次发病十年后再次出现轻微的舞蹈症。

**2.** **肌张力低下和肌无力** 可有明显的肌张力减低和肌无力。当患儿举臂过头时，手掌旋前(旋

342



第十四章 运动障碍性疾病

前肌征)。检查者请患儿紧握检查者的第二、三手指时能感到患儿手的紧握程度不恒定，时紧时松 (挤奶妇手法或盈亏征)。有时肌无力可以是本病的突出征象，以致患儿在急性期不得不卧床。

**3.** **精神障碍** 患儿常伴某些精神症状，如焦虑、抑郁、情绪不稳、激惹、注意力缺陷多动障碍(at- tention deficit hyperactivity disorder,ADHD)、偏执-强迫行为(obsessive-compulsive behavior)等。有时出 现精神症状先于舞蹈症。

**4.** **其他** 约1/3患儿可伴其他急性风湿热表现，如低热、关节炎、心瓣膜炎、风湿结节等。

**【辅助检查】**

**1.** **血清学检查** 白细胞增多，血沉加快，C 反应蛋白效价升高，抗链球菌溶血素“O”滴度增加；由 于本病多发生在链球菌感染后2～3个月，甚至6~8个月，故不少患儿发生舞蹈样动作时链球菌检查 常为阴性。

**2.** **喉拭子培养** 可检出A 族溶血型链球菌。

**3.** **脑电图及影像学检查** 脑电图为轻度弥漫性慢活动，无特异性。多数患儿的头颅CT 显示尾 状核区低密度灶及水肿，MRI 显示尾状核、壳核、苍白球增大，T₂ 加权像信号增强，随症状好转而消退。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 诊断主要依据儿童或青少年起病、有风湿热或链球菌感染史、亚急性或急性起病的舞 蹈症，伴肌张力低下、肌无力或(和)精神症状应考虑本病。合并其他风湿热表现及自限性病程可进 一步支持诊断。

**2.** **鉴别诊断** 对无风湿热或链球菌感染史、单独出现的小舞蹈病需与其他原因引起的舞蹈症鉴 别，如少年型亨廷顿病、神经棘红细胞增多症、肝豆状核变性、各种原因(药物、感染、脑缺氧、核黄疸) 引起的症状性舞蹈病。还需与抽动秽语综合征、扭转痉挛鉴别。

**【治疗】**

1. 对症治疗 对舞蹈症状可选用多巴胺受体拮抗剂，如氯丙嗪12.5～25mg,氟哌啶醇0.5~ 1mg,奋乃静2～4mg 或硫必利50～100mg,每日3次口服。前两种药物易诱发锥体外系副作用，需注 意观察， 一旦发生，需减少剂量。也可选用多巴胺耗竭剂，如丁苯那嗪(tetrabenazine)25mg,每日2～3 次口服。或可选用增加GABA 含量的药物，如丙戊酸钠200mg,每日3次口服。加用苯二氮草类药，如 地西泮、氯硝西泮或硝西泮则可更有效地控制舞蹈症。

2. 病因治疗 在确诊本病后，无论病症轻重，均需应用抗链球菌治疗，目的在于最大限度地防止 或减少小舞蹈病复发及避免心肌炎、心瓣膜病的发生。 一般应用青霉素80万单位肌注，2次/日，1～2 周为一疗程。以后可给予长效青霉素120万单位肌注，每月1次。有人认为青霉素治疗应维持至少5 年。不能使用青霉素，可改用其他链球菌敏感的抗生素，如头孢类。

3. 免疫疗法 鉴于患儿患病期间体内有抗神经元抗体，故理论上免疫治疗可能有效。可应用糖 皮质激素，也有报道用血浆置换、免疫球蛋白静脉注射治疗本病，可缩短病程及减轻症状。

**【预后】**

本病为自限性，即使不经治疗，3~6个月后也可自行缓解；适当治疗可缩短病程。约1/4患儿可 复发。

**第四节** **亨** **廷** **顿** **病**

亨廷顿病(Huntington disease,HD)又称亨廷顿舞蹈病(Huntington chorea)、慢性进行性舞蹈病 (chronic progressive chorea)、遗传性舞蹈病(hereditary chorea),于1842年由Waters首报，1872年由美 国医师George Huntington系统描述而得名，是一种常染色体显性遗传的基底核和大脑皮质变性疾病， 临床上以隐匿起病、缓慢进展的舞蹈症、精神异常和痴呆为特征。该病的外显率非常高，受累个体的 后代一半发病，可发生于所有人种，白种人发病率最高，我国较少见。

第十四章运动障碍性疾病

**【病因及发病机制】**

本病的致病基因IT15(interesting transcript15)位于第4号染色体4p16.3,基因的表达产物为约含 3144个氨基酸的多肽，命名为Huntingtin,在IT15基因5'端编码区内的三核苷酸(CAG) 重复序列拷贝 数异常增多。拷贝数越多，发病年龄越早，临床症状越重。在Huntingtin 内，(CAG)n 重复编码一段长 的多聚谷氨酰胺功能区，故认为本病可能由于一种毒性的功能获得(gain of function)所致。

**【病理及生化改变】**

**1.** **病理变化** 主要位于纹状体和大脑皮质，黑质、视丘、视丘下核、齿状核亦可轻度受累。 大脑皮质突出的变化为皮质萎缩，特别是第3、5和6层神经节细胞丧失，合并胶质细胞增生。 尾状核、壳核神经元大量变性、丢失。投射至外侧苍白球的纹状体传出神经元(含γ-氨基丁酸与 脑啡肽，参与间接通路)较早受累，是引起舞蹈症的基础；随疾病进展，投射至内侧苍白球的纹状 体传出神经元(含γ-氨基丁酸与P 物质，参与直接通路)也遭殃及，是导致肌强直及肌张力障碍 的原因。

**2.** **生化改变** 纹状体传出神经元中γ-氨基丁酸、乙酰胆碱及其合成酶明显减少，多巴胺浓度正 常或略增加；与γ-氨基丁酸共存的神经调质脑啡肽、P 物质亦减少，生长抑素和神经肽Y 增加。

**【临床表现】**

本病多见于30～50岁，5%~10%的患者发病于儿童和青少年，10%在老年。患者的连续后代中 有发病提前倾向，称之为早现现象(anticipation),父系遗传(paternal descent)的早现现象更明显。绝 大多数有阳性家族史。隐匿起病，缓慢进展，无性别差异。

**1.** **锥体外系症状** 以舞蹈样不自主运动最常见、最具特征性，通常为全身性，程度轻重不一，典 型表现为手指弹钢琴样动作和面部怪异表情，累及躯干可产生舞蹈样步态，可合并手足徐动及投掷 症。随着病情进展，舞蹈样不自主运动可逐渐减轻，而肌张力障碍及动作迟缓、肌强直、姿势不稳等帕 金森综合征渐趋明显。

**2.** **精神障碍及痴呆** 精神障碍可表现为情感、性格、人格改变及行为异常，如抑郁、激惹、幻觉、 妄想、暴躁、冲动、反社会行为等。患者常表现出注意力减退、记忆力降低、认知障碍及智能减退，呈进 行性加重。

**3.** **其他** 快速眼球运动(扫视)常受损。可伴癫痫发作，舞蹈样不自主运动大量消耗能量可使体 重明显下降，睡眠和(或)性功能障碍常见。晚期出现构音障碍和吞咽困难。

**【辅助检查】**

1.基因检测CAG 重复序列拷贝数增加，大于40具有诊断价值。该检测方法结合临床有较高的 诊断价值，可通过该方法确诊此病。

2.电生理及影像学检查脑电图呈弥漫性异常，无特异性。 CT 及 MRI 显示大脑皮质和尾状核萎 缩，脑室扩大。 MRIT₂ 加权像示壳核信号增强。 MR 波谱(MRS) 示大脑皮质及基底核乳酸水平增 高 。F-脱氧葡萄糖PET 检测显示尾状核、壳核代谢明显降低。

**【诊断及鉴别诊断】**

**1.** **诊断** 根据发病年龄，慢性进行性舞蹈样动作、精神症状和痴呆，结合家族史可诊断本病，基 因检测可确诊，还可发现临床前期患者。

2. 鉴别诊断 本病应与小舞蹈病、良性遗传性舞蹈病、发作性舞蹈手足徐动症、老年性舞蹈病、 棘状红细胞增多症、肝豆状核变性、迟发性运动障碍鉴别。

**【治疗】**

目前尚无有效治疗措施。对舞蹈症状可选用：①多巴胺受体阻滞剂：氟哌啶醇1～4mg,每日3 次；氯丙嗪12.5～50mg,每日3次；奋乃静2～4mg,每日3次；硫必利100～200mg,每日3次；以及匹莫 齐特等。均应从小剂量开始，逐渐增加剂量，用药过程中应注意锥体外系副作用；②中枢多巴胺耗竭 剂：丁苯那嗪25mg,每日3次；③补充中枢γ-氨基丁酸或拟胆碱药物： 一般疗效不佳。

**343**



344



第十四章 运动障碍性疾病

**【预后及预防】**

本病病程约10~25年，平均19年。最后常因吞咽困难，营养不良，活动障碍，卧床不起，发生并 发症而死亡。对确诊患者的家族应给予必要的遗传咨询，应劝告其不要生育，避免患儿出生。

**第五节** **肌张力障碍**

肌张力障碍(dystonia)是一种由肌肉不自主间歇或持续性收缩所导致的异常重复运动和(或)异 常姿势的运动障碍疾病。

肌张力障碍以往根据起病年龄(早发型、晚发型)、症状分布(局灶型、节段型、多灶型、偏身型、全 身型)以及病因(原发性或特发性、肌张力障碍叠加、遗传变性病、发作性肌张力障碍、继发性或者症 状性)进行临床分型；2013年后学界普遍接受以临床特征及病因两大主线为基础的新分类法。按照 临床特征分类：发病年龄(婴幼儿期、儿童期、青少年期、成年早期、成年晚期)、症状分布(局灶型、节 段型、多灶型、偏身型、全身型)、时间模式(疾病进程：稳定型、进展型；变异性：持续型、动作特异型、 发作型、日间波动型等)、伴随症状(单纯型、复合型、复杂型);按照病因学分类：神经系统病理性(有 神经系统退行性变证据、有结构性病变证据、无神经系统退行性变或结构性病变证据)、遗传或获得 性、特发性。

**【病因及发病机制】**

原发性肌张力障碍多为散发，少数有家族史，呈常染色体显性或隐性遗传，或X 染色体连锁遗传， 最多见于7~15岁儿童或少年。常染色体显性遗传的原发性扭转痉挛绝大部分是由于DYT1 基因突 变所致，该基因定位在9q32-34,外显率为30%～50%。多巴反应性肌张力障碍也是常染色体显性遗 传，为三磷酸鸟苷环水解酶-1(GCH-1) 基因突变所致。在菲律宾Panay岛，有一种肌张力障碍—帕金 森综合征，呈X-连锁隐性遗传。家族性局限性肌张力障碍，通常为常染色体显性遗传，外显率不 完全。

继发性(症状性)肌张力障碍指有明确病因的肌张力障碍，病变部位包括纹状体、丘脑、蓝 斑、脑干网状结构等处，见于感染(脑炎后)、变性病(肝豆状核变性、苍白球黑质红核色素变性 进行性核上性麻痹、家族性基底核钙化)、中毒(一氧化碳等)、代谢障碍(大脑类脂质沉积、核黄 疸、甲状旁腺功能低下)、脑血管病、外伤、肿瘤、药物(吩噻嗪类及丁酰苯类神经安定剂、左旋多 巴、甲氧氯普胺)等。

发病机制不明。曾报道脑内某些部位的去甲肾上腺素、多巴胺和5-羟色胺等递质浓度异常。可 能存在额叶运动皮质的兴奋抑制通路异常，而导致皮质感觉运动整合功能障碍。

**【病理】**

原发性扭转痉挛可见非特异性的病理改变，包括壳核、丘脑及尾状核的小神经元变性死亡，基底 核的脂质及脂色素增多。继发性扭转痉挛的病理学特征随原发病不同而异。痉挛性斜颈、Meige综合 征、书写痉挛和职业性痉挛等局限性肌张力障碍病理上无特异性改变。

**【临床表现】**

**1.** **扭转痉挛** **(torsion** **spasm)** 于1911年由Oppenheim首先命名，是指全身性扭转性肌张力 障碍(torsion dystonia),又称畸形性肌张力障碍(dystonia musculorum deformans),临床上以四肢、躯干 甚至全身的剧烈而不随意的扭转运动和姿势异常为特征四。按病因可分为原发性和继发性两型。

各种年龄均可发病。儿童期起病者多有阳性家族史，症状常从一侧或两侧下肢开始，逐渐进展至 广泛的不自主的扭转运动和姿势异常，导致严重的功能障碍。成年起病者多为散发，症状常从上肢或 躯干开始，大约20%的患者最终可发展为全身性肌张力障碍， 一般不会严重致残。

早期表现为一侧或两侧下肢的轻度运动障碍，足呈内翻跖曲，行走时足跟不能着地，随后躯干和 四肢发生不自主的扭转运动。最具特征性的是以躯干为轴的扭转或螺旋样运动。常引起脊柱前凸、



第十四章 运动障碍性疾病 **345**

侧凸和骨盆倾斜。颈肌受累则出现痉挛性斜颈。面肌受累时则出现挤眉弄眼、牵嘴歪舌、舌伸缩扭动 等。肌张力在扭转运动时增高，扭转运动停止后则转为正常或减低。自主运动或精神紧张时扭转痉 挛加重，睡眠时完全消失。

常染色体显性遗传者的家族成员中，可有多个同病成员或有多种顿挫型局限性症状，如眼睑痉 挛、斜颈、书写痉挛、脊柱侧弯等症状，且多自上肢开始，可长期局限于起病部位，即使进展成全身型， 症状亦较轻微。

**2.** **Meige** **综合征** 于1910年由法国医师 Henry Meige 首先描述，主要表现为眼睑痉挛 (blepharospasm)和口-下颌肌张力障碍(oromandibular dystonia),可分为三型：①眼睑痉挛；②眼 睑痉挛合并口-下颌肌张力障碍；③口-下颌肌张力障碍。第Ⅱ型为 Meige综合征的完全型；第 I、Ⅲ型为不完全型。临床上主要累及眼肌和口、下颌部肌肉。眼肌受累者表现为眼睑刺激感、 眼干、畏光和瞬目频繁，后发展成不自主眼睑闭合，痉挛可持续数秒至数分钟。多数为双眼，少 数由单眼起病，渐及双眼，影响读书、行走甚至导致功能性“失明”。眼睑痉挛常在精神紧张、强 光照射、阅读、注视时加重，在讲话、唱歌、张口、咀嚼、笑时减轻，睡眠时消失。口、下颌肌受累者 表现为张口闭口、撇嘴、咧嘴、缩唇、伸舌扭舌、此牙、咬牙等。严重者可使下颌脱臼，牙齿磨损以 至脱落，撕裂牙龈，咬掉舌和下唇，影响发声和吞咽。痉挛常由讲话、咀嚼触发，触摸下巴、压迫 颏下部等可获减轻，睡眠时消失。

**3.** **痉挛性斜颈(spasmodic** **torticollis)** 于1652年由荷兰医师Tulpius 首先提出，多见于30~ 50岁，也可发生于儿童或老年人，男女比例为1:2。因以胸锁乳突肌、斜方肌为主的颈部肌群阵发性 不自主收缩，引起头向一侧扭转或阵挛性倾斜。早期表现为周期性头向一侧转动或前倾、后仰，后期 头常固定于某一异常姿势。受累肌肉常有痛感，亦可见肌肉肥大，可因情绪激动而加重，手托下颌、面 部或枕部时减轻，睡眠时消失。

**4.** **手足徐动症(athetosis)** 也称指痉症或易变性痉挛(mobile spasm),是肢体远端为主的缓

慢弯曲的蠕动样不自主运动，极缓慢的手足徐动导致姿势异常颇与扭转痉挛相似，后者主要侵犯肢体 近端、颈肌和躯干肌，典型表现以躯干为轴扭转。

5. 书写痉挛 (writer cramp)和其他职业性痉挛 指在执行书写、弹钢琴、打字等职业动作时手 和前臂出现的肌张力障碍和异常姿势，患者常不得不用另一只手替代，而做与此无关的其他动作时则 为正常。患者书写时手臂僵硬，握笔如握匕首，肘部不自主地向外弓形拾起，腕和手弯曲，手掌面向侧 面，笔和纸几乎呈平行状态。

6. 多巴反应性肌张力障碍 (dopa-responsive dystonia,DRD) 又称伴有明显昼间波动的

遗传性肌张力障碍(hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation,HPD)或称Segawas 病，由Segawas(1976年)首先报道。本病多于儿童期发病，女性多见，男：女之比为1:(2～4)。缓慢 起病，通常首发于下肢，表现为上肢或下肢的肌张力障碍和异常姿势或步态，步态表现为腿僵直、足屈 曲或外翻，严重者可累及颈部。肌张力障碍亦可合并运动迟缓、齿轮样肌强直、姿势反射障碍等帕金 森综合征之表现。症状具有昼间波动， 一般在早晨或午后症状轻微，运动后或晚间加重。此种现象随 年龄增大会变得不明显， 一般在起病后20年内病情进展明显，20～30年趋于缓和，至40年病情几乎 稳定。对小剂量左旋多巴有戏剧性和持久性反应是其显著的临床特征。长期服用左旋多巴无需增加 剂量，且不会出现左旋多巴的运动并发症。

**7.** **发作性运动障碍(paroxysmal** **dyskinesias)** 表现为突然出现且反复发作的运动障碍(可 有肌张力障碍型或舞蹈手足徐动症型),发作间期正常。 Demirkiran(1995 年)根据病因、诱发因素、临 床症状、发作时间将发作性运动障碍分成4类：①发作性运动诱发性运动障碍：突然从静止到运动或 改变运动形式诱发；②发作性过度运动诱发性运动障碍：在长时间运动后发生，如跑步、游泳等；③发 作性非运动诱发性运动障碍：自发发生，或可因饮用酒、茶、咖啡或饥饿、疲劳等诱发；④睡眠诱发性发 作性运动障碍：在睡眠中发生。

**346**



第十四章 运动障碍性疾病

**【辅助检查】**

对疑患继发性肌张力障碍者可予以如下辅助检查：头颅CT 或 MRI (排除脑部器质性损害),颈部 MRI(排除脊髓病变所致颈部肌张力障碍)、血细胞涂片(排除神经-棘红细胞增多症)、代谢筛查(排除 遗传性代谢疾病)、铜代谢测定及裂隙灯检查(排除Wilson病)。对儿童期起病的扭转痉挛可行DYT1 基因突变检测。

**【诊断及鉴别诊断】**

根据病史、不自主运动和(或)异常姿势的特征性表现和部位等，症状诊断通常不难。在明 确肌张力障碍诊断后要尽量寻找病因。原发性肌张力障碍除可伴有震颤外， 一般无其他阳性神 经症状和体征。若在起病时即为静止性肌张力障碍、较早出现持续的姿势异常、语言功能早期 受累、起病突然、进展迅速以及偏侧肌张力障碍均提示为继发性，应积极寻找病因。若伴有其他 神经系统症状和体征，如肌痉挛、痴呆、小脑症状、视网膜改变、肌萎缩、感觉症状等，也提示继发 性肌张力障碍。

肌张力障碍需与其他类似不自主运动症状鉴别，主要有：

1. 扭转痉挛应与舞蹈症、僵人综合征(stiff-person syndrome)鉴别。扭转痉挛与舞蹈症的鉴别要 点是舞蹈症的不自主运动速度快、运动模式变幻莫测、无持续性姿势异常，并伴肌张力降低，而扭转痉 挛的不自主运动速度慢、运动模式相对固定、有持续性姿势异常，并伴肌张力增高。僵人综合征表现 为发作性躯干肌(颈脊旁肌和腹肌)和四肢近端肌紧张、僵硬和强直，而面肌和肢体远端肌常不受累， 僵硬可明显限制患者的主动运动，且常伴有疼痛，肌电图检查在休息和肌肉放松时均可出现持续运动 单位电活动，易与扭转痉挛区别。

2.痉挛性斜颈应与颈部骨骼肌先天性异常所致的先天性斜颈(Klippel-Feil畸形、胸锁乳突肌血 肿后纤维化)、局部疼痛刺激所引起的症状性斜颈鉴别。症状性斜颈除有相应的病因外，斜颈姿势常 固定不变，感觉性刺激不能使其减轻，运动也不会使其加重，同时能检出相应的体征，这些都与肌张力 障碍不同。

3.Meige 综合征应与颞下关节综合征、下颌错位咬合、面肌痉挛、神经症相鉴别。面肌痉挛亦好 发于老年女性，表现为一侧面肌和眼睑的抽搐样表现，不伴有口-下颏的不随意运动。

**【治疗】**

治疗措施有药物、局部注射A 型肉毒素(botulinum toxin A)和外科治疗。对局灶型或节段型肌张 力障碍首选局部注射A 型肉毒素，对全身性肌张力障碍宜采用口服药物加选择性局部注射A 型肉毒 素。药物或A 型肉毒素治疗无效的严重病例可考虑外科治疗。对继发性肌张力障碍的患者需同时治 疗原发病。

**1.** **药物治疗**

(1)抗胆碱能药：给予可耐受的最大剂量苯海索20～30mg/d,分3~4次口服，可能控制症状。

(2)地西泮2.5～5mg、硝西泮5～7.5mg 或氯硝西泮1～2mg,3次/日，部分病例有效。

(3)氟哌啶醇、吩噻嗪类或丁苯那嗪可能有效，但达到有效剂量时可能诱发轻度帕金森综合征。

(4)左旋多巴：对一种特发性扭转痉挛变异型(多巴反应性肌张力障碍)有戏剧性效果。

(5)巴氯芬(baclofen)和卡马西平也可能有效。

2.A 型肉毒素局部注射疗效较佳，注射部位选择痉挛最严重的肌肉或肌电图显示明显异常放电 的肌群，如痉挛性斜颈可选择胸锁乳突肌、颈夹肌、斜方肌等三对肌肉中的四块做多点注射；眼睑痉挛 和口-下颌肌张力障碍分别选择眼裂周围皮下和口轮匝肌多点注射；书写痉挛注射受累肌肉有时会有 帮助。剂量应个体化，疗效可维持3~6个月，重复注射有效。

3. 手术对严重痉挛性斜颈患者可行副神经和上颈段神经根切断术，部分病例可缓解症状，但可 复发。丘脑损毁术或脑深部电刺激术对某些偏身及全身性肌张力障碍可能有效。



第十四章 运动障碍性疾病

**347**

**第六节** **其他运动障碍性疾病**

**一、原发性震颤**

原发性震颤(essential tremor,ET)又称特发性震颤，是以震颤为唯一表现的常见运动障碍性疾病， 1/3患者有阳性家族史，呈常染色体显性遗传四。发病机制和病理变化均未明了。目前已鉴定了五 个基因位点，分别位于3q13.31(DRD3,ETM1)、2p25-p22(ETM2),6p23(ETM3),16p11.2(FUS,

ETM4) 和11q14.1(TENM4,ETM5)。

本病隐匿起病，缓慢进展，也可长期缓解。可见于任何年龄，但多见于40岁以上的中、老年人。 震颤是唯一的临床症状，主要表现为姿势性震颤和动作性震颤，往往见于一侧上肢或双上肢，头部也 常累及，下肢较少受累。震颤频率为6～12Hz。 部分患者饮酒后震颤可暂时减轻，情绪激动或紧张、 疲劳、寒冷等可使震颤加重。

患者如果经常出现姿势性和(或)动作性震颤，饮酒后震颤减轻，有阳性家族史，不伴有其他神经 系统症状和体征应考虑ET 的可能性。需与早期帕金森病、甲亢等鉴别。

本病治疗一线用药为普萘洛尔、扑痫酮，如果单一药物不能有效控制震颤，可考虑两药合用；若合 并焦虑症状可加用苯二氮草类药，如阿普唑仑等。二线用药包括苯二氮草类药、加巴喷丁、托吡酯、A 型肉毒素。具体用法为普萘洛尔(propranolol)30～90mg/d,或阿罗洛尔(arotinolol)30mg/d,分3次口 服，需长期应用。扑痫酮(primidone)100～150mg,3次/日，或苯二氮草类(如阿普唑仑、氯硝西泮等) 均有效，与普萘洛尔或阿罗洛尔合用疗效更佳。有报道托吡酯对部分患者也可能有效。药物均需从 小剂量开始，渐增剂量，需注意副作用和禁忌证。

少数症状严重、 一侧为主，且对药物治疗反应不佳的患者可行丘脑损毁术或脑深部电刺激术(DBS)。

**二、抽动秽语综合征**

抽动秽语综合征(tics-coprolalia syndrome)又称Tourette综合征(Tourette syndrome,TS),Itard 于1825年首先报道，法国医师Tourette于1885年对此进行了详细描述。遗传因素可能是其病 因。发病机制不明，应用多巴胺受体拮抗剂或多巴胺耗竭剂及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 能够有效控制抽动症状，提示纹状体多巴胺能和5-羟色胺能活动过度或多巴胺受体超敏 可能与其有关。

本病多在2～15岁间起病，男女之比为(3～4):1。临床特征是由表情肌、颈肌或上肢肌肉迅速、 反复、不规则抽动起病，表现为挤眼、噘嘴、皱眉、摇头、仰颈、提肩等；以后症状加重，出现肢体及躯干 的暴发性不自主运动，如躯干扭转、投掷运动、踢腿等。抽动发作频繁，少则一日十几次，多则可达数 百次。约有30%～40%的患儿因口喉部肌肉抽动而发出重复性暴发性无意义的单调怪声，似如犬吠 声、喉鸣声、咳嗽声等，半数有秽亵言语。85%的患儿有轻至中度行为异常，表现为注意力不集中、焦 躁不安、强迫行为、秽亵行为或破坏行为。约有半数患儿可能同时伴注意力缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder,ADHD)。抽动在精神紧张时加重，精神松弛时减轻，入睡后消失。患儿的 智力不受影响。神经系统检查除不自主运动外一般无其他阳性体征。

脑电图检查可表现为高幅慢波、棘波、棘慢复合波等，动态脑电图异常率可达50%,但对诊断无 特异性。 PET 和 SPECT 检查可显示颞、额、基底核区糖代谢及脑灌注量降低。

本病诊断可参照美国精神疾病诊断统计手册第4版(DSM-IV) 的诊断标准：①18岁前发病；②在 疾病期间有时存在多发性的运动和一或多种发声抽动；③抽动一天内发作许多次(通常是一阵阵), 几乎是每天或一年多期间间歇性地发作，在此期间从未有连续超过3个月的无抽动发作；④疾病造成 患者很大的痛苦或严重影响患者的社交、学习和其他重要功能；⑤疾病不是由于兴奋剂或其他疾病 (如亨廷顿病或病毒性脑炎)的直接生理性反应所致。

**本病需与小舞蹈病和习惯性痉挛鉴别。**



**348** 第十四章 运动障碍性疾病

药物治疗联合心理疏导是治疗本病的有效措施。主要药物有氟哌啶醇、舒必利、硫必利或利培 酮，应从小剂量开始，逐渐增加至有效剂量，症状控制后，应逐渐减量，并维持一段时间(3个月或更 长),可使许多患儿恢复正常。其他药物有匹莫齐特、可乐定、丁苯那嗪、氯硝西泮、托吡酯及三环类抗 抑郁药或SSRI 等。国外报道对个别药物不能有效控制的严重患儿可试用DBS 治疗。

**三、** **迟发性运动障碍**

迟发性运动障碍(tardive dyskinesia,TD)又称迟发性多动症，于1968年由Crane首先报道，是抗精 神病药物诱发持久的刻板重复的不自主运动，常见于长期(1年以上)应用抗精神病药(多巴胺受体拮 抗剂)治疗的精神病患者，减量或停服后最易发生。 一般认为是在长期阻断纹状体多巴胺能受体后， 后者反应超敏所致。也可能与基底核γ-氨基丁酸功能受损有关。

本病多发生于老年患者，尤其是女性，临床特征是节律性刻板重复的舞蹈-手足徐动样不自主运 动，可见于口、面部、躯干或四肢，也可有颈或腰部肌张力障碍或动作不宁。老年人口部运动具有特征 性，年轻患者肢体受累常见，儿童口面部症状较突出。不自主运动常在用药数月至数年后出现，症状 大多不呈进行性加重，但可能持久不愈，治疗困难。无用药史时与亨廷顿病不易区别。

本病重在预防，使用抗精神病药物应有明确指征，精神病患者亦宜更换药物。治疗时必须先停服 致病药物，对症治疗可选用硫必利、舒必利、利血平、丁苯那嗪等，对控制症状有所帮助。需继续治疗 精神病的患者可用非经典抗精神病药氯氮平、利培酮(risperidone)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(que- tiapine)等替代经典抗精神病药。

(陈生弟)



**思** **考** **题**



1. 运动障碍性疾病临床上分为哪两种类型?举例简述各自的临床特征。

2. 帕金森病的生化病理基础是什么?有哪些主要的临床特征?

3. 帕金森病的治疗原则是什么?常用的药物治疗有哪些?

4. 肝豆状核变性主要的临床特征是什么?常用的药物治疗有哪些?

5. 什么是肌张力障碍?临床上有哪几种类型?扭转性肌张力障碍有哪些主要的临床表现?

6. 简述原发性震颤的临床表现及治疗。



**参考文献**

[1]陈生弟.神经病学.北京：科学出版社，2011.

[2]贾建平，陈生弟.神经病学.7版.北京：人民卫生出版社，2013.

[3]陈生弟.神经与精神疾病.北京：人民卫生出版社，2016.

[4]中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病诊断标准(2016版).中华神经科杂志， 2016,49:268-271.

[5]中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南(第三版).中华神经科杂志， 2014,47:1-6.

[6] Chen SD,Chan P,Sun SG,et al.The recommendation of Chinese Parkinson's disease and movement disorder socie- ty consensus on therapeutic management of Parkinson's disease.Translational Neurodegeneration,2016,5:12.

[7] Ropper AH,Samuels MA.Adams and Victor's Principles of Neurology.9th ed.New York:McGraw-Hill,2009.

[8] Watts RL,Standaert DG,ObesoJ A.Movement Disorders:Neurologic Principles & Practice.3rd ed.New York: McGraw-Hill,2011.

[9] Jankovic J,Tolosa E.Parkinson Disease and Movement Disorders.5th ed. New York:Lippincott Williams & Wilkins,2006.

[10] Fahn S,Jankovic J,Mark H. Principles & Practice of Movement Disorders.2nd ed.Oxford:Elsevier Limited,2011.





**第十五章** **癫** **痫**



**概** **述**

癫痫(epilepsy)是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征，临床表 现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点。异常放电神经元的位置不同及异常放电波及的 范围差异，导致患者的发作形式不一，可表现为感觉、运动、意识、精神、行为、自主神经功能障碍或 兼有之。临床上每次发作或每种发作的过程称为痫性发作(seizure),一个患者可有一种或数种形 式的痫性发作。在癫痫发作中， 一组具有相似症状和体征特性所组成的特定癫痫现象统称为癫痫 综合征。

**【流行病学】**

癫痫是神经系统常见疾病，流行病学资料显示癫痫的年发病率为(50～70)/10万；患病率约为 5%;死亡率为(1.3～3.6)/10万，为一般人群的2～3倍。我国目前约有900万以上癫痫患者，每 年新发癫痫患者65万～70万，30%左右为难治性癫痫，我国的难治性癫痫患者至少在200万 以上。

**【病因】**

癫痫不是独立的疾病，而是一组疾病或综合征，引起癫痫的病因非常复杂，根据病因学不同，癫痫 可分为三大类：

**1.** **症状性癫痫** **(symptomatic** **epilepsy)** 由各种明确的中枢神经系统结构损伤或功能异常

所致，如：脑外伤、脑血管病、脑肿瘤、中枢神经系统感染、寄生虫、遗传代谢性疾病、皮质发育障碍、神 经系统变性疾病、药物和毒物等。

**2.** **特发性癫痫** **(idiopathic** **epilepsy)** 病因不明，未发现脑部有足以引起癫痫发作的结构性损 伤或功能异常，可能与遗传因素密切相关，常在某一特定年龄段起病，具有特征性临床及脑电图表现。 如：伴中央颞区棘波的良性儿童癫痫、家族性颞叶癫痫等。

**3.** **隐源性癫痫** **(cryptogenic** **epilepsy)** 临床表现提示为症状性癫痫，但现有的检查手段不能 发现明确的病因。其约占全部癫痫的60%～70%。

**【影响发作的因素】**

**1.** **年龄** 特发性癫痫与年龄密切相关，如婴儿痉挛症在1岁内起病，儿童失神癫痫发病高峰在 6~7岁，肌阵挛癫痫起病在青春期前后。各年龄段癫痫的常见病因也不同：0~2岁多为围生期损伤、 先天性疾病和代谢障碍等；2～12岁多为急性感染、特发性癫痫、围生期损伤和热性惊厥等；12~18岁 多为特发性癫痫、颅脑外伤、血管畸形和围生期损伤等；18～35岁多为颅脑外伤、脑肿瘤和特发性癫 痫等；35~65岁多为脑肿瘤、颅脑外伤、脑血管疾病和代谢障碍等；65岁以后多为脑血管疾病、脑肿 瘤、阿尔茨海默病伴发等。

**2.** **遗传因素** 可影响癫痫易患性：如儿童失神发作患者的兄弟姐妹在5～16岁有40%以上出现 3Hz 棘-慢波的异常脑电图，但仅1/4出现失神发作。症状性癫痫患者的近亲患病率为15%,高于普 通人群。有报告单卵双胎儿童发生失神和全面强直-阵挛的一致率很高。

**3.** **睡眠** 癫痫发作与睡眠-觉醒周期有密切关系：如全面强直-阵挛发作常在晨醒后发生；婴儿痉

**350**



第十五章 癫 痫

挛症多在醒后和睡前发作；伴中央颞区棘波的良性儿童癫痫多在睡眠中发作等。

**4.** **内环境改变** 内分泌失调、电解质紊乱和代谢异常等均可影响神经元放电阈值，导致痫性发 作。如少数患者仅在月经期或妊娠早期发作，为月经期癫痫和妊娠性癫痫；疲劳、睡眠缺乏、饥饿、便 秘、饮酒、闪光、感情冲动和一过性代谢紊乱等都可导致痫性发作。

**【发病机制】**

癫痫的发病机制非常复杂，至今尚未能完全了解其全部机制，但发病的一些重要环节已被探知。

**1.** **痫性放电的起始** 神经元异常放电是癫痫发病的电生理基础。正常情况下，神经元自发产生 有节律性的电活动，但频率较低。致痫灶神经元的膜电位与正常神经元不同，在每次动作电位之后出 现阵发性去极化漂移(paroxysmal depolarization shift,PDS),同时产生高幅高频的棘波放电。神经元异 常放电可能由于各种病因导致离子通道蛋白和神经递质或调质异常，出现离子通道结构和功能改变， 引起离子异常跨膜运动所致。

在癫痫发病机制中，对于神经元异常放电的起源需区分两个概念：①癫痫病灶(lesion):是癫痫发 作的病理基础，指可直接或间接导致痫性放电或癫痫发作的脑组织形态或结构异常，CT 或 MRI 通常 可显示病灶，有的需要在显微镜下才能发现；②致痫灶(seizure focus):是脑电图出现一个或数个最明 显的痫性放电部位，痫性放电可因病灶挤压、局部缺血等导致局部皮质神经元减少和胶质增生所致。 研究表明直接导致癫痫发作的并非癫痫病理灶而是致痫灶。单个病灶(如肿瘤、血管畸形等)产生的 致痫灶多位于病灶边缘，广泛癫痫病灶(如颞叶内侧硬化及外伤性瘢痕等)所致的致痫灶常包含在病 灶内，有时可在远离癫痫灶的同侧或对侧脑区。

**2.** **痫性放电的传播** 异常高频放电反复通过突触联系和强直后的易化作用诱发周边及远处的 神经元同步放电，从而引起异常电位的连续传播。异常放电局限于大脑皮质的某一区域时，表现为部 分性发作；若异常放电在局部反馈回路中长期传导，表现为部分性发作持续状态；若异常放电通过电 场效应和传导通路，向同侧其他区域甚至一侧半球扩散，表现为Jackson发作；若异常放电不仅波及同 侧半球还可同时扩散到对侧大脑半球，表现为继发性全面性发作；若异常放电的起始部分在丘脑和上 脑干，并仅扩及脑干网状结构上行激活系统时，表现为失神发作；若异常放电广泛投射至两侧大脑皮 质并使网状脊髓束受到抑制时则表现为全身强直-阵挛性发作。

**3.** **痫性放电的终止** 目前机制尚未完全明了，可能机制为脑内各层结构的主动抑制作用，即癫 痫发作时，癫痫灶内产生巨大突触后电位，后者激活负反馈机制，使细胞膜长时间处于过度去极化状 态，从而抑制异常放电扩散，同时减少癫痫灶的传入性冲动，促使发作放电的终止。

**【病理】**

癫痫的病因错综复杂，病理改变亦呈多样化，我们通常将癫痫病理改变分为两类，即引起癫痫发 作的病理改变(即癫痫发作的病因)和癫痫发作引起的病理改变(即癫痫发作的后果),这对于明确癫 痫的致病机制以及寻求外科手术治疗具有十分重要的意义。

由于医学伦理学限制，目前关于癫痫的病理研究大部分来自难治性癫痫患者手术切除的病变组 织，在这类患者中，海马硬化(hippocampal sclerosis,HS)具有一定的代表性。海马硬化又称阿蒙角硬 化(Ammon homn sclerosis,AHS)或颞叶中央硬化(mesial temporal sclerosis,MTS),它既可以是癫痫反复 发作的结果，又可能是导致癫痫反复发作的病因，与癫痫治疗成败密切相关。海马硬化肉眼观察表现 为海马萎缩、坚硬；组织学表现为双侧海马硬化病变多呈现不对称性，往往发现一侧有明显的海马硬 化表现，而另一侧海马仅有轻度的神经元脱失；此外，也可波及海马旁回、杏仁核、钩回等结构。镜下 典型表现是神经元脱失和胶质细胞增生，且神经元的脱失在癫痫易损区更为明显，比如CA1 区、CA3 区和门区。

苔藓纤维出芽(mossy fiber sprouting)是海马硬化患者另一重要的病理表现。颗粒细胞的轴突称