第十八章 自主神经系统疾病 411

**或舍曲林25～200mg,1** **次/日。**

(4)前列腺素：可松弛毛细血管前括约肌，改善营养通路内的血液循环，缓解症状，米索前列醇 400μg口服，2次/日或PGE₁ 、PGI ₂静滴，从小剂量开始，逐渐增大剂量。

(5)其他：三环类抗抑郁药物(阿米替林、丙米嗪)、钙通道阻滞剂(尼莫地平、地尔硫草)、加巴喷 丁、氯硝西泮、血管收缩剂、激素、自主神经调节剂、维生素类及利血平与氯丙嗪联合应用等也对红斑 性肢痛症患者有治疗作用。

(6)中药治疗：方剂较多，如加味龙胆泻肝汤等；局部可以应用中草药外敷。

3.物理疗法 用超声波或超短波治疗，也可用短波紫外线照射的方法。

4. 封闭疗法 方法有：①选踝上做环状封闭；②骶部硬膜外封闭；③腰交感神经节阻滞。

5. 外科治疗 个别病例各种治疗无效的、疼痛明显的可选外科手术治疗。

6. 对于继发性红斑性肢痛症患者，应同时积极治疗原发疾病。

**第三节** **面偏侧萎缩症**

面偏侧萎缩症(facial hemiatrophy)是一种病因未明的、进行性发展的偏侧组织营养障碍性疾病， 表现为一侧面部慢性进行性组织萎缩，如范围扩大可累及躯干和肢体，称为进行性半侧萎缩症(pro- gressive hemiatrophy)。

**【病因与发病机制】**

病因不明。有学者认为，患者存在某种特定的控制交感神经的基因缺陷，这种缺陷的基因在一定 年龄阶段表达，引起交感神经受损导致面部组织发生神经营养不良，继而出现局部面部组织萎缩，也 可能与外伤、全身或局部感染及内分泌失调等因素有关。

**【病理】**

本病首先累及结缔组织，特别是面部皮下脂肪组织最先受累，随后逐渐发展扩大累及皮肤、皮 脂腺和毛发，重者可侵犯到软骨、骨骼、肾脏和大脑半球。病变多为单侧，局部组织活检镜下可见

**皮肤各层，尤其是乳头层萎缩，结缔组织减少，肌纤维变细，横纹减少，但肌纤维数量不减少且保持**

其收缩力。

**【临床表现】**

1.起病隐匿，多在儿童、少年期发病， 一般在10～20岁，但无年龄限制，女性患者较多见。病情发 展的速度不定，有时在进展数年至十余年后趋向缓解，但伴发癫痫者可能持续进展。

2. 病初，患侧面部可有感觉异常、感觉迟钝或疼痛。萎缩过程可以从一侧面部任何部位开始，以 眶部、颧部较为多见，逐渐扩展到同侧面部及颈部，与对侧分界清晰，常呈条状并与中线平行。患侧皮 肤萎缩、菲薄、光滑，常伴脱发、色素沉着、白斑、毛细血管扩张和皮下组织消失。皮肤皱缩、毛发脱落 呈“刀痕样”萎缩是本病特殊表现。后期病变可累及舌肌、喉肌、软腭等；严重者除患侧面部萎缩外还 可发生大脑半球萎缩，甚至骨骼和偏身萎缩。

3. 部分患者出现Horner征，虹膜色素减少，眼球炎症，继发性青光眼等。

4.本病常与硬皮病、进行性脂肪营养不良有关或并存，脑组织受累可以有癫痫或偏头痛发作。

**【辅助检查】**

X 线片可发现病变侧骨质变薄、短小。 CT 和 MRI 可提示病变侧皮下组织、骨骼、脑及其他脏器呈 萎缩性改变。 B 超也可发现病变侧脏器变小。

**【诊断与鉴别诊断】**

**1.** **诊断依据** 患者典型的单侧面部皮肤、皮下结缔组织和骨骼萎缩特征，而肌力不受影响，可诊 断此病。

2. 鉴别诊断 在疾病早期需与局限性硬皮病、面肩肱型肌营养不良、面偏侧肥大症等鉴别。还

**412** 第十八章 自主神经系统疾病

要注意与两侧正常性不对称相区别。

**【治疗】**

目前本病尚无有效治疗方法，仅限于对症处理。如有癫痫发作、偏头痛、三叉神经痛等可给予相 应治疗。

**第四节** **其他自主神经系统疾病**

**一、出汗异常**

多汗症(hyperhidrosis)是多种病因导致的自发性多汗临床症状，可分原发性多汗症和继发性多汗 症两种。前者病因不明，多与精神心理因素有关。后者与神经系统器质性疾病有关。此外全身系统 疾病，如甲状腺功能亢进、结核病、慢性消耗性疾病及传染病亦可出现多汗。某些遗传病也可出现多 汗症。众所周知，汗腺广泛分布于体表，且受交感神经节后纤维支配，任何导致交感神经兴奋性增强 的疾病均可导致多汗发生。

**1.** **原发性多汗症** 为自主神经中枢调节障碍所致，也可能与遗传有关。常自少年期开始，青年 时期明显加重。平时手心、足心、腋窝及面部对称性多汗，如在情绪激动、温度升高或活动后出汗量比 正常明显增多，常见大汗淋漓，可湿透衣裤。

**2.继发性多汗症**

(1)由某些神经系统疾病引起：如间脑病变引起偏身多汗、脊髓病变引起节段型多汗、多发性神 经炎恢复期出现相应部位多汗、颈交感神经节因炎症或肿瘤压迫出现同侧面部多汗。

(2)味觉性局部型多汗：为一种继发性多汗症，多为反射性多汗，当摄入过热和过于辛辣的食物 时，引起额部、鼻部、颞部多汗，这种多汗与延髓发汗中枢有关。

(3)面神经麻痹：恢复期可有一侧局部多汗，同时还有流泪和颞部发红，称为鳄鱼泪征和耳颞综 合征，系面神经中自主神经纤维变性再生错乱所致。

(4)某些内分泌疾病：如甲状腺功能亢进、肢端肥大症等，也可出现多汗。

无汗症(anhidrosis):由于自主神经功能失调所致，包括先天性少汗和无汗症。是由于汗腺变性或 先天性汗腺缺失所致。全身无汗症非常罕见。 一些皮肤病如先天性手掌角化症可致局部无汗，表现 皮肤干燥、脱屑和不耐高温等。

治疗以病因治疗为主。

**二、** **家族性自主神经功能失调症**

家族性自主神经功能失调症(familial dysautonomia),或称为Riley-Day综合征，为神经系统，特别 是自主神经系统先天性功能异常，是以无泪液、异常多汗、皮肤红斑、吞咽困难，偶发高热及舌部菌状 乳头缺失为临床特征的一种少见的常染色体隐性遗传病，可伴有智力低下和发育障碍。主要发病在 犹太人种，多在婴幼儿期发病，本病无特效治疗，主要为对症处理。

**三、** **神经血管性水肿**

神经血管性水肿(angioneurotic edema)也称为急性神经血管性水肿(acute angioneurotic edema)或 Quincke水肿。是一种原因不明的可能与自主神经功能障碍、过敏反应及遗传因素有关的血管通透性 增强和体液渗出增加的疾病。表现为发作性、局限性皮肤或黏膜水肿(面部、颈部和上下肢多见),无 疼痛、瘙痒及皮肤颜色改变，水肿部位呈豆大至手掌大，压之较硬，无指压痕迹。起病急，数分钟或数 十分钟达高峰，持续数日或数十日，不经治疗可缓解，可反复发作，间歇期正常。抗过敏疗法治疗 有效。



第十八章 自主神经系统疾病 413

**四、进行性脂肪营养不良**

进行性脂肪营养不良(progressive lipodystrophy)是一种罕见的以脂肪组织代谢障碍为特征的自主 神经系统疾患。主要表现为：多数于5～10岁左右起病，女性较为常见；起病缓慢，呈进行性局部或全 身性皮下脂肪组织萎缩、消失，由面部开始，继而累及颈肩、臂及躯干，常对称分布，部分患者合并局限 的脂肪组织增生、肥大；患者可表现为脂肪消失、特殊肥胖及正常脂肪并存；可合并其他症状如出汗异 常、皮温异常、多尿、心动过速、腹痛、头痛、呕吐、精神及性格改变等；有的患者可合并糖尿病、高脂血 症、肝脾大及肾脏病变等；个别合并内分泌功能障碍，如生殖器发育不全和甲状腺功能异常等。 一般 发病后5～10年内症状逐渐稳定。目前尚无特殊治疗方法。

(张黎明)

**思** **考** **题**

1. 雷诺病与雷诺现象有何区别?

2. 雷诺病的临床表现是什么?如何防治?

3. 红斑性肢痛症的诊断依据是什么?

**参** **考** **文** **献**

[1]史玉泉.实用神经病学.上海：上海科技出版社，2004.

[2]吴江.神经病学.2版.北京：人民卫生出版社，2012.

[3] Kahaleh MB.Raynaud''s phenomenon and the vascular disease in scleroderma. Curr Opin Rheumatol,1995,7:

29-534.

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





**第十九章** **神经-肌肉接头**

**和肌肉疾病**

**概** **述**

神经-肌肉接头疾病是指神经-肌肉接头间传递功能障碍所引起的疾病，主要包括重症肌无力和 Lambert-Eaton肌无力综合征等。肌肉疾病是指骨骼肌疾病，主要包括周期性瘫痪、多发性肌炎、进行 性肌营养不良症、强直性肌营养不良症和线粒体肌病等。

**【骨骼肌的解剖生理】**

骨骼肌是执行人体运动功能的主要器官，同时也是人体能量代谢的主要部位。人体骨骼肌重量 占体重的30%～40%,供血量占心脏总输出量的12%,耗氧占全身耗氧量的18%。每块肌肉由许多 肌束组成，每条肌束由数百至数千条纵向排列的肌纤维组成。肌纤维(肌细胞)为多核细胞，呈圆柱 状，长10～15cm, 直径7～100cm, 外被肌膜，内含肌浆。细胞核位于肌膜下，呈椭圆形，数目可达数百 个。肌膜是一层匀质性薄膜，密度较高，除了具有普通细胞膜的功能外，还具有兴奋传递的功能。神 经肌肉兴奋传递功能是通过肌膜的特定部位—终板与神经末梢构成神经-肌肉突触联系而实现的。 每间隔一定距离肌膜向内凹陷形成横管，穿行分布于肌原纤维之间。横管与肌原纤维表面包绕的肌 质网共同构成膜管系统。横管将肌膜去极化时的冲动传达到肌纤维的内部，引起肌质网中钙离子的 释放，导致肌纤维收缩。肌浆中含有许多肌原纤维，直径约1 μm, 每个肌原纤维又由许多纵行排列的 粗、细肌丝组成，粗肌丝含肌球蛋白(myosin),细肌丝含肌动蛋白(actin)。前者固定于肌节的暗带(A 带),后者一端固定于Z 线，另一端游离伸向暗带。明带(I 带)为Z 线两侧仅含细肌丝的部分。肌节 (sarcomere)为两条Z 线之间的节段(即两个半节的明带和1个暗带),是肌肉收缩的最小单位。数百 个肌节组成肌原纤维，含有数百个明暗相间的横纹，因此称为横纹肌。电镜下，在暗带区断面上可见 每根粗肌丝周围有6根细肌丝包绕，粗细肌丝均呈六角形排列。静息状态时，暗带两侧的细肌丝相距 较远；肌肉收缩时，细肌丝向暗带中央M 线滑动靠近，使肌节缩短。

骨骼肌由两型肌纤维构成： I 型为红肌纤维，又称慢缩肌纤维(slow twitch fibers),其氧化酶活性较 高，糖原水解酶活性较低，脂类含量高，主要通过有氧代谢获取能量，在维持与体位有关的肌肉中比例较 高，如竖脊肌等躯干肌肉。Ⅱ型为白肌纤维，又称快缩肌纤维(fast twitch fibers),与 I 型肌纤维相反，氧 化酶活性低，糖原水解酶活性高，通过糖原无氧代谢获得能量，在与运动直接有关的肌肉中比例高。

骨骼肌受运动神经支配。运动单位是指一个运动神经元所支配的范围，包括脊髓和脑干运动神 经细胞的胞体、周围运动神经、神经-肌肉接头和所支配的肌纤维，是运动系统的最小单位。不同肌肉 包含的运动单位数量不同。神经-肌肉接头由突触前膜(突入肌纤维的神经末梢)、突触后膜(肌膜的 终板)和突触间隙构成。神经末梢无髓鞘包绕，分成细支，终端呈杵状膨大，通过“胞纳作用”摄取细 胞外液的胆碱，然后合成乙酰胆碱(acetylcholine,ACh),进入突触囊泡(vesicle)储存。囊泡直径约 45nm, 每个囊泡内约含1万个ACh 分子。突触后膜即肌膜的终板含有许多皱褶，乙酰胆碱受体(ace- tylcholine receptors,AChR)就分布于这些皱褶的嵴上，密度为10⁴/μm²。 突触间隙非常狭小，约为 50nm, 其间充满细胞外液，内含乙酰胆碱酯酶可以降解ACh。

神经-肌肉接头的传递过程是电学和化学传递相结合的复杂过程，当电冲动从神经轴突传到神经



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病 **415**

末梢，电压门控钙通道开放，钙离子内流使突触囊泡与突触前膜融合，囊泡中的ACh 以量子形式释放 进入突触间隙。 ACh 的这种释放遵从全或无的定律，每次大约10⁷个 ACh 分子进入突触间隙。其中 1/3 ACh分子弥漫到突触后膜，通过与AChR 的结合，促使阳离子通道开放，引起细胞膜钾、钠离子通 透性改变，Na\*内流，K\* 外溢，导致肌膜去极化产生终板电位，并通过横管系统扩散至整个肌纤维全长 及肌纤维内部，最终引起肌纤维收缩。另1/3的ACh 分子在到达 AChR 前被突触间隙中的胆碱酯酶 水解灭活，生成乙酸和胆碱，后者可被突触前膜摄取重新合成ACh。 其余1/3的ACh 分子释放后即被 突触前膜重新摄取，准备另一次释放。肌纤维收缩后由肌质网释放到肌浆中的钙迅速被肌质网重吸 收，肌浆中Ca²\*浓度下降，粗细肌丝复位，引起肌肉舒张。与此同时，肌细胞Na\*外流，K\*内流，静息膜 电位恢复， 一次肌肉收缩周期完成。

**【发病机制】**

**1.** **神经-肌肉接头病变的机制**

(1)突触前膜病变造成ACh 合成和释放障碍：如肉毒杆菌中毒和高镁血症阻碍钙离子进入神经 末梢造成ACh 释放障碍；氨基糖苷类药物和癌性类重症肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syn- drome)可使ACh 合成和释放减少。

(2)突触间隙中乙酰胆碱酯酶活性和含量异常：如有机磷中毒时，乙酰胆碱酯酶活性降低而出现 突触后膜过度去极化。

(3)突触后膜AChR 病变：如重症肌无力是因体内产生了AChR 自身抗体而破坏了AChR; 美洲 箭毒是因为与AChR 结合从而阻止了ACh 与受体的结合。

**2.** **肌肉疾病发病机制**

(1)肌细胞膜电位异常：如周期性瘫痪，强直性肌营养不良症和先天性肌强直症等，因终板电位 下降而引起肌膜去极化阻断。

(2)能量代谢障碍：如线粒体肌病、脂质代谢性肌病和糖原累积症等均因影响肌肉的能量代谢而 发病。

(3)肌细胞结构病变：如各种肌营养不良症、先天性肌病、内分泌性肌病、炎症性肌病和缺血性肌 病等。

**【临床症状】**

**1.** **肌肉萎缩** 是指由于肌纤维数目减少或体积变小导致的骨骼肌的容积下降。

2. 肌无力 指骨骼肌力量下降。不同类型的神经-肌肉病，肌无力的分布不尽相同。肌肉疾病和神 经-肌肉接头疾病所致的肌无力一般双侧对称，累及范围常常不能以某一组或某一条神经损害来解释。

**3.** **运动不耐受** 指达到疲劳的运动负荷量下降，行走短距离即产生疲劳感，休息后可缓解。见 于重症肌无力、线粒体肌病、脂质沉积性肌病等。

**4.** **肌肥大与假肥大** 肌肉肥大分为功能性和病理性肥大两种。举重运动员及特殊工种的体力 劳动者的某些肌群特别发达，肌肉体积肥大，肌力增强，这是生理性(功能性)肥大，有关的职业史可 提供诊断的依据。病理性肌肉肥大可见于：

(1)肌病：先天性肌强直症患者可伴有肌肉肥大，但肌力减弱。假肥大型肌营养不良症可有腓肠肌 等肌肉肥大，这是由于肌纤维的破坏导致脂肪和结缔组织反应性增生所致，故称假性肥大。真性肌肥大 症(hypertrophia musculorum vera)罕见，在儿童发生，肢体肌肉肥大进行性发展，到一定程度自行停止。

(2)内分泌障碍：甲状腺功能减退可引起黏液性水肿导致肢体外形增大。肢端肥大症早期肌肥 大，晚期肌萎缩。

(3)先天性偏侧肥大：主要表现为一侧面部肥大，或一侧面部与同侧半身肥大。

**5.** **肌肉疼痛和肌压痛** 最常见于炎性肌病。活动性疼痛指活动时肌肉疼痛，可见于长途行军后

的缺血性胫前肌综合征，线粒体肌病和脂质沉积性肌病等。 V 型糖原累积病运动后可出现痉挛性疼 痛，称为痛性痉挛。



416 第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

6. 肌肉强直(myotonia) 指由于肌膜兴奋性改变导致肌肉收缩或机械刺激后产生不自主的 持续的肌收缩。反复多次活动或温暖以后症状减轻，见于先天性肌强直症、强直性肌营养不良症。

**7.** **肌肉不自主运动** 系指肌肉在静息状态下不自主地收缩、抽动。

(1)肌束颤动(fasciculation):肌束发生的短暂性不自主收缩，肉眼可以辨认但不引起肢体运动， 见于脊髓前角或前根损害。

(2)肌纤维颤动(fibrillation):肉眼不能识别，只能在肌电图上显示。

(3)肌颤搐(myokymia):一群或一块肌肉在休止状态下呈现的缓慢、持续、不规则的波动性颤动， 肉眼可见。见于特发性肌颤搐。

**【诊断】**

肌肉疾病和神经-肌肉接头疾病的正确诊断必须建立在完整准确的临床资料与相关辅助检查有 机结合的基础上。根据肌无力和肌萎缩的起病年龄、进展速度、是否为发作性、萎缩肌肉的分布、遗传 方式、病程和预后，结合实验室生化检测、肌电图、肌肉病理以及基因分析，可对各种肌肉疾病进行诊 断和鉴别诊断。

**【治疗】**

**1.** **病因治疗** 去除病因或根据发病机制进行治疗。如对重症肌无力患者进行胸腺瘤切除以减 少抗体的产生；糖皮质激素及免疫抑制剂药物可以减轻乙酰胆碱受体抗体对突触后膜乙酰胆碱受体 的破坏而达到治疗效果。

2. 其他治疗 溴吡斯的明通过抑制胆碱酯酶对突触间隙乙酰胆碱的水解，从而可减轻重症肌无 力的症状；苯妥英钠通过稳定肌膜电位减轻肌肉强直；低钾型周期性瘫痪患者口服10%的氯化钾改 善肌无力，强直性肌营养不良症的白内障可手术治疗以恢复视力等。

**第一节** **重症肌无力**

重症肌无力(myasthenia gravis,MG)是一种神经-肌肉接头传递功能障碍的获得性自身免疫性疾 病。主要由于神经-肌肉接头突触后膜上AChR 受损引起。临床主要表现为部分或全身骨骼肌无力 和极易疲劳，活动后症状加重，经休息和胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors,ChEI)治疗后症状减 轻。发病率为(8～20)/10万，患病率为50/10万，我国南方地区发病率较高。

**【病因及发病机制】**

重症肌无力是获得性自身免疫性疾病，主要与自身抗体介导的突触后膜AChR 损害有关。其依 据有：①80%～90%的重症肌无力患者血清中可以检测到AChR 抗体，10%～20%的重症肌无力患者 血清中可以检测到肌肉特异性酪氨酸激酶(muscle-specific tyrosine kinase,MuSK)抗体，其肌无力症状 可以经血浆交换治疗得到暂时改善。②患本病的母亲生产的新生儿也可患重症肌无力，该患儿的血 清中有AChR 抗体，该抗体的滴度随患儿症状的改善而降低。③将重症肌无力患者的血清输入小鼠 可产生类重症肌无力的症状和电生理改变。④将电鳗鱼放电器官提纯的AChR 注入家兔，可制成重 症肌无力的实验性自身免疫动物模型，其血清中检测到的AChR 抗体，可与突触后膜的AChR 结合。 免疫荧光发现实验动物突触后膜上的AChR 的数目大量减少。⑤80%重症肌无力患者胸腺肥大，淋 巴滤泡增生，10%～20%的患者有胸腺瘤。胸腺切除后70%患者的临床症状可得到改善或痊愈。另 外，重症肌无力患者常合并甲状腺功能亢进、甲状腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和天疱疮等其 他自身免疫性疾病。

重症肌无力的发病机制：主要由AChR 抗体介导，在细胞免疫和补体参与下突触后膜的AChR 被 大量破坏，不能产生足够的终板电位，导致突触后膜传递功能障碍而发生肌无力。骨骼肌烟碱型 AChR 分子量为250kD,由α、β、γδ四种同源亚单位构成五聚体(α2、β、γ、δ)跨膜糖蛋白，α亚单位上 有一个与ACh 结合的特异部位，也是AChR 抗体的结合位点。 AChR 抗体是一种多克隆抗体，主要成



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病 417

分为 IgG,10% 为 IgM。 直接封闭抗体可以竞争性抑制ACh 与 AChR 的结合；间接封闭抗体可以干扰 ACh 与 AChR 结合。细胞免疫在MG 的发病中也发挥一定的作用，MG 患者周围血中辅助性T 细胞增 多，抑制性T 细胞减少，造成B 细胞活性增强而产生过量抗体。 AChR 抗体与AChR 的结合还可以通 过激活补体而使AChR 降解和结构改变，导致突触后膜上的AChR 数量减少。最终，神经-肌肉接头的 传递功能发生障碍，当连续的神经冲动到来时，不能产生引起肌纤维收缩的动作电位，从而在临床上

**表现为易疲劳的肌无力。**

但是，引起重症肌无力免疫应答的始动环节仍不清楚。 一种可能是神经-肌肉接头处 AChR 的免 疫原性改变，另一种可能是“分子模拟”假说：由于几乎所有的重症肌无力患者都有胸腺异常，并且增 生的胸腺中的B 细胞可产生 AChR 抗体，T 细胞可与AChR 反应，故推断胸腺可能是诱发免疫反应的 起始部位。正常胸腺是成熟的免疫器官，可以介导免疫耐受以免发生自身免疫反应。胸腺中含有肌 样细胞(myoid cells),该细胞类似横纹肌细胞并在突触后膜存在AChR。 推测在一些特定的遗传素质 个体中，由于病毒或其他非特异性因子感染后，导致“肌样细胞”的AChR 构型发生某些变化，成为新 的抗原并刺激免疫系统产生AChR 抗体，它既可与“肌样细胞”上的AChR 相作用，又可与骨骼肌突触 后膜上的AChR (交叉反应)相作用。胸腺淋巴增生B 细胞产生的AChR 抗体并随淋巴系统循环流出 胸腺，通过体循环到达神经-肌肉接头与突触后膜的AChR 发生抗原抗体反应。 AChR 抗体的IgG 也可 由周围淋巴器官和骨髓产生。另外，家族性重症肌无力的发现以及其与人类白细胞抗原(human leu- kocyte antigen,HLA)的密切关系提示重症肌无力的发病与遗传因素有关。

**【病理】**

**1.** **胸腺** 80%的重症肌无力患者胸腺重量增加，淋巴滤泡增生，生发中心增多；10%～20%合并 胸腺瘤。

**2.** **神经-肌肉接头** 突触间隙加宽，突触后膜皱褶变浅并且数量减少，免疫电镜可见突触后膜崩 解，其上AChR 明显减少并且可见IgG-C3-AChR 结合的免疫复合物沉积等。

**3.** **肌纤维** 肌纤维本身变化不明显，有时可见肌纤维凝固、坏死、肿胀。少数患者肌纤维和小血 管周围可见淋巴细胞浸润，称为“淋巴溢”。慢性病变可见肌萎缩。

**【临床表现】**

本病可见于任何年龄，小至数月，大至70～80岁。发病年龄有两个高峰：20～40岁发病者女性多 于男性，约为3:2;40~60岁发病者以男性多见，多合并胸腺瘤。少数患者有家族史。常见诱因有感 染、手术、精神创伤、全身性疾病、过度疲劳、妊娠、分娩等，有时甚至可以诱发重症肌无力危象。

**(** **一)临床特征**

**1.** **受累骨骼肌病态疲劳** 肌肉连续收缩后出现严重无力甚至瘫痪，休息后症状减轻。肌无力于 下午或傍晚因劳累后加重，晨起或休息后减轻，此种波动现象称之为“晨轻暮重”。

**2.** **受累肌的分布和表现** 全身骨骼肌均可受累，多以脑神经支配的肌肉最先受累。肌无力常从 一组肌群开始，范围逐步扩大。首发症状常为一侧或双侧眼外肌无力，如上睑下垂、斜视和复视，重者 眼球运动明显受限，甚至眼球固定，但瞳孔括约肌不受累。面部肌肉和口咽肌受累时出现表情淡漠、 苦笑面容；连续咀嚼无力、饮水呛咳、吞咽困难；说话带鼻音、发音障碍。累及胸锁乳突肌和斜方肌时 则表现为颈软、抬头困难，转颈、耸肩无力。四肢肌肉受累以近端无力为重，表现为抬臂、梳头、上楼梯 困难，腱反射通常不受影响，感觉正常。

**3.** **重症肌无力危象** 指呼吸肌受累时出现咳嗽无力甚至呼吸困难，需用呼吸机辅助通气，是致死 的主要原因。口咽肌无力和呼吸肌乏力者易发生危象，诱发因素包括呼吸道感染、手术(包括胸腺切除 术)、精神紧张、全身疾病等。心肌偶可受累，可引起突然死亡。大约10%的重症肌无力出现危象。

**4.** **胆碱酯酶抑制剂治疗有效** 这是重症肌无力一个重要的临床特征。

**5.** **病程特点** 缓慢或亚急性起病，也有因受凉、劳累后病情突然加重。整个病程有波动，缓解与 复发交替。晚期患者休息后不能完全恢复。多数病例迁延数年至数十年，靠药物维持。少数病例可

**418**



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

自然缓解。

**(二)临床分型**

**1.** **成年型** **(Osserman** **分型)**

I 眼肌型(15%～20%):病变仅限于眼外肌，出现上睑下垂和复视。

ⅡA 轻度全身型(30%):可累及眼、面、四肢肌肉，生活多可自理，无明显咽喉肌受累。

ⅡB 中度全身型(25%):四肢肌群受累明显，除伴有眼外肌麻痹外，还有较明显的咽喉肌无力症 状，如说话含糊不清、吞咽困难、饮水呛咳、咀嚼无力，但呼吸肌受累不明显。

Ⅲ急性重症型(15%):急性起病，常在数周内累及延髓肌、肢带肌、躯干肌和呼吸肌，肌无力严 重，有重症肌无力危象，需做气管切开，死亡率较高。

IV迟发重症型(10%):病程达2年以上，常由I、ⅡA、ⅡB型发展而来，症状同Ⅲ型，常合并胸腺 瘤，预后较差。

V 肌萎缩型：少数患者肌无力伴肌萎缩。

2. 儿童型 约占我国重症肌无力患者的10%,大多数病例仅限于眼外肌麻痹，双眼睑下垂可交 替出现呈拉锯状。约1/4病例可自然缓解，仅少数病例累及全身骨骼肌。

(1)新生儿型：约有10%的MG 孕妇可将AChR 抗体IgG经胎盘传给胎儿，患儿出生后即哭声低、 吸吮无力、肌张力低、动作减少。经治疗多在1周至3个月缓解。

(2)先天性肌无力综合征：出生后短期内出现持续的眼外肌麻痹，常有阳性家族史，但其母亲未 患MG。

3. 少年型 多在10岁后发病，多为单纯眼外肌麻痹，部分伴吞咽困难及四肢无力。

**【辅助检查】**

1. 血、尿、脑脊液检查正常，常规肌电图检查基本正常，神经传导速度正常。

2. 重复神经电刺激 (repeating nerve electric stimulation,RNES) 为常用的具有确诊价值 的检查方法。应在停用新斯的明17小时后进行，否则可出现假阴性。方法为以低频(3～5Hz)和高 频(10Hz 以上)重复刺激尺神经、正中神经和副神经等运动神经。 MG 典型改变为动作电位波幅第5 波比第1波在低频刺激时递减10%以上或高频刺激时递减30%以上。90%的重症肌无力患者低频 刺激时为阳性，且与病情轻重相关。

**3.** **单纤维肌电图(single** **fibre** **electromyography,SFEMG)** 通过特殊的单纤维针电极测 量并判断同一运动单位内的肌纤维产生动作电位的时间是否延长来反映神经-肌肉接头处的功能，该 病表现为间隔时间延长。

**4.AChR** **抗体滴度的检测** 对重症肌无力的诊断具有特征性意义。85%以上全身型重症肌无 力患者的血清中AChR 抗体浓度明显升高，但眼肌型患者的 AChR 抗体升高可不明显，且抗体滴度的 高低与临床症状的严重程度并不完全一致。

**5.** **胸腺CT** **、MRI** **检查** 可发现胸腺增生和肥大。

**6.** **其他检查** 5%重症肌无力患者有甲状腺功能亢进，表现为T₃、T.升高。部分患者抗核抗体和 甲状腺抗体阳性。

**【诊断】**

MG 患者受累肌肉的分布与某一运动神经受损后出现肌无力的范围不相符合，临床特点为受累 肌肉在活动后出现疲劳无力，经休息或胆碱酯酶抑制剂治疗可以缓解，肌无力表现为“晨轻暮重”的 波动现象。结合药物试验、肌电图以及免疫学等检查的典型表现可以作出诊断。另外，还应该行胸腺 CT、MRI检查确定有无胸腺增生或胸腺瘤，并根据病史、症状、体征和其他免疫学检查明确是否合并 其他自身免疫疾病。下述试验有助于MG 的诊断：

1. 疲劳试验 (Jolly试验) 嘱患者持续上视出现上睑下垂或两臂持续平举后出现上臂下垂，休 息后恢复则为阳性。



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病 **419**

**2.抗胆碱酯酶药物试验**

(1)新斯的明(neostigmine)试验：新斯的明0.5～1mg 肌内注射，20分钟后肌无力症状明显减轻 者为阳性。可同时注射阿托品0.5mg 以对抗新斯的明的毒蕈碱样反应(瞳孔缩小、心动过缓、流涎、多 汗、腹痛、腹泻和呕吐等)。

(2)腾喜龙(tensilon)试验：腾喜龙10mg 用注射用水稀释至1ml,静脉注射2mg,观察20秒，如无 出汗、唾液增多等不良反应，再给予8mg,1 分钟内症状好转为阳性，持续10分钟后又恢复原状。

**【鉴别诊断】**

**1.Lambert-Eaton** **肌无力综合征** 为一组自身免疫性疾病，其自身抗体的靶器官为周围神经末 梢突触前膜的钙离子通道和ACh 囊泡释放区。多见于男性，约2/3患者伴发癌肿，尤其是燕麦细胞型 支气管肺癌，也可伴发其他自身免疫性疾病。临床表现为四肢近端肌无力，需与重症肌无力鉴别。此 病患者虽然活动后即感疲劳，但短暂用力收缩后肌力反而增强，而持续收缩后又呈疲劳状态，脑神经 支配的肌肉很少受累。另外，约半数患者伴有自主神经症状，出现口干、少汗、便秘、阳痿。新斯的明 试验可阳性，但不如重症肌无力敏感；神经低频重复刺激时波幅变化不大，但高频重复刺激波幅增高 可达200%以上；血清AChR 抗体阴性；用盐酸胍治疗可使ACh 释放增加而使症状改善。这些特征可 与重症肌无力鉴别。

**2.** **肉毒杆菌中毒** 肉毒杆菌作用在突触前膜阻碍了神经-肌肉接头的传递功能，临床表现为对 称性脑神经损害和骨骼肌瘫痪。但患者多有肉毒杆菌中毒的流行病学史，新斯的明试验或依酚氯铵 试验阴性。

**3.** **肌营养不良症** 隐匿起病，症状无波动，病情逐渐加重，肌萎缩明显，血肌酶明显升高，新斯的 明试验阴性，抗胆碱酯酶药治疗无效。

**4.** **延髓麻痹** 因延髓发出的后组脑神经受损出现咽喉肌无力表现，但多有其他神经定位体征， 病情进行性加重无波动，疲劳试验和新斯的明试验阴性，抗胆碱酯酶药治疗无效。

**5.** **多发性肌炎** 表现为四肢近端肌无力，多伴有肌肉压痛，无晨轻暮重的波动现象，病情逐渐进 展，血清肌酶明显增高。新斯的明试验阴性，抗胆碱酯酶药治疗无效。

**【治疗】**

**1.** **药物治疗**

(1)胆碱酯酶抑制剂：通过抑制胆碱酯酶，减少ACh 的水解而减轻肌无力症状。成人每次口服溴 吡斯的明(pyridostigmine bromide)60～120mg,3～4次/日。应在饭前30～40分钟服用，口服2小时达 高峰，作用时间为6~8小时，作用温和、平稳，不良反应小。辅助药如氯化钾、麻黄碱可加强胆碱酯酶 抑制剂的作用。

(2)肾上腺糖皮质激素：可抑制自身免疫反应，减少AChR 抗体的生成，适用于各种类型的MG。

1)冲击疗法：适用于住院危重病例、已用气管插管或呼吸机者。甲泼尼龙(methyl prednisolone, MPL)1000mg 静脉滴注，1次/日，连用3～5日，随后每日减半量，即500mg、250mg、125mg,继之改为口 服泼尼松(predinosine)50mg,当病情稳定后再逐渐减量。可用地塞米松10～20mg 静脉滴注，1次/日， 连用7~10日。临床症状稳定改善后，停用地塞米松，改为泼尼松60～100mg 隔日顿服。当症状基本 消失后，逐渐减量至5～15mg 长期维持，至少1年以上。若病情波动，则需随时调整剂量。也可一开 始就口服泼尼松每天60～80mg,当症状缓解后再逐渐减量。大剂量类固醇激素治疗初期可使病情加 重，甚至出现危象，应予注意。

2)小剂量递增法：隔日每晨顿服泼尼松20mg,每周递增10mg,直至隔日每晨顿服60～80mg,待 症状稳定改善后，逐渐减量至隔日5~15mg 维持数年。此法可避免用药初期病情加重。

长期应用激素者应注意激素的不良反应如：胃溃疡出血、血糖升高、库欣综合征、股骨头坏死、骨 质疏松等。

(3)免疫抑制剂：适用于对肾上腺糖皮质激素疗效不佳或不能耐受，或因有高血压、糖尿病、溃疡

420



第十九章神经-肌肉接头和肌肉疾病

病而不能用肾上腺糖皮质激素者。应注意药物不良反应如：周围血白细胞、血小板减少，脱发，胃肠道 反应，出血性膀胱炎，肝、肾功能受损等。

1)环磷酰胺：成人口服每次50mg,2～3 次/日，或200mg,每周2～3次静脉注射。儿童口服3~ 5mg/(kg ·d)。

2)硫唑嘌呤：口服每次50～100mg,1～2 次/日，用于类固醇激素治疗不佳者。

3)环孢素A(cyclosporine A):对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用，减少AChR 抗体生成。口服 6mg/(kg ·d), 疗程12个月。不良反应有肾小球局部缺血坏死、恶心、心悸等。

(4)禁用和慎用药物：氨基糖苷类抗生素、新霉素、多黏菌素、巴龙霉素等可加重神经-肌肉接头 传递障碍；奎宁、奎尼丁等药物可以降低肌膜兴奋性；另外吗啡、地西泮、苯巴比妥、苯妥英钠、普萘洛 尔等药物也应禁用或慎用。

**2.** **胸腺治疗**

(1)胸腺切除：可去除患者自身免疫反应的始动抗原，减少参与自体免疫反应的T 细胞、B 细胞 和细胞因子。适用于伴有胸腺肥大和高 AChR 抗体效价者；伴胸腺瘤的各型重症肌无力患者；年轻女 性全身型MG 患者；对抗胆碱酯酶药治疗反应不满意者。约70%的患者术后症状缓解或治愈。

(2)胸腺放射治疗：对不适于做胸腺切除者可行胸腺深部“Co 放射治疗。

**3.** **血浆置换** 通过正常人血浆或血浆代用品置换患者血浆，能清除MG患者血浆中AChR 抗体、补 体及免疫复合物。每次交换量为2000ml左右，每周1~3次，连用3~8次。起效快，但疗效持续时间短， 仅维持1周至2个月，随抗体水平增高而症状复发且不良反应大，仅适用于危象和难治性重症肌无力。

**4.** **大剂量静脉注射免疫球蛋白** 外源性 IgG 可以干扰 AChR 抗体与 AChR 的结合从而保护 AChR 不被抗体阻断。 IgG 0.4g/(kg ·d)静脉滴注，5日为一疗程，作为辅助治疗缓解病情。

5. 危象的处理 危象指MG 患者在某种因素作用下突然发生严重呼吸困难，甚至危及生命。须 紧急抢救。危象分三种类型：

(1)肌无力危象(myasthenic crisis):为最常见的危象，疾病本身发展所致，多由于抗胆碱酯酶药 量不足。如注射腾喜龙或新斯的明后症状减轻则可诊断。

(2)胆碱能危象(cholinergic crisis):非常少见，由于抗胆碱酯酶药物过量引起，患者肌无力加重， 并且出现明显胆碱酯酶抑制剂的不良反应如肌束颤动及毒蕈碱样反应。可静脉注射腾喜龙2mg,如 症状加重则应立即停用抗胆碱酯酶药物，待药物排除后可重新调整剂量。

(3)反拗危象( brittle crisis):由于对抗胆碱酯酶药物不敏感而出现严重的呼吸困难，腾喜龙试验 无反应，此时应停止抗胆碱酯酶药，对气管插管或切开的患者可采用大剂量类固醇激素治疗，待运动 终板功能恢复后再重新调整抗胆碱酯酶药物剂量。

危象是重症肌无力患者最危急的状态，病死率为15.4%～50%,随治疗进展病死率已明显下降。 不论何种危象，均应注意确保呼吸道通畅，若早期处理病情无好转时，应立即进行气管插管或气管切 开，应用人工呼吸器辅助呼吸；停用抗胆碱酯酶药物以减少气管内的分泌物；选用有效、足量和对神 经-肌肉接头无阻滞作用的抗生素积极控制肺部感染；给予静脉药物治疗如皮质类固醇激素或大剂量 丙种球蛋白；必要时采用血浆置换。

**【预后】**

重症肌无力患者一般预后良好，但危象的死亡率较高。

**第二节** **周期性瘫痪**

周期性瘫痪(periodic paralysis)是一组以反复发作的骨骼肌弛缓性瘫痪为特征的肌病，与钾代谢 异常有关。肌无力可持续数小时或数周，发作间歇期完全正常，根据发作时血清钾的浓度，可分为低 钾型、高钾型和正常钾型三类，临床上以低钾型者多见。由甲状腺功能亢进、醛固酮增多症、肾衰竭和



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病 **421**

代谢性疾病所致低钾而瘫痪者称为继发性周期性瘫痪。

**一、低钾型周期性瘫痪**

低钾型周期性瘫痪(hypokalemic periodic paralysis)为常染色体显性遗传病，我国以散发多见。临 床表现为发作性肌无力、血清钾降低、补钾后能迅速缓解，是周期性瘫痪中最常见的类型。

**【病因及发病机制】**

低钾型周期性瘫痪为常染色体显性遗传性疾病，其致病基因主要位于1号染色体长臂(1q31- 32),该基因编码肌细胞二氢吡啶敏感的L 型钙离子通道(L type calcium channel)蛋白，是二氢吡啶复 合受体的一部分，位于横管系统，通过调控肌质网钙离子的释放而影响肌肉的兴奋-收缩偶联。肌无 力在饱餐后或激烈活动后的休息中最易发作，能促使钾离子转入细胞内的因素如注射胰岛素、肾上腺 素或大量葡萄糖也能诱发。

发病机制尚不清楚，可能与骨骼肌细胞膜内、外钾离子浓度的波动有关。在正常情况下，钾离子 浓度在肌膜内高，肌膜外低，当两侧保持正常比例时，肌膜才能维持正常的静息电位，才能为ACh 的 去极化产生正常的反应。本病患者的肌细胞膜经常处于轻度去极化状态，较不稳定，电位稍有变化即 产生钠离子在膜上的通路受阻，导致电活动的传播障碍。在疾病发作期间，受累肌肉对一切电刺激均 不起反应，处于瘫痪状态。

**【病理】**

主要病理变化为肌肉肌浆网空泡化，空泡内含透明的液体及少数糖原颗粒，单个或多个，位于肌 纤维中央甚至占据整个肌纤维，另外可见肌小管聚集。电镜下可见空泡由肌浆网终末池和横管系统 扩张所致。发作间歇期可恢复，但不完全，故肌纤维间仍可见数目不等的小空泡。

**【临床表现】**

1.任何年龄均可发病，以20～40岁男性多见，随年龄增长而发作次数减少。常见的诱因有疲劳、 饱餐、寒冷、酗酒、精神刺激等。

2.发病前可有肢体疼痛、感觉异常、口渴、多汗、少尿、潮红、嗜睡、恶心等。常于饱餐后夜间睡眠 或清晨起床时发现肢体肌肉对称性不同程度的无力或完全瘫痪，下肢重于上肢、近端重于远端；也可 从下肢逐渐累及上肢。瘫痪肢体肌张力低，腱反射减弱或消失。可伴有肢体酸胀、针刺感。脑神经支 配肌肉一般不受累，膀胱直肠括约肌功能也很少受累。少数严重病例可发生呼吸肌麻痹、尿便潴留、 心动过速或过缓、心律失常、血压下降等情况甚至危及生命。

3.发作一般经数小时或数日逐渐恢复，发作频率也不尽相同， 一般数周或数月一次，个别病例每 天均有发作，也有数年一次甚至终身仅发作一次者。发作间期一切正常。伴发甲状腺功能亢进者发 作频率较高，每次持续时间短，常在数小时至1天之内。甲亢控制后，发作频率减少。

**【辅助检查】**

1.发作期血清钾常低于3.5mmol/L,间歇期正常。

2.心电图呈典型的低钾性改变，U 波出现，T 波低平或倒置，P-R 间期和Q-T 间期延长，ST 段下 降，QRS 波增宽。

3.肌电图示运动电位时限短、波幅低，完全瘫痪时运动单位电位消失，电刺激无反应。膜静息电 位低于正常。

**【诊断】**

根据常染色体显性遗传或散发，突发四肢弛缓性瘫痪，近端为主，无脑神经支配肌肉损害，无意识 障碍和感觉障碍，数小时至一日内达高峰，结合检查发现血钾降低，心电图低钾性改变，经补钾治疗肌 无力迅速缓解等不难诊断。

**【鉴别诊断】**

**1.** **高钾型周期性瘫痪** 本病一般在10岁以前发病，白天运动后发作频率较高。肌无力症状持

422



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

续时间短，发作时血钾增高，心电图呈高血钾改变，可自行缓解，或降血钾治疗可好转。

**2.** **正常血钾型周期性瘫痪** 少见，10岁前发病，常在夜间发作，肌无力持续的时间较长，无肌强 直表现。血钾正常，补钾后症状加重，服钠后症状减轻。

**3.** **重症肌无力** 亚急性起病可累及四肢及脑神经支配肌肉，症状呈波动性，晨轻暮重，病态疲 劳。疲劳试验及新斯的明试验阳性。血清钾正常，重复神经电刺激波幅递减，抗乙酰胆碱受体抗体阳 性可资鉴别。

**4.** **吉兰-巴雷综合征** 本病呈四肢弛缓性瘫痪，远端重于近端，可有周围性感觉障碍和脑神经损 害，脑脊液蛋白-细胞分离现象，肌电图神经源性损害，可与低钾型周期性瘫痪鉴别。

**5.** **继发性低血钾** 散发病例应与可反复引起低血钾的疾病鉴别，如甲亢、原发性醛固酮增多症、 肾小管酸中毒、失钾性肾炎、腹泻、药源性低钾麻痹(噻嗪类利尿剂、皮质类固醇等)等。但上述疾病 均有原发病的其他特殊症状可资鉴别。

**【治疗】**

发作时给予10%氯化钾或10%枸椽酸钾40～50ml顿服，24小时内再分次口服， 一日总量为10g。也 可静脉滴注氯化钾溶液以纠正低血钾状态。对发作频繁者，发作间期可口服钾盐1g,3 次/日；螺内酯 200mg,2 次/日以预防发作。同时避免各种发病诱因如避免过度劳累、受冻及精神刺激，低钠饮食，忌摄 入过多高碳水化合物等。严重患者出现呼吸肌麻痹时应予辅助呼吸，严重心律失常者应积极纠正。

**【预后】**

预后良好，随年龄增长发作次数趋于减少。

**二、** **高钾型周期性瘫痪**

高钾型周期性瘫痪(hyperkalemic periodic paralysis)又称强直性周期性瘫痪，较少见。1951年由 Tyler首先报道，呈常染色体显性遗传。

**【病因及发病机制】**

高钾型周期性瘫痪的致病基因位于第17号染色体长臂(17q13), 由于编码骨骼肌门控钠通道蛋 白的α亚单位基因的点突变，导致氨基酸的改变而引起肌细胞膜钠离子通道功能异常，膜对钠的通透 性增加或肌细胞内钾、钠转换能力缺陷，钠内流增加，钾离子从细胞内转移到细胞外，膜不能正常复极 呈持续去极化，肌细胞膜正常兴奋性消失，产生肌无力。

**【病理】**

肌肉活组织检查与低钾型的改变相同。

**【临床表现】**

多在10岁前起病，男性居多，饥饿、寒冷、剧烈运动和钾盐摄入可诱发肌无力发作。肌无力从下肢近 端开始，然后影响到上肢、甚至颈部肌肉，脑神经支配肌肉和呼吸肌偶可累及，瘫痪程度一般较轻，但常伴 有肌肉痛性痉挛。部分患者伴有手肌、舌肌的强直发作，肢体放入冷水中易出现肌肉僵硬，肌电图可见 强直电位。发作时血清钾和尿钾含量升高，血清钙降低，心电图T 波高尖。每次发作持续时间短，约数 分钟到1小时。发作频率为每天数次到每年数次。多数病例在30岁左右趋于好转，逐渐停止发作。

**【辅助检查】**

发作时血清钾水平明显高于正常范围。血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)也可升高。心电图呈 高血钾性改变。肌电图可见纤颤电位和强直放电。在肌无力发作高峰时，EMG 呈电静息，电刺激无 动作电位出现。神经传导速度正常。

**【诊断】**

根据常染色体显性遗传家族史，儿童发作性无力伴肌强直，无感觉障碍和高级神经活动异常，血 钾增高，可作出诊断。临床表现不典型时，可行诱发试验：①钾负荷试验：口服氯化钾3～8g,若服后 30～90分钟内出现肌无力，数分钟至1小时达高峰，持续20分钟至1天，则有助于诊断；②冷水诱发



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病 423

试验：将前臂浸入11～13℃水中，若20～30分钟诱发肌无力，停止浸冷水10分钟后恢复，有助于 诊断。

**【鉴别诊断】**

应注意与低钾型周期性瘫痪、正常钾型周期性瘫痪和先天性副肌强直症鉴别，还需与继发性高血 钾瘫痪鉴别，如肾功能不全、肾上腺皮质功能下降、醛固酮缺乏症和药物性高血钾等。

**【治疗】**

对发作时间短，症状较轻患者一般不需特殊治疗，症状重时可用10%葡萄糖酸钙10～20ml静注， 或10%葡萄糖500ml加胰岛素10～20U 静脉滴注以降低血钾。预防发作可给予高碳水化合物饮食， 避免过度劳累及寒冷刺激，口服氢氯噻嗪等利尿药帮助排钾。

**三、正常钾型周期性瘫痪**

正常钾型周期性瘫痪(normal kalemic periodic paralysis)又称钠反应性正常血钾型周期性瘫痪，为 常染色体显性遗传，较为罕见。病理改变与低钾型周期性瘫痪相似。多在10岁前发病，常于夜间或 清晨醒来时发现四肢或部分肌肉瘫痪，甚至发音不清、呼吸困难等。发作常持续10天以上。运动后 休息、寒冷、限制钠盐摄入或补充钾盐均可诱发，补钠后好转。血清钾水平正常。主要与吉兰-巴雷综 合征、高钾型和低钾型周期性瘫痪鉴别。治疗上可给予：①大量生理盐水静脉滴入；②10%葡萄糖酸 钙10ml,2次/日静脉注射，或钙片每天0.6~1.2g,分1~2次口服；③每天服食盐10～15g,必要时用 氯化钠静脉滴注；④乙酰唑胺0.25g,2次/日。预防发作可在间歇期给予氟氢可的松和乙酰唑胺，避 免进食含钾多的食物，如肉类、香蕉、菠菜、薯类，防止过劳或过度肌肉活动，注意寒冷或暑热的影响。

**第三节** **多发性肌炎和皮肌炎**

多发性肌炎(polymyositis,PM)和皮肌炎(dermatomyositis,DM)是一组多种病因引起的弥漫性骨骼 肌炎症性疾病，发病与细胞和体液免疫异常有关。主要病理特征是骨骼肌变性、坏死及淋巴细胞浸 润，临床上表现为急性或亚急性起病，对称性四肢近端为主的肌肉无力伴压痛，血清肌酶增高，血沉增 快，肌电图呈肌源性损害，用糖皮质激素治疗效果好等特点。 PM 病变仅限于骨骼肌，DM 则同时累及 骨骼肌和皮肤。

**【病因及发病机制】**

PM 和 DM 的发生可能与病毒感染有关，多数患者病前有流感病毒A 和 B、HIV、ECHO、柯萨奇病 毒感染史。遗传因素可能也增加 PM 和 DM 的易患性，约半数PM 患者与 HLA-DR3 相关，而HLA- DR52 几乎见于所有的 PM 患者，多发性肌炎家族也有报道，说明遗传因素参与了发病。

发病机制与免疫失调有关。部分PM 和DM 患者的血清中可以检测到Jo-1抗体、SRP 抗体、Mi-2 抗体、抗核抗体等多种抗体，肌肉病理发现肌组织内有活化的淋巴细胞浸润，外周血淋巴细胞对肌肉 抗原敏感，并对培养的肌细胞有明显的细胞毒作用，这些均说明本病是一自身免疫性疾病。 PM 的发 病主要与细胞毒性介导的免疫反应有关，T 淋巴细胞可直接导致肌纤维的破坏，而细胞间黏附分子、 白细胞介素-1α与炎性细胞的浸润密切相关。 DM 的发病则主要与体液免疫异常有关，肌组织内微血 管直接受累，其上可见IgM、IgG和 C3、C5b-9膜攻击复合物形成。推测DM 可能是一种补体介导的微 血管病，肌纤维的损害是继发改变。目前尚不清楚可直接诱发PM 和 DM 的自身免疫异常因素，推测 某种病原体感染改变了肌纤维或内皮细胞的抗原性，从而引发免疫反应，或病毒感染后启动了机体对 某些病毒肽段的免疫应答，而这些肽段与肌细胞中的某些蛋白的肽段结构相似，通过交叉免疫启动了 自身免疫反应进而攻击自身的肌细胞。

**【病理】**

主要为骨骼肌的炎性改变，肌纤维变性、坏死、萎缩、再生和炎症细胞浸润，浸润的炎症细胞可以



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

424

呈灶状分布或散在(图19-1),PM 中炎细胞主要 是 CD8\*T 淋巴细胞、单核细胞和少量B 淋巴细 胞，多分布于肌内膜，也可位于肌束膜和血管周 围，可见活化的炎症细胞侵入非坏死肌纤维。 病程长者可见肌束膜及肌内膜结缔组织增生。 DM 特异的肌肉病理改变是束周肌纤维萎缩、微 血管病变和炎症细胞浸润，浸润的炎症细胞主 要是CD4\*T 淋巴细胞和B 细胞，主要聚集于肌 束膜和血管周围，肌束膜内血管可见管壁增厚、 管腔狭窄和血栓形成，血管壁可见IgG、IgM、C3 等沉积。电镜下淋巴细胞浸入肌纤维的肌膜 下，肌丝断裂，空泡样变，Z 线消失，肌细胞再生， 毛细血管可见内皮细胞和基底膜增厚，并出现 微管包涵体，管腔狭窄甚至闭塞。

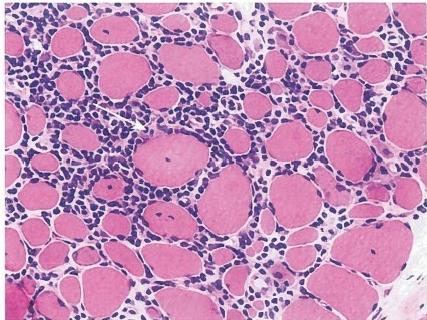


图19-1 多发性肌炎肌组织病理 (HE,×400)

肌内膜炎症细胞浸润，可见炎症细胞侵入非坏死

肌纤维

**【临床表现】**

急性或亚急性起病，发病年龄不限，但儿童和成人多见，女性多于男性，病情逐渐加重，几周或几 月达高峰。病前可有低热或感冒史。发病率约为(2～5)/10万。

**1.** **肌肉无力** 首发症状通常为四肢近端无力，常从盆带肌开始逐渐累及肩带肌肉，表现为上楼、 起蹲困难，双臂不能高举、梳头困难等；颈肌无力出现竖颈困难；咽喉肌无力表现为构音、吞咽困难；呼 吸肌受累则出现胸闷、气短。常伴有关节、肌肉痛。眼外肌一般不受累。肌无力可持续数年。查体可 见四肢近端肌肉无力、压痛，晚期有肌萎缩和关节挛缩。

**2.** **皮肤损害** DM 患者可见皮肤损害，皮疹多先于或与肌肉无力同时出现，少数患者皮疹在肌无 力之后发生。典型的皮疹为眶周和上下眼睑水肿性淡紫色斑和Gottron征，后者指四肢关节伸面的水 肿性红斑，其他皮肤损害还包括光敏性皮疹、面部蝶形红斑等。

**3.** **其他表现** 消化道受累出现恶心、呕吐、痉挛性腹痛。心脏受累出现晕厥、心律失常、心衰。 肾脏受累出现蛋白尿和红细胞。少数病例合并其他自身免疫性疾病，如类风湿关节炎、系统性红斑狼 疮、进行性系统性硬化等。还有少数病例可能伴发恶性肿瘤，如乳腺肿瘤、肺癌、卵巢癌和胃癌等。

**【辅助检查】**

**1.** **血生化检测** 急性期周围血白细胞增高，血沉增快，C 反应蛋白增高。血清CK 明显增高，可 达正常的10倍以上。肌炎特异性抗体(myositis specific antibodies,MSAs)Jo-1、PL-7等升高。1/3患者 类风湿因子和抗核抗体阳性，免疫球蛋白及抗肌球蛋白的抗体增高。

**2.** **尿检测** 24小时尿肌酸增高，这是肌炎活动期的一个指标。部分患者可有肌红蛋白尿。

**3.** **肌电图** 可见自发性纤颤电位、正向尖波和多相波增多，呈肌源性损害表现。神经传导速度正常。

**4.** **肌活检** 肌活检见前面病理所述。

**5.** **心电图** 52%～75%的患者有心电图异常，QT 延长，ST 段下降。

**【诊断】**

根据临床特点表现为：①急性或亚急性四肢近端及骨盆带肌无力伴压痛，腱反射减弱或消失； ②血清CK 明显增高；③肌电图呈肌源性损害；④活检见典型肌炎病理表现；⑤伴有典型皮肤损害。 具有前4条者诊断为PM, 前4条标准具有3条以上并且同时具有第5条者为DM。 免疫抑制剂治疗 有效支持诊断。40岁以上患者应除外恶性肿瘤。

**【鉴别诊断】**

**1.** **包涵体肌炎** 因有肌肉炎性损害、吞咽困难需与多发性肌炎鉴别。但包涵体肌炎的肌无力呈 非对称性，远端肌群受累常见，如屈腕屈指无力与足下垂，肌痛和肌肉压痛非常少见。血清CK 正常



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

425

或轻度升高、肌肉病理发现嗜酸性包涵体和激素治疗无效可与多发性肌炎鉴别。

**2.** **肢带型肌营养不良症** 因有四肢近端和骨盆、肩胛带无力和萎缩，肌酶增高而需与多发性肌 炎鉴别。但肢带型肌营养不良症常有家族史，无肌痛，病程更缓慢，肌肉病理表现以肌纤维变性、坏 死、萎缩和脂肪组织替代为主而无明显炎症性细胞浸润，可资鉴别。

3. 重症肌无力 多发性肌炎晚期卧床不起，构音、吞咽困难要与本病鉴别。可根据前者病情无 明显波动、抗胆碱酯酶药物治疗不敏感、血清酶活性增高而排除重症肌无力。

**【治疗】**

急性期患者应卧床休息，适当体疗以保持肌肉功能和避免挛缩，注意防止肺炎等并发症。

1. 肾上腺糖皮质激素 为多发性肌炎的首选药物。常用方法为：泼尼松1~1.5mg/(kg ·d),最大 剂量100mg/d。 一般在4~6周之后临床症状改善，CK 下降接近正常。逐渐慢慢减量， 一般每2周减5mg, 至30mg/d时改为每4~8周减2.5～5mg,最后达到维持量10～20mg/d,维持1~2年。应特别注意激素量 不足时肌炎症状不易控制，减量太快则症状易波动。急性或重症患者可首选大剂量甲泼尼龙1000mg 静 滴，1次/日，连用3~5天，然后逐步减量。长期肾上腺糖皮质激素治疗应预防其不良反应，给予低糖、低 盐和高蛋白饮食，用抗酸剂保护胃黏膜，注意补充钾和维生素D,对结核病患者应进行相应的治疗。

2. 免疫抑制剂 当激素治疗不满意时加用。首选甲氨蝶呤，其次为硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素 A,用药期间注意白细胞减少和定期进行肝肾功能的检查。

3. 免疫球蛋白 急性期与其他治疗联合使用，效果较好。免疫球蛋白1g/(kg ·d),静滴连续2天； 或0.4g/(kg ·d)静脉滴注，每月连续5天，4个月为一疗程，不良反应为恶心、呕吐、头晕，但能自行缓解。

4. 支持治疗 给予高蛋白和高维生素饮食，进行适当体育锻炼和理疗，重症者应预防关节挛缩 及失用性肌萎缩。

**【预后】**

儿童预后较好。多发性肌炎患者中半数可基本痊愈。伴肿瘤的老年患者，尤其是有明显的肺、 心、胃肠受累者预后差。

**第四节** **进行性肌营养不良症**

进行性肌营养不良症(progressive muscular dystrophy,PMD)是一组遗传性肌肉变性疾病，临床特 征主要为缓慢进行性加重的对称性肌肉无力和萎缩，无感觉障碍。遗传方式主要为常染色体显性、隐 性和X 连锁隐性遗传。电生理表现主要为肌源性损害、神经传导速度正常。组织学特征主要为进行 性的肌纤维坏死、再生和脂肪及纤维结缔组织增生，肌肉无异常代谢产物堆积。治疗方面主要为对症 治疗，目前尚无有效的根治方法。

根据遗传方式、起病年龄、萎缩肌肉的分布、病程进展速度和预后，进行性肌营养不良症至少可以 分为9种类型：假肥大型肌营养不良症(pseudohypertrophy muscular dystrophy),包括Duchenne型肌营 养不良症(Duchenne muscular dystrophy,DMD)和 Becker型肌营养不良症(Becker muscular dystrophy, BMD)、 面肩肱型肌营养不良症(facioscapulohumeral muscular dystrophy,FSHD)、肢带型肌营养不良症 (limb-girdle muscular dystrophy,LGMD)、Emery-Dreifuss肌营养不良症(Emery-Dreifuss muscular dystro- phy,EDMD)、 先天性肌营养不良症(congenital muscular dystrophy,CMD)、眼咽型肌营养不良症(oculo- pharyngeal muscular dystrophy,OPMD)、眼肌型肌营养不良症(ocular muscular dystrophy)和远端型肌营 养不良症(distal muscular dystrophy)。在这些类型中，DMD 最常见，其次为BMD、FSHD 和LCMD。

**【病因及发病机制】**

进行性肌营养不良症的各种类型的基因位置、突变类型和遗传方式均不相同，其致病机制也不一 样。实际上各种类型均是一种独立的遗传病。如假肥大型肌营养不良症(DMD 和 BMD) 的基因位于 染色体Xp21,属X 连锁隐性遗传。该基因全长约2300kb,是迄今为止发现的人类最大基因，cDNA 长

0?记



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

426

14kb,含79个外显子，编码3685个氨基酸，组成427kD 的细胞骨架蛋白-抗肌萎缩蛋白(dystrophin)。 该蛋白主要位于骨骼肌和心肌细胞膜的质膜面，具有细胞支架、抗牵拉、防止肌细胞膜在收缩活动时 撕裂的功能。作为细胞骨架的主要成分，抗肌萎缩蛋白与肌纤维膜上的多种糖蛋白结合为抗肌萎缩 蛋白相关蛋白复合体(dystrophin-associated protein complex,DAPC),这些复合体可与基膜层粘连蛋白

**(laminin)连接，以维持肌纤维的稳定性。** **DMD** **患者因基因缺陷而使肌细胞内缺乏抗肌萎缩蛋白，造**

成肌细胞膜不稳定并导致肌细胞坏死和功能缺失而发病。 DMD 患者大脑皮质神经元突触区抗肌萎 缩蛋白的缺乏可能是智力发育迟滞的原因。

**FSHD** **基因定位在4号染色体长臂末端(4q35),在此区域有一与** **KpnI** **酶切位点相关的3.3kb重** **复片段。正常人该3.3kb/KpnI** **片段重复10～150次，而FSHD** **患者通常少于8次，故通过测定3.3kb**/ **KpnI片段重复的次数则可作出基因诊断。** **FSHD** **患者3.3kb/KpnI** **片段重复次数的减少并不直接引**

起基因的结构破坏，而是引起4q35 基因的转录抑制被减弱或消除，使其表达上调而致病。

肢带型肌营养不良症是一类具有高度遗传异质性和表型异质性的常染色体遗传性肌病，根据遗 传方式，呈常染色体显性遗传的称为LGMD1, 呈常染色体隐性遗传的称为LGMD2。 各自按每一个不 同的致病基因分为不同的亚型，如LGMD1 分为LGMD1A、1B、1C 等 ；LGMD2 分为LGMD2A、2B、2C 等。 90%以上的肢带型肌营养不良症是常染色体隐性遗传，以LGMD2A 型最常见。肢带型肌营养不良的 发病与肌膜蛋白和近膜蛋白的异常有关，直接影响肌细胞膜上的抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合体的结构 和功能。复合体内各蛋白之间紧密结合，互相关联，作用为连接膜内骨架蛋白和膜外基质以保持肌细 胞膜的稳定性。任何一种蛋白的缺失均会影响到整个膜结构的稳定，导致肌细胞的坏死。

眼咽型肌营养不良症基因位于染色体14q11.2-13,其蛋白产物为多聚腺苷酸结合蛋白2(polyade- nylate-binding protein 2,PABP2),故也称多聚腺苷酸结合蛋白2基因。 PABP2 蛋白存在于细胞核中， 对信使RNA 起增加poly(A)的作用。发病机制与PABP2 基因1号外显子上的GCG 重复突变增加有 关：正常人仅6次重复，而眼咽型肌营养不良症患者 GCG 重复8～13次，编码异常的多聚丙氨酸链。 重复的次数越多，症状越重。

Emery-Dreifuss肌营养不良症基因位于染色体Xq28 和 1q21-23,分别编码emerin和核纤层蛋白 A/C(laminA/C), 主要位于骨骼肌、心肌、平滑肌核膜。该基因异常导致核膜稳定性受损，造成骨骼肌 和心肌的损害。

**【病理】**

各种类型的进行性肌营养不良症的肌肉病理改变主要为肌纤维的变性、坏死、萎缩和再生，肌膜

核内移增多。随着病情进展，光镜下肌细胞大 小差异不断增加，有的萎缩，有的代偿性增大， 呈镶嵌分布；萎缩的肌纤维间有大量的脂肪细 胞和纤维结缔组织增生。 I 型和Ⅱ型肌纤维均 受累，为非特异性改变(图19-2)。电镜下肌原 纤维排列紊乱或断裂，Z 线破坏或消失，肌细胞 膜有锯齿状改变。各种类型的特异性蛋白改变 需用相应的抗体进行检测，如DMD 和 EDMD 患 者的肌活检标本分别用抗肌萎缩蛋白抗体和 emerin抗体进行免疫组化染色可见抗肌萎缩蛋 白和emerin蛋白缺失，对诊断有决定性意义。

**【临床表现】**

**1.** **假肥大型** 肌肉假肥大是由于肌束内 大量脂肪和纤维结缔组织的堆积造成。根据抗 肌萎缩蛋白疏水肽段是否存在，以及蛋白空间

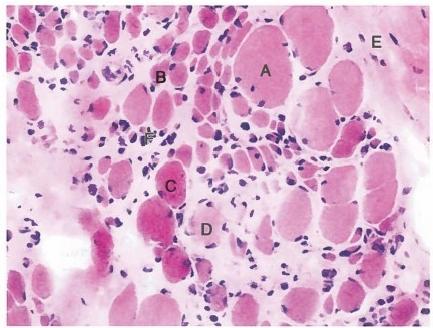


图19-2 DMD肌组织病理(HE,×400)

肌纤维大小不等，可见肌纤维肥大(A)、萎缩(B)、变 性(C) 和坏死(D), 肌束膜(E) 和肌内膜(F) 结缔组 织明显增生

第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

结构变化和功能丧失程度的不同，本型又可分为DMD 和BMD 两种类型。

(1)Duchenne 型肌营养不良症(DMD)

1)DMD 是我国最常见的X 连锁隐性遗传的肌病，发病率约30/10万男婴。1/3的患儿是DMD 基因新突变所致。女性为致病基因携带者，所生男孩50%的概率发病，无明显地理或种族差异。

2)3~5岁隐匿出现骨盆带肌肉无力，表现为走路慢，脚尖着地，易跌跤。由于髂腰肌和股四头肌 无力而上楼及蹲位站立困难。背部伸肌无力使站立时腰椎过度前凸，臀中肌无力导致行走时骨盆向 两侧上下摆动，呈典型的鸭步四。由于腹肌和髂腰肌无力，患儿自仰卧位起立时必须先翻身转为俯卧 位，依次屈膝关节和髋关节，并用手支撑躯干成俯跪位，然后以两手及双腿共同支撑躯干，再用手按压 膝部以辅助股四头肌的肌力，身体呈深鞠躬位，最后双手攀附下肢缓慢地站立，因十分用力而出现面 部发红。上述动作称为Gowers征(图19-3),为DMD 的特征性表现。 DMD 患儿坐在地板上，双手 交叉抱肩不能站起，而正常小儿很容易站起。

3)肩胛带肌、上臂肌往往同时受累，但程度较轻。由于肩胛带松弛形成游离肩。因前锯肌和斜

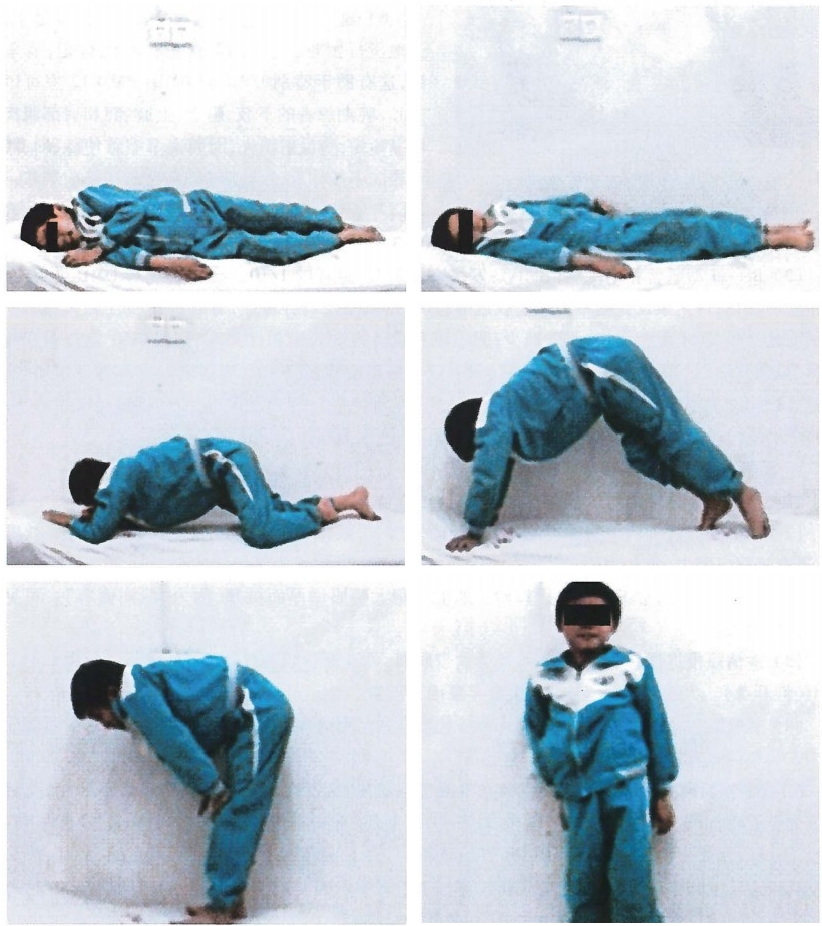


图19-3 Gowers征

427





第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

428

方肌萎缩无力，举臂时肩胛骨内侧远离胸壁，两肩胛骨呈翼状竖起于背部，称为翼状肩胛，在两臂前推 时最明显。

4)90%的患儿有肌肉假性肥大，触之坚韧，为首发症状之一 (图19-4)。以腓肠肌最明显，三角 肌、臀肌、股四头肌、冈下肌和肱三头肌等也可发生。因萎缩肌纤维周围被脂肪和结缔组织替代，故体 积增大而肌力减弱。

5)DMD 患儿的血清肌酸激酶显著升高，可达正 常值的30～100倍；血清肌酐明显下降。大多患者 伴心肌损害，如心律不齐，右胸前导联出现高 R 波和 左胸前导联出现深Q 波；心脏扩大，心瓣膜关闭不 全。肌电图呈肌源性损害。约30%患儿有不同程度 的智能障碍。平滑肌损害可有胃肠功能障碍，如呕 吐、腹痛、腹泻、吸收不良、巨结肠等。面肌、眼肌、吞 咽肌、胸锁乳突肌和括约肌不受累。

6)随症状加重出现显著跟腱挛缩，双足下垂， 平地步行困难。患儿12岁左右不能行走，需坐轮

椅，这有助于鉴别DMD 和 BMD(BMD 12 岁可以行

走)。晚期患者的下肢、躯干、上肢、髋和肩部肌肉均 明显萎缩，腱反射消失，因肌肉挛缩致使膝、肘、髋关 节屈曲不能伸直、脊柱侧弯、双足呈马蹄内翻状。最 后因呼吸肌萎缩而出现呼吸变浅，咳嗽无力，肺容量

图19-4 DMD 的腓肠肌假性肥大

明显下降，心律失常和心功能不全，多数患者在20～30岁因呼吸道感染、心力衰竭而死亡。

(2)Becker 型肌营养不良症(BMD): 发病率为DMD 患者的1/10。临床表现与DMD 类似：呈X 连锁隐性遗传；首先累及骨盆带肌和下肢近端肌肉，逐渐波及肩胛带肌，有腓肠肌假性肥大；血清CK 水平明显升高，尿中肌酸增加，肌酐减少；肌电图和肌活检均为肌源性损害；肌肉MRI 检查示变性肌 肉呈“虫蚀现象”。 BMD 与 DMD 的主要区别在于起病年龄稍迟(5～15岁起病)、进展速度缓慢、病情 较轻、12岁以后尚能行走、心脏很少受累(一旦受累则较严重)、智力正常、存活期接近正常生命年限、 抗肌萎缩蛋白基因多为整码缺失突变，骨骼肌膜中的抗肌萎缩蛋白表达减少。

**2.** **面肩肱型肌营养不良症** **(FSHD)**

(1)常染色体显性遗传。多在青少年期起病。

(2)面部和肩胛带肌肉最先受累，患者面部表情少，眼睑闭合无力或露出巩膜，吹口哨、鼓腮困 难，逐渐延至肩胛带(翼状肩胛很明显)、三角肌、肱二头肌、肱三头肌和胸大肌上半部。肩胛带和上 臂肌肉萎缩十分明显，常不对称。因口轮匝肌假性肥大嘴唇增厚而微翘，称为“肌病面容”。可见三 角肌假性肥大。

(3)病情缓慢进展，逐渐累及躯干和骨盆带肌肉，可有腓肠肌假性肥大，视网膜病变和听力障碍 (神经性耳聋)。大约20%需坐轮椅，生命年限接近正常。

(4)肌电图为肌源性损害，血清酶正常或轻度升高。印迹杂交DNA 分析可测定4号染色体长臂 末端3.3kb/KpnI 重复片段的多少来确诊。

3. 肢带型肌营养不良症 常染色体隐性或显性遗传，散发病例也较多。与显性遗传相比，隐性 遗传的患者较常见、症状较重、起病较早。10~20岁起病，首发症状多为骨盆带肌肉萎缩、腰椎前凸、 鸭步，下肢近端无力出现上楼困难，可有腓肠肌假性肥大。逐渐发生肩胛带肌肉萎缩，抬臂、梳头困 难，翼状肩胛。面肌一般不受累。膝反射比踝反射消失早。血清酶明显升高，肌电图肌源性损害，心 电图正常。病情缓慢发展，平均起病后20年左右丧失劳动能力。

4. 眼咽型肌营养不良症 常染色体显性遗传。40岁左右起病，首发症状为对称性上睑下垂和眼

第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

球运动障碍。逐步出现轻度面肌、眼肌无力和萎缩、吞咽困难、发音不清，近端肢体无力。血清 CK 正 常或轻度升高。

**5.Emery-Dreifuss** **型肌营养不良症** **(EDMD)** X 连锁隐性遗传，5～15岁缓慢起病。临床特

征为疾病早期出现肘部屈曲挛缩和跟腱缩短、颈部前屈受限、脊柱强直而弯腰转身困难。受累肌群主 要为肱二头肌、肱三头肌、腓骨肌和胫前肌，继之骨盆带肌和下肢近端肌肉无力和萎缩。腓肠肌无假 性肥大。智力正常。心脏传导功能障碍，表现为心动过缓、晕厥、心房纤颤等，心脏扩大，心肌损害明 显。血清CK 轻度增高。病情进展缓慢，患者常因心脏病而致死。

**6.** **其他类型**

(1)眼肌型：又称Kiloh-Nevin型，较为罕见。常染色体显性遗传，20～30岁缓慢起病，最初表现 为双侧眼睑下垂伴头后仰和额肌收缩，其后累及眼外肌，可有复视，易误诊为重症肌无力。本型无肢 体肌肉萎缩和腱反射消失。

(2)远端型：较少见，常染色体显性遗传。10~50岁起病，肌无力和萎缩始于四肢远端、腕踝关节 周围和手足的小肌肉，如大、小鱼际肌萎缩。伸肌受累明显，亦可向近端发展。无感觉障碍和自主神 经损害。常见的亚型有Welander型、芬兰型、Nonaka型、Miyoshi型。

(3)先天性肌营养不良症：在出生时或婴儿期起病，表现为全身严重肌无力、肌张力低和骨关节 挛缩。面肌可轻度受累，咽喉肌力弱，哭声小，吸吮力弱。可有眼外肌麻痹，腱反射减弱或消失。

**【辅助检查】**

**1.** **血清酶学检测** 常规的血清酶检测主要包括肌酸激酶(creatine kinase,CK)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase,LDH)和肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB,CK-MB)。异常显著升高(正常值 的20～100倍)者见于DMD、BMD、 远端型肌营养不良症的Miyoshi亚型和LGMD2C、2D、2E、2F型。其 他类型的肌酶轻到中度升高。在 DMD 和 LGMD2 晚期，因患者肌肉严重萎缩则血清 CK 值可明显下 降。其他血清酶如谷氨酸草酰乙酸转氨酶、谷氨酸丙酮酸转氨酶等在进展期均可轻-中度升高。

**2.** **肌电图** 具有典型的肌源性受损的表现。用针电极检查股四头肌或三角肌，静息时可见纤颤 波和正锐波；轻收缩时可见运动单位时限缩短，波幅减低，多相波增多；大力收缩时可见强直样放电及 病理干扰相。神经传导速度正常。

**3.** **基因检测** 采用PCR、MLPA、印迹杂交、DNA 测序等方法，可以发现基因突变进行基因诊断。 如用多重 PCR 或 MLPA 法可检测DMD 基因外显子的缺失；印迹杂交法可进行FSHD 基因诊断；DNA 测序可明确LGMD 等基因的突变碱基。

**4.** **肌肉活检** 大多数类型的进行性肌营养不良症患者的肌肉活检均表现为肌肉的坏死和再生、 间质脂肪和纤维结缔组织增生这一共性，常规染色方法不能区分各种类型，但采用免疫组织化学法使 用特异性抗体可以检测肌细胞中特定蛋白是否存在，以此来鉴别各种类型的肌营养不良症。如用抗 肌萎缩蛋白抗体检测DMD 和 BMD、 用γ-肌聚糖蛋白(γ-sarcoglycan)抗体检测LCMD2C、 用α-肌聚糖 蛋白抗体检测LGMD2D、 用β-肌聚糖蛋白抗体检测LGMD2E 和用Emerin蛋白抗体检测EDMD 等。

**5.** **其他检查** X 线、心电图、超声心动图可早期发现进行性肌营养不良症患者的心脏受累的程 度。CT 可发现骨骼肌受损的范围，MRI 可见变性肌肉呈不同程度的“蚕食现象”。 DMD 和 BMD 患者 应做智力检测。

**【诊断】**

根据临床表现、遗传方式、起病年龄、家族史，加上血清酶测定及肌电图、肌肉病理检查和基因分 析，诊断不难。如基因检测阴性或检测所有基因突变点有困难，用特异性抗体对肌肉组织进行免疫组 化检测，可以明确诊断。

**【鉴别诊断】**

**1.** **少年型近端脊肌萎缩症** 因青少年起病，有对称分布的四肢近端肌萎缩需与肢带型肌营养不 良症鉴别。但本病多伴有肌束震颤；肌电图为神经源性损害，有巨大电位；病理为神经源性肌萎缩，可

**429**



430



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

资鉴别。

**2.** **慢性多发性肌炎** 因对称性肢体近端无力需与肢带型肌营养不良症鉴别。但本病无遗传史， 病情进展较快，常有肌痛，血清肌酶增高，肌肉病理符合肌炎改变，用肾上腺糖皮质激素治疗有效，不 难鉴别。

**3.** **肌萎缩侧索硬化症** 因手部小肌肉无力和萎缩需与远端型肌营养不良症鉴别。但本病除肌 萎缩外，尚有肌肉跳动、肌张力高、腱反射亢进和病理反射阳性，易于鉴别。

**4.** **重症肌无力** 主要与眼咽型和眼肌型区别。重症肌无力有易疲劳性和波动性的特点，新斯的 明试验阳性，肌电图的低频重复电刺激检查也可作鉴别。

**【治疗】**

进行性肌营养不良症迄今无特异性治疗，只能对症治疗及支持治疗，如增加营养，适当锻炼。物 理疗法和矫形治疗可预防及改善脊柱畸形和关节挛缩，尤其是早期进行踝关节挛缩的矫正，对维持行 走功能很重要。应鼓励患者尽可能从事日常活动，避免长期卧床。药物可选用ATP、肌苷、维生素E、 肌生注射液和补中益气的通塞脉片等。基因治疗(外显子跳跃、微小基因替代)及干细胞移植治疗有 望成为有效的治疗方法。

由于目前尚无有效的治疗方法，因此检出携带者、进行产前诊断、人工流产患病胎儿就显得尤其 重要。首先，应确定先症者(患儿)的基因型，然后确定其母亲是否是携带者。当携带者怀孕以后确 定是男胎还是女胎，对男胎进行产前基因诊断，若是病胎则终止妊娠，防止患儿出生。

**【预后】**

DMD 患者20多岁死于呼吸衰竭或心力衰竭；LGMD2C、2D、2E、2F患者也预后不良。 FSHD、 BMD、 眼型、眼咽型和远端型肌营养不良症患者的预后较好，部分患者寿命可接近正常生命年限。

**第五节** **肌强直性肌病**

肌强直是指骨骼肌在随意收缩或受物理刺激收缩后不易立即放松；电刺激、机械刺激时肌肉兴奋 性增高；重复收缩或重复电刺激后骨骼肌松弛，症状消失；寒冷环境中强直加重；肌电图检查呈现连续 的高频放电现象。

肌强直的原因不清，可能与肌膜对某些离子的通透性异常有关。例如，在强直性肌营养不良症 中，肌膜对钠离子的通透性增加；而在先天性肌强直中，则对氯离子通透性降低。不管何种肌强直，均 可对症治疗，常用药物有普鲁卡因胺、苯妥英钠、卡马西平、地西泮等。

**一、强直性肌营养不良症**

强直性肌营养不良症(myotonic dystrophy,MD)是一组以肌无力、肌强直和肌萎缩为特点的多系统 受累的常染色体显性遗传病。除骨骼肌受累外，还常伴有白内障、心律失常、糖尿病、秃发、多汗、性功 能障碍和智力减退等表现。不同的患者病情严重程度相差很大，如在同一家系中可见从无症状的成 人杂合子到病情严重的婴幼儿。发病率为13.5/10万。

**【病因及发病机制】**

强直性肌营养不良症基因(MD1 基因)位于19号染色体长臂(19q13.3),基因组跨度为14kb,含 15个外显子，编码582个氨基酸残基组成萎缩性肌强直蛋白激酶(dystrophia myotonica protein kinase, DMPK)。 该基因的3'端非翻译区存在一个三核苷酸串联重复顺序即p(CTG)n 结构，正常人的 p (CTG)n 结构中n 拷贝数在5～40之间，而强直性肌营养不良患者的n 为50～2000,称为(CTG)n 动 态突变。 p(CTG)n 的异常扩展影响基因表达，对细胞有毒性损害而致病。该病的外显率为100%。

**【病理】**

肌活检病理可见肌纤维大小不一，I 型肌纤维选择性萎缩；Ⅱ型肌纤维肥大，可见环状纤维，肌细

第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

胞核内移增加，纵切面上呈链状排列，肌纤维周边可见肌原纤维退缩到肌纤维一侧形成的肌浆块。肌 细胞坏死和再生不明显。心脏传导系统纤维化，心肌细胞萎缩，脂肪浸润。丘脑和黑质的胞质内可见 包涵体。

**【临床表现】**

**1.** **发病年龄及起病形式** 多在30岁以后隐匿起病，男性多于女性，进展缓慢，肌强直在肌萎缩 之前数年或同时发生。病情严重程度差异较大，部分患者可无自觉症状，仅在查体时才被发现有 异常。

**2.** **肌强直** 肌肉用力收缩后不能正常地松开，遇冷加重。主要影响手部动作、行走和进食，如用 力握拳后不能立即将手伸直，需重复数次才能放松，或用力闭眼后不能睁开，或开始咀嚼时不能张口。 用叩诊锤叩击四肢肌肉可见肌球，具有重要的诊断价值。

**3.** **肌无力和肌萎缩** 常先累及手部和前臂肌肉，继而累及头面部肌肉，尤其颞肌和咬肌萎缩最 明显，患者面容瘦长，颧骨隆起，呈“斧状脸”,颈消瘦而稍前屈，而成“鹅颈”。呼吸肌也常受累，引起 肺通气量下降。部分患者有上睑下垂、眼球活动受限、构音障碍、吞咽困难、足下垂及跨越步态。

**4.** **骨骼肌外的表现** 成年患者较明显，病变程度与年龄密切相关。

(1)白内障：成年患者很常见。裂隙灯下检查白内障是发现轻症家族性患者的敏感方法。患者 也可有视网膜色素变性。

(2)内分泌症状：①男性睾丸小，生育能力低；女性月经不规律，卵巢功能低下，过早停经甚至不 孕；②糖耐量异常占35%,伴糖尿病的患者较多；③部分患者宽额头及秃顶。

(3)心脏：心律不齐、心悸，甚至晕厥。常有I 度、Ⅱ度房室传导阻滞。

(4)胃肠道：平滑肌受累可出现胃排空慢、胃肠蠕动差、假性肠梗阻、便秘。有时因肛门括约肌无 力可大便失禁。

(5)其他：部分患者消瘦，智力低下，听力障碍，多汗，肺活量减少，颅骨内板增生，脑室扩大等。

**【辅助检查】**

**1.** **肌电图** 典型的肌强直放电对诊断具有重要意义。受累肌肉出现连续高频强直波逐渐衰减， 肌电图扬声器发出一种类似轰炸机俯冲样声音。

**2.** **肌肉活组织检查** Ⅱ型肌纤维肥大， I 型肌纤维萎缩，伴大量核内移，可见肌浆块和环状肌纤 维，以及肌纤维的坏死和再生。

**3.** **基因检测** 患者染色体19q13.3 的肌强直蛋白激酶基因的3'端非翻译区的CTG重复顺序异 常扩增超过100次(正常人为5～40),即可确诊。

**4.** **其他** 血清CK 和LDH等酶正常或轻度升高；血清免疫球蛋白IgA、IgG、IgM 减少；心电图有房 室传导阻滞；头颅CT 及 MRI 示蝶鞍变小和脑室扩大。

**【诊断】**

根据常染色体显性遗传史，中年缓慢起病，临床表现为全身骨骼肌强直、无力及萎缩，同时具有白 内障、秃顶、内分泌和代谢改变等多系统受累表现。肌电图呈典型的肌强直放电，DMPK 基因的3'端 非翻译区的CTG 重复顺序异常扩增超过100次，肌肉活检为肌源性损害，血清CK 水平正常或轻度升 高，诊断一般不困难。

**【鉴别诊断】**

临床上主要与其他类型的肌强直鉴别。

**1.** **先天性肌强直** 与强直性肌营养不良症的主要区别点是肌强直及肌肥大，貌似运动员但肌力 减弱，无肌萎缩和内分泌改变。

**2.** **先天性副肌强直** **(paramyotonia** **congenital)** 突出的特点是出生后就持续存在面部、手、 上肢远端肌肉遇冷后肌强直或活动后出现肌强直和无力，如冷水洗脸后眼睛睁开缓慢，在温暖环境下 症状迅速消失，叩击性肌强直明显四。常染色体显性遗传，致病基因定位在17q23。 患者寿命正常。

**431**



**432**



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

3. 高血钾型周期性瘫痪 10岁前起病的弛缓性瘫痪伴肌强直，发作时血钾水平升高、心电图T 波增高，染色体17q13的α-亚单位基因的点突变检测可明确诊断。

**4.** **神经性肌强直** **(neuromyotonia)** 又称Isaacs syndrome,儿童及青少年期隐匿起病，缓慢进

展，临床特征为持续性肌肉抽动和出汗，腕部和踝部持续或间断性痉挛。

**【治疗】**

目前缺乏根本的治疗。针对肌强直可口服拉莫三嗪、苯妥英钠、卡马西平等。物理治疗对保持肌 肉功能有一定的作用。注意心脏病的监测和处理。白内障可手术治疗。内分泌异常给予相应处理。

**【预后】**

个体间差别很大。起病越早预后越差，有症状者多在45～50岁死于心脏病。症状轻者可接近正 常生命年限。

**二、先天性肌强直症**

先天性肌强直症(myotonia congenita)首 先 由Charles Bell(1832 年)报道，1876年丹麦医师 Thomsen详细描述了其本人及家族四代的患病情况，故又称Thomsen病。常染色体显性遗传，主要临 床特征为骨骼肌用力收缩后放松困难，患病率为(0.3~0.6)/10万。

**【病因及发病机制】**

Thomsen病是由位于染色体7q35 的氯离子通道(chloride channel,CLCN1)基因突变所致。该基因 编码的骨骼肌电压门控性氯离子通道蛋白(chloride channel protein)是一跨膜蛋白，对骨骼肌细胞膜 内外的氯离子的转运起重要作用。当CLCN1 基因点突变引起氯离子通道蛋白主要疏水区的氨基酸 替换，使氯离子的通透性降低从而诱发肌强直。

**【病理】**

主要病变在骨骼肌，肉眼可见肌肉肥大、苍白。光镜下肌纤维肥大，肌浆增多，肌膜内核增多且核 中心移位，肌纤维横纹不清，主要累及Ⅱ型肌纤维，也可见少数肌纤维萎缩，可有肌小管聚集。

**【临床表现】**

**1.** **起病年龄** 多数患者自婴儿期或儿童期起病，也有在青春期起病者。肌强直及肌肥大逐渐进 行性加重，在成人期趋于稳定。

**2.** **肌强直** 全身骨骼肌普遍性肌强直患者肢体僵硬、动作笨拙，静息后初次运动较重，如久坐后 不能立即站立，静立后不能起步，握手后不能放松四，但重复运动后症状减轻。面部、下颌、舌、咽和上 肢肌强直较下肢明显，在寒冷的环境中上述症状加重。叩击肌肉可见肌球。呼吸肌及尿道括约肌受 累可出现呼吸及排尿困难，眼外肌强直可出现斜视或复视。家族中不同患者肌强直的程度差异很大。

**3.** **肌肥大** 全身骨骼肌普遍性肌肥大，酷似运动员。肌力基本正常，无肌肉萎缩，感觉正常，腱 反射存在。

**4.** **其他** 部分患者可出现精神症状，如易激动、情绪低落、孤僻、抑郁及强迫观念等。心脏不受 累，患者一般能保持工作能力，寿命不受限。

**【辅助检查】**

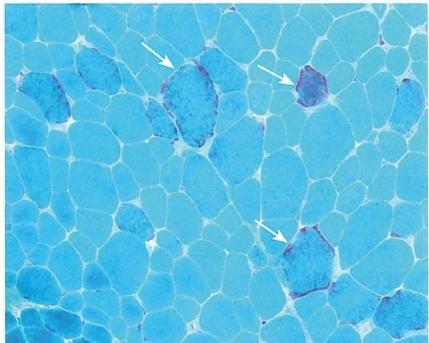
肌电图检查出现肌强直电位，插入电位延长，扬声器发出轰炸机俯冲般或蛙鸣般声响。肌肉活组 织检查示肌纤维肥大、核中心移位、横纹欠清。血清肌酶正常，心电图正常。

**【诊断】**

根据阳性家族史，临床表现为婴儿期或儿童期起病的全身骨骼肌普遍性肌强直、肌肥大，结合肌 电图、肌活检以及血清肌酶检查可以作出诊断。

**【鉴别诊断】**

**1.** **强直性肌营养不良症** 30岁以后起病，肌力减弱、肌萎缩明显，无普遍性肌肥大，有白内障、前 额秃发、睾丸萎缩、月经失调等，易与之鉴别。



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病 433

2. 其他 还应与先天性副肌强直、神经性肌强直、高钾型周期性瘫痪等肌病鉴别。

【治疗】

目前尚无特效的治疗，药物可用拉莫三嗪、苯妥英钠、卡马西平、普鲁卡因胺、乙酰唑胺(diamox) 等减轻肌强直，但不能改善病程和预后。保暖也可使肌强直减轻。

【预后】

预后良好，寿命不受影响。

**第六节** **线粒体肌病及线粒体脑肌病**

线粒体肌病(mitochondrial myopathy)和线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy)是一组由 线粒体DNA(mitochondrial DNA,mtDNA)或核DNA(nucleus DNA,nDNA)缺陷导致线粒体结构和功能 障碍、ATP 合成不足所致的多系统疾病，其共同特征为轻度活动后即感到极度疲乏无力，休息后好转； 肌肉活检可见破碎红纤维(ragged red fiber,RRF)。 如病变以侵犯骨骼肌为主，则称为线粒体肌病；如 病变同时累及到中枢神经系统，则称为线粒体脑肌病。

**【病因及发病机制】**

线粒体肌病和线粒体脑肌病的病因主要是mtDNA (少数是nDNA) 发生突变，如基因点突变(point mutation)、缺失(deletion)、重复(duplication)和丢失(depletion),即 mtDNA 拷贝数减少等，使编码线粒 体在氧化代谢过程中所必需的酶或载体发生障碍，糖原和脂肪酸等原料不能进入线粒体或不能被充 分利用，故不能产生足够的ATP。 终因能量不足，不能维持细胞的正常生理功能，诱导细胞凋亡而导 致线粒体病(mitochondrial disease)。

80%的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic aci- dosis and stroke-like episodes,MELAS)是由mtDNA 第3243位点发生A 到 G 的点突变(A3243G) 所致。 该突变由于改变了tRNA 亮氨酸基因的结构，并进一步影响了线粒体蛋白质的合成和能量产生而致 病。肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(myoclonus epilepsy ragged-red fibers,MERRF)主要是由于mtDNA 第 8344位点 A 到 G 的点突变(A8344G), 使 tRNA 赖氨酸基因结构发生改变，蛋白合成受阻而致病。 30%～50%的慢性进行性眼外肌瘫痪(chronic progressive external ophthalmoplegia,CPEO)和 Kearns- Sayre综合征均有mtDNA 的缺失，最常见缺失位于mtDNA 的8468和13446位之间。

**【病理】**

**1.** **肌肉** 肌活检冷冻切片经Gomori trichrome(GT)染色可见RRF(图19-5),由大量变性线粒体

聚集造成。主要见于 I 型肌纤维，油红O 染色

和糖原染色还可见脂肪和糖原堆积，肌组织内

血管壁 SDH 染色阳性有助于诊断MELAS。 电

镜下可见肌膜下或肌原纤维间有大量异常线粒

体，线粒体嵴排列紊乱，有时可见类结晶样包涵

体(paracrystalline inclusions)。

2. 脑 脑的病变复杂多样，广泛受累。主

要为海绵样改变、神经元变性丢失、灶性坏死或

广泛层性坏死、星形细胞增生、脱髓鞘或矿物质

沉积。 MELAS 患者还可见颞顶枕叶皮质多灶性

软化灶，脑皮质萎缩和基底核钙化，颅内多灶性

坏死伴小血管增生和星形细胞增多，灶状或层

状海绵样改变。 MERRF

图19-5 线粒体肌病肌组织病理(GT,×400) 肌纤维大小不等，可见RRF

患者可有齿状核、红核

和苍白球等核团变性。

434



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

**【临床表现】**

本病可发生于任何年龄阶段，多呈慢性进展，可累及多个系统，临床表现复杂多样。骨骼肌和脑 由于线粒体含量丰富，能量需求高，故最容易受累而出现症状。临床按受累组织不同主要分为：

**1.** **线粒体肌病** 多在20岁左右起病，也有儿童及中年起病者，男女均可受累。临床上以肌无力 和不能耐受疲劳为主要特征，往往轻度活动后即感疲乏，休息后好转，常伴有肌肉酸痛及压痛，无“晨 轻暮重”现象，肌萎缩少见。易误诊为多发性肌炎、重症肌无力、脂质沉积症和进行性肌营养不良 症等。

**2.线粒体脑肌病** **主要包括：**

(1)慢性进行性眼外肌瘫痪(chronic progressive external ophthalmoplegia,CPEO):任何年龄均可发 病，儿童期起病者多。首发症状为眼睑下垂和眼肌麻痹，缓慢进展为全眼外肌瘫痪，眼球运动障碍，因 两眼外肌对称受累，复视并不常见，部分患者可有咽部肌肉和四肢无力。对新斯的明不敏感。

(2)Kearns-Sayre综合征(KSS): 多在20岁前起病，表现为三联征：CPEO、 视网膜色素变性、心脏 传导阻滞。其他神经系统异常包括小脑性共济失调、脑脊液蛋白增高、神经性耳聋和智能减退等。病 情进展较快，多在20岁前死于心脏病。

(3)MELAS 综合征：40岁前起病，儿童期起病更多见，临床表现为卒中样发作伴偏瘫、偏盲或皮 质盲、偏头痛、恶心呕吐、反复癫痫发作、智力低下、身体矮小、神经性耳聋等。病情逐渐加重，头颅CT 和MRI 显示主要为枕叶脑软化，病灶范围与主要脑血管分布不一致，也常见脑萎缩、脑室扩大和基底 核钙化。血和脑脊液乳酸增高。

(4)MERRF 综合征：主要特征为肌阵挛性癫痫发作、小脑性共济失调，常合并智力低下、听力障 碍和四肢近端无力，多在儿童期发病，有明显的家族史，有的家系伴多发性对称性脂肪瘤。

**【辅助检查】**

**1.** **血生化检查**

(1)乳酸、丙酮酸最小运动量试验：约80%的患者阳性，即运动后10分钟血乳酸和丙酮酸仍不能 恢复正常。脑肌病者CSF 乳酸含量也增高。

(2)线粒体呼吸链复合酶活性降低。

(3)约30%的患者的血清CK 和LDH 水平升高。

**2.** **肌肉活检** 见前面病理所述。

**3.** **影像学检查** 头颅CT或 MRI示白质脑病、基底核钙化、脑软化、脑萎缩和脑室扩大。

4. 肌电图 60%的患者为肌源性损害，少数呈神经源性损害或两者兼之。

5.线粒体 DNA 分析 对诊断有决定性意义。

(1)CPEO 和 KSS 综合征均为mtDNA 片段的缺失，其可能发生在卵子或胚胎形成的时期。

(2)80%的MELAS 综合征患者是由于mtDNA tRNA亮氨酸基因位点3243的点突变所致。

(3)MERRF 综合征主要是mtDNA tRNA赖氨酸基因位点8344的点突变所致。

**【诊断】**

根据家族史、典型临床表现，结合血乳酸、丙酮酸最小运动量试验阳性、肌肉组织病理检查发现大 量异常线粒体、线粒体生化检测异常和基因检测发现mtDNA 致病性突变可以作出诊断。

**【鉴别诊断】**

线粒体肌病主要与重症肌无力、脂质沉积性肌病、多发性肌炎、肢带型肌营养不良症鉴别。线粒 体脑肌病除了与上述疾病鉴别外，还应与多发性硬化、急性播散性脑脊髓炎、脑血管病、心肌病、肌阵 挛癫痫、血管性痴呆等鉴别。但上述疾病的血中乳酸和丙酮酸水平不高，肌肉活检和线粒体生化功能 测定可资鉴别。

**【治疗】**

目前无特效治疗，主要是对症治疗。主要的措施有：



第十九章 神经-肌肉接头和肌肉疾病

435

**1.** **饮食疗法** 饮食治疗可减少内源性毒性代谢产物的产生。高蛋白、高碳水化合物、低脂饮食 能代偿受损的糖异生和减少脂肪的分解。

2. 药物治疗 可给予静脉滴注ATP 80～120mg及辅酶A100～200U, 每日一次，持续10～20天， 以后改为口服 ATP。 艾地苯醌、辅酶 Q10 和大量B 族维生素可使血乳酸和丙酮酸水平降低。左卡尼 汀可以促进脂类代谢、改善能量代谢。若血清肌酶谱明显升高可选择皮质激素治疗。对癫痫发作、颅 压增高、心脏病、糖尿病等进行对症治疗。另外，中药如黄芪、党参、枸杞子等补气活血治疗及综合调 理也可改善症状。

**3.** **其他** 物理治疗可减轻痛苦。 KSS 患者重度心脏传导阻滞者可用心脏起搏器。最根本的治 疗有待于正在研究的基因治疗。

**【预后】**

预后与发病年龄和临床表现密切相关，发病年龄越早，临床症状越多，预后越差。

(张 成)



**思** **考** **题**

1. 重症肌无力的诊断依据是什么?

2. 简述重症肌无力的Osserman分型。

3.重症肌无力危象有哪几种?处理原则是什么? 4. 简述周期性瘫痪的分型、临床表现及治疗。

5.进行性肌营养不良如何分型?有哪些临床特点?

6. 简述多发性肌炎和皮肌炎如何诊断和治疗。



**参** **考** **文** **献**

[1]吴江，贾建平.神经病学.3版.北京：人民卫生出版社，2015.

[2] Louis ED,Mayer SA,Rowland LP.Merritt's Neurology. 13th ed.New York:Lippincott Williams & Wilkins,2015.



**第二十章** **神经系统遗传性疾病**



**概** **述**

遗传性疾病(genetic disease)是由于遗传物质(染色体、基因和线粒体)异常决定的疾病。在遗传 性疾病中约80%累及神经系统，其中以神经功能缺损为主要临床表现者称为神经系统遗传性疾病。 神经系统遗传病可在任何年龄发病，但绝大多数在小儿或青少年期起病，具有家族性和终生性特点。 不少疾病的病因和发病机制尚未阐明，致残、致畸及致愚率很高，危害极大，治疗困难。在研究、诊断 和治疗遗传性疾病时，核心问题主要包括该疾病是否具有家族遗传性、家庭中再发风险率是多少、发 病受环境因素影响的大小以及预防或延缓疾病发生的可能性。同时，医学伦理问题密切贯穿遗传病 的诊断和治疗等过程，如产前和症状前诊断、基因诊断和治疗等，应给予高度关注。神经系统遗传病 包括单基因病、多基因病、染色体病及线粒体基因病。本章各节着重论述没有在其他章节讨论的神经 系统单基因遗传病。

**【分类及遗传方式】**

根据受累的遗传物质不同，神经系统遗传病主要分为四大类，包括单基因病、多基因病、染色体病 和线粒体病。

**1.** **单基因遗传病(monogenic** **disease)** 发生主要受一对等位基因的控制，指单个基因发生 碱基替代、插入、缺失、重复或动态突变引起的疾病，传递方式遵循孟德尔遗传规律在上下代垂直传 递。我国神经系统单基因遗传病患病率约为109.3/10万，报道较多的疾病有亨廷顿病、遗传性脊髓 小脑性共济失调、腓骨肌萎缩症、肝豆状核变性、脊肌萎缩症等。其遗传方式可分为常染色体显性遗 传病、常染色体隐性遗传病、X 连锁显性遗传病、X 连锁隐性遗传病、Y 连锁遗传病和动态突变遗 传等。

(1)常染色体显性遗传病(autosomal dominant hereditary disease):致病基因位于1～22号染色体 上，杂合子即可发病，累及神经系统的遗传病约一半以上以此方式遗传，如常见的亨廷顿病、遗传性脊 髓小脑性共济失调、腓骨肌萎缩症等。

(2)常染色体隐性遗传病(autosomal recessive hereditary disease):致病基因位于1～22号染色体 上，杂合子为基因携带者，纯合子或双杂合子发病。遗传代谢病多以此种形式进行遗传，如肝豆状核 变性、苯丙酮尿症等。

(3)X 连锁隐性遗传病(X chromosome recessive hereditary disease):致病基因位于X 染色体上，杂 合子不发病，纯合子(女性)或半合子(男性)发病，如假肥大型肌营养不良等。

(4)X 连锁显性遗传病(X chromosome dominant hereditary disease):致病基因位于X 染色体上，杂 合子、半合子均发病，如腓骨肌萎缩症等。

(5)Y 连锁遗传病(Y chromosome hereditary disease):致病基因位于Y 染色体上，随Y 染色体传 递，呈全男性遗传。

(6)动态突变遗传病(dynamically mutated hereditary disease):致病基因多位于常染色体或X 染色 体上，显性遗传，特征为三核苷酸异常扩增导致的遗传早现现象，即发病时间一代比一代早，症状一代 比一代重。如享廷顿病、部分脊髓小脑性共济失调、强直性肌营养不良、脆性X 综合征和Kennedy综 合征等。



第二十章 神经系统遗传性疾病

437

**2.** **多基因病** **(polygenic** **disease)** 是多个基因的累加效应与环境因素共同作用所致的疾病，

也称多因子病。癫痫、偏头痛、帕金森病和阿尔茨海默病等是常见的神经系统多基因病。大多数多基 因病呈散发，仅有一少部分(5%～10%)呈单基因方式遗传，如家族性帕金森病和家族性阿尔茨海 默病。

**3.** **染色体病** **(chromosomal** **disorder)** 是由染色体数目或结构异常所致的疾病。染色体异

常可以通过显微镜直接观察到，如唐氏综合征患者体细胞中多了一个21号染色体。

4. 线粒体病 (mitochondrial disease) 主要为线粒体 DNA 突变所导致，随同线粒体传递，呈 现特殊的母系遗传现象，常见病有线粒体肌病、线粒体脑肌病等。

**【症状和体征】**

神经系统遗传病的症状和体征多种多样，可以分为多数疾病都具有的普遍性特征，某些疾病具有 的特征性症状，以及肌张力异常、肌无力、肌萎缩和感觉异常等非特异性症状。

**1.** **普遍性特征** 即很多神经遗传病均具有的临床表现，包括：

(1)发病年龄早：尽管发病年龄变化较大，但多以儿童、青壮年发病多见。发病年龄大的疾病往 往与基因突变导致的功能改变较轻或需要环境因素参与有关，如部分类型的遗传性共济失调、肝豆状 核变性等。

(2)进行性加重：基因突变导致的缺陷以及功能障碍往往表现出进行性加重的特点。

(3)家族聚集现象：显性遗传性疾病往往有明显的家族史，而隐性遗传疾病也具有隔代遗传和非 直系亲属发病以及近亲结婚史。

(4)认知、行为和发育异常：包括智能发育不全、痴呆、行为异常、面容异常、五官畸形、脊柱裂、弓 形足、指(趾)畸形和皮肤毛发异常等。

(5)语言运动障碍：包括语言障碍、不自主运动、共济失调、瘫痪和行动笨拙等。

(6)多系统、多器官和多功能障碍：单一基因的突变往往可以影响多个脏器，从而导致多功能障 碍，如线粒体脑肌病。

**2.** **特征性症状** 即某些神经遗传病的特殊表现，可以作为诊断依据或对诊断有重要提示，如角 膜K-F 环提示肝豆状核变性，皮肤牛奶咖啡斑提示神经纤维瘤病，面部血管纤维瘤提示结节性硬化 症，眼底樱桃红斑提示黑矇性痴呆等。

**3.** **非特异性症状** 即非遗传病也常见的症状。

**【诊断】**

通过病史、症状、体征及常规辅助检查等发现上述临床表现的共同特征时应首先考虑到遗传病的 可能，然后依据遗传学特殊诊断方法，如系谱分析、染色体检查、DNA 和基因产物分析来提出和确定 诊断。具体路径包括：

**1.** **临床资料收集** 病史询问是诊断神经遗传病最重要的环节，重点包括性别、发病年龄、疾病进 展、多系统和多功能障碍以及独特的症状和体征，初步提出神经遗传病的可能。

**2.** **系谱分析** 开展详细的家系调查，根据系谱图，初步判断是否为遗传病，区分是单基因、多基 因或线粒体遗传，显性或隐性遗传，根据有无遗传早现现象推测是否为动态突变病。

3. 体检 除神经系统常规体检外，需要根据病史和系谱注意某些特殊症状和体征，如神经纤维 瘤病的牛奶咖啡斑，并再次确认患者的受累范围。

**4.** **常规辅助检查** 特定基因缺陷可导致生化检测中相应酶和蛋白的改变，如假肥大型肌营养不 良患者的血清肌酸激酶增高，肝豆状核变性患者血清铜和铜蓝蛋白水平降低、尿铜排泄增加。影像学 检查可以发现特定神经结构的变化，如结节性硬化症、脊髓小脑性共济失调的头部影像检查。骨髓、 神经、肌肉等活检发现的病理征象则对某些神经遗传病具有确诊价值，如腓骨肌萎缩症时神经活检可 见洋葱头样改变。

5. 遗传物质和基因产物检测 包括染色体数量和结构变化、DNA 分析(即基因诊断)、基因产物

438

笔记

**第二十章** **神经系统遗传性疾病**

检测等，往往可以达到确诊和预测疾病的目的。

(1)染色体数目检查：检查染色体数目异常和结构畸变，如唐氏综合征和性染色体疾病等。

(2)基因诊断：是用分子生物学和分子遗传学技术在DNA 水平检测其结构和表达是否异常，从 而对特定的疾病进行诊断。使用聚合酶链反应、限制性内切酶及直接测序技术可以确定某基因片段 突变，使用基因芯片和二代测序等技术则为大规模、高通量确定某疾病相关基因异常提供了手段。适 用于有症状患者、症状前患者、基因携带者和高危胎儿(产前诊断)等。

(3)基因产物检测：主要针对已知基因产物的遗传病的特定蛋白进行分析，如假肥大型肌营养不 良症患者，可用免疫组化法测定肌细胞膜的抗肌萎缩蛋白(dystrophin)含量等。

**【防治】**

目前大部分神经系统遗传病尚缺乏有效的治疗方法，疗效多不满意。因此，通过避免近亲结婚、 推行遗传咨询、携带者基因检测及产前诊断和选择性流产等措施防止患儿出生及预防遗传病的发生 是最根本的措施。

此类疾病治疗原则包括：针对遗传缺陷采取替代疗法、对症治疗、康复和手术矫正等以提高患者 的生活质量，神经营养和保护性治疗延缓疾病的进展。值得重视的是，针对那些发病较晚、饮食和环 境因素影响较大的神经遗传病临床前患者，如能早期诊断、及时治疗可使症状减轻或缓解，乃至延缓 疾病的发生。如肝豆状核变性患者用铜的鳌合剂青霉胺治疗促进体内铜排除；苯丙酮尿症患儿用低 苯丙氨酸奶粉和苯丙氨酸解氨酶治疗等。基因治疗正处在试验阶段，有望通过替换、增补或校正缺陷 基因，达到治愈遗传病的目的。

**第一节** **遗传性共济失调**

遗传性共济失调(hereditary ataxia,HA)是一组以慢性进行性共济失调为特征的遗传变性疾病，约 占神经遗传病的10%～15%。其特征包括明显的家族遗传背景和脊髓、小脑、脑干损害为主的病理改 变。此外脊神经、脑神经、交感神经、基底节、丘脑、下丘脑、大脑皮质等均可受累。发病年龄多在20~ 40岁，但也有婴幼儿及老年发病者。临床上常伴有复杂多变的其他系统损害所致的症状和体征，即 使同一家族的患者也可以表现出高度的临床异质性。大部分遗传性共济失调的病因和发病机制尚未 阐明，酶缺乏、生化缺陷、三核苷酸动态突变、线粒体功能缺陷、DNA 修复功能缺陷、离子通道基因突 变等与发病有关。

根据遗传方式可将遗传性共济失调分为：①常染色体显性遗传性共济失调，最常见，如脊髓小脑 性共济失调(spinocerebellar ataxia,SCA)、齿状核-红核-苍白球-丘脑底核萎缩(DRPLA)、 发作性共济失 调、遗传性痉挛性共济失调等；②常染色体隐性遗传性共济失调，如 Friedreich 型共济失调、共济失调- 毛细血管扩张症等；③X 连锁遗传性共济失调；④伴有线粒体疾病的共济失调。

**一、Friedreich** **型共济失调**

Friedreich型共济失调(Friedreich ataxia,FRDA)是最常见的常染色体隐性遗传性共济失调，由 Friedreich(1863年)首先报道。欧美地区多见，东亚(包括中国)罕见，人群患病率是2/10万，近亲结 婚发病率高。主要临床特征为儿童期发病，进行性上肢和步态共济失调伴锥体束征、构音障碍、深感 觉丧失、弓形足和心脏损害等。

**【病因及发病机制】**

绝大多数情况下，Friedreich型共济失调是由于9号染色体长臂9q13-21.1上的frataxin基因内含 子区内GAA 三核苷酸序列扩增突变所致。正常人GAA 重复扩增的次数少于42次，而Friedreich型共 济失调的患者重复扩增的次数或长度达到66～1700个拷贝，形成异常螺旋结构抑制基因的转录， frataxin蛋白表达水平减少和功能丧失，导致脊髓、小脑和心脏等部位的细胞分化、代谢障碍而发病。



第二十章神经系统遗传性疾病 439

**【病理】**

脊髓变细，尤其是胸段，后索、脊髓小脑束和皮质脊髓束变性，有髓纤维脱失，胶质细胞增生。腰 骶段神经节和Clarke柱的神经细胞丢失，后根变薄。面神经、迷走神经、舌下神经核团的细胞数目减 少，小脑齿状核和皮质受累较轻。周围神经脱髓鞘，大量的有髓纤维消失。心肌纤维肥厚变性，含有 铁反应阳性颗粒，伴有纤维性结缔组织增生。心肌纤维肥厚变性，含有铁反应阳性颗粒，伴有纤维性 结缔组织增生。

**【临床表现】**

发病年龄通常是4~15岁，偶见婴儿和50岁以后起病，男女均可以受累。首发症状一般是进行 性的步态共济失调，通常是双下肢同时受累，表现为站立不稳和行走困难，症状明显时，有感觉性和小 脑性共济失调并存。患者站立时足距增宽，左右摇晃，Romberg 征阳性，行走时摇摆不定，头部经常有 震颤。数月或数年后出现双上肢的共济失调，有动作性和意向性震颤。最后出现构音障碍、言语缓 慢、含糊不清，有暴发性，甚至是难以理解的言语。可伴有耳聋、眩晕、视神经萎缩和面肌轻度无力。 呼吸和吞咽动作也可以因为共济失调而受到影响。疾病后期可见轻度肌萎缩。括约肌功能通常不受 累。智力一般正常。神经科查体可有水平性眼球震颤，眼球运动不受限，瞳孔反射存在。早期位置觉 和振动觉减退，后期有触觉、痛温觉轻度减退。几乎所有患者腱反射早期消失，巴宾斯基征阳性和屈 肌痉挛，腹壁反射保留。可见弓形足和脊柱后侧凸畸形。

约半数以上的患者可出现心肌病，是 Friedreich型共济失调的一个突出特点，许多患者死于心律 失常或充血性心力衰竭。脊柱的后侧凸畸形可以导致限制性呼吸功能障碍，也是死亡的一个原因。 此外，也可伴有糖尿病或糖耐量异常。

Friedreich共济失调反射保留型(Friedreich ataxia with retained reflexes,FARR)为 Friedreich型共济 失调的一个变异型，患者腱反射保留，甚至亢进，伴有肢体痉挛，没有脊柱后侧凸和心脏病，预后较好。 另一个变异型是晚发型(late-onset Friedreich ataxia,LOFA),在25岁以后起病，骨骼畸形的发生率低， 视觉诱发电位正常，病程进展较慢，也有在40岁以后起病的晚发型(very-late-onset Friedreich ataxia, VLOFA), 这些变异型的扩增次数一般在600次以下。

**【辅助检查】**

心电图可以发现心室肥厚、心律失常、心脏传导阻滞；超声心动图可以发现对称性、向心性、肥厚 性心肌病；X 线片可以显示心脏大小和脊柱畸形；MRI 上可以显示脊髓变细， 一般没有明显的小脑萎 缩。神经电生理检查可见感觉神经的传导速度正常而波幅显著下降甚至消失。视觉诱发电位的异常 提示有视神经受累。基因检测FRDA 基因GAA 的扩增次数可协助诊断。

**【诊断】**

根据儿童或少年期起病，呈常染色体隐性遗传，自下肢向上肢发展的进行性共济失调，明显的深 感觉障碍，腱反射消失等，通常可以诊断，如有构音障碍、巴宾斯基征阳性、脊柱侧凸或后凸畸形、弓形 足、心肌病、MRI 显示脊髓萎缩和FRDA 基因 GAA 异常扩增可以确诊。

**【鉴别诊断】**

不典型病例需要与以下疾病鉴别：

1. 家族性小脑皮质萎缩 发病年龄较晚，进展缓慢，表现为进行性小脑性共济失调。许多患者 的腱反射活跃或亢进。

**2.Roussy-Lévy** **综合征** 通常在婴儿期发病，相对良性病程，表现为感觉性共济失调(闭目站 立困难),有弓形足，反射消失，没有小脑受累的表现(构音障碍、震颤、眼球震颤)。

**3.** **维生素** **E** **缺乏症** 引起的共济失调与FRDA 很难鉴别，但是没有构音障碍、骨骼或心脏异常 有助于维生素E 缺乏症的诊断，可以进一步检测血清中维生素E 的水平。

4. 慢性炎性脱髓鞘性多发性周围神经病 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropa- thy,CIDP) 在儿童期发病的时候可以表现为伴有反射缺失的共济失调，但是没有构音障碍和

**440**

气记

第二十章 神经系统遗传性疾病

Babinski征，可据此与FRDA 相鉴别。

**【治疗】**

目前本病治疗措施包括给予辅酶Q10 和其他的抗氧化剂(泛醌、艾地苯醌),前期试验显示这些 药物可以改善心肌和骨骼肌的生物能量代谢，减慢病程的进展。轻症患者可以用支持疗法和功能训 练，外科手术用于治疗脊柱和足部的畸形。

**【预后】**

患者可在症状出现的5年内不能独立行走，10～20年卧床不起，平均死亡年龄约35岁，幸存者可 以通过治疗心力衰竭、心律失常和糖尿病，防治长期残疾所致的并发症，有效地延长生命。

**二、脊髓小脑性共济失调**

脊髓小脑性共济失调是遗传性共济失调的主要类型，可分为SCA1～SCA40 (表20-1),患病率约 为8/10万～12/10万。 SCA 多在成年期发病，常染色体显性遗传。 SCA 是高度遗传异质性疾病，临床 表现除小脑性共济失调外，可伴有眼球运动障碍、视神经萎缩、视网膜色素变性、锥体束征、锥体外系 体征、肌萎缩、周围神经病和痴呆等。遗传早现现象是SCA 的典型特征，表现为同一家系的发病年龄 逐代提前，症状逐代加重。 SCA 发病与人种有关，SCA1 和SCA2 在意大利和英国多见，SCA3 常见于日 本、中国、德国和葡萄牙。

**表20-1** **常染色体显性遗传性共济失调的分类及临床特点**

**疾** **病** **基** **因** **突变方式及基因产物** **临床主要特点**

SCA1 6p23/ATXN1 CAG重复，ataxin-1 锥体束征，周围神经病

SCA2 12q24/ATXN2 CAG重复，ataxin-2 慢眼动，腱反射减弱，肌阵挛

SCA3 14q24.3-q31/ATXN3 CAG重复，ataxin-3(MJD1) 慢眼动，锥体外系体征，突眼，周围神经

(MJD) 病

SCA4 16q22.1 感觉性周围神经病

SCA5 11q13/SPTBN2 β3血影蛋白 早发，慢进展

SCA6 19p13.2/CACNA1A CAG重复，电压依赖性钙 振动觉和关节位置觉减退，发作性共济

通道α-1A亚单位 失调，病情进展缓慢

SCA7 3p21.1-p12/ATXN7 CAG重复，ataxin-7 视力下降伴视神经萎缩和视网膜色素变

性

SCA8 13q21.33/ CTG\* CAG重复 振动觉减退、反射亢进，病情进展缓慢

ATXN8OSATXN8

SCA10 22q13.31/ATXN10 ATTCT repeat,ataxin-10 纯小脑共济失调，全面性和(或)复杂部

分性癫痫

SCA11 15q15.2//TTBK2 Tau微管蛋白激酶2

SCA12 5q32/PPP2R2B CAG重复，丝-苏氨酸蛋 震颤，痴呆

白磷酸酶

SCA13 19q13.3-13.4/KCNC3 电压门控性钾通道 精神运动迟缓

SCA14 19q13.4/PRKCG 蛋白激酶Cγ型 早发，肌阵挛

SCA15/16 3p26.1/ITPR1 肌醇1,4,5-三磷酸受体1 病情进展缓慢

SCA17 6q27/TBP CAG重复，TATA盒子结 痴 呆

合蛋白

SCA18 7q22-q32 锥体束征，感觉轴索神经病

SCA19/22 1p13.3/KCND3 电压门控钾通道Kv4.3 小脑综合征，痴呆，肌阵挛

SCA20 11p11.2-q13.3 上腭震颤，构音障碍

SCA21 7p21.3-p15.1 跨膜蛋白240 轻、中度认知障碍



第二十章 神经系统遗传性疾病 **441**

**疾病**

SCA23

SCA24

SCA25

SCA26

SCA27

SCA28

SCA29

SCA30

SCA31

SCA32

SCA34

SCA35

SCA36

SCA37

SCA38

SCA40

DRPLA

**基因**

20p13/PDYN

1p36

2p21-p15

19p13.3

13q34/FGF14

18p11.22-q11.2/AFG3L2

3p26

4q34.3-q35.1

16q22/BEAN1 and TK2 7q32-q33

6p12-q16/ELOVL4

20p13/TGM6

20p13/NOP56

1p32

ELOVL5

CCDC88

12p13.31/ATN1

**突变方式及基因产物**

强啡肽原

真核细胞翻译延伸因子2 纤维母细胞生长因子14 线粒体AAA蛋白酶催化 亚单位

(TGGAA)n重复

ELOVL脂肪酸延伸酶4 转谷氨酰胺酶6

GGCCTG重复

ELOVL脂肪酸延伸酶5

CAG重复，atrophin-1

续表

临床主要特点

远端感觉障碍

隐性遗传

感觉性周围神经病，面肌抽动，胃肠道症状

单纯小脑共济失调

认知障碍

眼肌瘫痪，上睑下垂

早发，无进展的共济失调

病情进展缓慢，相对单纯的共济失调

肌张力降低

认知障碍，男性睾丸萎缩

皮损，多形性红斑伴脱屑

晚发，缓慢进展的步态、肢体共济失调

晚发，躯干共济失调，构音障碍，可伴运

动神经元病

晚发，跌倒，构音障碍，垂直眼动障碍

病情进展缓慢，相对单纯的共济失调

腱反射亢进、痉挛

舞蹈症，痫性发作，肌阵挛，痴呆

**【病因及发病机制】**

常染色体显性遗传的脊髓小脑性共济失调最具特征的基因缺陷是CAG 扩增，CAG 扩增次数越多 发病年龄越早。 CAG 扩增的另一特征是减数分裂的不稳定性。在亲代-子代传递中，重复次数会有变 化，尤其是父源传递时重复扩增次数增加的趋势明显。因此，早现现象在父源性传递中更突出。 SCA 共同的突变机制是外显子中CAG 拷贝数异常扩增，在蛋白质水解过程中释放出含有扩增的多聚谷氨 酰胺尾的毒性片段。

**【病理】**

主要表现为小脑、脑干和脊髓变性、萎缩，但各亚型也有其特点，如SCA1 主要是脊髓小脑束和后 索受损，很少累及黑质、基底核及脊髓的前角细胞；SCA2 的下橄榄核、脑桥和小脑损害为重；SCA3 主 要损害脑桥、脊髓小脑束、黑质和脊髓前角细胞；SCA7 的特征是视网膜神经细胞变性。

**【临床表现】**

1. 共同表现30~40岁隐匿起病，缓慢进展，也有儿童期及70岁起病者。以下肢共济失调为首 发症状，表现为走路摇晃、步基宽、易跌倒。继而出现双手笨拙及意向性震颤、辨距不良，上肢共济失 调和构音障碍也是早期症状。腱反射早期活跃，后期可减弱，深感觉障碍。眼部症状包括眼球震颤、 扫视变慢。不同亚型可伴有痴呆、肌张力障碍、帕金森样症状、面部肌束震颤、周围神经病和肢体远端 肌肉萎缩等。通常在起病10～20年后不能行走。

2.各亚型特点见表20-1。

**【辅助检查】**

CT 或 MRI 可以显示小脑萎缩，有时可见脑干萎缩，PET 检查可见小脑、脑干、枕叶代谢减低，部分 SCA 合并帕金森综合征患者可有多巴胺能摄取减低；脑干诱发电位可以出现异常；肌电图可有周围神 经损害；脑脊液检查正常；确诊SCA 及区分亚型应根据表20-1进行分子遗传学检查。

**【诊断】**

根据共济失调病史及家族史，构音障碍、锥体束征及其他相关伴随症状和体征，结合神经影像学

**442**



**第二十章** **神经系统遗传性疾病**

的资料可作临床诊断，分子遗传学的检查有助于确诊。

**【鉴别诊断】**

鉴别诊断需要排除继发因素引起的共济失调综合征，包括：

1. 中毒性共济失调 如乙醇中毒、重金属中毒、抗癫痫药物蓄积等。

**2.** **其他可以共济失调为表现的神经系统疾病** 如多系统萎缩、多发性硬化、Wernicke 脑病、小脑 肿瘤等。

3. 副肿瘤综合征 对于病程较短的进行性共济失调需排除肺部、卵巢等处肿瘤伴发的副肿瘤综 合征。

**【治疗】**

目前本病尚无特异性治疗方法，对症治疗可以缓解症状。联合应用丁螺环酮、金刚烷胺、加巴喷 丁可以改善共济失调症状；左旋多巴或多巴胺受体激动剂可以缓解强直等锥体外系症状；拉莫三嗪可 改善SCA3 步态异常。康复训练、物理治疗及辅助行走可能有助于改善生活质量。进行遗传咨询对 了解下一代的发病情况有所裨益。

**第二节** **遗传性痉挛性截瘫**

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia,HSP)又称Strümpell-Lorrain病，是以双下肢进行 性肌张力增高、肌无力和剪刀步态为特征的综合征，由Seeligmuller(1874年)首先报道，主要的遗传方 式是常染色体显性遗传，而常染色体隐性遗传和X 连锁隐性遗传少见。根据临床表现，可分为单纯型 和复杂型两类。据估计， HSP 的患病率是3/10万，其中大约10%是复杂型HSP。

**【病因及发病机制】**

本病具有高度的遗传异质性，已发现72个致病基因位点，按照发现的顺序依次命名为 SPG 1~ SPG 72。到目前为止，已经定位的HSP 致病基因位点共有69个，其中呈常染色体显性遗传的HSP 位 点一共17个，呈常染色体隐性遗传的 HSP 位点共有47个，呈X 连锁遗传的位点有5个。

常染色体显性遗传性单纯型 HSP 中，SPG 4、SPG 3A、SPG6 占了大多数。 SPG 4致病基因位于染 色体2p22.3,编码spastin蛋白，基因缺陷的结果使细胞骨架不稳定，线粒体分布异常，轴浆转运障碍， 最终导致轴突变性；SPG3A 致病基因位于染色体14q11-q21,编码atlastin;SPG 6 致病基因位于染色 体15q11.1。

常染色体隐性遗传性HSP 与 SPG5、SPG 7、FALDH有关。 SPG5 定位于8q21.3,编码 cytochrome P450-7B1蛋白；SPG7 致病基因位于染色体16q,编码 paraplegin蛋白，基因缺陷可以导致氧化磷酸化 障碍；FALDH 编码脂肪醛脱氢酶，是Sjögren-Larsson综合征的相关基因。

X 连锁隐性遗传性 HSP 少见，SPG1 致病基因定位于Xq28, 编码神经细胞黏附分子L1(L1- CAM);SPG2 致病基因定位于Xq21/Xq22, 编码髓鞘蛋白脂蛋白(PLP);SPG16 致病基因定位于 Xq11.2-23。

**【病理】**

**HSP** **的典型病理改变以轴索变性和脱髓鞘为主，主要累及脊髓内长的上、下行纤维束(皮质脊髓** **束及背束),特别是这些纤维束的远端，受累最严重的为传导至下肢的皮质脊髓束。而脊髓中前角和** **后角细胞以及周围神经大都不受累。**

**【临床表现】**

HSP 的临床表现也具有高度异质性，发病年龄和严重程度在不同病例差距较大。 一般来说，HSP 多在儿童期或青春期发病，男性略多，典型症状是缓慢进行性痉挛性双下肢无力，但是严重程度不一。 一些患者最后可能需要坐轮椅，而另一些患者不需要任何辅助工具。开始出现的症状是抬足困难，以 至于拖曳而行。后期患者出现大腿屈曲困难，不能抬小腿走路。如果是儿童期起病，可以见到弓形



第二十章 神经系统遗传性疾病 443

足、短足畸形、腓肠肌绷紧(假性挛缩)、双腿发育落后变细，检查可见肌张力高、剪刀步态 、腱反射 亢进、病理征阳性，但肌力检查可正常。

1. 单纯型 较多见，仅表现为痉挛性截瘫，双下肢僵硬，走路易跌倒，呈剪刀步态，可以有尿失 禁、尿急症状以及足部的振动觉减退。双上肢受累程度不一，有时可以出现双手僵硬，动作笨拙，轻度 构音障碍。

**2.** **复杂型** 除痉挛性截瘫外，常合并不同程度的肌萎缩、小脑性共济失调、帕金森样症状、肌张 力障碍、手足徐动症、视神经萎缩、视网膜变性、听力障碍、癫痫、鱼鳞病、精神发育迟滞或痴呆，构成各 种综合征。

(1)HSP 伴脊髓小脑和眼部症状(Ferguson-Critchley综合征):30～40岁出现脊髓小脑性共济失 调表现，双腿痉挛性无力、感觉异常、构音障碍、眼球注视障碍、复视、情感障碍、病态哭笑，视神经萎 缩、膀胱功能障碍，体检可以发现腱反射增强、双侧Babinski征阳性、肢体远端感觉减退。临床表现类 似多发性硬化，有的病例锥体外系症状明显。

(2)HSP 伴有锥体外系体征：痉挛性截瘫伴有帕金森综合征样强直、动作性和静止性震颤、舌肌 张力障碍样运动、肢体的手足徐动症。

(3)HSP 伴有视神经萎缩(Behr 综合征):通常合并小脑体征，所以也称为视神经萎缩-共济失调 · 综合征。

(4)HSP 伴有黄斑变性(Kjellin综合征):痉挛性截瘫伴有肌萎缩、精神发育迟滞和中心性视网膜 变性，如合并眼肌麻痹称为Barnard-Scholz综合征。

(5)HSP 伴有精神发育迟滞或痴呆：HSP 的儿童可以在早期或其他神经症状进展后出现精神发 育迟滞。 Sjögren-Larsson综合征是常染色体隐性遗传，在婴儿期出现精神发育迟滞、痉挛性截瘫和鱼 鳞病。

(6)HSP 伴有多发性神经病：症状类似肾上腺脑白质营养不良的脊髓神经病。

(7)HSP 伴有远端肌肉萎缩(Troyer综合征):以手部肌肉萎缩起病，而后出现下肢肌肉的痉挛或 挛缩，可以合并有突出的痉挛性构音障碍、假性球麻痹、轻度小脑体征、手足徐动症和耳聋。

(8)HSP 伴有甲状腺功能异常(Allan-Hemdon-Dudley syndrome,AHDS):痉挛性截瘫伴有甲状腺 功能异常，还可出现智力发育迟滞、生长发育迟缓、构音障碍、共济失调、手足徐动症、面部畸形、关节 挛缩、认知障碍、癫痫发作等。

**【辅助检查】**

**脑和脊髓的** **MRI** **检查一般无异常发现。电生理检查发现大多数患者的周围神经传导速度是正** **常的，下肢感觉诱发电位可见后索纤维传导延迟，皮质诱发电位可见皮质脊髓束的传导速度减慢，诱** **发电位波幅降低，通常在腰段脊髓支配的肌肉中没有引出皮质诱发电位，而上肢的皮质诱发电位正常** **或有轻度的传导速度减慢。脑脊液检查一般正常。**

**【诊断】**

根据家族史、儿童期发病、缓慢进行性双下肢无力、肌张力增高、腱反射亢进、病理征阳性、剪刀样 步态，伴有下肢远端轻度的振动觉减退，排除其他疾病可以诊断；根据是否伴有其他症状，进一步分为 单纯型和复杂型；可根据基因诊断分型。

**【鉴别诊断】**

需要同脊髓和枕骨大孔附近缓慢生长的肿瘤、颈椎病、多发性硬化、Arnold-Chiari畸形、慢性脊髓 炎、原发性侧索硬化、脊髓空洞症、僵人综合征、维生素B₂ 和维生素E 缺乏症、脑白质营养不良、精氨 酸酶缺乏症、多巴反应性肌张力障碍等相鉴别。

**【治疗和预防】**

本病没有特殊的针对病因的治疗方法，主要是对症治疗，巴氯芬(即baclofen,又称氯苯氨丁酸)和 苯二氮草类药物可以诱导肌肉松弛，物理疗法可以改善肌力，减少肌肉萎缩程度，预防肌肉痉挛。

444 第二十章 神经系统遗传性疾病

**第三节** **腓骨肌萎缩症**

腓骨肌萎缩症又称为 Charcot-Marie-Tooth病、遗传性运动感觉神经病(hereditary motor and sensory neuropathy,HMSN),是一组临床表型相同的遗传异质性疾病。 CMT 由 Charcot、Marie和 Tooth(1886 年)首先报道，是遗传性周围神经病最常见的类型，患病率为1/1214～1/2500,无种族差异。遗传方式 主要是常染色体显性遗传，也可为常染色体隐性或X 连锁遗传。这类疾病的显著特点是对称性、缓慢 进行性的四肢周围神经髓鞘脱失和轴索变性，造成肢体远端肌肉的萎缩和无力。

**【病因及发病机制】**

60%~70%的CMT 是由17p11.2 的 PMP22 重复突变所致(CMT1A),10%～20% 由 Xq13.1 的

GJB1 突变所致(CMTX)。 除此之外，目前已发现的CMT 致病基因或位点有40余个。其中超过30个 基因及其产物在维持有髓神经纤维的正常功能上起重要作用。如PMP 22、MPZ等是周围神经髓鞘的 成分，EGR2 是生成髓鞘的施万细胞分化过程中的重要转录因子，NEFL 基因编码神经丝三联子L 蛋 白，有髓鞘轴突的细胞骨骼成分等，这些基因的突变通过导致髓鞘脱失和轴索变性而致病。但仅不足 50%的CMT 患者的致病基因已知，仍有约30～50个致病基因尚待发现。

**【分型】**

临床上通常将CMT 分为脱髓鞘型(CMT1) 和轴索变性型(CMT2)。CMT1 型患者神经电生理检 查可见运动和感觉神经传导速度(nerve conduction velocity,NCV)明显下降，NCV<38m/s (正常>40~ 45m/s)。CMT2 型髓鞘相对保留，NCV 正常或接近正常。婴儿期起病的严重脱髓鞘性 CMT 称为 CMT3, 又称Dejerine-Sottas病 (DSD)。 大部分隐性遗传性CMT 归为CMT4。X 连锁遗传CMT 称为 CMTX。 值得注意的是很多类型的 CMT 的电生理特点常介于脱髓鞘型和轴索损伤型之间，其神经传 导速度常处于中间的范围(35～45m/s), 更细致的分型常由致病基因及其位点决定。

**【病理】**

CMT 周围神经的病理表现为轴突和髓鞘均受累，远端重于近端。 CMT1 型的神经纤维呈对称性 节段性脱髓鞘，部分髓鞘再生，施万细胞和成纤维细胞增生形成“洋葱头样”结构，神经粗大。 CMT 2 型为轴索变性，前角细胞数量轻度减少， 一些细胞有染色质溶解，背根神经节细胞也有类似的改变。 累及后根纤维时薄束变性比楔束严重，自主神经系统相对保持完整，肌肉呈现失神经支配改变，有簇 状萎缩和靶型肌纤维。 CMT 的任何一型(包括脱髓鞘型)均存在轴索变性，且轴索丢失的程度是影响 神经损伤的主要因素。

**【临床表现】**

腓骨肌萎缩症通常是儿童或青春期起病，也可以中年起病，主要表现为慢性进行性、对称性的肢 体远端肌肉无力和萎缩，感觉障碍，腱反射减低或消失。肌肉萎缩和无力通常自足和小腿开始，患者

2 记

可出现足下垂，行走呈跨阈步态，跑步和行走困难， 易被绊倒。足部肌肉萎缩可导致弓形足(图20-1) 和锤状趾畸形。肌肉萎缩累及小腿全部肌群和大 腿的下1/3时，整个下肢呈倒立的香槟酒瓶状，称 “鹤腿”。数年后，肌肉无力和萎缩波及手肌和前臂 肌，患者可出现系纽扣、开锁等动作困难。 CMT 肌 肉萎缩很少超过肘部和大腿的中1/3。尽管 CMT 可累及感觉神经，但肢体疼痛和感觉障碍的症状往 往不突出。深、浅感觉减退多呈手套-袜套样改变。 一般情况下，自主神经和脑神经不受累。 CMT1 型 可以触及粗大的周围神经，尤其是耳大神经和尺神



图20-1 弓形足



第二十章 神经系统遗传性疾病

**445**

经更易触及。

CMT 患者临床表现的严重程度差异较大，有些患者可能仅有弓形足，甚至无任何临床症状，仅在 偶然的神经电生理检查中发现异常。而有些患者则出现严重的肌肉无力和萎缩。

**【辅助检查】**

**1.** **神经电生理检查** CMT1 型有广泛的神经传导速度显著下降，不伴传导阻滞，复合肌肉动作 电位和感觉神经动作电位的波幅正常或降低。 CMT2 型神经传导速度大致正常或轻度下降，复合肌 肉动作电位和感觉神经动作电位的波幅明显降低。

**2.** **周围神经活检** 可以见到不同程度的脱髓鞘和(或)轴索变性。

**3.** **基因检测** 遗传学检查有助于疾病的诊断和分型。 PMP22 重复突变和GJB1 突变在 CMT 中 最常见，可作为常规筛查的基因。

**【诊断】**

根据儿童或青春期起病，出现缓慢进展的对称性双下肢无力，以及“鹤腿”、足下垂、弓形足，伴有 感觉障碍，腱反射减弱或消失，运动神经传导速度减慢，神经活检有脱髓鞘和(或)轴索变性，阳性家 族史，结合基因检测的异常可以确诊。家族史对于CMT 的诊断很重要。对于无明确家族史的患者应 对其家族成员尤其是其父母进行神经科检查，即使发现轻微的周围神经损害或是仅有肌电图异常改 变对诊断也有帮助。

**【鉴别诊断】**

CMT 通常进展缓慢，对于相对进展较快的周围神经病变应考虑其他诊断的可能。如糖尿病、酒 精中毒、重金属中毒或免疫性神经病。 CMT 的感觉症状常不突出，但仍需进行细致的感觉检查，如果 没有感觉损害的体征，肌电图也无感觉障碍的证据则应考虑其他诊断的可能。如远端型脊肌萎缩症。

CMT 需与以下疾病相鉴别：

**1.** **远端型肌营养不良** 四肢远端逐渐向上发展的肌无力、肌萎缩，成年期发病，肌电图呈肌源性 改变，运动神经传导速度正常等可资鉴别。

**2.** **远端型脊肌萎缩症** 肌萎缩分布和病程与CMT2 型相似，肌电图上可见广泛的纤颤、束颤和 巨大动作电位等前角细胞损害，脊旁肌肉和颏舌肌或面肌广泛的失神经支配提示脊肌萎缩症。

**3.** **遗传性共济失调伴肌萎缩症(又称** **Roussy-Lévy** **综合征**) 缓慢进展的病程，有腓骨肌萎 缩、弓形足、反射消失、神经传导速度减慢，神经活检有脱髓鞘和洋葱头结构，这些类似CMT1 型，但是 有振动觉和位置觉的缺失，感觉性共济失调和姿势性震颤。

**4.** **慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病** **(CIDP)** 进展相对较快，脑脊液中蛋白含量增加，激素 治疗有效，若肌电图上有复合肌肉动作电位时限增宽或有传导阻滞，支持CIDP。

**【治疗和预防】**

本病目前尚无特殊治疗，主要是对症和支持疗法。 CMT 患者通常不会失去行走的能力，足下垂 或足畸形可以穿矫形鞋；当严重的足畸形引起疼痛或者出现行走困难，保守治疗无效时，可考虑进行 外科手术治疗。为了减轻行走困难，应避免肥胖；避免应用可能导致神经损害的药物，如长春新碱。 可以采取基因诊断来确定先证者基因型，用胎儿绒毛、羊水或脐带血分析胎儿基因型，确定产前诊断 并终止妊娠。

**第四节** **神经皮肤综合征**

常见的神经皮肤综合征包括神经纤维瘤病、结节性硬化症和脑面血管瘤病，它们以神经系统、皮 肤和眼部等多器官或多系统病变为主要特征。此类疾病是源于外胚层的器官发育异常所致，也可以 累及中胚层和内胚层器官如心、肺、骨、肾、胃肠等。



446



第二十章 神经系统遗传性疾病

**一、神经纤维瘤病**

神经纤维瘤病(neurofibromatosis,NF)是中枢神经系统最常见的常染色体显性遗传病之一，它是 基因缺陷使神经嵴细胞发育异常导致的多系统损害。最主要的两个临床表现是皮肤牛奶咖啡斑和多 发的神经纤维瘤，除此之外，还可伴有骨、内分泌腺或其他脏器的先天性异常。根据临床表现和基因 定位，目前最常见的两种神经纤维瘤病是 I 型(NFI) 和Ⅱ型(NFⅡ)。NFI 由 von Recklinghausen (1882年)首次描述，主要特征为皮肤牛奶咖啡斑和周围神经多发性神经纤维瘤，外显率几乎是 100%,基因定位于染色体17q11.2,患病率为(30～40)/10万；NFⅡ 主要是20岁左右出现双侧听神经 瘤，皮肤改变很轻，故又称为中枢神经纤维瘤或双侧听神经瘤病，基因定位于染色体22q12。

**【病因和发病机制】**

NFI 基因组跨度350kb,cDNA 长11kb,含56个外显子，编码2818个氨基酸，组成327kD 的神经 纤维素蛋白(neurofibromin),分布在神经元；NFⅡ 的致病基因为merlin(或称schawannomin)。 这两个 基因的产物是肿瘤抑制因子，当NFI 基因出现易位、缺失、重排或点突变，或NFⅡ 基因缺失突变后， 导致来源于神经嵴的细胞成分如施万细胞、黑色素细胞、神经内膜的成纤维细胞以及皮肤和神经的细 胞在多个部位过度增殖，黑色素细胞功能异常而致病。

**【病理】**

主要特点是外胚层神经组织发育不良、过度增生和肿瘤形成。 NFI 神经纤维瘤好发于周围神经 远端、脊神经根，尤其是马尾；脑神经多见于听神经、视神经和三叉神经。脊髓内肿瘤包括室管膜瘤和 星形胶质细胞瘤，颅内肿瘤最常见为脑胶质细胞瘤。镜下见细胞有时呈梭状排列，细胞核呈栅栏状。 皮肤肿瘤的特点是表皮很薄，基底层可以色素化或非色素化。真皮层的胶原和弹力蛋白被疏松排列 的结缔组织细胞所取代。皮肤色素斑内的黑色素细胞数量是正常的，只是黑色素体增多。2%～5% 的肿瘤有恶变的可能，在外周形成肉瘤；在中枢形成星形细胞瘤和胶质母细胞瘤。 NFⅡ 多见双侧听 神经瘤和多发性脑膜瘤，瘤细胞排列松散，巨核细胞常见。

**【临床表现】**

**1.** **神经纤维瘤病I** **型**

(1)皮肤症状

1)皮肤牛奶咖啡斑：是具有诊断性的临床表现，几乎所有的患者均存在。大多数出生时已有，

形状大小不一，边缘不整，不凸于皮面，好发于躯干非暴露部位；皮肤牛奶咖啡斑(图20-2)数量在 6个以上，青春期前直径>5mm, 青春期后直径>15mm, 对 NFI 具有诊断价值。

2)雀斑和色素沉着：腋窝、腹股沟(在出生时罕见，在儿童期

和青春期出现)和乳房下的雀斑样或弥漫性色素沉着，以及小圆

形白点也是特征之一。面积大而色黑的色素沉着常伴有下面的

丛状神经纤维瘤，位于中线者则提示可能存在脊髓肿瘤。雀斑的

面积比牛奶咖啡斑小，出现时间晚。

(2)神经症状：神经纤维瘤也是此病具有特征性的临床表

现。常见的神经纤维瘤有：

1)皮肤或皮下肿瘤：最常见。皮肤肿瘤位于皮内，形成软或

硬的丘疹，大小从数毫米到数厘米不等，形状各异，无蒂或有蒂。

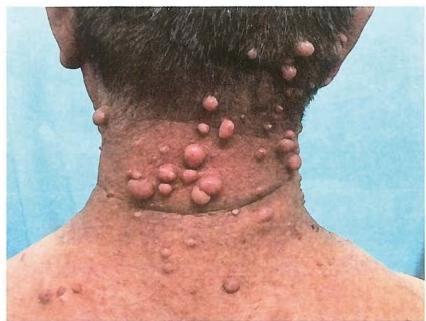
颜色呈肉色或紫罗兰色，丘疹顶端有黑头粉刺，按压的时候，软瘤

可以陷进皮内。皮下肿瘤(图20-3)有两种形式， 一种是分散附着

于一条神经上的硬结节，可以移动，也可以引起疼痛、压痛、放射

痛或感觉异常； 一种是神经干及其分支弥漫性神经纤维瘤，常伴

有皮下组织的过度生长，称为丛状神经纤维瘤或称神经纤维瘤性 图20-2 牛奶咖啡斑



第二十章 神经系统遗传性疾病

447

象皮病，即使单发，亦有诊断价值。它们多分布 于面部、头皮、颈部和胸部，具有局部侵袭的特 点，可以出现骨侵蚀和疼痛，也可伴有明显的色 素沉着或多毛症。

2)周围神经或神经根肿瘤：周围神经均可累 及，马尾好发，肿瘤呈串珠状沿神经干分布， 一般 无明显症状，但大的肿瘤可产生压迫症状。如肿 瘤突然长大或伴剧烈疼痛可能为恶变。另外，支 配内脏和血管的自主神经也可出现肿瘤。

3)颅内肿瘤：可合并脑膜脊膜瘤、多发性脑 膜瘤、胶质瘤、脑室管膜瘤等，视神经、三叉神经 及后组脑神经均可发生，少数病例可有智能减

图20-3 多发皮下神经纤维瘤

退、学习困难、发育障碍和癫痫发作等。

4)椎管内肿瘤：脊髓任何平面均可发生单个或多个神经纤维瘤、脊膜瘤，可合并脊柱畸形和脊髓 空洞症等。此病的神经症状主要是由中枢或周围神经肿瘤压迫引起，其次为胶质增生、血管增生和骨 骼畸形所致，约50%的患者出现。

(3)眼部症状：裂隙灯下可见到虹膜上突起的粟粒状橙黄色圆形小结节，为错构瘤，也称Lisch结 节，是NFI 的特征性改变。使用红外线单色光检眼镜检查可见到脉络膜补丁样改变。上睑可见纤维 软瘤或丛状神经纤维瘤，眼眶可扪及肿块和搏动。视神经肿瘤的最常见症状是单侧、难以纠正的视力 丧失，但是也可以仅仅出现外周视野的缺损、颜色分辨困难、视神经乳头苍白或突眼。

(4)其他系统损害：先天性骨发育异常较常见，包括脊柱侧凸伴或不伴有后凸，颅骨不对称、缺损 和凹陷等。肿瘤直接压迫可导致骨骼改变，如听神经瘤可引起内听道扩大；脊神经瘤可引起椎间孔扩 大、骨质破坏。长骨、面骨和胸骨过度生长、长骨骨质增生、骨干弯曲和假关节也较常见。 NFI 可以 出现高血压，此时应注意是否合并有肾上腺嗜铬细胞瘤或肾动脉狭窄。也可合并脑血管损害如脑血 管扩张、狭窄、moyamoya病或动脉瘤等，偶尔有腹肌的萎缩和部分性白化病。

**2.** **神经纤维瘤病Ⅱ型** 双侧听神经瘤是NFⅡ 的主要特征，患者可出现听力丧失和耳鸣。皮肤 症状没有或很少，有些患者可合并脑脊膜瘤、神经鞘瘤或青少年后囊下晶状体混浊。

**【辅助检查】**

X 线平片可见各种骨骼畸形；CT、MR、椎管造影等有助于发现中枢神经系统肿瘤。头颅 MRI 上 有时见到脑实质内不明原因的T₂ 高信号病灶，即NF 相关亮点， 一般不增强，没有占位效应，随着年龄 增大而渐消散，有人认为是良性错构瘤。脑干听觉诱发电位对听神经瘤有较大的诊断价值。 NFI 患 者可见脑容量增加(巨脑)。基因分析可以确定NFI 和NFⅡ 突变类型。

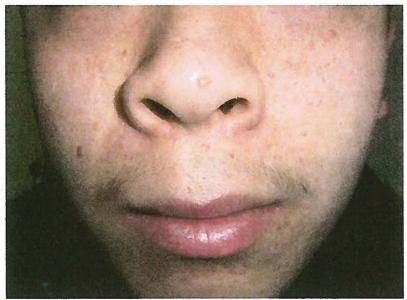
**【诊断】**

NFI 诊断标准，符合下列2条或2条以上可确诊：①6个或以上的牛奶咖啡斑或色素沉着斑，青 春期前直径>5mm, 青春期后直径>15mm;② 腋窝或腹股沟区的雀斑；③2个或以上的任一类型的神经 纤维瘤或1个丛状神经纤维瘤；④视神经胶质瘤；⑤2个或以上的虹膜错构瘤(Lisch结节);⑥特征性 骨病变，如蝶骨发育不良或长骨皮质增厚伴或不伴假关节；⑦一级亲属有确诊的NFI 患者。当患儿 仅有牛奶咖啡斑及雀斑时，可行基因检查辅助诊断。

NFⅡ诊断标准，满足下面其中一条就可以确诊：①影像学检查确诊双侧听神经瘤；②一级亲属有 NFⅡ并有单侧听神经瘤；③一级亲属有NFⅡ 和有下列中的两项：神经细胞瘤、脑膜瘤、胶质瘤和青少 年后囊下晶状体混浊。

**【鉴别诊断】**

应同脑干胶质瘤、脑膜瘤、脊髓出血、脊髓梗死、脊髓硬膜外脓肿、马尾和脊髓圆锥综合征、脊髓空



448



第二十章 神经系统遗传性疾病

洞症、骨纤维结构不良综合征和局部软组织蔓状血管瘤等相鉴别。

**【治疗及预后】**

目前无特殊治疗。听神经瘤、视神经瘤等颅内及椎管内肿瘤可手术治疗，部分患者可用放疗。癫 痫发作者可用抗痫药物治疗。大部分NFI 患者可以存活相当长的时间，但是当合并有高血压、脊髓 损害或肿瘤恶变时，总体的预期寿命将减少15年左右。

**二、** **结节性硬化症**

结节性硬化症(tuberous sclerosis)又称Bourneville病，是一种常染色体显性遗传神经皮肤病，以皮 肤损害、癫痫发作和智能减退为主要临床特征，发病率为1/10万。临床上可以见到皮肤、神经系统、 心脏、肾脏和其他器官的多系统损害。

**【病因和发病机制】**

本病以常染色体显性遗传为主，但也可见不少散发病例。本病主要由编码hamartin蛋白的TSC1 基 因，编码tuberin蛋白的TSC2 基因突变导致，其中TSC2 突变更为常见，大约15%的患者无基因突变。 TSC1 和 TSC2 编码的蛋白质形成复合物，间接抑制细胞生长和蛋白质的合成，当突变时会破坏这种抑制 功能，导致细胞异常增殖和错构瘤形成。 一般情况下，这种异常增殖是有限的，不会向恶变方向转化。

**【病理】**

脑部的主要病理改变是神经胶质增生性硬化结节，广泛出现于大脑皮质、白质和室管膜下。结节 可使脑回增宽、变白、变硬，大小从5mm～3cm 不等，断面上灰、白质分界不清，常伴有钙质沉积，可出 现异位症及血管增生等。硬化结节凸入脑室内可形成特有的白色和(或)粉红色的烛泪样肿块，阻塞 室间孔、中脑导水管和第四脑室底时可引起脑积水。这种结节也可见于基底核、丘脑和小脑，脑干和 脊髓受累罕见。显微镜下，这些结节是由胖大的纤维性星形细胞交织排列构成。在大脑皮质和基底 核处，可见到巨大或成气球样的细胞，难以分清是神经元或胶质细胞。皮肤改变主要是皮脂腺瘤，由 皮肤神经末梢、增生的结缔组织和血管组成。眼部可见视网膜上的晶状体瘤，为神经元和胶质细胞所 构成。其他脏器病理改变如心、肝、肾、肺等也可发生错构瘤、骨质硬化和囊性变。

**【临床表现】**

患者通常是在2～3岁内出现明显的智能减退和癫痫发作。不同的皮肤损害可在不同年龄段出 现，面部损害通常是在4～10岁出现，以后逐渐加重。智能减退、癫痫发作和皮肤损害程度可以是不 平行的。

**1.** **神经系统损害** 癫痫发作是主要症状。婴儿期可表现为特征性的肌阵挛性痉挛发作，伴或不 伴有脑电图的高度节律异常。儿童和成人主要是全面性强直阵挛发作或复杂部分性发作。癫痫发作 出现的年龄越小越易出现精神发育迟滞，如果没有癫痫发作则几乎不会出现精神发育迟滞。智能减 退多呈进行性加重，常伴有情绪不稳、行为幼稚、易冲动和思维紊乱等精神症状，但也有始终不出现智

能减退的病例。根据结节发生的部位，还可以有相

应脑区的症状和体征。

**2.** **皮肤损害** 色素脱失斑是最早的皮肤改

变，出生时即存在，通常是线状分布于躯干和肢体，

呈椭圆形，从数毫米到数厘米不等。3个以上长度

超过1cm 的色素脱失斑提示诊断。90%以上患儿

到4岁时有明显的皮脂腺瘤。所谓的面部皮脂腺

瘤，实际上是血管纤维瘤，主要分布在鼻唇沟、颏部

和颊部，偶尔出现于前额和头皮处，呈粉红色或淡

棕色表面光滑的蜡样丘疹(图20-4)。10岁以后患

儿可出现明显的鲨革样斑，常见于腰骶部，它是一 图20-4 面部皮脂腺瘤



第二十章 神经系统遗传性疾病 **449**

种结缔组织错构瘤，呈肉样颜色，直径1～10cm,平坦，略隆起，具有诊断价值。

3. 其他脏器的损害 可有视网膜或视神经处灰色或黄色的晶状体瘤，牙釉质上多发性的小凹， 牙龈纤维瘤，心脏的横纹肌瘤，肺囊肿和淋巴管平滑肌瘤，肝、肾囊肿和血管肌脂瘤，胃、小肠和结、直 肠错构瘤样息肉，骨囊肿，甲床下或甲周纤维瘤等。此外，还可以有颅内动脉、主动脉和腋动脉处的动 脉瘤。

**【辅助检查】**

头颅CT 或 MRI 可以发现室管膜下巨细胞星形细胞瘤、皮质中的结节、钙化以及血管发育异常如

血管瘤的存在(图20-5);定期肾脏超声检查可以评 价肾脏的囊肿和血管肌脂瘤的改变，有助于在肾功能 不全之前进行干预治疗；超声心动图可以发现心脏横 纹肌瘤的存在；心电图可以发现心律失常；对怀疑有 癫痫发作的患者应做脑电图检查。

**【诊断】**

临床诊断标准包括了11项主要特征及6项次要 特征，若有2条及以上主要特征，或一条主要特征及 2条及以上次要特征时可确诊。主要特征包括：①色 素脱失斑(≥3个，直径至少5mm);② 面部血管纤维 瘤(≥3个)或头部纤维斑块；③指(趾)甲纤维瘤 (≥2个);④鲨革样斑；⑤多个视网膜错构瘤；⑥皮质 发育不良(包括结节和脑白质放射状迁移线);⑦室 管膜下结节；⑧室管膜下巨细胞星形胶质细胞瘤；

⑨ 心脏横纹肌瘤；⑩淋巴管平滑肌瘤病(一种成年



图20-5 头颅CT 显示侧脑室室管膜下钙化

TSC 患者的肺部病变);血管平滑肌脂肪瘤(≥2个);若只有10和11项则不符合确诊标准。次要诊 断标准包括：①“斑驳样”(confetti)皮肤病变(1～2mm 色素脱失斑);②牙釉质凹陷(>3处);③口内纤 维瘤(≥2个);④视网膜无色性斑块；⑤多发肾囊肿；⑥非肾性错构瘤。

当疑似本病而临床表现不足时，国际指南推荐进行基因检查。只要在非病变组织中查出致病性 TSC1 或 TSC2 突变基因则不论临床表现如何，即确诊TSC。

**【鉴别诊断】**

应注意同神经纤维瘤病相鉴别，后者也累及皮肤、神经系统和视网膜。

**【治疗】**

西罗莫司(sirolimus)可用于结节性硬化症相关的肾脏血管肌脂瘤和脑室管膜下巨细胞星型细胞 瘤的治疗。对于癫痫的控制要根据患者的年龄、癫痫的发作类型和癫痫综合征，以及所涉及的其他器 官损害来选择合适的药物。对于婴儿痉挛症的控制首选氨己烯酸，托吡酯、拉莫三嗪、ACTH 或类固 醇类药物也有效。药物治疗无效的癫痫患者可采用手术治疗，包括局灶性脑皮质切除、胼胝体切断 术、迷走神经刺激术。若脑室管膜下巨细胞星型细胞瘤引起阻塞性脑积水或有明显的占位效应时，可 考虑手术治疗。

**三、** **脑面血管瘤病**

脑面血管瘤病(encephalofacial angiomatosis)又称为 Sturge-Weber综合征，是以一侧面部三叉神经 分布区不规则血管痣、对侧偏瘫、偏身萎缩、同侧颅内钙化、青光眼、癫痫发作和智能减退为特征的先 天性疾病。发病率为2/10万，多为散发病例，部分呈现家族性发病特点。

**【病因和发病机制】**

**目前认为本病的毛细血管-静脉畸形是胚胎期外胚层组织体细胞突变病导致毛细血管形成的控**



第二十章神经系统遗传性疾病

450

制失调或成熟失当的结果。 一项对患者的受累和正常组织样本全基因组测序研究发现，本病可能由 于GNAQ 基因体细胞嵌合突变导致，其累及部位取决于受累胚胎发育的阶段。

**【病理】**

神经系统的主要病理改变是软脑膜血管瘤，好发于面部血管痣的同侧枕叶和顶叶，血管瘤充填在蛛 网膜下腔内，软脑膜变厚，钙质沉积在血管壁、血管周围组织或神经元内，伴有相应部位的脑组织萎缩。 镜下见神经细胞变性、胶质细胞增生和钙质沉积。皮肤改变为毛细血管扩张，并非真正的血管瘤。

**【临床表现】**

**1.** **皮肤改变** 出生时即可见到红葡萄酒色扁平血管痣，多沿三叉神经第I 支范围分布(图20- 6),也可累及第Ⅱ、Ⅲ支，严重者可蔓延至颈部、躯干和对侧面部，少数可见于口腔黏膜。血管痣边缘 清楚，略隆起，压之不褪色。血管痣累及上睑和前额时，常伴有青光眼和皮损同侧的脑组织受累，仅累 及三叉神经第Ⅱ、Ⅲ支者很少出现神经系统症状。皮肤血管的异常丰富可以促进结缔组织和骨的过 度生长，出现面部畸形和脊柱侧凸。

**2.** **眼部症状** 可出现突眼和青光眼，有时伴有脉络膜血管瘤。当枕叶受累时患者出现同向性 偏盲。

**3.** **神经系统症状** 主要表现为癫痫发作，多为血管痣对侧肢体局限性抽搐，也可见全身大发作 和复杂部分性发作，抗癫痫药物往往无效。同时也可伴有血管痣对侧偏瘫、偏盲、偏侧感觉障碍以及 偏侧肢体的萎缩。可有智能障碍、行为异常和语言障碍。

**【辅助检查】**

1. 影像学检查诊断首选应用钆对比剂的头颅MRI 检查。

(1)2岁以后颅骨X 线平片可以显示颅内与脑回外形一致的特征性双轨状钙化灶。

(2)头颅CT 扫描可见颅内钙化和单侧脑萎缩(图20-7)。



图20-6 沿三叉神经第I 支范围分布的头 面部扁平血管痣

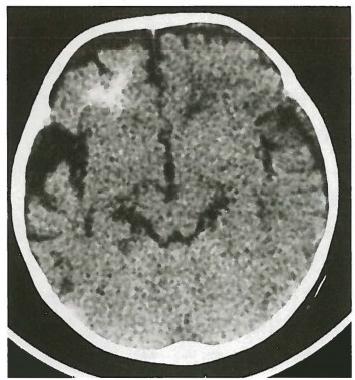


图20-7 头颅CT 显示位于头面部血管痣同侧 的颅内钙化和脑萎缩(与图20-6为同一病例)

(3)头颅MRI 可以发现皮质萎缩、软脑膜血管瘤、静脉窦闭塞和脉络膜静脉扩张。

(4)DSA 可见皮质浅静脉缺乏、静脉窦充盈缺损和异常扭曲的静脉。

(5)SPECT 早期见皮质高灌注，后期为低灌注。

(6)PET 可见受累脑半球代谢减低。

2. 脑电图检查 受累脑半球可见背景活动减少、波幅降低和痫样放电。

**【诊断】**

根据面部典型红葡萄酒色扁平血管痣，伴有癫痫、青光眼、突眼、对侧偏瘫、偏身萎缩等症状之一

第二十章 神经系统遗传性疾病

451

即可确诊。头颅X 线平片与脑回外形一致的双轨状钙化，头CT 和 MRI 显示钙化、脑萎缩和脑膜血管 瘤等有助于诊断。

**【治疗】**

主要是对症治疗，控制癫痫发作。皮肤血管痣可用激光治疗，外科治疗的指征是难治性癫痫、青 光眼或脊柱侧凸。目前认为小剂量阿司匹林可用于本病患者，可能因为抗血栓治疗可预防脑血流受 损和缺氧缺血性神经元损伤的进展，且不增加患者颅内出血风险，具体机制尚不明确。

(陈 彪)



**思** **考** **题**

1. 何谓神经系统遗传病?简述其分类和诊断步骤。

2. Friedreich型共济失调的诊断标准是什么?

3. 简述脊髓小脑性共济失调的共有症状和各亚型的特征性症状。

4.腓骨肌萎缩症的临床表现是什么?

5. 遗传性痉挛型截瘫单纯型和复杂型的临床表现是什么?

6.神经纤维瘤病 I 型的诊断标准是什么?



**参考文献**



[1]王维治.神经病学.5版.北京：人民卫生出版社，2004.

[2] Ropper AH,Samuels MA.Adams and Victor's Principles of Neurology.9th ed.New York:McGraw-Hill,2009. [3] Rowland LP,Pedley TA.Merritt's Neurology. 12th ed.New York:Lippincott Williams & Wilkins,2009.

[4] Hauser SL.Harrison's Neurology in Clinical Medicine.2nd ed.New York:McGraw-Hill,2010.

[5]林鹏飞，龚瑶琴，焉传祝.遗传性痉挛性截瘫的分子遗传学研究进展.中华神经科杂志，2015,48(11): 1030-1038.

[6]刘蕊，胡晓，李玫，等.特殊类型遗传性痉挛性截瘫的研究进展.中华神经科杂志，2016,49(8):659-663.

[7]吕传真，周良辅.实用神经病学.4版.上海：上海科学技术出版社，2014.

8]吴江.神经病学.2版.北京；人民卫生出版社，2010.

[9]刘智胜.结节性硬化症的临床特点与诊断进展.中华实用儿科临床杂志，2015,30(24):1845-1847.

[10] Shirley MD,Tang H,Gallione CJ,et al.Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ.N EnglJ Med,2013,368:1971.







**第二十一章神经系统发育**

**异常性疾病**

**概** **述**

神经系统发育异常性疾病(developmental diseases of the nervous system)也称神经系统先天性疾病 (congenital disease of the nervous system),指在胚胎发育期，由于多种因素引起的获得性神经系统发生或 发育缺陷性疾病。胚胎期特别是胚胎期前3个月，是神经系统发育的关键时期，胎儿容易受到母体内、外 环境等各种因素的影响，导致不同程度的神经系统发育障碍、迟滞或缺陷，表现为出生后神经组织及其 覆盖的被膜和颅骨的各种畸形和功能异常。神经系统功能异常的症状在婴儿出生时即可出现，也可在 出生后神经系统发育的过程中逐渐表现出来，严重者可能导致胎儿流产或在出生后1年内夭折。

本组疾病的病因及发病机制尚不完全清楚，多为遗传和环境共同导致。可能是在胎儿早期，特别 是在胚胎发育期前3个月内，母体内、外环境各种有害因素对胚胎发育产生影响。有害因素可能引起 基因的突变或染色体异常，从而导致神经系统发育异常。有时先天性因素与后天性因素共同存在。

妊娠期常见的致畸因素包括：

1. 感 染 母体受到细菌、病毒(风疹病毒常见)、螺旋体或原虫等感染。病原体通过胎盘引起胚 胎先天性感染而致畸，如先天性心脏病、脑发育异常、脑积水、白内障及先天性耳聋等。

**2.** **药** **物** 肾上腺皮质激素、雄性激素、抗肿瘤、抗癫痫和抗甲状腺药物等对胎儿均有致畸可能。

**3.** **辐** **射** 妊娠前4个月孕妇接受骨盆及下腹部放射性治疗或强烈的γ线辐射等可导致胎儿畸 形，以小头畸形最常见。

**4.** **躯体疾病** 孕妇患严重贫血、营养不良、异位胎盘等可导致胎儿营养障碍；频繁惊厥发作，羊水 过多导致子宫内压力过高，使胎儿窘迫缺氧；糖尿病、代谢障碍等都能直接影响胚胎发育，导致畸形发生。

**5.** **其他社会心理因素** 孕妇焦虑、忧郁等消极情绪及吸烟、酗酒等不良行为习惯均可能对胎儿 的发育造成伤害。

本组疾病的主要分类见表21-1。

**表21-1** **神经系统发育性疾病的主要分类**

1. 与颅骨脊柱畸形相关的神经疾病

(1)神经管闭合缺陷：颅骨裂、脊柱裂及相关畸形，可分为隐性和显性两类

(2)颅骨、脊柱畸形：狭颅症、小头畸形、枕骨大孔区畸形(扁平颅底、颅底凹陷症等)、寰枢椎脱位、寰椎枕 化、颈椎融合、小脑扁桃体下疝及先天性颅骨缺损等

(3)脑室系统发育畸形：先天性脑积水等

2.神经组织发育缺陷

(1)脑皮质发育不良：脑回增宽、脑回狭小、脑叶萎缩性硬化及神经元异位等

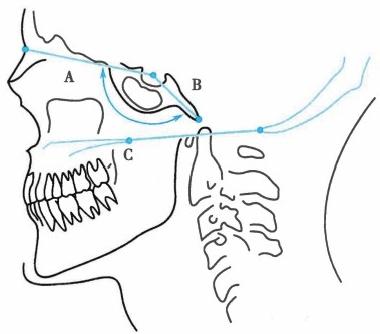
(2)先天性脑穿通畸形

(3)胼胝体发育不良

(4)全脑畸形：脑发育不良(无脑畸形)、先天性脑缺失性脑积水、巨脑畸形、左右半球分裂不全或仅有一个 脑室等

3. 脑性瘫痪

4.神经外胚层发育不全：结节性硬化症、多发性神经纤维瘤病、脑面血管瘤病、共济失调-毛细血管扩张症和视 网 膜 小 脑 血 管 瘤 病 等



第二十一章 神经系统发育异常性疾病

**453**

**第一节** **颅颈区畸形**

颅颈区畸形是发生于颅底、枕骨大孔和上位颈椎区的畸形，可伴或不伴有神经系统的症状体征。 在胚胎发育过程中，此处神经管闭合最晚，故最易发生先天性畸形。包括颅底凹陷症、扁平颅底、小脑 扁桃体下疝畸形和颈椎异常(颈椎融合、寰椎枕化和寰枢椎脱位)等。临床上以前三种最为多见，它 们可单独发生，也可合并存在。

一、颅底凹陷症

颅底凹陷症(basilar invagination)是临床常见的颅颈区畸形。主要病变是以枕骨大孔区为主的颅 底骨组织陷入颅腔，枢椎齿状突上移并进入枕骨大孔，使枕骨大孔狭窄，后颅窝变小，导致脑桥、延髓、 小脑、颈髓和神经根受压、牵拉出现相应的神经系统症状，也可出现椎动脉受压致供血不足的表现。

**【病因及发病机制】**

根据病因分为以下两类：

1. 原发性 又称先天性颅底凹陷症，为先天发育异常所致，多合并其他畸形，如小脑扁桃体下 疝、扁平颅底、中脑导水管闭锁、脑积水及寰枕融合等。

**2.** **继发性** 又称获得性颅底凹陷症，较少见，常继发于佝偻病、骨软化症、畸形性骨炎(Paget 病)、类风湿关节炎及甲状旁腺功能亢进等疾病。

本病主要是由于枕骨大孔狭窄、颅后窝变小，导致延髓、小脑、高位颈髓、后组脑神经和颈神经根 受压迫或刺激，并影响椎动脉供血，从而出现相应神经系统症状和体征。晚期常出现脑脊液循环障 碍，梗阻性脑积水和颅内压增高。

**【临床表现】**

1. 多在成年后起病，缓慢进展，可因头部突然用力而诱发临床症状，或使原有症状骤然加重。常 伴有短颈、蹼颈、后发际低、后颈疼痛、头颈部活动不灵、强迫头位以及身材短小等特殊外貌。

**2.** **枕骨大孔区综合征的症状及体征**

(1)颈神经根症状：颈枕部疼痛、活动受限或强直。 一侧或双侧上肢麻木、无力、肌萎缩、腱反射 减低或消失等。

(2)后组脑神经损害：吞咽困难、饮水呛咳、声音嘶哑、构音障碍、舌肌萎缩、咽反射减弱等延髓麻痹 症状，以及面部感觉减退、听力下降、角膜反射减弱等。

(3)上位颈髓及延髓损害：四肢轻瘫、锥体束征、

不同程度的感觉障碍、吞咽及呼吸困难等。伴有延髓、

脊髓空洞症者表现为分离性感觉障碍。

(4)小脑损害：以眼震最为常见，晚期可出现小脑

性共济失调。

(5)椎-基底动脉供血不足：发作性眩晕、恶心、呕

吐、心悸、出汗等。

(6)颅内压增高症状：早期一般无高颅压，晚期因

脑脊液循环障碍而出现头痛、呕吐和视乳头水肿等高

颅内压症状，可合并小脑扁桃体下疝及脊髓空洞症等。

图21-1 颅底角和腭枕线测量示意图

**【辅助检查】** A.鼻根至蝶鞍中心连线；B. 蝶鞍中心向枕

颅颈侧位、张口正位X 线平片上测量枢椎齿状突 骨大孔前缘连线两条线所成的夹角为颅底

的位置是确诊本病的重要依据。腭枕线(chamberlain 角；C.腭枕线，自硬腭后缘至枕骨大孔后缘

line)为自硬腭后缘至枕骨大孔后缘的连线(图21-1), 的连线

454



第二十一章神经系统发育异常性疾病

齿状突高出此线3mm 以上即可确诊，高出0~3mm 为可疑。

头颅CT 可发现脑室扩大、脑积水等异常。 MRI 可清楚地显示中脑导水管、第四脑室及脑干的改 变，能够发现小脑扁桃体下疝、中脑导水管狭窄及延髓、脊髓空洞症等畸形。

**【诊断及鉴别诊断】**

诊断依据：①成年后起病，缓慢进展病程；②颈短、后发际低，颈部活动受限；③枕骨大孔区综合征 的症状和体征；④典型的影像学改变。可合并Amold-Chiari畸形、扁平颅底和寰枢椎脱位等畸形。

本病应与延髓、脊髓空洞症，后颅窝或枕骨大孔区占位性病变，多发性硬化及脑干、小脑、后组脑 神经、脊髓损伤所引起的疾病相鉴别。 CT 及 MRI 检查是鉴别诊断的重要依据。

**【治疗】**

手术是本病唯一的治疗方法。 X 线平片及MRI 显示畸形，但无临床症状或症状轻微者，可观察随 访。临床症状明显且进行性加重、脑脊液循环受阻、颅内压增高、X 线片示合并寰枢椎脱位者是本病 的手术适应证。手术可解除畸形对延髓、小脑或上位颈髓的压迫，重建脑脊液循环通路，加固不稳定 的枕骨脊椎关节等。

**二、** **扁平颅底**

扁平颅底(platybasia)是颅颈区较常见的先天性骨畸形，系指颅前、中、后窝的颅底部位，特别是鞍 背至枕大孔前缘处，自颅腔向上凸，使颅底变得扁平，蝶骨体长轴与枕骨斜坡构成的颅底角度变大超 过145°。常同时合并颅底凹陷症，多为原发性先天性发育缺陷。

扁平颅底单独存在时可无临床症状或仅有短颈、蹼颈等外观。临床诊断主要根据是异常的颅底 角。颅底角(basal angle)是指颅骨X 线侧位片上由鼻根至蝶鞍中心连线与蝶鞍中心向枕骨大孔前缘 连线所形成的夹角(图21-1),成人正常值为109°~145°,平均为132°。颅底角超过145°对扁平颅底 有诊断意义。单纯扁平颅底无需治疗。

**三、小脑扁桃体下疝畸形**

小脑扁桃体下疝畸形又称Arnold-Chiari畸形，是一种先天性枕骨大孔区的发育异常，颅后窝容积 变小，小脑扁桃体、延髓下段及第四脑室下部疝入颈段椎管内，造成枕大池变小或闭塞、蛛网膜粘连肥 厚等。

**【病因及发病机制】**

病因尚不清楚，可能与胚胎第3个月时神经组织生长过快或脑组织发育不良，及脑室系统和蛛网 膜下腔之间脑脊液动力学紊乱有关。小脑扁桃体延长与延髓下段和第四脑室下部成楔形进入枕骨大 孔或颈椎管内，舌咽、迷走、副及舌下等后组脑神经和上部颈神经牵拉下移，枕骨大孔和颈上段椎管被 填满，脑脊液循环受阻导致梗阻性脑积水。本病常伴有其他颅颈区畸形，如脊髓脊膜膨出、颈椎裂、脊 髓空洞症、第四脑室囊肿和小脑发育不全等。

临床上依据畸形的特点及轻重程度可分为四型：

**1.** **ChiariI** **型** 小脑扁桃体及下蚓部疝至椎管内，延髓与第四脑室位置正常或轻度下移，可合 并脊髓空洞症， 一般不伴有脊髓脊膜膨出。

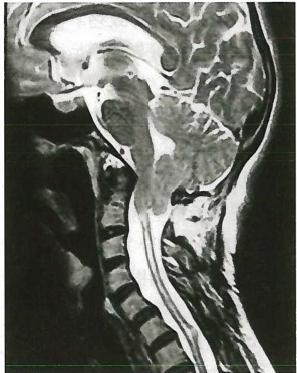
**2.** **ChiariⅡ** **型** 最常见，为小脑、延髓、第四脑室均疝至椎管内，第四脑室正中孔与导水管粘连 狭窄造成梗阻性脑积水，多伴有脊髓脊膜膨出。

**3.** **ChiariⅢ型** 最严重，除Ⅱ型特点外，常合并上颈段、枕部脑膜膨出。

**4.** **ChiariIV型** 表现为小脑发育不全，不向下方移位。

**【临床表现】**

女性多于男性， I 型多见于儿童与成人；Ⅱ型多见于婴儿；Ⅲ型多在新生儿期发病；IV型罕见，常 于婴儿期发病。



第二十一章 神经系统发育异常性疾病

**455**

颈枕部疼痛常为首发症状，伴有颈枕部压痛及强迫头位。随病情进展，可同时出现以下几组 症状：

**1.** **延髓、上颈髓受压症状** 不同程度的偏瘫或四肢瘫、腱反射亢进、病理征阳性等锥体束征，感 觉障碍及尿便障碍。合并脊髓空洞症时可出现相应的症状，如节段性分离性感觉障碍、呼吸困难及括 约肌功能障碍等。

**2.** **脑神经、颈神经症状** 后组脑神经受损可出现耳鸣、面

部麻木、吞咽困难及构音障碍等；颈神经受损可表现为手部麻木

无力、手肌萎缩及枕下部疼痛等。

**3.** **小脑症状** 眼球震颤及步态不稳等。

**4.** **慢性高颅压症状** 头痛、视乳头水肿等。

**【辅助检查】**

首选头颅 MRI 检查，矢状位可清晰直观地显示小脑扁桃体

下疝和继发囊肿、脑积水、脊髓空洞症等(图21-2)。头颅颈椎X

线片可显示枕骨大孔区、头颅、颈椎骨的畸形，如颅裂、脊椎裂、

寰枢区畸形。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据发病年龄、临床表现，尤其是 MRI 影像学表现可以明

确诊断。 图21-2 小脑扁桃体下疝畸形的

应与多发性硬化、脊髓空洞症、运动神经元病、颈椎病、小脑 MRI 表现

性共济失调等易混淆疾病相鉴别。根据本病特征性的MRI 表

T₂ 加权像矢状位显示小脑扁桃体下

移与延髓下段形成楔形疝入枕骨大

现，很容易与上述疾病鉴别。 孔及椎管内，合并脊髓空洞症

**【治疗】**

手术是治疗Arnold-Chiari畸形唯一的方法，其目的是解除压迫与粘连，缓解症状。临床症状轻或 仅有颈枕部疼痛、病情稳定者可对症治疗并观察，有梗阻性脑积水者需行脑脊液分流术。手术指征包 括：①梗阻性脑积水或颅内压增高；②临床症状进行性加重，有明显的神经系统受损体征。手术方法 多采用枕骨大孔扩大术、上位颈椎板切除术等。

**第二节** **脑** **性** **瘫** **痪**

脑性瘫痪(cerebral palsy)是指婴儿出生前到出生后1个月内，由于各种原因导致的非进行性脑损 害综合征，主要表现为先天性运动障碍及姿势异常，包括痉挛性双侧瘫、手足徐动等锥体系与锥体外 系症状，可伴有不同程度的智力低下、语言障碍及癫痫发作等。本病发病率高，国际上脑性瘫痪的发 病率为1%～5%,我国脑性瘫痪的发病率为1.8%～4%。

**【病因及发病机制】**

脑性瘫痪的病因复杂，包括遗传性和获得性。后者又分为出生前、围生期和出生后病因等，部分 患儿找不到明确的病因。我国脑性瘫痪多发生于早产、低出生体重、产时缺氧窒息及产后黄疸的 婴儿。

1. 出生前病因 包括胚胎期脑发育畸形，孕妇妊娠期间重症感染(特别是病毒感染)、严重营养 缺乏、外伤、妊娠毒血症、糖尿病及放射线照射等，影响了胎儿脑发育导致永久性的脑损害。

**2.** **围生期病因** 早产是脑性瘫痪的确定病因；分娩时间过长、脐带绕颈、胎盘早剥、前置胎盘致 胎儿脑缺氧；产伤、急产、难产、出血性疾病所致的颅内出血；母子血型不合或其他原因引起的新生儿 高胆红素血症所致的核黄疸等均可引起本病。

**3.** **出生后病因** 包括中枢神经系统感染、中毒、头部外伤、严重窒息、心脏停搏、持续惊厥、颅内

456



**第二十一章** **神经系统发育异常性疾病**

出血及不明原因的急性脑病等。

**4.** **遗传性因素** 一些脑瘫患儿可有家族性遗传病史。父母近亲结婚以及在家族中出现脑瘫、智 力障碍或先天性畸形者，幼儿发生脑瘫的概率增高。

人体正常肌张力调节及姿势反射的维持有赖于皮质下行纤维抑制作用与周围Ia 类传入纤维易 化作用的动态平衡。当脑发育异常使皮质下行纤维束受损时，下行抑制作用减弱，周围传入纤维的兴 奋作用相对增强，导致痉挛性运动障碍和姿势异常。感知能力如视、听力受损加重患儿的智力发育低 下；基底核受损可导致手足徐动症；小脑损害可发生共济失调等。

**【病理】**

脑损害可广泛累及大脑及小脑，以弥漫性大脑皮质发育不良或萎缩性脑叶硬化较为常见，皮质和 基底核有分散的大理石样瘢痕病灶；其次为局限性病变，包括局限性白质硬化和巨大脑穿通畸形。肉 眼可见脑回变窄、脑沟增宽等；显微镜下可见皮质各层次的神经细胞退行性变、神经细胞减少、白质萎 缩、胶质细胞增生等。

病理改变可分为两类： 一是出血性损害，如室管膜下出血或脑室内出血，多见于妊娠不足32周的 未成熟胎儿，可能因为此期脑血流量相对较大，血管发育不完善所致；二是缺血性损害，如脑白质软 化、皮质萎缩或萎缩性脑叶硬化等，多见于缺氧窒息的婴儿。

**【分类】**

脑性瘫痪的病因、病理和临床表现复杂多变，分类方法也繁多。

根据病因、病理可分为：

1. 早产儿基质(室管膜下)出血 [matrix(subependymal)hemorrhage in premature in- **fants** **]** 是大脑半球Monro孔水平尾状核附近部位出血，位于室管膜下细胞生发基质中，常累及双 侧且不对称。常见于胎龄20~35周的低体重早产儿，生后数日迅速出现脑功能障碍，呼吸窘迫，伴发 绀、吸吮不能，可见囟门膨出及血性脑脊液，常于数日内死亡。

**2.** **脑性痉挛性双侧瘫** **(Little** **病** **)** Little(1862 年)最早提出缺氧-缺血性脑病的概念，后称 Little病。脑性瘫痪包括截瘫、双侧瘫、四肢瘫、偏瘫和假性延髓性麻痹等类型。其中，双侧瘫是指下 肢较重的四肢瘫。

**3.** **进展性运动异常** 可以包括婴儿偏瘫、截瘫和四肢瘫，先天性和后天性锥体外系综合征，先天 性共济失调，先天性弛缓性瘫痪，先天性延髓麻痹等类型。

按肌紧张、运动姿势异常症状可分为：

1. 痉挛型 最常见。

2. 强直型。

3. 不随意运动型。

4. 共济失调型。

5. 肌张力低下型。

6. 混合型。

**【临床表现】**

病因繁多，临床表现各异。多数病例在出生数月后家人试图扶起时才发现异常。严重者出生后 数日内即可出现吸吮困难、角弓反张、肌肉强直等症状。

脑性瘫痪的主要临床表现是运动障碍，主要为锥体系统损伤所致，可并发小脑、脑干以及脊髓等 损伤。表现为不同程度的瘫痪、肌张力增高、腱反射亢进和病理征阳性等。患儿可伴有癫痫发作、视 力障碍、听力障碍、行为异常及认知功能异常等。症状体征随年龄的增长可能会有所改善，是脑性瘫 痪区别于其他遗传代谢疾病的临床特点。

**1.** **痉挛型** 是脑瘫中最常见和最典型的类型，约占脑瘫患儿的60%～70%。包括截瘫型、四肢 瘫型、偏瘫型和双侧瘫型。为大脑皮质运动区和锥体束受损所致。主要表现为肢体的异常痉挛，下肢



第二十一章 神经系统发育异常性疾病 **457**

痉挛表现为剪刀步态，足内翻或外翻，膝关节、髋关节屈曲挛缩等；上肢可呈拇指内收、指关节屈曲、前 臂旋前、肘屈曲等异常体位。严重者四肢强直，常伴有智能低下、情绪及语言障碍和癫痫等。牵张反 射亢进是痉挛型的特点，临床检查可见锥体束征。

**2.** **强直型** 四肢呈僵硬状态，牵张反射亢进突出，做被动运动时四肢屈伸均有抵抗，常伴有智 能、情绪、语言等障碍以及斜视、流涎等。此型实际上是严重的痉挛型的表现。

**3.** **不随意运动型** 又称手足徐动症，约占脑性瘫痪的20%。表现为难以用意志控制的四肢、躯 干或颜面舞蹈样和徐动样的不随意运动，有时伴有言语障碍。见于新生儿窒息、核黄疸者，病变累及 基底核、小脑齿状核等锥体外系。

**4.** **共济失调型** 约占脑性瘫痪的5%。以小脑功能障碍为主要特点，表现为眼球震颤、肌张力低 下、肌肉收缩不协调、步态不稳等。走路时躯干不稳伴头部略有节律的运动(蹒跚步态)。可伴有先 天性白内障、智能障碍及感觉异常等。

**5.** **肌张力低下型** 又称弛缓型。表现为躯干和四肢肌张力明显低下，关节活动幅度过大，运动 障碍严重，不能竖颈和维持直立体位等，常伴有智力和语言障碍。

**6.** **混合型** 脑性瘫痪各型的典型症状混同存在者，称为混合型。

**【辅助检查】**

头颅 MRI、CT 检查可以了解脑瘫患儿颅内有无结构异常。脑电图对确定患儿是否有合并癫痫及 合并癫痫的风险具有意义；脑诱发电位可发现幼儿的视听功能异常。这些检查有助于明确病因，提供 确诊依据，判断预后和指导治疗。

**【诊断及鉴别诊断】**

目前尚缺乏特异性的诊断指标，主要依靠临床症状和体征。

我国(1988年)小儿脑性瘫痪会议拟定的诊断标准是：

1. 婴儿期出现中枢性瘫痪。

2. 伴有智力低下、言语障碍、惊厥、行为异常、感知障碍及其他异常。

3. 需除外进行性疾病所致的中枢性瘫痪及正常小儿一过性运动发育落后。 有以下情况应高度警惕脑性瘫痪发生的可能：

1. 早产儿、低出生体重儿、出生时及新生儿期严重缺氧、惊厥、颅内出血及核黄疸等。

2. 精神发育迟滞、情绪不稳、易惊恐等。

3. 运动发育迟缓，有肢体及躯干肌张力增高和痉挛的典型表现。

4. 锥体外系症状伴双侧耳聋及上视麻痹。 应注意与以下疾病鉴别：

**1.** **遗传性痉挛性截瘫** 本病多有家族史，儿童期起病，缓慢进展，双下肢肌张力增高、腱反射亢

进、病理征阳性、可有弓形足畸形，但无智能障碍。

**2.** **共济失调毛细血管扩张症** 又 称Louis-Barr 综合征，常染色体隐性遗传，进行性病程。除共济 失调、锥体外系症状外，还可有眼结膜毛细血管扩张，甲胎蛋白显著升高等特异性表现。

**3.** **小脑退行性病变** 共济运动障碍的表现随年龄增长而加剧可帮助鉴别。

**4.** **婴儿肌营养不良** 可有进行性肌萎缩和肌无力。进行性肌萎缩伴舌体肥大、肝脾增大应考虑 糖原贮积病。

**【治疗】**

尚无特别有效的疗法。可采取物理疗法、康复训练、药物治疗和手术治疗等降低痉挛肌肉的肌张 力、改善运动功能。智力正常的患儿通常预后较好。癫痫频繁发作可致脑缺氧而使智力障碍加重，预 后较差。

**1.** **物理疗法和康复训练**

(1)一般治疗：加强护理，注意营养及卫生。 根据患儿现有能力制定康复方案积极康复训练，达

458



第二十一章神经系统发育异常性疾病

到最大限度的功能改善。言语障碍及智能不全者加强语言和文体音乐训练，以提高智能；运动障碍进 行理疗、体疗、按摩，以改善患肢的运动功能。

(2)康复治疗：方法主要有下列5种：

1)家庭康复：包括正确的卧姿、抱姿、运动训练、头部稳定性、翻身、坐位、爬行、跪立、站立、行走、 语言等训练。

2)特殊教育：在特殊学校、福利院、康复机构中，对不能适应正常学校教学环境的脑瘫儿童进行 特殊的教育康复形式，将医疗、康复、教育、抚养等融于一体。

3)引导式教育：是一种集体的、游戏式的综合康复方法，患儿通过认识和感觉交流的方式，接受 到日常生活中的各种刺激，逐渐形成功能性动作与运动。

4)感觉整合训练：是指人体器官各部分将感觉信息组合起来，经大脑的整合作用，对身体内外知 觉作出反应。

5)音乐治疗：可以提高患儿的四肢协调能力、语言表达能力以及对学习的兴趣和积极性。

2. 药物治疗 疗效有限。主要是对症治疗，如癫痫发作者可根据不同类型给予相应恰当的抗癫 痫药物；下肢痉挛影响活动者可试用苯海索、巴氯芬等肌肉松弛药物降低肌张力。近年来，肉毒素注 射治疗痉挛性脑瘫，能很快缓解肌肉痉挛，降低肌张力。同时，还可应用促进脑代谢的脑神经细胞营 养药物，以利于患儿神经功能的恢复。

**3.** **手术治疗**

(1)选择性脊神经后根切断术(selective posterior rhizotomy,SPR):其治疗机制为选择性切断肌梭 传入神经 la 纤维，阻断脊髓反射环路解除肌痉挛且不再复发，而肌张力的降低并不影响运动功能。 手术最佳年龄为2~6岁，以痉挛性脑瘫、智力接近正常、肌张力在3级以上，并保持一定的肌力和运 动功能者为宜。术后坚持康复训练是治疗成功的基本条件。

(2)蛛网膜下腔持续注入巴氯芬(continuous intrathecal baclofen infusion,CIBI):用于治疗痉挛性 脑瘫。其机制为巴氯芬与脊髓灰质细胞的GABA-B 受体结合，阻止兴奋性神经递质的释放，从而减少 运动神经释放兴奋性冲动，抑制脊髓反射，消除肌痉挛。对不宜或不接受 SPR 手术者可应用CIBI 治疗。

(3)矫形外科手术：对于因关节囊挛缩而出现的不易改变的关节畸形及肢体痉挛，经长期治疗运 动能力改善不大者可行肌腱切开、移植或延长等矫形手术，以恢复肌力平衡、松解痉挛软组织和稳定 关节。

**第三节** **先天性脑积水**

先天性脑积水(congenital hydrocephalus)也称婴儿脑积水，是由于脑脊液分泌过多、循环受阻或吸 收障碍，在脑室系统和蛛网膜下腔内不断积聚增长，继发脑室扩张、颅内压增高和脑实质萎缩等。婴 儿因颅缝尚未闭合，头颅常迅速增大。

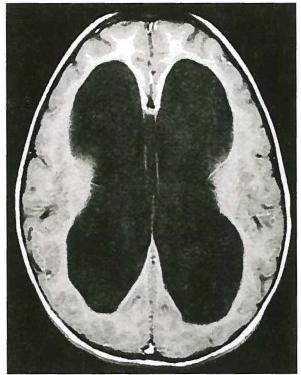
**【病因及分类】**

先天性脑积水的常见病因有 Chiari畸形Ⅱ型、遗传性导水管狭窄畸形、胎内已形成的后颅窝肿瘤 与脉络丛乳头状瘤及产后感染如弓形虫病等。

临床分为交通性脑积水和阻塞性脑积水两类。

1. 交通性脑积水 (communicating hydrocephalus) 脑脊液循环通路畅通，但因脑脊液分泌 过多或蛛网膜吸收障碍所致脑积水。

2. 阻塞性脑积水 (obstructive hydrocephalus) 脑脊液循环通路上的某一部位受阻所致的 脑积水，多伴有脑室扩张。大多数先天性脑积水为阻塞性脑积水。常见病因为先天性导水管狭窄畸 形(中脑导水管狭窄、分叉、中隔形成或导水管周围胶质增生)、第四脑室侧孔闭锁综合征(Dandy-



第二十一章 神经系统发育异常性疾病 **459**

Walker综合征)、小脑扁桃体下疝(Arnold-Chiari 畸形)和Galen大静脉畸形等。其他如脑膜脑膨出、 脑穿通畸形、无脑回畸形等也可并发脑积水。

**【病理】**

脑积水病理特点是脑室扩张，可表现为第三脑室以上或侧脑室的扩张，也可以是全脑室系统的扩 张。脑实质因长期受压变薄，脑回平坦，脑沟消失，脑白质萎缩明显，胼胝体、基底核及四叠体最易受 到损害。

**【临床表现】**

早期可不影响患儿的生长发育，晚期可见生长停滞，智力下降。部分患儿脑积水发展到一定时期 自行停止进展。主要临床表现如下：

**1.** **头颅形态异常** 头围异常增大是本病的最重要体征。患儿头颅过大与躯干生长比例不协调， 呈头颅大、颜面小、前额突出、下颌尖细的容貌(图21-3)。若头部过重，颈部难以支撑，表现为垂头，

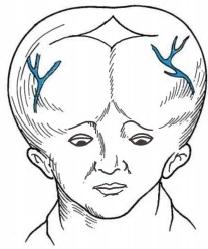


图21-3 先天性脑积水头型

患儿头颅大、颜面小、前额突出、 前囟扩大、头皮静脉怒张、双眼球 下旋、上部巩膜暴露，呈“落日征”

通常不能坐或站立。

**2.** **颅内压增高** 婴儿期的颅缝未闭对颅内压力有一定的缓 冲作用，但随着脑积水的进行性发展，颅内压增高及静脉回流受 阻征象显现，前囟扩大、张力高，颅缝裂开，头皮静脉明显怒张，精 神萎靡、烦躁不安、尖声哭叫等，严重者出现呕吐或昏睡。颅骨变 薄，头发稀少，呈特殊头形，叩诊时可出现破壶音(MacEwen 征)。

3. 神经功能障碍 如果第三脑室后部的松果体侧隐窝扩张 明显，压迫中脑顶盖部可出现眼肌麻痹，类似帕里诺综合征(Pari- naud syndrome),表现为双眼球下旋，上部巩膜暴露，眼球下半部 被下眼睑遮盖，称之为“落日征”,是先天性脑积水的特有体征。 展神经麻痹也较常见。晚期患儿出现生长停滞，智力下降，嗅觉、 视力减退，严重者呈痉挛性瘫痪、共济失调和去大脑强直。

**【辅助检查】**

1. 头围测量 头围测量一般测三个径：①周径：为最大头围，自眉间至枕外粗隆间。正常新 生儿头周径为33～35cm, 出生后头6个月每月增加1.2～1.3cm。② 前后径：自眉间沿矢状线至 枕外粗隆连线的长度。③横径：两耳孔经前囟连线。患儿头围显著增加，可为正常同龄儿头围

的数倍。

**2.** **影像学检查** ①头颅平片：颅腔扩大，颅骨变薄，颅缝分

离，前后囟扩大。②头颅CT:梗阻性脑积水可见脑室系统扩大，

脑实质显著变薄；交通性脑积水时鞍上池等基底池增大，额顶区

蛛网膜下腔增宽。脑室周围钙化常提示巨细胞病毒感染，脑内

广泛钙化常为弓形虫感染。③MRI 检查：可以清晰地从冠状面、

矢状面和横断面显示颅脑影像，发现畸形结构和脑室系统阻塞

部位，为明确脑积水的病变部位与性质提供了直接的影像依据。

如侧脑室额角膨出或呈圆形(冠状面)、三脑室呈气球状、胼胝

体升高(矢状面)等(图21-4)。

**【诊断及鉴别诊断】**

根据婴儿出生后头颅明显快速增大、前囟扩大或膨出、特殊

头型、颅内压增高症状、落日征、叩诊破壶音以及头围测量明显 增大等诊断不难。头颅CT、MRI检查可确诊本病并可进一步明 确病因。

本病应注意与以下疾病如巨脑症、佝偻病、婴儿硬膜下血肿

图21-4 先天性脑积水头颅MRI 表现

双侧侧脑室明显扩大，额角和枕角 膨出圆钝，脑实质变薄，脑沟变浅



460 **第二十一章** **神经系统发育异常性疾病**

等相鉴别。 CT 或 MRI 可帮助明确诊断。

**【治疗】**

本病的治疗包括手术治疗和药物治疗，以手术治疗为主。作好产前诊断和选择性终止妊娠，可以 降低本病的发病率。

**1.** **手术治疗** 是主要治疗手段，尤其是对有进展的脑积水更应手术治疗，包括：

(1)病因治疗：解除梗阻的病因是理想的治疗方法，可采用大脑导水管成形术或扩张术，第四脑 室正中孔切开或成形术，枕骨大孔先天性畸形者可作颅后窝及上颈椎椎板切除减压术等。

(2)减少脑脊液形成：如侧脑室脉络丛切除术等。

(3)脑脊液分流术：常采用侧脑室颈内静脉分流术、侧脑室腹腔分流术及侧脑室心房分流术等。

**2.** **药物治疗** 主要用于减少脑脊液的分泌或增加体内水分的排出， 一般作为暂时对症或手术治 疗的辅助治疗，不宜长期使用。首选乙酰唑胺，可抑制脑脊液分泌，但此药可引起代谢性酸中毒；亦可 选用高渗脱水药物与利尿药物，如甘露醇、呋塞米等，降低颅内压；对有蛛网膜粘连者可试用糖皮质 激素。

(汪 凯)



**思** **考** **题**



1. 颅底凹陷症的临床表现有哪些?其X 线诊断依据是什么?

2. 颅底角的测量及其对扁平颅底的诊断有何意义?

3.Arnold-Chiari畸形的临床表现有哪些?其MRI 特征是什么?

4. 痉挛型脑性瘫痪的临床特点是什么?

5. 先天性脑积水有哪些临床特点?诊断依据是什么?



**参** **考** **文** **献**

[1]王辉.脑瘫研究现状.中国康复理论与实践，2004,10:289-292.

[2]王维治.神经病学.5版.北京：人民卫生出版社，2004.

[3]吴江.神经病学.2版.北京：人民卫生出版社，2012.

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







**第二十二章** **睡** **眠** **障** **碍**



**概** **述**

睡眠(sleep)占人生的1/3时间，是维持机体健康以及中枢神经系统正常功能必不可少的生理过 程。引起睡眠障碍的原因很多，包括生理、心理、环境因素、精神疾病、躯体疾病以及在治疗疾病的过 程中所用的药物等。睡眠障碍性疾病有失眠症、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、不安腿综合征、发作性 睡病、快速眼球运动睡眠期行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder,RBD)、Kleine-Levin综 合征、梦游症、睡惊症等。如果睡眠障碍性疾病不及时控制将会导致机体产生一系列的病理生理变 化，诱发更严重的躯体和心理疾病。

**【睡眠的生理】**

人类正常睡眠分两个时相，即非快速眼动相(non-rapid eye movement,NREM)和快速眼动相(rapid eye movement,REM)。 睡眠开始首先进入NREM, 经过一段时间后进入 REM, 在整个睡眠周期中 NREM 和REM 睡眠交替出现， 一个NREM 和一个REM 组成一个睡眠周期，每夜4～6个周期，其中 NREM 占75%～80%,REM 睡眠占20%～25%。多导睡眠图(polysomnogram,PSG)是诊断睡眠障碍 的较客观证据，主要记录以下指标：眼动电图(EOG)、 脑电图(EEG)、 肌电图(EMG)、 心电图(ECG)、 口鼻气流、胸腹运动、体位、氧饱和度等。 EEG 可由不同频率的脑波组成：包括慢波(0~1Hz)、δ(1~ 4Hz)、θ(4~7Hz)、α(7~11Hz)、σ(11～14Hz)、β₁ (14～20Hz)、β₂ (20～35Hz)及γ(35～60Hz)。 此 外，睡眠时可见纺锤波及K-复合波等。根据睡眠深度和脑电图慢波程度，NREM 可分为4期，由浅入 深依次为：1期(入睡期)、2期(浅睡期)、3期(中度睡眠期)、4期(深度睡眠期)。 NREM 的特征是全 身代谢减慢、对外界的反应减少，EEG 出现慢波、纺锤波及K-复合波，EMG 显示肌肉活动减少，又称为 慢波睡眠。 REM 的特征是自主神经不稳定，肌张力进一步降低，各种感觉功能明显减退，EEG 表现与 NREM1 期相似、出现快节律波夹杂有锯齿状波和θ波，EOG 出现各方向的快速眼动，EMG 中肌肉活 动减少或消失，又称为快波睡眠，此期易出现血流动力学异常。

控制睡眠的解剖结构有网状上行激活系统、中缝核、孤束核、蓝斑、丘脑网状核、下丘脑及额叶眶 面皮质等。与睡眠有关的神经递质有乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素、γ-氨基丁酸等。各种原 因造成这些解剖结构的破坏和递质传递功能障碍均能导致睡眠障碍。

**第一节** **失** **眠** **症**

失眠症(insomnia)是以入睡和(或)睡眠维持困难所致的睡眠质量或数量达不到正常生理需求而 影响日间社会功能的一种主观体验，是最常见的睡眠障碍性疾患。失眠症的患病率很高，欧美等国家 患病率在20%～30%,2002年全球10个国家失眠流行病学研究结果显示45.4%的中国人在过去的1 个月中曾经历过不同程度的失眠。

**【临床表现】**

主要表现为入睡困难(入睡时间超过30分钟)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数≥2次)、早醒、睡眠 质量下降及总睡眠时间减少(通常少于6小时),同时伴有日间功能障碍，出现日间困倦疲劳、注意力 不集中、记忆力减退，伴有紧张、不安、强迫、情绪低落，多数患者因过度关注自身的睡眠问题产生焦

**462**



第二十二章 睡 眠 障 碍

虑，而焦虑又可加重失眠，形成恶性循环。

**【诊断】**

失眠的诊断须符合以下条件：

1.存在以下症状：入睡困难、睡眠维持障碍、早醒、睡眠质量下降或日常睡眠晨醒后无恢复感 (non-restorativesleep).

2. 在有条件睡眠且环境适合睡眠的情况下仍然出现上述症状。

3. 患者主诉至少下述1种与睡眠相关的日间功能损害：①疲劳或全身不适；②注意力、注意维持 能力或记忆力减退；③学习、工作和(或)社交能力下降；④情绪波动或易激惹；⑤日间思睡；⑥兴趣、 精力减退；⑦工作或驾驶过程中错误倾向增加；⑧紧张、头痛、头晕，或与睡眠缺失有关的其他躯体症 状；⑨对睡眠过度关注。

**【治疗】**

失眠症的治疗包括非药物治疗和药物治疗。

**1.** **睡眠卫生教育和心理行为治疗** 首先让患者了解一些睡眠卫生知识，消除失眠带来的恐惧， 养成良好的睡眠习惯。慢性失眠患者，在应用药物的同时应辅以心理行为治疗，针对失眠的有效心理 行为治疗方法主要是认知行为治疗( cognitive behavioral therapy for insomnia,CBT-I)。其他非药物治疗 包括饮食疗法、芳香疗法、按摩、顺势疗法等，但缺乏循证医学支持。

2. 药物治疗 由于睡眠药物多数长期服用会有药物依赖及停药反弹，原则上使用最低有效剂 量、间断给药(每周3～5次)、短期用药(常规用药不超过3～4周)、减药缓慢和逐渐停药(每天减掉 原药的25%)。目前临床治疗失眠症的药物主要包括苯二氮草受体激动剂( benzodiazepine receptor ag- onists,BZRAs)、褪黑素受体激动剂和具有催眠效果的抗抑郁药物。

(1)BZRAs: 包括传统的苯二氮草类药物和新型非苯二氮草类药物。苯二氮草类药物是目前使用 最广泛的催眠药，此类药物可缩短入睡时间、减少觉醒时间和次数、增加总睡眠时间，是安全性、耐受 性较好的催眠药。缺点是比较容易形成药物依赖、停药反跳和记忆力下降等，但一般短期使用不会出 现药物依赖。此类药根据半衰期长短分为3类：①短效类(半衰期<6小时):常用的有三唑仑、咪达唑 仑、去羟西泮、溴替唑仑等，主要用于入睡困难和醒后难以入睡；②中效类(半衰期6~24小时):常用 的有替马西泮、劳拉西泮、艾司唑仑、阿普唑仑、氯氮平等，主要用于睡眠浅、易醒和晨起需要保持头脑 清醒者；③长效类(半衰期24小时以上):常用的有地西泮、氯硝西泮、硝基西泮、氟硝西泮、氟西泮等， 主要用于早醒。长效类起效慢，有抑制呼吸和次日头昏、无力等不良反应。新型非苯二氮草类催眠药 包括唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone)、右佐匹克隆(eszopiclone)和扎来普隆(zaleplon)等。这 类药物具有起效快、半衰期短、 一般不产生日间困倦等特点，长期使用无显著药物不良反应，但可能在 突然停药后发生一过性失眠反跳。

(2)褪黑素受体激动剂：褪黑素受体激动剂可以作为BZRAs 不耐受，以及已经发生药物依赖患 者的替代治疗，雷美尔通(ramelteon)、阿戈美拉汀(agomelatine)等。雷美尔通是目前临床使用的褪黑 素受体MT1 和 MT2 激动剂，可缩短睡眠潜伏期、提高睡眠效率、增加总睡眠时间，可用于治疗以入睡 困难为主诉的失眠以及昼夜节律失调性睡眠障碍。阿戈美拉汀既是褪黑素受体激动剂也是5-羟色胺 受体拮抗剂，因此具有抗抑郁和催眠双重作用，能够改善抑郁障碍相关的失眠，缩短睡眠潜伏期。

(3)抗抑郁药物：在失眠伴随抑郁、焦虑心境时应用较为有效。①三环类抗抑郁药物：阿米替林 能够缩短睡眠潜伏期，减少睡眠中觉醒，但不良反应多，故不作为失眠的首选药物。小剂量的多塞平 (3~6mg/d) 因有专一性抗组胺机制可以改善成年和老年慢性失眠患者的睡眠状况，近年来国外已作 为失眠治疗的推荐药物之一。②选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs):可以通过治疗抑郁和焦虑障 碍而改善失眠症状， 一般建议白天服用。③5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs): 包括文 拉法辛和度洛西汀，通过治疗抑郁和焦虑状态而改善失眠。④其他抗抑郁药物：小剂量米氮平(15~ 30mg/d) 能缓解失眠症状；小剂量曲唑酮(25～100mg/d) 具有镇静效果，可以用于治疗失眠和催眠药



第二十二章 睡 眠 障 碍 **463**

物停药后的失眠反弹。

**第二节** **发作性睡病**

发作性睡病(narcolepsy)是一种原因不明的慢性睡眠障碍，本病的临床表现主要包括白天反复发 作的无法遏制的睡眠、猝倒发作和夜间睡眠障碍。流行病学资料显示，猝倒型发作性睡病的全球患病 率为0.02%~0.18%,我国患病率约为0.033%。

**【病因】**

下丘脑外侧区分泌素(hypoeretin,Hcrt)神经元特异性丧失是本病的特征性病理改变，与多基因易 患性、环境因素和免疫反应相关。大量研究发现人类白细胞抗原(HLA)DQB1\*0602 和 DR2/DRB1\*

1501与发作性睡病关系密切，DQB1\*0301 与发作性睡病易患性增加有关。感染和强烈心理应激可 能促使本病提前发病。

**【发病机制】**

发作性睡病的病理生理学基础是REM 相关的睡眠异常，即在觉醒时突然插入REM, 导致睡眠发 作。脑干蓝斑的去甲肾上腺素能神经元和中缝背核的5-羟色胺能神经元在REM 睡眠和NREM 睡眠 转换中起重要作用，分别被称为 REM “开”和“关”神经元，Hcrt的缺失使两者的平衡失调，导致 REM 的突然插入。此外“REM- 开”神经元不仅对REM 睡眠有启动作用，而且有侧支投射经延髓到脊髓抑 制运动神经元，造成肌肉瘫痪，形成猝倒发作。

**【临床表现】**

发作性睡病以日间发作性过度睡眠、猝倒发作和夜间睡眠障碍为主要临床表现。通常于10～30 岁起病，发病高峰年龄为8～12岁，多数报道称男性患病比例略高于女性。

1. 日间过度睡眠 (excessive daytime sleepiness,EDS) 也称病理性睡眠，是发作性睡病 的主要症状，表现为白天突然发生不可克制的睡眠发作，可以发生在静息时，也可以在一些运动如上 课、驾车、乘坐汽车、看电视等情况下发生，甚至在吃饭、走路、洗澡时都可能发生。睡眠持续时间从几 分钟到数小时不等。与正常人疲劳时的睡眠不同，它不能被充分的睡眠所完全缓解。随着时间的推 移或年龄的增长，症状可以减轻但不会消失。

**2.** **猝倒发作** **(cataplexy** **attacks)** 是本病的特征性症状，具有诊断价值。出现于病理性睡眠 之后的数月到数年，表现为在觉醒时躯体随意肌突然失去张力而摔倒，持续几秒钟，偶可达几分钟，无 意识丧失，这与癫痫的失神发作不同。大笑是最常见的诱因，生气、愤怒、恐惧及体育活动也可诱发。

3. 夜间睡眠障碍(nocturnal sleep disturbance) 包括夜间睡眠中断、觉醒次数和时间增多、 睡眠效率下降、睡眠瘫痪、入睡前幻觉、梦魇、异态睡眠及REM 睡眠期行为障碍等。其中最具特征性 的是与梦境相关的入睡前幻觉和睡眠瘫痪，发生于33%～80%的患者。睡眠幻觉出现于睡眠开始时 或睡眠到觉醒之间的转换过程中。幻觉内容包括视、听、触觉的成分，常常有类似于梦境般的稀奇古 怪的内容；睡眠瘫痪发生于刚刚入睡或刚觉醒时数秒钟到数分钟内，表现为肢体不能活动，不能言语， 发作时意识清楚，患者常有濒死感，这种发作可以被轻微刺激所终止。

此外，36%～63%的发作性睡病患者可产生自动行为，即患者在看似清醒的状态下出现漫无目的 的单调、重复的动作，需与癫痫复杂部分性发作和失神发作相鉴别。其他症状可有睡眠时不自主肢体 运动、夜间睡眠不安、记忆力下降等。本病可伴性早熟、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、REM 睡眠期行 为障碍、焦虑或抑郁、偏头痛等疾病。

**【分型与诊断】**

根据临床表现及脑脊液下丘脑分泌素-1(Hcrt-1)的含量，国际睡眠障碍分类第3版(International Classification of Sleep Disorders,3rd edition,ICSD-3)将发作性睡病分为两型：①发作性睡病1型，即Hcrt 缺乏综合征，既往称为猝倒型发作性睡病，约占85%,以脑脊液中Hcrt-1水平显著下降为重要指标；

464



第二十二章 睡 眠 障 碍

② 发作性睡病2型，既往称为非猝倒型发作性睡病，通常脑脊液中Hcrt- 1 水平无显著下降。 诊断标准如下：

1. 发作性睡病1型的诊断标准 发作性睡病1型需同时满足：

(1)患者存在白天难以遏制的困倦和睡眠发作，症状持续至少3个月以上。

(2)满足以下1项或2项条件：①有猝倒发作(符合定义的基本特征)。经过标准的多次小睡潜

伏期试验(multiple sleep latency test,MSLT)检查平均睡眠潜伏期≤8min,且出现≥2次睡眠始发REM 睡眠现象(sleep onset rapid eye movement periods,SOREMPs)。推荐MSLT 检查前进行夜间多导睡眠图 (nocturnal Polysomnogram,nPSG)检查。 nPSG 出现睡眠始发 REM 睡眠现象可以替代1次白天MSLT 中的睡眠始发 REM 睡眠现象。②免疫反应法检测脑脊液中Hcrt-1 浓度≤110pg/ml或<正常参考值 的1/3。

2. 发作性睡病2型的诊断标准 发作性睡病2型需同时满足：

(1)患者存在白天难以遏制的困倦和睡眠发作，症状持续至少3个月以上。

(2)标准MSLT 检查平均睡眠潜伏期≤8分钟，且出现≥2次SOREMPs, 推荐MSLT 检查前进行

nPSG 检查，nPSG 出现睡眠始发REM 睡眠现象可以替代1次白天 MSLT 中的睡眠始发 REM 睡眠 现象。

(3)无猝倒发作。

(4)脑脊液中Hcrt-1浓度没有进行检测，或免疫反应法测量值>110pg/ml或>正常参考值的1/3。

(5)嗜睡症状和(或)MSLT 结果无法用其他睡眠障碍如睡眠不足、OSAS、 睡眠时相延迟障碍、药

物使用或撤药所解释。

**【鉴别诊断】**

诊断发作性睡病时需与下列疾病相鉴别：

**1.** **特发性睡眠过多症** 常缺乏与快速眼动睡眠相关的表现，如发作性猝倒、睡眠瘫痪、入睡前幻 觉等，无发作性睡病的多次小睡潜伏期试验表现。

2.Kleine-Levin 综合征 为一种原因不明的青少年嗜睡贪食症。周期性发作性睡眠过多，睡眠 时间过长，可持续数天到数周，常有醒后兴奋、躁动、冲动等精神症状；伴善饥多食。每年发作可达3~ 4次，起病多在10～20岁，男性较多，成年后可自愈。

**3.** **复杂部分性癫痫发作** 由于50%左右的发作性睡病患者可出现自动行为和遗忘，容易被误诊 为癫痫。癫痫没有不可控制的睡眠和猝倒发作，多导睡眠图有利于鉴别。

**4.** **其他** 还需要与低血糖反应性发作性睡病、低血钙性发作性睡病、脑干肿瘤所致的发作性睡 病鉴别。

**【治疗】**

发作性睡病患者首先需保持生活规律、养成良好的睡眠习惯、控制体重、避免情绪波动、白天有意 安排小憩以减轻症状。其次，应尽量避免较有危险的体育活动，如登山、游泳、驾车及操作机械等。同 时还要对患者进行心理卫生教育，特别是青少年患者，容易造成较大的心理压力，故应加强对本病的 知识普及。

治疗药物主要包括3方面：中枢兴奋剂治疗日间嗜睡、抗抑郁剂改善猝倒症状、镇静催眠药物治 疗夜间睡眠障碍。

**1.** **中枢兴奋剂** 目前比较推荐的是新型中枢兴奋剂，如莫达非尼(modafinil), 主要通过激活下 丘脑觉醒中枢，兴奋下丘脑食欲素能神经元等一系列过程达到催醒作用，常规剂量为每日200~ 400mg。 传统的中枢兴奋剂有苯丙胺类中枢兴奋剂：哌甲酯(methylphenidate)、安非他明(ampheta- mine);非苯丙胺类中枢兴奋剂：马吲哚(mazindol)、司来吉兰(selegiline)、咖啡因(caffeine)等。这 类药物能促进突触前单胺类递质的释放和抑制再摄取，但长期应用需注意容易产生药物耐受和 成瘾。



第二十二章 睡 眠 障 碍

**465**

**2.** **抗抑郁剂** 治疗猝倒起效迅速，但停药后症状反弹。选择性5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取 抑制剂类( selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors,SNRI)和选择性去甲肾上腺素再摄 取抑制剂(selective noradrenaline reuptake inhibitors,NaRIs)具有一定的促醒作用。

**3.** **镇静催眠药物** 可使用唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆及短半衰期苯二氮草类药物。氯硝西 泮是治疗REM 睡眠期行为障碍的首选药物。

4. γ-羟丁酸钠 (gamma-hydroxybutyrate,GHB) 能治疗发作性睡病的所有症状，疗效确 切，药理机制尚不明确。

**【预后】**

本病多数是持续终生， 一部分患者也可随年龄增长逐渐有所减轻。

**第三节** **阻塞性睡眠呼吸暂停综合征**

睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome,SAS)也称为睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome,SAHS),是指在每夜7小时睡眠过程中，反复出现呼吸暂停和低通气次数30次以 上，或平均每小时呼吸暂停和低通气次数5次以上，通常用呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI)表示，即睡眠中平均每小时呼吸暂停与低通气的次数之和。睡眠呼吸暂停是指在睡眠状 态下，口、鼻气流消失或较基线幅度下降90%以上，持续10秒以上。低通气是指口、鼻气流低于正常 30%以上并伴有4%以上的氧饱和度下降或口、鼻气流低于正常50%以上，同时伴有3%以上的氧饱 和度下降，持续10秒以上。根据口鼻通气情况及胸腹部呼吸运动，临床上SAHS 可分为阻塞型、中枢 型、混合型三种，以阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征最为常见，也是本节重点描述内容。

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,OSAHS)是由于睡 眠期反复发生上呼吸道狭窄或阻塞，出现打鼾、呼吸暂停及白天过度睡意等症状，发生呼吸暂停时口 鼻无气流，但胸腹式呼吸仍然存在。 OSAHS 是临床较常见的睡眠障碍疾病，成人发病率约为4%~ 7%,男性发病率高于女性，发病率随年龄增高而增加。脑性瘫痪、延髓性麻痹、Shy-Drager综合征、脊 髓灰质炎、重症肌无力和自主神经功能紊乱等神经系统疾病，引起舌、咽和喉部肌肉运动功能障碍和 上呼吸道阻塞，可以导致阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

**【病因及危险因素】**

主要危险因素有：①年龄；②男性；③肥胖及颈围增粗；④鼻咽部疾病和气道解剖异常，如扁桃腺 及腺样体肥大、鼻中隔偏曲、下颌后移、小下颌等；⑤长期大量饮酒及服用镇静药物；⑥内分泌疾病，如 甲状腺功能减退及肢端肥大症等；⑦遗传体质和遗传疾病也明显影响该病的发生和发展，例如 Treacher-Collins综合征、Down 综合征、Apert综合征、软骨发育不全等。

**【发病机制】**

OSAHS 的病变部位主要在咽部，咽腔的大小主要靠咽部肌肉的收缩来调节。咽部肌肉与躯干骨 骼肌比较，肌纤维少、血供丰富、收缩迅速，可使咽腔开放，但容易疲劳，由清醒转为睡眠时肌张力降 低，加之平卧时由于重力因素，舌根及软腭后移，可使咽腔变窄。此外，咽侧壁肥厚、扁桃腺及舌体肥 大、软腭肥大、下颌后移、会厌水肿、声带麻痹、喉功能不全、颈部受压等因素均可导致咽腔狭窄或闭 塞，引起OSAHS。 鼻腔疾病使鼻腔阻力增加甚至闭塞，从而导致张口呼吸，久而久之导致上述肌肉和 软组织充血、水肿、肥大，进而引发OSAHS。

遗传与变异如肥胖、下颌骨长轴变短、上颌骨位置靠后、舌骨位置不良、男性气道的长度比女性长 等均可影响咽腔的大小。此外，中枢的调控能力、肺容量及从睡眠中唤醒能力均可影响OSAHS 发病。 目前的发病机制尚未完全明了，有待于进一步研究。

OSAHS 对机体的损害主要是呼吸暂停和低通气引起的低氧血症和高碳酸血症，可造成体循环和 肺循环高压、心律失常、心力衰竭、慢性肾功能不全、慢性脑缺氧等，严重时可出现急性呼吸衰竭，甚至

**466**



第二十二章 睡 眠 障 碍

在睡眠中窒息死亡。咽腔阻塞和长时间用力呼吸还可导致胸腔负压增加、胃和食管反流、反射性呼吸 暂停，还可导致咽部炎症使组织充血水肿，进一步加重 OSAHS。 咽部刺激增强可导致迷走神经兴奋 性增强引起心动过缓，甚至猝死。长期缺氧还可造成红细胞增多、血液黏度增加，促进动脉硬化、冠心 病和脑卒中。

OSAHS 患者反复觉醒造成睡眠片段化、睡眠结构紊乱，白天嗜睡、头晕、疲乏、注意力不集中、精 神萎靡，久而久之导致认知功能障碍、焦虑、抑郁、内分泌功能紊乱，儿童生长激素分泌减少造成发育 迟缓，成人性激素分泌减少可造成性欲减低、阳痿等。

**【临床表现】**

最常见的症状是打鼾，并伴有呼吸暂停，鼾声不规律，可时高时低，有时可完全中断，严重者可憋 醒，醒后出现心慌、气短等。此外还可出现睡眠行为异常，如夜间出现恐惧、周期性肢体抽动、夜游、谵 语等。在仔细询问睡眠史时，患者主诉常有睡眠障碍，如频繁夜间觉醒、睡眠片段、窒息感、夜间排尿 次数增多等，但多数患者没有入睡困难。晨起感头昏、白天疲倦、困乏，容易在开会、听课、晚间读书、 看报或看电视时睡觉。

多数患者伴有注意力不集中、记忆力减退、易怒、烦躁、性格改变、性功能减退、心悸或心律失常、 高血压、肺动脉高压、水肿、红细胞增多、认知功能减退。更严重者可合并心力衰竭和其他脑功能减退 的症状和体征。

**【诊断】**

临床有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡等症状，查体发现咽腔狭窄、扁桃体肿大、悬雍 垂粗大、腺样体增生，AHI>5 次/小时者可诊断OSAHS; 对于日间嗜睡不明显者，AHI≥10 次/小时，或 AHI≥5 次/小时同时存在认知功能障碍、高血压、冠心病、脑血管疾病、糖尿病和失眠等1项或1项以 上 OSAHS 合并症者也可确诊。根据AHI 和夜间血氧饱和度(SpO₂) 将 OSAHS 分为：①轻度：5～15 次/小时，SpO₂85%～90%;② 中度：16～30次/小时，SpO₂80%～84%;③ 重度：>30次/小时，SpO₂< 80%。临床上两者并不平行，推荐以AHI 为评判标准，并注明低氧血症情况。

PSG 的特点是：典型的呼吸暂停和低通气持续10～50秒，呼吸事件在REM 期睡眠中可持续几分 钟，多出现在仰卧位时。血氧饱和度通常在呼吸停止的30秒内达最低水平，并在血氧饱和度达最低 后3秒钟内出现EEG 微觉醒(突然出现的EEG 的频率变化)。血氧饱和度曲线随呼吸事件的反复出 现，呈“锯齿状”波动；EEG 显示睡眠片段化，1期睡眠增加，3期、4期和 REM 睡眠减少以及反复出现 呼吸性微觉醒。

**【鉴别诊断】**

**OSAHS** **需与单纯鼾症、低通气综合征、各种中枢神经系统病变引起的中枢性呼吸暂停，陈-施呼吸** **综合征、发作性睡病、特发性过度睡眠、睡眠不足综合征等疾病相鉴别**。

**【治疗】**

治疗OSAHS 的目的主要是增加咽部气道的张力、扩大气道容积、建立旁道通气、消除呼吸暂停和 低通气以改善缺氧和二氧化碳潴留，改善临床症状，提高生活质量。

**1.** **一般性治疗** 有效控制体重和减肥、戒烟酒、睡前勿饱食、慎用镇静催眠药物及其他可引起或 加重OSAHS 的药物、适当进行运动、尽可能侧卧位睡眠等。

**2.** **病因治疗** 对甲状腺功能减退者可补充甲状腺素；肢端肥大症者可手术切除垂体瘤或服用生 长抑素；鼻塞者可使用萘甲唑啉或麻黄碱滴鼻；鼻腔疾病或扁桃腺肿大可手术治疗。

**3.** **无创气道正压通气治疗** 是成人OSAHS 患者的首选治疗手段。适应证：①适合中、重度 OSAHS 患者(AHI>15 次/小时);②轻度OSAHS(AHI5～15 次/小时)患者，但症状明显(如白天嗜睡、 认知障碍、抑郁等),合并心脑血管疾病和糖尿病等；③经过其他治疗(如悬雍垂腭咽成形术、口腔矫 正器等)后仍存在阻塞性睡眠呼吸暂停；④OSAHS 合并 COPD 者，即“重叠综合征”;⑤OSAHS 患者的 围手术期治疗。



第二十二章 睡 眠 障 碍

**467**

**4.** **口腔矫正器** 适用于单纯鼾症及轻中度的OSAHS患者，特别是有下颌后缩者。

**5.** **手术治疗** 适用于通过手术可解除上气道阻塞的患者，需严格掌握手术适应证。通常不宜作 为本病的初始治疗手段。手术方法包括腭垂-软腭-咽成形术、激光辅助腭-咽成形术、射频软组织微创 成形术等。这些主要是切除扁桃腺、部分软腭后缘、腭垂，以扩大咽腔，或是使其组织形成瘢痕增加气 道张力等。对于个别伴有严重呼吸衰竭患者可进行紧急气管造口术。

6. 药物治疗 目前尚无疗效确切的药物可以使用。

**【预后】**

OSAHS 是一种具有潜在危险的疾病，尽早发现并及时治疗者预后良好，对于已经合并高血压、心 脏病、慢性脑缺氧症状的患者，经过治疗后上述症状可明显改善或消失；对于长期未治疗患者除合并 前述并发症外，还可出现猝死及心、脑血管意外等情况。

**第四节** **不安腿综合征**

不安腿综合征(restless legs syndrome,RLS)也称为不宁腿综合征，是一种主要累及腿部的常见的 感觉运动障碍性疾病。患者表现为静息状态下双下肢难以形容的感觉异常与不适，有活动双腿的强 烈愿望，患者不断被迫敲打下肢以减轻痛苦，常在夜间休息时加重。该病最早由英国学者 Willis于 1672年首次报道，后在1945年由瑞典学者Ekbom 进行了系统总结并首次全面描述，又称Ekbom 综合 征。该病虽然对生命没有危害，但却严重影响患者的生活质量。

流行病学调查显示，RLS 可发生于任何年龄，中年人多见，老年人患病率更高。

**【病因】**

根据是否有原发病，将不安腿综合征分为原发性和继发性两种类型。继发性RLS 多由一些疾病 而继发，根据文献报道，由Ⅲ型脊髓小脑共济失调继发者占45%、Ⅱ型腓骨肌萎缩症占37%、缺铁性 贫血占24%、尿毒症占17.3%、妊娠妇女占11.5%、胃手术后占11.3%、帕金森病占6.7%、糖尿病占 1%。原发性RLS 具体病因不清楚，目前认为可能与遗传、脑内多巴胺功能异常有关。

**【发病机制】**

发病机制目前还不清楚，有以下几种学说：

**1.** **血液循环障碍** 研究发现在应用改善下肢血液循环方法治疗后不安腿综合征症状明显得到 缓解，因此认为肢体血液循环障碍可能是RLS 的原因之一。

**2.** **内源性阿片释放** 应 用PET 研究发现，不安腿综合征病情越重，脑内内源性阿片释放越多。 应用外源性阿片类物质与内源性阿片受体竞争性结合对本病治疗有效，因此认为内源性阿片释放是 本病的机制之一。

**3.** **多巴胺能神经元损害** 目前较为公认的机制之一，是中枢神经系统非黑质-纹状体系统多巴 胺神经元损害，如间脑A11 区、第三脑室旁A14 区、视上核和视交叉多巴胺能神经元以及脊髓多巴胺 能神经元的损伤。补充多巴胺或多巴胺受体激动剂可明显缓解症状。

**4.** **铁缺乏** 是不安腿综合征发病的一个重要原因，研究证明RLS患者体内缺乏铁，补充铁剂有 效。而铁是酪氨酸羟化酶的辅酶，控制着酪氨酸的代谢，铁缺乏可造成多巴胺能系统功能障碍。最近 研究证明，血清铁转运至大脑功能区障碍是发病的主要原因。 MRI 技术和脑脊液相关蛋白分析显示， RLS 患者黑质-纹状体A9 区、间脑A11 区和第三脑室旁A14 区铁含量减少。

**5.** **遗传因素** 55%～92%原发性不安腿综合征患者有阳性家族史，呈常染色体显性遗传，主要 可疑基因位点有12q、14q、19q等。 一些继发性不安腿综合征也可有遗传史。

虽然有很多学说，但上述任何一种理论均不能解释全部发病机制。

**【临床表现】**

1. 任何年龄均可发病，但中老年人多见，男：女=1:2。

**468**

0笔记

第二十二章 睡 眠 障 碍

2. 患者有强烈活动双腿的愿望，常伴有各种不适的感觉症状。症状在安静时明显，长时间的坐、 卧及夜间易发生，活动、捶打后可缓解症状。

3. 肢体远端不适感是本病的特征之一，如麻木、蚁走、蠕动、烧灼、疼痛、痉挛等。少数患者疼痛 明显，往往误诊为慢性疼痛性疾病，感觉症状可累及踝部、膝部或整个下肢，近一半患者可累及上肢。

4.80%患者有周期性肢动(periodic limb movement,PLM),表现为睡眠时重复出现刻板的髋、膝、 踝关节的三联屈曲致使趾背伸。

5. 由于夜间不适感明显，加之PLM 影响睡眠，95%的患者合并睡眠障碍。

**【辅助检查】**

用PSG 检测入睡期的肢体运动、夜间睡眠PLM 是目前唯一有效的客观指标。肌肉活检没有特异 性改变。

**【诊断】**

临床诊断标准按国际不安腿综合征研究组(international RLS study group,IRLSG)于2003年修订 了RLS 诊断标准，内容包括以下几个方面：

**1.** **基本诊断标准** ①强烈活动双腿的愿望，常伴有各种不适的感觉症状；②静息时出现或加重；

③活动后部分或完全缓解；④傍晚和夜间加重。

**2.** **支持诊断证据** ①阳性家族史；②PLM;③ 多巴胺能药物治疗有效。

**3.** **相关的临床特点** ①临床病程多样：轻症患者呈波动性，中重度患者为慢性进展性；②睡眠障

碍：白天疲倦乏力；③除缺铁、妊娠、终末期肾病等原发病外，查体和辅助检查通常无异常。

**【鉴别诊断】**

本病需与周期性肢体运动障碍、静坐不能及周围神经病和神经根病相鉴别。 PLM 与失眠或白天 睡眠过多并存而无其他睡眠障碍称为周期性肢体运动障碍，两者在PSG 中表现不同；静坐不能是由于 内心不安产生肢体活动，症状为全身性，不能通过运动缓解，不影响睡眠；周围神经病没有活动的强烈 愿望；神经根病变往往影像学有脊膜或神经根受压的表现，而且神经根痛特别明显。

**【治疗】**

对于一些继发性不安腿综合征首先治疗原发病，对于缺铁性贫血或铁缺乏的给予补铁，下肢血液 循环不良的给予改善循环治疗。有些遗传病没有特异性治疗方法，与原发性不安腿综合征治疗相同。

对于轻度不安腿综合征患者不需要药物治疗，有时根据某些特殊情况临时给药，例如长时间旅 行、静坐等。中到重度患者需要规律性用药，多巴胺能药物为首选，但与治疗帕金森病不同，治疗不安 腿综合征时药物剂量很小，而且无晨间反跳现象。

1. 多巴胺受体激动剂 普拉克索(pramipexole)是新型非麦角多巴胺受体激动剂，选择性作用D₃ 受体，是治疗RLS 有效而安全的药物。卡麦角林(cabergoline)是 D₂ 受体激动剂，小剂量给药即可改 善症状，而且无晨间反跳现象。罗匹尼罗(ropinirole)是新型非麦角类特异性D₂ 受体激动剂，该药能 明显降低不安腿综合征有关的周期性肢动，明显改善睡眠。

**2.** **左旋多巴** **(L-dopa)** 睡前50～100mg口服可明显改善症状，减少周期性肢动，提高睡眠质

量，减少白天困倦感。由于剂量低，多数患者耐受性良好。但该药半衰期短，仅在服药后3～4小时内 有效，所以服用左旋多巴控释片或加用儿茶酚胺-0-甲基转移酶抑制剂，如恩他卡朋200mg,可以延长 作用时间。左旋多巴加多巴脱羧酶抑制剂，如多巴丝肼(左旋多巴+苄丝肼)和卡左双多巴控释片(左 旋多巴+卡比多巴),可延长作用时间，但要降低剂量，因为多巴脱羧酶抑制剂可增加左旋多巴的 含量。

**3.** **对多巴胺及受体激动剂不能耐受的患者** 可以考虑应用加巴喷丁和卡马西平，特别是对疼痛 明显的患者。对于使用上述两种药物不理想的患者，也可以应用苯二氮草类或阿片类药物。

**4.** **口服或静脉补铁** 对有明确缺铁病因的患者有效，但是否对其他 RLS都有效尚待进一步研 究，目前不作为常规治疗。



第二十二章 睡 眠 障 碍 469

5. 非药物治疗方法 包括有氧运动、重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、经皮脊髓电刺激等，但 仍需更多的循证医学证据支持。

(王丽华)

**思** **考** **题**



1. 失眠症的药物治疗原则是什么?

2. 发作性睡病的主要临床表现有哪些?

3. 阻塞性呼吸睡眠暂停综合征的多导睡眠图特点是什么?

4. 不安腿综合征的临床表现有哪些?



**参** **考** **文** **献**

[1]中国成人失眠诊断与治疗指南.中华神经科杂志，2012,45:534-540.

[2] Daniel J.Buysse,MD.Insomnia.JAMA,2013,309(7):706-716.

[3] American Academy of Sleep Medicine.ICSD:3 International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed.Darien ⅡL: American Academy of Sleep Medicine,2014:143- 161.

[4] Dauvilliers Y,Amnulf I,Mignot E.Narcolepsy with eataplexy. Lancet,2007,369(9560):499-511.

[5]中华医学会神经病学分会.中国发作性睡病诊断与治疗指南.中华神经科杂志，2015,48:445-451.

[6]阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)写作组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指 南(基层版).中华全科医师杂志，2015,14:509-515.

[7]中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.不宁腿综合征的诊断标准和治疗指南.中华神经科杂 志，2009,42:709-711.

[8]中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组.中国快速眼球运动睡眠期行为障碍诊断与治疗专家共识.中华神 经科杂志，2017,50(08):567-571.

[9]王化冰，王维治.医学史话：不宁腿综合征的认识史.中国卒中杂志，2017,12(10):950-955.







**第二十三章** **内科系统疾病的**

**神经系统并发症**

**概** **述**

当身体其他系统、器官发生局部病理变化时，神经系统也会受到影响。许多内科疾病都或多或少 会有神经损伤，较为常见的有各种原因的心脏和肺部等疾病导致的缺血、缺氧性神经病变，肝脏疾病 引起的肝性脑病、脊髓病、周围神经病，肾脏疾病引起的尿毒症性脑病、周围神经病，血液系统疾病，代 谢性疾病，肿瘤等也可引起神经系统损伤。由于篇幅所限，这里只选择一些临床常见的伴有神经系统 症状的内科疾病加以论述。

**第一节** **神经系统副肿瘤综合征**

神经系统副肿瘤综合征(paraneoplastic neurological syndrome,PNS)是癌肿对神经系统的远隔效 应，而非癌肿直接侵犯及转移至神经、肌肉或神经肌肉接头的一组综合征。它既不包括肿瘤对组织的 直接压迫、浸润，也不包括手术、应用免疫抑制剂、放疗或化疗的副作用及肿瘤或治疗中引起的机会性 感染造成的神经系统损伤。

PNS 引起的临床症状复杂，既可出现周围神经肌肉的改变，又可出现中枢神经系统各个部位损伤 的症状。临床可先出现原发灶症状(20.6%),也可原发灶和PNS 同时发现(8.8%),但多数先出现神 经、肌肉症状后才发现原发灶(79.4%),部分病例从出现神经系统症状至发现原发灶的平均时间为 20个月。

**【病因及发病机制】**

PNS 的病因尚不明确，最初认为是癌肿分泌的某种毒素作用于神经、肌肉，后来有多种推测，例如 感染、代谢及营养障碍等学说，但均未得到证实。目前比较推崇的学说是自身免疫反应。认为某些癌 肿与神经、肌肉组织存在共同抗原决定簇，癌肿细胞作为抗原，启动机体产生高度特异性抗体，在补体 的参与下，不仅杀伤癌肿细胞，也损伤和破坏机体的神经、肌肉组织，同时进一步刺激B 淋巴细胞产生 更多的抗体，引起更强烈、更广泛的免疫应答反应。近年来，在PNS 患者血清和脑脊液中发现了一些 与神经组织有关的抗体，例如抗Yo 抗体、抗Hu 抗体等。

PNS 的原发癌肿以肺癌最多(44.1%),特别是小细胞肺癌；其次是卵巢癌(17.6%)、食管癌 (14.7%)、淋巴瘤(8.8%)、胃癌(6%);此外，还有前列腺癌、甲状腺癌、胰腺癌、乳腺癌、胸腺瘤、睾丸 癌等。

**【病理】**

除了原发癌肿病理改变外，受累局部的神经系统改变主要有血管周围间隙的炎症细胞浸润，脑脊 液检查常发现细胞数增多、IgG增多及出现寡克隆带，这些均证实了炎症或免疫介导的发病机制。

**【临床表现】**

神经系统副肿瘤综合征由于其累及部位广泛所以临床表现多样。受累部位包括大脑皮质、小脑、 脑干、脊髓、脑神经、边缘系统、视网膜、周围神经、肌肉、神经-肌肉接头等，尤以周围神经系统的表现