第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

**471**

多样。

临床特点：多为中年起病，呈亚急性起病，表现为急性、慢性进展甚至复发缓解病程。其症状和体 征可发生在肿瘤发生发展的任何时段。临床表现可有感觉障碍和疼痛，但大多数表现复杂多样，缺乏 特异性。其表现往往不符合原发神经系统疾病的发展规律，或不能用单一疾病解释。而病程及严重 程度与原发肿瘤的大小及生长速度、恶性程度无明确相关性。

由于PNS 可以侵及神经系统各个部位，包括中枢神经、周围神经、神经-肌肉接头、肌肉等，临床表 现也非常复杂。我国临床上没有统一的分类，本文参考2006年荷兰学者Beuklaar的分类(表23-1)。

**表23-1** **神经副肿瘤综合征的分类**



脑脊髓炎encephalomyelitis\*

边缘叶性脑炎limbic encephalitis\*

脑干炎brainstem encephalitis

亚急性小脑变性subacute cerebellar degeneration\* 斜视性阵挛-肌阵挛opsoclonus-myoclonus'

僵人综合征stiff-person syndrome

副肿瘤性视觉障碍综合征paraneoplastic visual syndromes 肿瘤相关的视网膜病cancer-associated retinopathy

黑色素瘤相关的视网膜病melanoma-associated retinopathy 脑脊髓炎encephalomyelitis°

副肿瘤性视神经病paraneoplastic optic neuropathy 运动神经元综合征motor neuron syndromes

亚急性运动神经元病subacute motor neuronopathy

其他运动神经元综合征other motor neuron syndromes

亚急性感觉神经元病subacute sensory neuronopathy'

中枢神经系统

周围神经系统

急性感觉运动神经病acute sensorimotor neuropathy

伴有M 蛋白的慢性感觉运动神经病chronic sensorimotor neuropathy with M-proteins 亚急性自主神经病subacute autonomic neuropathy

副肿瘤性周围神经血管炎paraneoplastic peripheral nerve vasculitis



Lambert-Eaton肌无力综合征Lambert-Eaton myasthenic syndrome\*

神经肌强直neuromyotonia

皮肌炎dermatomyositis'

急性坏死性肌病acute necrotizing myopathy

恶病质肌病cachectic myopathy

神经-肌肉接头和肌肉

注：“经典的神经副肿瘤综合征

下面重点对几种比较常见的神经副肿瘤综合征加以描述。

**一、副肿瘤性脑脊髓炎**

副肿瘤性脑脊髓炎(paraneoplastic encephalomyelitis,PEM)是侵及中枢神经系统多个部位的副肿 瘤综合征。当同时累及多个部位时诊断为PEM, 当主要侵及某一部位时，应进行针对性诊断。以颞叶 内侧的边缘叶损伤为主的称为副肿瘤性边缘叶性脑炎、以脑干损伤为主的称为副肿瘤性脑干脑炎或 脑干炎、以脊髓症状为主的称为副肿瘤性脊髓炎。引起PEM 最常见的肿瘤是小细胞肺癌，接近一半 患者血清和脑脊液中查到抗Hu 抗体。

1. 副肿瘤性边缘叶性脑炎 (paraneoplastic limbic encephalitis) 50%~60% 的原发肿瘤为

肺癌，主要是小细胞肺癌；20%为睾丸癌；其他如乳腺癌、胸腺瘤等。主要累及大脑边缘叶，包括胼胝 体、扣带回、穹隆、海马、杏仁核、额叶眶面、颞叶内侧面和岛叶。临床以亚急性、慢性或隐匿起病，表现 为短时记忆缺失、痫性发作、幻觉、抑郁、睡眠障碍、行为异常等，多进行性加重到最后发生痴呆。头部

472



**第二十三章** **内科系统疾病的神经系统并发症**

MRI 和 CT 异常率达到65%～80%,早期影像学可以正常，定期复查提高检出率，主要是一侧或双侧 颞叶、丘脑及脑干在T₂WI 和 FLAIR 像呈高信号，增强扫描后不强化或只有轻度小斑片状强化。脑电 图可正常或单侧、双侧颞叶慢波或尖波。 CSF 检查80%患者淋巴细胞、蛋白、IgG 轻到中度升高，可出 现寡克隆带。肿瘤抗体的检测可以帮助提高检出率，60%患者可以检出抗Hu 或 Ma2 抗体，可以伴有 抗Mal、CV2/CRMP5 及 Amphiphysin阳性。部分年轻女性患者合并卵巢畸胎瘤，临床症状重，表现为 记忆障碍、精神症状、意识障碍和通气不足，血清和脑脊液抗 NMDA 受体的自身抗体阳性，称为抗 NMDAR 脑炎。该病需与脑转移瘤、病毒性脑炎等鉴别诊断。

2. 副肿瘤性脑干炎 (paraneoplastic brainstem encephaltis) 主要累及下橄榄核、前庭神经 核等下位脑干结构，特别是延髓，表现为眩晕、眼震、复视、凝视麻痹、吞咽困难、构音障碍和共济失调， 甚至出现锥体束征。

3. 副肿瘤性脊髓炎 (paraneoplastic myelitis) 可累及脊髓的任何部位，主要以损害脊髓前 角细胞为主，表现为慢性进行性对称或不对称性肌无力、肌萎缩，上肢多见。

**二、亚急性小脑变性**

亚急性小脑变性(subacute cerebellar degeneration)又称为副肿瘤性小脑变性(paraneoplastic cere- bellar degeneration,PCD),是最常见的PNS, 约占PNS 的5.9%～37%。最常见于小细胞肺癌，也可见 于其他恶性肿瘤如卵巢癌、淋巴瘤(特别是霍奇金病)等。临床表现主要有：

1. 多见于成年人，女性稍多。亚急性或慢性病程，症状在几周到几个月内进行性加重，达到高峰 后趋于稳定。

2. 神经系统症状往往是双侧的，也可以不对称。首发症状多是步态不稳，出现肢体及躯干共济 失调，可伴有构音障碍、眩晕、恶心、呕吐、眼震等。

3. 除了小脑损伤的症状和体征外，还会见到轻微的锥体束征和锥体外系改变，也可有精神症状、 认知功能障碍以及周围神经症状和体征。

4.MRI 和 CT 早期正常，晚期可有小脑萎缩。

5. CSF检查可有轻度淋巴细胞升高，蛋白和IgG 也可升高，可出现寡克隆带。

6. 血清和脑脊液中可查到Hu、Yo、PCA-Tr、mGluR1 抗体等自身抗体。

治疗的基础是发现原发肿瘤并及早手术治疗，除了表23-3中列出的方案外，有报道血浆交换也 可以稳定病情。

**三、斜视性阵挛-肌阵挛**

斜视性阵挛-肌阵挛(opsoclonus-myoclonus,OMS)是一种伴有眨眼动作的眼球不自主、快速、无节 律、无固定方向的高波幅集合性扫视运动，当闭眼或入睡后仍持续存在，当试图做眼球跟踪运动或固 定眼球时反而加重，上述动作可以单独存在，也可与其他肌阵挛共存，如伴有四肢、躯干、横膈、头部及 咽喉的肌阵挛和共济失调。症状可以间歇性发作，也可以持续存在。儿童比成人多，有2/3患神经母 细胞瘤，多位于胸腔内。抗Hu 抗体阳性提示神经母细胞瘤的存在。成人OMS 多亚急性起病，常合并 小脑性共济失调、眩晕、精神障碍甚至是脊髓损害。成年女性查到Ri(ANNA-2) 抗体高度提示患有乳 腺癌或妇科肿瘤，在男性提示小细胞肺癌和膀胱癌的可能。 CSF 检查可见蛋白和白细胞轻度增高。 头 MRI 及脑电图可有改变，但不具特异性。

肿瘤切除、免疫抑制治疗、皮质类固醇激素等方法均可使临床症状好转。

**四、亚急性坏死性脊髓病**

亚急性坏死性脊髓病(subacute necrotizing myelopathy)多见于小细胞肺癌。发病机制尚不明确， 可能与抗Hu 抗体介导的自身免疫有关。脊髓病变以胸髓受损最为严重，可累及脊髓全长，灰、白质大

第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症 **473**

致对称性坏死，白质较灰质和血管受损严重，轴突和髓鞘均累及，极少出现炎症反应。临床表现为亚 急性脊髓横贯性损伤，多以下肢无力起病，呈传导束性运动、感觉障碍，伴有括约肌功能障碍，受损平 面可以在数日内上升，可累及颈段脊髓造成四肢瘫，甚至出现呼吸肌麻痹危及生命。脑脊液检查正 常，或者淋巴细胞和蛋白升高。 MRI 可见病变节段脊髓肿胀。

没有特异性治疗方法，病情进行性加重，预后不良，多于2~3个月死亡。

**五、亚急性运动神经元病**

亚急性运动神经元病(subacute motor neuronopathy)主要侵及脊髓前角细胞和延髓运动神经核，表 现为非炎性退行性变。原发肿瘤以骨髓瘤和淋巴细胞增殖性肿瘤多见。临床表现为亚急性进行性 上、下运动神经元受损的症状，以双下肢无力、肌萎缩、肌束震颤、腱反射消失等下运动神经元损害多 见，上肢和脑神经受损较少，感觉障碍轻微。上运动神经元损害表现类似肌萎缩侧索硬化。脑脊液检 查正常，部分患者蛋白含量常增高。肌电图表现为失神经电位。诊断主要依据查到肿瘤证据和相关 肿瘤抗体。

尚无特效的治疗办法。病程进展缓慢，有时经过数月或数年后神经症状趋于稳定或有所改善。

**六、亚急性感觉神经元病**

亚急性感觉神经元病(subacute sensory neuronopathy)又称为副肿瘤性感觉神经元病(paraneoplas- tic sensory neuronopathy,PSN),可与 PEM 合并存在。

主要侵及脊髓背根神经节和后索神经纤维，病理改变为广泛的神经元脱失、坏死，淋巴细胞及单 核细胞浸润，后根、脊髓后角细胞、后索继发性退行性变。女性多见，呈亚急性起病；常以一侧或双侧 不对称的肢体远端疼痛、麻木等感觉异常为首发症状，大多在数日到数周内进展为四肢远端对称性各 种感觉减退或消失，以下肢深感觉障碍为主，重者可累及四肢近端和躯干，甚至出现面部感觉异常；可 伴有自主神经功能障碍。脑脊液检查多数正常，部分可有轻度淋巴细胞增高，蛋白、IgG 略有升高或 出现寡克隆带。血清和脑脊液中可以检测出抗 Hu 抗体，CSF 中滴度较高，提示抗体由鞘内合成。肌 电图特点是感觉神经动作电位衰减或缺失，传导速度严重减慢甚至检测不出，运动神经传导速度正常 或仅轻度减慢，无失神经电位。

本病尚无特效治疗方法，血浆置换、皮质类固醇及免疫球蛋白治疗对多数患者无效。早期切除原 发肿瘤可延缓本病病程，但预后不良。

**七** **、Lambert-Eaton** **综** **合** **征**

Lambert-Eaton综合征(Lambert-Eaton syndrome,LES)又称肌无力综合征，是一种由免疫介导的神 经-肌肉接头功能障碍性疾病，病变主要累及突触前膜。由于肿瘤细胞表面的抗原决定簇与突触前膜 神经末梢钙通道蛋白有交叉免疫反应，使之产生的抗体也对神经末梢突触前膜产生免疫应答，导致钙 通道、特别是电压依赖性钙通道不能开放。当神经冲动到达神经末梢时，钙离子不能进入神经末梢， 突触前膜不能正常释放乙酰胆碱，导致神经-肌肉接头传递功能障碍。

中年男性多见；亚急性起病，进行性对称性肢体近端和躯干肌肉无力、病态疲劳，下肢重于上肢， 休息后症状不能缓解。 LES 与重症肌无力表现不同的是患肌在短时间内(15秒左右)反复收缩无力 症状减轻，而持续收缩后肌无力又有加重。 一般不累及脑神经支配的肌肉，半数以上患者有胆碱能自 主神经功能障碍，如口干、便秘、排尿困难、阳痿、体位性低血压等；体征包括深反射减弱或消失，无感 觉障碍。可以合并其他 PNS, 如 PCD 和脑脊髓炎等。

新斯的明或腾喜龙试验往往阴性，部分患者可有弱反应，但不如重症肌无力敏感。最有特征性改 变的是肌电图，表现为低频(3～5Hz)刺激时动作电位波幅变化不大，而高频(>10Hz)重复电刺激时 波幅递增到200%以上。胆碱酯酶抑制剂如溴吡斯的明通常无效。与其他PNS 不同，由于体内抗体

**474** 第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

不断产生，单独应用血浆置换治疗的效果不理想，血浆置换加用免疫治疗有效。针对肿瘤相应治疗也 可使症状明显改善，但不稳定。另外，还应注意避免应用钙通道阻滞剂类药物如尼莫地平、维拉帕米、 氟桂利嗪等。

**【辅助检查】**

脑脊液检查可有蛋白含量和IgG 增高，发病早期可有细胞数增多，在数周和数月后消失则可以持 续。血及脑脊液的抗体检测对该病的诊断有重要意义。表23-2列出了肿瘤抗体、PNS 与原发性肿瘤 之间的关系。

积极查找原发病灶，除了血液肿瘤标志物，常规B 超、CT、MRI检查外还可行全身正电子发射计 算机断层扫描(PET-CT) 检查，检查结果阴性的患者注意随访，以免漏诊。

**表23-2** **抗体、PNS** **与相关的原发肿瘤的关系**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **抗体** | **临床综合征** | **相关肿瘤** |

特征性副肿瘤抗体 Anti-Hu(ANNA-1)

Anti-Yo(PCA-1) Anti-CV2(CRMP5)

Anti-Ri(ANNA-2) Anti-Ma2(Ta)

Anti-amphiphysin

Anti-recoverin

不全特征性抗体

Anti-Tr(PCA-Tr) ANNA-3

PCA-2

Anti-Zic4

Anti-mGluR1

Anti-VGCC

Anti-nAChR

Anti-VGKC

脑脊髓炎、边缘叶性脑炎、感觉神经元病、亚急性小脑变 小细胞肺癌、神经母

性、自主神经病 细胞瘤、前列腺癌

亚急性小脑变性 卵巢癌、乳腺癌

脑脊髓炎、舞蹈症、边缘叶性脑炎、感觉神经元病、感觉运小细胞肺癌、胸腺瘤

动神经病、视神经炎、亚急性小脑变性、自主神经病

斜视性阵挛-肌阵挛、脑干炎 乳腺癌、小细胞肺癌

边缘叶性脑炎、间脑炎、脑干炎、亚急性小脑变性 睾丸及肺肿瘤

僵人综合征、脑脊髓炎、亚急性感觉神经元病、感觉运动神乳腺癌、小细胞肺癌

|  |  |
| --- | --- |
| 经病  癌相关的视网膜病  亚急性小脑变性  脑脊髓炎、亚急性感觉神经元病  脑脊髓炎、亚急性小脑变性  亚急性小脑变性  亚急性小脑变性  Lambert-Eaton肌无力、亚急性小脑变性 亚急性自主神经病  边缘叶性脑炎、神经肌强直 | 小细胞肺癌  Hodgkin病  小细胞肺癌  小细胞肺癌  小细胞肺癌  Hodgkin病  小细胞肺癌  小细胞肺癌  胸腺瘤、小细胞肺癌 |

注：ANNA: 抗神经核抗体；mGluR1:代谢型谷氨酸受体1;nAChR: 烟碱型乙酰胆碱受体；PCA: 浦肯野细胞浆抗体；VGCC: 电 压门控型钙通道；VGKC: 电压门控型钾通道

**【诊断与鉴别诊断】**

PNS 发病率较低，仅发生于约1%的肿瘤患者。多数患者的神经系统损伤症状发生在原发癌肿症 状不明显时，此类患者易漏诊或误诊，应长期随访，常需反复筛查才能寻找出原发灶，有的甚至1～2 年后或更长时间才能发现原发灶。当神经系统损害不符合原发性神经病变规律，尤其是影像学检查 无法解释临床表现者，经治疗无效时，要想到PNS 的可能。但在原有癌肿诊断的基础上，除外肿瘤直 接侵犯和放、化疗治疗中所导致的神经损伤后，PNS 的诊断并不十分困难。需要提出的是，PNS 可以 同时侵及神经系统的几个部位，症状有叠加的可能，易与神经系统变性疾病相混淆，某些癌相关抗原 有助于鉴别诊断。

**【治疗与预后】**

缺乏有效的治疗手段。目前主要包括两个方面： 一是针对原发癌肿的切除、放疗和化疗等；二是 免疫治疗，包括应用糖皮质激素、免疫抑制剂、血浆置换等。



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症 **475**

原发癌肿的诊治是否及时是影响预后的重要因素，如何尽早检出癌肿是迫切需要解决的问题。 PNS 对治疗的反应很大程度上取决于它的神经病理改变，只要神经元胞体未受累，经治疗后症状会改 善并有自发缓解的可能。表23-3列出一些抗癌治疗和免疫抑制治疗对PNS 的疗效。

**表23-3** **PNS** **的治疗效果**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **临床综合征** **自身抗体** **免疫治疗效果** 对原发治疗反应 **注释** | | | | | | |
| 脑脊髓炎  边缘叶性脑炎 | Hu(ANNA-1) 无效  Hu(ANNA-1),部分患者有效 Ma2 | | | 能稳定患者较好状 态  可以改善 | | 极少数可自行缓解  部分可自行缓解 |
| 亚急性小脑变性 | Yo(PCA-1) Tr(PCA-Tr), mGluR1 | | 无效  可以改善 | 神经症状无改善 可以改善 | | 亚急性小脑变性合并  Hodgkin病的也可以自 行缓解 |
| 斜视性阵挛-肌阵挛(成Ri(ANNA-2) 人 ) | | | 可以改善 | 部分神经症状恢复 | | 维生素B₁ 、巴氯芬、氯  硝西泮可有效 |
| 斜视性阵挛-肌阵挛(儿没有抗体 童 ) | | | 三分之二可以改 善 | 部分神经症状可恢 复 | |  |
| 僵人综合征 Amphiphysin | | | 可以改善 | 可以改善 | | 巴氯芬、地西泮、丙戊 酸、卡马西平对痛性痉 挛有效 |
| 癌相关的视网膜病 恢复蛋白 | | | 视觉可有轻微改 善 | 无效 | |  |
| 黑色素瘤相关的视网膜双极细胞抗 视觉症状可以改 视觉症状可以改善  病 体 善 | | | | | | |
| 副肿瘤性视神经病 CV2/CRMP5 | | | 视觉症状可以改 | | 视觉症状可以改善 |  |
|  | | | 善 | |  |  |
| 亚急性感觉神经元病 | | Hu(ANNA-1) | 无效，极少数有效 | | 能稳定病情 | 可用三环类和抗癫痫药 控制神经痛 |
| 伴有M蛋白的慢性感觉MAG(IgM) 运动神经病 | | | 可以改善 | | 可以改善 |  |
| 伴有骨硬化性骨髓瘤的没有抗体 | | | 无效 | | 通常有效 | 放、化疗和手术治疗有 |
| 慢性感觉运动神经病 | | |  | |  | 效 |
| 亚急性自主神经病 Hu | | | 无效 | | 无效 | 可以针对直立性低血压 |
|  | | |  | |  | 的症状性治疗，假性肠 |
|  | | |  | |  | 梗阻可以用新斯的明 |
| 副肿瘤周围神经血管炎 Hu | | | 可以改善 | | 可以改善 |  |
| Lamber-Eaton肌无力综P/Q型VGCC | | | 通常有效 | | 通常有效 | 二胺吡啶，胆碱酯酶抑 |
| 合征 | | |  | |  | 制剂可以试用，但疗效 |
|  | | |  | |  | 不清楚 |
| 神经肌强直 VGKC | | | 可以改善 | | 不清楚 | 抗癫痫药物(卡马西平， 苯妥英钠) |
| 皮肌炎 Mi-2 一般有效 可以有效 | | | | | | |

注：MAG: 髓磷脂相关糖蛋白

**第二节** **糖尿病神经系统并发症**

随着医疗条件的改善和新药的应用，糖尿病患者生存期明显延长，某些急性并发症如酮症酸中

**476**



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

毒、非酮症高渗性昏迷以及严重感染等已经明显减少，同时慢性并发症越来越多见，例如糖尿病神经 系统损害、糖尿病性肾病及糖尿病视网膜病变等。许多糖尿病患者缺少“三多一少”的典型临床症 状，常以神经系统病变为主诉，例如先以脑血管病、多发性周围神经病等就诊，在检查中才发现原发疾 病为糖尿病。随着人们对神经系统损害认识的不断提高和新的检查手段(如 MRI、PET、肌电图及神 经肌肉活检等)的普遍应用，糖尿病神经系统并发症检出率明显提高，达50%以上，是糖尿病最常见 的并发症。

**【发病机制和病理改变】**

糖尿病引起的神经系统损伤复杂多样，可侵及脑、脊髓和周围神经，其机制也较复杂，目前认为主 要有以下学说：

**1.** **糖代谢异常** 包括非酶促蛋白质的糖基化和多元醇、肌醇代谢异常。蛋白质的非酶糖基化是 糖的醛基或酮基与蛋白质中的氨基结合形成糖基化蛋白质的反应过程。高血糖可致神经髓鞘蛋白和 微管蛋白糖基化明显增强，影响了与神经分泌及轴索传导相关的微管系统的结构和功能。非酶糖基 化还可影响一些基质蛋白对周围神经纤维的营养作用。另外，高血糖可使多元醇通路活性增强，大量 的葡萄糖经醛糖还原酶催化生成较多的山梨醇和果糖，而神经组织内缺少果糖激酶，造成山梨醇和果 糖的堆积，导致神经纤维内渗透压增高，进而引起神经纤维水肿、变性、坏死。葡萄糖和山梨醇在细胞 内的积聚造成神经组织对肌醇的摄取减少，不仅影响Na\*-K\*-ATP 酶活性，而且导致神经节段性脱髓 鞘及轴索变性。

**2.** **微血管病变** 导致的神经低灌注长期高血糖导致血脂代谢异常，微血管基底膜增厚、血管内 皮细胞增生、透明样变性、糖蛋白沉积、管腔狭窄等，引起微循环障碍，进而导致神经组织缺血、缺氧， 后者可引起自由基生成增多，氧化反应增强，造成神经结构和功能损害。

**3.** **神经生长因子** **(nerve** **growth** **factor,NGF)、胰岛素样生长因子-1** **(insulin-like** **growt**h factors,IGFs-1) NGF 对交感神经元和部分感觉神经元神经起营养支持作用，糖尿病神经病变时 皮肤和肌肉组织内NGF 减少。另外，NGF 与胰岛素在结构上相似，部分糖尿病患者体内出现的胰岛 素抗体可以与 NGF 发生交叉反应，使NGF 减少，这也提示了糖尿病神经病变可能与自身免疫因素有 关。 IGFs-1 具有促进神经生长和修复的作用，胰岛素抵抗导致胰岛素和IGFs-1 作用降低，从而发生糖 尿病性神经系统病变。

**4.** **氧化应激** 正常的葡萄糖代谢从糖酵解开始，糖酵解过程能够提供还原性物质抵抗内、外源 性活性氧所造成的氧化应激。在高糖条件下活性氧的生成增加，超氧化物的过度生成会抑制磷酸甘 油醛脱氢酶，通过其他途径来提高葡萄糖的利用，如蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)途径和蛋白糖 基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)途径。氧化应激导致早期炎症和内皮损伤，从而 引起血管炎症和 BBB 损伤，还可通过诱导不平衡线粒体的裂变引起糖尿病神经病变。目前的抗氧化 剂代表药物α-硫辛酸可以抑制神经功能退化，已经用于改善患者临床症状。

**5.** **自身免疫因素** 部分患者血清中可以查到抗神经节抗体及抗磷脂抗体等，这些抗体不仅直接 损伤神经组织，也影响到供应神经的血管，导致神经组织的血液循环障碍。对糖尿病性神经病变患者 的腓肠神经活检发现，在神经束膜和神经内膜处均有IgG、IgM和补体C3 沉积，其发生机制可能与高 血糖引起的神经血管屏障破坏有关。

**6.** **炎症反应** 黏附分子有维持正常炎症反应和免疫应答的作用。糖尿病神经病变患者比无神 经病变的糖尿病患者的P2 选择素和细胞间黏附分子-1基础值高，导致周围神经传导速度减慢，提示 这些炎症因子可能参与了神经病变的发生和发展。

**7.** **遗传因素** 部分患者的糖尿病性神经病变与糖尿病的严重程度不一定平行，这可能与个体的 遗传易感性有关。目前发现有几种基因，其中醛糖还原酶基因多态性与糖尿病微血管病变密切相关， 但遗传在糖尿病神经病变中的作用尚待进一步研究。

**8.** **其他因素** 蛋白激酶C、必需脂肪酸、前列腺素等代谢失调均可引起神经膜结构和微血管改



第二十三章内科系统疾病的神经系统并发症

477

变。氨基己糖代谢异常、脂代谢异常、维生素缺乏、亚麻酸的转化、N-乙酰基-L-肉毒素减少、Na\*泵 失 调等均可能与糖尿病性神经病变有关。

糖尿病神经系统病变分类见表23-4。

**表23-4** **糖尿病神经系统病变分类**

糖尿病性脑血管病diabetic cerebrovascular diseases

糖尿病腔隙性脑梗死diabetic cerebral lacunar

糖尿病多发性脑梗死diabetic multiple cerebral infarction

糖尿病脑病diabetic encephalopathy

糖尿病性脊髓病diabetic myelopathy

脊前动脉综合征anterior spinal artery syndrome

糖尿病性肌萎缩diabetic amyotrophy

糖尿病性假性脊髓痨diabetic pseudomyelanalosis

糖尿病性周围神经病diabetic neuropathy

糖尿病性脑神经病diabetic cranial neuropathy(包括单脑神经病或多脑神经病)

糖尿病性脊神经病diabetic spinal neuropathy

感觉运动神经病sensorimotor neuropath

对称性多发末梢神经病distal symmetric polyneuropathy

局灶性神经病focal neuropathy

糖尿病性单神经病diabetic mononeuropathy

糖尿病性多发单神经病diabetic mononeuropathy multiplex

自主神经病autonomic neuropathy

低血糖性意识障碍hypoglycemic unawareness

瞳孔异常abnormal papillary function

心血管自主神经病cardiovascular autonomic neuropathy

血管运动神经病vasomotor neuropathy

汗腺运动神经病sudomotor neuropathy

胃肠自主神经病gastrointestinal autonomic neuropathy

胃张力缺乏gastric atony

糖尿病性腹泻或便秘diabetic diarrhea or constipation

排空时间延长fecal incontinence

泌尿生殖自主神经病genitourinary autonomic neuropathy

膀胱功能障碍bladder dysfunction

性 功 能 障 碍 s e x u a l d y s f u n c t i o n

糖尿病引起的脑血管病参见脑血管病章节，其他治疗见相关章节。下面就几个常见的糖尿病神 经系统并发症加以叙述。

**一、糖尿病性多发性周围神经病**

糖尿病性多发性周围神经病(diabetic polyneuropathy)又称为对称性多发性末梢神经病(distal symmetric neuropathy),是最常见的糖尿病性神经系统并发症，病变通常为对称性，下肢重于上肢，以感 觉神经和自主神经症状为主，而运动神经症状较轻。

**【临床表现】**

1. 慢性起病，逐渐进展。多数对称发生，不典型者可以从一侧开始发展到另一侧，主观感觉明显 而客观体征不明显。有些神经症状明显但无明显糖尿病症状，甚至空腹血糖正常糖耐量异常，此时需 通过神经传导速度检测才能明确诊断。

2. 感觉症状通常自下肢远端开始，主要表现为烧灼感、针刺感及电击感，夜间重，有时疼痛剧烈 难以忍受而影响睡眠。还可以出现肢体麻木感、蚁走感等感觉异常，活动后好转，可有手套-袜套状感

**478**



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

觉减退或过敏。

3. 自主神经症状较为突出。可出现体位性低血压。此外，皮肤、瞳孔、心血管、汗腺和周围血管、 胃肠、泌尿生殖系统均可受累。

4.肢体无力较轻或无， 一般无肌萎缩。查体时可见下肢深、浅感觉和腱反射减弱或消失。

**二、糖尿病性单神经病**

糖尿病性单神经病(diabetic mononeuropathy)是指单个神经受累，可以侵犯脑神经，也可以侵犯脊 神经，如果侵犯两个以上神经称为多发性单神经病。脑神经主要以动眼神经、展神经、滑车神经和面 神经常见。脊神经常侵犯腓浅神经、腓肠神经、腓总神经、正中神经、尺神经、桡神经、腋神经，少数可 侵及膈神经和闭孔神经。

**【临床表现】**

糖尿病性单神经病主要是血液循环障碍所致，多数患者可见较明显的轴索变性及程度不等的节 段性脱髓鞘，细小的感觉纤维受损较为显著。以急性或亚急性起病者居多，临床表现为受损神经相应 支配区域的感觉、运动障碍，肌电图检查以神经传导速度减慢为主。病程可持续数周到数月，治疗与 多发性周围神经病相同。

**三、糖尿病性自主神经病**

80%的糖尿病患者有不同程度的自主神经受损，可以发生在糖尿病的任何时期，但最易发生在病 程20年以上和血糖控制不良的患者中。交感神经和副交感神经，有髓纤维和无髓纤维均可受累。影 响到心脏、血管及汗腺自主神经时出现汗腺分泌异常、血管舒缩功能不稳定，表现为四肢发冷、多汗或 少汗、皮肤干燥，有15%的糖尿病患者合并有体位性低血压；影响到瞳孔导致瞳孔对光反应迟钝称为 糖尿病性异常瞳孔。

较常见的糖尿病性自主神经病(diabetic autonomic neuropathy)有：

1. 糖尿病性胃肠自主神经病 (diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy) 糖尿病常 引起胃、肠自主神经损害，导致其功能紊乱，包括胃轻瘫、腹泻、便秘等。

2. 糖尿病性膀胱功能障碍 (diabetic bladder dysfunction ) 13% 的糖尿病患者合并有膀胱功 能障碍，出现排尿困难，膀胱容量增大，称为低张力性大容量膀胱。由于膀胱内长时间有残余尿，因此 常反复发生泌尿系统感染。

**3.** **糖尿病性性功能障碍** (diabetic sexual dysfunction) 男性糖尿病患者有接近半数出现阳 痿，它可以是糖尿病自主神经障碍的唯一表现，其原因可能是由于骶部副交感神经受损所致。40岁 以下的女性患者38%出现月经紊乱，此外还有性冷淡和会阴部瘙痒。

**四、糖尿病性脊髓病**

糖尿病性脊髓病(diabetic myelopathy)是糖尿病少见的并发症，主要包括脊前动脉综合征、糖尿病 性肌萎缩和糖尿病性假性脊髓痨。

**1.** **糖尿病性肌萎缩** **(diabetic** **amyotrophy)** 约占糖尿病的0.18%,是糖尿病性腰段神经根 病变，为免疫介导的微血管神经外膜病变。多见于老年2型糖尿病患者，体重减轻、血糖变化时容易 发生。多为亚急性起病，主要累及骨盆带肌，特别是股四头肌，往往肌萎缩明显，而肌无力非常轻微。 常以单侧下肢近端无力萎缩开始，病情进展后约有半数患者双侧下肢近端受累，偶可累及下肢远端， 部分患者有剧烈的神经痛但查体却无感觉异常。肌电图显示以支配近端肌肉和脊旁肌为主的神经源 性损害。

**2.** **糖尿病性假性脊髓痨** **(diabetic** **pseudomyelanalosis)** **脊髓的后根和后索受累引起的，**临 床**表现为深感觉障碍，患者多出现步态不稳、夜间行走困难、走路踩棉花感，闭目难立征阳性。**



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

479

**五** **、糖** **尿** **病** **脑** **病**

糖尿病脑病(diabetic encephalopathy,DE)是由糖尿病引起的认知功能障碍、行为缺陷和大脑神经 生理及结构改变的中枢神经系统疾病。糖尿病脑病不同于糖尿病引起的脑血管病，该病主要表现为 学习能力的下降、记忆功能减退、时间空间定向力减退、语言能力、理解判断和复杂信息处理能力下 降，严重的可发展为痴呆。糖尿病脑病以脑萎缩、活性氧聚集、脑血管病为病理特点，其在病理生理以 及发病机制上与阿尔茨海默病有很多相似之处。

**【临床表现】**

糖尿病脑病以学习能力、记忆能力、语言表达能力及判断能力下降为主要表现，同时可伴有淡漠、 目光呆滞、反应迟钝等，严重的患者生活不能自理。其中学习记忆障碍是糖尿病脑病的典型表现。不 同类型的糖尿病其认知障碍的表现形式可不相同。1型糖尿病脑病患者主要以联想记忆、学习能力 及注意力障碍为主，而2型糖尿病脑病患者主要表现为学习记忆障碍。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据上述分类和相应的临床表现，结合血糖升高或糖耐量异常等诊断不难。脑血管病需进行头 部 CT、MRI 检查；脊髓血管病多数可通过MRI 检出；周围神经病诊断主要依据感觉和自主神经症状、 血糖异常、肌电图显示神经传导速度减慢。需注意与农药、重金属和一些有机化合物中毒引起的多发 性周围神经病相鉴别，仔细询问病史有助于诊断。此外还应注意与癌性周围神经病、亚急性联合变 性、慢性炎症性脱髓鞘性多发性周围神经病及遗传性周围神经病鉴别。值得一提的是，有些年轻患者 应与晚发的遗传性周围神经病，特别是遗传性运动感觉性神经病的 I 型和Ⅱ型鉴别。后者部分患者 合并糖尿病，其运动神经也同样受累并可出现肌肉萎缩，检查常有家族遗传史，神经活检和基因检测 等有时可帮助鉴别。

糖尿病脑病的诊断目前尚无明确的统一诊断标准。该病的检测可通过认知功能量表进行筛查。 常用的量表包括：简易智能量表(MMSE)、 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、 韦氏记忆量表、韦氏智能 量表。鉴别诊断需要排除其他原因导致的认知功能下降，尤其是需要与血管性痴呆以及阿尔茨海默 病等可引起认知功能障碍的疾病相鉴别。

**【治疗】**

首要的是将血糖控制在理想范围内，包括控制饮食、口服降糖药、使用胰岛素等，但一定要注意避 免治疗中低血糖的发生。其次，由于糖尿病性神经病变多以髓鞘改变为主，故B 族维生素的使用非常 重要。同时可应用一些改善循环和营养神经的药物。治疗的同时应注意血脂的控制，因为在有糖尿 病的情况下，高血脂使动脉硬化加重，从而加重血管的狭窄及增加缺血性脑血管病的发生， 一般应将 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 控制在2.6mmol/L(100mg/dl) 以下；自发性疼痛可给予卡马西平、苯妥 英钠，情绪不稳可用抗焦虑和抗抑郁药物。自主神经症状治疗比较困难，可对症治疗。

对于糖尿病脑病轻度认知功能障碍的患者可考虑采用综合干预方法，如地中海饮食法，以蔬菜、 鱼、五谷杂粮、豆类和橄榄油为主，加强体育锻炼以及进行认知功能训练，注意维生素 E 及微量元素的 摄入；对于中、重度认知功能障碍的患者可考虑给予乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)或 NMDA 受 体 拮抗剂(美金刚)治疗。

**【预后】**

糖尿病性周围神经病治疗效果不佳，有些患者可发展成厌食、体重下降、抑郁及焦虑，甚至恶病质 状态。部分患者出现顽固性肢端溃疡、坏死及反复感染导致败血症。

**第三节** **系统性红斑狼疮的神经系统表现**

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是一种累及全身各系统的常见自身免疫病，

480



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

是由于遗传、内分泌和环境因素相互作用而导致机体免疫失调引起的慢性炎性疾病。中国人患病率 约为21.4/10万，其中90%以上是女性患者。临床表现多种多样，约有半数患者出现不同程度的神经 精神症状，称为神经精神狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus,NPSLE)。

**【病因】**

SLE 导致的神经损伤原因较为复杂。首先，不同种族的发病率不同，提示有种族遗传性，而且有 家族发病集中趋势，尤其是同胞姐妹和单卵双胞胎发病更多。其次，许多学者认为病毒感染与SLE 相 关，在部分患者体内发现抗麻疹病毒、副流感病毒、腮腺炎病毒及EB 病毒抗体，同时血清中干扰素水 平增高，但还没有在SLE 患者体内分离出这些病毒。由于SLE 女性患者明显多于男性患者，又多为 育龄妇女，妊娠和分娩可以加重或诱发SLE 发病，提示本病可能与内分泌有关。紫外线照射损伤皮肤 可使皮肤细胞核内DNA 成为抗原，刺激产生抗核抗体损伤皮肤，产生炎症反应。有些药物也可使核 蛋白和DNA 变性，造成免疫反应，停药后症状也有所好转。

**【发病机制】**

目前较为公认的机制是免疫介导损伤。免疫介导SLE 神经损伤的主要机制有：

**1.** **抗体对神经细胞的直接损伤** 在患者体内可以检测出多种自身抗体，例如：抗神经元抗体、抗 神经胶质细胞抗体、抗淋巴细胞抗体，这些抗体可以直接杀伤神经组织。但是有些患者的短暂性和慢 性神经症状用抗体直接杀伤神经细胞无法解释，可能存在神经细胞表面的膜蛋白抗体，这些抗体只是 影响了细胞功能，而没有使神经细胞溶解坏死，因而在临床上引起精神症状和癫痫发作。

**2.** **抗体对脑血管的损伤** 在该病患者内皮细胞膜磷脂上查到抗心磷脂抗体，可造成内皮损伤， 进一步导致血小板黏附、聚集形成血栓。抗内皮细胞抗体还有单核细胞趋化作用，使单核细胞浸润于 血管壁内，破坏血管壁和促进动脉硬化形成。

**3.** **抗体对凝血系统的影响** 抗磷脂抗体表面带有正电荷，与带有负电荷的磷脂结合影响凝血机 制；也可以通过β₂-糖蛋白I 发挥促血栓形成的作用；还可以与磷脂竞争性结合，延长磷脂依赖的凝血 过程，如X 因子的激活和凝血酶原向凝血酶的转化。

**4.** **抗原-抗体对脉络膜和血-脑屏障的损伤** 抗原-抗体复合物对脉络膜和血-脑屏障造成损伤， 可使抗体进入脑组织。

**【病理】**

SLE 神经系统病理改变包括中枢神经系统和周围神经系统。脑损害可以弥漫全脑，主要有新旧 不一的微梗死、出血，也可有大面积脑梗死、脑出血及蛛网膜下腔出血，但比较少见。脑血管广泛受 累，以小血管病变为主，可表现为透明样变、血管内皮增生，也可出现血管炎性改变，此种改变多发生 在大脑皮质及脑干。白质还可以出现脱髓鞘改变。周围神经主要以多灶性不对称的脱髓鞘改变为 主，滋养神经的小血管病变也可导致轴索改变。

**【临床表现】**

SLE 神经症状可以出现在SLE 的各个时期，狼疮脑病按临床表现将神经精神损害分为三型：①轻 型：头痛和(或)呕吐、视物模糊；②中型：除上述表现外同时并发精神异常、抽搐发作、病理征或眼底 改变；③重型：除中型表现外有昏迷、典型的癫痫发作。常见的神经精神症状有：

**1.** **头痛** 是 SLE 神经系统最常见的症状，约占32%～70%。主要表现为偏头痛，其次是紧张性 头痛。偏头痛可以是有先兆的偏头痛，也可以无先兆，且可以在SLE 诊断之前单独出现。

**2.** **癫痫** 是另一常见的症状，约占17%～37%。发作形式可以有全身强直-阵挛发作、单纯部分 性发作、复杂部分性发作、癫痫持续状态、反射性癫痫、精神运动性发作等。约5%～10%的患者以癫 痫为SLE 的首发症状，因此常被误诊为原发性癫痫。癫痫发作可以出现在疾病的早期，但最常见于 SLE 的晚期，患者应用抗癫痫药物后效果很好。

**3.** **脑血管病** 也是SLE 常见的神经症状，约占3%～15%,包括脑梗死、脑出血和蛛网膜下腔出 血，病变可累及大脑、小脑和脑干。原因可以是脑血管本身病变，也可以是来源于心脏附壁血栓的脱



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症 **481**

落造成脑栓塞。除此之外，SLE 并发的高血压、尿毒症本身也可以引起脑血管病。

**4.** **认知障碍及精神症状** 是常见的临床表现，主要表现为记忆力减退，可以恢复，也可以复发。 严重者可表现为胡言乱语、意识模糊、躁动不安、幻觉、痴呆、抑郁等。

**5.** **无菌性脑膜炎** 包括急、慢性脑膜炎，常常出现在SLE 早期，可以是首发症状，易于复发。表 现为头痛、呕吐、颈项强直等。查体有脑膜刺激征。

**6.** **运动障碍** 主要是狼疮性舞蹈病，偶可见到帕金森综合征。舞蹈病可出现在疾病的任何时 期，但在急性发作期多见。30岁以下青年女性多见，多为一过性，少数持续数年。可以是单侧舞蹈， 也可以是双侧，复发率大约25%。

**7.** **脊髓病** 可以是SLE 最初的临床表现，也可发生在疾病不同时期，常是急性或亚急性发病，胸 髓受累居多，表现为双下肢无力，甚至完全性截瘫，受损平面以下各种感觉减退和消失、大小便功能障 碍等。

**8.** **脑神经病变** 主要为视神经受累，也可累及面神经、三叉神经及后组脑神经。在病变侵及大 脑、脑干时，也可同时累及脑神经。

**9.** **脊神经病变** 较少见，主要是非对称性神经炎。最常见的症状是感觉异常，可有手套-袜套状 痛觉减退，其次是感觉性共济失调。也可以累及神经根，表现为急、慢性炎症性脱髓鞘性多发性周围 神经病，少数报道也可出现单神经病、多发性神经病、弥漫性神经病等。

**【辅助检查】**

**1.** **血清免疫学** 首先免疫方面检查符合 SLE 的诊断，血清中一些抗体与临床表现有一定的关 系，例如抗淋巴细胞抗体与认知障碍有关，抗核蛋白P 抗体与神经症有关，抗心磷脂抗体与脑梗死、舞 蹈病和脊髓炎有关。

**2.** **脑脊液** 35%的患者压力升高， 一般为轻度升高，但也有高达400mmH₂O 以上者；74%的患者 有蛋白升高，多在0.51～2.92g/L;18% 的患者可伴有白细胞轻度升高，每微升几个到几十个，以淋巴 细胞升高为主；糖和氯化物多正常，个别报道糖降低。此外还可查到抗神经元或淋巴细胞的IgG 抗 体，半数患者出现寡克隆带。 CSF 中 C4 补体和糖的含量降低常提示活动性狼疮性脑病。

**3.** **影像学** SLE 脑病的 CT、MRI表现多样，主要有以下几种：①脱髓鞘样改变：CT 表现为片状低 密度灶，以脑白质为主，MRI 示大脑、小脑半球的深部白质、基底核或脑干区长T₁、长T₂ 信号，病灶多 发，呈条状、斑片状，无周围水肿和占位效应；②大片脑梗死：单发或多发；③腔隙性脑梗死；④脑出血； ⑤ 脑炎性改变：MRI示脑实质内片状长T₁、长T₂ 信号，邻近脑回肿胀；⑥脑萎缩：可单独出现，亦可同 时伴有梗死灶。虽然 MRI 的表现没有特征性，但在发病24小时内有典型的长T₁、长 T₂ 信号，应用激 素后迅速消退均提示SLE 脑病的存在。

**4.** **脑电图** 目前并没有特异性脑电图提示SLE脑病，但是脑电图的异常可反映发病早期的脑功 能异常，对早期诊断、疗效观察以及判断预后有一定的意义。①轻度异常：主要表现为α波，较多散在 或短至中程 H 波节律活动，以额、中央、颞区多见。②中度异常：主要表现为基本频率减慢，以H 波及 D 波活动为背景，少量α波，呈长程阵发性、持续性、弥漫性出现。③重度异常：弥漫性非节律性δ波 或θ波发放。弥漫性损害，EEG 多表现轻度异常，此类病变与自身抗体免疫损伤有关，激素治疗效果 较好。局限性损害者，EEG 多表现中重度异常。

5. 肌电图 累及周围神经患者可出现神经传导速度减慢，个别显示轴索损害的改变。

**【诊断与鉴别诊断】**

根据典型的SLE 表现且伴有神经、精神症状，不难诊断，但如果SLE 本身症状不典型，特别是神 经、精神症状出现在SLE 之前者容易误诊。 SLE 的诊断目前仍采用美国风湿协会(American college of rheumatology,ACR)1982年的诊断标准。根据青、中年女性起病，伴有皮肤损害、关节疼痛、低热、乏力 等症状，伴有神经、精神症状、血沉快、白细胞和血小板降低、蛋白尿或管型尿、抗核抗体阳性等诊断可 以确立。同时脑脊液检查白细胞和蛋白轻度增高、抗核抗体阳性、C4 降低，大剂量皮质激素治疗好转



482 第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

有助于诊断。鉴别诊断需除外有明显的动脉硬化及其他危险因素所致的脑梗死、脑出血及蛛网膜下 腔出血。还需要除外多发性硬化，因为该病也常见于中、青年女性，临床亦表现为缓解复发的特点，通 过影像学难以鉴别，主要通过CSF 及血清免疫学等检查辅助诊断。

**【治疗及预后】**

**1.** **一般治疗** 应尽早诊断、尽早治疗。本病是一种慢性疾病，需要长期随访和咨询，不断调整治 疗方案。目前没有很好的根治方法，应向患者讲清楚要树立与疾病长期斗争的信念。尽量避免一些 诱发因素，例如尽量避免紫外线照射，避免感染、精神刺激，注意休息，妊娠和生育也会加重病情。慎 用普鲁卡因胺、肼屈嗪等药物，这些药物可能加重SLE。 尤其应注意尽量避免应用肾毒性药物。

**2.** **神经科治疗** 主要是对症治疗，例如癫痫可应用抗癫痫药物，高凝状态可应用抗血小板聚集 及改善循环药物，周围神经病可用皮质类固醇激素和 B 族维生素，舞蹈病可用氟哌啶醇治疗，颅内压 增高可使用降低颅内压药物等。无菌性脑膜炎可以用激素治疗。近来研究发现β-七叶皂苷钠有激 素样作用，既可以抗脑水肿又可发挥免疫调节作用，对SLE 应该较为合适，但是该药易出现静脉炎，患 者注射部位易出现疼痛。

**3.** **SLE** **治疗** SLE 主要治疗方法是肾上腺糖皮质激素或免疫抑制治疗或两者合用。目前激素 应用方法比较普遍的是甲泼尼龙冲击治疗，然后给予地塞米松或泼尼松治疗。其他免疫抑制剂治疗， 如环磷酰胺、硫唑嘌呤静脉注射，甲氨蝶呤鞘内注射等治疗。应注意激素和免疫抑制剂的不良反应和 继发感染。

本病预后不良，晚期出现多器官衰竭，特别是肾衰竭，也可以死于癫痫、大面积脑梗死以及药物不 良反应等。

**第四节** **甲状腺疾病神经系统并发症**

**一、甲状腺功能亢进的神经系统病变**

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)简称甲亢，是指由多种原因导致的甲状腺功能增强，甲状腺 激素分泌过多引起的多系统受累的高代谢症候群。受累的系统包括循环系统、消化系统、神经系统 等。甲亢神经系统损害的机制尚不清楚，可能是甲状腺激素大量释放，使神经细胞线粒体氧化过程加 速，消耗大量能量，导致细胞缺氧及能量不足所致。该病起病可急可缓，急性多见。可与甲亢危象并 存，多由服药不规则或停药诱发，也可独立存在。在甲亢或甲亢危象症状存在的基础上可出现发热伴 中枢神经损害和精神异常，包括以下四种：

1. 甲状腺毒性脑病 (thyrotoxic encephalopathy) 可有不同程度的意识障碍，大量错觉、幻 觉以及明显的精神运动性兴奋，患者可很快进入昏迷状态。还可表现为去皮质状态、癫痫发作、延髓 麻痹、锥体束受累、脊髓丘脑束受累、锥体外系受累等。精神异常可为兴奋状态，亦可为抑郁状态。脑 脊液示无色透明，细胞数多正常，可有压力增高及蛋白增高。脑电图示中、重度异常，以弥漫的高波幅 慢波为主。头颅CT 早期多示正常，也可在额颢区、半卵圆中心及基底核出现欠均匀低密度灶。头 MRI 可见相应部位长T₁、长 T₂ 异常信号。

**2.** **急性甲状腺毒性肌病** **(acute** **thyrotoxic** **myopathy** ) 较为罕见，表现为发展迅速的肌无 力，严重时可在数日内发生软瘫。常侵犯咽部肌肉而发生吞咽及发音障碍，甚至累及呼吸肌引起呼吸 麻痹。少数患者可侵犯眼肌及其他脑神经所支配的肌肉。肌腱反射常降低或消失，肌肉萎缩不明显， 括约肌功能保留，无感觉障碍。

**3.** **慢性甲状腺毒性肌病** **(chronic** **thyrotoxic** **myopathy**) 很常见，特别是中老年男性，儿童少 见。特点为进行性肌萎缩与肌力下降，而甲亢症状并不明显。易侵犯近端肌，伸肌较屈肌更易受累。 少数患者可同时侵犯肢体远端肌和面肌，但无单纯远端肌萎缩者。 一般肌萎缩与肌无力程度一致，但 也有肌力下降明显而萎缩不明显者，尤其是女性患者。本病常同时侵及双侧，少数可以单侧为主。肌



第二十三章 内科系统疾病的神经系统并发症

**483**

腱反射正常或亢进。少数患者萎缩肌肉可伴束颤。

**4.** **甲状腺毒性周期性瘫痪** 甲亢合并周期性瘫痪的概率为1.9%～6.2%,男性多见，发作特点 与家族性周期性瘫痪相同，即常在夜间或白天安静时突然发生肢体软瘫，主要累及近端肌，很少累及 躯干和头颈部。可伴有自主神经障碍，如心动过缓或过速、低血压、呕吐、烦渴、多汗、瘫痪及水肿等。 血钾降低，但补钾并不能改善肌力。

**二、** **甲状腺功能减退性神经病变**

甲状腺功能减退(hypothyroidism)性脑损害，主要表现为不同程度的神经精神症状。轻者记忆减 退、反应迟钝、精神抑郁、淡漠、轻度智能障碍等；重者步态不稳、共济失调、嗜睡、痴呆、精神错乱，甚至 出现甲减性昏迷而死亡。甲减如为先天性或发生在生后早期，可引起精神发育不良，智能缺陷。

甲减性脑神经病变可有嗅、味、视、听觉减退，真性眩晕，视物模糊、视野缺损、视神经萎缩。视力 改变一般认为由于甲减继发脑垂体肿大压迫视神经所致。此外也可有三叉神经痛及面神经麻痹。

甲减性脊神经病变较常见，表现为四肢远端感觉异常，如刺痛、麻木、烧灼感等。其中一半有感觉 症状，如震动觉、痛觉及触觉障碍；部分患者有手套-袜套样感觉障碍。

此外，甲减极易导致阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS), 进而引起头昏、嗜睡、认知功能受损。

本病经甲状腺素治疗后，大部分临床症状可很快消失，预后良好。

**三、桥本脑病**

桥本脑病(Hashimoto encephalopathy,HE)是一种与自身免疫性甲状腺疾病相关的脑病。以抗甲 状腺抗体增高为特征，而甲状腺功能可为正常、亢进或低下。本病病程呈复发-缓解或进展性，应用激 素后可有显著疗效，所以桥本脑病又被称为自身免疫性甲状腺炎相关的激素反应性脑病(steroid-re- sponsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis,SREAT)。

**【发病机制】**

目前HE 的发病机制尚不清楚，其发生与甲状腺功能水平无关，抗甲状腺抗体也不是导致脑病的 直接原因。多认为甲状腺炎和脑病都与免疫系统的过度激活有关，可能与以下因素相关：①自身免疫 反应介导微血管病变导致的脑内低灌注；②促甲状腺激素过度释放引起的毒性效应；③自身免疫性复 合物攻击髓磷脂碱基蛋白，触发脑血管性炎症而造成脑水肿；④甲状腺组织与神经组织有共同的抗原 决定簇，因此在病理状态下产生的自身抗体可同时对神经细胞或α-烯醇化酶(NAE) 产生免疫杀伤 作用。

**【病理】**

病理改变主要为脑实质内毛细血管周围、动静脉、脑膜血管周围特别是以静脉为中心的淋巴细胞 浸润及髓鞘和(或)轴突损害。

**【临床表现】**

本病多急性或亚急性起病，少数慢性起病，中年女性多见。根据发病类型可分为两类： 一类是以 局灶症状为主的卒中样发作型，为本病特异症状之一，病程呈复发-缓解形式，临床表现为锥体束症状 如偏瘫、四肢瘫，也可出现失语、失用、失读、小脑性共济失调、感觉障碍等；另一类持续进展型多为精 神症状，幻觉以幻听常见，兴奋症状如激越、易怒、不安等。亦可出现抑郁、淡漠、意志缺乏、认知功能 低下，也可有妄想、人格改变、行为异常等。

此外，意识障碍发生率较高，其程度可从轻度嗜睡到昏迷，意识内容改变以意识模糊多见。还有 锥体外系改变，可出现不随意运动、肌阵挛、震颤。少数出现斜视、眼阵挛、舞蹈病样运动、肌阵挛、上 腭震颤和眼睑痉挛。癫痫发作以全面性发作较多，多呈强直-阵挛性发作，也可呈复杂部分性癫痫发 作。还可伴有睡眠障碍、听觉过敏，偏头痛、神经痛性肌萎缩症以及脱髓鞘性周围神经病。

484 第二十三章内科系统疾病的神经系统并发症

**【诊断】**

抗甲状腺抗体检查对诊断非常重要。抗甲状腺过氧化物酶抗体(抗TPO 抗体)阳性，可高出正常 几倍或几百倍。抗甲状腺球蛋白抗体(抗TG 抗体)可以阳性也可以阴性。脑脊液可见蛋白正常或轻 度升高，但也有达300mg/dl 者。细胞数轻度增加。脑电图呈全面慢波，多与临床症状密切相关。亦 可出现三相波、棘波、棘慢波、突发性慢波。本病虽然可以全身性痉挛为多发症状，但在脑电上呈现癫 痫样改变者少，这可能为本病的特征之一。影像学大部分患者的 CT、MRI 无特异性改变，或 MRI 显示 非特异性的大脑皮质下白质区T₂WI、FLAIR 高信号，随着病情好转，白质区高信号可以恢复正常。 SPECT 显示脑部存在低血流信号，主要发生部位在额叶，其次是颞叶、顶叶、枕叶及小脑半球。

**【治疗】**

目前类固醇为首选治疗药物，给药后1~2天多数患者开始出现明显的效果。对于症状出现反复 者可重复用药。此外，其他免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤亦可应用。亦可试用免疫球蛋白治疗、 血浆交换治疗。极少数患者可自愈。如治疗合理、及时，本病预后良好。

(冯加纯)



**思** **考** **题**

1. 常见的与PNS 相关的抗神经组织抗体有哪些?临床意义如何?

2. 副肿瘤性脑脊髓炎的主要临床表现有哪些?

3.Lambert-Eaton肌无力综合征与重症肌无力如何鉴别?

4. 糖尿病性多发性神经病的临床表现及治疗原则是什么?

5. 糖尿病性自主神经病的主要表现有哪些?

6. 系统性红斑狼疮的神经系统并发症有哪些?

7. 甲状腺神经系统并发症及主要临床表现有哪些?



**参** **考** **文** **献**



[1]伍绍铮，曹仁贤.糖尿病周围神经病变发病机制研究进展.中国医药指南，2012,10:467-468. [2]牛奔，苏恒.糖尿病自主神经病变与周围神经损伤.实用糖尿病杂志，2012,5:7-8.

[3]潘晓丽，张楠楠，张红霞，等.糖尿病性周围神经病患者受累神经的分布特点.临床神经病学杂志，2011,24:

213-214.

[4] Callaghan BC,Cheng HT,Stables CL,et al. Diabetic neuropathy:clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol,2012,11:521-534.

[5] Titulaer MJ,Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome:from clinical characteristics to therapeutic strategies. Lancet Neurol,2011,10:1098- 1107.

[6] Grisold W,Giometto B,Vitaliani R,et al.Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis. Ther Adv Neurol Disord,2011,4:237-248.

[7] Dalmau J,Gleichman AJ,Hughes EG,et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis:case series and analysis of the elects of antibodies.Lancet Neurol,2008,7:1091- 1098.

[8] Ryan SA,Kennedy C,Harrington HJ. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis pres- enting as confusion,dysphasia,and myoclonus. Case Report Med,2012,2012:782127.

