1. 克-雅病的诊断标准

克-雅病是一种由朊病毒引起的人类和动物中枢神经系统的可传播性、退行性疾病。该病潜伏期长，病死率100%。包括散发型（85%）、遗传或家族型（10%-15%）、医源型和变异型（1%）。

大多数克-雅病病例呈散发型，无地理上的聚集性，在病人之间无明显传播现象，由于至今没有发现明确的发病原因，故称为散发型克-雅病。此类疾病的发病年龄在14-92岁之间，平均为65岁。发病率为1-2人、每百万人、每年，男女病人的比例与整个人口的性别比例一致，与社会经济状况无关。

病史与流行病学史如下： a) 具有进行性痴呆症状； b) 临床病程＜2 年； c) 常规检测排除其他疾病； d) 无明确医源性接触史。

临床表现如下：

1. 肌阵挛； b) 视觉障碍或小脑共济失调； c) 锥体/锥体外系功能异常； d) 无动性缄默。

**特征性的临床检查结果如下：**

a) 在病程中脑电图出现周期性三相波；

b) 头颅 MRI 成像可见壳核/尾状核异常高信号，或者弥散加权像显示对称性灰质“缎带 (ribbon) 征”。

特征性的实验室检测结果如下：

a) 脑脊液 14-3-3 蛋白检测为阳性；

b) 脑组织病理学检测显示具有典型/标准的神经病理学改变，即出现海绵状变性；

c) 脑组织免疫组织化学检测存在蛋白酶抗性 PrPSc的沉积；

d) 脑组织 Western 印迹法检测存在蛋白酶抗性 PrPSc

1. Prion diseaes(Review)

**研究背景**：本文作者对人类Prion diseases的了解是在一个UCSF’S的快速进行性痴呆临床研究项目中。他们评估了600多个患者，其中270多个患者被确诊为人类朊病毒病。

**Prion diseases 的种类**：散发型、基因型、获得型

在散发的Jakob-Creutzfeldt病中，PrPC向PrPSc的转化被认为是自发发生的(或可能通过PRNP的体细胞突变)。

在遗传朊病毒疾病中，人们认为朊病毒蛋白基因PRNP的突变使PrPC更容易改变构象(错误折叠)成为PrPSc。

在获得性形式中，PrPSc意外地传播给人，导致他们的内源性PrPC错误折叠

SCJD患者平均存活时间为6个月（中位数5个月），85%-90%病人活不过1年。发病年龄的峰值在55-75岁（中位数67岁），平均年龄64岁。

人朊病毒病的组织病理学改变包括神经细胞丢失、胶质增生、空泡形成(以前称为海绵状改变)和PrPSc沉积。

散发型SJCD症状：早期会有的行为异常（如话少、冷淡）、认知障碍（失语症、忽视和失用症）、视觉障碍和眼动功能障碍。

**诊断方式**：行为及认知异常检测：1.首发症状（家人发现）；2.早期症状；3.发生在病程中任意时期的行为及认知功能异常

**辅助测验**：CSF、EEG、MRI

EEG是对散发的JCD最早的诊断试验，三分之二病例显示出1赫兹至2赫兹的周期性尖峰波(通常为两相或三相)复合体。然而，这些异常通常在患者病情相当严重时才会出现，因此，通常需要进行系列检测

MRI，尤其是diffusion-weighted成像(DWI)和表观扩散系数(ADC)序列,显示限制扩散在皮质或深核灰质具有较高的诊断效用，敏感性为92%至96%,特异性为93%至94%,,大约97的准确率。并不是所有的SJCD都有MRI症状，比如MM2和VV2的一些亚型。

CSF biomarker（14-3-3蛋白升高）只能用于猜测疑似病例，不能作为一半筛选标准。而且这种方式是基于分子分类，这需要做大脑活检才能决定朊病毒的类型和细胞分类。

**散发型SJCD：**

种类：基于朊病毒基因PRNP129号密码子上的多态性和PrPsc蛋白分子的大小来决定亚分类：六种（MM1-2、MV1-2、VV1-2）其中MM1/MV1是最常见的类型（40%）其次是VV2（15%），再是MV2（8%）

诊断方式：EEG是对散发的JCD最早的诊断试验，三分之二病例显示出1赫兹至2赫兹的周期性尖峰波(通常为两相或三相)复合体。然而，这些异常通常在患者病情相当严重时才会出现，因此，通常需要进行系列检测

MRI，尤其是diffusion-weighted成像(DWI)和表观扩散系数(ADC)序列,显示限制扩散在皮质或深核灰质具有较高的诊断效用，敏感性为92%至96%,特异性为93%至94%,,大约97的准确率。并不是所有的SJCD都有MRI症状，比如MM2和VV2的一些亚型。但是，并不是多有的SJCD都有MRI上的改变，比如MM2和VV2所谓一些亚型。

CSF biomarker（14-3-3蛋白升高）CSF生物标记法，比如标记14-3-3，SS100β, neuron-specific enolase (NSE), and total tau (ttau)；这些蛋白并不是朊病毒特有的，测试也不能识别朊病毒，但许多人认为这些蛋白质是神经损伤的标志。只能用于猜测疑似病例，不能作为一半筛选标准。而且这种方式是基于分子分类，这需要做大脑活检才能决定朊病毒的类型和细胞分类。

**基因型Genetic prion diseases**

种类：familial Jakob-Creutzfeldt disease（家族型克-雅病） Gerstmann-Sträussler Scheinker syndrome,（GSS） fatal familial insomnia（致死性家族型失眠症）

病因：大多数基因型朊病毒病是由于朊病毒基因PRNP的突变

familial Jakob-Creutzfeldt disease（家族型克-雅病）：

最常见的基因型Prion diseases。 由20多种PRNP基因突变引起。最常见的是E200K基因的突变。病程很快，通常在30-55岁发病。

诊断：表现出的临床、MRI、神经病理性特征与SJCD难以区分；EEG，周期性尖波复合体往往出现较晚；CSF 14-3-3，NSE, t-tau，通常升高，在SJCD中较少见。

获得型Acquired prion diseases

Variant Jakob-Creutzfeldt Disease：从动物感染到人，主要是接触牛海绵脑病（bovine spongiform encephalopathy）

临床症状：以精神前驱症状（psychiatric prodrome）开始,认知功能障碍、感觉障碍、小脑功能障碍和不自主运动（如肌张力障碍、肌阵栾或舞蹈症）通常在精神前驱症状开始几个月后出现；相比SJCD，发病时间较早，均值在27岁（12-27），病程较长，均值在14.5个月。

诊断：EEG显示脑电图变慢，周期性的尖波复合体只在非常罕见的疾病晚期才有报道。CSF不敏感。MRI显示又丘脑参与，“pulvinar sign”，在T2加权像中，pulvinar比anterior putamen更亮,很可能在DWI上也一样。由于淋巴网参与，扁桃体活检也可用于诊断

**治疗方法**：目前没有

1. 对克-雅氏病的基本了解（百度百科、百度文库）

病理上以大脑海绵状变性、神经细胞脱落、星形胶质细胞增生为主要改变。广泛存在于世界各国。

症状体征：不论散发型或家庭型(5%的CJD为家庭型)，在年龄分布上相似，多发生在40岁以上，55～74岁患病最多，85岁以上也极少发病，75岁后发病率突然下降，原因不清。但从发病者中75%是75岁以上老人，仅25%发生在较年轻年龄组。

一般在脑症状出现前有几周至几个月的前驱症状，如疲劳感、纳差、睡眠欠佳、情绪抑郁、表情淡漠，有时有幻觉、妄想等。逐渐记忆缺损、视力模糊或减退。继之病情进行性恶化，表现为进行性痴呆，出现小脑、锥体及锥体外症候，常见明显的肌阵挛，肢体强直、无力、震颤和舞蹈样动作。构音障碍或失语，共济失调等。进一步恶化则呈昏迷状，各种肌阵挛及僵直消失。绝大部分病人于起病后1年内死亡，少数可存活2年或以上。

治疗：所有TNDs几乎均是不治之症，因CJD病毒不产生干扰素，也不受干扰素的作用和影响，任何免疫抑制剂或增强剂也对它不起作用，故目前尚无特异及有效治疗药物。今后根据基因、病机及防止Prpc转成Prpsc方面寻找治疗新方法。

病理病因：非常规慢病毒致病因子被认为是一种淀粉样蛋白原纤维(SAF)，构成此种原纤维特殊蛋白颗粒被称为朊病毒(PrP27-30)。这种慢病毒致病因子的性质既有病毒性传染发病特点，又有与常规病毒不同的理化特性和生物学特性。

理化特性表现为：①具有高度抗各种消毒灭活能力；②有抗高热80～100℃灭菌能力；③具有抗紫外线和其他各种射线作用能力；④常规电镜看不到病毒，只有用特殊理化方法可发现原纤维和蛋白颗粒。

其生物学特性为：①宿主间可传递的传染性，潜伏期可长达数年或数十年；②病理为变性改变，可见淀粉样斑块和胶质增生，但无炎性反应，亦无包涵体可见；③无复发缓解病程，持续进展直至死亡；④不产生干扰素，不受干扰素影响，孵育过程中不受任何免疫抑制或免疫增强的影响。

现在已知此慢病毒致病因子：①在高热132℃ 60min可灭活；②亦可在10%次氯酸钠溶液内浸泡1h以上或1N氢氧化钠内浸泡30min，反复3次即可灭活。

疾病诊断：临床诊断CJD时，应与Alzheimer病、皮质下动脉硬化性白质脑病(Binswager病)、多梗死痴呆、多灶性白质脑病、进行性核上性麻痹、橄榄脑桥小脑萎缩、脑囊虫、肌阵挛性癫痫等相鉴别。

检查方法：实验室检查：

1.血尿便常规、生化、肝肾功能均无异常所见。

2.脑脊液细胞和蛋白多数在正常范围，少数病例蛋白轻度升高。双向电泳可见异常蛋白，但体液免疫和细胞免疫均无阳性反应。利用免疫方法检测脑脊液中14-3-3脑蛋白，总敏感度为96%，其特异性为80%，值得注意的是对进行性痴呆，而近期无脑梗死的患者，其特异性可高达99%，提示14-3-3脑蛋白测定对CJD具有极高的诊断价值。

3.血清S100蛋白的诊断价值  血清S100蛋白浓度测定，对CJD诊断特异性达到81.1%，敏感性为77.8%。在肯定或很可能是CJD的患者中，血清S100蛋白浓度显著不同于其他疾病。

其他辅助检查：

1.脑电图检查  脑电图改变被认为是临床诊断CJD的重要根据，疾病的不同时期，脑电改变也不尽相同。在早期病例脑电图只表现为轻度异常或α波减少、慢波异常，仅为广泛存在的非特异性慢波，两侧半球可有若干差别，无特征性意义。病情发展中晚期则出现在低波幅慢活动背景上出现0.5～1s周期性棘波，尖波或三相波发放，构成CJD特征性脑电图所见；极期则呈现特异性的周期性同步放电(periodic synchronous discharge，PSD)。特别连续多次描记脑电特征性所见，对临床诊断有重要意义。

2.头颅影像学检查  通常在早期头颅CT无异常所见。病情进展快至中晚期可见脑沟变宽，脑室中度扩大，脑萎缩，MRI可见皮质萎缩明显白质无特殊所见，排除其他各种局灶性脑病，有助于临床诊断。

3.正电子脑扫描(PET)  可见颞叶代谢率降低或两半球不对称。

4.脑活检  特征性光镜和电镜所见对临床确诊具有重要意义。

并发症：病变损害皮质、底节、丘脑、小脑、脑干甚至脊髓前角等广泛中枢神经系统，由于精神、意识、智能障碍，导致可以出现各系统功能失调及障碍，如延髓麻痹可致进食困难、呛咳、肺部感染；脑干病变也可影响心血管功能；长期瘫痪卧床引致褥疮等。

预后：本病长期潜伏(数年至30年)短病程，即发病后进展快，持续性进展，多在数月至1年内死亡，少数亦在2年内死亡，极个别报告几年病程者，无特效疗法。预后极差。

发病机制:

1982年Prusiner提出CJD系由一种特殊的，具有感染性质的***蛋白质-朊蛋白***(Prion Protein，PrP)所引起，从而否定了多年前Gajdusek所倡导的非寻常慢病毒感染学说。

PrP系一种单基因编码的糖蛋白，由253个氨基酸组成(鼠为254个氨基酸组成)。位于人的第20号染色体短臂上，可译框架由一个外显子组成。在N的末端的附近由富有脯氨酸和甘氨酸的短肽5次反复。正常中枢神经细胞表面也存在朊蛋白，称此为PrPc。分子量为30～33KD，其空间构象主要为α-螺旋状结构，蛋白酶K可以溶解。而异常PrP被称作为PrPsc，PrPES或PrPCJD。与PrPc截然不同。分子量为27～30KD，其空间构象近40%为β层状折叠。PrPSC数次的集结，则形成直径为10～20nm，长度100～200nm的物质，这种物质可能就是早期发现的羊瘙痒病相关原纤维(scrapic-associated-fiber，SAF)和朊蛋白质粒(prion liposome)。它不能被蛋白酶K所消化。PrPSC大量沉积于脑内，能摧毁自身的中枢神经系统，造成大脑广泛的神经细胞凋亡、脱失，形成海绵状脑病。

PrPSC是怎样进入中枢神经系统，又是怎样从正常的PrPc转变为异常的PrPSC，其详细途径和机制仍在研究中。不过，不同类型的CJD，其发生机制也不尽相同；一般来说，医源性CJD为传递感染，即将被PrPSC污染的组织或器械，通过脑深部电极检查、颅脑手术、硬脑膜移植、以及反复接受从垂体提取的生长激素或性激素肌注等，经过长达数年至数十年的复制而发病。家族性CJD则为PrP基因突变，即自体PrPc自发的发生结构改变，从而产生大量PrPSC，导致中枢神经系统变性。而散发性CJD可能为体细胞突变的结果。

这种异常朊蛋白在体内沉积可受若干因素影响，而左右其发病及临床表现。曾有人提出PrPSC是通过“内源性神经毒”的作用，才使神经细胞大量凋亡和脱失。所谓“内源性神经毒”，包括兴奋性氨基酸、各种细胞因子、自由基和一氧化氮等。PrPSC可能刺激神经胶质细胞分泌诸多的细胞因子、一氧化氮和自由基。自由基增多反过来又可以破坏神经元的正常功能，而产生神经细胞凋亡。不过，在诸多的影响发病因素当中，起着主要、关键和直接作用的，莫过于基因的点突变和插入性突变。在散发性CJD中密码子129(ATG-GTG)。180(GTC-ATC)，210(GAG-AAG)，208(CGC-CAC)位点突变时，直接影响CJD的临床表现与经过。这些事实，可以通过PrP基因检测得到证实.

病理改变：

1.大体所见  其大体所见，取决于病程长短，CJD可早于发病后数周内死亡，还可以迟至发病后数年或更长时间死亡。通常于病后10个月内死亡。病程短者目视基本正常。病程长者，脑重减轻。有人报告一病程9年的CJD，剖检时脑重仅575g。此时，脑沟变宽，脑回变窄。割面除进一步证明脑皮质、底节萎缩外，脑室呈对称性扩大。脑干、小脑、脊髓外观基本正常。CJD脑萎缩特点是对称性大脑萎缩。极严重病例可有纹状体、丘脑萎缩，大脑白质通常目视正常。

2.镜下主要改变

(1)海绵状变性：主要位于大脑灰质，严重者纹状体、脑干以及小脑分子层也可出现。大脑灰质深层呈多数小空泡，圆形、椭圆性、不规则形等，有的互相融合。小者直径仅1～2μm，大者可达50μm，早期仅见于大脑灰质深层，严重者可延及大脑灰质全层。这种小空泡往往位于神经细胞或胶质细胞周围，很少位于神经细胞内。海绵状变性多与神经细胞脱失、星形胶质细胞增生并存。急性发病、进展迅速者海绵状变性较慢性发病和进展缓慢者为重。

(2)神经细胞脱失：大脑灰质神经细胞呈弥散性脱失，以第3层和第5层最为明显，枕叶尤为突出。丘脑背内侧核、前核、外侧核细胞脱失也相当严重。尾状核、壳核、带状核改变程度与丘脑内侧核相似。苍白球、丘脑下核、乳头体改变轻微。海马Sommer区不受侵犯。多数CJD小脑有改变，其中，颗粒层细胞脱失程度重于Purkinje细胞。小脑诸核细胞正常，偶可见齿状核轻微改变。病程长者Purkinje细胞可有鱼雷样结构形成。脑干除桥核外均正常。红核、黑质、网状核及脑神经核正常。前角细胞可呈现单纯性萎缩，染色质溶解或凝集，而前角细胞脱失并不明显。病程越长神经细胞脱失也越重。反之，在迅速死亡或仅仅是脑活检的症例，很难判定是否有神经细胞脱失，特别是在海绵状变性不明显的标本中，尤为困难。

(3)胶质细胞增生：不论是急性经过或慢性进行性的症例，胶质细胞增生均十分突出，以星形胶质细胞为主，病程长经过缓慢者尤为突出。但其增生程度并非与神经细胞脱失相平行，有时尚可见到肥饱细胞和胞浆不规则的星形胶质细胞。通常看不到小胶质细胞增生、胶质结节和神经细胞被吞噬现象。

(4)白质改变：在慢性经过和病程较长的CJD，往往能看到大脑白质、海马缴、穹窿和视神经改变轻微。脊髓后根节、周围神经和自主神经均正常。

(5)淀粉样斑块：主要存在于小脑分子层，其次是齿状核、顶叶、海马、杏仁核、Coll核、三叉神经脊核和脊髓后角。淀粉样斑块中心部由无结构或颗粒状、大小不等、被PAS着染的物质组成。刚果红亦可着染。CJD病程短于6个月者，不能看到这种斑块，长于15个月的散发性CJD及家族性CJD脑内可以见到淀粉斑块。

3.电镜所见  突出改变是神经细胞突起的终末端及突触膜隙不清，突触小泡明显减少。CJD的典型所见为界膜状空泡变性(membrane bound vacuole)。神经细胞胞浆内染色体减少或消失，脂褐素堆积，髓鞘变薄、轴浆空化。星形胶质细胞增生，其胞浆内可见大量的次级溶酶体，偶可见到Rosenthal纤维。淀粉样斑块由7～10nm大小、放射状物质组成。混有10～100nm大小的浓染的颗粒。偶可见坏变的神经细胞突起和星形胶质细胞突起散在于此斑块内。

4.免疫组织化学  免疫组织化学染色，应用于朊蛋白感染疾病的诊断，无疑是一很大的贡献。以PrP抗血清为第一抗体，发现与证实PrP在中枢神经系统的存在与分布，并以此阳性结果区别于其他原因所引起的