

综述与译文

心脏移植的神经系统合并症

本文报导1968年1月到1975年6月斯坦福医疗中心, 83例心脏移植患者的神经并发症。心脏病因有心肌病, 风湿性心脏病, 动脉硬化性心脏病。28例到1975年6月还活着。45例(54%)有一种、13例(16%)有一种以上的神经系统合并症。17例(20%)因神经系统合并症而死亡。

1. 手术发病率

手术后立刻有10例病人出现神经机能改变。其中4例出现反复局部运动性抽搐发作, 手术后4到36小时发生。每一例在抽搐的同侧伴有偏侧不全瘫。抽搐发作及无力最后都消失, 前者在48小时内, 后者有时可达2周。两例解剖见对侧脑皮质缺血性梗塞。

术后心搏停止所致的严重乏氧性脑损伤仅发生1例。另外1例呈一过性加重, 此例过去就有脑血管闭塞性偏侧不全瘫。

可逆性皮质性脑综合征表现失定向力、嗜睡、易激惹3例。其中1例并出现两侧小脑共济失调。神经病理学检查可见脑内血管严重、广泛的动脉硬化以及缺血性神经元性改变。

局部梗塞可能: 来自移植心脏房室的气栓, 术中不适当的脑灌注, 特殊物质的栓塞。脑机能弥漫性变化, 可为一过性平均心肺侧路压力下降引起的脑缺血。看到心肺侧路压力小于50毫米汞柱与继发性神经系统合并症之间有明显的关系。建议应该保持平均侧路压力在70毫米汞柱以上, 尤其是脑动脉硬化症的病人。

2. 感 染

霉菌感染 9例发生中枢神经系统霉菌感染, 其中8例有颅外疾病的根据。有一半以上的病人, 分离出曲霉菌, 看来其对心脏移植接受者有特殊的亲和性。脑受累被认为由肺部经血源转移所致。5例均为多发性脓肿。两例因霉菌性动脉瘤破裂到蛛膜下腔或脑实质。两例发生毛霉菌感染。其中一例经双性霉素治疗、霉菌感染治愈。另1例在死后确诊。隐球菌脑膜炎一例。常引起深部感染的念珠菌仅致脑膜炎一例。

病毒感染 8例发生中枢神经系统病毒感染。病毒性脑炎的诊断有三条: (1)有弥漫性脑病的临床表现; (2)由脑或脑脊髓液中分离出病毒, 或特异病毒抗体滴定增高4倍; (3)病理上可见小神经胶质细胞结节形成有核包涵体。一例巨细胞病毒脑炎与其他已经发表的报告相同, 系根据间接证据。有全身性巨细胞病毒、死后剖检脑的小神经胶质细胞结节以及脉络膜视网膜包涵体。作者所知, 此病毒尚未能从脑或脑脊液中分离出来过。单纯性疱疹病毒脑炎3例; 皆出现行为及精神异常, 呈进行性。无抽搐发作。神经学检查未见定位体征。脑脊液检查, 淋巴球增多, 蛋白增加。病理学所见与巨细胞病毒性脑炎相似。二例带状疱疹病毒脑病。一例自脑脊液中分离出病毒, 一例恢复、而有后遗症。

原虫感染 1例出现中枢神经系统弓形体病。脑检查, 可见播散性弓形假体性囊以及小神经胶质细胞结节形成。由于中枢神经

系统弓形体感染可用乙氨嘧啶和磺胺嘧啶治疗,故对这种可能性必须提高警惕。Sabin-Feldman染色试验及间接荧光素抗体检查所获的结果,可做出推定性诊断。

细菌感染 有两例发生中枢神经系细菌感染,以特有的脑膜炎体征(头痛颈硬、畏光)发病。脑脊液检查,多形核细胞增多,糖正常或稍低。两例的病原体皆为单核细胞增多性李司忒氏菌, (*Listeria monocytogenes*),由脑脊液很快培养出来。1例因脑局部病变引起一过性左侧不全瘫及左侧忽视,出现左侧局部性抽搐发作。脑电图上,一侧假性周期性癫痫形放电。脑扫描,右顶区吸收增加。脑血管造影正常。两例经静脉用青霉素治疗都获得成功,无神经系统障碍的后遗。

3. 脑血管病

脑血管病散发于心脏移植后22—70天。

3例出现急性局灶性神经受累,很快发生颞叶疝的临床体征。其中两例为脑内出血(1例为高血压病。另1例凝血酶原时间较正常短10%)。第3例是左侧颈内动脉闭塞,合并左侧大脑半球广泛梗塞。剖析可见左心房附壁血栓。

两例发生一过性脑缺血发作。1例为反复发作的右侧面部无力及持续1个半到两个小时的言语不畅。这些改变出现于急性心脏排斥时,消失于肝素化及增加免疫抑制以后。第2例心脏移植两年半以后,因心房心室传导障碍而出现反复晕眩发作,当心脏起搏器安放后,发作则消失。

4. 代谢性脑病

7例出现代谢性脑病,其特征为高级智能迟钝,意识低下。两例因肺炎引起肝功能衰竭,1例因急性肾小球坏死出现肾功能衰竭。其余4例为多脏器衰竭,常合并败血症。

实际上同样的临床综合征发生于另外4

个病人,这些病人都有明显之代谢障碍,仅在死后才被发现有霉菌感染。

5. 椎骨骨折

因长期应用皮质类固醇出现的骨质疏松,见于生存6个月以上的大部份病人。有8例在术后一年半到3年发生了椎骨压迫性骨折。神经检查无何特殊。放射检查显示多发性压缩性骨折,以下胸椎和上腰椎受累最常见。

6. 急性精神病

有7例出现急性精神病发作,其表现为奇怪行为,妄想、幻觉。全部病例症状是可逆的,在4—30天内逐渐恢复。精神病发作出现在移植后头两个月,多出现在头30天。

7例中的6例在术前行为异常(4例有慢性人格异常;两例术前的精神错乱,术后恢复)。这种急性精神病可能的因素有:病前人格,环境紧张及用药。

类似的临床表现出现于4例后来证实为中枢神经系统感染的病人。这些精神异常与上述的精神异常的不同是:症状发生较晚,常在术后一个月后出现;术前无人格异常;一定伴有精神错乱及失定向。虽然有这样的区别,但二者的鉴别仍难。

7. 新生物

Schmeck等5,000例肾脏移植及170例心脏同种移植,有22例发生了淋巴瘤,常为网织细胞肉瘤,11例主要累及脑。本文1例发生小脑网织细胞肉瘤,在作出诊断前因小脑扁桃疝而死亡;另1例出现播散性淋巴瘤组织瘤,但未累及神经系统。

目前,受同种心脏移植的绝大多数病人,其心脏功能得到了明显的,惊人的改善,同时,排斥现象正在受着较成功的控制。所以越来越多的问题集中到与免疫抑制有关的合

并症来了。这些合并症决定了病人生存的长短和好坏，且常常是损害神经系统。

心脏移植的神经学表现与肾脏移植的神经学表现是相似的。可是，与肾脏病后期病人不同之处是，接受心脏同种移植的病人常常没有明显之高血压，同时在移植前亦无长时间的特殊代谢异常。因此，本文所遇到的神经学改变，是直接关系到外科方法，心脏排斥或免疫抑制等问题。

感染是引起神经学改变的最常见的原因，有多种病原体，但它们常常是低致病性的。除毛霉菌病外，脑受累是全身感染的一部分。中枢神经系统感染与发生急性排斥的次数有关。发生于三次同种移植排斥后的神经改变多半是感染所致；而无心脏排斥或仅有一次急性发作，倾向于非感染性原因。好像是由于急性排斥频频发作，迫使免疫抑制药物的应用增加，从而使广泛感染发生的可能增加。

到目前为止，作者尚未遇到桥脑中心性髓鞘溶解或进行性多灶性白质脑病的病人，这两种情况可见于肾脏移植。本组未出现进行性多灶性白质脑病的道理可能是，心脏移植病人的存活时间，到目前为止尚较病毒所致疾病的时间为短的缘故。

能充分制止移植排斥的免疫抑制常发生三大副作用。1)病人易受普遍存在的低致病性病原体感染。2)宿主对于感染物的反应发生改变。3)新生物的重现。

淋巴网织系统的抗原摄入量发生缺欠。同时，由于淋巴球被选择性杀死以及脾脏和淋巴节的发生中心的数目减少和骨髓受抑，则抗体形成下降。硫唑嘌呤和皮质固醇抑制炎症反应并相反地影响到迟发过敏性。类固醇及抗淋巴球球蛋白使干扰素的产生降低。如果白血球明显减少，则病人对感染的斗争能力更差。最后，只有大量应用抗菌素才能除掉较常见的细菌性病原体。

宿主对感染物的反应性改变，可通过推定有病毒性脑炎的受移植的一些病人的临床和神经病理学改变来说明之。这些病人没有

散发或急性流行性脑炎的典型症状或体征。而是以慢性精神状态的恶化来代替。病理无炎症血管周围浸润，神经吞噬现象不明显，坏死不多见。主要是在灰质内神经胶质细胞结节形成。

缺陷性免疫学应答的第三个结果是新生物出现的危险性增加。目前，最引人注意的说法是，肿瘤的发生与“免疫学监视系统”受抑制有关。

心脏移植接受者的神经改变的诊断问题，常常是非常困难的。依作者经验，术后立刻出现伴有或不伴有神经改变的反复局部抽搐发作，其最可能的原因是局部脑梗塞。术后一过性谵妄及精神错乱，可能与一过性广泛的脑缺血有关，而不大可能是感染。急性或恶急性背痛，即使没有外伤，亦可能为一个或几个椎体的压缩性骨折。最后，出现眼肌瘫痪，眶周围炎以及眼、鼻周围麻木，则提示有毛霉菌病可能。

最大的难题是对术后立刻出现轻度和暧昧的精神症状的评价问题。作者的病例中，诊断常常出现的错误是将感染所致精神障碍误认为“代谢性脑病”或“监获单位精神病”。对每一个有神经症状的病人，不论其症状是何等的暧昧和非特异性，不论其是否合并有代谢障碍，作者强调都要怀疑其隐藏着一个感染，即使没有发热亦不能除外感染的可能性。

对正确诊断有帮助的几个问题是：肺及全身感染发生在神经症状出现时；可疑有中枢神经系统病毒或霉菌感染时，应该进行详细的眼底检查；改进了的血清学技术在早期即能正确的诊断出隐球菌感染；Sabin-Feldman染色试验对于弓形体应为一常规检查。

一般来说，脑电图的诊断价值有限。脑电图对于反复局部抽搐发作病人，确定其癫痫病灶部位是有帮助的。对于急性破坏性病灶如脑内出血，脑电图亦能正确地指出异常的部位。

电子计算机断层脑扫描可大大地增进诊

断的准确性，尤其是在器质性脑病和代谢性脑病的鉴别上。

有效的治疗不多，但不能认为无政府主义的治疗是可取的。细菌性脑膜炎，用适当的抗菌素应该出现反应，即使由不明病原体所致者，亦应有反应。毛霉菌病如果发现的

早，可用彻底清创术合并二性霉素治疗。乙氨嘧啶和磺胺嘧啶治疗弓形体有效。放射治疗可使脑网织细胞肉瘤的病情得到缓解。

〔Hotson G R 等; Brain 99:673,1976
(英文)陈谅节译 李文中校〕

血卟啉病的神经系统表现

遗传性肝性血卟啉病，即急性间歇性血卟啉病(AIP)、混合型血卟啉病(PV)和遗传性粪卟啉病(HC)。近30年关于卟啉的合成和控制的机制有了更多的了解。但对肝性血卟啉病特征的神经系统表现的机理却还不清楚。本文即是综述到目前为止有关这方面的临床、病理和生化方面的资料。

临床和病理

简言之。所有三型血卟啉病的急性发作都是下列症状和体征的不同程度的种种组合，以出现的多寡为序，为：腰疼、便秘、呕吐、膀胱症状、心动过速、高血压、感觉异常以及晚期的无力、伴以上升性瘫痪（可进展至四肢瘫痪和呼吸衰竭）。这些临床表现是因植物神经、延髓和周围神经受累之故。而诸如癔症、抑郁和精神病等精神症状则可能和大脑功能紊乱有关；伴有低血钠的电解质紊乱、抗利尿激素分泌不当则可能与下丘脑被累及有关。

病理改变主要在周围神经系统，周围神经（包括植物神经）组织的脱髓鞘和轴突变性皆有报导。在某些病例，大脑皮层和小脑也有脱髓鞘病变，但不像周围神经损害的那样广泛和严重。Gibson和Goldberg发现最常见的显著的变化是脊髓前角细胞的色素溶解伴以巨大空泡形成。也有发现侧角内脏运动细胞、延髓神经核和迷走神经背核有色素溶解。视上核和室旁核的神经分泌细胞减少伴有轻度星形细胞增生和空泡形成，这些改变

可能和抗利尿激素分泌不当有关。

基于所发现的病理改变侧重不同，有人认为原发病理改变是周围神经的脱髓鞘，也有认为是轴突的损害。也有认为神经细胞内的生化紊乱是原发损害。

生化遗传和基础缺欠

三型肝性血卟啉病皆是先天性卟啉代谢的错误，呈常染色体显性遗传。

血红素的生物合成途径是由琥珀酰辅酶A和甘氨酸主要经8个酶步骤而成。

第一： δ 氨基- γ 酮戊酸(ALA)合成酶催化琥珀酰辅酶A和甘氨酸缩合形成ALA。已有不少的研究，指出此ALA合成酶在三型遗传性肝性血卟啉病中皆增高。此酶位于线粒体内。

第二：在ALA脱水酶影响下将两个分子的ALA缩合形成尿胆元(PBG)。细胞液中富含此酶。

第三：4个分子的PBG形成聚吡咯。但PBG能自发环化形成对称型尿卟啉元Ⅰ。此反应由属细胞浆酶的尿卟啉元Ⅰ合成酶所催化。但在正常情况下以及肝性血卟啉病时并无尿卟啉元Ⅰ形成，因为紧跟着有第四步的过程出现。尿卟啉元Ⅰ合成酶和第一步中ALA合成酶是AIP基础缺欠的关键酶。

第四：在尿卟啉元Ⅲ合成辅酶催化下，聚吡咯环化形成不对称的尿卟啉元Ⅲ，此为生物功能形态。

第五：在尿卟啉元脱羧酶参与下，8-羧