

Mc  
Graw  
Hill  
Education

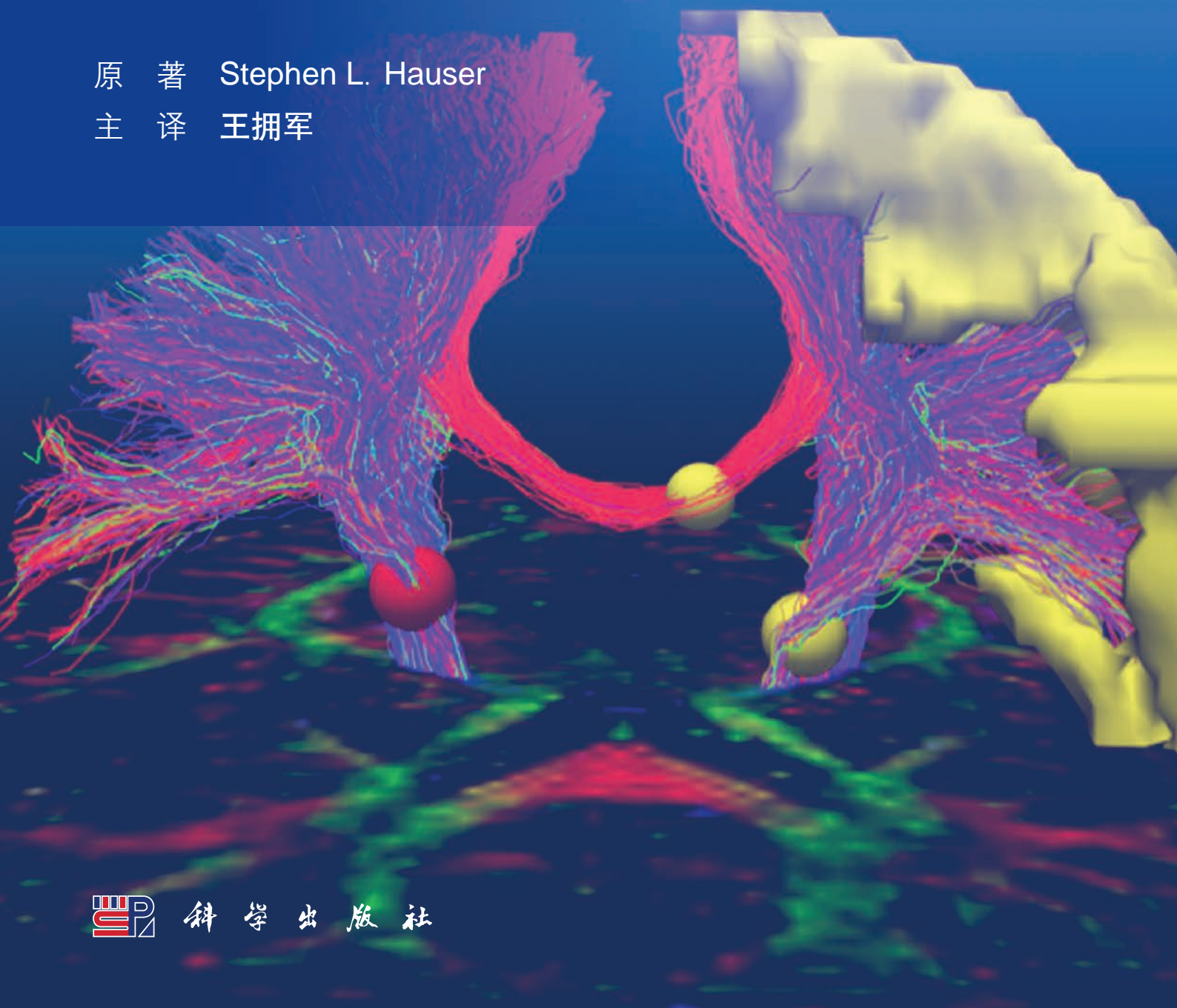
中文翻译版  
原书第3版

# 哈里森神经内科学

Harrison's Neurology in Clinical Medicine

原著 Stephen L. Hauser

主译 王拥军



科学出版社

中文翻译版

# 哈里森神经内科学

**Harrison's Neurology in Clinical Medicine**

原书第3版

原 著 Stephen L. Hauser

主 译 王拥军

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2017-7675

## 内 容 简 介

本书为世界级神经内科学经典专著,由著名神经内科专家王拥军教授领衔翻译,多名神经内科专家共同参与,全书包括6部分58个章节,分别阐述了神经病学概论,神经疾病的临床表现,神经系统疾病,慢性疲劳综合征,精神障碍,酒精和药物依赖。

本书是神经内科专业医生、科研人员、医学院校研究生的必备参考书,还适合开展内科系统的医学继续教育工作。

### 图书在版编目(CIP)数据

哈里森神经内科学:原书第3版/(美)斯蒂芬·豪瑟(Stephen L. Hauser)著;王拥军主译.—北京:科学出版社,2018.4

书名原文:Harrison's Neurology in Clinical Medicine

ISBN 978-7-03-055996-8

I. ①哈… II. ①斯… ②王… III. ①神经系统疾病—诊疗 IV. ①R741

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第312614号

责任编辑:路 弘 / 责任校对:韩 杨

责任印制:肖 兴 / 封面设计:龙 岩

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

Stephen L. Hauser  
Harrison's Neurology in Clinical Medicine  
ISBN 978-0-07-181500-0  
Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education and Medical and Health Branch of Science Press. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Translation Copyright © 2017 by McGraw-Hill Education and Medical and Health Branch of Science Press.

版权所有。未经出版人事先书面许可,对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播,包括但不限于复印、录制、录音,或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司和中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内(不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾)销售。

版权© 2017 由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司与中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill Education 公司防伪标签,无标签者不得销售。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2017-7675

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市春园印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2018年4月第一版 开本:889×1194 1/16

2018年4月第一次印刷 印张:45

字数:1 355 000

定价:198.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

3rd Edition



**HARRISON'S™**

**NEUROLOGY  
IN CLINICAL  
MEDICINE**

**EDITOR**

**Stephen L. Hauser, MD**

Robert A. Fishman Distinguished  
Professor and Chairman, Department of Neurology,  
University of California, San Francisco, San Francisco, California

**ASSOCIATE EDITOR**

**S. Andrew Josephson, MD**

Associate Professor of Clinical Neurology  
C. Castro-Franceschi and G. Mitchell Endowed Neurohospitalist Chair  
Vice-Chairman, Parnassus Programs  
University of California, San Francisco, San Francisco, California



**Medical**

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City  
Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

## CONTRIBUTORS

### 原著者

**Anthony A. Amato, MD**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Michael J. Aminoff, MD, DSc**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California

**Richard J. Barohn, MD**

Chairman, Department of Neurology; Gertrude and Dewey Ziegler Professor of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

**Robert C. Basner, MD**

Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Appendix]

**M. Flint Beal, MD**

Chairman of Neurology and Neuroscience; Neurologist-in-Chief, New York Presbyterian Hospital; Weill Cornell Medical College, New York, New York

**Gijs Bleijenberg, PhD**

Professor; Head, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands

**Steven M. Bromley, MD**

Clinical Assistant Professor of Neurology, Department of Medicine, New Jersey School of Medicine and Dentistry—Robert Wood Johnson Medical School, Camden, New Jersey

**Cynthia D. Brown, MD**

Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Review and Self-Assessment]

**Robert H. Brown, Jr., MD, PhD**

Chairman, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts

**Charles A. Czeisler, MD, PhD, FRCP**

Baldino Professor of Sleep Medicine; Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Marinos C. Dalakas, MD, FAAN**

Professor of Neurology, Department of Pathophysiology, National University of Athens Medical School, Athens, Greece

**Josep Dalmau, MD, PhD**

ICREA Research Professor, Institute for Biomedical Investigations, August Pi i Sunyer (IDIBAPS)/Hospital Clinic, Department of Neurology, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor of Neurology University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

**Robert B. Daroff, MD**

Professor and Chair Emeritus, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; University Hospitals—Case Medical Center, Cleveland, Ohio

**Lisa M. DeAngelis, MD**

Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

**Richard A. Deyo, MD, MPH**

Kaiser Permanente Professor of Evidence-Based Family Medicine, Department of Family Medicine, Department of Medicine, Department of Public Health and Preventive Medicine, Center for Research in Occupational and Environmental Toxicology, Oregon Health and Science University; Clinical Investigator, Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon

**William P. Dillon, MD**

Elizabeth Guillaumin Professor of Radiology, Neurology and Neurosurgery; Executive Vice-Chair, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Richard L. Doty, PhD**

Professor, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery; Director, Smell and Taste Center, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

**Daniel B. Drachman, MD**

Professor of Neurology and Neuroscience, W. W. Smith Charitable Trust Professor of Neuroimmunology, Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland

**Andrew J. Einstein, MD, PhD**

Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Appendix]

**Joey D. English, MD**

Assistant Clinical Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**John W. Engstrom, MD**

Betty Anker Fife Distinguished Professor of Neurology; Neurology Residency Program Director; Clinical Chief of Service, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Anthony S. Fauci, MD, DSc (Hon), DM&S (Hon), DHL (Hon), DPS (Hon), DLM (Hon), DMS (Hon)**

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Howard L. Fields, MD, PhD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Roy Freeman, MBChB**

Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**Andre Furtado, MD**

Associate Specialist at the Department of Radiology, Neuroradiology Section, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Nicholas B. Galifianakis, MD, MPH**

Assistant Clinical Professor, Surgical Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Michael Geschwind, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

**Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc, FRACP FRCP**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, California; Honorary Consultant Neurologist, Hospital for Sick Children, London, United Kingdom

**Douglas S. Goodin, MD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California

**Maria Luisa Gorno-Tempini, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM**

Associate Professor of Neurology  
University of Virginia, Charlottesville, Virginia

**Stephen L. Hauser, MD**

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Anna R. Hemnes, MD**

Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Review and Self-Assessment]

**J. Claude Hemphill, III, MD, MAS**

Professor of Clinical Neurology and Neurological Surgery, Department of Neurology, University of California, San Francisco; Director of Neurocritical Care, San Francisco General Hospital, San Francisco, California

**Charles W. Hoge, MD**

Senior Scientist and Staff Psychiatrist, Center for Psychiatry and Neuroscience, Walter Reed Army Institute of Research and Water Reed Army Medical Center, Silver Spring, Maryland

**Jonathan C. Horton, MD, PhD**

William F. Hoyt Professor of Neuro-ophthalmology, Professor of Ophthalmology, Neurology and Physiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California

**J. Larry Jameson, MD, PhD**

Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice President of the University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

**S. Claiborne Johnston, MD, PhD**

Professor of Neurology and Epidemiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California

**S. Andrew Josephson, MD**

Associate Professor, Department of Neurology; Director, Neurohospitalist Program, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Gail Kang, MD**

Assistant Clinical Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Walter J. Koroshetz, MD**

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Thomas R. Kosten, MD**

Baylor College of Medicine; Veteran's Administration Medical Center, Houston, Texas

**Joel Kramer, PsyD**

Clinical Professor of Neuropsychology in Neurology; Director of Neuropsychology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Alexander Kratz, MD, PhD, MPH**

Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Appendix]

**Anil K. Lalwani, MD**

Professor, Departments of Otolaryngology, Pediatrics, and Physiology and Neuroscience, New York University School of Medicine, New York, New York

**H. Clifford Lane, MD**

Clinical Director; Director, Division of Clinical Research; Deputy Director, Clinical Research and Special Projects; Chief, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

**Phillip A. Low, MD**

Robert D. and Patricia E. Kern Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

**Daniel H. Lowenstein, MD**

Dr. Robert B. and Mrs. Ellinor Aird Professor of Neurology; Director, Epilepsy Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Joseph B. Martin, MD, PhD**

Edward R. and Anne G. Lefler Professor, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

**Nancy K. Mello, PhD**

Professor of Psychology (Neuroscience), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Director, Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts

**Shlomo Melmed, MD**

Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California

**Jack H. Mendelson,<sup>a</sup> MD**

Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts

**Robert O. Messing, MD**

Professor, Department of Neurology; Senior Associate Director, Ernest Gallo Clinic and Research Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**M.-Marsel Mesulam, MD**

Professor of Neurology, Psychiatry and Psychology, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

**Bruce L. Miller, MD**

AW and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California

<sup>a</sup>Deceased

**Eric J. Nestler, MD, PhD**

Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience; Director, Friedman Brain Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

**Jennifer Ogar, MS**

Speech Pathologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California; Acting Chief of Speech Pathology at the Department of Veterans Affairs, Martinez, California

**C. Warren Olanow, MD, FRCPC**

Department of Neurology and Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

**Michael A. Pesce, PhD**

Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Appendix]

**Stanley B. Prusiner, MD**

Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Gil Rabinovici, MD**

Attending Neurologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Neil H. Raskin, MD**

Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, San Francisco, California

**James P. Rathmell, MD**

Associate Professor of Anesthesia, Harvard Medical School; Chief, Division of Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

**Victor I. Reus, MD, DFAPA, FACP**

Department of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; Langley Porter Neuropsychiatric Institute, San Francisco, San Francisco, California

**Gary S. Richardson, MD**

Senior Research Scientist and Staff Physician, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan

**Elizabeth Robbins, MD**

Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Karen L. Roos, MD**

John and Nancy Nelson Professor of Neurology and Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

**Allan H. Ropper, MD**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Executive Vice Chair of Neurology, Raymond D. Adams Distinguished Clinician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Roger N. Rosenberg, MD**

Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

**Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD**

Professor of Neurology and Chief, Division of Neuro-oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

**John H. Rubenstein, MD, PhD**

Nina Ireland Distinguished Professor in Child Psychiatry, Center for Neurobiology and Psychiatry, Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Martin A. Samuels, MD, DSc(hon), FAAN, MACP, FRCP**  
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Anthony H. V. Schapira, DSc, MD, FRCP, FMedSci**

University Department of Clinical Neurosciences, University College London; National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen's Square, London, United Kingdom

**Marc A. Schuckit, MD**

Distinguished Professor of Psychiatry, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California

**William W. Seeley, MD**

Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Wade S. Smith, MD, PhD**

Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, San Francisco, California

**Lewis Sudarsky, MD**

Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Morton N. Swartz, MD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jackson Firm Medical Service and Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

**Maria Carmela Tartaglia, MD, FRCPC**

Clinical Instructor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California

**Kenneth L. Tyler, MD**

Reuler-Lewin Family Professor and Chair, Department of Neurology; Professor of Medicine and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado; Chief of Neurology, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado

**Jos W. M. van der Meer, MD, PhD**

Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University, Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands

**Mark F. Walker, MD**

Associate Professor, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; Daroff-Dell' Osso Ocular Motility Laboratory, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio

**Patrick Y. Wen, MD**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

**Charles M. Wiener, MD**

Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Review and Self-Assessment]

**John W. Winkelman, MD, PhD**

Associate Professor of Psychiatry, Harvard Medical School; Medical Director, Sleep Health Centers, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

**Shirley H. Wray, MB, ChB, PhD, FRCP**

Professor of Neurology, Harvard Medical School; Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts

## 译者名单

主 译 王拥军

译 者 (以姓氏笔画为序)

马凌燕	王 展	王 婷	王 群	王 璐	王玉凯
王雪梅	王鸿轩	王勤周	韦存胜	毛成浩	左丽君
卢 奎	申 昕	代悦蔓	冯 涛	成佳星	曲 辉
刘 欣	刘文涛	刘君鹏	刘春风	闫振文	关晓伟
孙 奕	孙秀兰	李红红	李志梅	李国铭	杨建花
杨雅琴	李 晖	李 晶	肖 明	吴 雁	张 宁
张 玮	张 楠	张永杰	张志珺	张国华	张晓旒
张豪杰	陈 涛	陈 梅	陈 超	陈 蕾	陈凯红
范 益	林 立	易 欣	周 颖	郑 微	郑秀芬
孟 强	柏 峰	秦 兵	秦海强	袁大华	耿 嘉
顾小花	徐 俊	徐广润	高 隽	容小明	黄 渤
黄达全	黄慧芬	崔 韬	程 琼	程 焱	鲁 明
雷小光	廖 欢	熊康平	黎 杰	潘小平	



**译者前言**

《哈里森神经内科学》是全球知名教材,受到越来越多医生关注,在全球医学教材中享有盛誉。它的成功来源于几十年形成的优良传统。首先,这本教材与其他哈里森系列教材一样,都着重介绍了疾病的病理生理机制和治疗,这非常符合医学的规律。因为同一种疾病会有多种临床表现,而同样一个临床症状可能会出现于多个疾病,只有理解疾病的病理生理机制,才能更好地理解和记忆其病因、病理、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗和预防等,可以说病理生理机制是疾病的“核心”,抓住了病理生理机制,也就抓住了重点,这也是医生“知其然,知其所以然”的必要步骤。当然,治疗是最直接的,医生在治疗患者时,应充分了解其可能的获益和风险,才能给患者最合适的治疗。其次,这本书尽可能地包含了当今最新的进展,每一次出版前,作者都要对书的内容进行大范围更新,从浩瀚的医学进展中进行归纳、总结,筛选出最值得广大医生了解的新知识,这需要花费大量的精力和时间,但却给读者耳目一新的感觉。另外,这本书邀请的均是国际上知名的专家,他们在各自领域都取得过非常优异的成绩,对其编写内容理解透彻,形成精品,同时也从整体上保证了此书的权威性。

《哈里森神经内科学》可以称为神经科学领域的一本巨作,它包含了神经、精神等学科领域的内容,为了帮助神经内科、神经外科、精神科、内科等学科的医生学习此书,我们非常乐意,也很荣幸接受此书的翻译任务。本书的翻译工作采取全国招募的形式,译者从众多报名者中筛选产生,感谢国内同行的热心参与,也感谢每一位译者的辛苦付出,正是经过了你们夜以继日、加班加点的工作,才如期把这本中文翻译书呈现给读者。

最后,我们也想说明,虽然译者经过了最大努力,但由于能力水平有限,书中不当之处敬请读者批评指正。

首都医科大学附属北京天坛医院 王拥军

2018年4月20日

## 前 言

前两版《哈里森神经内科学》取得了巨大的成功。此书是根据《哈里森内科学》的神经科和精神科部分编写的,众多读者热情反映此书实用、有吸引力、涵盖面广、更新及时。本书的初衷是方便使用,全方位提供神经科和精神科领域内重要疾病的信息。本书也延续了哈里森系列图书的特点,即着重介绍病理生理和治疗内容。

本书为第3版,对神经科和精神科疾病的内容进行了大量更新,包括疾病的原理、诊断、治疗和预防。在晕厥、头晕和眩晕、嗅觉和味觉异常、帕金森病、神经系统肿瘤、周围神经病、战争退伍军人和其他特殊情况下的神经精神疾病等内容上,增加了一些新的章节。痴呆内容也进行了大量更新,包括基因学、分子影像学、细胞病理、临床研究新成果等方面,这些进展改变了人们对这类疾病的认知。神经免疫学是另一个在神经病学中非常有活力且发展迅速的学科,此新版教材包含此方面很多进展,其中有一临床实用指南指导如何使用现有大量治疗多发性硬化的方法。另外一个新的章节回顾了常见精神疾病的病理研究进展,讨论了更有效治疗方法出现后所面临的挑战。在各个章节中有许多说明性图像,以及一些新的或延伸性的神经影像图例。在新版哈里森系列书中,提供了一套高清晰度的影像资料,包括神经科快速检查和详细查体,以及展示步态异常、局部脑功能异常、神经-眼科疾病等。

对于内科医生来说,诊治神经科疾病尤其面临很多困难。学习必要的临床技能被认为耗时且难以掌握,需要掌握一些晦涩的解剖知识,列出多种诊断可能性。患者也给诊治造成一定困难,由于神经功能障碍患者难以回诉病史,有时甚至难以认识到自己已经患病。其他难题还存在于许多医疗中心,神经科医疗服务、神经科专科设置及培训计划都是独立的,使内科医师处理神经系统疾病的机会减少。所有这些因素及现代医学的快速发展,导致过度依赖神经影像学检查,对患者的关爱不足,使预后不理想。由于神经科医师占有所有医师的比例不到1%,大量神经科医疗服务必须由非神经科医师(通常是全科医师和内科医师)提供。

随着分子医学、影像学、生物工程、临床研究的进步,如新的治疗包括:急性缺血性卒中的溶栓治疗、脑血管疾病的血管内再通、脑损伤后脑压和脑血流的监护、免疫相关疾病的有效治疗、头痛的新研发药物、神经变性疾病第一代药物的合理使用、帕金森病的神经元刺激器、发作性睡病和其他睡眠疾病的药物、通过功能影像和电生理对癫痫小病灶的精准定位和手术治疗以控制癫痫发作。受益于知识的快速发展,有机会设计出新的诊断、干预和药物方法,这个专业还将持续发展下去。

《哈里森内科学》的编辑知道神经病学的重要性,但是并不确定其在内科学教材中的作用。第1版(1950年)编写时曾考虑不将神经病学内容纳入,但在11小时后该想法被否定。当时的神经病学内容由Houston Merritt仓促提供。到了第2版,内容由Raymond D. Adams进行了详述,他对教材的编写有重要影响。第3版神经病学的编者,Joseph B. Martin在20世纪80~90年代出色地领导了此书的编写,在此期间神经科也由描述性学科发展为有活力且快速发展的医学领域。伴随着这些变化,《哈里

森内科学》的神经科涵盖知识更加深邃和广泛,以至于哈里森建议将本书重新命名为《神经病学评解与内科学原理》。他非常幽默的评论强调了神经科知识的深度,也适时强调了其在内科学实践中的作用。

编辑部非常感谢此书作者——在国际上享有盛誉的权威学者,他们对非常庞大的信息进行整理,筛选出有助于理解和管理常见神经科疾病的必要知识。感谢 Elizabeth Robbins 医师担任哈里森神经病学部分主编达 15 年之久,她担负起了复杂的组织工作,编写了这样一本众多作者参与的教材,并对描述、语言和风格进行了统一修订。最后,感谢我们在 McGraw-Hill 的同事。此书得到了 James Shanahan 的支持,并且由 Kim Davis 来管理。

我们生活在一个电子、无线网的时代,知识可以通过网络下载,而不需要从书架上的书籍查阅。许多人质疑传统书籍在这样一个新时代中的作用。我们认为,随着信息量的增加,获取这些信息的渠道多元化,掌握医学实践的基本概念反而面临更大的挑战。一个年轻的同事最近评价说,他使用网络获取事实,通过哈里森的书获取医学知识。我们的目的是提供给读者完整的、相互有关联的科学知识和医学实践的总结,而不仅仅是分成章节的简述。

真诚希望您能喜欢《哈里森神经内科学》第 3 版,它可以帮您获取绝大多数最新临床神经病学的权威知识。

Stephen L. Hauser, MD

## CONTENTS

# 目 录

### 第一部分 神经病学概论

第 1 章	了解神经系统疾病患者 .....	3
	Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser	
第 2 章	神经系统疾病筛查 .....	11
	Daniel H. Lowenstein	
第 3 章	神经系统检查视频集锦 .....	12
	Martin A. Samuels	
第 4 章	神经影像在神经系统疾病中的应用 .....	13
	William P. Dillon	
第 5 章	神经系统疾病的电生理学:脑电图、诱发电位和肌电图 .....	24
	Michael J. Aminoff	
第 6 章	腰椎穿刺术 .....	32
	Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser	

### 第二部分 神经疾病的临床表现

第 7 章	疼痛:病理生理与处置 .....	39
	James P. Rathmell, Howard L. Fields	
第 8 章	头痛 .....	49
	Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin	
第 9 章	背部和颈部疼痛 .....	68
	John W. Engstrom, Richard A. Deyo	
第 10 章	晕厥 .....	84
	Roy Freeman	
第 11 章	头晕和眩晕 .....	92
	Mark F. Walker, Robert B. Daroff	
第 12 章	无力和瘫痪 .....	96
	Michael J. Aminoff	
第 13 章	步态异常与平衡障碍 .....	102
	Lewis Sudarsky	
第 14 章	步态障碍视频库 .....	108
	Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael Geschwind	
第 15 章	麻木、刺痛和感觉减退 .....	109
	Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury	

第 16 章	意识模糊与谵妄 .....	116
	S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller	
第 17 章	昏迷 .....	120
	Allan H. Ropper	
第 18 章	失语、失忆及其他局灶性脑病 .....	129
	M. -Marsel Mesulam	
第 19 章	视频集:原发性进行性失语,记忆丧失和其他局灶性脑部疾病 .....	142
	Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia	
第 20 章	睡眠障碍 .....	143
	Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson	
第 21 章	视觉障碍 .....	157
	Jonathan C. Horton	
第 22 章	神经眼科学视频库 .....	177
	Shirley H. Wray	
第 23 章	嗅觉和味觉功能障碍 .....	178
	Richard L. Doty, Steven M. Bromley	
第 24 章	听力障碍 .....	186
	Anil K. Lalwani	

### 第三部分 神经系统疾病

第 25 章	神经系统疾病的机制 .....	199
	Stephen L. Hauser, M. Flint Beal	
第 26 章	病性发作及癫痫 .....	211
	Daniel H. Lowenstein	
第 27 章	脑血管病 .....	233
	Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston	
第 28 章	神经重症、缺血缺氧性脑病和蛛网膜下腔出血 .....	268
	J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress	
第 29 章	阿尔茨海默病和其他痴呆症 .....	281
	William W. Seeley, Bruce L. Miller	
第 30 章	帕金森病及其他锥体外系运动障碍性疾病 .....	302
	C. Warren Olanow, Anthony H. V. Schapira	
第 31 章	共济失调性疾病 .....	324
	Roger N. Rosenberg	
第 32 章	肌萎缩侧索硬化及其他运动神经元病 .....	336
	Robert H. Brown, Jr.	
第 33 章	自主神经系统功能障碍 .....	345
	Phillip A. Low, John W. Engstrom	
第 34 章	三叉神经痛、贝尔麻痹和其他脑神经疾病 .....	356
	M. Flint Beal, Stephen L. Hauser	

第 35 章	脊髓疾病 .....	363
	Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper	
第 36 章	脑震荡及其他头部损伤 .....	376
	Allan H. Ropper	
第 37 章	神经系统原发性及转移型肿瘤 .....	383
	Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen	
第 38 章	垂体与下丘脑相关神经疾病 .....	398
	Shlomo Melmed, J. Larry Jameson	
第 39 章	多发性硬化和脱髓鞘性疾病 .....	432
	Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin	
第 40 章	脑膜炎、脑炎、脑脓肿及积脓症 .....	448
	Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler	
第 41 章	慢性复发性脑膜炎 .....	478
	Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz	
第 42 章	HIV 相关神经病 .....	486
	Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane	
第 43 章	朊蛋白病 .....	497
	Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller	
第 44 章	副肿瘤性神经病 .....	505
	Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld	
第 45 章	周围神经病 .....	512
	Anthony A. Amato, Richard J. Barohn	
第 46 章	吉兰-巴雷综合征和其他免疫介导的神经系统疾病 .....	539
	Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato	
第 47 章	重症肌无力及其他神经肌肉接头疾病 .....	548
	Daniel B. Drachman	
第 48 章	肌营养不良症与其他肌肉疾病 .....	556
	Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.	
第 49 章	多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎 .....	583
	Marinos C. Dalakas	
第 50 章	住院患者神经科会诊的特殊问题 .....	593
	S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels	
第 51 章	神经影像学图谱 .....	599
	Andre Furtado, William P. Dillon	

#### 第四部分 慢性疲劳综合征

第 52 章	慢性疲劳综合征 .....	637
	Gijs Bleijenberg, Jos W.M. van der Meer	

### 第五部分 精神障碍

第 53 章	精神疾病的生物学 .....	643
	Robert O. Messing, John H. Rubenstein, Eric J. Nestler	
第 54 章	精神障碍 .....	651
	Victor I. Reus	
第 55 章	战争退伍军人的神经精神疾病 .....	672
	Charles W. Hoge	

### 第六部分 酒精和药物依赖

第 56 章	酒精和酒精中毒 .....	681
	Marc A. Schuckit	
第 57 章	阿片类药物的滥用与依赖 .....	689
	Thomas R. Kosten	
第 58 章	可卡因和其他常见的药物滥用 .....	694
	Nancy K. Mello, Jack H. Mendelson	

# 第一部分 神经病学概论

---



# 第 1 章

## Chapter 1

### 了解神经系统疾病患者

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

神经系统疾病常见且诊治昂贵。根据世界卫生组织评估,世界上超过 10 亿人受到神经系统疾病的影响(表 1-1),在世界总疾病负担中占据 6.3%,且占世界死亡人数 12%。大部分有神经系统疾病的患者常就诊于内科或其他全科而不是神经内科专科。现在大部分神经系统疾病都有合适的治疗方案,因此通过有效手段明确诊断十分必要。充足的病史及详细的体格检查是诊断所必需的,同时昂贵的神经影像学检查及实验室检查对神经系统疾病诊断也很有帮助,但过度依赖则有可能误诊。因此,为了更好地了解一名神经系统疾病患者,首先应解决解剖学问题,然后再寻找病理生理学机制,只有这样才能找到一个完整而明确的诊断。只有通过这种方法,才能使神经系统疾病诊断建立在一个合理的顺序之上,使得科学技术被合理应用,为初始治疗奠定正确的基础。

表 1-1 神经系统及精神疾病世界患病率

疾病	患者数量(单位:百万)
营养性疾病及神经病变	352
偏头痛	326
外伤	170
脑血管病	61
癫痫	50
痴呆	24
神经系统感染	18

引自:世界卫生组织统计,2002~2005

## 神经病学的方法

### 明确定位

首先,针对患者症状寻找可能的神经系统定位。这个症状是否能定位在一个特定的位置?是否多灶

性?还是以病灶逐渐扩大的形式存在?这个症状局限在神经系统,还是全身系统性疾病中的一部分?这个症状是定位在中枢神经系统,还是周围神经系统,还是两者兼有?如果是中枢神经系统,是在大脑皮质、基底节、脑干、小脑还是脊髓?对痛觉敏感的脑膜是否受累?如果是在周围神经系统,那么病灶是定位于周围神经、神经肌肉接头还是肌肉本身?如果是周围神经,是运动神经受累还是感觉神经受累?

病史是获得解剖定位线索的第一步,然后进行体格检查进一步确定定位,排除有疑问的定位,或者证实尚不确定的定位。至于下一步是详细针对中枢神经系统还是周围神经系统查体,通常在病史询问时已有提示。如一个表现上行性皮肤感觉异常及无力的患者,通常考虑定位在脊髓或者周围神经系统。如果患者有局部背痛、明确的脊髓感觉平面、尿失禁,则定位在脊髓;如果患者表现为手套袜套样感觉缺失,则定位在周围神经系统;如果患者腱反射消失,则预示着周围神经系统损害,但也可能出现在急性脊髓受累患者的脊髓休克期。

解决了“病灶在哪里”这个问题,就能够为病因学诊断限定合理而有限的范围。除此之外,这种方法可以防止许多不必要的错误。如表现为眩晕、复视及眼球震颤的患者,不应当首先考虑“多发性硬化”(病因学诊断),而应当首先想到“脑干”或“脑桥”(定位),这样,脑干动静脉畸形的诊断就不会被遗漏。再举一个例子,合并了视神经炎和痉挛性截瘫的患者应首先考虑视神经和脊髓疾病;多发性硬化、中枢神经系统梅毒和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏都是可引起这一类症状并且可治愈的疾病。只有“病灶在哪里”得到了答案,“这是什么病”这一问题才能被更好地解答。

### 明确病理生理学机制

病史同样可以为疾病的病理生理学机制提供线

索。初级运动神经元(灰质)疾病表现为早期的认知功能障碍、运动障碍或癫痫。而白质病变则表现为相关传导束的长束征,包括运动、感觉、视觉及小脑通路。逐渐进展的及有全身系统性症状的,通常与代谢或退行性病变相关;在以上所述这类疾病中,病灶通常没有明显的定位界限。因此,一个有截瘫和明确脊髓感觉平面的患者,就不太可能用维生素 B<sub>12</sub> 缺乏来解释。Lhermitte 征(屈颈动作引起的电击样感觉)是由于白质通路异位放电或颈髓脱髓鞘改变;因此在针对这类症状考虑时,在年轻人可能是多发性硬化,在老年人可能是颈椎病。在暴露于热环境或者运动后症状加重,则考虑轴索脱髓鞘后的传导阻滞,常见于多发性硬化。一位患者,如果在运动或乏力后出现发作性复视和构音障碍,则考虑神经肌肉接头疾病,如重症肌无力。缓慢进展的视觉暗点伴有闪光边缘(又称为“闪光暗点”),则考虑是范围逐渐扩大的皮质抑制,通常与偏头痛相关。

## 询问神经系统病史

有时还未进行神经系统查体,仅仅通过患者、家庭成员或其他目击者对症状的描述,就能获得一个准确的定位,并且估计出可能的病因。病史的询问也能帮助确定接下来神经系统查体需要关注的重点。针对患者的每一个主诉,都应当详尽询问,以便得到病灶的准确定位,可能的病理生理学原因及潜在的诊断。如一个病人主诉右上肢乏力,那么针对这一主诉,还有哪些需要询问的特征?患者是否能完成梳头、向上抬手的动作(反映近端肌力)?是否能系纽扣或旋上瓶盖(反映远端肌力)?阴性症状同样很重要。右侧偏瘫不伴失语与右侧偏瘫伴有失语的病灶定位是完全不同的,前者考虑在内囊、脑干或脊髓,后者则考虑在左侧大脑半球。其他相关的病史特点总结如下。

1. 病程 了解患者症状出现的准确时间和发展速度是非常重要的。快速起病,发生在数分钟或数秒内,通常提示血管事件、癫痫或偏头痛。一侧肢体的感觉症状,在数秒发展到该肢体的其他部位然后再扩展到其他肢体及身体的其他部分,提示癫痫。当起病缓慢一些,症状不太局限时,则提示是短暂性脑缺血发作。同样的症状,但是出现得更缓慢,同时伴有头痛、恶心或视觉异常,则提示偏头痛。“阳性”的感觉体验(如麻刺感或不能描述的感觉)或者不自主运动提示癫痫。相反,短暂的感觉缺失(“阴性”症

状),提示短暂性脑缺血发作。一个缓慢出现的稳定症状,或者在数小时到数天内进展,提示脑血管疾病;在病程中有短暂缓解或恢复,则提示缺血性改变而不是出血性改变。在几小时或几天内缓慢进展的症状,则考虑中毒、代谢、感染及炎症等。伴有发热等全身系统表现的疾病,同时有颈强直、意识状态改变,则提示感染性疾病。缓解复发的症状,并涉及不同神经系统定位,则提示多发性硬化或其他炎症过程。缓慢进展而没有缓解的症状,提示神经退行性疾病、感染、慢性中毒或新生物。

2. 患者对主诉的描述 每一个患者对同样的症状描述是不同的。如“头晕”,可以表示是晕厥前兆,也可能表示没有平衡感,或者是真的头晕目眩;“麻木”,可能表示感觉的缺失,也可能是一种阳性感觉症状如麻刺感,甚至有人用这个词来描述无力;“视物模糊”,可能用来描述一侧的视野缺失,也可能描述短暂的单眼失明,或者复视。鉴别患者所描述症状的真正含义在不同文化背景和语境中显得益发复杂和困难。

3. 通过其他方面佐证病史 从家属、朋友或其他目击者中获得额外信息有时也很重要。记忆缺失、失语、失明、中毒,或者其他情况可能影响患者的交流能力,或者对真实诱因的隐藏。发作性的意识丧失更需要通过观察者的描述了解发病期间的确切情况。

4. 家族史 许多神经系统疾病有明确的遗传倾向。遵循孟德尔遗传定律的疾病,如亨廷顿舞蹈症、Charcot-Marie-Tooth 神经病,如果有家族史提供则诊断通常很清晰明了。获得详细的家族病史,在诊断诸如多发性硬化、偏头痛及癫痫这一类单基因遗传病时十分必要。除了神经系统及精神病家族史外,其他疾病的病史同样需要询问。有高血压病或心脏病家族史的患者,更可能得脑卒中。还有许多有其他系统临床表现的遗传性神经系统疾病,这些线索可以指导我们明确诊断[如神经纤维瘤病、Wilson 病、神经-眼(neuro-ophthalmic)综合征]。

5. 既往病史 许多神经系统疾病继发于全身性疾病。糖尿病、高血压、血脂异常,可能会导致脑血管疾病。颅内有个巨大病灶,在瓣膜性心脏病患者常考虑是脓肿,在凝血功能异常患者则考虑出血,在艾滋病患者则考虑淋巴瘤或弓形虫病,而在肿瘤患者则常认为转移病灶。肿瘤患者也可能出现副肿瘤综合征(详见第 44 章)或出现放、化疗后并发症。马方综合征及相关胶原纤维疾病,容易出现

颅内动脉夹层或蛛网膜下腔动脉瘤破裂出血;后者也可以合并多囊肾。许多神经系统疾病,可能合并甲状腺功能障碍或者其他内分泌系统疾病。有周围神经系统疾病的患者,非常有必要寻找一下是否有全身性疾病。昏迷的患者通常要查找有无有代谢、中毒或感染因素。

6. 药物使用或滥用史、吸毒史 患者既往用药情况同样很重要,用药情况包括合法用药和非法用药。镇静类药物、抗抑郁药物及其他精神病类药物与老年人的急性意识障碍相关。氨基糖苷类抗生素可能会引起神经-肌肉接头疾病患者的乏力症状,如重症肌无力,也可能出现继发于耳毒性的眩晕症状。长春新碱及其他抗肿瘤药物可能引起周围神经病变。免疫抑制药物如环磷酰胺,可引起脑病。过量的维生素摄入也可导致疾病;如维生素 A 摄入过量可能导致假性脑瘤,维生素 B<sub>6</sub> 和周围神经病相关。许多病人没有意识到,过度服用催眠药、感冒药及减肥药,其实是在服用毒药。酒精是最普遍存在的神经毒性物质,但常不被患者重视。其他药物的滥用,如可卡因和海洛因可能引广泛神经系统异常。环境及工业暴露史,也为神经毒性物质接触提供重要线索,有时咨询患者的工友及老板是很必要的。

7. 对患者的印象 利用询问病史的机会,对患者形成一个大体印象。这个患者提供的信息是真实的,还是有所扭曲?这个患者是否有焦虑、抑郁或者臆想?是否有语言、记忆、视力受损?是否有不合适的行为表现?神经系统评估,从患者进入房间及开始自我介绍时就开始了。

## 神经系统体格检查

神经系统查体非常复杂并具有挑战性,其内容复杂,技巧众多。只有通过健康及患病人群身上多次、反复训练后,才能很好地掌握。对于神经科和相关领域医生来说,掌握全套神经系统查体是必需的。但是对于其他临床医生,尤其是全科医生,神经系统查体的基本知识,尤其是对于神经系统异常有帮助的体征,也是需要掌握的。

对于神经系统体格检查,没有必须要遵循的神经系统查体的顺序,但是大多数医师按照神志状态、脑神经、运动系统、感觉系统、共济系统及步态这一顺序进行体格检查。无论是基本的检查还是较为复杂的检查,需要在老年人中采取系统化的方式,以避免产生错误和疏漏。因此,掌握专业的神经系统查

体方法最好的办法就是寻找最适合自己的方法,每次按照同样的顺序,然后进行频繁的练习。

下面主要详细描述神经系统体格检查,尤其是那些对常见神经系统疾病评估普遍使用的方法。每部分内容均包括查体的简短描述,用以筛查没有症状患者的异常体征,提示相应神经功能缺损。这种筛查需要 3~5 分钟。

在体格检查中有几点值得我们关注。第一,在记录检查结果时应该描述所检查到的,而不要妄加一个定义模糊的医学术语(如“胸骨摩擦音”,而不是“微小”)。第二,细微的神经系统异常,需仔细对比患者在任务状态下同时激活两侧大脑半球的活性(如闭眼状态下使伸出的手臂旋前,双侧轻触患者的肢体,闭眼状态下分辨出哪一侧;行走时减少手臂摆动频率或轻度的不协调运动)。第三,如果患者的主诉为某一动作引起的不适,那么在检查时要做这个动作。如果主诉某一头位时眩晕,那么让患者头转至该方向,并观察相关的体征(比如眼球震颤或辨距障碍)。如果患者行走两个街区后出现不适,那么让患者走出办公室,行走相当的距离,然后立即折回,反复重复上述动作。这种根据患者不适主诉而选择的检查方法有利于评估患者体征的进展情况,如 7.5m 的行走测试(正常 5~6 秒,如果需要外力帮助,需记录下来)、上下摆动手指或足趾测试(正常为 5 秒内 20~25 下)或书写测试。

## 精神状态检查

· 简述:在采集病史过程中注意患者有无交流障碍,并判断患者是否有记忆障碍,了解其近期及过去发生的重大事件。

从医生观察患者及与患者交谈即开始精神状态检查,如发现可能涉及高级皮质功能异常,或交谈中发现患者认知功能障碍,则需要进一步详细的检查。了解患者的语言理解能力及其文化背景、教育经历、感觉及运动障碍或合并症,有助于对结果的评判。

Folstein 简易精神状态检查(MMSE)(参见第 29 章表 29-5)是一个标准化的认知功能筛查量表,易操作,能在 10 分钟内完成。需用年龄调整值来定义得分,尤其是在受教育患者中,该测试在诊断中、重度痴呆的敏感性为 85%,特异性为 85%。MMSE 是记录患者当前精神状态的最好方法之一,可将其作为一个基线评估,有利于与之后的评分进行对比。精神状态检查各要素可以细分为意识状态水平、定向力、言语及语言、信息储备、洞察力和判断力、抽象

思维和计算。

1. 意识状态水平 是患者对自我及外界环境的相对认知。当患者处于非清醒状态时,检查者应描述能够引起患者反应的最小刺激及其反应,包括简单的口令、疼痛刺激(如掐患者的斜方肌),对刺激的直接反应与脑功能完整性的程度有关(如睁开眼睛看着检查者或伸手将疼痛刺激源推开),但这种反应必须要与脊髓的原始反射进行区分,如三重屈曲反射——当足痛时,足踝、膝盖及臀部均会出现屈曲动作。

2. 定向力 通过询问患者姓名、地点、时间(星期几?日期?)来检查,当患者出现精神障碍时通常先出现时间定向障碍。

3. 构音 通过观察患者说话的动作、频率、节律、韵律来评估,即发音和言语的音调和重音的改变。

4. 言语 通过观察患者说话和书写的内容进行评估,反映了患者的言语及阅读能力,经典的检测顺序为让患者按顺序命名衣服、手表或笔;重复短语如“不,如果,和,但是”;按照三个步骤进行检查:口语表达、书写、复述并完成指令动作。

记忆可分为三个主要的时间点:①瞬时记忆:说出3个名词,让患者理解复述;②短期记忆:让患者5分钟和15分钟后再次复述上述3个名词;③长期记忆:通过患者能否将自己的疾病的发展按时间顺序叙述出来,或者能否按时间顺序讲述自己以前的事情。

5. 信息储备 根据患者的受教育水平及生活经历提问患者既往的重大事件或者近期的时事来评估其信息储备能力。

6. 洞察力及判断力 在询问病史时即可知其是否有异常,而更详细的评估可通过询问患者如何应对各种潜在事件(如:如果你在人行道上捡到一个钱包,你会如何处理?)。

7. 抽象思维 让患者描述不同事物或概念的共同点(如苹果和橘子,桌子和椅子,诗歌和雕塑),或者让患者列出具有相同属性的东西(如列出四条腿的动物)。

8. 计算能力 根据患者的年龄和受教育程度考患者算术(如从100中连续减7或从20中连续减3,或者涉及简单计算的文字题)。

## 脑神经检查

• 简述:检查眼底、视野、瞳孔大小、对光反射、眼外肌运动及面部运动。

脑神经检查最好按照顺序进行,但第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经除外(因其具有类似的功能)。

## 第Ⅰ对嗅神经

嗅神经检查经常被忽略,除非怀疑有额下叶病变(比如脑膜瘤)。让患者闭上眼睛,闻非刺激性气体,如牙膏、咖啡,让其辨别。

## 第Ⅱ对脑神经(视神经)

应用 Snellen 表或者类似的工具检查视力(戴眼镜或隐形眼镜需测矫正视力)。面对面检查视野,即通过检查者自己的和患者的视野进行对比来检查。作为筛查试验,能够双眼同时检查。如果根据病史、其他检查怀疑患者视野有异常,或者视野筛查试验发现视野有异常,则需要单眼的视野检查。检查者和患者面对面相距0.6~1.0m,将检查者的手放在自己的视野边缘的水平线上,保持手到自己 and 患者的距离相等。让患者直视检查者面部,指出什么时候在什么位置有手指运动。首先双下象限,然后双上象限,检查者运动右手或者左手示指,或者双手同时运动,询问患者是否能够看到手动。正常人一次小幅度运动即能看到。应该应用焦距视野和切屏检查全面描绘出视野缺损区,有利于发现微小异常区。使用眼底镜检查眼底的颜色、大小、肿胀程度、视神经盘的高度,以及视网膜的颜色和质地。视网膜血管检查需要检查其大小、是否平滑,动静脉交叉点是否有狭窄、出血、渗出等。

## 第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经(动眼神经、滑车神经、展神经)

描述瞳孔的大小、形状、对光反射和调节反射(即随着手指从远方向鼻梁方向运动,双眼向内侧汇聚)。检查眼外肌运动,让患者头位保持不动,双眼随着目标的运动而运动,目标在水平方向和垂直方向缓慢运动,观察患者是否有眼肌瘫痪、震颤或平滑运动异常(扫视、眼球共济失调等)。在单方向和多方向的注视时,双眼的相对眼位可以通过对比强光照射时双侧缩瞳反射来评估。然而在临床实践中,主要应用于检查某一固定方向注视时是否有复视,其中真性复视可通过闭上一只眼睛即可纠正。水平性眼球震颤最好在45°检查,而不是向一侧注视时(这使患者十分不适),目标物必须在几秒内反复移至水平位,以检测眼球运动是否异常。

## 第Ⅴ对脑神经(三叉神经)

三叉神经检查,主要是面部两侧三叉神经3个分支(眼支、上颌支、下颌支)分布区的感觉检查,根据解剖学基础的不同分为轻触觉和温度觉。另外还有其他形式的检查,如角膜反射及三叉神经运动(如咀嚼肌和咬肌)检查。

### 第Ⅶ对脑神经(面神经)

观察平静状态时是否有面部不对称和面部不自主运动,检查蹙眉、额纹、闭眼、微笑、鼓腮,注意观察下部与上部的面肌的差异,面部下 2/3 肌肉瘫痪、上 1/3 无异常提示上运动神经元损伤;若一侧面部肌肉全部瘫痪,提示下运动神经元损伤。

### 第Ⅷ对脑神经(前庭窝神经)

检查患者双耳听手指摩擦和低声私语的声音的能力。如果通过病史和体格检查发现听力异常,需进一步检查 Rinne 试验(气导和骨导)和 Weber 试验(将 512Hz 的音叉放在患者前额正中检查声音传导的偏侧性)。一旦初筛听力异常,即应该进行正规的听力测定,涉及眩晕、昏迷、耳聋的前庭神经的功能检查将在第 11、17、24 章进行详细的阐述。

### 第Ⅸ和Ⅹ对脑神经(舌咽神经和迷走神经)

患者发“啊”时注意观察患者腭垂的位置及是否对称,用无菌、钝的东西(如压舌板)分别刺激双侧咽后壁,观察咽部的反射,但是正常人咽反射也可能会消失。

### 第Ⅺ对脑神经(副神经)

检查对抗阻力耸肩(斜方肌)和转头(胸锁乳突肌)的力量。

### 第Ⅻ对脑神经(舌下神经)

检查舌是否萎缩、是否震颤,伸舌的位置及舌尖顶住双侧脸颊内侧的力量。

## 运动系统检查

· 简述:检查肌肉萎缩、肌张力情况。通过检查上肢旋前、手腕及手指伸肌的力量来评定上肢肌力。检查肱二头肌反射、膝反射及踝反射。通过患者正常行走、足跟或足尖行走来评估下肢肌力。

运动系统检查主要包括肌容积、肌张力、肌力、腱反射。虽然步态是运动功能检查的一部分,但一般在查体结束前单独评估。

### 肌容积

在舒适的环境中及良好的光线下,保持患者对称体位,对肌群进行视诊和触诊。检查肌肉震颤、肌肉的弹性、肌肉萎缩及肌肉肥大情况。不自主运动在静息状态下(如肌肉抽搐、肌阵挛、手足舞蹈症)、固定姿势时(如帕金森搓丸样运动)及自主运动时(如小脑疾病、家族性震颤)均可出现。

### 肌张力

在肢体完全松弛状态下,评估其被动运动过程中的阻力即为肌张力。在检查过程中患者的放松状

态存在差异,因此检查者可转移患者的注意力以将主动运动降到最低。评估上肢的肌张力:将患者的上肢快速地旋前、旋后,腕关节屈曲、背伸。下肢肌张力的检查:检查者一只手放在患者膝盖后方,另一只手快速抬起下肢,如果肌张力正常,在下肢被抬起前足踝会自然垂落在床面以上可控的距离;如果肌张力增高会导致足后跟直接离开床面。肌张力减低多见于下运动神经元病或周围神经病。肌张力增高可以表现为明显的肌痉挛(肌张力随着运动的角度及速度而变化,多见于皮质脊髓束病变)、肌强直(任何角度运动肌张力均相同,多见于锥体外系疾病)、伸展过度(肌张力波动样增高,常见于广泛的额叶病变,或正常的肌松异常)、齿轮样强直(肌张力增高顿挫分节,多见于帕金森病)。

### 肌力

筛查上肢肌无力最有效的方法是检测旋前肌的肌力。让患者闭眼状态下平伸双臂平行于地面,持续 10 秒,肘部或者手指任何的弯曲或者前臂内旋,尤其是左右高度不对称均为潜在肌无力的表现。肌力的进一步检查为测试特定肌肉或肌群的最大力量。最重要的是尽量隔离肌肉,即用手握住肢体,仅让感兴趣的肌肉活动,当肌肉收缩时肌肉触诊也有助于肌力的判断。患者使用最大力量时肌力的评估及分级是需要花时间反复练习的技术。通常肌力分级如下。

0=无收缩

1=可以看到或触及肌肉收缩的颤动,但没有关节的运动

2=可以水平移动,但不能对抗重力

3=可对抗重力做主动运动,但不能对抗阻力

4- =可对抗轻度阻力做主动运动

4 =可对抗中度阻力做主动运动

4+ =可对抗较强阻力做主动运动

5 =正常肌力

但很多情况下多用下面的方法来评估肌力:

瘫痪=无收缩

重度肌无力=可以水平移动,但不能对抗重力

中度肌无力=可对抗重力但不能对抗轻度阻力做主动运动

轻度肌无力=可对抗中度阻力做主动运动

正常肌力

识别肌无力的类型,有助于评估肌无力的严重程度。单侧或双侧上肢伸肌及下肢屈肌肌无力提示锥体束的损害;双侧近端肌无力,提示肌病;双侧远

端无力,提示周围神经病。

### 反射检查

1. 深反射 深反射评估通常包括上肢的肱二头肌( $C_5, C_6$ )、肱桡肌( $C_5, C_6$ )和肱三头肌( $C_7, C_8$ )反射和下肢的膝反射或股四头肌反射( $L_3, L_4$ )及踝反射( $S_1, S_2$ )。患者应该保持放松,使肌肉处在完全收缩和伸展之间。可以通过使患者自主收缩其他远端肌群(晏德拉西克手法)来增强反射。如上肢反射可以通过患者自主牙齿紧咬来增强,踝反射可以通过用力分开紧握的双手手指来增强。每个反射测试,两边应按顺序进行测试,确定引起反射的最小刺激比最大反应要重要。

反射分级如下:0=消失,1=存在但是减弱,2=正常,3=增强,4=亢进。

2. 浅反射 跖反射可以用竹签轻划患者足底外侧引出,由足跟向前至小趾根部转向内侧,正常反射是足趾跖屈。脊髓  $S_1$  水平之上的上运动神经元损伤,可以看到跖趾背屈,其余各趾呈扇形展开(称为足底伸肌反应或巴宾斯基征)。然而,巴宾斯基征对于鉴定上运动神经元损伤的可靠性及准确性是有局限性的,依赖于语言、力量、牵张反射及协调功能。腹部浅反射可以用尖头物体以对角线的方式轻划腹部脐附近皮肤(如木制的棉签)以观察脐的运动,通常脐将向受刺激象限牵拉。上运动神经元病变,这些反射均消失。当上腹部反射(脊髓水平  $T_9$ )存在,而下腹部反射( $T_{12}$ )消失,表明  $T_9$  和  $T_{12}$  之间有脊髓损伤或者当存在非对称性的反射。其他浅反射包括提睾反射(轻划大腿后内侧皮肤,同侧睾丸上提,由  $L_1$  和  $L_2$  介导)、肛门反射(轻划肛周皮肤,肛门括约肌收缩,由  $S_2, S_3, S_4$  介导)。对于患者有脊髓损伤或腰骶神经根损伤时,这些反射检查尤为重要。

3. 原始反射 在额叶病变中,一些通常不出现在成人的原始反射可能会出现。轻轻触摸嘴唇的中心引起吮吸反射;用压舌板轻触唇角引起觅食,患者会向刺激方向吮吸或觅食。检查者将手指放在被测试者拇指和示指的手掌之间,可引起抓握反射,其阳性反应是测试者的手指被抓握,通常抚摸患者手背可以使其放开抓握。掌颞反射是刺激手掌引起同侧颞肌收缩。

### 感觉系统检查

• 简述:询问患者是否能体验到远端的轻触和凉爽物体的温度。检查时采用双侧同步刺激。

因感觉检查具有主观性,且难以量化,通常被认为是检查中最不可靠的环节。依从性好及有辨识能

力的患者,有利于对病灶的精确定位;患者不合作或缺乏理解能力,感觉检查则可能是无效的。检查应该根据可疑的病灶:如在脊髓、神经根或周围神经异常,所有主要感觉均需检测,寻找相应的脊髓水平或神经分布损害区;患者的病变在脑干及以上部位时,应沿着“皮质”感觉分布区进行筛查。

感觉包含 5 个基本的感知形态——轻触觉、疼痛觉、温度觉、振动觉和位置觉。轻触觉检查是用手指或一缕棉花对被测试者皮肤进行轻柔触碰。疼痛觉检测则用大头针进行。对温度觉测试使用分别在冷水和热水中浸泡过的金属物体进行评估(如音叉)。振动觉使用 128Hz 的音叉对跖趾末梢的趾骨或示指正下方的甲床进行测试,检查者将手指置于被测试者关节的对面,通过与他(她)自己的振动感知进行比较。对于位置觉检测:检查者通过控制手指向外侧轻微移动,通常小到 1~2mm 的偏移可被觉察到。闭目难立征(Romberg 征):患者被要求双足尽量并拢并要保持眼睛睁开以获得平衡,然后要求闭上眼睛。闭上眼睛失去平衡是一种异常的反应。

“皮质”感觉通过顶叶调节并且是基本感知形态的整合,只有当基本的感知是完整的情况下对皮质感觉的测试才有意义。对皮质功能检测需要双侧同步刺激,当患者的眼睛闭上时,检查者通过轻触患者的一只或两只手来询问患者对刺激的识别情况。顶叶发生病变,患者双手同时被触摸时,不能识别来自健侧手的刺激。其他与顶叶皮质相关的检查包括对独立紧密放置的两个刺激点进行区别(两点辨别觉),通过独自触摸或操作一个物体对其进行识别(实体辨别),以及对写在皮肤表面的字母或数字进行识别(皮肤书写觉)。

### 共济运动检查

• 简述:观察患者双手快速轮替试验、指鼻试验及跟-膝-胫试验。

共济反映动作的协调性与流动性。即使是简单的动作完成也需要肌肉收缩与舒张的协调、姿势的维持及控制速度和运动范围的复杂机制,这有赖于小脑和基底节系统的正常功能。然而,共济也需要完好的肌肉力量、运动觉和本体感觉的信息。因此,若检查已提示存在运动或感觉系统异常,应进一步评估这些患者的共济情况。

上肢快速轮替动作:两侧分开检测,患者一手握拳,然后伸开示指,快速对击拇指。下肢快速轮替动作:患者用足趾快速叩击地面或检查者的手掌。指鼻

试验:主要反映小脑的基本功能,要求患者用示指重复触摸自己的鼻子,完成每次指鼻后,示指要放回检查者的示指上。另外,有一个类似检查,患者抬起自己的腿,用脚趾去触摸检查者的手指。跟-膝-胫试验:患者在仰卧的情况下被要求足跟沿着膝盖及小腿滑过。需要记录这些动作的准确度、速度和节奏情况。

## 步态检查

• 简述:观察患者在正常行走、足跟或足尖行走及走直线情况。

观察患者行走是神经系统检查最重要的部分。正常步态需要多系统协同——包括力量、感觉和共济——功能高度整合。如意外发现步态异常,需进一步追溯其他方面的检查。应观察患者正常行走、足跟或足尖行走及足跟-足尖沿着直线行走情况。

检查可能会发现一侧手臂摇动幅度减少(皮质脊髓束疾病)、弯腰姿势和小碎步步态(帕金森病)、阔基底步态(共济失调)、剪刀步态(痉挛状态)、跨阈步态(后索或周围神经疾病)或患者似乎被卡住了(额叶疾病失用症)。

## 神经病学诊断

从病史和体格检查获得的临床资料被用来实现定位诊断(表 1-2),而实验室检查被用来进一步完善诊断。实验室检查包括:①血清电解质、血细胞计数、肝肾功能、风湿免疫相关指标;②脑脊液检查;③神经成像(第 4 章);④电生理学(第 5 章)。结合解剖定位、发病和疾病演变模式及实验室检查,最终建立病因学诊断。

表 1-2 神经系统定位诊断

体 征	
大脑	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 异常的精神状态和认知障碍</li> <li>• 癫痫发作</li> <li>• 单侧肢体瘫痪、头面部和四肢的感觉异常及视野异常</li> <li>• 运动异常(如协调性差、震颤、舞蹈症)</li> </ul>
脑干	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 孤立的脑神经异常(单个或多个)</li> <li>• 交叉瘫<sup>a</sup>、头面部和四肢感觉异常,如右侧面部和左侧肢体瘫痪</li> </ul>
脊髓	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 背部疼痛或压痛</li> <li>• 除头外的瘫痪<sup>a</sup>和感觉异常</li> <li>• 上、下运动神经元同时受损</li> <li>• 感觉水平</li> <li>• 括约肌功能障碍</li> </ul>
神经根	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 放射肢体疼痛</li> <li>• 沿神经根分布的瘫痪<sup>b</sup>或感觉异常(参见第 15 章图 15-2、图 15-3)</li> <li>• 反射消失</li> </ul>
周围神经	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 中或远端肢体疼痛</li> <li>• 沿神经分布的瘫痪<sup>b</sup>或感觉异常(参见第 15 章图 15-2、图 15-3)</li> <li>• 感觉消失呈“袜或手套”的分布</li> <li>• 反射消失</li> </ul>
神经肌肉接头	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 双侧面部(上睑下垂、复视和吞咽困难)和四肢近端无力</li> <li>• 逐渐加重的呼吸肌无力</li> <li>• 无感觉异常</li> </ul>
肌肉	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 双侧肢体近端或远端无力</li> <li>• 无感觉异常</li> </ul>

<sup>a</sup>. 上运动神经元损害模式:痉挛状态、上肢伸肌无力>屈肌无力、下肢屈肌无力>伸肌无力、反射亢进;<sup>b</sup>. 下运动神经元损害模式:肌无力和反射减退

在一些严重的神经系统疾病中神经系统检查也可以是正常的,如癫痫、慢性脑膜炎或短暂性脑缺血发作。昏迷的患者可能无法获得准确的病史,相关内容会在第 17 章里详细描述。在某些患者中,神经系统查体可以弥补病史的不足。在一些复杂的情况下,常见病可以出现特殊的临床表现,不应只考虑为罕见病。因此即使在三级医疗机构里,多发卒中通

常考虑栓子脱落,而不是血管炎;痴呆合并肌阵挛通常考虑阿尔茨海默病,而不是朊病毒病或副癌。最后,初级保健医生最重要的任务是根据患者神经系统方面的主诉,评估其向专家转诊的紧迫性。必须能够快速识别神经系统感染、急性卒中、脊髓压迫或其他严重疾病,并及时安排治疗。

(柏 峰 译 张志珺 校)



## 第 2 章

### Chapter 2

## 神经系统疾病筛查

Daniel H. Lowenstein

掌握神经系统检查是必备的临床技能。通过简短的 3~5 分钟评估：精神状态、脑神经、运动系统、感觉系统、共济及步态。虽然检查内容众多，一开始会让人感到困惑，但是在重复和实践中该技能会得

到快速提高。简单有效的筛查技术，具体参见：  
<http://www.mhprofessional.com/mediacenter/>.

(柏 峰 译 张志珺 校)

## 第 3 章

### Chapter 3

# 神经系统检查视频集锦

Martin A. Samuels

全面的神经系统检查是疾病有效诊断不可替代的工具。需要掌握神经系统解剖与生理学知识及丰富的临床经验。对一个优秀医生而言,神经系统检查也可成为一种医学艺术。神经系统常见病的评估

手段,具体参见:<http://www.mhprofessional.com/mediacenter/>.

(秦海强 译)

## 第 4 章

### Chapter 4

# 神经影像在神经系统疾病中的应用

William P. Dillon

临床医生对具有神经系统症状的患者成像可具有较多的选择,包括计算机断层扫描(CT)、CT血管造影(CTA)、CT灌注成像(PCT)、磁共振成像(MRI)、磁共振血管成像(MRA)、功能性磁共振成像(fMRI)、磁共振波谱(MRS)、磁共振神经成像(MRN)、弥散和弥散示踪成像(DTI)、磁敏感加权成像(SWI)及灌注磁共振成像(pMRI)。此外,介入神

经放射学技术得到广泛使用,包括血管造影导管栓塞、取栓、支架置入;脊柱诊断和介入技术如椎间盘造影术、经椎间孔和经椎板硬膜外及神经根注射和血管修补术。最近,多排螺旋CTA(MDCTA)和钆增强磁共振血管成像作为传统成像技术的补充,可进行小血管的诊断和介入治疗(表4-1)。

表 4-1 CT、超声和磁共振的使用指南

疾病	推荐技术
出血	
急性实质	CT、MR
亚急性/慢性	MRI
蛛网膜下腔出血	CT、CTA、腰椎穿刺术→血管造影术
动脉瘤	血管造影术>CTA、MRA
缺血性脑梗死	
出血性脑梗死	CT 或 MRI
常规脑梗死	MRI>CT、CTA、脑血管造影术
颈动脉或椎动脉夹层	MRI/MRA
椎基底动脉供血不足	CTA、MRI/MRA
颈动脉狭窄	CTA>超声多普勒、MRA
可疑占位	
瘤、原发性或转移性瘤	MRI+增强
感染/脓肿	MRI+增强
局部免疫抑制	MRI+增强
血管畸形	MRI±血管造影
白质病变	MRI
脱髓鞘病变	MRI±增强
痴呆	MRI>CT
创伤	
急性创伤	CT(非增强)
剪切伤、慢性出血	MRI+梯度回波成像
头痛/偏头痛	CT(非增强)/MRI

续表

疾病	推荐技术
癫痫	
首次发作,无神经系统病变	? CT±增强
部分复杂性/难治性	MRI(T <sub>2</sub> W)
颅骨病变	MRI 增强
脑膜疾病	MRI 增强
脊髓	
后背痛	
无神经功能缺失	4 周后 MRI 或 CT
伴局灶神经功能缺失	MRI>CT
椎管狭窄	MRI 或 CT
颈椎病	MRI 或 CT 脊髓造影
感染	MRI+增强,CT
脊髓病变	MRI+增强
动静脉畸形	MRI、血管造影术

CT. 计算机断层扫描;CTA. CT 血管造影;MRA. MR 血管成像;MRI. 磁共振成像;T<sub>2</sub>W. T<sub>2</sub> 加权像

通常, MRI 比 CT 对中枢神经系统病变的检测更加敏感,尤其是脊髓、脑神经及颅后窝结构。弥散磁共振对水分子的微观运动十分敏感,是检测脑或脊髓的急性缺血性卒中的最敏感方法,同时,它也可用于检测脑炎、脓肿和朊病毒病。CT 因其扫描时间短得到了广泛应用,用于初步评估精神状态急剧变化的患者,疑似急性脑卒中、出血,脑内或脊柱外伤的患者。CT 也比 MRI 对骨的细节变化更加敏感,可初步评估传导性听力损害及影响颅底和颅骨的病变。但是, MRI 可以发现 CT 难以识别的骨髓浸润,进而提供重要的诊断信息。

## 计算机断层扫描(CT)

### 技术说明

CT 是一种断层扫描技术,其原理是通过计算机分析 X 射线穿过身体后的衰减程度。X 射线束要平行于所需检测对象,围绕患者旋转从而通过身体中的特定区域。X 射线的衰减不受身体结构限制,从 X 射线管发射的 X 射线由灵敏的 180° 旋转探测器检测。计算机分析 360° X 射线衰减曲线的“反投影”图像。更大的 X 射线衰减(如骨骼)是高“密度”区域导致的结果;而软组织结构,如器官、气腔等具有低密度的部分, X 射线的衰减很少。图像的分辨率取决于辐射剂量的大小、探测器尺寸、准直宽度(层厚)、视野和显示矩阵的大小。高级 CT 扫描仪能够完成

薄如 0.5~1mm、亚毫米分辨率、以 0.3~1 秒速度旋转的检测,可在 2~10 秒完成整个大脑的检测。

多排螺旋 CT(MDCT)是目前大多数放射科的标准配置。单个或多个(4~256)探测器 180° 定位在 X 射线源,光线围绕患者旋转。不断通过旋转的 X 射线束,产生一个连续的“螺旋”的信号,可以被重定成不同的层厚及位面。MDCT 的优点包括扫描时间更短,减少了患者和器官的运动,并且能够获得静脉注射的对比动态图像,可用于构建血管结构的 CT 检查及 CT 灌注的成像(图 4-1B 和图 4-1C)。CTA 图像是血管成像的三维成像图片经过后续处理加工而成(图 4-1C、图 4-2E 和图 4-2F 及第 27 章,图 27-4)。CTA 已经被证明在评估颈部及颅内动静脉血管的解剖结构方面是有效的。

通常在 CT 扫描前或扫描过程中向静脉内注射含碘造影剂后对比,来证实血管结构并发现与血-脑屏障损害相关的一些疾病,如肿瘤、梗死和感染等。在正常的中枢神经系统中,只有血管和结构造成的血-脑屏障缺失(如脑垂体、脉络膜和硬脑膜)会在对比中增强。CTA 扫描可帮助明确病灶的性质,但是碘化造影剂可能会带来过敏反应等风险和额外费用,因此造影剂的选择应需谨慎。

### 适应证

CT 是用于评估精神状态急性改变、神经系统病灶、脑和脊髓急性损伤、蛛网膜下腔出血和传导听力

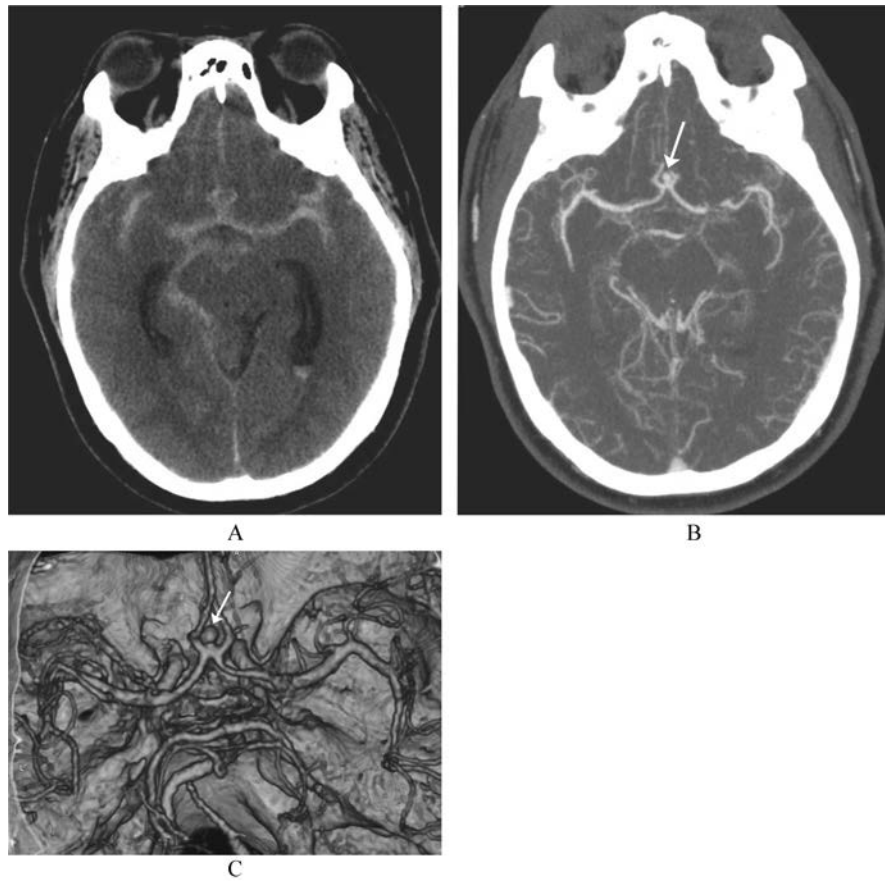


图 4-1 急性头痛患者大脑前动脉动脉瘤破裂的 CT 血管成像(CTA)

A. CT 平扫显示蛛网膜下腔出血和轻度阻塞性脑积水;B. CT 血管造影术的轴向最大强度投影显示大脑前动脉(箭头所指);C. 使用工作站进行 3D 表面重建证实了大脑前动脉瘤存在,并显示其定位及周围血管的关系(箭头所指)。由 0.5~1mm 的螺旋 CT 扫描的 CTA 图像显示了静脉内造影剂的快速灌注

损伤的基本检查项目(表 4-1)。CT 补充了 MR 在颅底、眶周和脊柱的骨质结构方面的评估。在脊柱方面,CT 对评估患者椎管狭窄和颈椎病方面很有用,而 MRI 通常优先用于神经系统疾病。CT 还可以通过鞘内对比注射来评估颅内容量(CT 脑池造影术)和脊髓蛛网膜下腔(CT 脊髓造影术)。

### 并发症

CT 是安全、快速和可靠的检查手段,依赖于辐射剂量,但常规的脑 CT 辐射剂量通常在 2~5mSv。当儿童行 CT 成像时必须谨慎以减少暴露。随着 MDCT、CTA 和 CT 灌注成像的出现,必须要尽可能减小辐射剂量。先进的软件设备可通过降低噪声的方法以减少辐射剂量。最常见的并发症与静脉内使用造影剂相关,目前使用的造影剂分两类,离子和非离子的造影剂。尽管离子造影剂相对安全且便宜,

但不良反应发生率更高。因此,离子造影剂已经很大程度上被更安全的非离子造影剂所取代。

**造影剂肾病** 可能由血流动力学改变、肾小管阻塞和细胞损伤或同造影剂的免疫反应而造成的。使用造影剂后 48 小时内血肌酐至少升高  $85\mu\text{mol/L}$  ( $1\text{mg/dl}$ ) 通常可被定义为造影剂肾病,但是必须排除其他引起急性肾衰竭的原因。造影剂肾病预后通常良好,一般在 1~2 周血肌酐水平降至基线水平。造影剂肾病的危险因素包括高龄( $>80$  岁)、原本存在肾病(血肌酐超高  $2\text{mg/dl}$ )、单个肾、糖尿病、脱水、副蛋白血症、同时使用肾毒性药物或化学制剂、高造影剂剂量等。合并糖尿病和轻微肾病变的患者在使用造影剂前应该进行水化,但是需要考虑使用其他可供替代的检查技术如 MRI 或非增强 CT 或超声波(US)等。非离子化造影剂、低渗介质可降低对肾血流量造成的异常,减少内皮细胞的损害,但是

仍需谨慎使用以防止患者发生过敏反应。肾小球滤过率估算值(eGFR)和单独使用肌酐相比是更可靠的肾功能指标,因为它将年龄、人种和性别考虑在内。在一项研究中,15%的门诊病人具有正常血肌酐,估算的肌酐清除率为 $50\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 或更低[正常为 $90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 或更高]。选择静脉内造影剂时考虑的 eGFR 确切阈值是有争议的。造影剂肾病的危险因素引起患者  $\text{eGFR} < 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ;然而这些患者中的大部分仅是一过性的肌酐升高。接受造影剂后 eGFR 显著升高 $< 30\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 的患者有透析的风险。因此, eGFR 的阈值控制在  $30 \sim 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  更恰当。如一个 70 岁的非美国黑种人男性,肌酐为  $1.6\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  相当于 eGFR 大约  $45\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 。美国放射学会建议使用  $45\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  为阈值,  $45\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  以下则不使用碘化造影剂,以免引起潜在的造影剂肾病。如果 eGFR 低于  $45\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  的

患者必须行造影剂对比检查,患者应进行良好的水化,考虑降低造影剂的剂量,并可使用其他的造影剂如碳酸氢盐和乙酰半胱氨酸可以减少造影剂肾病的发病率。CT 扫描其他方面的不良反应很罕见,包括造影剂在体内贯穿的热感和造影剂注射后的金属味道。最严重的是过敏反应,从轻度荨麻疹到支气管痉挛、急性全身性过敏反应甚至死亡,具体机制仍不清楚,考虑与介质释放、抗原抗体反应和补体激活等有关。使用非离子造影剂的患者中发生严重过敏反应为  $0 \sim 0.04\%$ ,是离子造影剂发生率的 1/7。危险因素包括既往有造影剂使用史,海鲜类食物过敏和特异反应性(哮喘和花粉热)。这样的患者,应首先考虑使用非对比增强的 CT 或 MRI 来替代。如果必须使用碘化造影剂对比,应该使用非离子造影剂,同时使用糖皮质激素和抗组胺药物预处理(表 4-2)。对于碘化造影剂过敏的患者通常对 MR 钆造影剂不发生反应(极少数情况下也会发生),既往对 MR 造影剂有过敏史的患者应该提前预处理。

表 4-2 具有造影剂过敏史患者的术前用药指南

分类	指南
检查前 12 小时	泼尼松 50mg 口服或甲泼尼龙 32mg 口服
检查前 2 小时	泼尼松 50mg 口服或甲泼尼龙 32mg 口服和西咪替丁 300mg 口服或雷尼替丁 150mg 口服
立即检查	苯海拉明 50mg 静脉注射(或者在检查前 2 小时给予口服)

## 磁共振成像

### 技术说明

磁共振是氢质子在生物组织、静态磁场和射频(Rf)能量之间的复杂的相互作用,能量通过电磁线圈以特殊频率的射频波的形式辐射需要扫描的身体部位。图像最终由计算机系统通过体内质子的共振信息合成。磁体的磁场强度直接和信噪比相关,1.5T 磁体成为标准的高磁场 MRI 单位,3~8T 单位目前也在使用,且在大脑及骨骼肌肉系统具有明显的优势。空间定位由主要磁体周围渐变的磁场获得,在磁场中细微的改变贯穿了整个成像过程。射频脉冲瞬时激发体内氢质子的能量状态。脉冲停止后,质子的能级和相位恢复到激发前的能量状态(弛豫),可被递送射频脉冲的电磁线圈检测到。回波通过傅立叶分析转换成信息以用于磁共振成像。图像由氢质子的分布组

成,信号强度通过氢质子密度和不同分子的氢质子弛豫时间说明,而临床的 MRI 目前也利用普遍存在的氢质子来研究钠和碳成像。

### T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 弛豫时间

激活的质子恢复平衡的概率称为弛豫率。弛豫率在正常和病理组织中是变化的。组织中氢质子的弛豫率受周围分子和原子的局部相互作用影响。两种弛豫率,即 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub>,影响图像的信号强度。T<sub>1</sub> 弛豫时间由毫秒计算,氢质子中 63%恢复到原来的平衡状态的时间,而 T<sub>2</sub> 弛豫时间是质子由于邻近质子的相互作用而衰减 63%的时间。不同组织的信号强度和图像对比度可以通过改变采集参数来调节,如射频脉冲和射频脉冲及回波时间(TE)的间隔。T<sub>1</sub> 加权像(T<sub>1</sub>W)是选用短 TR、短 TE 处理而成;T<sub>2</sub> 加权像(T<sub>2</sub>W)由长 TR 和长 TE 对比决定。脂肪和亚急性脑出血具有相对较短的 T<sub>1</sub> 弛豫率,因此在 T<sub>1</sub> 加权像上比脑组织具有更高的信号强度。含水较多的结构如脑脊液和水肿,具有长 T<sub>1</sub> 和长

$T_2$  弛豫率,导致在  $T_1$  加权像上具有较低的信号强度而在  $T_2$  加权像上具有较高的信号强度(表 4-3)。灰质比白质多含 10%~15%的水,两者固有对比在

磁共振上占了很大比例。 $T_2$  加权像在水肿、脱髓鞘、梗死和慢性出血方面比  $T_1$  加权像更敏感,而  $T_1$  加权像在急性出血和脂肪结构方面更敏感。

表 4-3  $T_1$  和  $T_2$  加权像 MRI 序列的信号强度

图像	TR	TE	信号强度			
			脑脊液	脂肪	脑组织	水肿
$T_1$ 加权像	短	短	低	高	低	低
$T_2$ 加权像	长	长	高	低	高	高
FLAIR 像( $T_2$ )	长	长	低	中等	高	高

不同的磁共振脉冲序列可以呈现不同的方面(图 4-2、图 4-3、图 4-4)。选择适当序列可以很好解决临床问题,但依赖于精准的病史采集和查体体征。敏感加权成像,如梯度回波成像,是对血液、钙离子和空气最敏感的,被用于怀疑微出血的检查(图 4-5C)。液体衰减反转恢复脉冲序列(FLAIR)是用于  $T_2$  加权像中抑制脑脊液高信号(图 4-6B)。FLAIR 在含有液体病灶和水肿等方面比自旋回波序列更敏感。磁共振图像可以在不改变患者体位的情况下获得众多方面的信息,然而每个序列必须分别获得并耗时 1~10 分钟。MRI 还可以获得三维立体成像(3D 图像),可在任何方向上重新调整以突出某一特定疾病过程。

## 磁共振造影剂

重金属元素钆成为目前所批准静脉用的 MR 造影剂基本成分。钆是顺磁性物质,可以减少周围氢质子  $T_1$  和  $T_2$  弛豫时间,从而产生  $T_1W$  图像上的高信号和  $T_2W$  成像上的低信号(后者需要足够的局部浓度,通常采用静脉内推注的方式)。不同于碘造影剂,磁共振造影剂的效果取决于局部氢质子的运动。钆螯合至 DTPA(二亚乙基酸),能够安全经肾排泄,静脉内使用的常规允许剂量约 0.2ml/kg,成本为约 60 美元/剂量。钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)通常不会立即穿透完整的血-脑屏障(BBB),但在异常的 BBB 情况下会加重病变(图 4-3A),而部分大脑区域通常缺乏血-脑屏障(垂体和脉络丛)。然而,人们发现含钆造影剂如果能随时间缓慢给药,可以穿过完整的血-脑屏障,尤其适合在肾清除率降低的情况下使用。此类造影剂一般耐受性良好,严重过敏反应较为罕见。在过敏体质或有哮喘病史的患者中,不良反应发生率为 3.7%;然而既往有碘剂非特异性过敏反

应史的患者,不良反应发生率增加至 6.3%。钆造影剂可在儿童中安全地使用,不会发生肾衰竭,但应避免在 6 个月以下婴儿使用。

最近有报道在肾功能不全患者使用含钆造影剂后可能会出现肾系统纤维化(NSF)这种罕见的并发症。使用造影剂后的 5~75 天均可能发生肾系统纤维化,组织学特征包括皮肤胶原束增厚且周围出现裂缝、黏蛋白沉积、纤维细胞和弹性纤维增生。除皮肤症状以外,其他包括骨骼肌、骨、肺、胸膜、心包、心肌、肾、肌肉、睾丸和硬脑膜的广泛纤维化。因此,美国放射学院推荐若选择静脉用含钆 MR 对比剂(GBMCA),当存在以下病史时,需在扫描前(如近 6 周内)评估患者肾小球滤过率(GFR)水平:肾疾病(包括孤立肾、肾移植、肾肿瘤);年龄>60 岁;高血压病史;糖尿病病史;严重肝疾病/肝移植/待肝移植病史。

严重肾功能不全[GFR<30 ml/(min·1.72 m<sup>2</sup>)]患者中,NSF 发生率在 0.19%~4%。最近的一项 Meta 分析显示,肾功能不全[GFR<30 ml/(min·1.72 m<sup>2</sup>)]患者在注射含钆造影剂后 NSF 发生率 26.7% (95%CI=10.3~69.4)。因此,对于 GFR 低于 30 ml/(min·1.72 m<sup>2</sup>)的患者不推荐静脉用含钆对比剂,而 GFR 低于 45 ml/(min·1.72 m<sup>2</sup>)的患者则慎用此类造影剂。

## 并发症及禁忌证

MRI 检查与 CT 相比,需要患者更高的配合度。患者躺上检查台并被移入长而窄的磁铁间隙之间,大约有 5%的检查者在 MR 环境中会发生严重的幽闭恐惧症。可以通过适当镇静来缓解,但对少部分人仍是一个问题。不同于 CT 检查,MR 序列扫描过程中患者的移动会扭曲图像,因此不合作的患者可

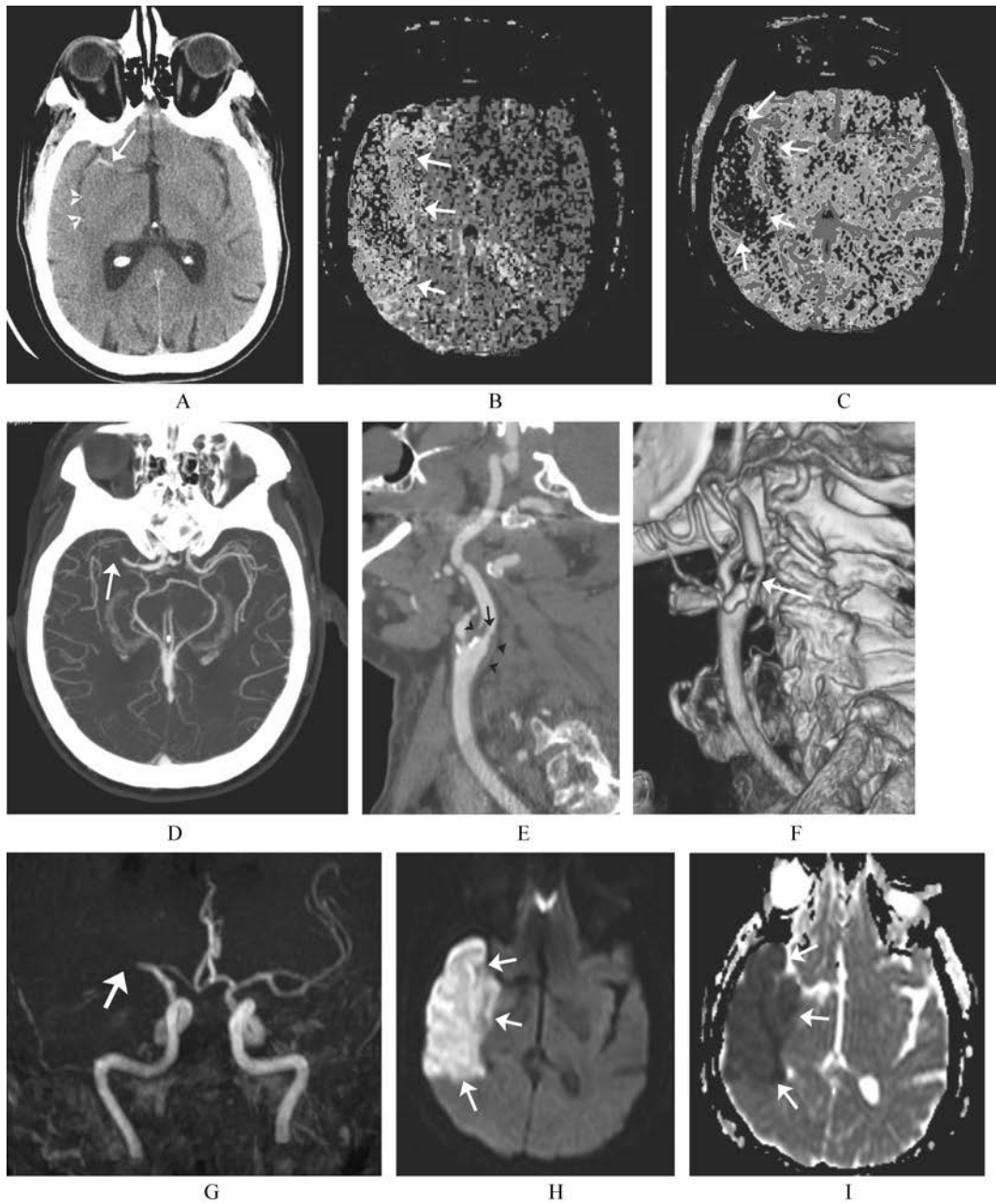


图 4-2 大脑中动脉闭塞引起的急性左侧轻偏瘫

A. 轴向非增强 CT 扫描显示右侧大脑中动脉(箭头)内高密度影和右侧壳内稍低密度影(箭头); B. CT 灌注参数图显示中脑区域平均运输时间延长(箭头); C. 脑血容量图显示降低的 CBV 包括 B 图显示异常的区域,表明高度梗死可能(箭头); D. 通过 CTA 扫描轴向最大强度投射来看 Willis 环,提示右侧大脑中动脉近端急性闭塞; E. 右侧颈内动脉矢状图显示低密度脂类斑块(箭头)使管腔变窄(黑箭头); F. 3D 平面 CTA 图像显示钙化和右侧颈内动脉狭窄(箭头),形成动脉粥样硬化性疾病; G. MRA 冠状位最大强度投射显示右侧大脑中动脉闭塞(箭头); H 和 I. 弥散加权成像(H)和 ADC 成像(I)显示右侧大脑中动脉区梗死



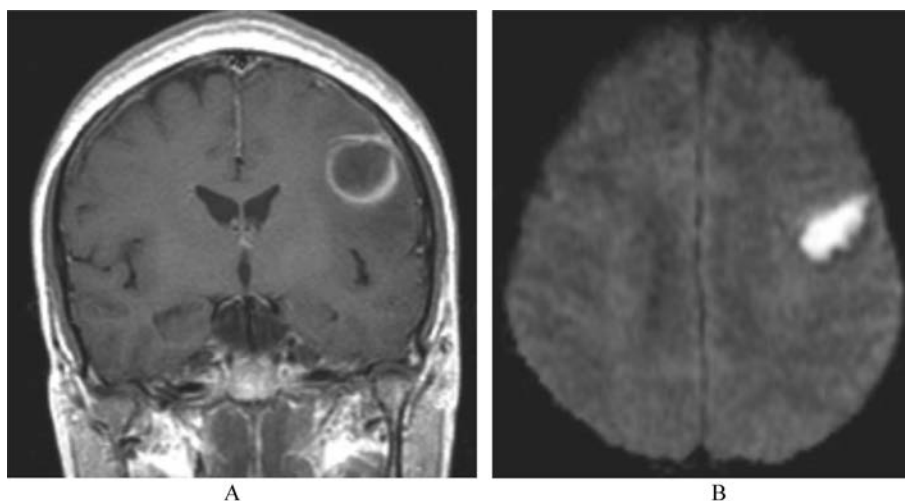


图 4-3 表现为发热和右侧偏瘫的脑脓肿患者

A. 冠状位 T<sub>1</sub> 增强图像显示出左侧额叶的一个环状强化病灶; B. 轴位弥散加权图像显示病灶内弥散受限(高信号), 高度提示脑脓肿

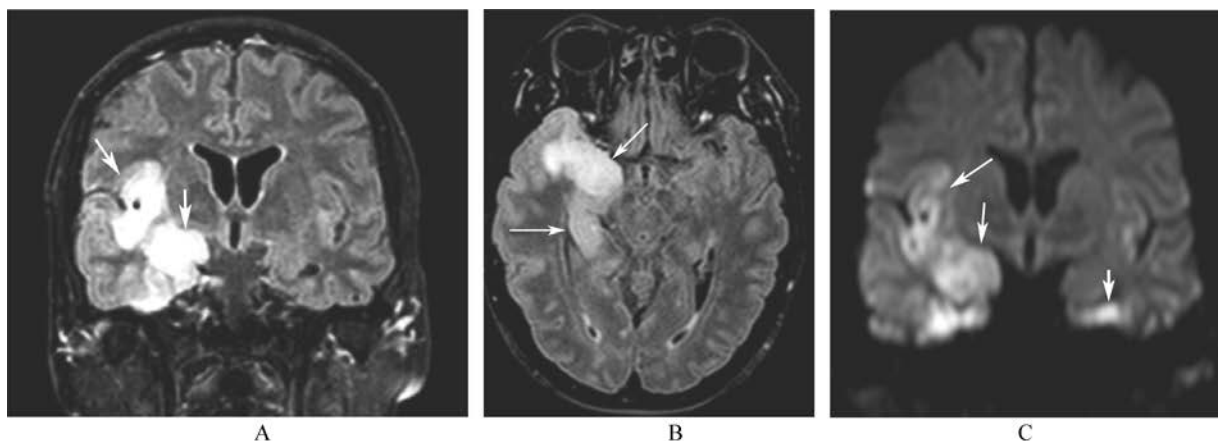


图 4-4 表现为精神状态改变和发热的单纯疱疹脑炎患者

A 和 B. 冠状位(A)和轴位(B) T<sub>2</sub> 加权 FLAIR 像显示右颞叶内侧和岛叶皮质(箭头)肿胀和高信号; C. 冠状位弥散加权图像显示右颞叶内侧和海马(箭头)弥散受限而呈现高信号及左侧颞叶的轻度受累(箭头)。高度符合神经元死亡表现, 可出现在急性脑梗死、脑炎或其他炎症。单纯疱疹脑炎的疑似病例可通过脑脊液 PCR 分析确诊

服用镇静药或选择 CT 扫描, 而 10 岁以下儿童通常需要镇静处理以获得无运动伪影 MR 图像。

MRI 即使在高场强下(为 3~4T)相对于患者本身也是安全的。然而, 若铁磁性物体过于接近磁场而被吸引到磁场中, 会像导弹一样以极快的速度向磁场投射, 从而造成严重损伤。同样, 铁磁置入物如动脉瘤夹, 可能会在磁场内扭转, 造成血管损伤甚至

死亡。金属异物在眼球内移动会造成眼内出血, 因此既往从事金属相关工作或与有眼球金属异物史的人群需要筛查眼部的金属碎片。置入式心脏起搏器因其存在诱发心律失常的风险是 MRI 的禁忌, 然而一些较新型的起搏器已被证实是安全的。所有医护人员和患者必须进行严格筛查和宣教以防止此类事故的发生。表 4-4 列出了常见 MRI 检查的禁忌证。

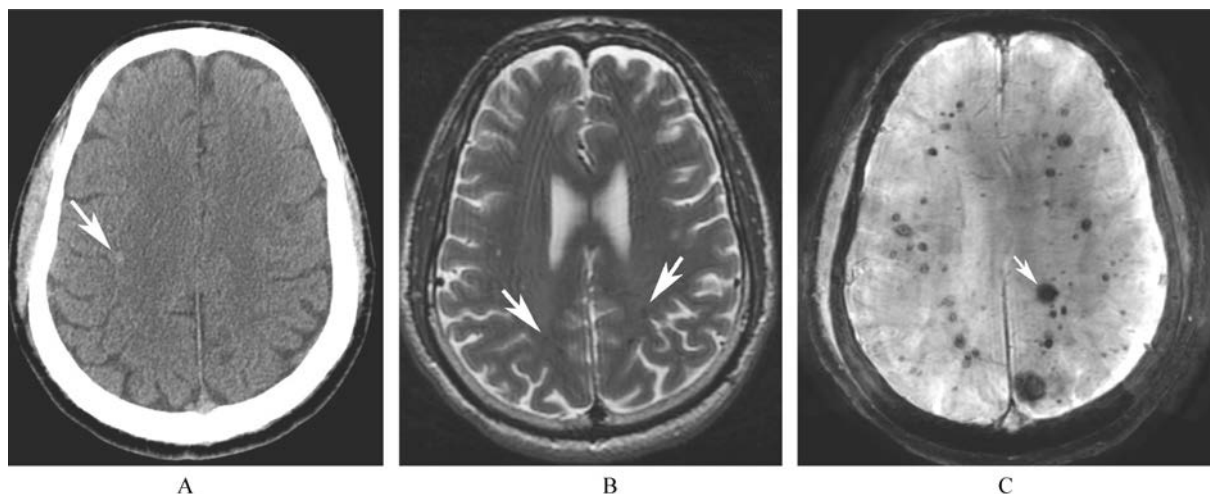


图 4-5 家族性海绵状血管畸形患者的磁敏感加权成像

A. 增强 CT 扫描显示右侧大脑半球的高密度灶(箭头);B. T<sub>2</sub> 加权快速自旋回波图像显示散在的低密度病灶(箭头);C. 磁敏感加权成像显示大量低密度灶,符合含铁血黄素沉积性海绵状血管畸形(箭头)

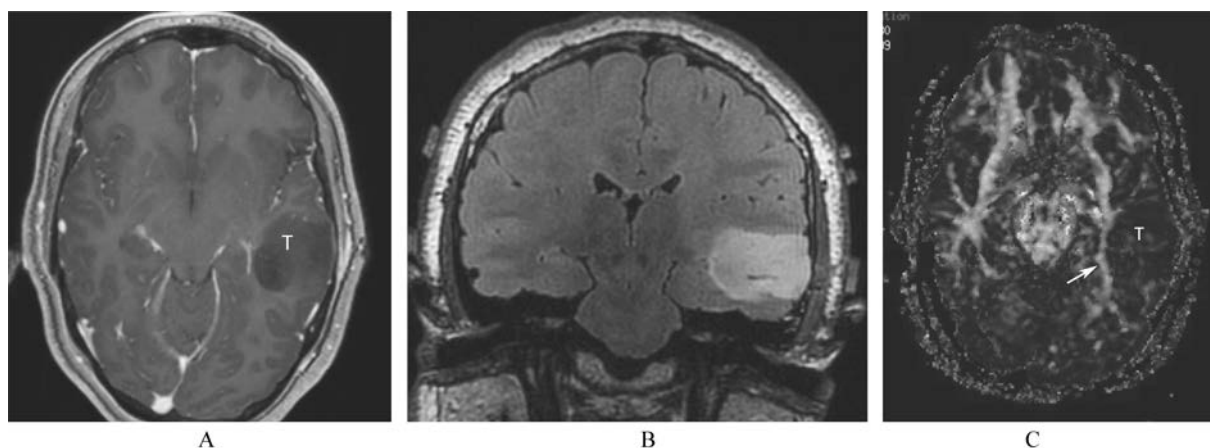


图 4-6 脑胶质瘤弥散成像

A. 轴位增强 T<sub>1</sub> 加权像显示非增强脑胶质瘤(T)位于左侧内囊外侧的颞叶皮质;B. 冠状位 T<sub>2</sub> FLAIR 像显示高信号的左侧颞叶胶质瘤;C. 轴位各向异性图像显示肿瘤(T)强化相关的深部白质纤维(箭头)

表 4-4 常见的 MRI 检查禁忌证

续表

心脏起搏器或永久起搏器电极导线
内置式心脏除颤器
骨生长刺激器
人工耳蜗假体
脊髓刺激器
电子输液装置
颅内动脉瘤夹(部分)
眼置入物(部分)或眼内金属异物
麦基铍骨活塞假体

Duraphase 阴茎假体置入
Swan-Ganz 导管
磁口塞
磁牙种植体
磁括约肌
铁磁性下腔静脉过滤器、线圈、支架(置入 6 周后可视为安全)
纹眼线(包含铁磁材料和可能刺激眼睛)

## 磁共振血管造影

MR 血管造影是一个统称,用于描述一些血管加权成像 MR 技术,通过常规血管造影显示血流图而非解剖图。在常规自旋回波 MR 序列上,质子运动(如流动的血液、脑脊液)呈现出复杂的 MR 信号,信号强度由高到低。在常规  $T_1W$  或  $T_2W$  自旋回波 MR 图像上,快速流动的血液没有信号返回(流空)。缓慢流动的血液,如果发生在静脉或动脉狭窄远端,可能会显示出高信号。然而,与静态组织的低信号背景强度对比,梯度回波序列这种特殊的脉冲序列可能会增加移动质子的信号强度。将产生血管造影类图像,在三维空间中可被显示血管解剖关系。

时间飞越成像法(TOF)是目前最常用的技术,通过抑制静态组织形成低强度背景,从而使血流进入成像层面时具有高信号,以突出动静脉结构。一个典型的时间飞越成像序列可以产生一系列连续的 MR 薄层(0.6~0.9mm 厚),该序列被视为每一层面的叠加,通过相关技术形成血管图像数据,且可以通过不同的平面和角度观察,类似于传统的血管成像。

与 TOF MRA 相比,相位对比成像 MRA 的采集时间更长,除能够提供类似 TOF 成像的解剖信息,还可显示相应血管的血流速度和方向。通过选择不同的成像参数,显示不同的血流速度,因此可选择性获得相应的动静脉 MRA 图像。相位对比成像 MRA 的一个优点是血管内的高信号能够显著抑制周围的背景结构。

我们也可以通过静脉注射造影剂获得 MRA 成像,其优点包括更快的成像时间(1~2 分钟 vs 10 分钟),更少的流动伪影及更高分辨率的图像。最近,对比增强 MRA 已成为脑外血管 MRA 的标准方法,通过快速静脉注射 15~20ml 钆喷酸葡胺过程中利用冠状位三维 TOF 序列快速成像,因此合理的技术操作和造影剂到达目标区域是成功的关键。

与传统的数字减影血管造影相比,MRA 空间分辨率较低,因此在检测小血管异常方面存在问题,如血管炎和远端血管痉挛。MRA 对缓慢流动的血液敏感性较差,因此可能无法准确区分完全与几乎完全闭塞。另外,无论是患者还是解剖结构造成的移动都可能会扭曲 MRA 成像形成伪影。尽管如此,MRA 可用于评估颈动脉、椎动脉系统及直径较大的颅内动脉和静脉窦,同时在无创检测颅内动脉瘤和血管畸形方面也被证实有效。

## 磁共振回波平面成像

因梯度场、软件和高速计算机处理器方面的改进,可快速颅脑磁共振成像。回波平面磁共振成像(EPI)技术利用快速梯度变化及开关获取图像信息。常规的自旋回波成像需要 5~10 分钟获得颅脑图像,但是 EPI 技术在 50~150 毫秒积累所有的信息处理完成一个图像,并因分辨率的不同可在 1~2 分钟获得全脑图像所需信息。快速 MRI 可减少患者移动,可用于弥散成像和示踪成像(图 4-2H,图 4-4C,图 4-6 及第 27 章图 27-16)、造影剂的灌注成像、功能磁共振成像(fMRI)和磁共振运动成像。

EPI 技术的灌注和弥散成像可早期发现大脑缺血性损伤,同时显示梗死的组织及存在局部缺血性梗死风险中但有可能恢复的组织(如缺血半暗区)。弥散加权成像(DWI)测量水分子的微观运动,受限的微观运动在 DWI 表现为相对的高信号强度。梗死组织细胞内及间质组织的水分子运动减少,在 DWI 显示高信号。DWI 是检测小于 7 天的急性脑梗死(图 4-2H)的最敏感的技术,同时也可用于脑炎及脑脓肿检测(DWI 表现为高信号)。

磁共振灌注成像是静脉内快速注射大剂量钆造影剂后,通过回波成像技术获得 EPI 图像。根据脑血容量、平均通过时间、脑血流量指标评估灌注异常情况。平均通过时间延迟和脑血容量、脑血流量减少是梗死的特征。脑血流量减少、相对延迟的平均通过时间、正常或增加的脑血容量,预示着脑组织有侧支循环建立,即存在梗死的危险。磁共振灌注成像也可用于区分髓内原发肿瘤及髓外肿瘤或转移病灶。

弥散张量成像(DTI)是弥散磁共振成像中的一种,用于评估白质纤维束走行。该技术在评估脑发育成熟度及白质完整破坏的疾病方面具有巨大潜能,同时也用于脑癌外科手术前评估皮质下白质纤维束(图 4-6)。

脑功能磁共振是运用 EPI 技术定位脑任务状态下的局部脑区激活情况。神经元活动引出脑中特定脑区耗氧量轻度增高,进而兴奋区域静脉和毛细血管扩张导致局部氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白平衡改变,使信号增加 2%~3%。这一技术是否适用于临床还需进一步的研究,但是该技术在神经系统科学家定位脑局部功能方面非常有用,如外科手术前进行躯体感觉和听觉皮质定位。

## 磁共振神经成像(MRN)

MRN是一种 $T_2$ 加权MR技术,可检测周围神经痛性、炎性或浸润相关的高信号。图像通过快速压脂自旋回波成像或短反转时间反转恢复序列获得。痛性和浸润的神经在 $T_2$ 加权成像中显示高信号。神经根病患者在传统MR显示脊柱正常,可能是由于外周神经卡压或创伤所致。

## 正电子发射断层成像(PET)

PET检测注入体内的放射性核素衰变发射的正电子。最常用的放射性药物是 $2-[^{18}\text{F}]$ 氟-2-脱氧-D-葡萄糖(FDG),是一种葡萄糖类似物,可以与2-脱氧葡萄糖竞争被细胞摄取。之后45~60分钟的糖摄取活动可形成多幅图像,可显示正常和病变脑结构之间葡萄糖摄取的差异。顶叶FDG活性降低与阿尔茨海默病有关,也可用于检测颅外转移性肿瘤。联合PET-CT扫描(同时获得PET和CT图像)将代替单纯的PET扫描,高分辨率CT和功能影像叠加可提供更精确的解剖诊断,具有更广泛的临床适应证。

## 脊髓造影

### 技术说明

脊髓造影术主要通过鞘内注射水溶性碘化造影剂进入颈、腰椎蛛网膜下腔。在脊髓造影后,进行CT扫描显示脊髓和神经根,可表现为蛛网膜下腔乳白色充盈缺损。低剂量CT脊髓造影(在蛛网膜下腔注射少量相对稀释的造影剂行CT扫描),可降低辐射暴露,已经逐渐取代传统的脊髓造影术。多排螺旋CT可快速获得矢状面和冠状面信息,与传统的脊髓造影术相当,目前已广泛应用。

### 适应证

脊髓造影术主要用于诊断椎管和脊髓疾病方面,目前大部分已被CT脊髓造影术和脊髓MRI所取代(表4-1)。传统的X线片脊髓造影术适应证评估可能的脑膜或蛛网膜囊肿和脊髓硬膜动静脉或脑脊液漏。传统的脊髓造影术和CT脊髓造影术可在患者行脊柱融合术和脊柱固定术之前提供精准的信息。

### 禁忌证

脊髓造影术是相对安全的,然而在颅内压增高、脊髓阻滞或鞘内造影剂过敏史的患者需谨慎使用。脊髓阻滞的患者MR是首选技术。如果必须使用脊髓造影术,仅允许少量造影剂缓慢滴注至损害平面以下使神经恶化风险降到最低。腰椎穿刺术应避免出血性疾病患者,包括正在接受抗凝治疗的患者及局部软组织感染者。

### 并发症

头痛、恶心、呕吐是脊髓造影术中最常见的并发症,据报道约38%的病人发生。这些症状是由于造影剂的神经毒性、穿刺点持续脑脊液漏或患者对过程的心理反应。在腰椎穿刺过程中可能发生血管迷走神经性晕厥,尤其是在直立式腰椎脊髓造影术中。在脊髓造影术前后予以充足的水化可有效减少并发症的发生。姿势性头痛(腰椎穿刺后头痛)通常是由于穿刺点脑脊液漏,导致颅内压过低,具体处理详见第8章。

如果严重的头痛持续时间超过48小时,应该考虑放置硬膜外腔血液贴片。脊髓造影术的听觉损失是一种罕见的并发症,可能是由于造影剂毒性或脑脊液与内耳淋巴液之间压力平衡改变所导致。脊髓穿刺伤是一种罕见的、易发生于颈椎( $C_{1-2}$ )穿刺或高位腰椎穿刺的并发症。脊髓穿刺伤在椎管狭窄、小脑扁桃体疝畸形和脑脊液体积减少的患者中风险最大。在这些情况下,低剂量腰椎注入造影剂的薄层CT和MRI是可代替颈椎穿刺的更安全方法。鞘内造影反应是罕见的,可发生于无菌性脑膜炎和脑病,后者通常与造影剂进入颅内蛛网膜下腔有关。脊髓造影术后有0.1%~0.3%的患者发生癫痫,其风险因素包括癫痫史和使用碘总剂量 $>4500\text{mg}$ 。其他报道的并发症包括高热、幻觉、抑郁和焦虑状态。由于非离子型水溶性造影剂的应用及高头位和脊髓造影术后积极水化处理,相关副作用已经明显减少。

## 脊柱介入

### 椎间盘造影术

为了明确腰椎融合术前定位,需能够重现或减轻背部疼痛和神经根病患者的疼痛。椎间盘造影术

是用荧光镜定位,用22~25号针进入椎间盘然后注入1~3ml的造影剂。记录椎间盘内部压力,用来评估患者对注射造影剂的反应。通常在注入不超过1ml的造影剂时,即使压力高达415~690kPa(60~100 lb/in<sup>2</sup>),正常的椎间盘很少或没有疼痛。随后通过CT和普通X线片获得图片,但椎间盘造影术有造成椎间盘退化速度加快的可能。

### 选择性神经根和硬脑膜外脊髓注射

经皮糖皮质激素和麻醉药混合剂予以选择性神经根和硬膜外麻醉,可运用于诊断和治疗,尤其是病人的痛苦得以缓解。通常情况下,1~2ml等比例长效糖皮质激素(如倍他米松)和长效麻醉药(如0.75%丁哌卡因)混合剂在CT或荧光镜指导下缓慢滴注进入脊髓硬膜外腔或邻近的神经根。

## 血管造影术

导管血管造影用于评估颅内小血管病变(如血管炎),评估血管畸形和动脉瘤血管内治疗(表4-1)。一些血管造影术适应证可被CT/CTA或MR/MRA所取代。

血管造影术是所有诊断性影像检查中风险最大的,因为其必须将导管插入血管,到达目标位置后,注入造影剂使血管显影,然后移除导管止血。经导管治疗(见下文)已经成为一些脑血管病的重要治疗方法,决定进行诊断性或治疗性血管造影须进行术前评估及风险判断。

为提高对造影剂的耐受能力,患者在检查前后需进行水化处理。由于股动脉是最常用的,术后须压迫股动脉以防止血肿发生。术后应仔细评估穿刺点和末梢脉搏,常见并发症包括大腿血肿和下肢动脉栓塞。

### 并发症

通常股动脉穿刺逆行经过主动脉到主动脉弓和大血管。脑血管造影术最严重的并发症是卒中。血栓在导管的内部或顶端形成,动脉粥样硬化血栓或斑块由于导管、导丝或注射的力量栓塞脑血液循环远端。缺血性并发症的危险因素包括操作者经验不足、动脉粥样硬化、血管痉挛、低心排血量、携氧能力降低、高龄和偏头痛历史。神经系统并发症存在差

异性,但约4%短暂性脑缺血发作和卒中、1%永久性损伤和<0.1%死亡。

无论是基础疾病还是注入高渗性造影剂造成血-脑屏障(BBB)破坏,离子造影剂进入大脑脉管系统会引起神经毒性。离子造影剂耐受能力不如非离子造影剂,可能与细胞膜通道电位改变有关。基底动脉血管瘤的患者在血管造影术中可能会发生可逆性脑干功能紊乱和急性的短期记忆丧失,归因于造影剂的缓慢渗漏和后续的脑组织暴露。造影术中造影剂注射过程因血管瘤破裂导致蛛网膜下腔出血较为少见,可能与高压注射有关。

### 脊髓血管造影术

脊髓血管造影术可用于评估血管畸形和肿瘤以及主动脉瘤修补前确定Adamkiewicz动脉(参见第35章)的位置。操作过程相对较长而且需要使用相对大量的造影剂;严重并发症包括下身瘫痪、主观视觉模糊和言语改变的发生率约2%。目前钆增强MRA已经成功应用于这种情况,碘对比CTA也是一样,未来在某些适应证中有望替代诊断性脊髓血管造影。

## 介入神经放射学

这是个迅速发展的领域,为具有神经血管问题的患者提供了新的治疗选择,包括可拆式线圈治疗动脉瘤、颗粒或液体胶剂静脉畸形栓塞、气囊血管成形术、动脉狭窄或血管痉挛支架置入术、经动脉或经静脉的硬脑膜动静脉瘘栓塞、气球阻塞颈动脉海绵窦和椎管、Galen血管畸形的血管内治疗、外科手术前栓塞肿瘤和急性动脉或静脉血栓形成的溶栓治疗。这些疾病的患者具有发生脑出血、卒中或死亡的高风险。

这个治疗方法旨在治疗高危疾病,同时并发症发生率也很高。电解分离线圈的出现开启了脑动脉瘤治疗的新纪元。一项前循环动脉瘤治疗随机试验发现,可拆式线圈治疗与神经外科手术切除相比1年内发病率和死亡率降低28%。虽然对于线圈治疗还是外科手术仍有争论,但在许多中心,线圈治疗已经成为动脉瘤的标准疗法。

(柏峰译 张志珺校)

## 第 5 章

### Chapter 5

# 神经系统疾病的电生理学：脑电图、诱发电位和肌电图

Michael J. Aminoff

## 脑电图

脑电活动可以被头皮电极片记录到，一对头皮电极片之间(双极诱导法)，或是单个头皮电极片与相对非活跃的常见参考点之间(参考诱导法)的潜在信号差别被放大，记录在电脑显示器、示波器或是纸上。正常脑电图的特点取决于患者的年龄和觉醒状态。大多数情况下记录到的节律性活动代表大脑皮质垂直导向锥细胞的突触后电位，主要特点在于它的频率。正常觉醒的成年人安静地闭目卧位，脑电图可记录到大脑后 8~13Hz 的  $\alpha$  节律，混杂或多或少的无显著特点的快活动( $\beta$ 波, >13Hz); 睁眼时  $\alpha$  节律被抑制(图 5-1)。假寐时,  $\alpha$  节律同样被抑制; 浅睡眠时, 较慢的 theta(4~7Hz)和 delta(<4Hz)波逐渐增多。

数字系统现在广泛被应用于脑电图的记录, 使得脑电图可以被重建、显示需要的格式及进行详细分析, 甚至可以经由计算机技术处理数据并发现异常。当脑电图在记录时, 可以通过运行诱发程序进行诱发脑电异常。这些程序常包括: 高通气(持续 3~4 分钟)、光刺激睡眠及记录前的睡眠剥夺。

总体来说, 脑电图是相对便宜而且实用的临床辅助检查。

## 脑电图和癫痫

对考虑癫痫的患者来说, 脑电图是最有效的检查手段。癫痫样放电——异常重复的节律信号、突发突止及特征性变化, 可帮助明确诊断。如果未发现癫痫样放电并不能排除癫痫, 因为局灶性癫痫发作时脑电极片可能并不能记录到异常。当全身性强直阵挛性癫痫发作时, 脑电图可记录到异常放电。由于痫性发作事件的不可预测性和少见, 往往在可疑

为癫痫的临床症状发作时并不能做到及时的脑电图记录。在视频脑电监测室进行长时间的持续视频监测可提高癫痫发作时脑电异常的捕捉概率。通过这一系列的监测手段, 有时可以有效地明确癫痫的发作, 对临床可疑发作定性, 确认癫痫发作的频率。

发作间期明确的异常脑电图结果可以支持癫痫的诊断。如癫痫样放电活动由突发的锐波或尖波组成。癫痫样放电并不是癫痫的特异性表现, 只是在癫痫患者中的发生率显著高于正常人。然而, 即使患有癫痫, 初始日常的监测中超过 60% 的时间是正常的脑电表现。此外, 脑电图在许多情况下不能明确诊断。

脑电图已被应用于癫痫的分类, 以及指导患者选择合适的抗癫痫药物(图 5-2)。与局灶性癫痫患者局部发作间期癫痫样放电相比, 典型失神发作患者常表现为癫痫发作时的插入式尖波样电活动。对于局灶性癫痫患者来说, 其与脑电图表现可能无相关联系, 或与可变频率的异常节律活动相关, 局部或广泛的分布情况、具体的模式在不同的患者之间可能有所不同。

局部或单侧的可引起癫痫的损伤容易被发现, 手术治疗亦可能诱发癫痫。对颅脑手术患者的临床表现及脑电图进行密切的长期监测是极其必要的, 而这常需要应用颅内电极片来记录(如硬膜下、硬膜外及颅内局部电极片)。

常规的电极片记录到的脑电图结果可以辅助癫痫疾病的诊断: 通常来说, 正常的脑电图提示预后良好, 反之亦然。然而, 异常的背景或广泛癫痫样活动提示预后差。在评估颅脑外伤、卒中及脑肿瘤患者是否会进一步发展为癫痫时, 脑电图结果往往不能起到辅助作用。因为在这些情况下, 不管是否有癫痫发作, 常会记录到癫痫样放电活动。对于那些数年没有发作的癫痫患者来说, 脑电图结果可以用

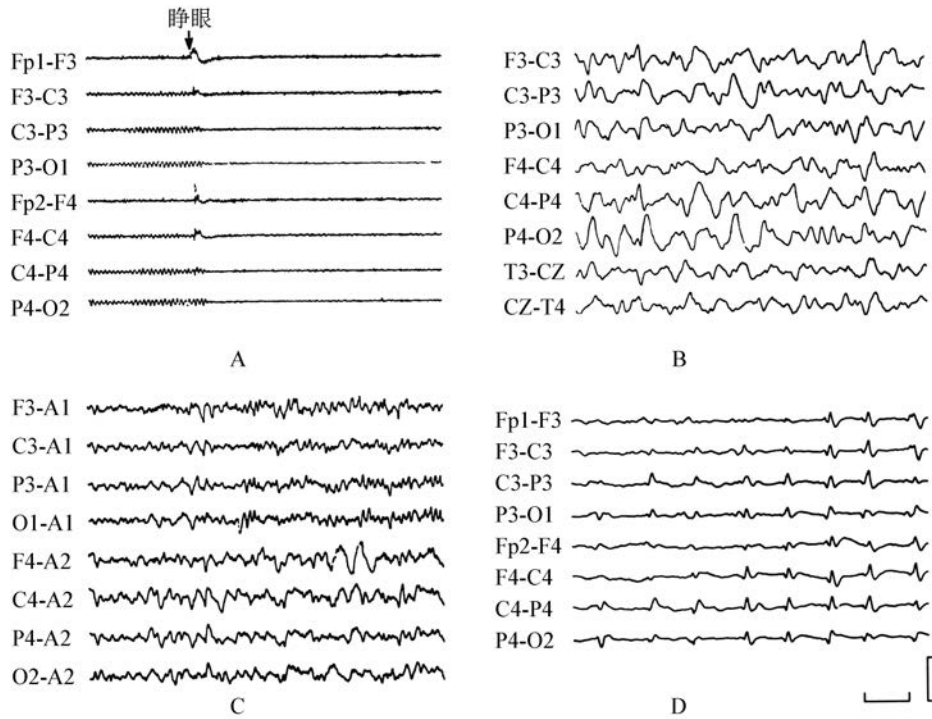


图 5-1 A. 正常脑电图表现为枕叶可见 9Hz  $\alpha$  节律波, 睁眼后抑制; B. 反应迟钝的脑炎患者异常脑电图, 表现为不规则的弥漫性慢波; C. 右侧顶叶胶质瘤患者脑电图, 右侧中心区可见不规则慢波, 背景节律弥漫性减慢; D. 苯丙酮病患者脑电图每秒可见周期性复合波。水平刻度: 1s; 垂直刻度: 200 $\mu$ V(A)、300 $\mu$ V(B、C、D)

在本图和图 5-2 中, 电极片按国际 10:20 系统布置, 如图左栏所示(A. 耳垂; C. 中心; F. 额叶; Fp. 额极; P. 顶叶; T. 颞叶; O. 枕叶)。右侧电极片位置用偶数表示, 左侧电极片位置用奇数表示, 中线上的电极片位置用 Z 表示

于评估患者是否可以终止抗癫痫治疗, 但脑电图结果只是提供一个一般情况的预后指导。这些患者尽管脑电图结果正常, 但撤药后仍可能出现癫痫再发; 相反, 如果复查的脑电图结果仍旧异常, 撤药后亦可能不会再发。是否可以终止抗癫痫治疗主要是依据临床证据, 当临床模棱两可或是患者要求得到明确的治疗方案效果保证时, 脑电图除了给出指导意见并不能起到决定性作用。

脑电图不能对全身强直阵挛发作的患者进行管理, 除了临床上对昏迷患者是否癫痫持续发作不能确定时。对于难治性癫痫患者, 通过戊巴比妥诱导昏迷后, 脑电图可以提示昏迷程度及癫痫是否持续。对于癫痫持续状态, 脑电图表现为重复的癫痫样放电或是持续的尖波样放电。遇到无抽搐性癫痫持续状态, 临床无法识别, 只能通过脑电图上持续的尖波样电活动发现, 以及比较不常见的重复电记录样癫痫(局灶性癫痫持续状态)。

## 脑电图和昏迷

在患者意识出现变化, 不考虑合并其他情况时, 意识被抑制的脑电图表现为慢波。当电记录的癫痫样放电或是局灶性异常提示结构损伤等对临床诊断有提示作用。代谢性脑病的脑电图波变慢, 且常呈现出三相波。当然这些异常的脑电图并不能明确潜在的代谢紊乱的类型, 但却能通过对脑功能异常范围的大小评估提示排除其他大脑疾病。大脑对外界反应的脑电图波对预后评估有极大的帮助, 因为与无反应的脑电波相比, 脑电反应的存在提示昏迷的程度较轻。相比于单一的脑电记录, 系列的脑电记录对预后提供更加可靠的指导, 并在接下来的临床诊疗中辅助其他的临床检查。随着昏迷程度的加重, 脑电波逐渐表现为无反应性和爆发-抑制模式, 在脑电无活动期呈多频电活动的爆发。其他还可以表现为脑电波放大信号的逐渐削弱直到最终记录不

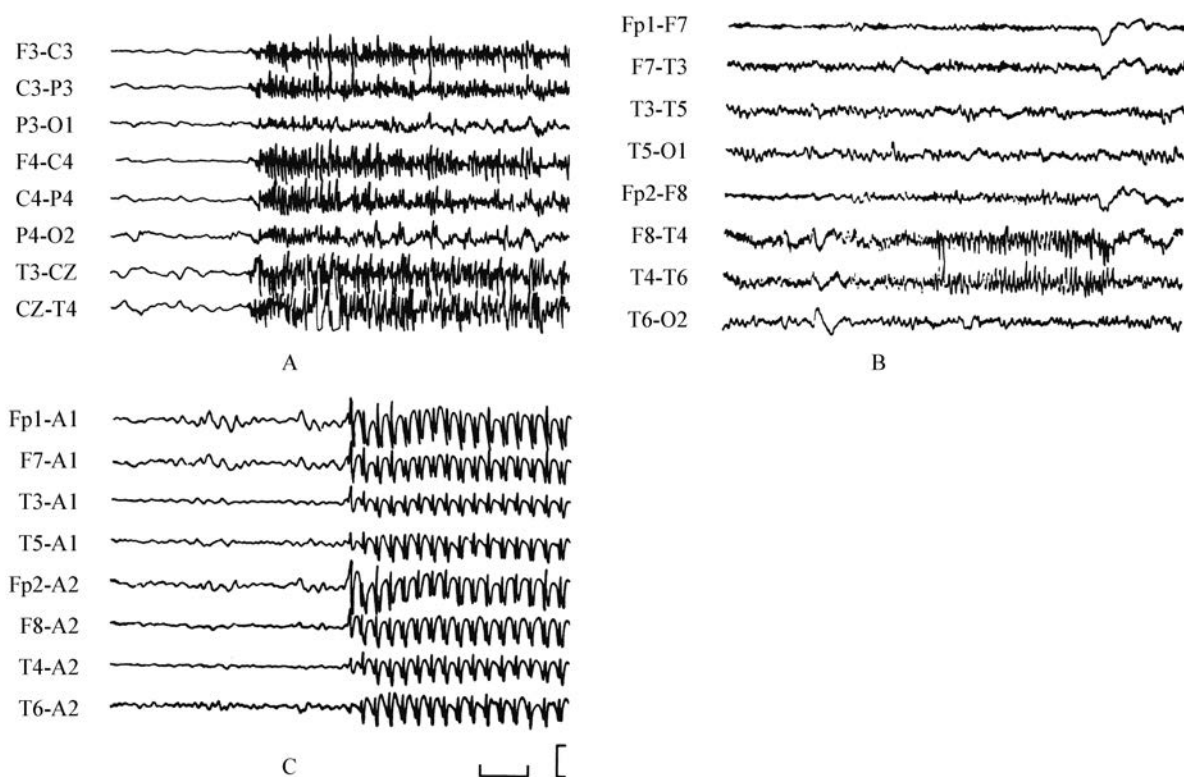


图 5-2 脑电图记录癫痫发作

A. 强直性发作表现为双侧大脑半球同时发作的广泛重复尖波活动;B. 短暂意识障碍患者临床发作时右侧颞叶突然出现的重复棘波;C. 失神发作时双侧大脑半球同时出现广泛的 3Hz 棘波活动。水平刻度:1s;垂直刻度:400mV(A)、200mV(B)、750mV(C)。(From MJ Aminoff, ed: *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2005.)

到。像脑电静止并不能代表脑损伤的不可逆性,因为在低体温和药物过量患者中脑电图也可能有同样表现。当记录手段足够充分,脑电静止患者的预后取决于患者当时的临床表现。比如,当患者严重脑缺氧时,比较好的技术手段记录到的脑电静止就可以提示患者的意识不能恢复。

在考虑患者脑死亡时,通过标准记录仪器记录到的脑电静止可以确认。然而,有些表现相同但可逆的脑电静止(如低体温、药物中毒)等复杂情况需要排除。如果可疑脑死亡的患者仍有少许脑电波,那么脑电图结果既不能支持脑死亡诊断,但也不能排除该诊断。闭锁综合征患者的脑电图常是正常的,这可以帮助我们昏迷状态相鉴别,这两者在临床上往往难以区别开来。

### 脑电图在其他神经系统疾病中的作用

在发达国家,在肿瘤、梗死及血肿等脑局部结构

异常方面,CT 和 MRI 扫描作为无创扫描手段已经取代了脑电图(图 5-1)。尽管如此,在世界上其他许多地方脑电图仍作为这些疾病的辅助检查,尽管在幕下损伤或逐渐进展性损伤,脑电图可能不能发现异常。局灶性慢波,局灶性脑电活动的缺失,以及广泛的脑电干扰是脑电图的常见结果,但对潜在的疾病本质不能提供一个可靠的提示作用。

急性脑病患者,局限性或单侧周期性复合慢波,有时棘波,提示单纯疱疹病毒性脑炎的诊断;周期性单侧癫痫样放电常见于急性大脑半球疾病,如血肿、脓肿或是快速生长的肿瘤。痴呆患者的脑电图表现往往缺乏特异性,对不同原因引起的认知障碍无法鉴别,除了一些比较少见的情况,如规律重复波频率(也称为周期性复合波)的出现提示诊断朊蛋白病或亚急性硬化性全脑炎。大多数痴呆患者的脑电图表现正常,或是弥漫性慢波表现,单一的脑电图结果并不能明确患者是否痴呆,对真假痴呆亦无法做出



鉴别。

## 持续脑电图监测

实验室中常规的简易脑电图对短暂性、低频异常事件常不能有效地记录。超过12小时或24小时甚至更长时间的持续监测可能会发现异常,或捕捉到一些可能被错过的临床事件的发生。对于重症患者进行持续的脑电图监测可以发现一些神经系统状态的早期表现,这在临床检查手段条件有限时极其具有帮助。在这种情况下持续的脑电图监测已经被应用于观察如非痉挛性抽搐、进展性脑缺血等急性事件,通过该手段对合并有代谢性疾病如肝衰竭患者进行脑功能监测,对药物诱导昏迷患者进行麻醉深度指导。

## 脑磁图和磁源成像

脑磁图(magnetoencephalography, MEG)是一种记录脑电活动的磁场,与脑电图相比,由于其不受其他组织的影响,失真少,为检测脑电活动提供了新的方法。但由于其操作复杂及设备昂贵,MEG仅仅在少数特殊专业中心使用。结合磁共振技术,对脑活动进行定位的过程称为磁源成像。对于局灶性癫痫患者来说,脑磁图可以对癫痫放电源进行定位,为手术和颅内电生理监测电极片的置入位置进行指导。脑磁图也可用于颅内肿瘤的定位,术前辨认中央沟,对语言控制皮质中枢进行定位。

## 诱发电位

### 感觉诱发电位

感觉诱发电位主要通过刺激特定的传入通路来无创地记录脊髓或大脑的活动,是一种重要的检测通路完整性的方法,但不证明其相关的病理基础。这种诱发电位(EP)与背景脑电活动相比非常小,为了能够识别和定义这一系列的反应刺激必须用计算机记录和平均化。脑电图背景活动,没有固定的刺激和反应的时序关系,可通过这种方式平均化。

■ 视觉诱发电位(VEP):是通过扭转棋盘状图案刺激单眼引发的,在中线和两侧头皮的枕骨区域记录。其中具有临床意义的主要组成部分叫作P100,是一种潜伏期约100毫秒的正向峰。在双侧头皮可对称性记录它的产生和潜伏期。振幅也可以测量,但其变化大小对疾病的认知并没有太大的意义。

VEP在检测视交叉之前的视觉通路障碍最为有用。严重的急性视神经炎患者的P100经常消失或明显减弱;临床症状缓解、视力提高后,P100恢复但潜伏期延长,通常很长时间内仍然存在异常。因此,VEP的发现有利于诊断既往或亚临床视神经炎,也可以用于区分视神经疾病和其他原因导致的眼部异常,如缺血或肿瘤压迫。正常VEP可能会引出皮质盲患者的闪光刺激。常规VEP记录相对较大的皮质区域的反应,因此对局部波形异常可能不敏感。多焦点VEP作为一项新技术,在每个受影响的眼中评估120个单独区域反应,故可能比常规VEP更敏感。

■ 脑干听觉诱发电位(BAEP):是通过重复的点击和单声道的刺激引起的,在头皮的顶点和乳突或耳垂之间记录。这一系列电位通过罗马数字命名,发生刺激后的最初10毫秒内,参与听神经(I波)至下丘脑(V波)之间通路中不同结构的顺序激活。在头顶可以记录到这最先出现的五种诱发电位的出现、延长及波峰间潜伏期。这些发现有助于听神经瘤筛查及检测脑干疾病和评估昏迷患者。BAEP在代谢/中毒性疾病、双侧大脑半球损伤而昏迷的患者中是正常的,而在脑干疾病患者中存在异常。

■ 体感诱发电位(SSEP):在头皮和脊柱记录外周(混合或皮肤)的神经对电刺激的反应。其反映出的结构、极性和潜伏期依赖于被刺激的神经和记录安排。SSEP用于评估近端部分(远端难以达到)外围神经系统及中枢神经系统躯体感觉通路的完整性。

### 诱发电位的临床应用

诱发电位可以用于中枢神经系统(CNS)传入通路检测和病变定位。如其已被应用于疑诊为多发性硬化症(MS)的患者,其诊断需要识别不同区域的中央白质病变。对于只有一个临床病变位置的患者,在其他区域存在异常的电生理学改变有助于诊断,但并不能明确诊断。多模态诱发电位异常不仅存在于多发性硬化,也可能发生在艾滋病、莱姆病、系统性红斑狼疮、神经梅毒、脊髓小脑退化、家族性痉挛性截瘫、缺乏维生素E或维生素B<sub>12</sub>等其他疾病。神经电生理结果的诊断效用取决于当时的情况。异常结果可有助于中枢神经系统定位大致病变,但尝试精确定位可能会被误导,因为诱发电位中许多部分的起源尚不清楚。

诱发电位的结果有时与预后存在相关性,双侧起源于大脑皮质SSEP成分缺失意味着在外伤后或缺氧后昏迷认知功能可能无法恢复,在评估疑似脑

死亡患者中也可能有用。昏迷原因不确定的患者中,保留脑干听觉诱发电位可能提示代谢中毒性疾病或双侧大脑半球损伤。脊髓损伤患者中,SSEP被用来判断脊髓病变是否完全。起源于节段受损区域以下的神经刺激反应存在或复位,提示不完全性损伤,与其他相比其功能恢复的预后较好。外伤手术中对可能存在损伤风险的组织进行诱发电位监测,可早期识别功能障碍,从而避免神经系统并发症或使其减少。在患者的年龄和精神状态无法进行传统眼科或听力检查的情况下,诱发电位可能对视觉和听觉的敏感度评估起了决定性作用。

## 认知诱发电位

某些诱发电位的成分依赖于受试者精神的关注和刺激背景,而不是刺激本身的物理特性。这种“事件相关电位(ERPs)”或“内生”诱发电位,从某种程度上来说,与认知度有关,可以区分很少发生的目标刺激和更频繁发生的目标刺激。就临床目的而言,我们一直关注所谓的P3,也就是特征性的P300,因为它的正极性和听觉目标刺激后延迟300~400毫秒。在很多痴呆患者中,P3的潜伏期延长,而在抑郁或其他精神疾病的患者可能会被误诊为痴呆。因此,认知诱发电位对区分这种临床不确定性有一定的帮助,但潜伏期正常并不能排除痴呆。

## 运动诱发电位

从肌肉或脊髓记录到的,通过刺激皮质运动区或运动传导通路引起的诱发电位被称为运动诱发电位。临床上最常记录的是经皮的磁刺激运动皮质诱发复合肌肉动作电位。电流通过线圈产生的一种强烈而短暂的磁刺激,导致下游神经组织的刺激电流,整个过程无痛、安全。其异常改变在运动传导通路受损的临床和亚临床疾病中已有描述,如MS和运动神经元病。除了可以用于神经系统疾病的诊断或评估病情严重程度,该技术还提供预后的相关信息(如在卒中后恢复运动功能的可能性),并且可监测手术时中枢神经运动通路的功能完整性。然而,它并没有被广泛应用于临床。

## 肌肉和神经电生理学研究

运动单位是运动功能促进的最基础成分。它由一个前角细胞及其轴突和神经肌肉接头,以及受轴突支配的所有肌肉纤维所组成。运动单位的数量从

眼外肌的大约10个到腿部大肌肉的上千个不等。每一块肌肉的运动单位内肌肉纤维数目平均值差异显著,即不同肌肉,神经支配的比例不同。因此,人类外直肌和阔肌的肌肉神经支配的比例 $<25$ ,腓肠肌内侧头肌肉则在1600~1700。不同运动单位的肌肉纤维根据其独特的收缩属性、组织化学染色和抗疲劳特性可分为两种。在同一个运动单位中,所有的肌肉纤维类型相同。

## 肌电图

肌电活动的图像[肌电图(EMG)],在休息和活动期间可以从电极针插入到肌肉记录得到。异常的性质和模式与不同水平的运动单位损伤有关。

除在终板区域,正常肌肉放松时无电活动,但在各种神经肌肉疾病中存在异常自发活动(图5-3),尤其在去神经支配或炎症改变有关的受累肌肉。纤颤和正锐波(反映肌肉兴奋性)及复合重复放电,通常并不总是在去神经支配的肌肉中被发现,也可出现在某些特定疾病所致肌肉损伤中,尤其是炎症如多发性肌炎等。急性神经病变后,近端比远端肌肉更早期被发现异常,但有时4~6周在四肢末端的神经仍未发现异常。一旦出现,可能会持续存在,除非发生神经移植或肌肉完全退化。束颤电位反映单个运动单位的自发活动,是慢性进行性的神经性疾病的特点,特别是前角细胞退化,如肌萎缩性脊髓侧索硬化症。肌强直性放电——来源于单一肌肉纤维的高频率电位发放,振幅和频率反复增减,是肌强直性疾病如肌强直性营养不良或肌强直的特征,有时也出现在多肌炎或其他少见的疾病中。

轻微的自主肌肉收缩导致少量运动单位激活。起源于任何这些单位的肌肉纤维都被小范围内的电极针所记录(图5-3)。正常运动单位动作电位的参数取决于选取的肌肉和病人的年龄,持续时间通常是5~15毫秒,振幅是 $200\mu\text{V}$ 至 $2\text{mV}$ ,大多数是双相或者三相的。被激活的运动单位数目取决于自主活动的程度。增加肌肉收缩可以增加被激活的运动单位数目和放电频率。一个完整的收缩,很多运动单位被正常激活,每个运动单位动作电位不再被区分出来,而形成完整的干涉图像被记录下来。

小而短时程、多相位(大于4个阶段)的运动单位动作电位在肌病的发生率增多,并且随意活动时过多的单元被激活。相反,神经性紊乱中由于运动单位的损失,导致最大收缩期间被激活的运动单位数目减少、放电率增加,即有一个不完整或减少了的

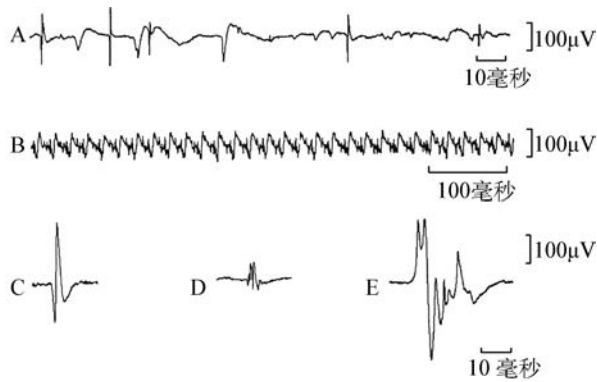


图 5-3 肌电图记录

A. 自发纤颤电位和正锐波;B. 部分失神经支配的肌肉在放松状态下的复合重复放电;C. 正常运动单位的三相波;D. 振幅减小、短时程、多相波常见于肌源性疾病;E. 长时程的运动单位动作电位可见于神经源性疾病

干涉图。动作电位的形态和振幅也可能不正常,取决于神经病变的阶段及是否存在神经再生。残存的运动单位最初在形态上是正常的,但一旦发生神经再生,它们的在振幅和持续时间增加,并成为多相(图 5-3)。

有时同一运动单位的动作电位相互之间存在一致的时序关系,所以两三倍或多个放电被记录,尤其是手足抽搐、偏侧痉挛或肌纤维颤搐。电沉默是以无意识的,持续性肌肉收缩为特征,发生在磷酸化酶缺乏导致的一种特定痉挛。

EMG 能发现异常的运动单位,并提示为神经源性或肌源性的损伤。神经源性疾病,受累肌肉的图形可能定位于前角细胞或特定的轴突、周围神经根、肢体神经丛和神经末梢。EMG 的结果不能支持特定的病原学诊断,需要综合临床表现和实验室结果。肌电图的发现可能为外周神经或脑神经的急性损伤提供指示作用(通过是否去神经发生和指示病变的完整性)。无论发病过程是急性发作、慢性进展还是退行性改变如肌萎缩性脊髓侧索硬化症等疾病,肌电图有助于预后判断。

各种定量肌电图的方法逐渐发展,最常见的是通过标准化的技术确定 20 个运动单位动作电位的平均持续时间和振幅。这种 macro-EMG 技术可提供广泛运动单位区域的肌肉纤维的数量和规模大小的相关信息,也被用于估计单一肌肉内运动单位的数量。肌电图扫描是一个基于计算机成像的技术,已用来研究运动单位动作电位,特别是单个单位活动的时空分布。单纤维肌电图在后面章节会单独

讨论。

### 神经传导检查

记录对运动神经行程中两个或多个点刺激时其所支配肌肉的反应,可测定两个刺激点间运动纤维的最快传导速度(图 5-4)。记录肌肉运动神经末梢对刺激所产生电反应的潜伏期及波幅并与正常值比较。感觉神经传导检查是在一个电刺激感觉神经纤维后,在其行程的另外一点记录和测定感觉神经纤维动作电位的传导速度和波幅。在成年人,手臂的传导速度正常值在每秒 50~70m,大腿处是每秒 40~60m。

神经传导检查肌电图检查的补充,能够证实周围神经受损的范围和程度。该检查特别适用于判断产生感觉症状的病灶是位于后根神经节的近端还是远端(前者受累时周围感觉传导检查是正常的),以及神经肌肉功能障碍是否与周围神经病相关。对于单神经病患者,该检查用于局灶性病灶的定位、明确潜在病灶及严重程度、为预后提供指导及确定是否

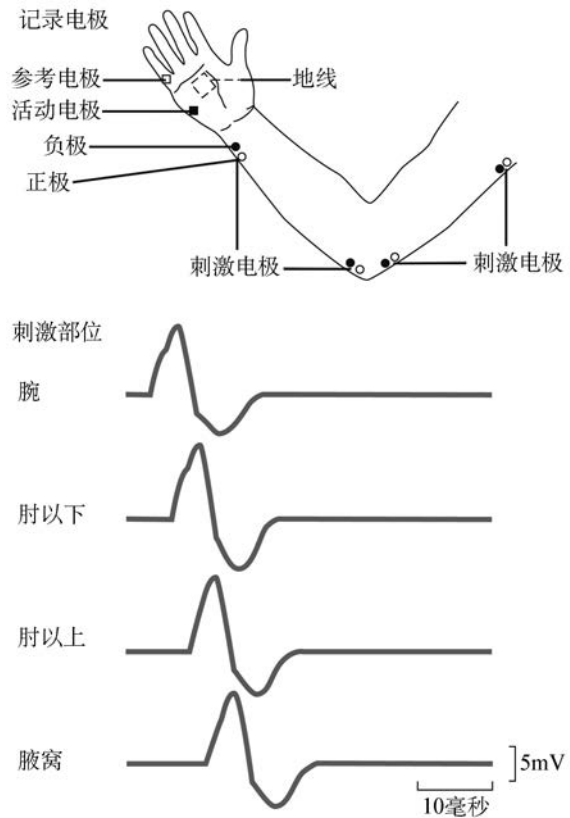


图 5-4 尺神经电活动运动传导

用表面电极记录从小指展肌到尺神经不同位置阈强度电刺激的反应

存在其他周围神经的亚临床受累。在没有明显临床症状时,该检查能够鉴别多神经病和复合单神经病。因上述两种疾病的病因不同,所以神经传导检查就显得十分重要。神经传导检查对于追踪周围神经疾病进展及其对治疗的反应提供了方法,而且也越来越多应用于临床试验。该检查在单个病例中可提示潜在的病理基础:脱髓鞘神经病(如吉兰-巴雷综合征、慢性炎性多发性神经病、异染性脑白质退化症及某些遗传性神经病)时传导速度减慢、终末运动潜伏期延迟及复合运动感觉神经动作电位可能分散,且常出现传导阻滞;相反,轴突性神经病(如代谢或中毒相关疾病)时的肌电图表现为传导速度正常或轻度减慢,感觉神经动作电位减小或缺失。

神经传导检查的实用性及其作为肌电图的补充作用通过以下常见临床问题进行阐述。小指的麻木、感觉异常及手内在肌肉的减少可能提示脊髓损伤、C<sub>6</sub>/T<sub>1</sub>神经根病、臂丛神经(下丛或内侧丛)或尺神经受损。如果受累手指肌纤维刺激后能够在腕部记录到正常感觉神经动作电位,提示病变部位可能为后根神经节近端(存在神经根病或更多中枢受损);相反,如果感觉电位缺失,提示远端受累。肌电图检查可以证实受累肌肉损伤为神经根或尺神经支配区域,还是更加广泛(趋向于神经丛病)。尺神经运动传导检查通常可以鉴别神经根病变(正常结果)及尺神经病变(异常结果),进而明确尺神经损伤部位。对该神经行程中的多个点进行刺激以明确远端肌肉记录到的复合动作电位是否表现出大小或面积的显著改变,或在特定点刺激时是否出现波幅不成比例的改变。因此,在临床有争议时,电生理学检查可帮助明确诊断及指导具体治疗。

## F 波检查

当对运动神经施以刺激时,刺激引起的脉冲会同时逆向(向脊髓神经中枢)和顺向(向周围神经远端末梢)传导。逆向脉冲引起少量前角细胞放电,其引起的微小运动神经反应要远远迟于直接刺激神经所致的。F波异常(缺失或延迟)可见于某些周围神经系统近中枢端病变患者,如神经根病变。因此该项检查可用于对传统的神经传导检查正常时,作为进一步的检查。但是除了吉兰-巴雷综合征明确有F波的缺失或延迟,临床上对于F波检查的应用仍不尽人意。

## H 反射检查

H反射在正常成人仅能在比目鱼肌(S<sub>1</sub>)处记录

到。它是使用低强度刺激胫神经得到的单突触反射,该反射由Ia纤维构成传入弧,α运动神经元构成传出通路。H反射在老年患者和多神经病患者双侧缺失,在S<sub>1</sub>神经根病变时单侧缺失。

## 重复神经刺激的肌肉反应

对运动神经给予最大电刺激后在其支配肌肉产生电反应的大小与所激活肌纤维的数目相关。神经肌肉的传递功能可通过多种途径进行检测,但最有效的方法是通过表皮电极记录运动神经受到最大重复(2~3Hz)刺激之前及特定时间间隔内受支配肌肉在最大自主收缩后的反应。

正常人在肌肉自主收缩20~30秒的时间间隔内,再给予运动神经2~3Hz重复电刺激,其复合肌肉动作电位的大小变化很小或者无变化。即使神经肌接头处先前的活动影响了乙酰胆碱的释放及实验性刺激引起的终板电位大小,但此时患者上述反应仍没有变化。因为正常情况下乙酰胆碱的释放较能够引起运动终板电位达到产生肌纤维动作电位阈值所需的更多。在神经肌肉传递功能紊乱时,如重症肌无力患者,重复刺激(特别是2~5Hz电刺激)可造成神经肌肉的传递抑制,并伴有从受累肌肉记录到反应大小的衰减。同样,在最大自主活动后立即给予运动神经一个或重复电刺激,可激发一个较前增大的肌电反应,说明有更多的肌纤维出现了反应。神经肌肉传递激活后易化是一段持续时间较长的抑制期,高峰在调节期后2~4分钟,持续10分钟左右。在这期间,肌电反应减小。

2~5Hz重复刺激后的衰减反应常见于重症肌无力,但也可见于先天性肌无力综合征患者。在Lambert-Eaton肌无力综合征,神经肌肉接头处乙酰胆碱的释放发生障碍,所以单个刺激引出的复合肌肉动作电位通常很小。当重复刺激频率达到10Hz时,前几个反应会减小,但随后的反应将增大。当刺激频率达到20~50Hz时,反应将显著增加,以至于复合肌肉动作电位的波幅可数倍于起始反应。肉毒中毒患者对重复刺激的反应与此相似,但其变化较大且并非所有肌肉都受累。

## 单纤维肌电图

该技术可特异性地用于明确神经肌肉传递异常。将一个特殊的电极针放置在肌肉内以定位记录相同运动单位的两个肌肉纤维的动作电位。连续放电时上述两个电位的时间间隔将发生变化,即神经

肌肉颤动。该颤动可以量化为连续电位间时间间隔的平均差,正常为10~50微秒。无论何种原因导致神经肌肉传递障碍均可使该值增加,某些情况下,单个肌纤维的脉冲可因神经肌肉接头脉冲阻滞而不能产生。单纤维肌电图在诊断重症肌无力方面较重复神经刺激及检测乙酰胆碱受体抗体水平更加敏感。

单纤维肌电图也可用于检测运动单元的平均肌纤维密度(在记录范围内每个运动单元中肌纤维的平均数量),以及评估某一肌肉中运动单元的数量,但是这方面的临床证据较少。

## 眨眼反射

电或机械刺激一侧眶上神经导致两个独立的上睑提肌反射,即延迟大约10毫秒的同侧R1反应及其后延迟30毫秒的双侧R2反应。三叉神经及面神经分别构成该反射的传入及传出弧。髓质或脑桥的神经或内部异常均可导致一侧或单侧的反应缺失,该结果有助于病灶的鉴别及定位。

(柏峰译 张志珺校)

## 第 6 章

### Chapter 6

## 腰椎穿刺术

Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

腰椎穿刺术是一项安全的操作。其严重并发症非常罕见,包括脑疝、脊髓或神经根损伤、出血或感染。轻度并发症较常见,包括背痛、腰椎穿刺后头痛、神经根疼痛或麻木。

### 腰椎穿刺术前影像学及实验室检查

有意识水平改变、局灶神经缺损、新发性发作、视神经盘水肿或免疫功能不全的患者腰椎穿刺术后有潜在致命性小脑幕疝的风险。在腰椎穿刺术前需完善神经影像学检查以排除大面积损伤或弥漫性肿胀。当患者有背痛、下肢乏力、尿潴留及尿失禁等脊髓压迫症状时,应进行脊柱的影像学检查。对于怀疑脑膜炎患者应在进行诊断性腰椎穿刺术前完善神经影像学检查,并在进行血培养后使用抗生素。

接受抗凝治疗或凝血功能障碍(包括血小板减少)的患者有较大腰椎穿刺术后脊髓硬膜下或硬膜外血肿风险,两者均有导致永久性神经损伤和(或)瘫痪可能。如果怀疑有出血性疾病,患者需要在腰椎穿刺术前完善血小板计数、国际标准化比值(INR)和部分凝血活酶时间检查。目前尚缺乏评估血小板减少患者腰椎穿刺术安全性的证据,一般认为血小板计数小于 $20\,000/\mu\text{l}$ 为腰椎穿刺术禁忌证,血小板计数 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 及 $\text{INR} \leq 1.5$ 患者很少出现出血并发症。接受低分子肝素治疗的患者行腰椎穿刺术后有较大发生脊髓及硬膜外血肿风险,且操作需在停药后 24 小时后进行。腰椎穿刺术不能在感染皮肤处进行,因这样可将病原体带到蛛网膜下腔。

### 镇痛

操作前应将患者的焦虑及疼痛最小化。焦虑可

通过使用劳拉西泮减轻,具体方法为操作前 30 分钟口服 1~2mg 或操作前 5 分钟静脉注射。局部麻醉使用利多卡因软膏。4%的利多卡因在操作前 30 分钟使用有效,而利多卡因/丙胺卡因需要 50~120 分钟。软膏应多层涂抹以完全覆盖皮肤,并使用密闭性敷料以使软膏在位。

### 体位

腰椎穿刺术时患者的体位很重要,患者需置于牢固的床面上完成整个过程。如果是在床旁操作,患者的脊背需尽量靠近床边而不是置在中间。嘱咐患者侧卧位,背对操作者,蜷曲呈“圆球样”,颈轻轻前屈,大腿移向腹部,双肩部及骨盆在同一平面并垂直于床面上(图 6-1)。大约 94%的人脊髓终点位于第 1 腰椎水平,余下的 6%则终止于第 2 腰椎、第 3 腰椎椎骨间隙,所以腰椎穿刺点选择位于或低于 $L_3 \sim L_4$ 椎间隙。解剖学上人体两侧髂后上棘的连线与脊柱的交点靠近 $L_3 \sim L_4$ 椎间隙,所以常使用此解剖位置来定位,定位后通过轻轻触诊找到穿刺的腰椎间隙水平。

另一种穿刺体位是患者呈坐位,双足支撑于椅子上,嘱患者向前蜷曲,使鼻子碰到肚脐。因为坐位不是打开棘突的最佳体位,所以患者不仅仅是在床边上前弯曲。肥胖患者选择坐位穿刺通常会更容易操作。坐位穿刺的缺点是不能准确测量脑脊液压力。如果患者使用棘突标志难于定位,需使用床边超声引导进针位置。

### 操作方法

一旦确认好穿刺点,术者立即戴无菌手套,使用碘伏或类似的消毒剂消毒局部皮肤后,铺无菌洞巾,并用纱布擦干进针部位。局部消毒减少了皮肤细菌

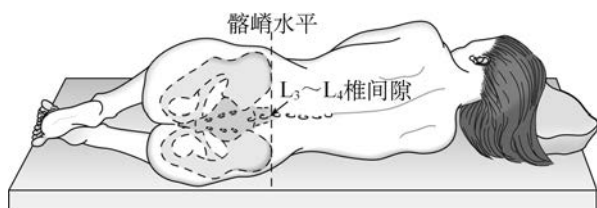


图 6-1 腰椎穿刺患者取合适的侧卧位体位  
注意双肩和臀部在同一个垂直面上,躯干垂直于床面

进入蛛网膜下腔或其他部位的风险。局部麻醉药通常使用 1%利多卡因,总量 3~5ml,注射至皮下组织,非急诊情况下也可使用局部麻醉剂(见上述)。时间允许的话,为使注射利多卡因引起的疼痛最小化,进针需缓慢、连续,每次进针需比上一次进针位置更深,整个过程历时 5 分钟。每次注射 0.5~1ml 利多卡因,注射期间,注射器针头不能退出皮肤,每注射一次利多卡因停顿 15 秒可以减轻下一次注射带来的疼痛。通过每次小剂量快速注射麻醉药,使局部皮肤处于麻醉状态失去感觉。整个过程小剂量快速注射 5~10 次,使用利多卡因总量大约为 5ml。如果可能的话,麻醉药注射完成 10~15 分钟再行腰椎穿刺,这样可以显著减少甚至消除操作过程中的疼痛,甚至推迟 5 分钟后再穿刺都可以减轻疼痛。

穿刺针(通常直径为 20~22G)沿中线、在两棘突之间缓慢进针。穿刺针的斜面保持水平位,垂直于硬脑膜纤维方向,并用斜面的水平面向上进针。这样穿透硬脑膜时可减轻疼痛。当患者坐位行腰椎穿刺时,穿刺针的斜面应当保持垂直位。大部分成人,穿刺针到达蛛网膜下腔之前的长度为 4~5cm (1~2in),进入蛛网膜下腔时操作者突然感觉阻力消失。如果此时穿刺针位置正确,但没有脑脊液流出,将穿刺针旋转 90°~180°,如果仍没有脑脊液流出,需重新插入针芯并将穿刺针向前略微进针。很多操作者向前略微进针过程中会定时停止进针并移动针芯检查是否有脑脊液流出。如果穿刺针头碰及骨头,或者患者一条腿突然感觉急剧放射样疼痛或者仍没有脑脊液流出(干性穿刺),停止进针,此时需将穿刺针部分退出并重新换个角度再次进针。如果第 2 次进针仍触及骨头(提示穿刺针未到达棘突之间),需将穿刺针全部退出皮肤并让患者重新摆体位。如果患者在重新摆体位前完全伸直脊柱,第 2 次穿刺的成功率会更大。第 2 次进针位

置通常选择与上次相同的或者邻近的部位。一旦针头到达蛛网膜下腔,将压力管连接至穿刺针测脑脊液初压,操作者需关注压力管中脑脊液随着脉搏和呼吸运动在上下波动。正常成人仰卧位脑脊液初压上限不超过 180mmH<sub>2</sub>O,肥胖成人脑脊液初压可达到 200~250mmH<sub>2</sub>O。

脑脊液需使用采集管收集,不能使用注射器采集。根据临床适应证,脑脊液用于以下检查:①细胞计数检测;②蛋白质和葡萄糖浓度检测;③培养(细菌、真菌、分枝杆菌、病毒);④涂片(如革兰染色和抗酸染色涂片);⑤抗原试验(如乳胶凝集试验);⑥聚合酶链反应(PCR)扩增微生物 DNA 或 RNA(如疱疹病毒、肠道病毒);⑦抗微生物抗体水平检测;⑧免疫电泳法检测  $\gamma$ -球蛋白水平和寡克隆带;⑨细胞学检测。尽管 15ml 脑脊液量能满足上述全部列出的检查,当行真菌和分枝杆菌培养、细胞学检测时,需增加脑脊液的采集量。总体来说,成人采集 20~30ml 脑脊液对人体是无影响的。

如果出现血性液体,提示脑膜血管可能被穿透(外伤性穿刺),此时需与蛛网膜下腔出血(SAH)鉴别。这种情况下,脑脊液采集后样本应立即离心,如果离心后脑脊液上层液体呈清激样,提示为血性腰椎穿刺;如果离心后脑脊液上层液体呈黄色,提示为蛛网膜下腔出血。一般来说,血性腰椎穿刺由于穿透了脑膜血管,采集管连续采集脑脊液过程中,脑脊液会逐渐变澄清,而如果是蛛网膜下腔出血,则不会出现上述情况。另外,黄色脑脊液不仅提示蛛网膜下腔出血,当同时存在脑脊液蛋白浓度显著升高时(>1.5~2g/L),还常见于患肝疾病的患者。

在拔出穿刺针之前,需重新插入针芯避免穿刺针拔出时卡压硬脑膜内的神经根,神经根受压迫会导致硬脑膜脑脊液外漏引起头痛。由于重新插入针芯过程中针头可能会刺伤操作者,一些医生质疑这样操作的安全性。然而,穿刺针芯直径细小并且柔软,接触人体后会变弯曲,所以不会对操作者造成损伤。腰椎穿刺后,通常患者在舒适的床面平躺 1 小时后才能起身,即使这样做仍有穿刺后头痛的发生(见下述)。

## 腰椎穿刺后头痛

头痛是腰椎穿刺术后最主要的并发症,发生于 10%~30% 的行腰椎穿刺的患者。年龄小者、女性

患者穿刺后头痛的风险增加。头痛通常发生于 48 小时内,也可延迟至 12 天后。头痛与体位显著相关,患者坐位或笔直站立时头痛开始,躺卧或腹部施压时头痛减轻。患者直立时间越长,头痛潜伏期越长。头痛性质通常为钝痛,可以呈搏动性,头痛部位通常位于枕部和前额部,头痛常伴随恶心感和颈部僵硬,有时候患者会出现视物模糊、畏光、耳鸣、眩晕。3/4 以上的患者症状会在 1 周内完全消退,也有一小部分患者症状持续数周甚至数月。

腰椎穿刺后,由于蛛网膜下腔穿刺处的脑脊液持续外漏,脑脊液压力下降导致头痛。脑脊液量下降减少了大脑缓冲带,所以当患者直立时,大脑固定结构受扩张牵拉、硬脑膜窦对疼痛敏感而引起头痛。通常认为腰椎穿刺后发生严重头痛是由低颅压引起,但也有出现此症状而颅内压正常的患者。

腰椎穿刺后头痛患者通常无特殊的治疗方法,一般使用口服镇痛药物(对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎镇痛药、阿片类药物)及镇吐药处理。以舒适的姿势平躺(特别是卧位或头低位)可减轻疼痛,对有些患者,服用含咖啡因的饮料亦可缓解头痛。

对于持续头痛的患者,使用静脉咖啡因(500mg 加入 500ml 生理盐水中,静脉滴注时间超过 2 小时)是有效的,心房颤动是该方法少见的不良反应。此外,也可选择在硬膜外间隙输注 15ml 自体全血,利用血块填补法缓解头痛,此种方法一般由专业的疼痛专家或麻醉医生来完成,该方法的唯一的作用机制为血凝块封闭硬脑膜穿刺孔,对头痛立竿见影。血块可急性压缩脑脊液空间、升高脑脊液压力,从而带来好处。许多医生在使用咖啡因静脉滴注方法效果不佳时,选择血块填补法,也有医生对持续头痛病人首选血块填补法。

减少腰椎穿刺后头痛的策略,见表 6-1。使用直径较细的穿刺针能减少头痛发生的风险:在一项研究中,使用直径为 24~27G 的穿刺针发生头痛的风险为 5%~12%,当使用直径为 20~22G 的穿刺针风险为 20%~40%。使用最小直径穿刺针操作可以使脑脊液流速变慢。与标准穿刺针相比,使用无创伤的穿刺针能减少中度至重度头痛的发生率(图 6-2)。然而使用无创穿刺针难度更大,特别是对于肥胖的患者,可能需要多次尝试才能操作成功,而且由于无创穿刺针缺乏原先的穿刺点,经常需借助引导器引导,另外使用无创穿刺针能减少针刺所带来的损伤。另一种减轻头痛的策略为在拔出穿刺针前重新插入针芯。

腰椎穿刺后通常建议病人保持平躺姿势 1 小时,然而研究表明:与腰椎穿刺后立即活动的患者相比,腰椎穿刺后卧床休息达 4 小时的病人,两者的头痛发生率没有差异,这提示腰椎穿刺后可能不需要常规保持卧位。

表 6-1 减轻腰椎穿刺后头痛

有效的方法
使用直径小的穿刺针(22G 或更小)
使用无创穿刺针
拔出穿刺针之前重新插入针芯
利用针头斜面从头侧至尾侧方向进针(使用标准穿刺针时)
无效的方法
腰椎穿刺后卧床休息(休息达 4 小时)
补充液体
使脑脊液流出量最小
腰椎穿刺后立即活动

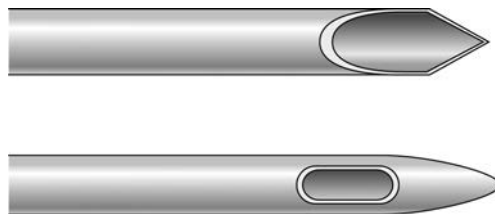


图 6-2 标准穿刺针和无创穿刺针的比较

无创穿刺针针尖处有开口,这种设计有利于减少穿刺过程中硬脑膜纤维的损伤,减少继发的脑脊液外漏及腰椎穿刺后头痛

## 脑脊液正常值

未被感染的脑脊液中,白细胞计数低于 5 个单个核细胞(淋巴细胞和单核细胞)/ $\mu$ l,通常见不到多形核细胞。然而,如细胞学检测时,离心后的或浓缩的脑脊液样本可以见到多形核细胞。正常脑脊液中无红细胞,如果创伤性穿刺时脑脊液中出现红细胞,随着脑脊液流出的增加,红细胞计数会减少。脑脊液葡萄糖浓度 $<2.2\text{mmol/L}$ ( $<40\text{mg/dl}$ )时是异常的(表 6-2)。



表 6-2 脑脊液正常值<sup>a</sup>

组分	国际制单位	传统单位
葡萄糖	2.22~3.89mmol/L	40~70mg/dl
乳酸盐	1~2mmol/L	10~20mg/dl
总蛋白		
腰椎	0.15~0.5g/L	15~50mg/dl
腰大池	0.15~0.25g/L	15~25mg/dl
脑室	0.06~0.15g/L	6~15mg/dl
白蛋白	0.066~0.442g/L	6.6~44.2mg/dl
IgG	0.009~0.057g/L	0.9~5.7mg/dl
IgG 指数 <sup>b</sup>	0.29~0.59	
寡克隆带	小于 2 个带不显影	
氨	15~47 $\mu$ mol/L	25~80 $\mu$ g/dl
脑脊液压力		50~180mmH <sub>2</sub> O
脑脊液容量(成人)	约 150ml	
红细胞计数	0	0
白细胞计数		
总量	0~5 个单个核细胞/mm <sup>3</sup>	
分类		
淋巴细胞	60%~70%	
单核细胞	30%~50%	
中性粒细胞	无	

<sup>a</sup> 由于脑脊液浓度是平衡值,推荐使用同时间得到的血浆参数来测量。然而,达到平衡状态存在时间延迟情况,脑脊液中血浆成分的浓度迅速波动(如血糖),在显著的时间延迟后不可能达到稳定值。<sup>b</sup> IgG 指数=脑脊液 IgG (mg/dl)×血清清蛋白(g/dl)/[血清 IgG (g/dl)×脑脊液白蛋白(mg/dl)]

(柏 峰 译 张志珺 校)

## 第二部分 神经疾病的临床表现

---

## 第 7 章

### Chapter 7

# 疼痛：病理生理与处置

James P. Rathmell, Howard L. Fields

医学的任务是保持和恢复健康及减少痛苦。理解疼痛对达到这两个目标是非常重要的。因为疼痛被广泛认为是疾病的信号之一,也是病人引起医生关注的最常见症状之一。疼痛感觉系统的功能是保护身体与维持稳态。它通过探测、定位,以及确认潜在的或确定的组织损伤过程而起作用。由于不同的疾病产生了特征性组织损伤,因此患者疼痛主诉的质量、病程,以及部位提供了重要的诊断线索。提供迅速且有效的镇痛方案是医生的责任。

### 疼痛感觉系统

疼痛是一种位于身体某一部位不愉快的感觉体验。经常根据侵入性或组织破坏过程(如刀刺、烧伤、扭伤、撕裂、挤压)和(或)身体或情感反应(可怕的、令人恶心的、讨厌的)加以描述。并且,任何中度或高强度的疼痛都伴随着焦虑,迫使逃避或终止这种感受。这些特点显示疼痛的二元性:它既是感觉的,也是情感的。当它是急性时,疼痛特征性地伴有行为冲动与

应激反应,后者由血压升高、心率加快、瞳孔扩大、血浆皮质醇水平升高所构成。除此之外,经常出现局部肌肉收缩(如肢体屈曲、腹壁僵硬)。

### 周围机制

#### 初级传入伤害性感受器

一条周围神经由三种不同类型神经元的轴索组成:初级感觉传入、运动神经元和交感节后神经元(图 7-1)。初级感觉传入纤维的胞体位于椎间孔背根神经节内。初级传入神经的轴索有两个分支:一个向中央投射进入脊髓,另一个向周围投射到所支配的组织。初级传入神经根据直径、髓鞘的程度及传导的速度而加以分类。最大直径的传入纤维[A-beta( $A\beta$ )],对轻触觉和(或)运动刺激产生最大限度的反应,它们主要存在于支配皮肤的神经中。在正常个体,这些纤维的活动不产生疼痛。还有另外两种初级传入纤维:小直径有髓鞘[A-delta( $A\delta$ )]与无髓鞘(C 纤维)轴索(图 7-1)。这些纤维存在于支配皮肤与深部体感和内脏结构的神经中。一些组织如

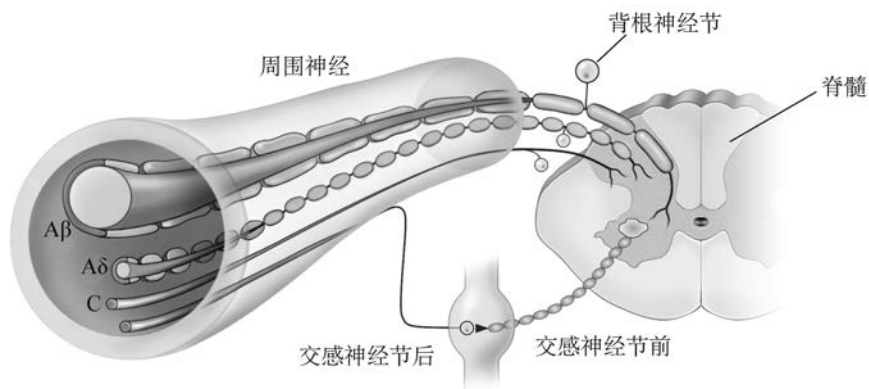


图 7-1 皮肤神经的典型结构

有两种不同功能的轴索:初级传入纤维胞体在背根神经节,交感节后纤维胞体在交感神经节。初级传入包括那些大直径有髓鞘( $A\beta$ )、小直径有髓鞘( $A\delta$ )、无髓鞘(C)轴索。所有交感节后纤维都是无髓鞘的

角膜, 仅仅由 A $\delta$  与 C 型传入纤维支配。大多数 A $\delta$  与 C 型传入纤维仅仅对强烈(疼痛性)刺激产生最大限度的反应; 当它们受电活动刺激后产生疼痛客观体验; 在此命名它们为初级传入伤害性感受器(疼痛受体)。当 A $\delta$  与 C 型纤维轴索的传导被阻滞, 感知疼痛性刺激的能力也就完全消失了。

单个初级传入伤害性感受器可对几种不同类型的有害性刺激发生反应。如大多数伤害性感受器对热、严重低温、强烈机械刺激如捏、pH 变化, 尤其是酸性环境, 以及使用化学性致炎物, 包括三磷酸腺苷(ATP)、血清素、缓激肽与组胺。

### 敏化

当强烈的、重复的或持续刺激施加在损害的或发炎的组织上, 激活初级传入伤害性感受器的阈值被降低, 从而对各种强度的刺激激活的概率就增高了。炎症介质如缓激肽、神经生长因子、一些前列腺素、白三烯参与此过程, 这就被称作敏化。敏化发生在周围神经末梢水平(周围敏化)与脊髓背角水平(中枢敏化)。当炎症介质激活伤害性感受器中细胞间的信号传导, 促进了化学门控与电压门控离子通道产生, 转运与膜插入增加时, 周围型敏化在损坏的或炎变的组织中就产生了。这些改变增加了伤害性感受器末梢的兴奋性, 降低了它们对机械、热与化学刺激的阈值。当炎症中伤害性感受器产生的活动增强了脊髓背角神经细胞的兴奋性时, 中枢敏化便发生了。在损伤与随后的敏化之后, 正常的无害性刺激也会产生疼痛。敏化是一个临床上的重要过程, 参与了触痛、疼痛、痛觉过敏(对相同的有害性刺激产生了过强的疼痛反应, 如中等压力引起严重疼痛)。一个显著的敏化例子就是被太阳灼伤的皮肤, 当轻轻拍打背部或冲热水澡时, 即可引起剧烈的疼痛。

敏化对深部组织的疼痛与触痛尤其重要。正常情况下, 内脏对有害性机械和热刺激相对不敏感, 尽管中空内脏发生膨胀时, 会感觉不舒服。与此相反, 当深部结构例如关节或中空内脏被一个有炎症成分参与的疾病过程影响后, 会特征性地对机械刺激变得特别敏感。

大部分支配内脏的 A $\delta$  与 C 型传入纤维在正常的非损伤性、非炎症性组织中根本不敏感。也就是说, 它们不能被已知机械的或热刺激所激活, 也不会自发激活。然而, 在炎症介质的参与下, 这些传入纤维对机械刺激变得敏感。这些传入纤维已被命名为沉默伤害性感受器, 它们的特点或许可以解释, 为何

在病理状况下, 相对不敏感的深部结构可以变成严重的, 令人虚弱的疼痛及触痛的来源。低 pH、前列腺素、白三烯及其他的炎症介质如缓激肽在敏化中发挥了重要作用。

### 伤害性感受器诱导的炎症

初级传入伤害性感受器也有神经效应功能。大多数伤害性感受器含有多肽介质, 当伤害性感受器被激活后, 多肽可从它们的终端释放出来(图 7-2)。一个例子是 P 物质, 含 11 个氨基酸的多肽。P 物质被初级传入伤害性感受器释放出来, 产生多种生物学活性。它是一种潜在的血管扩张剂, 使肥大细胞脱颗粒, 也是白细胞的趋化因子, 促进炎症介质产生与释放。有意思的是, 清除关节中的 P 物质可减少实验性关节炎严重程度。初级传入伤害性感受器不单纯是组织损伤威胁时的被动信使, 也通过这些神经效应功能发挥组织保护作用。

## 中枢机制

### 脊髓与牵涉痛

初级传入伤害性感受器的轴索通过脊髓背根进入脊髓。它们终止于脊髓灰质背角(图 7-3)。初级传入神经轴索的终端与脊髓神经元发生联系, 后者将疼痛信号传到大脑涉及疼痛感知的区域。当初级传入神经被伤害性刺激激活后, 它们在终端释放神经递质并兴奋脊髓神经元。释放的神经递质主要是谷氨酸, 迅速兴奋脊髓背角神经元。初级传入伤害性神经终端也释放多肽, 包括 P 物质与降钙素基因相关肽, 后者产生一个缓慢与持久的背角神经元兴奋。每个初级传入神经的轴索与许多脊髓神经元发生联系, 每个脊髓神经元汇聚接受来自许多初级传入神经输入的信号。

感觉输入信号汇聚到单个脊髓疼痛传递神经元是非常重要的, 因为这解释了牵涉痛现象。接受来自内脏与深部骨骼肌结构输入信号的所有脊髓神经元, 也接受来自皮肤的输入信号。汇聚的模式由脊髓背根神经节节段所决定, 脊髓背根神经节提供了一个结构的传入神经支配。如支配中央横膈膜的传入神经来源于第 3 与第 4 颈椎背根神经节。在这些相同神经节内胞体里的初级传入神经也支配了肩部与下颈部的皮肤。于是, 从肩部皮肤与中央横膈膜的感觉输入汇聚到了第 3 与第 4 颈髓节段中的疼痛传递神经元。由于这种汇聚原因及脊髓神经元最常被来自皮肤输入激活的事实, 患者误将来自深部结构输入激活脊髓神经元的活动, 错误地定位在了

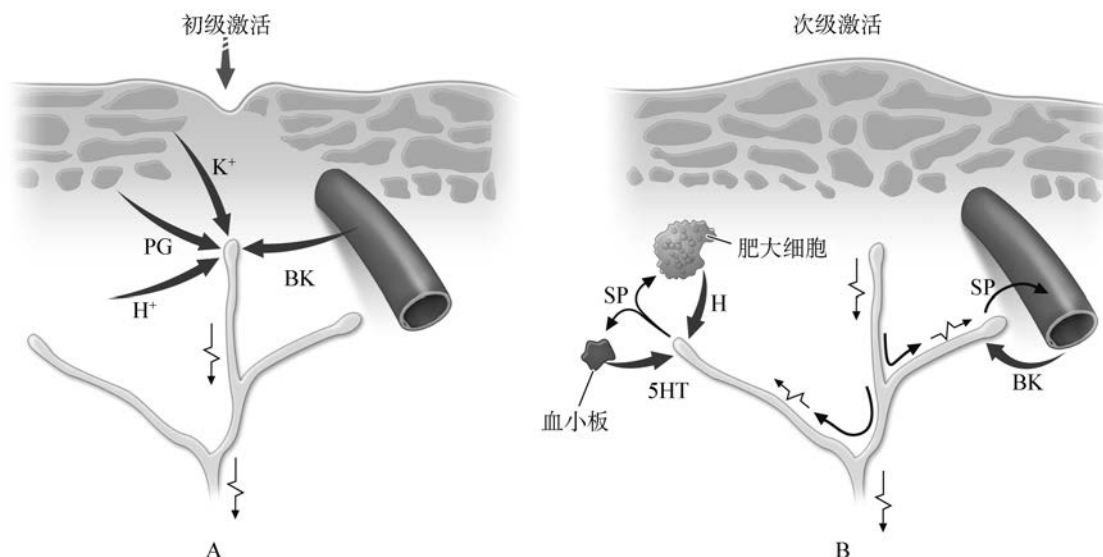


图 7-2 导致初级传入伤害性末梢活化、敏化及敏化扩步的事件

A. 强烈压迫与此后细胞损坏直接激活。细胞损坏诱导 pH( $H^+$ )降低并导致钾离子( $K^+$ )释放,合成前列腺素(PG)与缓激肽(BK)。前列腺素增加末梢对缓激肽与别的疼痛生成物质的敏感度。B. 次级激活。受刺激的末梢产生的冲动不但传递到脊髓,也传递到别的末梢分支,在此它们诱导释放多肽,包括 P 物质(SP)。P 物质引起血管扩张与神经源性水肿,进一步聚集缓激肽(BK),P 物质也引起肥大细胞释放组胺(H)、血小板释放血清素(5HT)

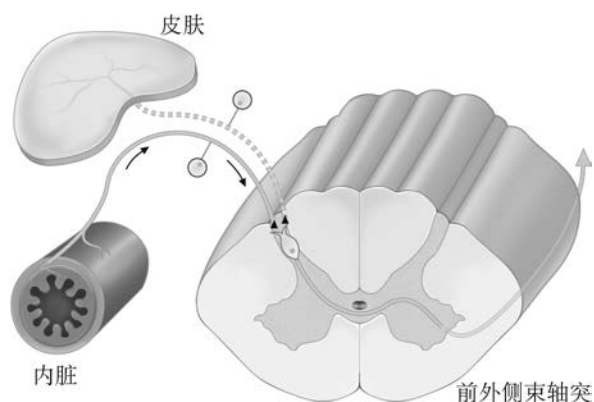


图 7-3 牵涉痛的汇聚投射假说

根据这种假说,内脏传入伤害性感受器与躯体结构的传入神经都汇聚到相同的疼痛投射神经元,在此疼痛被感知。大脑无法知道确切的输入来源,错误地将感觉“投射”到躯体结构

相同脊髓节段神经支配的皮肤区域。如此,靠近中央横膈膜部位的炎症经常被描述为肩部不舒服。这种从产生疼痛的损伤部位到感受疼痛空间上的移位,被称作牵涉痛。

### 疼痛的上升性通路

与初级传入伤害性感受器联系的大多数脊髓神经元,将它们的轴索传送到对侧丘脑。这些轴索形成了对侧脊髓丘脑束,位于脊髓白质前外侧、延髓的侧缘、脑桥外侧与中脑。在人类,脊髓丘脑束对痛觉感知非常重要。该通路的中断产生痛觉与温度觉辨别力永久性丧失。

脊髓丘脑束的轴索上升终止于丘脑的几个区域。从这些丘脑区域分出极大的分支,投射到大脑皮质广泛区域,产生不同疼痛体验(图 7-4)。丘脑投射的区域之一是到感觉皮质。这个投射介导了疼痛纯粹的感觉方面,如它的部位、强度与性质。别的丘脑神经元投射到与情感反应有关的皮质区域,如扣带回与额叶的其他区域,包括岛叶皮质。这些到额叶皮质的通路促发了疼痛情感反应或不愉快的情绪。这种疼痛的情感反应产生了痛苦的经历,并对行为具有潜在的影响。由于这个维度,恐惧经常伴随疼痛。结果,当被疼痛性刺激激活的额叶皮质发生损伤或手术损伤后,减少了对疼痛的情感影响,却大部分保留了个人将伤害性刺激识别为疼痛的能力。

## 疼痛调节

相似强度损伤产生的疼痛,在不同的情况下与不同的个体间变化很大。如已知运动员可忍受严重的骨折,仅觉轻度疼痛,Beecher 经典的第二次世界大战调查显示,许多在战场中的战士对一些损伤毫不在乎,但这些伤害若发生在平民患者身上,却产生难以忍受的剧痛。而且,甚至提出一项可镇痛治疗的建议也具有显著的镇痛作用(安慰剂作用)。另一方面,许多患者发现甚至小的损伤(如静脉穿刺)也是令人恐惧与难以忍受的,即使没有伤害性刺激,疼痛预期也可以引起疼痛。给予疼痛加重后续使用一种惰性物质的建议,也会增加所感受的强度(反安慰剂作用)。

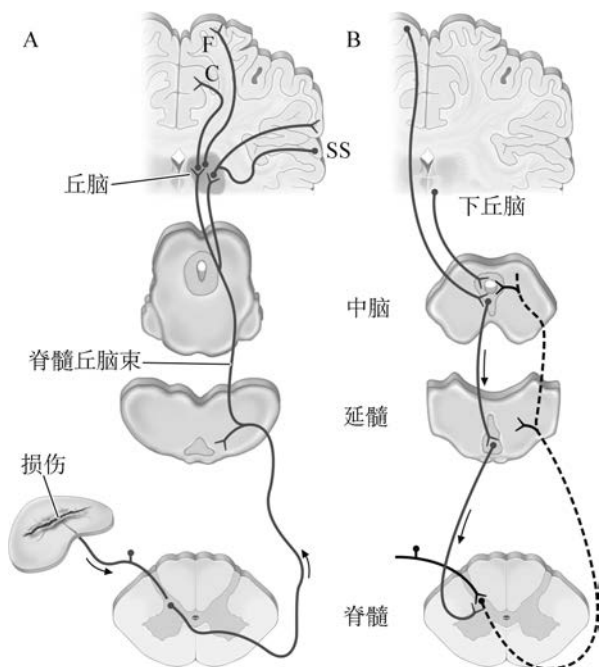


图 7-4 疼痛传递与调节通路

A. 伤害性信号传递系统:伤害性刺激通过转导过程激活初级传入伤害性感受器敏感的周围末梢。信号通过周围神经传递到脊髓,在此与主要的上行疼痛通路——脊髓丘脑束起始细胞形成突触。在丘脑中的信号接着传递到扣带回(C)、额叶岛(F)、躯体感觉皮质(SS)。B. 疼痛调节网络。从额叶皮质与下丘脑的输入激活中脑里的细胞,后者通过延髓中的细胞控制脊髓疼痛传递细胞

预期与别的心理因素对觉察到的疼痛强度产生强大的影响,该现象可以被脑部回路所解释,这些回路调整疼痛传导通路。这些回路之一与下丘脑、中脑与延髓有关,它通过一个下行通路选择性地控制

脊髓疼痛传递神经元(图 7-4)。

人类脑-影像研究已经显示,这种疼痛调节回路在注意力、建议及阿片镇痛药对缓解疼痛所起的作用(图 7-5)。而且,通路中的每一个结构部分都含有阿片受体,并对直接使用阿片类药物敏感。在动物,这种下行调节系统的损害可减少全身使用阿片类药物的镇痛效果,如吗啡。与阿片受体一起,这种疼痛调节回路成分的核含有内源性阿片肽,如脑啡肽类与 $\beta$ -内啡肽。

激活这种内源性阿片-介导的调节系统最可靠的方式是通过提供镇痛建议或通过强烈的情感将致

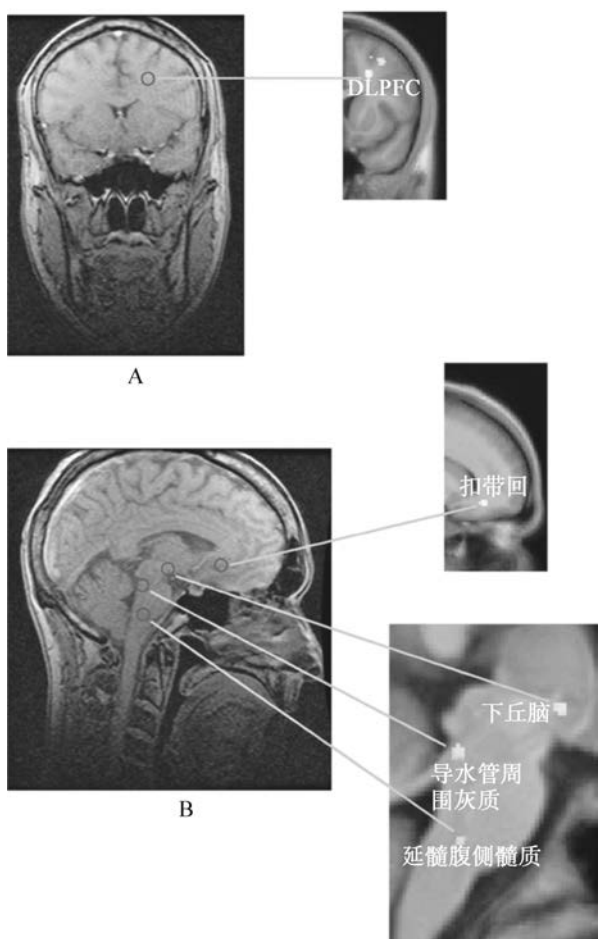


图 7-5 功能磁共振显示安慰剂可增强与阿片下行疼痛控制系统相关解剖区的活动

A. 额叶 fMRI 图像显示安慰剂增强背外侧前额叶皮质(DLPFC)活动。B. 矢状位 fMRI 图像显示安慰剂增强喙前扣带回(rACC)、延髓腹侧髓质(RVM)、导水管周围灰质(PAG)及下丘脑的反应。纳洛酮可减低所有被安慰剂强化的脑区,显示下行阿片系统与镇痛安慰剂两者之间的反应

痛损伤转移开来(如遭遇严重威胁或运动竞赛中)。实际上,手术过程后及在给患者安慰剂镇痛时,镇痛作用的内源性阿片就开始释放了。

疼痛调节回路既可以增强又可以抑制疼痛。延髓中的疼痛抑制与易化神经元都投射到并控制脊髓中的疼痛传递神经元。因为疼痛传递神经元可被调节神经元激活,所以理论上可能出现即使没有周围伤害性刺激,也可产生一个疼痛信号。事实上,人类功能影像学研究已经显示在偏头痛发作时,该回路活动增强。一个易化疼痛的中枢回路可以用来解释建议可诱导疼痛或被预期所强化,并为理解心理因素如何有助于慢性疼痛提供线索。

## 神经病理性疼痛

周围或中枢伤害性通路病变可导致典型的疼痛感觉缺失或损害。自相矛盾的是,这些通路的损害或功能异常也可导致疼痛。如周围神经病变,发生糖尿病性神经病变或初级传入神经带状疱疹,可导致该病变神经支配身体区域疼痛。中枢神经系统(CNS)病变时,也可产生疼痛,如在一些患者,当有中枢伤害性通路的脊髓、脑干或丘脑在外伤或脑血管病后。这些神经病理性疼痛经常是严重、特征性地对普通药物治疗效果不佳。

神经病理性疼痛典型的是一种特殊的烧灼样、麻刺感或电休克样痛,可以被轻微触摸所触发。这些特性在其他类型的疼痛中少见。检查中,典型表现是在患者疼痛部位中存在感觉缺失。痛觉过敏,一种对非伤害性或轻度伤害性刺激过度放大的疼痛,也是神经病理性疼痛的特征;患者经常抱怨非常轻微的移动刺激激发剧烈的疼痛(痛觉超敏)。在这方面,临床有意思的是皮肤表面施以5%利多卡因贴片对治疗疱疹后神经痛患者有效,而该类患者有显著的痛觉超敏。

一系列机制参与到神经病理性疼痛。敏化的初级传入伤害性感受器,损害的初级传入,连同伤害性感受器,一起变得对机械刺激高度敏感,在缺失刺激的情况下也可产生冲动。敏感度增加与自发活动部分是由于钠通道浓度增加。损伤的初级传入神经也可发展成对去甲肾上腺素敏感。有意思的是,脊髓疼痛传递神经元从它们正常输入切断,也可变成为自发激活。这样,中枢与周围神经系统过度敏感共同作用产生神经病理性疼痛。

## 交感性维持疼痛(sympathetically maintained pain)

周围神经病变患者偶然会发展成在神经支配区域的自发性疼痛。这种疼痛经常被描述为烧灼样性质。疼痛典型地滞后数小时到数天,甚至数周才出现,伴有肢体肿胀、关节周围骨骼缺失与远端关节关节炎性改变。用局部麻醉药阻断支配受影响肢体的交感神经,可以镇痛。受损的初级传入伤害性感受器获得肾上腺能敏感度,可以被交感活动刺激所激活。这种损伤后自发性疼痛与交感功能障碍症候群被命名为复杂性区域疼痛综合征(CRPS)。当一个确定的神经发生CRPS时,被命名为CRPS II型(也被当作外伤后神经痛,或如果严重,当成灼性神经痛)。当相似的临床画面出现而没有显著的神经营养不良,被称作CRPS I型(也称作反射性交感神经营养不良)。一系列损伤可以导致CRPS,包括骨折、软组织外伤、心肌梗死及卒中(参见第33章)。经典的CRPS I型可以通过对症治疗解决;然而,当它持续存在,详细的检查常揭示周围神经损伤证据。尽管CRPS病理生理机制远不清楚,但当炎症为急性时,疼痛与炎症体征可以迅速通过阻断交感神经系统而缓解。这暗示当炎症存在时,交感活动可以激活未损伤的伤害性感受器。在外伤后疼痛与炎症患者中,可以发现交感神经高度活跃的表现,而没有其他明显解释。

## 治疗 急性疼痛

任何疼痛的理想治疗是去除病因,因此,一边立即开始治疗,一边积极寻找潜在的病因。有时,处置潜在的病因并不能立即缓解疼痛。而且,一些病症是如此疼痛,快速且有效的镇痛药就很重要(如手术后状态、烧伤、外伤、肿瘤、镰状细胞危象)。在这些病例中,镇痛药是一线治疗,所有的医生应该熟悉它们的用法。

阿司匹林、对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎剂(NSAIDs) 这些药物被放在一起考虑,因为它们被用于相似的问题,可能具有相似的作用机制(表7-1)。所有这些化合物除了对乙酰氨基酚都抑制环氧合酶(COX),并且所有的都有抗炎作用,尤其是在高剂量下。它们尤其对轻度到中度头痛与来源于骨骼肌的疼痛有效。

表 7-1 镇痛药

通用名	剂量(mg)	频次	注解																																																																																																																																																																
<b>非麻醉镇痛药</b>																																																																																																																																																																			
阿司匹林	650 口服	每 4 小时	肠溶剂型																																																																																																																																																																
对乙酰氨基酚	650 口服	每 4 小时	不良反应少见																																																																																																																																																																
布洛芬	400 口服	每 4~6 小时	非处方药																																																																																																																																																																
萘普生	250~500 口服	每 12 小时	由于长半衰期,延迟效应																																																																																																																																																																
非诺洛芬	200 口服	每 4~6 小时	禁用于肾疾病																																																																																																																																																																
吲哚美辛	25~50 口服	每 8 小时	胃肠道不良反应常见																																																																																																																																																																
酮咯酸	15~60 肌内注射/静脉注射	每 4~6 小时	可肠外使用																																																																																																																																																																
塞来昔布	100~200 口服	每 12~24 小时	可用于关节炎																																																																																																																																																																
伐地考昔	10~20 口服	每 12~24 小时	2005 年从美国退市																																																																																																																																																																
<b>其他药物</b>																																																																																																																																																																			
	肠外剂量(mg)	口服剂量(mg)	注解																																																																																																																																																																
可待因	30~60 每 4 小时	30~60 每 4 小时	常见恶心																																																																																																																																																																
羟考酮	—	5~10 每 4~6 小时	通常或阿司匹林复方																																																																																																																																																																
吗啡	5 每 4 小时	30 每 4 小时																																																																																																																																																																	
缓释吗啡	—	15~60 2~3 次/日	口服缓释制剂																																																																																																																																																																
氢吗啡酮	1~2 每 4 小时	2~4 每 4 小时	作用时间较硫酸吗啡短																																																																																																																																																																
左啡诺	2 每 6~8 小时	4 每 6~8 小时	比硫酸吗啡作用长,口服吸收好																																																																																																																																																																
美沙酮	5~10 每 6~8 小时	5~20 每 6~8 小时	由于长半衰期,延迟镇静;最初剂量每日不应超过 40mg,剂量增加每日不超过 3 次																																																																																																																																																																
哌替啶	50~100 每 3~4 小时	300 每 4 小时	口服吸收差;去甲吗啡是毒性代谢产物;不推荐常规使用																																																																																																																																																																
布托啡诺	—	1~2 每 4 小时	鼻内喷剂																																																																																																																																																																
芬太尼	每小时 25~100 $\mu$ g	—	72 小时皮肤贴片																																																																																																																																																																
曲马朵	—	50~100 每 4~6 小时	混合阿片/肾上腺功能																																																																																																																																																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">再摄取抑制剂</th> <th rowspan="2">镇静作用</th> <th rowspan="2">抗胆碱能作用</th> <th rowspan="2">直立性低血压</th> <th rowspan="2">心律失常</th> <th rowspan="2">平均剂量 (mg/d)</th> <th rowspan="2">范围 (mg/d)</th> </tr> <tr> <th>5-HT</th> <th>NE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><b>抗抑郁药<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>多塞平</td> <td>++</td> <td>+</td> <td>高</td> <td>中</td> <td>中</td> <td>少</td> <td>200</td> <td>75~400</td> </tr> <tr> <td>阿米替林</td> <td>++++</td> <td>++</td> <td>高</td> <td>最高</td> <td>中</td> <td>是</td> <td>150</td> <td>25~300</td> </tr> <tr> <td>丙米嗪</td> <td>++++</td> <td>++</td> <td>中</td> <td>中</td> <td>高</td> <td>是</td> <td>200</td> <td>75~400</td> </tr> <tr> <td>去甲替林</td> <td>+++</td> <td>++</td> <td>中</td> <td>中</td> <td>低</td> <td>是</td> <td>100</td> <td>40~150</td> </tr> <tr> <td>地昔帕明</td> <td>+++</td> <td>++++</td> <td>低</td> <td>低</td> <td>低</td> <td>是</td> <td>150</td> <td>50~300</td> </tr> <tr> <td>文拉法新</td> <td>+++</td> <td>++</td> <td>低</td> <td>无</td> <td>无</td> <td>无</td> <td>150</td> <td>75~400</td> </tr> <tr> <td>度罗西汀</td> <td>+++</td> <td>+++</td> <td>低</td> <td>无</td> <td>无</td> <td>无</td> <td>40</td> <td>30~60</td> </tr> <tr> <td colspan="9"><b>抗惊厥与抗心律失常<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3"></td> <th colspan="2">口服剂量(mg)</th> <th colspan="3">频次</th> </tr> <tr> <td>苯妥英</td> <td colspan="3"></td> <td colspan="2">300</td> <td colspan="3">每日睡前</td> </tr> <tr> <td>卡马西平</td> <td colspan="3"></td> <td colspan="2">200~300</td> <td colspan="3">每 6 小时</td> </tr> <tr> <td>奥卡西平</td> <td colspan="3"></td> <td colspan="2">300</td> <td colspan="3">每日 2 次</td> </tr> <tr> <td>氯硝西洋</td> <td colspan="3"></td> <td colspan="2">1</td> <td colspan="3">每 6 小时</td> </tr> <tr> <td>加巴喷丁<sup>b</sup></td> <td colspan="3"></td> <td colspan="2">600~1200</td> <td colspan="3">每 8 小时</td> </tr> <tr> <td>普瑞巴林</td> <td colspan="3"></td> <td colspan="2">150~600</td> <td colspan="3">每日 2 次</td> </tr> </tbody> </table>										再摄取抑制剂		镇静作用	抗胆碱能作用	直立性低血压	心律失常	平均剂量 (mg/d)	范围 (mg/d)	5-HT	NE	<b>抗抑郁药<sup>a</sup></b>									多塞平	++	+	高	中	中	少	200	75~400	阿米替林	++++	++	高	最高	中	是	150	25~300	丙米嗪	++++	++	中	中	高	是	200	75~400	去甲替林	+++	++	中	中	低	是	100	40~150	地昔帕明	+++	++++	低	低	低	是	150	50~300	文拉法新	+++	++	低	无	无	无	150	75~400	度罗西汀	+++	+++	低	无	无	无	40	30~60	<b>抗惊厥与抗心律失常<sup>a</sup></b>													口服剂量(mg)		频次			苯妥英				300		每日睡前			卡马西平				200~300		每 6 小时			奥卡西平				300		每日 2 次			氯硝西洋				1		每 6 小时			加巴喷丁 <sup>b</sup>				600~1200		每 8 小时			普瑞巴林				150~600		每日 2 次		
	再摄取抑制剂		镇静作用	抗胆碱能作用	直立性低血压	心律失常	平均剂量 (mg/d)	范围 (mg/d)																																																																																																																																																											
	5-HT	NE																																																																																																																																																																	
<b>抗抑郁药<sup>a</sup></b>																																																																																																																																																																			
多塞平	++	+	高	中	中	少	200	75~400																																																																																																																																																											
阿米替林	++++	++	高	最高	中	是	150	25~300																																																																																																																																																											
丙米嗪	++++	++	中	中	高	是	200	75~400																																																																																																																																																											
去甲替林	+++	++	中	中	低	是	100	40~150																																																																																																																																																											
地昔帕明	+++	++++	低	低	低	是	150	50~300																																																																																																																																																											
文拉法新	+++	++	低	无	无	无	150	75~400																																																																																																																																																											
度罗西汀	+++	+++	低	无	无	无	40	30~60																																																																																																																																																											
<b>抗惊厥与抗心律失常<sup>a</sup></b>																																																																																																																																																																			
				口服剂量(mg)		频次																																																																																																																																																													
苯妥英				300		每日睡前																																																																																																																																																													
卡马西平				200~300		每 6 小时																																																																																																																																																													
奥卡西平				300		每日 2 次																																																																																																																																																													
氯硝西洋				1		每 6 小时																																																																																																																																																													
加巴喷丁 <sup>b</sup>				600~1200		每 8 小时																																																																																																																																																													
普瑞巴林				150~600		每日 2 次																																																																																																																																																													

<sup>a</sup>抗抑郁药,抗惊厥与抗心律失常药还未被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于疼痛治疗;<sup>b</sup>加巴喷丁最高至 1800mg 被 FDA 批准用于治疗疱疹后神经痛;5-HT, 5-羟色胺;NE, 去甲肾上腺素



因为它们对这些常见类型疼痛有效,且不需处方就可获得,因此 COX 抑制药是到目前为止最常使用的镇痛药。它们在胃肠道易被吸收,偶尔使用,很少产生不良反应。长期使用阿司匹林与 NSAIDs 常见的不良反应是胃部刺激,这也是最常限制它们使用的问题。阿司匹林最严重的不良反应是胃刺激,可以引起胃黏膜侵蚀与溃疡,并导致出血与穿孔。因为阿司匹林不可逆乙酰化血小板环氧合酶,从而干扰血液凝血功能,胃肠道出血是一个特别危险因素。老龄与胃肠道病史增加了阿司匹林与 NSAIDs 的风险。NSAIDs 除了已为人熟知的胃肠道毒性,肾毒性也是长期使用这些药物患者所面临的显著问题。肾功能不全患者,尤其当长期使用利尿药或急性血容量下降时,血管内容量明显减少者,应该密切观察。在一些个体中,NSAIDs 也可升高血压。如果有必要,长期使用 NSAIDs 需要定期检测血压并加以治疗。尽管大剂量使用产生肝毒性,但对乙酰氨基酚极少产生胃部刺激,也不会干扰血小板功能。

一种肠外形式的 NSAIDs, 酮咯酸的引入,扩展了这类药物在处理急性严重疼痛时的使用。酮咯酸非常有效,且快速起效,取代阿片治疗许多急性严重头痛与骨骼肌疼痛的患者。

有两种主要类型的 COX: COX-1 是一种持续表达, COX-2 在炎症状态下产生。COX-2 选择性药物具有相似镇痛效果,比非选择性 COX 抑制剂产生的胃部不良反应少。与非选择性 NSAIDs 药物相比,使用 COX-2 选择性药物并不减少肾毒性。另一方面, COX-2 选择性药物在治疗手术后疼痛时,具有显著的好处,因为它们不影响血液凝固。非选择性 COX 抑制剂通常禁用于手术后,因为它们干扰血小板介导的血液凝固,从而与手术部位出血增加有关。COX-2 抑制剂,包括塞来昔布(Celebrex),与心血管系统风险增加有关。这可能是除阿司匹林外, NSAIDs 这类药的特点。这些药物禁用于冠状动脉旁路移植手术后即刻,在有心血管病史或心血管显著危险因素患者中应谨慎使用。

**阿片类镇痛药** 阿片类是当前最有效的镇痛药。在所有的镇痛药中,它们有最广泛的效果,提供最可靠与最有效的方法,可迅速缓解疼痛。尽管不良反应常见,大多数是可逆性的;恶性、呕吐、瘙痒、便秘是最常见的、令人烦恼的不良反应。标准镇痛药量下,呼吸抑制不常见,但却会危及生命。阿片相关的不良反应可以用麻醉药拮抗剂纳洛酮迅速逆转。医生对急性严重疼痛患者应毫不迟疑地使用阿

片类镇痛药。表 7-1 列举出最常使用的阿片类镇痛药。

阿片通过在 CNS 中作用产生镇痛。它们激活疼痛抑制神经元并且直接抑制疼痛传递神经元。大多数商业上可用的阿片镇痛药作用于相同的阿片受体( $\mu$ 受体),主要在药效、起效的速度、持续的时间、理想的给药途径方面有所差异。一些不良反应是由于不同药物独有的非阿片代谢产物蓄积所导致。其中一个重要的例子是去甲哌替啶,一个哌替啶代谢产物。去甲哌替啶产生兴奋过度与癫痫,且不能被纳洛酮所逆转。肾功能损害患者,去甲哌替啶蓄积增加。

静脉给予阿片可迅速缓解疼痛;口服给药效果明显减慢。常见的不良反应包括恶心、呕吐、便秘与镇静。最严重的不良反应是呼吸抑制。应用阿片后,任何形式的呼吸抑制患者必须严密观察;氧饱和度监测有用。典型的阿片诱导的呼吸抑制伴有显著的镇静与呼吸节律下降。氧饱和度下降代表严重的呼吸抑制,需要立即干预,预防危及生命的低氧血症。持续通气辅助治疗,直到阿片诱导的呼吸抑制消失。在大剂量使用或在呼吸功能不全的患者中使用阿片,阿片拮抗剂纳洛酮应该时刻准备待用。阿片的作用呈量效关系,在患者中是产生镇痛作用还是不良反应,剂量变化很大。因为这个原因,开始治疗需要滴定到最佳剂量与时间间隔。最重要的原则是提供充分镇痛。这需要确定药物是否能充足的镇痛,并需经常再评价以确定最适度的剂量间隔。医生处置严重疼痛最常犯的错误是没有开具充足剂量。因为许多患者不愿意抱怨,这种习惯导致无必要的痛苦。在预期的峰值时间,未出现镇静,医生应该毫不犹豫重复初始剂量以获得满意镇痛效果。

一项获得充足镇痛的革新措施是使用镇痛泵(PCA)。PCA 是一个使用微处理器控制的输注设施,可持续泵入基础剂量的阿片药物,当患者按压按钮后,还可追加程序外的附加剂量。患者然后可以滴定到最适剂量。这种设施最广泛用于处置手术后疼痛,但是没有理由解释为什么它不应该用于任何持续严重疼痛的住院患者。PCA 也用于难治性疼痛患者在家庭中短期使用,如由转移性肿瘤导致的疼痛。

重要的是要明白 PCA 设施输注小的,重复剂量以维持镇痛效果;在严重疼痛患者中,在转到 PCA 设施前,必须首先使用负荷剂量的药物以控制疼痛。团注药物(经典的 1mg 吗啡、0.2mg 氢化吗啡,或

10 $\mu$ g 芬太尼),然后如果需要,可重复注射。为防止过量,程序设定 PCA 在每次需要剂量(5~10 分钟)后,有一个锁定期及每小时总剂量限制。一些医生推荐同时持续泵入或基础泵入 PCA 药物,这增加了呼吸抑制的风险,却未显示增加该技术的整体效果。

许多医生、护士、患者对使用阿片有所顾忌,源于对阿片成瘾担心的夸大。实际上,只要合理使用毒麻药品,极少数患者有机会成瘾。

新的给药途径扩展了阿片镇痛药的用处。最重要的是可以脊髓给药。阿片可通过放置在脊髓鞘内与硬膜外的导管给药。通过应用阿片直接到脊髓或紧邻脊髓的硬膜外区域,使用相对小的总剂量,就可达到局部镇痛效果。事实上,产生有效局部镇痛药的剂量,当使用吗啡鞘内给药(0.1~0.3mg)是达到相似镇痛效果静脉给药剂量(5~10mg)的一小部分。照此方法镇静,恶心、呼吸抑制等不良反应可最小化。这种方法已被广泛应用于产科与下肢手术后的镇痛。现在经常使用通过置入的脊髓药物输注泵,持续鞘内给药,尤其是治疗癌症相关疼痛,如果全身给药,要达到充分镇痛,就可产生镇静不良反应。阿片类药物也可通过鼻腔(布托啡诺)、直肠与经皮给药(芬太尼),对那些不能口服给药患者,就可避免经常注射的不适。芬太尼经皮贴片具有提供相当稳定血浆浓度的优点,可最大程度保证患者舒适。

近来发展通过外周使用阿片类拮抗剂 alvimopan (Entereg)与甲基纳曲酮(Rellistor)治疗阿片诱导的不良反应。Alvimopan 是一种可以口服给药的制剂,严格在肠道内限制性吸收;甲基纳曲酮可皮下给药,实际上不能透过 CNS。两种药物通过与周围  $\mu$  受体结合而发挥作用,这样,在这些周围部位可抑制与逆转阿片类作用。两种制剂的作用限于 CNS 外的受体;故而,这些药物能通过周围受体逆转阿片镇痛药的不良反应,而不逆转它们的镇痛作用。两种制剂对腹部手术后顽固的肠梗阻有效,一定程度上手术后作为镇痛使用的阿片镇痛药加重了这种严重问题的发生。同样,两种制剂已被测试它们对长期口服阿片镇痛药后诱导的肠道功能紊乱(便秘)患者的有效性。尽管矛盾,有证据显示 alvimopan 可以减少腹部大手术后肠梗阻的发生频率及持续时间,甲基纳曲酮可以迅速逆转基于慢性机制使用阿片患者产生的便秘。

**阿片与 COX 抑制药联合** 当阿片类与 COX 抑制药联合使用时,作用增加。因为较低剂量每一种药物可以获得相同程度的镇痛作用,但它们的不良

反应不叠加,这种联合应用以减少剂量相关的不良反应。然而,固定比率联合一种阿片与对乙酰氨基酚,有特殊的风险。由于疼痛严重程度增加或由于药物耐受引起阿片镇痛作用减少,药物剂量增加,可能导致对乙酰氨基酚达到肝毒性水平。尽管对乙酰氨基酚相关的肝毒性不常见,但它仍然是肝功能衰竭的主要因素。为此,许多医生不再联合使用阿片-对乙酰氨基酚复方镇痛药,避免由于对乙酰氨基酚镇痛药剂量增加导致的过度使用。

## 慢性疼痛

处置慢性疼痛患者是一个智力与情感的双重挑战。患者的问题经常是困难或不可能获得明确诊断;这些患者需要医生花大量时间,并且常表现为情感上的烦躁不安。传统的寻找模糊的器官病理这一医学处置方式通常是无助的。另外一方面,基于治疗基础上的心理学与行为学评价经常有帮助,尤其是在设置多学科疼痛治疗中心中。不幸的是,这种策略,尽管有效,在当今的医学实践中却未受到广泛应用。

有几个因素可以引起、保持或加重慢性疼痛。首先,患者可能由一种简单疾病引起特征性的疼痛,且当前还无法治愈。关节炎、肿瘤、慢性每日头痛、纤维肌痛及糖尿病神经病变是这种疼痛的一些例子。其次,可能有继发性维持因素,该因素由疾病促发,当疾病解决后仍然存在。如包括损害的感觉神经、交感传出活动、疼痛反射性肌肉收缩。最后,各种各样心理活动可以加重或甚至引起疼痛。

在患者的病史中,有一些领域应该特别关注。因为在慢性疼痛患者中,最常见的情感障碍是抑郁,应该询问患者情绪、饮食、睡眠及日常活动。一个简单标准的问卷如 Beck 抑郁量表,是一种有用的筛查工具。重要的是要记住,大多数抑郁是一个常见的、可治愈的,但又是潜在致死的疾病。

一个显著的情感障碍会导致患者产生慢性疼痛主诉的另外的一些证据,包括那些在多种无关部位发生的疼痛;反复发生,但又孤立,始于儿童或青春期的疼痛问题;情感创伤后开始的疼痛,如失去父母或配偶;躯体或性虐待史;过去或现在物质滥用。

检查中,应该特别注意患者是否保护疼痛区域,以及患者是否因为疼痛而避免一些动作或姿势。寻找疼痛的一个客观成分既对诊断又对治疗有帮助。应该用深部触诊检查疼痛区域,确定疼痛是否局限

于肌肉,韧带结构或关节。慢性肌筋膜疼痛非常常见,并且,在这些患者中,深部触诊可能揭示高度局灶化的扳机点,在肌肉中呈坚硬的条带或结节。将局部麻醉药物注射进入这些扳机点可缓解疼痛支持该诊断。疼痛的神经病理性成分由神经损坏的证据加以显示,如感觉缺失、高度敏感的皮肤、无力与肌肉萎缩或深腱反射减低。证据显示交感神经系统参与其中,包括与健侧相比,出现的弥漫性水肿、皮肤颜色与温度改变、皮肤过度敏感及关节疼痛。用交感阻滞药缓解疼痛具有诊断价值。

开始治疗前,评价慢性疼痛患者的指导性原则是既评价情感因素又评价器质性因素。将这些因素一起提出,而不是在疼痛的器质性因素被排除之后才着手阐述情感事项,可部分提高依从性,这是因为它能保证患者,心理评价并不意味着医生质疑他们抱怨的可靠性。尽管发现了导致患者疼痛的器质性原因,寻找其他因素仍然是明智的。如疼痛性骨转移的肿瘤患者可能由于神经损害产生额外的疼痛,也可能是抑郁导致的。理想的治疗方案需要寻找这些因素的每一项,并加以治疗。

## 治疗 慢性疼痛

一旦评价过程完成,可能的病因及加重因素被确定,应该形成明确的治疗计划。这个过程中一个重要部分是确定治疗特殊的与现实的功能学目标,如获得良好的夜间睡眠、能够购物或返回工作岗位;可能需要使用药物,提供咨询,物理治疗,神经封闭,甚至需要手术等多种措施以改善患者生活质量。也有一些新的、相对侵袭性措施可能对顽固性疼痛有帮助。这些处置包括图像引导下介入治疗(如硬膜外注射糖皮质激素治疗根性疼痛)、小平面关节射频治疗慢性小平面关节相关疼痛、经皮椎间盘内治疗轴向疼痛与根性疼痛、放置脊髓置入电极及放置鞘内药物输送系统治疗那些非手术治疗无反应的严重与持续疼痛。还未建立起标准来预测哪些患者将对这些措施起反应。它们通常被留给那些对传统药物措施无效的患者使用。在任何侵袭性治疗措施前,应该将患者转诊入一个多学科疼痛门诊进行全面评估。很清楚,不必对所有慢性疼痛患者进行这样的转诊。其中一些,仅药物治疗就可达到充足的疼痛缓解。

**抗抑郁药** 三环类抗抑郁药(TCAs),尤其是去甲替林与地昔帕明(表7-1),对控制慢性疼痛有效。

尽管被用于抗抑郁,TCAs有一套剂量相关的生物学活性,包括在多种慢性疼痛状态中有镇痛作用。尽管机制不清,TCAs的镇痛效果起效迅速,比抗抑郁治疗剂量小。而且,非抑郁慢性疼痛患者用抗抑郁药获得镇痛。有证据表明TCAs有潜在的阿片样镇痛作用,因此它们可能也是治疗严重持续疼痛的有用助手,如治疗恶性肿瘤性疼痛。表7-2列出一些疼痛状态可对TCAs产生反应。TCAs在处置神经病理性疼痛如糖尿病神经病变与疱疹后神经痛尤其有价值,这种情况很少有治疗选择。

表7-2 对三环类抗抑郁药产生反应的疼痛状态

疱疹后神经痛 <sup>a</sup>
糖尿病神经病变 <sup>a</sup>
紧张型头痛 <sup>a</sup>
偏头痛 <sup>a</sup>
风湿性关节炎 <sup>ab</sup>
慢性下背部疼痛 <sup>b</sup>
恶性肿瘤
中枢卒中后疼痛

<sup>a</sup>对照临床试验显示镇痛;<sup>b</sup>对照研究显示有益,但无镇痛

研究显示缓解疼痛的TCAs有显著的不良反应,如直立性低血压、嗜睡、心脏传导阻滞、记忆受损、便秘与尿潴留,尤其是在老年患者中更是突出,几个还与阿片镇痛药的不良反应相叠加。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂,如氟西汀(辉瑞)较TCAs比较,很少产生严重不良反应,但是它们解除疼痛效果也较差。有意思的是文拉法辛(怡诺思)与度洛西汀(欣百达),它们是非三环类抗抑郁药,阻滞5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取,保持有TCAs的疼痛缓解作用,不良反应却同选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。这些药物可能尤其对最不能忍受TCAs不良反应的患者有用。

**抗惊厥药物与抗心律失常药** 这些药物主要对神经病理性疼痛患者有效。最早显示苯妥英(大伦丁)与卡马西平(得理多)可缓解三叉神经痛。这种疼痛特征是一个短暂的、枪击样、电休克样性质。实际上,抗惊厥药看起来对这种刺痛性质的患者尤其有帮助。新的抗惊厥药,加巴喷丁(Neurontin)与普瑞巴林(礼来),对广泛的神经病理性疼痛有效。而且,因为它们不良反应较小,这些新的抗惊厥药经常被用作一线药物。

**慢性阿片制剂** 由癌症导致疼痛的患者长期使用

用阿片制剂是可以接受的。尽管对非恶性疾病的慢性疼痛使用阿片还有争议,但清楚的是许多该类患者,阿片制剂是最有效的选择。这是可以理解的,因为阿片是最强效的及在所有镇痛药中最广谱的。尽管在首次使用阿片镇痛的患者中产生成瘾性非常罕见,但是长期使用易出现一定程度地耐受与躯体依赖。为此,着手使用阿片前,应该尝试别的选择,并向患者解释阿片的局限性与风险性。也重要的是需要指出一些阿片镇痛药具有激动药-拮抗药两重特性(如喷他佐辛和布托啡诺)。从实践的立场来看,这意味着它们可能通过诱导戒断综合征,加重那些对其他阿片镇痛药产生躯体依赖患者的疼痛。

长期门诊患者口服使用阿片,推荐使用长效复合制剂,如左啡诺、美沙酮或持续释放的吗啡(表 7-1)。经皮芬太尼是另外一个更好的选择。这些药物制剂的药动学特点可延长镇痛、减少不良反应,如与血浆峰值浓度有关的镇静,减少因血浆中阿片浓度快速下降后的疼痛反复。长效阿片制剂可以在持续发作的疼痛患者中提供良好的镇痛作用,定期使用短效阿片镇痛药用于那些间歇发作的严重疼痛患者,可产生良好疼痛控制及较少的不良反应。便秘是使用阿片最普遍的不良反应,应该予以处置。近来治疗慢性虚弱状态患者的进展是发展了甲基纳曲酮,一种作用于周围的  $\mu$  阿片拮抗药,可阻断与慢性阿片使用相关的便秘与发痒,而不干扰镇痛:常用剂量是 0.15mg/kg 体重,皮下使用,一般不超每日 1 次。

神经病理性疼痛患者的个体化治疗非常重要。指导治疗的几个普遍原则应该是:首先是快速提供镇痛,其次是将不良反应减到最少。如在疱疹后神

经痛及显著皮肤超敏的患者中,局部利多卡因(利多卡因贴片)可以立即提供镇痛且无不良反应。抗惊厥药(加巴喷丁或普瑞巴林,见前)或抗抑郁药(去甲替林、地昔帕明、度洛西汀或文拉法辛)可以被用作神经病理性疼痛一线药物。全身使用抗心律失常药物,如利多卡因与美西律不太有效;尽管静脉泵入利多卡因在那些多种形式的神经病理性疼痛患者中不出所料地发挥镇痛作用,然而缓解效果通常是暂时的,典型的只持续到停止泵入后数小时。口服利多卡因同类药美西律是难以耐受的,经常产生胃肠道不良反应。应该选择哪类药物作为所有慢性疼痛状态一线药物还未达成一致。然而,因为治疗疼痛需要相对高剂量的抗惊厥药物,所以镇静不良反应非常常见。镇静也是 TCAs 的一个问题,却不是 5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs,如文拉法辛和度洛西汀)的问题。为此,在老年人或那些日常生活需要高水平精神活动的患者中,这些药物应该被作为一线使用。与此相对,阿片制剂应该被作为二线或三线药物。阿片类对许多疼痛状态非常有效,却产生镇静,且它们的作用随着时间的推移而减轻,导致剂量增加,偶尔由于躯体依赖反而加重疼痛。不同种类的药物可以联合使用以达到最佳的疼痛控制。

值得强调的是许多患者,尤其是那些慢性疼痛者,寻求医疗的注意主要是因为他们遭受的痛苦,以及因为只有医生才能提供镇痛的药物。所有医生的一个主要责任是尽可能减少患者躯体的与精神上的不适。熟悉疼痛机制与熟悉镇痛药是实现这个目标的一个重要步骤。

(孟 强 译校)

## 第 8 章

### Chapter 8

# 头 痛

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

头痛是患者寻医就诊最常见的原因。诊断和治疗都是基于大量严谨的临床实践基础上的,并且要对调节各种头痛症状的神经传导通路的解剖学、生理学、药理学有深刻的了解。

### 总论

国际头痛协会的分类系统将头痛分为原发性和继发性(表 8-1)。原发性头痛是由内源性因素引起的,然而继发性头痛是由外源性因素引起的。原发性头痛常会导致严重的残疾及病人生活质量的下降。轻度继发性头痛,由上呼吸道感染引起很常见,但后果不严重。致命性的头痛相对少见,但应该对他们提高警惕以更好地认识并合理治疗这些患者。

表 8-1 头痛的常见原因

原发性头痛		继发性头痛	
分类	%	分类	%
紧张性	69	全身感染	63
偏头痛	16	颅脑损伤	4
特发性刺痛	2	血流紊乱	1
劳累型	1	蛛网膜下腔出血	<1
丛集性	0.1	颅内肿瘤	0.1

### 头痛的解剖生理学

当组织损伤、内脏膨胀或其他因素刺激外周痛觉感受器,则可发生疼痛(参见第 7 章)。在这样的情况下,疼痛觉是受到健康的神经系统调节而产生的正常生理反应。当外周或中枢神经系统损害或不慎被激活,也可产生疼痛。疼痛可能会来源于一个

或两个机制。很少一部分颅内结构无法产生痛觉,包括头皮、脑膜中动脉、硬脑膜窦、大脑镰及最接近软脑膜大动脉的部分。脑室室管膜、脉络丛、软脑膜静脉和一些脑实质也不会产生痛觉。

参与原发性头痛的主要结构有:①大量颅内血管、硬脑膜、支配相应结构的三叉神经末梢;②三叉神经核末端伸入上颈髓的脊髓灰质后角,并且能接受第 1、第 2 颈神经根的传入信号(三叉颈复合体);③传导痛觉的神经核有丘脑腹后内侧核和大脑皮质;④大脑的痛觉调节系统接受各种三叉神经痛觉感受器的传入信号。

受三叉神经支配的颅内大血管和硬脑膜被称为三叉神经血管系统。脑自主神经症状有流泪和鼻塞,是三叉神经自主头痛的主要症状,包括丛集性头痛和阵发性偏头痛,也可以在偏头痛中见到。这些自主症状反映了颅内副交感神经的激活途径,并且功能影像学研究可以反映偏头痛和丛集性头痛的血管变化,同时也同样受这些颅内自主神经系统的调控。偏头痛和其他主要的头痛类型不是“血管性头痛”,这些功能性紊乱不能很好地反映血流变化,并且也不能通过对血管的影响来预测治疗效果。偏头痛是一种大脑功能性失调,是目前了解和治疗得最多的。

### 急性、原发性头痛的临床评估

急性原发性头痛患者的诊断和头痛复发过很多年的患者的诊断不同。急性原发性头痛潜在的严重原因要远远大于复发性头痛。患者近期发生的头痛需要快速地评估和合适的治疗。需要考虑的严重原因有脑膜炎、蛛网膜下腔出血、硬脑膜外或硬脑膜下血肿、青光眼、肿瘤和化脓性鼻窦炎。当出现严重的症状和体征时(表 8-2),快速诊断和治疗至关重要。

一个完整的神经检查是进行评估必要的的第一步。在大多数病例中,当病人检查结果异常或近期有头痛史,则应该再做 CT 或 MRI 来评估。在颅内病变初始筛选的过程中,CT 和 MRI 的敏感度一样。在某些情况下也需要做腰椎穿刺,除非有其他合适的方法能够证实其病原学依据。急性头痛的一般检查可能包括由血压和尿检来反映心血管和肾功能,眼底镜检查、眼内压检查和调节反射,触诊颅内动脉,头部被动运动和影像学检查颈椎。

由于头痛和抑郁之间存在一定关系,病人的心理状态也应该评估。许多病人每天受慢性头痛的影响逐渐变得抑郁,尽管抑郁本身很少会导致头痛。抗抑郁药在紧张性头痛和偏头痛的预防性治疗中也有效果。

耳部或牙髓手术后的疼痛可能会引起复发性头痛紊乱。因此,由病变组织或创伤引起的头部疼痛可能会导致其他的静止性偏头痛综合征。这种头痛的治疗在很大程度上是无效的,除非引起原发病的原因能得到解决。

下面介绍与头痛有关的严重的基础疾病。脑部肿瘤是头痛的一种罕见原因并且很少引起严重头痛。绝大多数患者严重头痛的原因都是良性的。

表 8-2 严重头痛出现的症状和体征

头痛最严重
头痛最剧烈
几天或几周后急剧恶化
神经病学检查异常
发热或难以解释的系统性症状
头痛前呕吐
弯腰、抬举、咳嗽引起的疼痛
影响到睡眠的疼痛或者觉醒后突然疼痛
已知的系统性疾病
55 岁后发作
局限性压痛如颞动脉内分布区

## 继发性头痛

管理继发性头痛需要注意诊断和治疗如下疾病。

### 脑膜炎

急性严重头痛、颈部僵硬和发热提示脑膜炎。

腰椎穿刺是必要的。通常有眼球运动后显著增强的疼痛。由于主要症状有头部闷痛感、畏光、恶心和频繁出现的呕吐,脑膜炎很容易被误认为是偏头痛,或许也反映了一些患者潜在的生理状态。

脑膜炎详见第 40 章和第 41 章的介绍。

### 颅内出血

急性严重头痛、颈部僵硬,但没有发热提示有蛛网膜下腔出血。破裂动脉瘤、动静脉畸形或实质内出血也可仅表现为头痛。少数情况下,如果出血很少或在枕骨大孔下,头部 CT 扫描可以正常。

### 脑部肿瘤

大约 30% 脑肿瘤患者的主诉认为是头痛。头痛性质通常也难以描述——间歇性闷痛、中强度钝痛、用力或改变位置可能会加重甚至导致恶心、呕吐。偏头痛较脑肿瘤更容易导致这种症状。脑肿瘤导致的头痛会影响 10% 患者的睡眠质量。呕吐几周后出现头痛应高度怀疑颅后窝肿瘤。有闭经或溢乳史应该怀疑是否由催乳素垂体瘤(或者多囊卵巢综合征)引起的头痛。已知恶性肿瘤患者中出现头痛应怀疑是脑转移瘤或者是癌性脑膜炎,或者两者都有。在突然弯腰,抬举或者咳嗽时引起的头痛原因有颅后窝肿瘤,小脑扁桃体下疝畸形,或者低颅压。

脑肿瘤详见第 37 章内容。

### 颞动脉炎(详见第 21 章)

颞动脉炎(巨细胞)是一种时常侵犯颅外颈动脉循环的炎性疾病。这是一种老年人常见疾病;其年发病率是 77/100 000(年龄 ≥ 50 岁)。平均发病年龄是 70 岁,女性占 65%。大约 50% 未经治疗的颞动脉炎患者眼动脉及其分支受累导致失明;事实上,由巨细胞动脉炎引起的缺血性视神经病是导致患者(>60 岁)双目失明的主要原因。因为糖皮质激素在预防并发症上很有效,快速诊断非常重要。

典型的主要症状包括头痛、风湿性多肌痛、颌跛行、发热和体重减轻。头痛是主要症状,并且经常出现精神萎靡和肌肉疼痛。头痛可能会发生在单边或双边并且暂时出现在 50% 患者身上并且累及整个颅骨。在峰值强度达到前头痛经常会持续几个小时。偶尔会出现爆炸样头痛。很少出现搏动性跳痛;总是被描述为一种乏力的钝痛。很像偏头痛时

出现的连续性刺痛。大多数病人可以认识到头痛的原因与颅骨表面有关,而不是来自颅骨深部(偏头痛患者的疼痛部位)。头皮的软硬通常会达到一定程度,头痛导致洗头发或者在枕头上睡觉是不可能的。晚上头痛会更加严重并且着凉后会更加严重。另外可能会发现颞动脉或者较柔软的枕部动脉表面的皮肤发红,有软结节或红纹。

红细胞沉降率(ESR)偶尔但不会总是升高,正常血沉不会排除巨细胞动脉炎。若临床高度怀疑此病时应考虑最初 4~6 周每日及时用泼尼松(80mg)治疗,然后行颞动脉活检。老年人中偏头痛的发病率要显著高于巨细胞动脉炎。偏头痛患者经常用泼尼松改善头痛症状;因此,更需要注意激素使用后的治疗反应了。

## 青光眼

青光眼的可能表现为虚弱的头痛伴有恶心和呕吐。头痛通常开始于眼睛严重疼痛。体格检查会发现眼睛变红,瞳孔适度散大。

青光眼详见第 21 章内容。

## 原发性头痛

原发性头痛是指没有任何相关的外源性原因引起的头痛(表 8-1)。最常见的是偏头痛、紧张性头痛、丛集性头痛。

## 偏头痛

偏头痛是头痛第二个最常见的原因,每年都会影响着大约 15% 的女性和 6% 的男性。连续性头痛的诱因通常有畏光、畏声或者运动,还会伴随恶心、呕吐。偏头痛是一种良性的、反复发作性头痛,伴随有其他神经功能障碍(表 8-3)。偏头痛的发生通常是有诱因的。

偏头痛患者的大脑对环境和感官刺激尤其敏感;偏头痛患者容易受到感官刺激。这种敏感性在女性月经周期会增加。头痛可以由不同的原因引起或者放大,包括眩光、强光、声音或者其他传入刺激及饥饿、过度压力、过度用力、暴风雨天气或者气压变化、月经期荷尔蒙变化、睡眠不足或过多、酒精或者其他化学刺激。患者对这些特殊诱因有一定的了解则有助于他们预防疾病的发生包括调整生活方式。

表 8-3 在 500 例病人中严重偏头痛的伴随症状

症状	发病率(%)
恶心	87
畏光	82
头晕	72
头皮麻木	65
呕吐	56
视力障碍	36
感觉异常	33
眩晕	33
幻觉	26
意识改变	18
腹泻	16
闪光暗点	10
晕厥	10
癫痫	4
意识模糊	4

## 发病机制

感觉灵敏是偏头痛的特点,可能是由于位于脑干和丘脑的单胺能感觉控制系统出现功能障碍(图 8-1)。

在三叉神经和三叉神经核的血管终末,血管神经肽的释放激活了三叉神经核的细胞,尤其是基因有关的降钙素多肽(CGRP)。CGRP 受体拮抗药在治疗急性偏头痛中有效。重要的是,二阶三叉神经元越过中线,由丘脑腹侧基底和腹后核进一步处理。然后再投射到导水管周围和下丘脑,倒过来这些系统也具有镇痛作用。其他脑干区域可能参与下调三叉神经痛包括蓝斑脑桥核和腹内侧核。

神经递质 5-羟色胺(5-HT;也称为血清素)在偏头痛中具有药理作用和其他数据点。约在 60 年前,二甲麦角新碱用来对抗 5-HT 某种外部的作用并且被用作预防偏头痛的一线药。曲谱坦可选择性的刺激 5-HT 受体亚群;至少是人体中的 14 种不同的 5-HT 受体。曲谱坦类是 5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1F</sub> 有效的受体激动药并且对 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动较差。越来越多的数据表明曲谱坦抗偏头痛的作用与它们刺激血管和神经末梢上 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受体的作用有关。个别的,选择性 5-HT<sub>1F</sub> 受体激动药对神经末梢的作用可以终止急性偏头痛。

数据也支持多巴胺在偏头痛病理生理学的作用。大多数偏头痛症状可由多巴胺刺激引起。而且

偏头痛患者多巴胺受体高度敏感,打哈欠、恶心、呕吐、低血压和其他多巴胺能激动药引起的偏头痛症状证实不会影响非偏头痛患者。多巴胺受体拮抗药是偏头痛有效的治疗药物,特别是当与非肠道或其他抗偏头痛药同时使用时效果更好。

通过研究有家族遗传性偏瘫的偏头痛(FHM)家庭,鉴定了偏头痛的基因与离子通道有关,提示了膜兴奋性的改变容易导致偏头痛。涉及 Cav2.1(P/

Q)类型电压门控钙通道 CACNA1A 基因被认为会导致 FHM1;这些突变可以导致 50% 的 FHM。Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP 酶突变 ATP1A2 基因,FHM2 型占 20%FHM。神经元电压门控钠通道 SCN1A 突变会导致 FHM3。功能性神经影像显示了偏头痛患者的脑干部位(图 8-2)和丛集性头痛患者的接近下丘脑后部灰质部位(图 8-3)的人类生理起搏器视交叉上核部位是参与原发性头痛的特定部位。

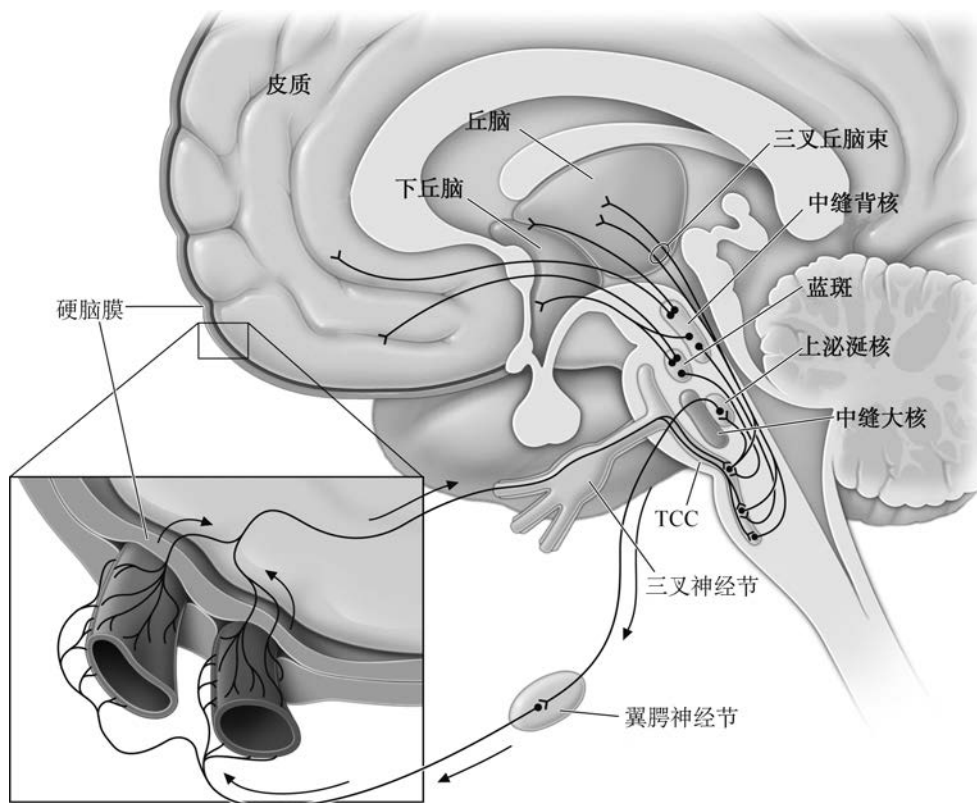


图 8-1 调节传入感觉的脑干通路

偏头痛的主要传导通路是从脑膜血管的三叉神经血管网传入,经过三叉神经节和三叉神经复合体的二级神经元突触(TCC)。在脑干的丘脑的神经突触交叉后,到达这些神经元相应的丘脑传导通路。三叉神经血管网对来自中缝背核、蓝斑、中缝核的疼痛传入有重要调节作用

### 诊断和临床表现

偏头痛的诊断标准中列出表 8-4。以下指标需要高度怀疑偏头痛:偏头痛气味,包括在视野范围内或其他神经系统的闪光或曲线引起的视力障碍,仅仅在 20%~25% 的患者中会发生。头痛日记对诊断很有帮助;也对评估残疾和治疗急性发作频率很有帮助。偏头痛发作的患者每天或几乎每天都会发生,最后演变为慢性头痛(详见后面章节描述的慢性日常头痛)。偏头痛必须和紧张性头痛区分开来(后

面会讨论到),也就是临床实践中最普遍的症状。偏头痛最基本的特点是它具有有一些相关症状,并且紧张性头痛是没有特点的。大多数头痛患者都会有偏头痛。

非头痛性偏头痛患者会有复发的神经系统症状,经常会伴有恶心、呕吐,很少会有头痛。眩晕症状会很明显;估计 1/3 有眩晕症状的患者会诊断为偏头痛。



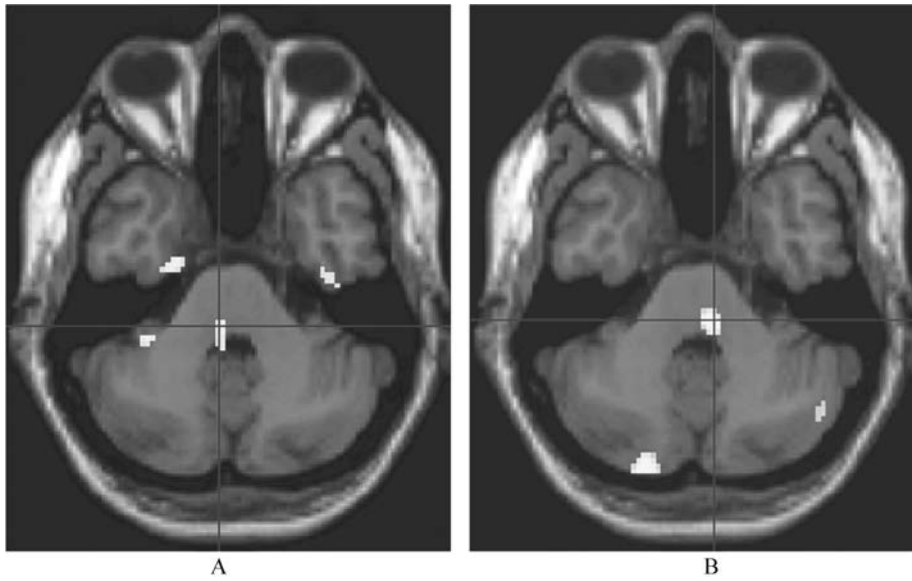


图 8-2 正电子发射断层成像(PET)的脑膜强化

间歇性偏头痛的自发性疼痛中,脑桥背外侧为激活区域;在慢性偏头痛中也能找到相同的类型(未显示)。这个区域包括去甲肾上腺素激活的蓝斑核,在偏头痛中有重要作用。而且,脑干该部位的偏侧性改变与偏头痛的偏侧性有关;图像显示了分别在左侧和右侧急性偏头痛的 A 组和 B 组患者

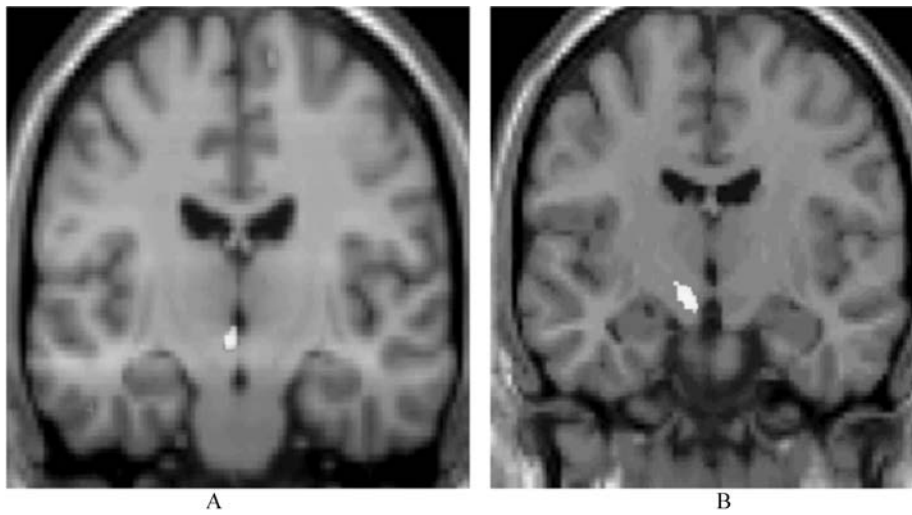


图 8-3 急性丛集性头痛患者(A)的下丘脑后部灰质激活的正电子发射断层成像(PET)

高分辨率的  $T_1$  加权 MRI 成像用立体像素形态测量学显示增加的灰质密度,使丛集性头痛患者的疼痛朝向一边(B)

表 8-4 慢性偏头痛的简化标准

偏头痛在 4~72 小时反复发作,体格检查正常,对偏头痛没有其他合理的原因

至少有两项以下的特点	至少一项
单侧头痛	恶心或呕吐
搏动性头痛	畏光或畏声
运动引起加重	
中等或严重程度	

改编自国际头痛协会分类

## 治疗 偏头痛

偏头痛诊断一旦成立,评估患者疾病的严重程度就显得尤为重要。偏头痛残疾程度评分是一个能有效确认,容易使用的工具(图 8-4)。

治疗偏头痛中对患者的教育是一个重要的方面。在美国头痛教育网上 [www.achenet.org](http://www.achenet.org) 上有病人的信息。让患者了解偏头痛是有遗传倾向的对他们是有帮助的;通过生活方式的调节和药物治疗,偏

头痛是可以改善并能控制的,但却不能痊愈。并且,除了在某些女性口服雌激素或避孕药的情况下,偏头痛一般不会危及生命。

**1. 非药动力学治疗** 偏头痛在一定程度上可以通过一系列非药动力学方法来控制。大部分患者受益于诊断明确和避免引起头痛的特殊因素。规律的生活方式、健康的饮食、规律的运动、规律的睡眠,避免过度饮用咖啡因和酒精都是有益的,并且避免压力的急剧变化。

日常生活中一些好的方法可以受益,并且可以提供一些有效的治疗偏头痛的方法。偏头痛较没有偏头痛的患者面对的压力要小。对压力的多度应激反应成为话题。正因为每天的压力都不能减轻,许多病人会用各种办法减轻对压力的反应。可能会包括瑜伽、苦思冥想、催眠术及调节方法例如生物反馈。对大多数患者来说,这个方法最好是药物治疗的附属品。非药物治疗的方法不可能防止所有偏头痛的攻击。如果这些方法不足以预防攻击,则需要药物治疗。

### \*MIDAS 调查问卷

说明:请回答以下过去3个月有关头痛的所有问题。如果过去3个月没有发生则写“0”。

- (1) 过去3个月有多少天因为头痛没去上班或上学?
- (2) 过去3个月内在有多少天因为头痛使工作或学习效率降低一半或更多? (不包括题1中没去上班或上学的天数)
- (3) 过去3个月内在有多少天因为头痛没有做家务?
- (4) 过去3个月内在有多少天因为头痛使做家务效率降低一半或更多? (不包括题3中没做家务的天数)
- (5) 过去3个月内在有多少天因为头痛不能参加家庭,社会或者娱乐活动?

A. 过去3个月内在有多少天头痛? (如果头痛持续超过一天,算作一天)

B. 在0~10分,这几次头痛平均可以打几分? (0=没有头痛,10=头痛不能再痛了)

\* 偏头痛严重程度评分(问题1~5用来计算 MIDAS 评分)

I 级—最轻或较轻程度: 0~5; II 级—轻度或较轻程度: 6~10; III 级—中度: 11~20; IV 级—重度: >20

© Innovative Medical Research 1997

图 8-4 MIDA 问卷调查

**2. 急性发作性偏头痛的治疗** 药物治疗主要依赖于一种或多种药物在偏头痛中的有效运用(表 8-5)。患者的最佳药物选择取决于一系列因素,最重要的是疼痛的严重性。轻度偏头痛可以经常受口服药控制;平均有效率是 50%~70%。严重偏头痛需要胃肠外治疗。在偏头痛治疗中 1/3 的药物是有效的:抗炎药物、5-HT<sub>1B/1D</sub>受体激动药和多巴胺受体激动药。

一般来说,头痛后应该尽快选择适当剂量的药

物。由于没有症状或者症状减轻,需要在 60 分钟内进行额外的药物治疗,随后的初始剂量应该增加。偏头痛治疗必须个体化;对所有病人标准化治疗是不可能的。治疗方案需要不断完善,直到可以给患者快速的、完整的,症状逐渐减轻及最小的不良反应(表 8-6)。

**3. 非甾体类抗炎药(NSAIDs)** 非甾体类抗炎药可以明显减轻偏头痛的严重性和持续时间(表 8-5)。事实上,许多未确诊的偏头痛患者自己服用非

表 8-5 急性偏头痛的治疗

药物	商品名	剂 量
简单的镇痛药		
对乙酰氨基酚、阿司匹林 咖啡因	伊克赛锭 偏头痛	两片或小胶囊每 6 小时 1 次(每天最多 8 片)
非甾体抗炎药		
萘普生	萘普生钠、萘普生钠制剂、generic	220~550mg,口服;每日 2 次
布洛芬	Adivil、美林、磺胺、generic	400mg,口服,每 3~4 小时 1 次
托芬那酸	Clotam Rapid	200mg,口服,可以在 1~2 小时后重复 1 次
5-HT <sub>1</sub> 激动药		
口服		
麦角胺	酒石酸麦角胺制剂	发病初 1 次 2mg 和每 0.5 小时舌下含片(每天最多 3 片,每周 5mg)
麦角胺 1mg、咖啡因 100mg	酒石酸麦角胺和咖啡因片剂、酒石酸麦角胺和卡啡因合剂	1 片或 2 片在发病时,然后 1 片每 0.5 小时(每天最多 6 片,每周 10mg)
那拉曲坦	Amerge	在发病时 2.5mg 片剂,4 小时后可重复 1 次
利扎曲普坦	帕珠沙星、帕珠沙星-MLT	在发病时 5~10mg 片剂,2 小时后可重复 1 次(最多每日 30mg)
舒马普坦	琥珀酸舒马普坦注射剂	在发病时 50~100mg 片剂,2 小时后可重复(最多每日 200mg)
夫罗曲普坦	氟伐区坦	发病时 2.5mg,2 小时后重复 1 次(最多每日 5mg)
阿莫曲坦	阿莫曲坦	发病时 12.5mg,2 小时后重复 1 次(最多每日 25mg)
依来曲坦	来曲普坦	40mg 或 80mg
佐米曲普坦	佐米格、佐米曲普坦片	发病时 2.5mg,2 小时后重复 1 次(最多每日 10mg)
鼻喷剂		
双氢麦角胺	双氢麦角胺鼻喷剂	在喷鼻前,泵必须要预处理 4 次;1 次喷涂(0.5mg),15 分钟后,进行第 2 次喷雾
舒马普坦	琥珀酸舒马普坦鼻喷剂	5~20mg 鼻内喷雾,5mg 4 喷,每喷为 5mg 或单独的 20mg 喷雾(2 小时后可重复 1 次,每日不超过 40mg 的剂量)
佐米曲普坦	佐米格	一喷为 5mg 的鼻内喷雾(2 小时后可重复 1 次,每日不超过 10mg 的剂量)
胃肠外		
双氢麦角胺	DHE-45	在发病时 1mg,静脉注射,肌肉注射或皮下注射每小时(最多每日 3mg,每周 6mg)
舒马普坦	琥珀酸舒马普坦注射剂	在发病时 6mg 皮下注射(1 小时后可重复 1 次,24 小时内的最多 2 次)

续表

药物	商品名	剂 量
多巴胺激动药		
口服		
甲氧氯普胺	甲氧氯普胺 <sup>a</sup> 、generic <sup>a</sup>	每日 5~10mg
丙氯拉嗪	丙氯拉嗪 <sup>a</sup> 、generic <sup>a</sup>	每日 1~25mg
胃肠外		
氯丙嗪	Generic <sup>a</sup>	0.1mg/kg 静脉注射;最高剂量每日 35mg
甲氧氯普胺	甲氧氯普胺 <sup>a</sup> 、generic	10mg 静脉注射
丙氯拉嗪	丙氯拉嗪 <sup>a</sup> 、generic <sup>a</sup>	10mg 静脉注射
其他		
口服		
对乙酰氨基酚(325mg)	Midrin, Duradrin, generic	一开始 2 粒胶囊,之后 1 粒/小时(最多 5 粒胶囊)
氯醛比林(100mg)		
异美汀(65mg)		
鼻喷剂		
布托啡诺	Stadol <sup>a</sup>	1mg(一侧鼻孔 1 喷)如果必要,1~2 小时可以重复
胃肠外		
Narcotics	Generic <sup>a</sup>	多个制剂和剂量,见表 7-1

<sup>a</sup>不是所有的药物都被 FDA 推荐治疗偏头痛,还应遵照当地的规范和法规。注意:镇吐药(如多潘立酮 10mg 或者昂丹司琼 4mg 或 8mg)或者促动力剂(如甲氧氯普胺 10mg)会有效

处方的非甾体类抗炎药。早期偏头痛中一致认为 NSAIDs 是最有效的。然而,抗炎药物对中度和严重的偏头痛的有效性要差一些。联用对乙酰氨基酚、阿司匹林和咖啡因治疗轻中度偏头痛早已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准。联用阿司匹林和甲氧氯普胺与使用单剂量的舒马曲坦是有可比性的。NSAIDs 重要的不良反应包括消化不良和胃肠刺激。

#### 4. 5-HT<sub>1</sub>受体拮抗药

(1)口服:刺激 5-HT<sub>1B/1D</sub> 可以阻止急性偏头痛的发生。麦角胺和双氢麦角胺是非选择性受体拮抗药,然而曲谱坦是选择性的 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受体激动药。大多数曲谱坦,5-HT<sub>1B/1D</sub> 受体激动药——那拉曲坦、利扎曲坦、依立曲坦、舒马曲坦、左米曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦——现在都可以用来治疗偏头痛。每个曲谱坦类药物也有类似的药物属性,但在临床疗效方面略有不同。目前在美国,利扎曲坦和依立曲坦是曲谱坦类中最有效的。舒马曲坦和佐米曲坦达到峰值的有效率时间相似,有多种剂型,然而阿莫曲坦、夫罗曲坦和那拉曲坦一开始起效较慢并且能更

好地耐受。相比效价、半衰期或者生物利用度,临床效果与峰值血药时间有关。这些结果和大量数据一致,说明快速作用的镇痛药要比慢速作用的镇痛药有效。不幸的是,在所有患者中选择性的口服 5-HT<sub>1B/1D</sub> 激动药单药治疗不能快速地、持续地和完全地缓解偏头痛。曲谱坦在偏头痛预兆中无效,除非预兆已经开始并且头痛也开始。不良反应虽然轻度且短暂,但不良反应普遍。而且,5-HT<sub>1B/1D</sub> 激动药禁用于有心脑血管疾病的患者。头痛复发是另一个使用曲谱坦的重要限制因素并且至少大多数患者经常发生。随机对照研究显示同时服用长期作用的 NSAID、萘普生 500mg、舒马曲坦将会加强作用,重要的是减少头痛发生率。

麦角胺可以非选择性的去刺激 5-HT<sub>1</sub> 受体。由于剂量过高可能会加重头痛,因此应该确定麦角胺非致恶心的剂量。除了麦角胺舌下含服,口服麦角胺剂量也应包括 100mg 咖啡因(理论上增加了麦角胺的吸收并可能会有额外的镇痛作用)。治疗偏头痛平均口服麦角胺的剂量是 2mg。由于临床研究证实麦角胺治疗偏头痛的有效性先于曲谱坦的

临床研究方法论,很难评估麦角胺和曲普坦的有效性。总之,麦角胺较曲普坦更容易发生呕吐,但很少导致头痛。

表 8-6 急性发作性偏头痛的治疗的临床分级

临床表现	治疗方案
非甾体抗炎药和镇痛药无效	首选 舒马普坦 50mg 或 100mg,口服 阿莫曲坦 12.5mg,口服 利扎曲普坦 10mg,口服 依来曲坦 40mg,口服 佐米曲普坦 2.5mg,口服 较慢的效应/较好的耐受性 那拉曲坦 2.5mg,口服 夫罗曲坦 2.5mg,口服 不常见的头痛 麦角胺 1~2mg,口服 双氢麦角胺鼻喷雾剂 2mg
早期恶心或口服片剂困难	佐米曲普坦 5mg 鼻喷雾剂 舒马普坦 20mg 鼻喷雾剂 利扎曲普坦 10mgMLT wafer
偏头痛再发生	麦角胺 2mg (最有效的 PR/通常含有咖啡因) 那拉曲坦 2.5mg,口服 阿莫曲坦 12.5mg,口服 依来曲坦 40mg
效果一般的耐受的急性治疗	那拉曲坦 2.5mg 阿莫曲坦 12.5mg
早期呕吐	佐米曲普坦 5mg,鼻喷雾剂 舒马普坦 25mg,顿服 舒马普坦 6mg,皮下注射
月经相关的头痛	预防 麦角胺,口服,晚间 雌激素 治疗 曲普坦 双氢麦角胺鼻喷雾剂
急性期	佐米曲普坦 5mg,鼻喷雾剂 舒马普坦 6mg,皮下注射 双氢麦角胺 1mg,肌内注射

(2)鼻喷:最快的非注射用的可以自己实施的抗偏头痛治疗方法包括双氢麦角胺鼻腔喷雾剂、

佐米曲坦鼻腔喷雾剂或者舒马曲坦。鼻部喷雾剂可在 30~60 分钟引起较高血药浓度。尽管理论上鼻用喷雾较口服治疗可能会更快更有效,据报道有效率只有 50%~60%。关于吸入性双氢麦角胺的研究表明其可以快速吸收并具有良好的耐受性。

(3)胃肠外药物治疗:胃肠外给药如双氢麦角胺和舒马曲坦被 FDA 公认可以有效快速地治疗偏头痛。双氢麦角胺的最高血药浓度时间于静脉注射后可以达到 3 分钟,肌内注射后达到 30 分钟,舌下含服可以达到 45 分钟。如果没有达到最高峰,舌下含服和肌内注射 1mg 双氢麦角胺可治愈 80%~90% 的患者。舒马曲坦,6mg,舌下含服,对 70%~80% 的患者有效。

### 5. 多巴胺拮抗药

(1)口服:应当考虑口服多巴胺拮抗药作为偏头痛的辅助疗法。偏头痛期间由于胃动力降低,药物难以吸收,吸收延迟与发作的严重程度而不是持续时间有关,即使没有恶心也会发生。因此,当口服非甾体抗炎药和(或)曲坦类药物无效时,应该考虑增加多巴胺拮抗药(如 10mg 甲氧氯普胺)来增强胃吸收。而且,多巴胺拮抗药减少恶心/呕吐,恢复胃动力。

(2)注射:注射多巴胺拮抗药(如氯丙嗪、甲氧氯普胺、普鲁氯嗪)也能对偏头痛起到显著快速缓解。可以与注射 5-HT<sub>1B/1D</sub> 激动药一起使用。治疗严重偏头痛的一般静脉注射方法是施用两个最小份的 5mg 普鲁氯嗪和 0.5mg 双氢麦角胺组合。

### 6. 急性偏头痛的其他药物治疗

(1)口服:对乙酰氨基酚、氯醛比林和异美汀的组合,1~2 粒胶囊,已经被美国食品及药物管理局归类为对治疗偏头痛“可能”有效。由于临床研究证明了这种组合镇痛药对于偏头痛的有效先于使用曲坦的临床试验,难以比较这种拟交感神经化合物和其他代理的有效性。

(2)鼻喷:布托啡诺的鼻喷准备对于急性疼痛的治疗是可行的。与所有麻醉药一样,鼻喷布托啡诺的使用应受偏头痛患者的选择群体限制,如下面所述。

(3)注射:麻醉药对偏头痛的快速治疗有效。如在急诊室会经常静脉注射 50~100mg 哌替啶。这种方法起作用是因为偏头痛消除了。然而,这种方法对那些反复头痛的患者来说显然不是最理想的。麻醉药没有治疗潜在的头痛机制,而是用于改

变疼痛的感觉。此外,对采用口服麻醉药(如羟考酮或氢可酮)的患者,麻醉药上瘾极大的困扰偏头痛的治疗。麻醉药渴求和(或)撤销会加剧或者加重偏头痛。因此,建议麻醉药在偏头痛中的使用仅限于严重但不频繁的患者,对其他药物方法没反应的头痛。

**7. 药物滥用性头痛治疗** 急性发作药物治疗,特别是可待因或含巴比妥酸盐化合物镇痛药,有加剧头痛频率的倾向,包括一个称为药物滥用头痛的难治的日常或接近日常的头痛的状况。这种状况可能不是一个单独的头痛实体,而是偏头痛患者对某类特定药物的反应。应当警告每周2天或2天以上头痛的偏头痛患者频繁使用镇痛药(见慢性日常头痛,在本章稍后内容)。

**8. 偏头痛的预防治疗** 预防药物适合偏头痛发作频率增加或发作对无结果的疗法没反应或反应不好的患者。通常,预防疗法应当用于每月有5次或5次以上发作的患者。重大不良反应与这些药物的大量使用有关;而且,因为推荐剂量需要视情况而定,而不是针对偏头痛本身,确定剂量很难。这些药物起作用的机制不清楚;似乎在偏头痛影响下,大脑敏感度降低。患者经常选择以一种低剂量疗法开始治疗;然后剂量逐渐增加,直到达到临床最大治疗效果。

表8-7列出的是能够缓解偏头痛的药物。药物必须每天服用,并且会有至少2~12周的延迟效应。美国食品药品监督管理局批准的偏头痛预防治疗药物包括普萘洛尔、噻吗洛尔、丙戊酸钠、托吡酯和二甲麦角新碱(美国禁用)。另外,许多其他药物看来有预防效果,这些药物包括阿米替林、去甲替林、氟桂利嗪、苯乙肼、加巴喷丁和赛庚啶。Onabotulinum 毒素类型A在发作性偏头痛的安慰剂受控试验中为阴性,然而,总体来说,慢性偏头痛的安慰剂受控试验为阳性。因为严重的潜在不良反应,苯乙肼和二甲麦角新碱通常用于顽固病例。苯乙肼是一种单胺氧化酶抑制剂(MAOI);因此,含酪胺的食物、消肿剂和哌替啶忌用。使用超过6个月时,二甲麦角新碱可能引起后腹腔或心脏瓣纤维变性,因此,使用这种药的病人需要在医生的监督下。纤维变性的危险大约为1:1500,在停药后有可能逆转。

任何一种抗偏头痛药的成功概率为50%~75%。许多病人被适当地使用低剂量的阿米替林、普萘洛尔、托吡酯、加巴喷丁或丙戊酸。如果这些药物失效或者导致无法接受的不良反应,可以使用二线药如二甲麦角新碱或苯乙肼。一旦效果稳定,药物持续使用6个月,然后缓慢减少以评估继续使用的必要。许多病人能够停止药物治疗,长期经历更少的和更缓和的发作,表明这些药物可以改变偏头痛的自然历史。

## 紧张性头痛

### 临床特征

紧张性头痛(TTH)通常用于描述以两侧紧张、带状不适为特点的慢性头痛症状。疼痛通常形成慢,波动严重,持续差不多连续多日。头痛可以是发作性的或慢性的(每月呈现>15天)。

一种有用的临床方法是对完全没有恶心、呕吐、畏光、畏声、畏惧气味、悸动、运动加剧特征的病人诊断紧张性头痛。这种方法是从紧张性头痛灵巧地分离出一个或多个这种特征的偏头痛主要的鉴别诊断方法。国际头痛协会关于紧张性头痛的主要定义包括恶心、畏光或畏声的不同组合的混合,然而没有附加定义;这说明诊断这两类临床实体的困难。在临床实践中,推荐基于偏头痛和紧张性头痛的相关特征对患者进行分类。确实,头痛是紧张性头痛类型、平时有偏头痛、偏头痛家族病史,童年偏头痛疾病或对他们的偏头痛发作典型偏头痛触发的患者与那些没有这些特征的患者生物学上不同。

### 病理生理学

紧张性头痛的病理生理学还不完全清楚。似乎紧张性头痛是单独由于中枢神经系统痛觉调节的紊乱,不像偏头痛涉及更加普遍的感知调节的紊乱。数据证明了紧张性头痛的遗传因素,但这可能不是一个有效的发现:考虑到当前的诊断原则,研究无疑包括大量的偏头痛患者。紧张性偏头痛的名字意味着疼痛是神经紧张的结果,但没有明显证据表明紧张是病因。肌肉收缩被认为是区分紧张性头痛和偏头痛的特征,但似乎两种头痛类型的收缩没有区别。

表 8-7 偏头痛预防治疗<sup>a</sup>

药物	剂量	选择的不良反应
苯噻啶 <sup>b</sup>	0.5~2mg, 每日 1 次	体重增加 困倦
β 受体阻滞药 普萘洛尔	40~120mg, 每日 2 次	精力减少 疲劳 姿势综合征 哮喘忌用
三环类 阿米替林	10~75mg 晚间	困倦
度硫平	25~75mg 晚间	
去甲替林	25~75mg 晚间	注意: 某些患者只需要一剂 10mg, 尽管通常每千克体重需要 1~1.5mg
抗痉挛药 托吡酯	25~200mg, 每日 1 次	感觉异常 认知症状 体重减少 青光眼 肾结石慎用
丙戊酸	400~600mg, 每日 2 次	困倦 体重增加 震颤 脱发 胎儿异常 血液或肝功能异常
加巴喷丁	900~3600mg, 每日 1 次	头晕 镇静
含血清素药物 二甲麦角新碱	1~4mg, 每日 1 次	困倦 腿痛性痉挛 脱发 腹膜后纤维变性(每 6 个月需要 1 个月停药)
氟桂利嗪 <sup>b</sup>	5~15mg, 每日 1 次	困倦 体重增加 抑郁 震颤麻痹
没有临床试验可信证据 维拉帕米 对照试验证明无效 尼莫地平 可乐定 选择性血清素再吸收抑制 剂: 氟西汀		

<sup>a</sup> 通常使用的预防药列出典型剂量和通用不良反应; 列出的药物不是所有都是 FDA 许可; 应该参考本地的管理和指导方针; <sup>b</sup> 美国禁用

## 治 疗 紧张性头痛

紧张性头痛的疼痛通常可以使用对乙酰氨基酚、阿司匹林或非甾体抗炎药等简单的镇痛药处理。

包括缓和的行为治疗也是有效的。临床研究证明, 对于纯粹的紧张性头痛, 曲普坦没有帮助, 尽管在患者同时有偏头痛时曲坦对紧张性头痛有效。对于慢性紧张型性头痛, 阿米替林是唯一证明的治疗手段(表 8-7); 其他三环类、选择性血清素再摄取抑制剂

和苯二氮䓬类药物还未证明有效。没有证据表明中医针灸疗法有效。onabotulinum 毒素类型 A 的安慰剂试验对于紧张性头痛也未证明有效。

### 三叉神经自主神经痛(包括丛集性头痛)

三叉神经自主头痛(TACs)描述一类基本头痛,包括丛集性头痛、阵发性头痛和 SUNCT(短期单侧神经头痛发作伴随结膜充血和流泪)/SUNA(短期单侧神经头痛发作伴颅脑自主症状)。三叉神经自主头痛以与颅脑自主症状有关的头痛相对短期发作

为特征,如流泪、结膜充血或鼻塞(表 8-8)。疼痛通常很严重,发生不止一天。由于相关的鼻塞或流鼻涕,患者经常被误诊为鼻窦疼痛,使用无效的减充血药治疗。

三叉神经自主神经痛必须与没有持续颅脑自发症状的短期头痛、显著的三叉神经痛、原发性刺痛和睡眠头痛区别开。循环模式和长度、频率和发作时间在分类病人时是有用的。三叉神经痛的患者应当经受脑垂体成像和脑垂体功能测试,因为三叉神经自主头痛表现超过脑垂体肿瘤头痛患者。

表 8-8 三叉神经自主头痛的临床特征

	丛集性头痛	阵发性头痛	SUNCT
性别	男>女	女=男	女和男
疼痛类型	刺痛,无聊	悸动,无聊,刺痛	灼烧,刺痛,强烈
程度	剧烈	剧烈	严重到剧烈
位置	眼眶,太阳穴	眼眶,太阳穴	眶周
发作频率	隔日 1 次至每日 8 次	每日 1~40 次(每日>5 次,一半时间)	每日 3~200 次
发作持续时间	15~180 分钟	2~30 分钟	5~240 秒
自主特征	是	是	是(显著结膜充血和流泪) <sup>a</sup>
偏头痛特征 <sup>b</sup>	是	是	是
酒精触发	是	否	否
皮肤触发	否	否	是
咀嚼美辛影响	—	是 <sup>c</sup>	—
顿挫治疗	舒马曲坦注射或鼻喷氧气	无有效治疗	利多卡因(静脉注射)
预防性治疗	维拉帕米 二甲麦角新碱 锂盐	咀嚼美辛	拉莫三嗪 托吡酯 加巴喷丁

<sup>a</sup>. 如果没有出现结膜充血或流泪,考虑 SUNA;<sup>b</sup>. 恶心、畏光或畏声;畏光和畏声是典型单侧疼痛;<sup>c</sup>. 表明对咀嚼美辛的完全反应;SUNCT. 短期单侧神经头痛发作,伴随结膜充血和流泪

#### 丛集性头痛

丛集性头痛是一种稀有形式的基本头痛,约占 10%。疼痛的特点通常为深部的、眶后的、强烈的、非搏动的爆发性痛。丛集性头痛的核心特征是周期性。至少一次疼痛的日常发作在每天的同一个小时,在一个丛集发作的持续时间。典型丛集性头痛患者会在一年中有 8~10 周有相对短期的偏侧疼痛的 1~2 次日常发作;通常伴随一个平均小于一年的没有疼痛的时间间隔。如果没有有效的缓解周期的话,丛集性头痛是慢性的。患者在发作期之间是健康的。约 50% 患者的发作在夜间,男性受影响是女性的 3 倍。丛集性头痛患者发作时倾

向于移动,踱步、摇摆或摩擦头部来缓解;一些人在发作时甚至会变得有攻击性。这是和偏头痛患者的极大不同,偏头痛患者发作时更安静些。

丛集性头痛与身体同侧的颅内副交感神经自主激活有关;结膜充血或流泪、流鼻涕或鼻塞或头盖交感神经功能紊乱(如上睑下垂)。交感神经损伤在神经末梢,可能由于传递到颅时副交感神经激活损伤了环绕了一个较大的颈动脉的上升交感神经纤维。发作时,畏光和畏声更可能是单侧的,在疼痛的同一侧,而不是偏头痛时的两侧。这种畏光/畏声的单侧现象是三叉神经自主头痛的特点。丛集性头痛可能是下丘脑后部的中心调节神经元的紊乱



(图 8-3)。

### 治疗 丛集性头痛

最满意的治疗是服用药物预防丛集性发作直到发作结束。然而,在一段时间急性发作治疗对于所有丛集性头痛患者是必要的。

**急性发作治疗** 丛集性头痛发作达到顶点快速,因此需要快速起效的治疗。许多急性丛集性头痛患者对氧气吸入反应良好。应该在 15~220 分钟施用每分钟 10~12L 的 100% 氧气。似乎高流动性和高氧含量是重要的。6mg 舒马曲坦见效迅速,通常可将发作缩短到 10~15 分钟;没有抗药反应的证据。舒马曲坦(20mg)和佐米曲坦(5mg)鼻喷对于急性丛集性头痛都有效,为那些不愿自己日常注射的

患者提供了有用的选择。口服舒马曲坦对于预防或者丛集性头痛的治疗无效。

**预防治疗(表 8-9)** 丛集性头痛的预防治疗部分依赖于发作时间。长时间发作或者慢性丛集性头痛的患者需要长期服用安全的药物。相对短期发作的患者,口服有限疗程的糖皮质激素或者二甲麦角新碱(美国禁用)很有效。10 天疗程的泼尼松,开始每天 60mg 持续 7 天,接着快速逐步减少,可以中断许多患者的疼痛发作。使用麦角胺(1~2mg)时,在预期发作前 1~2 小时使用最佳。日常使用麦角胺的患者必须被告知麦角中毒的早期症状,包括呕吐、麻痹、针刺、疼痛和四肢发绀。应坚持 1 周 14mg 的限制。锂盐(600~900mg,每天 4 次)对于紊乱的慢性形式特别有效。

表 8-9 丛集性头痛的预防管理

短期预防	长期预防
<p>间断性丛集性头痛</p> <p>泼尼松 1~60mg/kg,每日 1 次,超过 21 天后逐渐减少</p> <p>二甲麦角新碱,每日 3~12mg</p> <p>维拉帕米,每日 160~960mg</p> <p>枕大神经注射</p>	<p>间断性丛集性头痛和持续慢性丛集性头痛</p> <p>维拉帕米,每日 160~960 mg</p> <p>锂盐,每日 400~800 mg</p> <p>二甲麦角新碱,每日 3~12 mg</p> <p>托吡酯<sup>a</sup>,每日 100~400 mg</p> <p>加巴喷丁<sup>a</sup>,每日 1200~3600 mg</p> <p>褪黑素<sup>a</sup>,每日 9~12 mg</p>

<sup>a</sup>未证明但是有好处

许多专家喜欢把维拉帕米作为慢性丛集性头痛或持久发作的患者的首选预防治疗。尽管维拉帕米在实践中比锂盐有优势,有些患者需要的维拉帕米剂量远超心脏紊乱的限制。初始剂量范围是 40~80mg,每天 2 次;有效剂量可以高达 960mg/d。便秘和腿肿胀等不良反应是个问题。最需要考虑的是维拉帕米的心血管安全,尤其是高剂量的情况。维拉帕米可以通过降低房室结的传导引发心肌梗死,这种状态可以在标准心电图上追踪 P-R 间期监视到。大约 20% 使用维拉帕米治疗的病人可以发现心电图异常,在每日剂量低到 240mg 时也可以观测到;在患者稳定剂量时,这些异常可以随时间恶化。向所有患者推荐基线心电图。在剂量增加超过每日 240mg 的剂量变化 10 天后,重复做心电图。剂量的增加通常是 80mg。对于长期使用维拉帕米的患者,建议每 6 个月进行心电图监视。

**神经刺激治疗** 对于慢性丛集性头痛的药物治疗失败时,可以采用神经刺激方法。后部下丘脑灰质区域的深层大脑刺激已经对相当大部分的患者有效。枕骨神经微创刺激的有效结果已经有报道。

### 阵发性偏头痛

阵发性偏头痛(PH)以头痛的频繁单侧、严重、短期发作为特征。和丛集性头痛一样,疼痛倾向于在眶后,但是可以被整个头部体验到,与自主现象(如流泪和鼻塞)有关。得到缓解的患者被称为间歇性阵发性偏头痛,然而,没有缓解的被称为慢性阵发性头痛。阵发性头痛的基本特征是单侧的、非常严重的头痛;短期发作(2~45 分钟);非常频繁的发作(通常每天超过 5 次);单侧疼痛显著的自主特征;快速疗程(<72 小时);唑美辛治疗效果好。与主要

影响男性的丛集性头痛相比,阵发性头痛的男女比例接近 1:1。

治疗选择能完全抑制阵发性头痛发作的吲哚美辛(25~75mg,每日3次)。尽管该疗法伴随着吲哚美辛诱发的胃肠道不良反应,当前也没什么始终有效的其他选择。托吡酯在某些情况有效。吡罗昔康已经被使用,尽管不像吲哚美辛那么有效。维拉帕米是治疗丛集性头痛的有效手段,似乎对阵发性头痛无效。对某些患者,阵发性头痛可与三叉神经痛并发(阵发性头痛-抽搐综合征);与丛集性头痛-抽搐类似,每部分需要单独治疗。

有报道表明,二次阵发性头痛与蝶鞍的损伤有关,包括动静脉畸形、海绵窦综合征和表皮样瘤。如果患者需要高剂量的吲哚美辛时(>200mg/d),二次阵发性头痛更可能发生。对于明显有双侧阵发性头痛的患者,脑脊液压力增高值得注意。吲哚美辛可以降低脑脊液压力。当诊断为阵发性头痛时,要使用磁共振成像(MRI)来排除脑垂体损伤。

#### SUNCT/SUNA

SUNCT(短期单侧神经头痛发作伴随结膜充血和流泪)是一种罕见的基本头痛综合征,以严重、单侧眶后短暂的刺痛或跳痛为特点。诊断需要至少20次发作,持续5~240秒;应当出现同侧结膜充血和流眼泪。某些患者未出现结膜充血和流泪,可以诊断为SUNA(短期单侧神经头痛发作伴头痛自主症状)。

1. 诊断 SUNCT/SUNA的疼痛是单侧的,可在头部的任何部位发生。有三种基本类型:单纯刺痛,通常持续较短;刺痛群;或长时间发作,在疼痛未完全缓解间期包含许多刺痛,持续许多分钟发作的锯齿状现象。在某种潜在的连续头痛情况下可以看到每种类型。疑似SUNCT的诊断的特征为发作的皮肤(或其他)触发能力、发作之间缺乏对触发的不应期、缺乏对吲哚美辛的反应。除了三叉神经干扰外,在主要SUNCT中神经病学检查是正常的。

SUNCT的诊断经常与三叉神经痛特别是第一部分三叉神经痛混淆(参见第34章)。很少或没有颅脑自发症状和明显的触发不应期应考虑有三叉神经痛。

2. 继发(有症状的)SUNCT SUNCT可以出现于颅后窝或脑垂体损伤。所有SUNCT/SUNA病人应当做脑垂体功能测试和脑磁共振成像的脑垂

体成像。

#### 治疗 SUNCT/SUNA

**顿挫疗法** 由于发作时间短,SUNCT/SUNA的急性发作治疗没有用。然而,静脉注射利多卡因可以在住院病人身上使用,以阻止症状的发生。

**预防治疗** 治疗的目的是长期预防以降低残疾率和住院率。最有效的预防治疗手段是拉莫三嗪每日200~400mg。托吡酯和加巴喷丁也会有效。有报道说卡马西平每日400~500mg对病人也有一定作用。微血管降压或破坏三叉神经过程等手术手段几乎没用,经常会造成长期并发症。枕大神经注射已经对某些病人效果有限。枕骨神经刺激可能对这些患者的重要子集有帮助。对下丘脑后部区域的深度大脑刺激的完整手术只报道过一例患者。对于难治性病例,使用静脉注射利多卡因短期预防和刺激枕骨神经一样有效。

#### 慢性日常头痛

当患者每月经受15天或15天以上头痛时,可以诊断为慢性日常头痛(CDH)。慢性日常头痛不是一个单一实体,它由许多不同的头痛症状组成,包括由创伤、发炎、感染、滥用药物和其他病因引起的继发性头痛,即慢性紧张性头痛(表8-10)。人口统计表明大约4%的成年人每天或几乎每天都有头痛。每天头痛可能是原发的或继发的,在诊断治疗该病时是需要慎重考虑的。

#### 走近患者 慢性日常头痛

慢性日常头痛患者管理的第一步是诊断任何潜在状况(表8-10)。对于有原发性头痛的患者,头痛类型的诊断将会指导治疗。三环类药物的预防治疗、达到1mg/kg的阿米替林或去甲替林对于由偏头痛或紧张性头痛引起的慢性日常头痛患者十分有效。三环类药物每天从低剂量(10~25mg)开始,在醒来前12小时服用,防止早晨增加睡眠。托吡酯、丙戊酸和加巴喷丁等抗痉挛药对于偏头痛患者也有效。氟桂利嗪、二甲麦角新碱或苯乙肼一样对某些患者有用。

表 8-10 慢性每日头痛分类

原发性		继发性
>4 小时/天	<4 小时/天	
慢性偏头痛 <sup>a</sup>	慢性丛集性头痛 <sup>b</sup>	创伤后 脑损伤 医源性 传染后
慢性紧张性头痛 <sup>a</sup>	慢性突发性偏头痛	炎症例如巨细胞性动脉炎 肉瘤样病 贝赛特症
持续性偏侧头痛 <sup>a</sup>	SUNCT/SUNA	慢性中枢神经系统感染
新发的每日持续性头痛 <sup>a</sup>	睡眠性头痛	药物过度使用性头痛 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>. 可能由于镇痛药的过度使用引起; <sup>b</sup>. 有些病人的头痛时间大于 4 小时/天; SUNA. 短期单边的伴颅脑自发症状的神经痛样头痛; SUNCT. 短期的单侧的神经痛样头痛伴随结膜充血和流泪

**医学难治性致残性慢性日常头痛的管理** 医学上难治性致残性慢性每日头痛的管理是困难的。这个时候,唯一有效的治疗方法是枕部神经刺激,这种疗法在偏头痛中起到调节丘脑的作用,且在慢性丛集性头痛、SUNCT/SUNA 和持续性偏头痛的治疗中也很有效果(见下文)。

**过度使用药物性头痛** 过度使用镇痛药治疗偏头痛可加重头痛频率,引起的难治性的每日或接近每日的偏头痛,称之为药物过度使用性头痛。停用镇痛药的部分患者将会在疼痛程度上和发作频率上有显著改善。不过,即使镇痛药短暂停止使用,许多患者继续有头痛症状,尽管他们可能会在临床症状上有一定改善,特别是如果他们已经定期使用可待因或巴比妥类药物。其他症状可能表明有潜在的头痛紊乱。

#### 1. 药物过度使用的管理:门诊患者。

对过度使用药物的患者而言,减少和消除药物的过度使用是必要的。一种方法是每 1~2 周减少给药剂量的 10%。对一些患者而言,如果没有禁忌证,可以直接停药。在停药前的 1~2 个月,通过维持每日用药剂量,这两种方法都容易实行;这有助于确定问题的范围。小剂量非甾体类抗炎药如萘普生,500mg,每日 2 次,如果可以耐受,将有助于缓解其他症状的疼痛,当镇痛药的使用减少时。非甾体类抗炎药的过度使用对每日头痛的患者而言通常不是问题,当每日服用一次或两次时;但伴随着更频繁的剂量,过度使用问题可以更加严重。一旦患者有

明显减少镇痛药使用,应该有预防性的用药。一定要强调的是,预防性的用药在过度使用镇痛药的情况下,通常是起不到作用的。最常见的原因是预防性用药对治疗没有作用,当镇痛药继续定期使用时。对于有些患者,停用镇痛药是非常困难的;往往最好的办法是直接通知患者,在这最初的过程中,一定程度的疼痛是不可避免的。

#### 2. 药物过度的管理:住院患者。

一些患者因为解毒而需要住院治疗。这种患者通常会在门诊患者撤药时失败,或有一个重要的医疗条件,如糖尿病,这将使门诊病人撤药复杂化。以下情况要住院,急性用药在第 1 天被完全取消的,没有禁忌证的。镇吐药和补液也要处理;可乐定用于阿片类药物的戒断症状。对于急性无法忍受的疼痛,在清醒时数小时服用阿司匹林的,1g 静脉注射(未经美国批准)是有用的。在晚上肌内注射氯丙嗪是有效的;患者必须有补充足够的水分。3~5 天由于撤药的影响,可以采用静脉注射双氢麦角胺(DHE)。连续 5 天,每隔 8 小时服用 DHE,可诱发显著的缓解,使预防性治疗成立。5-HT<sub>3</sub>拮抗药如昂丹司琼或格雷司琼,往往需要双氢麦角胺来预防显著性的晕船,多潘立酮(未经美国批准)口服或栓剂也是非常有益的。

**新发每日持续性头痛** 新发每日持续性头痛(NDPH)是一种临床上显著的综合征;其原因见表 8-11。

表 8-11 新每日持续性头痛的不同诊断

原发性	继发性
偏头痛 无特征(紧张型)	蛛网膜下腔出血 低脑脊液容量偏头痛 高脑脊液容量偏头痛 创伤后偏头痛 <sup>a</sup> 慢性脑膜炎

<sup>a</sup>包括感染后头痛

**临床表现** 大多数新发每日持续头痛患者的头痛不会持续一整天,并且病人能清楚地,通常形象地回忆起刚开始发作的症状。偏头痛经常突然地开始发作,但是过程是逐渐的;经过3天发展,达到极限。患者能精准地回忆起哪天发病和当时头痛发作的情况;新出现的,持续性头痛没有减轻。首先要区别原发性和继发性综合征。蛛网膜下腔出血是最严重的继发性偏头痛的原因,必须把病史或适当的调查排除在外(参见第28章)。

■ 继发性的新发每日持续性头痛(NDPH)

□ 低脑脊液量头痛:在这些症状中,头痛是有位置性的:它可发生于患者坐、站立或躺倒时。位于枕骨的疼痛,通常是钝痛,但可能是搏动性疼痛。伴有低脑脊液容量偏头痛的患者典型地出现偏头痛的病史,这种头痛从第一天持续到下一天,在醒着时出现,在日间更剧烈。躺着时会在数分钟内改善偏头痛症状,但是当患者站立位时,仅仅需要数分钟到一个小时使疼痛复发。

偏头痛最常见的原因是由于腰椎穿刺导致的脑脊液漏造成的持续性低脑脊液容量。腰椎穿刺引起的偏头痛通常开始于48小时内,但也能延迟至12天。它的发病率是在10%~30%。含咖啡因的饮料可暂时缓解头痛。除了腰椎穿刺,其他事件可能包括硬膜外注射或者剧烈的Valsalva动作,如举重、用力、咳嗽,在飞机清除咽鼓管的动作时,或多样的性高潮。自发性脑脊液漏是公认的头痛原因之一,同时诊断头痛应考虑的历史是典型的,甚至没有其他明显的事件。随着时间的推移,体位因素可能会变得不那么明显;应该注意到在确诊之前其他事件可能发生了很多年。症状出现是由于低脑脊液容量而不是低压力:虽然低脑脊液压力通常有公认,通常为0~50mmHg,但是当压力高达140mmHg时,有文献记载的脑脊液漏。当伴随着类似于低脑脊液容量头痛的体位性头痛时,可出现直立性心动过速综

合征(POTS)(参见第33章),诊断时需要考虑这些。

在鉴别可疑脑脊液漏的来源时,与钆螯合物磁共振成像是优选的研究选择(图8-5)。一种引人注目的弥散性的脑膜强化模式是很典型的,在适当的临床环境下确立诊断。Chiari畸形有时能够用磁共振成像发现;颅后窝减压手术通常会使得头痛加重。 $T_2$ 加权的脊髓MRI可显示脑脊液漏和脊髓MRI可显示脊髓脊膜囊肿,在这些综合征中的作用尚未被阐明。脑脊液漏的来源可经脊柱磁共振成像,CT或与MR脊髓造影,或与 $^{111}\text{In-DTPA}$ 脑脊液的研究;没有直接确定脑脊液漏的方法,如果 $^{111}\text{In-DTPA}$ 示踪剂在膀胱早期排空或在大脑里缓慢前进,说明有脑脊液漏。低脑脊液容量头痛的初步治疗是卧床休息。对于持续性疼痛患者,静脉注射咖啡因(500mg溶于500ml生理盐水,注射时间大于2小时)可以非常有效。注射之前做心电图对室性心律失常筛查。在进行其他检查判断脑脊液漏的来源之前,至少2次注射咖啡因是合理的。因为静脉注射咖啡因是安全的,也是有治疗效果的,这需要许多患者来进行更深入的研究。如果不成功,腹部黏合剂可能会有所帮助。如果脑脊液漏能被证实,注射自体静脉血也是有效的。注射自体静脉血对腰椎穿刺引起的头痛也有效;在这种情况下,位置对腰椎穿刺引起的疼痛是有决定作用的。在一些难治性患者的头痛中的,口服茶碱是个不错的选择;但是,它的效果比咖啡因慢。

□ 高脑脊液压力性偏头痛:高脑脊液压力是公认

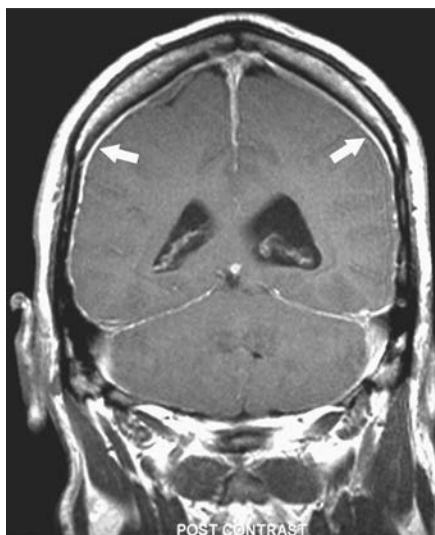


图 8-5 磁共振成像显示低颅压头痛患者注射钆后的弥散性脑膜增强

的头痛的原因之一。脑成像经常揭示原因,如占位性病变。由于高脑脊液压力引起的 NDPH 表现的症状与特发性颅内高压(炎性假瘤)没有视力问题,尤其是当眼底正常。持续的提高颅内压可引发慢性偏头痛。这些患者通常是无显著特点的慢性偏头痛的病史,在日间改善。躺着休息时症状恶化,视物模糊经常发生。诊断相对直接,当神经盘水肿发生时,但是也要考虑到有的病人没有眼底变化的可能性。形式化的视觉测试应该即使在没有明显的眼科参与的情况下进行。在早上或夜间发生的头痛具有睡眠呼吸暂停或控制不佳的高血压的特征。

怀疑有高脑脊液压力患者的评估要求有头颅影像学检查。最有效的办法是做 MRI,包括 MR 静脉造影,作为最初的检查。如果没有禁忌证,应该检测腰穿后的脑脊液压力;当病人有症状时,这是应该做的检查(如果压力高),可以决定去除 20~30ml 的脑脊液。升高的压力和脑脊液清除后伴随着头痛的改善可以做出诊断。

初始治疗是服用乙酰唑胺(250~500mg,每日 2 次);在数周内偏头痛可以减缓;头痛可能在几周内提高。如果无效,托吡酯是下一步选择的治疗药物;在这种情况下,它有很多有用的作用,包括碳酸酐酶抑制剂、体重减轻和稳定神经细胞膜,可能通过对磷酸化途径的影响而介导。对药物治疗无效的严重残疾的患者需要颅内压监测和分流术。

□ 外伤后头痛:外伤可以引发头痛,持续至事件发生后的数月或数年。术语外伤使用范围广泛:头痛可以继发于头部受伤后,但也可以发展于传染病发作后,通常是病毒性脑膜炎,类似流感的疾病或寄生虫感染。头晕的主诉,眩晕和受损的记忆可以伴随着头痛的发作。症状在受伤后数周或几个月,甚至几年后可能会减轻。典型的神经系统检查是正常的,脑 CT 或 MRI 检查也没有发现。慢性硬膜下血肿有时也有这种症状。在一系列研究中,1/3 的 NDPH 患者报告头痛开始于短暂的流感样疾病后,症状为发热、颈项强直、畏光和明显的不适。评价显示没有明显的原因导致头痛。没有令人信服的证据表明,持续的 EB 感染在这些综合征中起作用。一个复杂的因素是许多患者在急性期疾病有腰穿病史,在这些情况下必须考虑医源性的低脑脊液量头痛。创伤后头痛也可能出现于颈动脉夹层和蛛网膜下腔出血、颅内手术后。潜在的问题是一个创伤性事件,涉及产生的疼痛可以引发持续多年的头痛。

治疗主要是经验性的治疗。已经报道有作用的

药物是三环类抗抑郁药主要是阿米替林,抗惊厥药如托吡酯、丙戊酸钠、加巴喷丁。单胺氧化酶抑制剂苯乙肼也可以对挑选出的患者有用。头痛通常 3~5 年消失,但它也可以致残。

■ 原发性的新发每日持续性头痛(NPPH):原发性新发每日持续性头痛在男性和女性都可发生。它是偏头痛类型的一种,有偏头痛的特点,或者没有特点,和新出现的紧张性头痛(表 8-11)一样。偏头痛的症状可以是普通的,包括单侧的偏头痛和搏动性偏头痛;每种症状出现在 1/3 的患者中。恶心、畏光和(或)畏声发生在大约 50% 的患者。有些患者有偏头痛的既往史;但是,NDPH 患者伴随的头痛的比例并没有比在普通人群中的偏头痛的频率多。在 24 个月内,大约 86% 的患者不伴有头痛。偏头痛类型之一的原 NDPH 治疗包括使用在偏头痛中有效的预防性的治疗方法(表 8-7)。无显著特点的 NDPH 是最难治疗的原发性头痛之一。标准的预防性治疗通常是无效的。

## 其他种类的原发性头痛

### 持续性偏头痛

持续性偏头痛的特征是中度的和持续的单侧头痛,伴随着剧烈头痛的波动;完全解决头痛的办法是服用吲哚美辛;急性加重伴随着自发的症状,包括受累一侧的结膜充血、流泪、畏光。开始出现症状的年龄为 11~58 岁;女性患病是男性的 2 倍。原因是未知的。

### 治疗 持续性偏侧头痛

治疗包括服用吲哚美辛;其他的非甾体抗炎药几乎没有作用或者没有作用。肌肉注射 100mg 吲哚美辛可以作为诊断的依据,在单盲对照中注射安慰剂也是有效的诊断。可选择的,口服吲哚美辛,从 25mg 到 50mg 直至 75mg,每日 3 次服用。两周内到达最大剂量也许对评估剂量值是否有效是必需的。在一些患者身上托吡酯是有效的。枕部神经刺激疗法对不能耐受吲哚美辛的持续性偏侧头痛的患者来说是有作用的。

### 原发性针刺样头痛

原发性针刺样头痛的重要特征是局限于头部的刺痛,很少累及面部,持续时间从 1 秒到数秒,或者数分钟,伴随着单一或多种刺痛;未伴随颅内自发性

状;没有发作的表皮触发点;在不规则的间隔内(数小时到数天)再次发生。把这种多样的疼痛描述为“冰刺样疼痛”或者“戳刺痛或晃痛”。这些症状在原发性偏头痛中更为常见,如偏头痛,TACs和持续性偏侧头痛。

### 治疗 原发性针刺样头痛

吲哚美辛(25~50mg,每日1~2次)对原发性针刺样头痛通常是有效的。作为一个准则,在服用吲哚美辛一段时间后,症状严重或减缓,较好的办法是停用药物治疗,并观察反应。

### 原发性咳嗽性头痛

原发性咳嗽性头痛是一种无显著特点的头痛,突然出现,持续数分钟,由咳嗽诱发;通过避免咳嗽或者其他动作来预防原发性咳嗽性头痛,包括打喷嚏、用力使劲、大笑、弯腰。在有这种症状的所有患者中,在确立诊断“良性”原发性咳嗽性头痛之前,一些病因学必须排除之外。小脑扁桃体下疝畸形或者任何导致脑脊液循环障碍的损伤或者大脑结构的移位是头痛的原因。其他的情况伴随着作为首发症状的咳嗽或劳累性的头痛包括大脑动脉瘤、颈动脉狭窄、椎基底动脉疾病。良性的咳嗽性头痛类似于良性的劳累性头痛(下篇论述),但是有前述情况的患者通常年龄较大。

### 治疗 原发性咳嗽性头痛

治疗的选择之一是吲哚美辛(25~50mg,每日2~3次)。伴随着咳嗽性头痛的一些患者在腰穿后症状得到缓解;与吲哚美辛较长时间的服用相比较,这是一个简单的选择方法(腰穿),大约对1/3的患者有效,这个机制是不清楚的。

### 原发性劳累性头痛

原发性劳累性头痛的症状类似于咳嗽性或偏头痛的症状。它可能由其他形式的运动造成;它通常具有偏头痛的搏动性的性质。这种头痛持续5分钟到24小时,头痛部位在双侧并在开始时为搏动性头痛;偏头痛的特征可能在易受偏头痛影响的患者身上发展。原发性劳累性头痛可通过避免过度的劳累,尤其是在炎热或高海拔地区来预防。

原发性劳累性头痛的机制尚不清楚。急性静脉

扩张或许能解释其中的一种症状,那就是使劲屏气时如举重运动员一样。正如用力能导致许多潜在状况的头痛一样,这些应该考虑为劳累性头痛。来自于心绞痛的疼痛可能涉及头痛,可能与迷走神经传入的中枢联系有关,可能与劳累性头痛(心脏性头痛)的症状一样。与运动有关的心源性头痛是诊断的主要线索。嗜铬细胞瘤有时会引起劳累性头痛。其他的可能的病因学包括颅脑损伤和颈动脉的狭窄。

### 治疗 原发性劳累性头痛

锻炼方式应该开始时适度,并逐渐的到达高强度。吲哚美辛对原发性劳累性头痛每日剂量为25~150mg,普遍有效。吲哚美辛(50mg)、麦角胺(口服1mg)、双氢麦角胺(2mg鼻喷雾剂)或美西麦角(在运动前30~45分钟,口服1~2mg)是有效的预防办法。

### 原发性性交头痛

性交头痛是由性刺激引起的。这种疼痛通常开始于双侧的钝痛,在性高潮时变的强烈。这种头痛能通过在性高潮前中止性活动来预防或减缓。据报道,性交头痛的种类有:在头部和颈部的钝痛,当性刺激增强时头痛强烈;在性高潮时一种突然的、剧烈的、暴发性的头痛;在性生活后的一种体位性头痛,类似于低脑脊液压力性的头痛。来自于剧烈性活动的头痛,是一种低脑脊液压力性头痛。在性高潮时出现的头痛通常并不是良性的;5%~12%蛛网膜下腔出血的病例由性活动导致。据报道性交头痛男性比女性更多,可出现在任何时候的各年龄段的性活动中。它可能连续几次的出现,并不再使患者烦恼,甚至在性活动中没有明显的改变。在停止性活动的患者,头痛被首次注意到,在5分钟到2小时内头痛缓解。在50%的患者中,性交头痛在6个月内减缓。在约50%的性交头痛的患者中有劳累性头痛的病史,但是没有超过咳嗽性头痛。在伴随性交头痛的患者中偏头痛更为常见。

### 治疗 原发性性交头痛

良性的性交头痛不定期地、不频繁地再发生,处理办法仅限于安慰并建议停止性活动,警告头痛会发展。普萘洛尔用于防止头痛,这种头痛定期地、频繁

地再发生,但是药物剂量从每天 40~200mg。另一种选择是钙通道阻滞药,60mg,每天 3 次。在性生活前 30~45 分钟服用麦角胺(1mg)或吲哚美辛(25~50mg)是有效的。

### 原发性霹雳样头痛

剧烈的头痛可能在没有任何已知的诱发下突然发作。特定的诊断包括颅内动脉瘤的前哨出血,动脉夹层和大脑静脉血栓形成。爆发性头痛的原因可能有服用单胺氧化酶抑制剂的患者摄入拟交感神经药物的或含有酪胺的食物,或者他们有嗜铬细胞瘤的症状。霹雳样头痛是否表示未破裂的大脑动脉瘤的发生,这是未知的。当神经影像检查和腰穿排除了蛛网膜下腔出血,霹雳样头痛的患者在很长一段时期内非常好。在一项 CT 扫描和脑脊液发现物为阴性的研究中,约 15% 的患者有霹雳样头痛的再发作,接近 50% 的患者接着发展为偏头痛或紧张性头痛。

任何突然出现的剧烈头痛初次表现应该进行神经影像学检查(CT、MRI 或磁共振血管造影术)和脑脊液检查。标准的大脑血管造影术应该包括这些病例,没有原发性诊断出现,对临床情形来说,特别地提示是颅内动脉瘤。可逆的部分性的大脑血管收缩可能出现在没有颅内动脉瘤的原发性霹雳样头痛中。后部脑白质病发生时,特定的诊断包括大脑血管炎、药物毒性(环孢素、硬膜内注射甲氨蝶呤/阿糖

胞苷、伪麻黄碱、可卡因)、输血后反应、产后脑血管病。即使确定原发性霹雳样头痛的血管收缩能自发地缓解,用尼莫地平是有效的。

### 睡眠性头痛

这种类型的头痛症状开始于睡眠后的几小时内。头痛持续时间从 15 分钟到 30 分钟不等,中等程度的疼痛,无显著特点的,即使发作是单侧的,搏动性疼痛。患者抱怨无法入睡,只能在发作几个小时后醒着;一晚上最多发作 3 次。白天小睡时也能突然发生头痛。大多数患者是女性,发作通常在 60 岁以后。大多数头痛是双侧的,但也有可能是单侧的。通常没有畏光或畏声、恶心。在这种类型的头痛中主要的继发性因素为未很好控制的高血压;24 小时的血压监测被推荐用于发现这种治疗情况。

## 治 疗 睡眠性头痛

睡眠性头痛的患者一般睡眠前锂碳酸盐的剂量为 200~600mg。对不能耐受锂的患者来说,维拉帕米(160mg)、美西麦角(1~4mg 睡觉前剂量)是另一种选择治疗方法。在睡觉前 1~2 杯咖啡或口服 60mg 咖啡因,对大概 1/3 的患者有效。病例报告提示夜间 5mg 氟桂利嗪对睡眠性头痛有效。

(王 婷 译)

## 第 9 章

### Chapter 9

## 背部和颈部疼痛

John W. Engstrom, Richard A. Deyo

背部和颈部疼痛在美国社会中的重要性表现在以下几方面:①背部疼痛每年耗费超过 1000 亿美元;其中约 1/3 的费用是直接的卫生保健费用,其余 2/3 是工资和生产损失导致的间接损失;②在小于 45 岁的人群中,背部症状是最常见的致残原因;③腰痛是导致就医的第二常见的原因;④约有 1% 的美国人因为背部疼痛导致劳动能力丧失。

### 脊柱解剖

脊柱的前柱由圆柱状的椎体组成,椎体间由椎间盘分开,并且由前纵韧带和后纵韧带固定。椎间盘由胶状的髓核和围绕在髓核周围坚硬的软骨环(纤维环)构成。椎间盘的总厚度占脊柱总长度的

25%,它们保证上下椎体间可以自由地活动(图 9-1 和图 9-2)。随着年龄的增长,髓核的脱水和纤维环变性日趋严重,导致脊柱变矮。因为颈部和腰部的活动范围最大,所以该处的椎间盘体积也最大。脊柱前部的功能是缓冲躯体运动(如步行和奔跑)造成的冲击及保护椎管内容物。

脊柱的后部由椎弓和椎突构成。每一个椎弓由前部圆柱形的椎弓根和后部的椎弓板构成。椎弓向两侧伸出横突,向后合成一个棘突,并在上方和下方分别形成两个关节面。上下关节面对合形成椎间关节。脊柱后部的功能是保护脊髓和椎管内的神经,并为肌肉和韧带提供附着点。附着在棘突、横突和椎弓板的肌肉,可像滑轮和杠杆系统一样工作,产生脊柱的屈曲、伸展和侧弯运动。

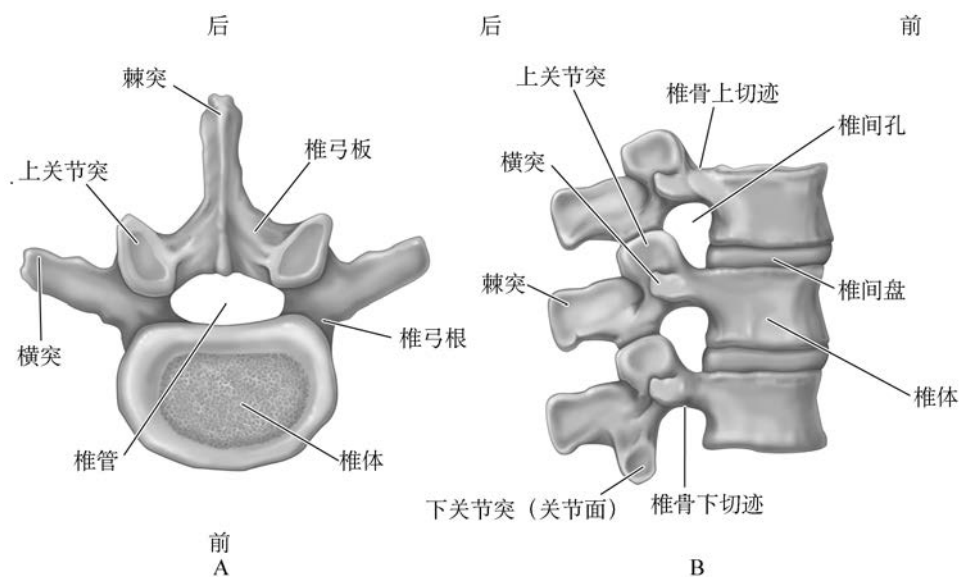


图 9-1 脊柱的解剖



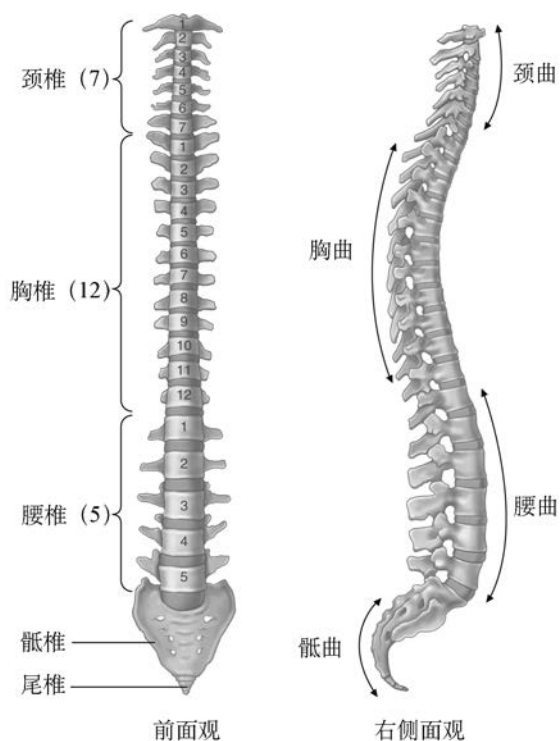


图 9-2 脊柱

神经根损伤(神经根病)是颈部、手臂、腰背、臀部和下肢部疼痛的常见原因(图 15-2 和图 15-3)。在颈部,神经根出口在相应椎体的上方(如 C7 神经根出口在 C<sub>6</sub>~C<sub>7</sub> 水平);而在胸部和腰部,神经根出口在相应椎体的下方(如 T<sub>1</sub> 神经根出口在 T<sub>1</sub>~T<sub>2</sub> 水平)。颈神经根离开椎管前先在椎管内走行较短一段。与之相反,因为脊髓中止在 L<sub>1</sub> 或 L<sub>2</sub> 椎体水平,腰神经根在椎管内要走行一个较长距离后再出椎管,因此,从腰神经根上方椎体到其出椎间孔的任意位置的损伤都有可能伤及腰神经根。如 L<sub>4</sub>~L<sub>5</sub> 椎间盘突出不仅产生 L<sub>5</sub> 神经根压迫,也会造成行经的 S<sub>1</sub> 神经根的压迫症状(图 9-3)。

脊柱的痛觉敏感结构,包括椎骨的骨膜、硬脊膜、椎间关节、椎间盘纤维环、硬膜外动静脉和后纵韧带。这些结构的病变可以解释无神经根压迫的腰背痛。正常情况下,髓核不是痛觉敏感结构。椎管内的痛觉部分通过窦椎神经(也称脊膜支)传导。窦椎神经起始于每一脊髓节段的脊神经,后通过相应节段的椎间孔进入椎管。

## 走近患者 背痛

### 背痛的类型

理解患者对疼痛类型的描述是关键的第一步。需要同时重视伴随严重隐匿疾病的危险因素:最常见的是神经根病、骨折、肿瘤、感染和内脏结构的牵涉痛(表 9-1)。

表 9-1 急性下背痛:重要结构性原因的危险因素

分类	临床表现
病史	休息或夜间加重的疼痛 癌症病史 慢性感染病史(特别是肺、泌尿系和皮肤) 外伤史 大、小便失禁 年龄>70岁 静脉应用药物 糖皮质激素的应用 快速进行性神经功能缺失病史
体格检查	不明原因发热 不明原因体重下降 脊柱叩击痛 腹部、直肠或盆腔肿物 Patrick 征或足跟叩击征 直腿抬高征或反直腿抬高征 进行性局灶神经功能缺失

局部的疼痛是因为痛敏结构受损,也即压迫或者刺激到感觉神经末梢而引起的。疼痛的位置在病患处附近。

背部牵涉痛可来源于腹部或盆腔。这种疼痛常被描述为源于腹部或盆腔,同时伴有背部疼痛,并且不受姿势的影响。但有时也可只有背部疼痛。

脊柱疼痛的起源除了背部外,还有臀部或腿部。上腰背部疾病疼痛通常放射到腰部、腹股沟区或大腿前部;而下腰部疾病疼痛通常放射到臀部、大腿后部,甚至极少情况下会放射到小腿腓侧和足部。在没有任何神经根压迫的情况下,累及多个皮节的疼痛可以用骨节性疼痛来解释。

典型的背部根痛是锐痛,在神经根支配区域内从下背部向腿部放射(见本章后部“腰椎间盘突出病”)。咳嗽、打喷嚏或腹部肌肉的收缩(举重物、排便)可以诱发放射痛。某些可以拉长神经和神经根的姿势可以加重疼痛。因为坐骨神经、L<sub>5</sub> 和 S<sub>1</sub> 神经根沿臀后部走行,在坐姿时伸直下肢会拉伸以上

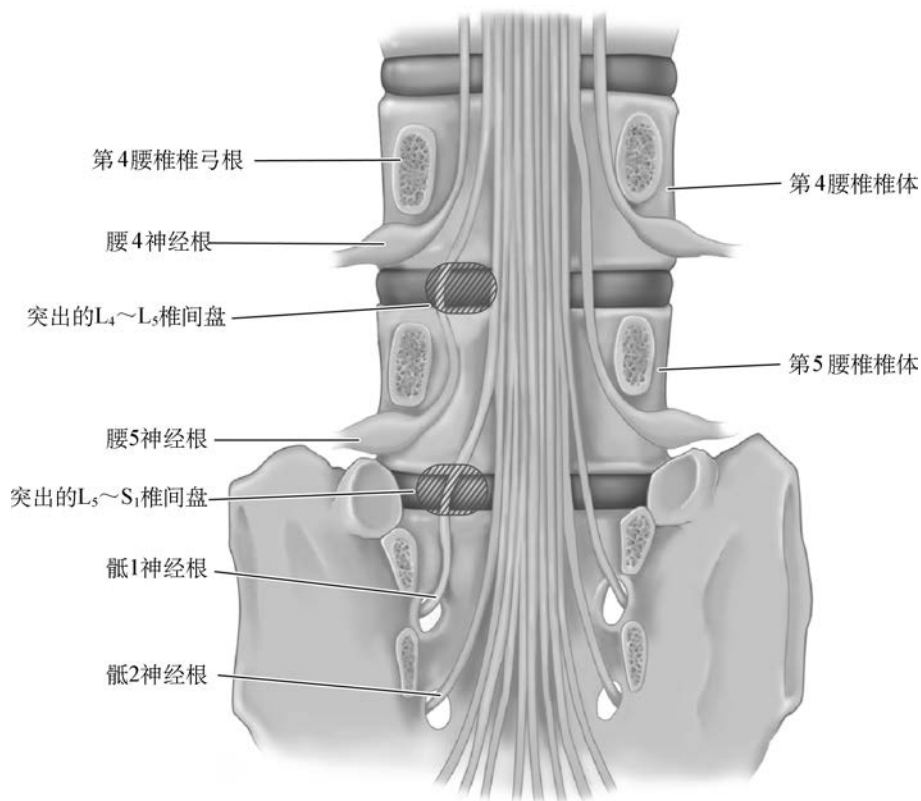


图 9-3 椎间盘突出造成的 L<sub>5</sub> 和 S<sub>1</sub> 神经根压迫 (自 Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 2009; 已授权.)

神经。股神经(L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub> 和 L<sub>4</sub> 神经根)在髋部前方走行,因此坐位时不会受到拉伸。仅凭对疼痛的描述很难鉴别骨节性疼痛和神经根病。

肌肉痉挛性疼痛虽然很难具体定位,但通常与多种脊柱病变有关。肌肉痉挛往往伴有异常姿势、脊柱旁肌肉紧张及脊柱旁的钝痛。

对背痛发生的情形的认识是非常重要的,它有利于评估造成疼痛的潜在的严重的原因。比如,意外事故或劳动相关损伤的患者为了更好的赔偿或心理原因往往会夸大疼痛。

### 背痛的体检

包括腹部和直肠检查的查体是很有必要的。内脏病变引起的背痛在腹部触诊[胰腺炎、腹主动脉瘤(AAA)]或肋脊角叩诊(肾盂肾炎)时会被诱发。

正常脊柱存在颈椎前凸、腰椎前凸和胸椎后凸。结构排列的正常弯曲扩大会导致胸椎后凸过度或腰椎前凸过度。视诊可发现患者身上的脊柱侧弯,或者发现脊柱旁肌肉凸起提示的肌肉痉挛。椎骨病变引起的背痛常会因为触诊或叩诊病变椎体的棘突而诱发。

脊柱旁肌肉痉挛会引起前屈受限,也会使腰椎前凸变小。腰椎病变不会影响屈髋的动作,但会使弯腰受限并产生腰痛。向脊柱损伤对侧侧弯会拉伸受损组织,加重疼痛,导致运动受限。当神经根受压、小关节病变或其他椎骨病变时,脊柱过度伸展(俯卧或者站立时)会受限。

髋部病变引起的疼痛易与腰椎病变的疼痛混淆。在屈髋和屈膝时,疼痛会因为髋部内旋或外旋而诱发(Patrick 征)。当下肢伸直时,检查者用手掌拍打患者的后跟也会诱发疼痛(后跟叩击征)。

当患者仰卧,下肢伸直时,被动屈曲髋关节会牵拉 L<sub>5</sub>、S<sub>1</sub> 神经根和坐骨神经(直腿抬高动作)。在直腿抬高时,被动使足背屈可以增加这种牵拉。正常情况下,屈髋到至少 80° 时都无疼痛发生,但患者可报告与背痛无关的跟腱和肌肉的紧张和拉伸感。如果以上动作诱发了患者背痛或肢体疼痛,则为直腿抬高(straight leg-raising, SLR)试验阳性。如果在坐位时,SLR 征也是阳性,则更加说明 SLR 阳性的确定性。患者会描述腰部、臀部、大腿后部和小腿疼痛。但其关键点还是既往疼痛模式的再现。交叉

SLR 阳性指单侧下肢屈曲会诱发对侧下肢和臀部的疼痛。和 SLR 征相比,在诊断椎间盘突出上,交叉 SLR 征敏感度低,但特异性更高。疼痛出现的一侧总是神经或神经根受损的一侧。患者站立,靠到检查桌边,膝关节伸直时被动伸展一侧下肢,产生背部和下肢疼痛,称为反 SLR 征。这个动作会牵拉 L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub> 神经根、腰骶丛和股神经,此时如果患者之前的背痛和腿痛再次出现,则认为是阳性。

神经系统查体还应该包括寻找是否有局灶性肌无力或肌萎缩、局部反射改变、下肢感觉减退,

以及脊髓损伤体征。检查者一定要注意患者是否有间歇性肌无力(breakaway weakness),它是肌力检查时发生的肌力波动。间歇性肌无力可能是疼痛或疼痛与真性肌无力共同的结果。不伴有疼痛的间歇性肌无力几乎都是因为患者间歇性的不愿用力。在难以判断时,可以通过肌电图(EMG)来确定是否有神经组织损伤所导致的真性肌无力的存在。腰骶神经根受损的表现,见表 9-2,并在后文中进行讨论。

表 9-2 腰骶神经根病-神经病学特点

腰骶神经根	体检发现			疼痛分布
	反射	感觉	运动	
L <sub>2</sub> <sup>a</sup>	—	大腿前上部	腰大肌(屈髋)	大腿前部
L <sub>3</sub> <sup>a</sup>	—	大腿前下部 膝前部	腰大肌(屈髋) 股四头肌(伸膝) 大腿内收	大腿前部、膝部
L <sub>4</sub> <sup>a</sup>	股四头肌(膝)	腓肠肌中部	股四头肌(伸膝) <sup>b</sup> 大腿内收 胫骨前肌(足背屈)	膝部、腓肠肌中部、大腿前外侧
L <sub>5</sub> <sup>c</sup>	—	足背侧面 腓肠肌侧面	Peroneii(足外翻) <sup>b</sup> 胫骨前肌(足背屈) 臀中肌(髋外展) 跖背屈肌	腓肠肌侧面、足背侧 大腿后外侧、臀部
S <sub>1</sub> <sup>c</sup>	腓肠肌/比目鱼肌 (踝)	足跖面 足侧面	腓肠肌/比目鱼肌(足跖屈) <sup>b</sup> 踇展肌(跖屈) <sup>b</sup> 臀大肌(伸髋)	足底、腓肠肌后部 髋后部、臀部

<sup>a</sup>反直腿抬高征表现-见“背部的检查”;<sup>b</sup>这些肌肉主要受该神经根支配;<sup>c</sup>直腿抬高征表现-见“背部的检查”

### 实验室检查、影像学 and EMG

**常规的实验室检查** 很少用于非特异性急性(时间少于 3 个月)腰部疼痛(acute low back pain, ALBP)。如果存在严重隐匿疾病的高危因素(表 9-1),那么应进行实验室检查(全血细胞计数、红细胞沉降率、尿液分析)。

**CT 扫描** 在诊断脊柱后部、颅颈及颈胸连接处、C<sub>1</sub> 和 C<sub>2</sub> 椎体、椎管内残片或错位骨折等方面优于常规 X 线检查;同时 CT 扫描越来越多地被应用于中到重度外伤的初筛中。在缺乏危险因素时,上述影像学检查对 ALBP 患者帮助较少。MRI 和 CT 脊髓造影术可以用来评估严重脊柱病变的患者。MRI 是观察软组织结构的首选检查,而 CT 脊髓造影术为观察椎管外侧隐窝的首选,且对幽闭恐惧症患者来说,更易忍受。现代影像学的诊断价值毋庸

置疑,但在良性 ALBP 患者中有过度使用这些手段的倾向。

**电生理检查** 可以用来评估周围神经系统功能完整性(第 5 章)。神经根与背根神经节神经元胞体邻近,当感觉缺失是由于神经根受损引起时,感觉神经传导可以是正常的。而在远离背根神经节处发生损伤时(如神经丛或未梢神经受损),感觉神经信号就会减弱。针刺 EMG 通过对某一肌节内去神经支配或恢复支配的分布进行检测,进一步完善神经传导检测。电生理检查可以对多个神经根和神经支配的肌肉进行采样检测,因此受损肌肉的分布模式可以用来提示病变的责任神经根。当临床评估肌无力受到患者疼痛或无运动意愿的限制时,针刺 EMG 可以为运动神经纤维损伤提供客观的信息。当疼痛是由于感觉神经根病变(不管是受损还是受刺激)引起,则

EMG 和神经传导速度检测都可是正常的。

### 背痛原因(表 9-3)

#### 腰椎的先天发育异常

椎弓崩裂是椎骨椎弓峡部(椎弓根和椎弓板临

界处)的骨缺损,其原因通常是在先天异常节段发生应力性微骨折。可有 6% 的青少年罹患此病。骨缺损(通常是双侧)通过 X 线、CT 扫描或骨扫描很容易发现,并且通常患者都没有任何症状。症状通常在单次损伤、多次轻微损伤或生长时出现。椎弓崩裂是青少年最常见的持续性腰部疼痛的原因,且多与体育运动相关。

表 9-3 背痛或颈痛的原因

先天性的或发育性的	脊椎关节强直
脊椎滑脱和脊椎前移	关节面或骶髂关节病
脊柱后侧凸	肿瘤-转移瘤、血液系统肿瘤、原发性骨肿瘤
隐性脊柱裂	感染/炎症
脊髓拴系综合征	椎骨骨髓炎
轻度外伤	硬膜外脓肿
拉伤或扭伤	椎间盘感染(椎间盘炎)
挥鞭样损伤	脑脊膜炎
骨折	腰部蛛网膜炎
外伤-跌倒、机动车车祸	自身免疫疾病[如强直性脊柱炎、反应性关节炎(又称为 Reiter 综合征)]
非外伤性骨折-骨质疏松、肿瘤浸润、外源性类固醇、骨髓炎	代谢
椎间盘突出	骨质疏松-甲状旁腺功能亢进症、制动
退化变性	骨样硬化(如 Paget 病)
椎间孔狭窄	血管病
椎间盘-骨赘复合物	腹主动脉瘤
椎间盘破裂	椎动脉夹层
LSS 伴神经性跛行	其他
钩椎关节疾病	内脏疾病的牵涉痛
寰枢关节疾病(如类风湿关节炎)	姿势性
关节炎	精神性、诈病、慢性疼痛综合征

脊椎前移是椎体、椎弓根和上关节面向前滑脱至脊柱后部组件前方。椎体前移与椎弓崩裂、先天异常、脊柱退行性变和其他导致机械性薄弱的原因(如感染、骨质疏松症、肿瘤、外伤、既往手术)相关。滑脱一般是非对称性的,可导致腰部疼痛、小腿后部紧张感、神经根损伤(L<sub>5</sub> 神经根最常见)、症状性椎管狭窄,严重时甚至会出现马尾综合征(cauda equina syndrome, CES)。在向前滑脱的节段附近可出现压痛(L<sub>4</sub> 和 L<sub>5</sub> 最常见, L<sub>5</sub> 和 S<sub>1</sub> 偶见)。在脊椎前移节段上方的深触诊可以触及“台阶感”。脊椎前移会造成躯干缩短和腹部隆起。前滑脱或后滑脱在成年人也可以发生在其他颈椎和腰椎水平,引起颈部和腰部疼痛。屈曲和伸展位 X 线片可以发现脊柱病变

节段的移位。对保守疗法(如休息、物理治疗)无效的病变可考虑手术治疗,进行性神经功能缺失、姿势性畸形、滑脱超过 50% 或脊柱侧弯的患者应直接考虑手术治疗。

隐性脊柱裂指一个或数个椎弓后部闭合不全,脊膜和脊髓正常。裂隙上方可覆盖有小的凹陷或小型脂肪瘤。大部分患者无任何症状,偶然因为背痛就诊时发现。

脊髓拴系综合征常表现为进行性马尾功能障碍(见下文),但也可以脊髓病为首表现。患者多为青年人,主诉为会阴或肛周疼痛,有时在较小外伤后才出现症状。MRI 可见低位脊髓圆锥(伸长至 L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> 以下)和粗短、增厚的终丝。

## 外伤

以背痛和下肢无力为主诉的患者很可能有脊柱的骨折或脱位,如有 L<sub>1</sub> 以上椎骨骨折还可能伴有脊髓压迫。为了避免进一步的损伤脊髓或神经根,在影像学结果没出来之前,背部须制动。

### 扭伤和拉伤

腰部扭伤、拉伤和机械损伤性肌肉痉挛是指轻微的、自限性的损伤,这些损伤与负重、跌落和突然减速有关(如车祸)。这些描述并不精确,未准确地描述出具体的解剖学上的损伤。此类疼痛通常局限在腰部,不向腿部和臀部放射。如果患者有脊旁肌的损伤,则易维持一些不常见的姿势。

### 外伤性椎骨骨折

大多数外伤性腰椎体骨折源于前方的楔应力和压缩。如果损伤严重,会导致骨折脱位或椎体及其后部“爆裂”骨折。外伤性腰椎骨折多由高处坠落

(L<sub>5</sub> 椎弓根骨折最为常见)、车祸时突然减速或直接的外伤引起。这种损伤常伴神经功能缺损,并及时的外科治疗。如果是钝伤,应行胸部、腹部和盆腔 CT 扫描,以确认是否有椎骨的损伤。

## 腰椎间盘突出

这是导致腰部和腿部疼痛的常见原因(图 9-3 和图 9-4)。L<sub>4</sub>~L<sub>5</sub> 或 L<sub>5</sub>~S<sub>1</sub> 椎间盘最易发生问题,但上腰部椎间盘偶尔也会受累。虽然导致椎间盘受损的原因尚不明确,但超重人群发病危险更高。椎间盘突出很少见于 20 岁以下的年轻人,在椎间盘纤维化的老年人中亦少见。在某些患者可能有遗传因素参与。疼痛可仅局限于腰部或放射至腿部、臀部或髋部。打喷嚏、咳嗽或轻微运动可能使髓核脱出,把已经磨损、脆弱的纤维环推向后方。严重椎间盘突出,髓核可通过纤维环直接脱出到椎管(疝出),或疝出后脱离为椎管内游离体。

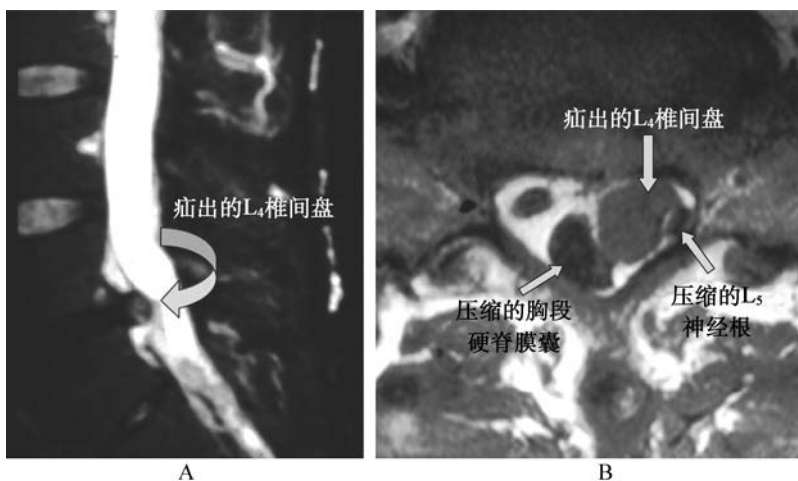


图 9-4 左 L<sub>5</sub> 神经根病

A. 矢状位左侧 T<sub>2</sub> 加权像示 L<sub>4</sub>~L<sub>5</sub> 水平椎间盘突出;B. 轴位 T<sub>1</sub> 加权像示:旁中央椎间盘突出,硬膜囊向内侧移位、左侧外侧隐窝中 L<sub>5</sub> 神经根向后移位

椎间盘损伤导致背痛的机制现仍存争议。正常情况下髓核和纤维环是没有神经支配的。炎症和椎间盘后突或破裂产生的前炎性细胞因子会触发并使背痛长期存在。神经纤维向病变椎间盘内生长会引起“椎间盘源性”疼痛。椎间盘膨出引起的神经根损伤源于压迫、炎症或两者同时参与;病理上神经根的脱髓鞘和轴索损伤较常见。

破裂的椎间盘可以无症状,也可以引起背痛、姿势异常、脊柱运动受限(特别是屈曲)、局灶性神经受损或根痛。节段性感觉缺失或深反射减弱或消失比

疼痛的形式更能提示是哪一节神经根受损。运动症状(局灶性肌肉无力、肌肉萎缩或肌束震颤)和感觉缺失和腱反射改变相比,发生率较低。症状和体征通常是单侧的,双侧病变则提示巨大中央型椎间盘突出,压迫多个神经根或在椎管内导致多神经根的炎症。各神经根受损的具体表现见表 9-2。越来越多的证据表明不伴有进展性神经根症状的椎间盘突出可进行非外科治疗。

鉴别诊断包括多种严重的和可治疗的疾病,如硬膜外脓肿、血肿、骨折或肿瘤。发热、不受姿势影

响的持续性疼痛、括约肌功能障碍或脊髓症状提示腰椎间盘突出以外的疾病。踝反射消失可见于 60 岁以上的正常老年人,也可见于双侧 S<sub>1</sub> 神经根病变。深反射消失或局灶性感觉缺失提示神经根损伤,但神经走行通路上的病变也需考虑。如膝反射消失可以是股神经病变,也可以是 L<sub>4</sub> 神经根受损。足部和小腿腓外下侧感觉丧失可以是腓神经或外侧坐骨神经病变,也可以是 L<sub>5</sub> 神经根损伤。局灶性肌萎缩提示神经根、周围神经、前角细胞病变或失用性肌萎缩。

腰椎 MRI 扫描或 CT 脊髓造影在病灶的定位定性上是必需的。MRI 扫描可以清楚显示出椎管内组织和邻近软组织解剖结构。外侧隐窝或椎间孔的骨性损伤,首选 CT 脊髓造影。神经影像学的阳性发现和症状,尤其是疼痛之间的相关性并不简单。增强显影见纤维环撕裂或椎间盘突出常被认为是腰痛的原因。然而,多个研究发现,许多无症状的成年人也会有上述阳性发现。无症状的椎间盘突出非常常见,并且在增强显影中可被增强。此外,在已经药物或外科治疗过的椎间盘突出症患者中,持续存在 10 年以上的椎间盘突出与临床结局并无关联。总之,行 MRI 扫描时,偶然发现椎间盘突出、纤维环撕裂或对比增强强化时不应简单认为其就是背痛的原因。

在病史、体格检查、影像学结果和 EMG 检查相符时,诊断神经根受损较可靠。CT 扫描和 EMG 检查对神经根受损的定位相符率在 65%~73%。超过 1/3 的无症状成年人可在 CT 或 MRI 检查中发现腰椎间盘突出。

腰椎间盘突出的处理将在后面章节论述。

马尾综合征(Cauda equina syndrome, CES)提示脊髓 L<sub>1</sub>~L<sub>2</sub> 节段发出的椎管内多根腰骶神经根损伤。症状包括下腰部疼痛、无力、下肢腱反射消失、鞍区感觉缺失、膀胱功能障碍。该病需与下位脊髓病损(圆锥综合征)、急性横贯性脊髓炎(第 35 章)、吉兰-巴雷综合征(参见第 46 章)鉴别。脊髓圆锥和马尾的损伤可以同时出现。CES 的常见原因是腰骶椎间盘破裂、腰骶部脊柱骨折、椎管内血肿(凝血功能障碍的患者行腰穿检查后)、肿瘤压迫或其他占位性病变。治疗措施包括外科减压,有时需急诊处理以尽力重建或保护运动及括约肌功能,以及转移瘤(参见第 37 章)的放射治疗。

## 退变

腰椎管狭窄症(Lumbar spinal stenosis, LSS)指

腰部椎管狭窄,大多数无症状。神经性跛行是最常见的症状,包括行走或站立诱发的背部、臀部或下肢疼痛,坐下后缓解。下肢症状常是双侧的。腰椎管狭窄本身多数是无症状的,同时症状的严重程度和狭窄的程度相关性较差。与血管性跛行不同,其症状常由站立诱发而不是行走。与椎间盘疾病不同的是,其症状坐位时可减轻。倚靠购物车时,神经性跛行患者可以走得更远,坐姿舒适时也可以骑自行车。这些屈曲体位增加了椎管前后径,降低了椎管内静脉压,从而减轻了疼痛。当椎管狭窄导致椎间孔狭窄和神经根病变时,会出现局灶性肌无力、感觉缺失或腱反射改变等症状。严重的神经功能缺失,如瘫痪和尿失禁极少出现。

LSS 可以是获得性的(75%)、先天性的或两者兼有。先天性 LSS(软骨发育不全、特发性)以短厚的椎弓根为主要特征,导致椎管和外侧隐窝狭窄。获得性原因有:退行性疾病(椎弓崩裂、椎前移、脊椎侧弯)、外伤、脊柱手术、代谢或内分泌疾病(硬膜外脂肪瘤、骨质疏松症、肢端肥大症、肾性骨营养不良、甲状旁腺功能减退)和 Paget 病。MRI 可清楚显示解剖学异常(图 9-5)。

有症状 LSS 的非手术治疗包括非甾体类抗炎药物(NSAIDs)、对乙酰氨基酚、运动锻炼和急性疼痛发作的对症处理。硬膜外给予糖皮质激素的依据不足。当内科治疗不能充分缓解症状,不能保证患者正常的日常生活或出现局灶性神经系统体征时,应考虑外科治疗。神经性跛行的患者行手术治疗会有明显效果:背部和腿部疼痛在手术后 6 周内明显缓解,疼痛缓解持续至少 2 年。而如果不行手术治疗,通常症状不会明显改善。在手术治疗后 7~10 年,高达 1/4 的患者在同一脊柱节段或邻近节段会再次发生狭窄。再次进行手术减压能改善再发的症状。

神经椎间孔狭窄和神经根病是一种常见退变性疾病,其病因和腰椎管狭窄症的原因相似(图 9-1 和图 9-6),包括骨赘、椎间盘突出、椎间盘骨赘钙化、椎间关节肥大、钩椎关节肥大(颈椎)、先天椎弓根短小或以上病变联合出现(更为常见)。肿瘤(原发或转移)、骨折、感染(硬膜外脓肿)或血肿也需考虑。因为椎间孔或外侧隐窝的骨性压迫,以上病变可以导致单侧神经根症状和体征。仅从症状上,很难和椎间盘病变导致的神经根病相鉴别,但其治疗却大有不同。由于仅凭病史和神经系统体检很难确定病因,脊柱影像学检查(CT 或 MRI)就显得尤为重要。

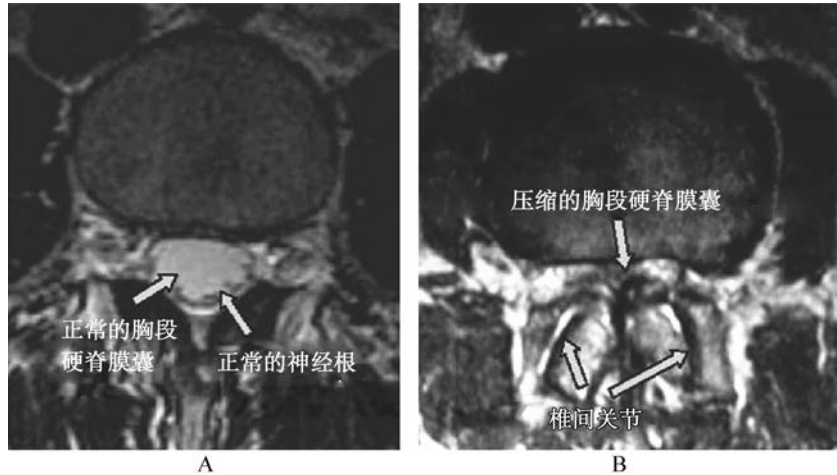


图 9-5 腰椎轴位 T<sub>2</sub> 加权像

A. 图像显示椎管内正常的硬膜囊。硬膜囊为高信号。患者仰卧时腰神经根在硬膜囊后方，表现为多个间断的低信号点；B. 由于严重椎管狭窄并椎间关节增生，硬膜囊显示不清

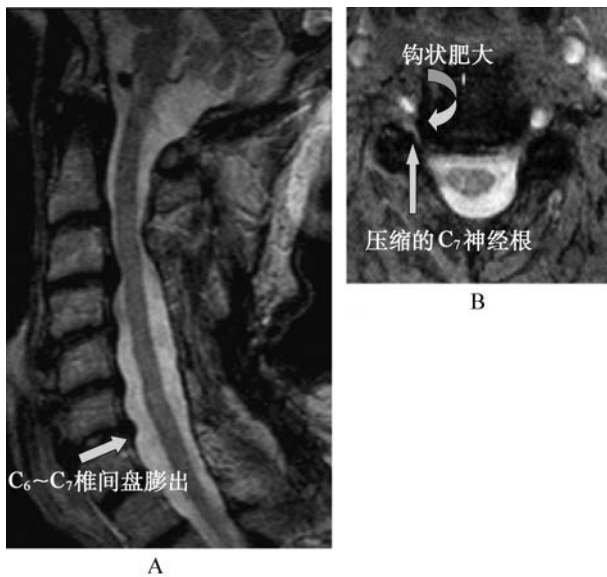


图 9-6 右侧 C<sub>7</sub> 神经根病

A. 矢状位 T<sub>2</sub> 加权像显示：C<sub>6</sub>~C<sub>7</sub> 椎间盘轻度膨出及轻度椎管狭窄，无明显神经根受压；B. 轴位 T<sub>2</sub> 加权像显示：钩状突增生和椎间关节肥大（C<sub>7</sub> 神经根侧方的卵圆形暗区），导致右侧 C<sub>6</sub>~C<sub>7</sub> 椎间孔狭窄并 C<sub>7</sub> 神经根受压

神经系统查体和 EMG 可以帮助我们在影像学上找到受累的神经或神经根，尤其在轴位片上。对椎间关节肥大的患者，椎间孔切开术对 80%~90% 的患者有效，其下肢痛和背痛症状可以长期缓解。关于椎间关节阻滞术对疼痛有效性的研究还较少。

## 关节炎

椎关节强直或脊柱骨性关节炎一般发生于中老年，常累及颈椎和腰骶椎。运动加重的背痛常与脊柱强直有关。临床症状严重程度和影像学发现之间不一定相符。疼痛严重的患者，其 X 线、CT、MRI 发现可以很轻微；而无症状的患者可以有明显的脊柱退变。骨赘或椎间盘骨赘钙化可以导致中央型椎管狭窄症、外侧隐窝狭窄或神经孔狭窄。

### 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎是脊柱关节的炎症，起病隐袭，典型表现是后背和臀部的疼痛。患者通常是 40 岁以下的男性。其他特点包括：晨起背部僵硬感、夜间疼痛、疼痛休息后缓解、ESR 增快、HLA-B27 阳性。青少年起病、活动后背痛加剧是其特征性表现。随着疾病的进展，正常脊椎前凸消失，胸椎后凸逐渐加重。与邻近椎骨接触部位的纤维环炎症和侵蚀可发展为骨化和骨质生成，导致相邻椎骨融合，降低了脊柱在各个关节面的活动度。MRI 比 X 线片更为敏感，用来评估关节炎的严重程度和治疗的效果。在疾病中晚期，X 线片可以发现椎骨的融合，称为“竹节样脊柱”。

僵直和骨质疏松的脊柱，可在轻微外伤或没有外伤的情况下，发生自发脊柱后部骨折，从而导致局部灶性疼痛、脊柱不稳定、脊髓压迫或 CES。超过 20% 的患者发生寰枢椎半脱位合并脊髓压迫症。肋

骨和脊柱连接关节强直和胸段脊柱高度减低可导致呼吸功能不全。抗肿瘤坏死因子疗法有效,可减缓疾病进展,改善运动功能。与强直性脊柱炎相似,反应性关节炎(Reiter 综合征)、银屑病关节炎、慢性炎症性肠病也会有运动受限。

## 肿瘤

后背疼痛是全身肿瘤患者最常见的神经科症状,约有 20% 的患者会出现。疼痛的原因通常是肿瘤椎骨转移,但也可能是肿瘤通过椎间孔(特别是淋巴瘤)扩散或癌性脑膜病导致的。癌症相关的背痛一般呈持续性、钝性,休息不能缓解,夜间加重。与之相反,机械损伤导致的背痛休息后会缓解。如果怀疑脊柱转移,应行 MRI、CT 和 CT 脊髓造影。一旦发现肿瘤转移,约 1/3 患者在全脊柱的影像检查中会发现额外的肿瘤影像。MRI 的软组织显像是最清楚的,但最好选择可以快速完成的检查,因为有部分患者如果不加干预会快速恶化。只有极少数(少于 5%)诊断时运动功能丧失的患者可以恢复到能够行走;因此,早期诊断是至关重要的。脊柱转移癌的处理将在第 37 章讨论。

## 感染/炎症

脊椎骨髓炎以葡萄球菌感染最常见,但其他细菌或结核感染(Pott 病)也不少见。感染来源通常是泌尿道、皮肤或肺。静脉用药是公认的危险因素。无论什么时候发现化脓性骨髓炎,都要考虑是否有细菌性心内膜炎的存在。通常脊椎骨髓炎的疼痛在休息后不缓解,相应脊柱节段可有触痛、ESR 增快。少数病人会出现发热和白细胞计数增加。MRI 和 CT 在骨髓炎早期诊断上有非常好的敏感性和特异性;CT 更适于在急诊患者中使用,并且能够为严重疼痛的患者所耐受。椎间盘可被感染侵犯(椎间盘炎),但较少被肿瘤侵犯。

硬脊膜外脓肿(参见第 35 章)可表现为背痛(活动或触诊加重)、发热、神经根病或脊髓压迫。亚急性起病的两项或以上的上述表现,应怀疑硬脊膜外脓肿的可能。脓肿可以影响多个脊髓节段,MRI 可以清晰显示病变。

粘连性蛛网膜炎并神经根病是由于蛛网膜下腔炎症后的纤维化导致的。纤维化导致神经根粘连,导致背痛和下肢痛,并出现运动、感觉或腱反射改变。蛛网膜炎的病因包括:多次腰部手术、慢性脊柱感染(特别是发展中国家的结核感染)、脊髓损伤、鞘

内出血、脊髓造影(罕见)、鞘内注射(糖皮质激素、麻醉剂或其他药物)和异物。MRI 可以发现多个成群的神经根和硬膜囊里脑脊液小腔形成。

成群的神经根也见于脱髓鞘性多神经病或肿瘤浸润。治疗措施通常不太令人满意。临床上常用方法有微创粘连松解术、背侧脊神经根切断术、背根神经节切除术和硬膜外类固醇治疗,但疗效通常较差。脊柱刺激在缓解疼痛方面疗效不肯定。

## 代谢原因

### 骨质疏松症和骨样硬化

一些病理状态或疾病,如骨软化症、绝经后状态、肾疾病、多发性骨髓瘤、甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、肿瘤转移、应用糖皮质激素会加快骨质疏松并削弱椎体的坚固性,导致压缩性骨折和疼痛。超过 2/3 的压缩性骨折有影像学表现但无症状。非外伤性椎体骨折最常见的原因是绝经后或老年性骨质疏松症。初次椎体骨折 1 年后,约 20% 患者会再次发生椎体骨折。如果患者出现发热、体重下降、 $T_4$  以上椎体骨折,除怀疑老年性骨质疏松症外,还应考虑到其他病因。如果怀疑肿瘤,则应进行原发肿瘤的筛查或骨活检。压缩性骨折有时唯一的表现就是局部的背痛或神经根痛。此种疼痛在运动时加重,触诊受累椎体的棘突时诱发。诊断依靠临床表现、神经系统体征和影像学表现。

单用对乙酰氨基酚或联合应用阿片类药物和对乙酰氨基酚通常可缓解急性疼痛。NSAIDs 的作用仍存在争议。支具疗法可以改善疼痛和残疾。骨吸收抑制药,特别是二膦酸盐(如阿仑膦酸盐)可以降低骨质疏松性骨折的风险,并且是预防再骨折的首选用药。只有不到 1/3 的压缩性骨折患者得到了充分抗骨质疏松治疗;有骨折风险但无骨折病史的患者更少接受充分地药物治疗。经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)和后凸成型术介入可以明显减轻骨质疏松性压缩性骨折患者的疼痛。但对照研究显示:手术在急性期可以减轻疼痛,但术后 2 个月,其疗效与非手术疗法无明显差别。PVP 手术可缓解椎体转移性肿瘤、骨髓瘤或血管瘤导致的疼痛也有报道。

骨样硬化是一种异常的骨密度增加的疾病,常会引起背痛,最常见的原因是 Paget 病,易由常规 X 线检查发现。在健康老年人,骨样硬化和碱性磷酸酶升高有关。脊髓或神经根压迫可由于脊柱骨质侵入引起。在骨样硬化的诊断上,只有当其他疾病造



成的下背痛已经被充分考虑后,才能考虑诊断 Paget 病。

### 内脏疾病的牵涉痛

某些脊髓节段既支配脏器感觉,也支配相应节段的背部感觉,因此胸廓、腹部或盆腔疾病可在同一脊髓节段支配背部区域产生牵涉痛。有时,背痛是首发甚至唯一的临床表现。上腹部疾病常放射到下胸部或上腰部区域( $T_8$  椎体到  $T_{11}$  椎体),下腹部疾病放射到中腰部( $T_{12}$ ~ $T_{14}$  椎体),盆腔疾病放射到骶部。无局部体征(棘突触痛、脊旁肌痉挛),脊柱常规活动极少诱发疼痛。

### 腹部疾病伴发的下胸部或腰部疼痛

胃后壁或十二指肠肿瘤的可产生上腹部痛,但如向腹膜后扩展,则可表现为背部中线或脊柱旁疼痛。胆道疾病时,高脂饮食偶尔会诱发背痛。胰腺疾病会导致右侧脊柱旁疼痛(胰头病变)或左侧脊柱旁疼痛(胰体或胰尾病变)。腹膜后病变(出血、肿瘤、肾盂肾炎)会导致脊柱旁疼痛,并放射至下腹部、腹股沟区或大腿上部。髂腰肌区域的病变会导致偏侧腰痛,并向腹股沟区、阴唇或睾丸区域放射。正在接受抗凝治疗的患者突发腰痛要考虑到腹膜后血肿的可能。

单独出现的下背痛有时是腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)破裂的表现。其经典三联征为:腹痛、休克和背痛(<20%的患者)。高风险患者为老年男性、吸烟、背痛者。因 AAA 破裂的症状和体征不典型,很易导致误诊。常误诊为:非特异性背痛、憩室炎、肾绞痛、败血症和心肌梗死。仔细的腹部查体可以发现搏动性包块(见于 50%~75%的患者)。怀疑 AAA 的患者,需行腹部超声、CT 或 MRI 扫描。

### 妇科和泌尿系疾病伴发的骶部疼痛

盆腔脏器病变极少导致下背部疼痛,但涉及子宫骶韧带的妇产科病变除外。疼痛通常放射至骶区。子宫内膜异位症或子宫癌可以侵犯子宫骶韧带,疼痛向骶区放射。子宫内膜异位症引起的疼痛出现在月经前,常持续到月经结束。子宫位置不正会牵拉子宫骶韧带(后倾、下垂和脱出),导致骶部疼痛,常在持续站立后出现或加重。

月经痛为骶部的绞痛或痉挛性疼痛,定位不明确,痉挛性疼痛可向腿部放射。肿瘤浸润神经产生的疼痛常为持续性,逐渐加重,夜间休息后无缓解。盆腔肿瘤放疗后偶尔会产生骶部疼痛,现

认为该疼痛与放疗后导致的组织坏死有关。在妊娠的最后几周,常出现下背部疼痛,并向单侧或双侧大腿放射。

导致腰骶部疼痛的泌尿系疾病,包括慢性前列腺炎、前列腺癌脊柱转移、肾或输尿管疾病。膀胱和睾丸的病变很少导致背痛。肾的感染、炎症、肿瘤、动脉或静脉血栓可产生同侧腰骶部疼痛。腰椎旁疼痛有时是输尿管梗阻(肾结石导致)的症状。

## 背痛的其他原因

### 姿势性背痛

通过详细检查,未发现病变,但有背痛的患者,可以诊断为非特异性慢性腰部疼痛(chronic low back pain, CLBP)。CLBP 表现为定位不明确的、弥散的背痛,持续站立和坐位可延长疼痛,休息后缓解。通过锻炼增强脊旁肌和腹肌肌力有时会有帮助。

### 精神性疾病

CLBP 有时见于寻求金钱补助的人、诈病者或药物滥用的患者。许多 CLBP 患者在背痛发生前可有精神性疾病史(抑郁、焦虑状态)或儿童期创伤(身体或性虐待)。在手术治疗前,应进行精神心理评估,排除精神疾病患者,因为此部分患者脊柱手术后的结果并不理想。

## 特发性

背痛的病因有时难以明确。有些患者因为椎间盘疾病接受了多次外科手术,但仍有持续疼痛和残疾。仅仅因为单纯背痛,但无神经系统体征,CT (MRI)仅发现椎间盘轻微膨出而进行手术,是值得商榷的。基于神经系统体征、精神心理因素、生理学和影像学的评价系统现已广泛应用,以提高手术的有效性。

## 治疗 背痛

**无神经根病的急性腰背痛(acute low back pain, ALBP)** ALBP 的时间定义为短于 3 个月。无下肢痛的 ALBP 成年患者,85% 可以完全恢复。绝大多数患者单纯出现“机械性”症状(如疼痛因运动加剧、休息缓解)。

最初的评估需要排除严重的、需要紧急处理的病因:感染、肿瘤或外伤。ALBP 的危险因素在表 9-1 中详细阐述。如果无明显危险因素,不一定非要

安排实验室检查和影像学检查。除非怀疑脊柱骨折,否则在出现症状的第1个月,CT或X线片检查一般无须进行。

大部分患者预后良好。许多患者不需任何治疗,症状会自己缓解。即使仅进行初级护理,2/3的患者在7周后也会明显好转。这种自发缓解常会导致临床医生和研究者对治疗方法有效性的误判。或许,许多无效的治疗方法在过去一直得到广泛应用,如卧床休息、腰椎牵引、骶尾部融合术和尾骨切除术。

临床医生应让患者相信,好转的可能性很大,并指导他们进行自我护理。教育是治疗的重要组成部分。当对患者进行了充分教育(如预后、治疗方法、活动方式的改变、阻止症状加重的策略),患者的满意度和随访的可能性明显增加。一个研究显示:那些没有得到对症状充分解释的患者通常会要求进一步的检查。总体来讲,卧床休息应该避免,或者仅进行一天或至多两天的卧床休息。几个随机对照试验显示卧床休息不能加快患者恢复的速度。总体而言,最推荐的活动是步行和早期重新开始日常活动,并避免强体力运动。对急性背痛患者来讲,早期下床活动的可能益处包括维持心血管功能、增加椎间盘和软骨营养、增强骨骼和肌肉力量、增加内啡肽水平。对急性背痛患者,特异性背部锻炼和早期力量训练无明显获益,但对慢性疼痛患者可能有效。使用加热垫或加热毯进行热疗有时是有效的。

循证指南建议OTC药物(如对乙酰氨基酚和NSAIDs)是治疗ALBP的一线治疗方法。肌松药(如环苯扎林或美索巴莫)有时是有效果的,但镇静作用是其主要不良反应,因此对某些患者应限制肌松药仅在夜间使用。该不良反应限制了肌松药的应用。有些药物易导致滥用,如地西泮和卡立普多,因此该类药物推荐短疗程。

在治疗ALBP上,阿片类镇痛药和曲马朵效果是否比NSAIDs或对乙酰氨基酚更好仍存在争议;大部分显示阿片类镇痛药和曲马朵优于NSAIDs的有效数据是用于治疗CLBP患者的。因此麻醉性镇痛药和曲马朵常用于NSAIDs或对乙酰氨基酚不能耐受的患者或难治性疼痛的患者。与肌松药类似,通常仅在晚上服用。短期应用阿片类药物的不良反应包括恶心、便秘和瘙痒;长期应用阿片类药物的不良反应包括痛觉过敏、性腺功能减退症和药物依赖。

在治疗不伴神经根病的ALBP上,没有证据支持给予口服和注射糖皮质激素。FDA不推荐使用

抗癫痫药(如加巴喷丁)来治疗腰背痛,因为没有充足的临床证据。

ALBP的非药物治疗,包括脊柱推拿术、理疗、按摩、针灸、经皮神经电刺激、超声治疗、热疗和磁疗。脊柱推拿术用在不希望药物治疗或药物治疗不能耐受的患者,治疗效果大致与传统药物相当。没有证据表明理疗、按摩、针灸、激光治疗、超声治疗、磁疗、束腹带和腰牵引有效。虽然背部锻炼对慢性背痛有效,但现有临床证据不支持对急性背痛使用。没有充足的证据说明冰敷和热疗对ALBP有效。许多患者报告冰敷可临时缓解疼痛症状,而热疗在疼痛发生一周后可减轻疼痛。

**无神经根病的慢性腰背痛(chronic low back pain, CLBP)** 慢性腰背痛的时间定义为持续超过12周。慢性腰背痛的医疗开支占总背痛开支的50%。其危险因素包括肥胖、女性、老年、背痛病史、脊柱活动受限、放射到下肢的疼痛、心理应激、自评健康状况差、体力活动不足、吸烟、工作不满意和周身疼痛。总体来讲,ALBP的治疗方法在CLBP患者也有效果。但对CLBP来讲,阿片类药物或肌松药的疗效尚不明确。

循证医学证据显示运动疗法对慢性腰痛患者疗效较好,可作为CLBP主要治疗方法之一。有效治疗方法还包括联合渐进的需氧运动、力量训练和伸展训练。鼓励患者进行具有一定难度的活动,因此最好在支持性理疗师的督导下进行。总之,运动耐受增强是第一目标,而缓解疼痛是第二目标。锻炼项目不仅能逆转脊旁肌的萎缩,还可以增强躯干伸肌的力量。在督导下的集中训练或称之为“艰苦工作”可以使患者重返工作岗位,增加步行的距离,同时减轻疼痛。除此之外,一些随机试验发现,某些形式的瑜伽对感兴趣的CLBP患者有效。

1. CLBP的治疗药物:包括对乙酰氨基酚、NSAIDs和三环类抗抑郁药物。对后者的研究显示即使是对那些无明显抑郁的CLBP患者,三环类抗抑郁药物仍能缓解其疼痛。但临床试验不支持选择性五羟色胺再摄取抑制剂药物的疗效。然而,CLBP患者多伴有抑郁症状,也应给予适当地治疗。

2. 心理和社会因素:与躯体病变一样,都是慢性腰痛、甚至致残的原因,认知行为治疗即基于此。患者的态度和信念、心理应激及疾病行为学模式都会影响慢性疼痛。因此,除了应对病理生理机制的问题,心理治疗也可被用以干预认知过程和学习随机应变,从而减轻其带来的残疾。认知行为治疗包

括努力识别和改变患者对疼痛和残疾的想法(通过意象法和注意力转移法,或者通过改变患者适应不良的观念、感觉和信念)。具体的方法,包括教会患者对疼痛进行多维思考,确定导致疼痛发生和恶化的想法或情感,心理应对策略的应用,放松技巧的应用,甚至催眠术。一份系统评价显示认知行为治疗对急性疼痛患者疗效优于对照组,但长期疗效仍不确定。行为治疗的疗效与运动疗法相似。

3. 背痛是寻求补充和替代治疗的最常见原因。最常用的背痛治疗方法有脊柱推拿术、针灸和按摩。但以上方法,除去脊柱推拿术外,疗效都不能肯定。生物反馈疗法也尚未进行严格研究。与急性背痛类似,脊柱推拿术和传统疗法疗效差别不大。关于针灸治疗最近的较严格的研究显示针灸的效果并不优于假针灸对照,但疗效均优于常规照料。这种疗效是否完全因为安慰剂效应,或是因为即使是假针灸也能产生的刺激效果,目前尚不明确。关于按摩的研究也可能有一定前景,但研究得并不如推拿术和针灸充分。

4. 对经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)仍存在较大争议。但最近的循证指南提示目前尚无 TENS 对慢性背痛有效的可靠证据。

5. 各种注射方法,包括硬膜外糖皮质激素注射、椎间关节注射、扳机点注射都用来治疗 CLBP。然而,在不伴有神经根病的 CLBP 患者,尚无证据显示硬膜外糖皮质激素注射物有效。几个随机试验显示椎间关节注射疗效并不优于生理盐水注射,循证指南也不推荐该疗法。同样,扳机点注射也无证据支持。注射有时可用于诊断,帮助医师确定背痛的解剖学来源。如果椎间盘造影可以诱发疼痛,则支持该椎间盘病变为疼痛来源。如果神经孔阻滞或椎间关节糖皮质激素注射可以缓解疼痛,则可以支持患者为神经根或椎间关节病变。不过,其疗效可能因为安慰剂效应而产生,也可能是因为糖皮质激素的全身效果。

6. 慢性背痛的另一类治疗方法还有电热疗法和射频疗法。椎间盘内治疗主要是使用特殊设计的导管或电极,利用上述两种能量进行热凝固,并破坏椎间盘内的神经。不过一份系统评价提示目前的证据并不支持使用上述疗法。

7. 射频神经毁损术有时被用来破坏传导疼痛的神经,这一技术已被用于椎间关节疼痛(传导神经为脊神经背支的内侧支)、源于椎间盘的背痛(神经

交通支)和根性疼痛(背根神经节)。但某些试验在椎间关节疼痛上得出了矛盾的结论。而对椎间盘源性背痛和根性疼痛来说,依据也不足。一个对慢性根性疼痛患者的试验并未发现射频神经毁损背根神经节治疗组与假治疗组相比有疗效差异。因而最近的系统评价认为目前没有充分的证据来可靠地评价这些介入疗法。

8. 已有几个都在欧洲进行的随机试验评估了无神经根病慢性腰背痛的外科治疗。每个研究的对象都为椎间盘变性合并背痛的患者(不包括坐骨神经痛患者)。4个这样试验中有3个显示腰椎融合术,与结构化的严格康复联合认知行为治疗相比,效果并未更好。剩余一个研究提示融合术的效果比随意的“常规护理”疗效好,但不如其他几个试验中的结构化的康复治疗。考虑到目前的多个相互矛盾的证据,慢性背痛的外科治疗适应证尚存在争议。美国和英国的指南都表明:脊柱融合术推荐使用在经历过理想的非手术疗法(包括联合应用物理和心理治疗)的患者和持续性严重背痛的患者。

对椎间盘病变导致背痛的患者,最新的外科治疗方法是用椎间盘假体行椎间盘替换术。假椎间盘由两块金属假体构成,中间用聚乙烯垫填充。使得该疗法获批的试验比较了其于椎体融合术,发现人工椎间盘疗效不劣于椎体融合术。不过由于椎间盘假体置可能存在的较大副作用,使用该方法治疗腰痛尚存在争议。

9. 强化的多学科康复需要每日或者频发的照料,包括物理治疗、锻炼、认知行为治疗、工作间评估和其他措施。如果其他治疗方法无效,多学科康复或许仍能提供益处。系统评价认为证据有限,但疗效适中。

一些研究者认为慢性背痛可能常治疗过度。在过去的10年,阿片类药物、硬膜外糖皮质激素注射、椎间关节注射和外科手术治疗的数量快速增长,但背痛患者中没有相应的人群水平的疼痛缓解或功能改善。各个无神经根病慢性背痛的随机试验也仅提供了很少的支持证据。最新的英国指南明确不推荐五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、各种方式的注射疗法、TENSs、腰部支具、牵引、椎间关节射频神经毁损、椎间盘内电热疗法、椎间盘内射频热凝固术治疗慢性背痛。同样,美国医师协会(American College of Physicians)和美国疼痛协会(American Pain Society)的指南也不推荐这些疗法。同时,运动疗法和对抑郁的治疗却显得并未被充分使用。

**伴神经根病的腰背疼痛** 伴神经根病的腰背疼痛最常见的原因是椎间盘突出侵犯神经根,导致背部疼痛向腿部放射。由椎间盘突出引起的伴神经根病的急性腰背疼痛(坐骨神经痛)预后良好,大部分患者在几个月内明显好转。定期影像学摄片可见2/3的患者6个月内椎间盘突出部可自行复原。虽然如此,自然修复的基础上,仍然有一些重要的治疗方法可明显缓解症状。

1. 尽可能恢复正常活动:通常是最佳建议。随机试验的证据显示,与治疗单纯背痛类似,卧床休息对坐骨神经痛是无效的。对乙酰氨基酚和NSAIDs对缓解疼痛是有效的,但严重疼痛往往需要短期应用阿片类镇痛药。

2. 硬膜外注射糖皮质激素:可短期缓解椎间盘突出导致的坐骨神经痛。虽然随机试验的证据尚存在矛盾,但该方法似乎可在短期内减轻坐骨神经痛的症状。然而,长远来看,其并不能减少后续手术干预的可能。诊断性神经根阻滞被推荐用来判断疼痛是否源于某神经根。然而,即使某神经根不是疼痛的责任神经根,该方法也可能缓解疼痛症状;这可能是安慰剂效应导致的,也有可能是致痛病灶在该神经根远端的周围神经,还有可能是因为窦椎神经麻痹造成的。因而诊断性神经根阻滞应用仍存在争议。

3. 出现神经根损伤,表现为体格检查上或者EMG上的进行性肌力下降的患者,具有外科手术指征。对以下患者推荐进行急诊手术:马尾综合征或脊髓压迫症、肠或膀胱功能障碍、鞍区感觉减退、出现感觉平面、双下肢无力或双下肢痉挛。

对于理想的非手术治疗无效的致残性神经根痛患者,手术治疗也是一个重要选择。在手术患者中,坐骨神经痛是最常见的。椎间盘突出伴坐骨神经痛的患者通常可经历几周内的症状快速缓解改善,因而多数专家都不会推荐手术治疗,除非患者已经经

历了6~8周的理想的非手术治疗,并且没有明显效果。对于症状没有缓解的患者,随机试验显示手术治疗比非手术治疗能更快地缓解疼痛。然而,经过1~2年的随访,坐骨神经痛患者,不管有没有行手术治疗,其疼痛的缓解和功能的恢复并基本相当的。因此,手术治疗和非手术治疗都是合理的,采取哪一种手段取决于患者的选择。一部分患者希望快速减轻疼痛,并可以接受手术风险;另一部分患者则惧怕手术风险,对疼痛的忍耐力更强,当了解到最终的疗效类似时会趋向于选择非手术治疗。

常规手术方法为部分半椎板切除并脱出椎间盘摘除。如果出现明显的脊柱不稳定(退行性脊柱前移),可考虑腰椎融合术。腰椎椎体间融合术的费用近几年大幅上升。但没有大型的前瞻性的随机试验来对比融合术和其他手术方式的效果。一项研究显示已经行椎间盘摘除术仍持续存在腰背痛的患者,脊柱融合术的效果并不优于保守的认知干预和运动锻炼。过去10年,欧洲开始应用人工椎间盘,但其在美国还存在争议。

## 肩颈疼痛

颈部疼痛常由颈椎和颈部软组织病变导致(表9-4)。典型的颈椎病变导致的颈痛可由运动诱发,可伴有局部触痛和运动受限。源于臂丛、肩部或周围神经的疼痛易和颈椎病变导致的疼痛混淆,但病史和体检可以更容易确定远端来源的病变。颈椎外伤、椎间盘病变或椎间孔狭窄引起的颈椎病,可以无症状的,也可有疼痛,并可出现脊髓病和(或)神经根病变。颈痛的严重危险因素与腰背痛相同,但加上伴有脊髓病的表现(大小便失禁、感觉平面、下肢痉挛)。颈部屈曲时,沿颈后部向下放射的电击样感觉被称为Lhermitte征,提示任何原因导致的颈髓损伤。

表 9-4 颈神经根病-神经病学特点

颈神经根	体检发现			疼痛分布
	反射	感觉	运动	
C <sub>5</sub>	肱二头肌	三角肌侧上方	冈上肌(上臂外展起始) 冈下肌(上臂外旋) 三角肌(上臂外展) 肱二头肌(手臂屈曲)	手臂侧方 肩胛中部

续表

颈神经根	体检发现			疼痛分布
	反射	感觉	运动	
C <sub>6</sub>	肱二头肌	拇指,示指 手/前臂桡侧	肱二头肌(手臂屈曲) 旋前圆肌(前臂内旋)	前臂外侧 拇指,示指
C <sub>7</sub>	肱三头肌	小指 手中部、前臂	肱三头肌(前臂外展) 伸腕 指伸肌(伸指)	前臂后部 上臂背侧 手侧方
C <sub>8</sub>	指屈肌	小指 手和前臂中部	拇短展肌(拇指外展) 第1骨间肌(示指外展) 小指展肌(小指外展)	第4、第5指 前臂中部
T <sub>1</sub>	指屈肌	腋窝和上臂中部	拇短展肌(拇指外展) 第1骨间肌(示指外展) 小指展肌(小指外展)	腋窝和上臂中部

## 颈椎外伤

颈椎外伤(骨折、半脱位)使得颈髓容易遭受压迫。车祸、暴力犯罪或坠落占颈椎外伤的87%(参见第35章)。紧急颈部制动可将不稳定颈椎碎片活动导致的脊髓继发损伤最小化。是否进行影像学检查需要基于损伤病史。NEXUS低危标准包含以下几项:清醒患者,无中线触痛、中毒、神经功能缺损和疼痛等,符合标准的患者通常临床上少有严重的颈椎外伤。加拿大颈椎标准(Canadian C-spine rule)推荐以下情况的颈部外伤患者应行影像学检查:年龄>65岁、存在肢体感觉异常、有可能产生损伤的危险机械碰撞(如自行车撞树或撞机动车、从>3英尺或5级台阶跌落、车祸)。CT扫描用以寻找有无急性骨折。如怀疑颈动脉损伤或颈髓损伤,应行MRI扫描和MR血管成像。

挥鞭样损伤是由于颈部的快速屈伸运动导致的肌肉和韧带损伤,常见于车祸。如患者有以下情况,不应诊断为挥鞭样损伤:骨折、椎间盘突出、头部外伤、局灶神经系统体征或意识改变。超过50%的患者,在急性挥鞭样损伤1年后仍有持续颈痛。澳洲医疗系统数据显示,当个人因为疼痛或其他损伤的赔偿结束后,挥鞭样损伤1年后的预后也会好很多。对颈椎进行影像学检查并不十分经济,但在症状超过6周时用以检查椎间盘突出较有用。首发症状严重的患者预后较差。

## 颈椎间盘病变

低位颈椎间盘突出是颈、肩、上肢或手部疼痛或麻刺感的常见原因。颈痛、颈部僵硬和疼痛导致的颈部运动受限是常见表现。颈神经根病约有25%的患者是颈椎间盘突出导致的。颈部伸展和旋转会使同侧椎间孔变窄,可能产生神经根症状(Spurling征)。在年轻患者中,破裂的颈椎间盘导致的急性神经根压迫经常由创伤引起。颈椎间盘通常向后外方脱出,邻近外侧隐窝。C<sub>7</sub>和C<sub>6</sub>神经根是最常受累的颈神经根。颈神经根受损的反射、感觉和运动改变总结于表9-4中。经典的临床表现通常在诊断时很有用,但也存在许多例外情况,因为:①相邻神经根功能有重叠;②症状和体征仅在受损神经根支配的一部分区域内明显;③疼痛的位置是最易变的临床表现。

## 颈椎病

颈椎骨关节炎可以产生颈痛,其疼痛放射至头后部、肩部或上肢,也可为后枕部疼痛(C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>神经根支配)的原因之一。骨赘、突出的椎间盘、肥大的椎间关节或钩椎关节单独或联合作用,于椎间孔处压迫单根或多根神经根(图9-6);以上原因占颈神经根病患者的75%。最常受累的神经根为C<sub>7</sub>和C<sub>6</sub>神经根。骨赘、骨化的后纵韧带(posterior longitudinal ligament,OPLL)或肥大的中央型椎间盘突出可压迫颈髓,可同时导致神经根病和脊髓病的表现。颈痛轻微或无颈痛的压迫症应与以下疾病相鉴别:肌

萎缩侧索硬化症(第 32 章)、多发性硬化(第 39 章)、脊髓肿瘤、脊髓空洞症(第 35 章)。当患者仅表现为下肢症状和体征时,也要考虑到颈椎病的可能。MRI 可以清楚显示解剖异常,但如果仅评估患者有无骨刺、是否有椎间孔狭窄、是否有外侧隐窝狭窄或 OPLL 的情况,则行 CT 扫描即可。EMG 和神经传导速度检查可以定位神经根损伤部位和评估损伤的严重程度。

## 颈痛的其他原因

颈部骨突的类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)可导致颈痛、颈部僵硬和活动受限。进展期 RA 时,寰枢关节( $C_1 \sim C_2$ , 图 9-2)的滑膜炎可损伤寰椎横韧带,导致寰椎前移(寰椎椎半脱位)。RA 患者约有 30% 可以通过影像学检查发现寰椎椎半脱位。半脱位的程度与 RA 侵蚀程度成正相关。当患者出现半脱位时,认真的评估对于识别脊髓病变的早期征象尤为重要。偶有患者因高颈段压迫而产生四肢瘫痪、呼吸功能不全和死亡。当出现脊髓病表现或脊柱不稳定时,应考虑手术治疗。MRI 是首选的影像学检查方法。

强直性脊柱炎可以引起颈痛,偶尔导致寰椎椎半脱位;外科手术用以防止脊髓压迫。急性带状疱疹可在出现小水疱之前先出现急性的后枕部疼痛或颈痛。颈椎的肿瘤转移、感染(骨髓炎和硬膜外脓肿)及代谢性骨病都是导致颈痛的原因。冠状动脉的缺血也会出现颈痛的症状(颈部心绞痛综合征)。

## 胸廓出口

胸廓出口包括第一肋骨、锁骨下动静脉、臂丛神经、锁骨和肺尖。以上组织的损伤会导致姿势和运动诱发的肩部和锁骨上区的疼痛。真性神经源性胸廓出口综合征(true neurogenic thoracic outlet syndrome, TOS)是臂丛神经下干,或者  $C_8$  或  $T_1$  神经根腹支受压而产生的,这种压迫多由第 7 颈椎伸长的横突到第 1 肋之间异常的软组织带引起。疼痛可轻微或缺如。体征包括手部固有肌肉的萎缩无力和第五指掌侧感觉减退。前后位颈椎 X 线片可发现延长的  $C_7$  横突,EMG 和神经传导速度测定可以证实诊断。治疗包括手术切除异常软组织带。虽然手部内侧肌肉萎缩无力的症状通常不会改善,但外科治疗会阻止肌无力的进展。动脉型 TOS 由颈肋压迫锁骨下动脉,导致锁骨下动脉狭窄后扩张并血栓形成。

患侧上肢血压下降,手部可以出现栓塞的症状。无神经系统体征。超声可以达到无创性确诊。治疗方法包括溶栓、抗凝(联合或不联合血栓切除术)和外科切除压迫锁骨下动脉的颈肋。静脉型 TOS 可导致锁骨下静脉血栓形成,继而出现上肢水肿和疼痛。静脉常被颈肋或异常的斜角肌压迫。静脉造影术是常用的诊断方法。有争议的 TOS 包括许多不明原因的长期上肢及肩部疼痛。缺乏敏感和特异的体格检查和实验室标记,使得这类患者诊断困难。在有争议的 TOS 治疗中,外科手术的作用也存在争议。多学科疼痛管理虽然疗效较差,但仍是目前的非手术治疗方式。

## 臂丛及其神经

臂丛神经或上肢周围神经损伤导致的疼痛与颈椎病变导致的疼痛有时极为相似。肿瘤浸润臂丛神经下干会导致肩部或锁骨上的疼痛,并向上肢放射;会导致第 4、第 5 指和前臂内侧的麻木;会导致尺神经和正中神经支配区的手部固有肌肉无力。迟发性放射损伤会出现相似的症状,但疼痛较前者更少见,程度也较前者更轻微。肺上沟瘤也是一个原因,尤其是当患者出现 Horner 征时。肩胛上神经病变可导致严重的肩部疼痛、肌肉无力和冈上肌、冈下肌的萎缩。急性臂丛神经炎常与神经根病混淆;通常其急性发作的严重肩部和肩胛区疼痛后会出现数天的近端手臂和肩带肌的肌肉萎缩,这些肌肉通常由臂丛上部支配。胸长神经也常易受累,导致翼状肩胛。臂丛神经炎可以单独出现膈肌麻痹,或膈肌麻痹合并上肢神经受累的症状。通常预后良好,但可能需要长达 3 年才能完全恢复。

有些腕管综合征的患者会出现延伸至前臂、上臂和肩部的疼痛和感觉异常,与  $C_5$ 、 $C_6$  神经根受损症状相似。桡神经或尺神经损伤可分别与  $C_7$  或  $C_8$  神经根损伤症状相似。EMG 和神经传导速度可以确定病损的位置,如神经根、臂丛神经或周围神经损伤。

更多周围神经病变将在第 45 章进一步讨论。

## 肩部

起源于肩部的疼痛有时与脊柱起源的疼痛很难鉴别。如果患者没有神经根病的症状和体征,则需考虑与机械性的肩部疼痛(肌腱炎、滑囊炎、回旋肌袖损伤、脱位、粘连性关节囊炎及肩峰下肩袖损伤等)和牵涉痛(膈下激惹、心绞痛、肺上沟瘤)相鉴别。

机械性疼痛常在夜间加重、伴有肩部局部触痛,上臂外展、内旋及伸展时加重。肩部疾病导致的疼痛可向上肢和手部放射,但无感觉、运动和反射改变。

### 治疗 不伴神经根病的颈痛

颈痛治疗的循证医学证据不如腰背部疼痛治疗充分。与腰背部疼痛相似,急性颈痛大多会自然恢复,因此,颈痛的治疗目标是在患者自然恢复的进程中,积极缓解症状。

挥鞭样损伤相关疾病的非手术治疗证据质量较差,其既不支持也不反对目前用以缓解症状的常规治疗。颈椎适量运动联合训练程序可能比常规护理更为有效。对于颈椎牵引、颈围、TENS、超声波治疗、透热疗法或按摩术,证据并不充分,既不支持也不反对。针灸治疗颈痛的效果尚不确定,其研究质量都不高,结论也存在互相矛盾。

对非外伤引起的颈痛,监督下训练,联合或不联合适当运动,似乎都是有效的。物理训练常包括肩部转动和颈部伸展。虽然缺乏证据,但与腰背部疼痛的治疗相同,临床医生仍常为颈痛患者处方肌松药、镇痛药和 NSAIDs。

对颈痛患者进行颈痛区、局部针灸点或者部分网格区域的低强度激光治疗尚有争议。推测其有效机制包括抗炎作用、减轻肌肉疲劳或抑制神经肌肉接头转导。2009年的一项 Meta 分析显示此法对于急性或慢性颈痛,疼痛缓解效果均优于假治疗组。但该疗法和其他非手术治疗方法的比较仍需进一步研究。

一些临床研究建议椎间盘摘除术和椎体融合术可用来治疗颈痛患者,但这些研究进行得并不严格。一项系统评价显示目前尚无可靠的临床证据支持对不伴神经根病的颈痛患者进行颈椎椎体融合术或椎间盘摘除术。类似的,目前也无证据支持对不伴神经根病的颈痛患者进行射频神经切断术或颈椎间关

节注射。

### 治疗 伴神经根病的颈痛

伴神经根病的颈痛自然转归良好,即使不给予特殊治疗,许多患者的症状也会明显改善。虽然目前尚无 NSAIDs 治疗颈痛的随机试验,但 NSAIDs (联合或不联合肌松药)作为初始治疗似乎仍是合适的。其他非手术治疗也在广泛应用,包括阿片类镇痛药、口服糖皮质激素、颈椎牵引、硬质或软质颈托制动固定等。但目前尚无随机研究来比较上述疗法和疾病自然恢复过程。软颈托通过限制加重疼痛的自主或反射性颈部活动,可略有助于缓解疼痛。

和腰部神经根病治疗相似,对颈神经根病患者硬膜外给予糖皮质激素可在短期内缓解症状。如果颈神经根病是由于颈椎病椎间孔狭窄的骨性压迫引起,则需尽快手术减压治疗,力求尽早终止神经体征的进展。

虽然,手术治疗可以快速和从本质上改善症状,但其与非手术治疗相比,疗效改善的长期效果还不清楚。颈椎间盘手术的合理指征适应证包括进行性加重的神经根性运动障碍、非手术治疗无效并影响功能的疼痛或脊髓压迫。

外科手术方式包括单纯前部颈椎间盘摘除术、椎板及椎间盘切除术、椎间盘切除及椎体融合术及椎间盘关节成形术(颈椎间盘假体置入)。颈椎椎体融合术有多种实施方式。颈椎椎体融合术后神经根病或脊髓病发生率约为每年 3% 和每 10 年 26%。虽然常被认为是手术的远期并发症,但这些改变也有可能是颈椎间盘变性的自然病程所导致的。椎间盘假体的耐久时间尚不清楚。目前尚无临床试验强烈支持某种手术技术优于另一种。

(耿嘉雷小光译 陈涛校)

# 第 10 章

## Chapter 10

### 晕厥

Roy Freeman

晕厥是一种短暂的、自限性的意识丧失,是由于脑血流量降低导致的急性全脑功能障碍。晕厥发生迅速、持续时间短,可以自发完全恢复。其他导致短暂意识障碍的疾病需与晕厥相鉴别,如痫性发作、椎基底动脉供血不足、低氧血症和低血糖。虽然意识丧失的发生常无“警告”症状,但晕厥前常出现前驱症状(晕厥前期)。典型的前驱症状包括眩晕、头晕、乏力、疲劳、视觉和听力障碍。晕厥的原因分为以下三类:①神经介导的晕厥(也称为反射性晕厥);②直立性低血压;③心源性晕厥。

神经介导的晕厥包含一系列异质性的功能障碍,以维持心血管稳态的神经反射的一过性改变为特征。发作性的血管舒张和心动过缓可以以多种方式组合出现,导致暂时性的血压控制障碍。与此相对地,直立性低血压的患者多为自主神经系统功能障碍,其维持心血管稳态的神经反射是长期受损的。心源性晕厥则可由心律失常或者心脏结构异常导致的心排血量下降所致。上述原因的病理生理机制各不相同,因而导致临床特征、治疗和预后也大不相同。

### 流行病学和自然病史

晕厥是一个常见的问题,据统计约占急诊患者的3%,占住院患者的1%。在美国,每年支付晕厥相关的住院费用约20亿美元。晕厥在人群中累计发病率可高达35%。年轻人群中,发病率的峰值出现在10~30岁,其中位数为15岁左右。神经介导性晕厥在这些病例中占绝大多数。老年人群中,70岁以上人群晕厥发病率骤然上升。

基于人群的研究显示:神经介导性晕厥是最为常见的,发病率女性较男性稍高。青年患者中,多有一级亲属患病的家族史。心脏结构性病变或心律失

常是第二常见的原因,特别是在急诊病人和老年病人中。直立性低血压的发病率也随年龄增长而增加,主要是由于随年龄增长,压力反射、心脏顺应性、前庭交感反射都有所减弱。中老年患者中,机构住院患者中直立性低血压的发生率(54%~68%)高于社区寓所人群发生率(6%)。其原因可能是住院人群神经系统异常、生理学异常和血管活性药物的应用比率较社区高。

对所有年龄的人群来讲,发生单次晕厥的预后总体较好。特别是非心源性的和原因不明的年轻患者,其预后最好;预期寿命不受任何影响。与之相反,心脏原因(无论结构性心脏病或原发性心律失常)导致的晕厥患者,其猝死和其他原因导致死亡的风险升高。同样的,晕厥若是由于与年龄相关的和合并症导致的直立性低血压所造成,其死亡率亦增高(表10-1)。

表 10-1 提示需入院或强化评估的高危晕厥特征

提示冠状动脉缺血的胸痛  
充血性心力衰竭  
中重度心瓣膜病  
中重度结构性心脏病  
心电图提示心肌缺血  
室性心律失常病史  
Q-T 间期延长(>500ms)  
反复发作的窦房传导阻滞或窦性停搏  
持续性窦性心动过缓  
三分支阻滞  
心房纤颤  
非持续性室性心动过速  
猝死家族史  
预激综合征  
心电图 Brugada 综合征表现



## 病理生理学

人类的直立姿势对机体造成特有的生理应激,因而大部分的(但不是全部的)晕厥发作与站立位有关。直立位可导致 500~1000ml 的血液滞留于下肢和内脏,从而减少静脉回心血量和左心室充盈量,导致心排血量的减少及血压的降低。上述血流动力学

变化会触发代偿性的反射性反应。该反应由颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器触发,引起交感传出的增加及迷走神经活性的下降(图 10-1)。该反射可增加外周阻力、静脉回心血量和心排血量,从而限制了血压的下降。如果该反射失效,如慢性的直立性低血压或发作性的神经介导性晕厥,都会导致脑灌注不足。

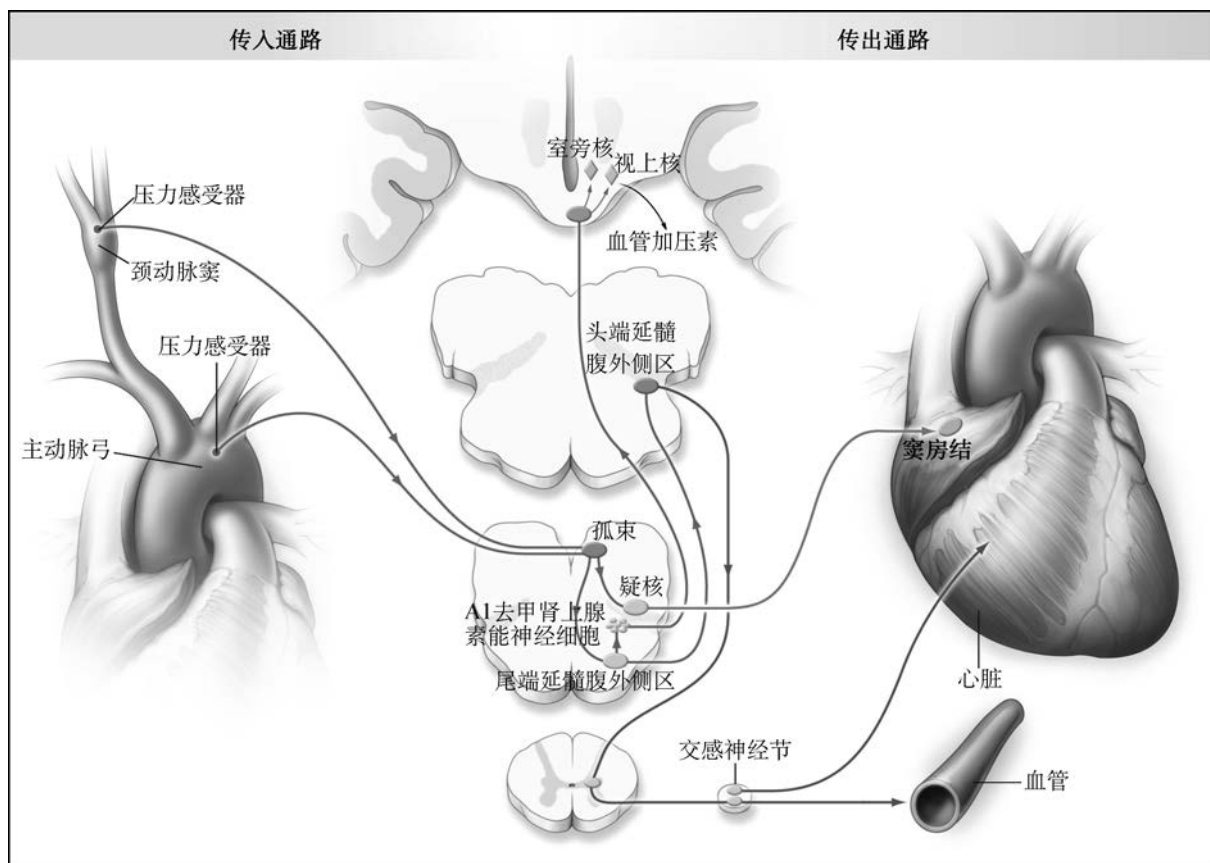


图 10-1 压力反射

动脉压下降激活位于颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器(舌咽神经和迷走神经传入纤维的终端感受器)。动脉压下降会导致从机械感受器通过舌咽和迷走神经到延髓背内侧孤束核的传入冲动减少。减少的压力感受器传入冲动同时通过孤束核到疑核的解剖连接使迷走神经到窦房结的神经传导减少。交感传出冲动(从孤束核到尾端延髓腹外侧区 CVLM 的兴奋性神经通路;从 CVLM 到头端延髓腹外侧区 RVLM 的抑制性神经通路)增加。因血压降低激活的 RVLM 交感节前神经元因去抑制而激活。持续性的血压下降会导致延髓腹外侧 A1 去甲肾上腺素能细胞群支配的加压素释放,这些 A1 去甲肾上腺素能细胞群的投射激活加压素合成神经元(位于视旁核 PVN 大细胞部和下丘脑视上核 SON)。蓝色代表交感神经元,绿色代表副交感神经元

晕厥是全脑血流灌注不足的结果,表明脑血流量自我调节机制的失效。脑血流量的自我调节受肌原性因素、局部代谢及轻微的自主神经血管调控的影响(参见第 28 章)。通常脑血流量保持在 50~60 ml/(min·100g)脑组织,即使是当灌注压在 50~150 mmHg 时,脑血流量也能相对保持恒定。脑血流量

中断 6~8 秒会引起意识丧失。当脑血流量降至 25 ml/(min·100g)脑组织以下,会引起意识的下降。

从临床角度来看,收缩压下降至 50 mmHg 或更低就会导致晕厥。血压的决定因素包括心排血量和外周血管阻力,两者的下降是晕厥的病理生理学基础。心排血量下降的常见原因有:有效血容量的

降低、胸膜腔内压的增加、大面积肺栓塞、心动过缓和快速型心律失常、心脏瓣膜疾病、心肌病变。导致外周血管阻力的下降的因素包括：中枢和外周自主神经系统疾病、抗交感药物及短暂地神经反射性晕厥。脑血管阻力的增加(最常见的原因是过度换气导致的低碳酸血症)也是晕厥的病理生理机制之一。

晕厥患者晕厥时的 EEG 演变为最初背景波变慢(通常波幅较高),之后出现皮质活动的明显减弱甚至停止,继之出现慢波,最后恢复正常。尽管部分患者出现肌阵挛和其他运动症状,但其 EEG 并无癫痫波发放。

## 分类及治疗

### 神经介导性晕厥

神经介导性晕厥是中枢和周围神经系统反射弧整合后的最终通路障碍导致的,由突然、短暂的自主神经传出改变引起,以副交感传出增加导致的心动过缓和交感抑制导致的血管扩张为特征。自主神经传出活动的改变导致血压下降和脑血流量低于自身调节的低限(图 10-2)。要触发反射活动,需要正常的自主神经系统功能,这与自主神经系统功能障碍是恰好相反。反

射弧的传入支较为多样,但其中一部分位置较清楚,如颈动脉窦、胃肠道或膀胱等。然而许多患者反射弧的传出支就不那么容易确定,并且原因也是多样的。在这部分患者中,多种传入路径似乎最终都能在延髓的中枢自主神经网络中整合,并介导心血管反应。

### 分类

依据传入路径及诱发因素的不同,可将神经介导性晕厥进行分类。血管迷走神经性晕厥(常见的昏厥)由剧烈情感变化、疼痛和(或)体位变化引起,而情景反射性晕厥由特定的位置明确的刺激因素诱发,导致反射性血管扩张和心动过缓,从而引起晕厥。大部分情境性晕厥的发病机制及病理生理机制都已明确。常见的传入触发因素有肺、胃肠道、泌尿生殖系统、心和颈动脉(表 10-2)。过度换气可导致低碳酸血症和脑血管收缩,胸膜腔内压增加可导致静脉回心血量减少,两者在情景性晕厥中都发挥核心作用。虽然上述原因的反射弧传入通路多种多样,但其传出通路却都类似,均通过交感和迷走神经通路。

同样,也可以根据传出路径的不同对神经介导性晕厥进行分类。血管减压性晕厥主要因由传出交感神经和血管收缩障碍引起;心脏抑制性晕厥与迷走传出增加导致的心动过缓、心脏停搏有关;而混合型晕厥与迷走和交感反射的改变均有关系。

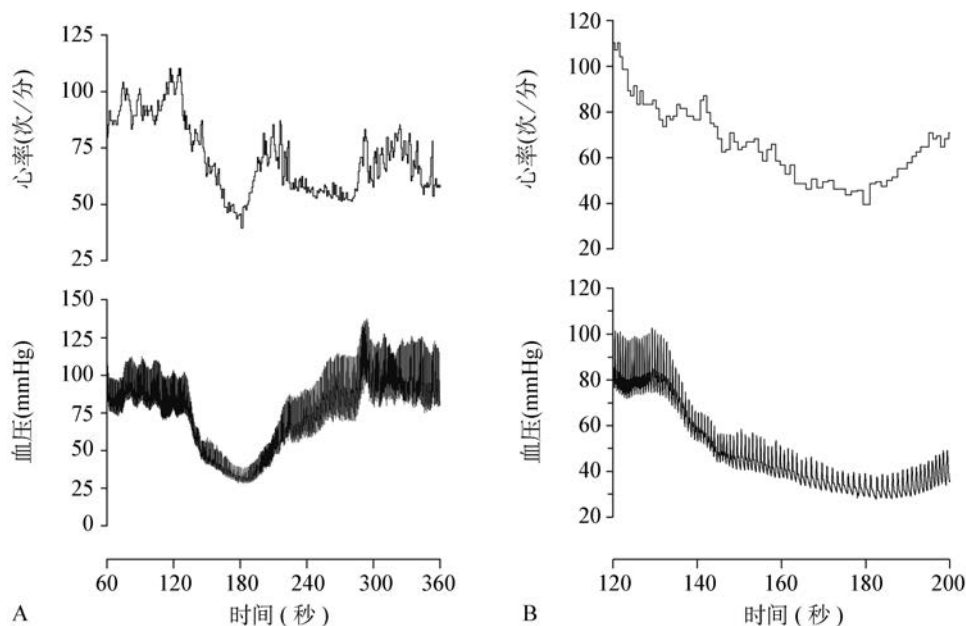


图 10-2 A. 发作性的血压过低-心动过缓反应是神经介导性晕厥的特点(倾斜试验超过 5 分钟(从 60~360 秒)的非侵入性血压和心率变化)。B. 80 秒晕厥发作期的追踪记录(从 80~200 秒)

表 10-2 晕厥的原因

A. 神经介导性晕厥
血管迷走神经性晕厥
由恐惧、疼痛、焦虑、情绪激动、看见血液、不愉快场景和气味、体位变化
情景反射性晕厥
与肺相关的
咳嗽性晕厥、管乐器演奏者晕厥、举重晕厥、“mess trick” <sup>a</sup> 和“fainting lark,” <sup>b</sup> (译者注:两种诱发晕厥的儿童玩耍动作)、喷嚏晕厥、气道仪器
泌尿生殖相关的
排尿后晕厥、泌尿生殖道仪器、前列腺按摩
胃肠道相关的
吞咽晕厥、舌咽神经痛、食管刺激、胃肠道仪器、直肠检查、排便晕厥
心脏相关的
吞咽晕厥、舌咽神经痛、食管刺激、胃肠道仪器、直肠检查、排便晕厥
颈动脉窦相关的
颈动脉窦敏感、颈动脉窦按摩
眼相关的
眼压、眼部检查、眼外科手术
B. 直立性低血压
原发性自主神经功能障碍(中枢和外周神经系统变性疾病-共核蛋白病)
路易体疾病
帕金森病
路易体痴呆
纯自主神经功能障碍
多系统萎缩(Shy-Drager 综合征)
继发性自主神经功能障碍(外周自主神经系统病变)
糖尿病
遗传性淀粉样变性(家族性淀粉样多神经病)
原发性淀粉样变性(AL 型淀粉样变性;免疫球蛋白轻链相关)
遗传性感觉和自主神经病(HSAN)(尤其是Ⅲ型-家族性自主神经功能障碍症)
原发性免疫介导的自主神经病
自身免疫的自主神经节病变
Sjögren 综合征
副肿瘤性自主神经病
HIV 神经病
进食后低血压
医源性(药物诱发)
低血容量
C. 心源性晕厥
心律失常
窦房结功能不全
房室功能障碍
室上性心动过速
室性心动过速
遗传性离子通道病
心脏结构性病变
心瓣膜病
心肌缺血
梗阻性和其他心肌病
心房黏液瘤
心包积液和心脏压塞

<sup>a</sup>过度通气 1 min, 然后突然按压胸部; <sup>b</sup>蹲下过度通气(20 次呼吸), 然后快速站立, 立即做 Valsalva 动作

### 特点

除直立耐受不能的症状(眩晕、头晕和疲劳)外,神经介导性晕厥会出现自主神经活跃的先兆表现,包括出汗、苍白、心悸、恶心、过度换气和打哈欠。在晕厥期,会出现近端和远端肢体的肌肉阵挛(典型的为无固定节律的和多灶性的),使得痫性发作的可能增大。出现特征性睁眼、双眼上翻,可出现尿失禁(但不出现排便失禁)。发作后意识混乱少见,偶有视幻觉和听幻觉。

虽然一些易感因素和触发因素(如静止站立、环境温度升高、血容量减少、饮酒、低氧血症、贫血、疼痛、看到血液、静脉穿刺和激烈情感变化)已经得以确定,但对不同患者,相同的触发因素引起晕厥的阈值却不同,机制也尚未清楚。神经介导性晕厥可能也有遗传基础。几个研究都发现:晕厥患者的一级亲属晕厥发生率增加,但迄今为止没有明确的基因和遗传标志物得以确定,而且上述研究并没有排除环境、社会和文化因素。

### 治疗 神经介导性晕厥

神经介导性晕厥处理的基本措施包括安慰、避免诱发因素、液体和盐扩容。肢体的等长静力操作(腿部交叉、双手紧握和上肢握手牵拉等)可以升高血压,

从而把血压维持在自身调节的范围,以避免或延迟晕厥的发生。随机对照研究支持上述干预措施。

氟氢可的松、血管收缩药物、 $\beta$ 肾上腺受体拮抗药被广泛用来治疗难治性晕厥患者,但以上药物均没有随机对照试验的一致证据支持。因为绝大部分患者的病理生理机制是血管扩张,因而心脏起搏器很难使患者获益。但也有例外,在心脏停搏或严重心动过缓或者颈动脉窦综合征导致心脏抑制的患者上,双腔起搏器可能有益。

### 直立性低血压

直立性低血压定义为站立或半卧位后 3 分钟内,收缩压下降至少 20mmHg 或舒张压下降至少 10mmHg,是交感缩血管神经(自主神经)功能障碍所致(图 10-3)。在许多患者(但不是全部),虽然血压过低,但其心率并不会代偿性增加;部分自主神经功能障碍的患者,其心率会增加至某个水平,但不足以维持心排量。直立性低血压的一种变异型称为“延迟的”直立性低血压,表现为直立超过 3 分钟后才出现低血压,这可能反映出交感肾上腺能神经轻度或早期的功能障碍。有些患者的直立性低血压发生在站立后的 15 秒以内(所谓的“初始的”直立性低血压),其可能源于心排血量和外周血管阻力的一过性不匹配,并无自主神经功能障碍。

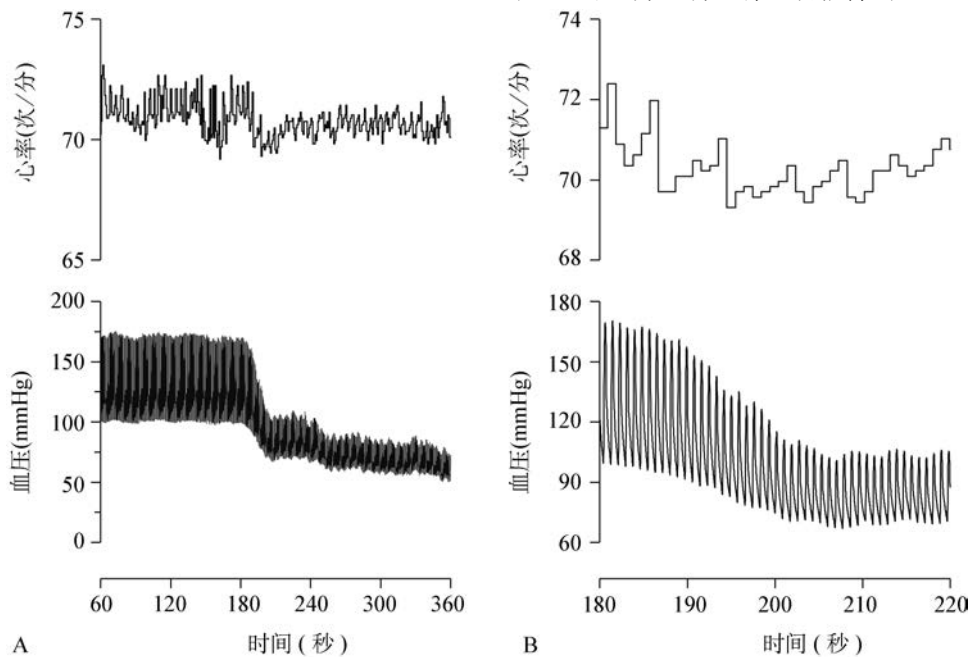


图 10-3 A. 血压逐渐下降:在直立性低血压患者,因自主神经功能障碍,血压逐渐下降时心率不会代偿性增快。超过 5 分钟(从 60~360 秒)的倾斜试验的血压和心率变化。B. 40 秒晕厥发作期的追踪记录(从 180~220 秒)

直立性低血压的特征性症状是突然体位性改变后的头昏、头晕,严重时几乎晕厥。然而,症状也可缺如或无特异性,如虚弱、乏力、反应迟钝、下肢屈曲或头痛。若视网膜或视皮质的缺血可出现视物模糊。颈痛(特别是枕骨下、后颈部及肩部,又称为“衣架头痛”)的出现很可能是由于颈部肌肉的缺血,有时甚至是唯一的症状。患者还可以有体位性的呼吸困难(可能原因是由于肺尖的血液灌注不足而导致的通气-灌注的不匹配)或心绞痛(即使冠状动脉无异常,也可能由于血压降低而产生心肌灌注不足)。症状可因劳力、持续站立、环境温度升高或进食而加重。晕厥前多有警告性症状,但也可突然起病,突然起病提示有病性发作或心脏病变的可能。

由于自主神经功能障碍,仰卧位高血压在直立性低血压患者中常见。在某些研究的患者群体中,可超过 50% 的患者有仰卧位高血压。直立性低血压可以发生在高血压治疗的初期,仰卧位高血压则可以发生于直立性低血压治疗后。然而,在一部分患者中,以上两种情况的发生与治疗措施无关;这可部分解释为在有残余交感神经输出时出现压力反射功能异常,可出现在中枢自主神经系统退行性变的患者中。

### 神经源性直立性低血压的原因

神经源性直立性低血压的原因包括中枢和外周自主神经功能障碍(参见第 33 章)。在这些疾病中,直立性低血压常可伴有严重程度不一的其他器官的自主神经功能障碍(包括膀胱、肠道、性器官和泌汗系统)(表 10-2)。

原发性自主神经退行性病有多系统萎缩(Shy-Drager 综合征,参见第 33 章)、帕金森病(参见第 30 章)、路易体痴呆(参见第 29 章)和纯自主神经功能障碍(参见第 33 章)。因为这些疾病都存在  $\alpha$  共核蛋白,因此这些疾病一起被归为“共核蛋白病(synucleinopathies)”。 $\alpha$  共核蛋白是一种小蛋白,在路易体障碍(帕金森病、路易体痴呆和纯自主神经功能障碍)时沉积在神经元细胞质中,在多系统萎缩时沉积在胶质细胞中。

外周自主神经功能障碍可伴有小纤维周围神经病变,如糖尿病、淀粉样变性、免疫介导的神经病、遗传性感觉和自主神经病(hereditary sensory and autonomic neuropathies, HSAN, 特别是 HSAN III 型及家族性自主神经功能障碍症)和炎性神经病(参见第 46 和第 47 章)。少见一些的情况,直立性低血压可伴有周围神经病变,如维生素 B<sub>12</sub> 缺乏、中毒、HIV

和其他感染、卟啉病。

年龄较大的自主神经功能障碍患者,较易出现与进食相关的血压下降。血压下降的幅度可因进食过多、高糖类饮食及酒精摄入而加剧。进食后晕厥的机制尚不清楚。

有时,直立性低血压是医源性的。多种药物(用于治疗高血压和前列腺肥大的  $\alpha$  受体阻滞药、多种高血压治疗药物、硝酸盐类和其他血管扩张药、三环类药物、吩噻嗪类药物)可以降低外周阻力。医源性使用利尿药导致的血容量下降或其他医疗原因(出血、呕吐、腹泻或液体摄入减少)会导致有效循环血量下降、直立性低血压甚至晕厥。

## 治疗 直立性低血压

第一步是去除可逆的病因,最常见的是血管活性药物(参见第 33 章表 33-6)。其次,进行非药物的干预,包括教育患者分步从卧位到立位、提醒患者注意进餐引起的低血压效应、向患者介绍等长静力操作提高血管内压的方法(见本章节稍前)、抬高床头减少仰卧位高血压。通过增加饮食的液体量和盐分可提高血管内容量。如果以上非药物措施无效,就应启动药物治疗,包括氟氢可的松醋酸盐和血管收缩药物(米多君和伪麻黄碱)。一些难治性患者需要额外的治疗药物,如吡啶斯的明、育亨宾、去氧加压素醋酸盐(desmopressinacetate, DDAVP)和促红细胞生成素(参见第 33 章)。

## 心源性晕厥

心源性(心血管性)晕厥由心律失常和结构性心脏病引起。也可由上述两种原因联合引起,因为结构性心脏病更容易使心脏出现电生理异常。

### 心律失常

导致晕厥的缓慢性心律失常有严重的窦房结功能不全(如窦性停搏或窦房阻滞)和房室传导阻滞(如 Mobitz II 型、高度或完全性 AV 传导阻滞)。由于窦房结功能异常导致的缓慢性心律失常伴有房性心动过速,称之为心动过速-心动过缓综合征。在心动过速-心动过缓综合征的患者中,心动过速后的停搏多是导致晕厥的直接原因。有些药物也可以引起缓慢性心律失常,并足以引起晕厥。由心动过缓或心脏停搏导致的晕厥又称为阿-斯综合征(Stokes-Adams attack)。

室性快速型心律失常也常导致晕厥。室性心动过速是否会引起晕厥部分取决于心室率;心率在每分钟 200 次以下很少引起晕厥。室性心动过速引起血流动力学异常的机制有:无效的心室收缩、由于充盈期缩短导致的舒张期充盈减低、心房与心室不同步、同步发生的心肌缺血。离子通道亚基基因突变可导致心脏电生理不稳定和心律失常的发生,包括长 QT 综合征、Brugada 综合征和儿茶酚胺能多形性室性心动过速。长 QT 综合征是遗传异质性的疾病,表现为心肌复极化延长,易出现室性心律失常。长 QT 综合征患者的晕厥和猝死是由于可转变为心室颤动的尖端扭转型室性心动过速(一种特殊的多型性室性心动过速)引起的。长 QT 综合征与  $K^+$  通道的  $\alpha$  亚基基因、 $K^+$  通道的  $\beta$  亚基基因、电压门控  $Na^+$  通道、骨架蛋白 ankyrinB(ANK2) 相关。Brugada 综合征的特点是原发性心室颤动,心脏无结构改变但心电图右心室异常。此病也是遗传异质性疾病,常与  $Na^+$  通道的  $\alpha$  亚基基因 SCN5A 突变有关。儿茶酚胺能多形性室性心动过速也是一种遗传异质性疾病,由运动或应激诱发室性心律失常、晕厥或猝死。获得性 Q-T 间期延长最常由药引起,也可导致室性心律失常和晕厥。

### 结构性疾病

结构性心脏病(心瓣膜病、心肌缺血、肥厚型和其他心肌病、心脏肿瘤如心房黏液瘤、心包积液)可以引起心排量下降从而导致晕厥。结构性疾病也是其他类型晕厥的病理生理机制。如结构性心脏病更容易发生心律失常,心力衰竭的治疗药物[利尿药和(或)血管扩张药物]可导致直立性低血压,不适当的心室收缩力的增加(如主动脉瓣狭窄和肥厚型心肌病)会引起反射性血管舒张。

## 治疗 心源性晕厥

心脏疾病的治疗方法取决于其基础疾病。心律失常的治疗包括安置起搏器(窦房结病变和 AV 传导阻滞)、射频消融、抗心律失常药物、电复律和电除颤(心房和心室的快速型心律失常)。以上治疗最好由有经验的专科医师进行。

## 走近患者 晕厥

### 鉴别诊断

当症状典型,晕厥的诊断较为容易;但几种发作

性的真性或假性意识丧失疾病会导致诊断的混淆。

### 痫性发作

**全面和部分性痫性发作** 有时难与晕厥鉴别,不过两者有几个鉴别点。强直阵挛为全面痫性发作的特点,但超过 90% 的晕厥发作也伴有肌阵挛或其他运动症状。晕厥相关的肌阵挛性抽搐是多灶的或全面性的。它们的典型表现为无固定节律,且持续时间短( $<30$  秒),轻微的伸肌和屈肌收缩症状也会出现。部分性或复杂部分性痫性发作后继发全面发作则常有先兆,如不好的气味、恐惧焦虑、腹部不适或其他内脏感觉。以上表现可以与晕厥的先兆表现相鉴别。

**自主神经性痫性发作** 更难与晕厥鉴别,其包括心血管、胃肠道、肺、泌尿生殖系统、瞳孔和皮肤症状,与晕厥的先兆表现极为相似。除此之外,自主神经性痫性发作的心血管症状会有明显的心动过速和心动过缓,仅心血管症状就足以导致意识丧失。伴随的非自主神经先兆有助于与晕厥鉴别诊断。

痫性发作的意识丧失通常超过 5 分钟,并同时伴有发作后的困倦和定向力障碍,而晕厥后定向力几乎是立即恢复。痫性发作和晕厥都可出现肌痛,痫性发作的肌痛持续时间可能更长。与晕厥不同,痫性发作极少由情感变化或疼痛诱发。尿失禁可以出现于痫性发作和晕厥,但大便失禁不会出现于晕厥。

### 低血糖

低血糖可以导致短暂性的意识丧失,特别是在 1 型或 2 型糖尿病患者应用胰岛素治疗的时候。低血糖发作时或即将发作时常有震颤、心悸、焦虑、出汗、饥饿和感觉异常。这些症状的出现是因为自主神经激活,以对抗降低的血糖。特别是饥饿,不是晕厥的典型先兆表现。低血糖也可损伤神经元功能,从而导致疲劳、乏力、眩晕、认知功能障碍和行为症状。诊断的困难常发生于严格控制血糖的患者身上;反复发生的低血糖损伤了自我调节反应,导致典型的低血糖警告症状的缺失。

### 猝倒症

猝倒症患者因强烈的情感变化(通常是愤怒和大笑)导致突发的部分或全面的肌张力丧失,引起倒地。与晕厥不同,整个发作期间(通常 30 秒到 2 分钟)意识清醒,其发作前无先兆症状。在发作性睡病的患者中,60%~75% 有猝倒症。

详细的问诊和与目击者交谈有助于鉴别晕厥前庭功能障碍引起的跌倒、小脑病变、锥体外系疾病和其他步态障碍。如果跌倒伴有头部外伤、脑震荡、记忆力缺失、意识丧失等,则会增加诊断的困难。

## 其他

意识丧失也可以是精神障碍的表现,如广泛性焦虑症、惊恐发作、严重抑郁症和躯体化障碍。这些患者昏倒前无前驱症状,而且尽管反复跌倒,但极少受伤。发作时,无明显血流动力学改变。与之相反,因恐惧、应激、焦虑和情感引起的血管迷走神经性晕厥,在意识丧失时多伴有低血压和(或)心动过缓。

## 评估

### 初始评估

初始评估的目的是判断其意识丧失的原因是否是晕厥,进而确定病因,并评估未来的发作风险和可能的严重损害(表 10-1)。初始评估应该包含详细病史,对目击者的细致询问及完整的内科和神经系统查体。应测量卧位和立位(站立 3 分钟后)血压及心率,判断是否有直立性低血压。如怀疑晕厥是由心律失常或心脏疾病引起的,应行心电图检查。相关的心电图包括缓慢性心律失常、快速型心律失常、房室传导阻滞、缺血、陈旧性心肌梗死、长 QT 综合征和束支传导阻滞。初始评估可以确定约 50% 患者的病因,可以对患者进行心源性死亡危险程度的分层。

**实验室检查** 实验室血液检查对判断晕厥的原因帮助较小。当怀疑患者有特殊疾病,如心肌梗死、贫血、继发性自主神经功能障碍时,应进行血液检查(表 10-2)。

**自主神经系统检查(参见第 33 章)** 自主神经系统检查(包括倾斜试验)可以在一些专科中心完成。自主神经系统检查可以获取自主神经功能障碍的客观证据,并揭示神经介导性晕厥的倾向。自主神经系统检查包括副交感神经系统评估(深呼吸和瓦尔萨尔瓦动作后的心率变异率)、交感胆碱能功能评估(温度调节的出汗反应和量化的促汗轴索反射测试)、交感肾上腺能功能评估(瓦尔萨尔瓦动作后和倾斜试验的血压变化)。倾斜试验(图 10-2 和图 10-3)有助于鉴别自主神经功能障碍导致的直立性低血压和神经介导性晕厥引起的低血压及心动过缓。与之相似,倾斜试验也可以鉴别患者的晕厥是由延迟的还是初始的直立性低血压引起的。

对 50 岁以上,反复发作晕厥,却又找不到原因的患者,以及怀疑颈动脉窦病变的患者,应考虑做颈动脉按摩试验。该试验应仅在持续心电和血压监测下实施,并且患者不能有颈动脉杂音、颈动脉斑块或颈动脉狭窄。

### 心脏评估

高度怀疑心律失常导致晕厥的患者应行动态心电图监测。如果怀疑有严重心律失常(严重结构性心脏病、严重冠心病、非持续性室性心动过速、三束支阻滞、Q-T 间期延长、Brugada 综合征样心电图表现、心源性猝死家族史)威胁生命的患者,应收住院,进行监护。如患者频发晕厥(每周 1 次及以上),推荐行门诊 Holter 监测。如患者有心律失常但猝死风险较低,推荐行可循环擦除的心率记录仪检查。循环记录仪可以是外带的(晕厥发作超过每个月 1 次)或置入式的(晕厥发作较少时)。

对有心脏病史或内科检查有异常,或心电图检查有异常的患者,应行超声心动图检查。超声心动图可以确定部分晕厥的病因,如主动脉瓣狭窄、肥厚型心肌病、心脏肿瘤、主动脉壁夹层形成、心脏压塞。同时,超声心动图还可以根据左心室射血分数对患者进行危险分层。

运动过程中或运动刚结束即发生晕厥的患者,应行心电血压监测的活动平板运动试验。平板试验可以确定运动诱发的心律失常(心动过速相关的房室传导阻滞)和运动诱发及加重的血管扩张。

对于有结构性心脏病和心电图检查异常的,但通过非侵入性检查又难以确定病因的患者,应考虑行电生理学检查。但电生理学检查的敏感性及特异性均不高,仅应该应用于高度患病可能的患者。目前,该技术很少用来评估晕厥的患者。

### 精神病学评估

对于反复发作的无法解释的晕厥患者,精神障碍的筛查可能是合适的。倾斜试验可反复诱发晕厥,但无血流动力学变化,应怀疑精神性晕厥。

(耿嘉雷小光译 陈涛校)

# 第 11 章

## Chapter 11

### 头晕和眩晕

Mark F. Walker, Robert B. Daroff

头晕是一种常见的并且令人烦恼的症状,流行病学数据显示,20%以上的成人都曾经在某个时间有过头晕。头晕这个诊断频频受到质疑,一方面是由于患者通常用头晕这个词涵盖各种感觉,包括视物模糊、视物旋转、运动幻觉、平衡障碍和焦虑。此外,患者使用其他含糊的词描述头晕,如头晕眼花,有些患者用这个词来描述由于大脑低灌注所导致的一种晕厥前症状,而有些患者则是用来描述平衡障碍。患者通常很难区分这些不同的症状,所使用的词语亦不能很好体现其病因。

脑血管病导致的晕厥前期头晕,可由心律失常、直立性低血压、药物不良反应或其他原因引起。晕厥前期的症状各有不同,在意识丧失前,其严重程度可不断加重;在意识丧失前,若脑缺血得到及时纠正,症状可能消失。当患者出现短暂头晕发作或站立位头晕时,需要考虑到视物模糊和晕厥的可能性,这在第 10 章中已详细探讨过了。

前庭性头晕可由影响迷路和前庭神经功能的周围性病变或中枢性前庭通路病变所致。可以是发作性的,也可能是由于某个确定的单侧或双侧的前庭功能缺损所致。急性单侧前庭病变导致的眩晕是因为由两侧迷路传入前庭的神经冲动突发不平衡引起的。双侧前庭病变在头部运动时可导致视觉的不平衡和不稳定,称作振动幻视。其他导致头晕的原因包括非前庭性的平衡障碍和步态异常(如感觉障碍所致的本体感觉丧失和帕金森综合征)及焦虑。

头晕的评估需要注意以下几个问题:①是否危及生命(如心律失常、TIA/卒中);②是否是前庭性的;③如果是前庭性的,是周围性的还是中枢性的?详细询问病史及体格检查有助于解决这些问题,还可帮助我们判断是否需要其他额外的检查或转诊给其他专科。

#### 走近患者 头晕

#### 病史

当表现为头晕的患者就诊时,第一步是仔细询问症状的性质。前庭功能障碍的患者,其体征取决于病灶是位于单侧还是双侧,是急性还是慢性进展性。眩晕,是一种自身或周围环境的运动幻觉,通常是急性的,是由来自两个迷路的神经传入冲动或中枢传导通路的传入冲动不对称引起的,而对称性的双侧前庭功能减退导致的是平衡障碍,而不是眩晕。因为患者描述症状时用词含糊,仅简单根据症状特征的诊断通常不可靠。询问病史时还需要密切关注其他特征,包括头晕是否是发作性或者仅发生过一次,每次发作持续多长时间,有无诱发因素,有何伴随症状。

头晕的病因可以通过发作时间是持续数秒、数分钟、数小时还是数天来区分。持续数秒的短暂性头晕的病因包括良性阵发性位置性眩晕(benign paroxysmal positional vertigo, BPPV)和直立性低血压,这两种疾病通常是由体位改变所诱发。偏头痛性眩晕和梅尼埃病常持续数小时。有些头晕则是每次发作间隔几分钟,尽管这样的发作也见于梅尼埃病或其他疾病,但还是需要考虑后循环短暂性缺血发作。

眩晕的伴随症状可帮助鉴别周围性前庭病变和中枢性前庭病变。典型的单侧听力丧失和其他听觉症状(耳部疼痛、压迫感、闷胀感)提示是周围性前庭病变。因为听觉传导通路在进入脑干时很快变成双侧走行,故中枢性病灶不太可能导致单侧听力丧失,除非病灶在听神经根入口附近区域。而复视、麻木、共济失调等症状则提示病灶位于脑干或小脑。

#### 检查

头晕和平衡障碍可见于各种神经系统疾病,神经



系统检查对于这种病人的评估非常重要。尤其重要的是评估眼球运动、前庭功能和听力。注意观察眼球运动的范围及两侧眼球运动范围是否一致。周围性眼球运动障碍疾病(如脑神经炎和眼肌麻痹),通常是两侧眼球不共轭旋转所致(双眼运动不一致)。应注意检查眼球的追踪(跟踪一个平稳运动标靶的能力)和扫视(在两个靶标间准确地来回看的能力)。跟踪能力差或扫视不准确(不对称)常提示中枢性病变,其中以小脑病变多见。最后,观察自发性眼震,即不自

主的眼球来回运动。很多常见的眼震是肌肉痉挛型,眼球向某个方向一个小小的缓慢的移动就可引发一个快速的相反方向的快相扫视运动,以此来矫正眼球的位置。表 11-1 列出了一些特点,可以区分周围性眩晕和中枢性眩晕。除急性前庭系统疾病(如前庭神经炎)外,如果在灯光下很容易看到自发性眼震,那可能是前庭中枢性病变。小脑通路的病变有两种特征性的眼震:快相向下的垂直眼震(下视性眼震)和随着凝视改变方向的水平眼震(凝视诱发性眼震)。

表 11-1 周围性眩晕和中枢性眩晕的特点

体征或症状	周围性眩晕(迷路或前庭神经病变)	中枢性眩晕(脑干或小脑病变)
眼震方向	单向,快相向病变对侧 <sup>a</sup>	双向(方向改变)或单向
单纯水平性眼震,不伴有旋转	不常有	可能有
单纯垂直性或旋转性眼震	无 <sup>b</sup>	可能有
注视	抑制眼震	无抑制
耳鸣和(或)耳聋	常有	常没有
中枢神经系统异常	无	很常见(如复视、呃逆、脑神经病变、构音障碍)
常见原因	BPPV、感染(迷路炎)、前庭神经炎、血管性、脱髓鞘、肿瘤 梅尼埃病、迷路缺血、外伤、中毒	

<sup>a</sup>. 梅尼埃病的眼震快相是可变的;<sup>b</sup>. 同时有垂直和旋转性的眼震提示是 BPPV

专家发现,最有效的床边检查是甩头试验,通过小幅度(约 20°)快速旋转头部来评估受试者眼前庭反射,首先是两侧眼球处于第一眼位,然后要求受试者注视测试者的脸部,将受试者头部向左、向右甩动。如果眼前庭反射消失,在旋转结束时看到眼球跟踪和扫视运动,这个试验可用于检测单侧(前庭眼球反射缺失但头部转向患侧)和双侧前庭功能减退。

所有发作性头晕的患者,尤其是由于体位改变诱发头晕的患者,都应进行 Dix-Hallpike 诱发试验。首先让受试者处于坐位,头部向一侧偏转 45°,测试者持住患者的后脑勺,轻轻放低受试者头部到俯卧位,使头部向后旋转 20°,然后观察眼震;30 秒后把受试者扶到坐立位,1 分钟之后使头部向另一侧偏转重复上述动作。使用 Frenzel 眼镜(可自我照明的凸透镜,可消除患者自身的视力,但检查者可看到患者被极度放大的眼睛)可以提高该试验的敏感性。如果在俯卧位引出短暂的向上或旋转性眼震,可以很明确的诊断后半规管 BPPV,可使用复位治疗,无须进一步检查。

动态视敏度检查是一个功能性试验,可用来评估前庭功能。视敏度的检测可在头部静止、头部向后或向前旋转(1~2Hz 频率)时进行,当头部运动时,在近视力卡片或 Snellen 量表上视敏度下降超过

一行者即为异常。

辅助检查的选择应根据病史和体格检查而定。无论何时怀疑是前庭功能障碍的患者,都应该进行听力测定。单侧感音性耳聋支持周围性疾病的诊断(如前庭神经鞘瘤),梅尼埃病是以低频听力丧失为主。视频眼震电图包括描记自发性眼震(如果存在),跟踪,扫视;评估两个后半规管对冷热水试验的反应及比较位置性眼震。不明原因的单侧听力丧失的患者,或前庭功能减退的患者都应该进行内听半规管的磁共振检查,包括使用钆增强扫描,以排除听神经鞘瘤。

## 治疗 头晕

前庭症状的治疗应该在明确诊断的指导下进行。仅仅使用前庭抑制剂治疗头晕往往是无效的,甚至可能导致症状加重。下面将讨论最常见的前庭障碍的诊断及其针对性的治疗方法。

### 急性持续性眩晕

急性的单侧前庭病变导致持续性的眩晕、恶心、呕吐、振动幻视及平衡障碍。这些症状是由于双侧迷路或者与中枢连接的传入冲动突发不对称,模拟

持续性的头部旋转运动所导致的。这与 BPPV 不同,当头部不活动时眩晕仍然存在。

当患者表现急性前庭综合征时,最重要的是判断病变是位于中枢还是周围,前者如小脑或脑干的梗死或出血,可能危及性命,而后者可能是前庭神经或迷路的病变。必须特别注意是否有任何提示中枢神经系统功能障碍的症状或体征(复视、乏力、麻木、构音障碍等)。如果存在自发性眼球震颤,其类型也有助于诊断(表 11-1)。如果甩头试验结果是阴性的,那么急性周围性前庭损害的可能就微乎其微。但无论如何,中枢病变并不能仅仅基于症状和查体就完全排除;因此,对于存在血管危险因素老年患者,一旦出现急性前庭综合征,即使没有特定的中枢性损害的表现,也应该评估是否存在卒中的可能性。

大多数前庭神经炎的患者可以自行恢复,在症状刚开始的 3 天内使用糖皮质激素可以增强康复效果。而除非存在证据显示病变为耳带状疱疹(Ramsay Hunt 综合征),否则抗病毒药物并没有被证实具有疗效。前庭抑制药物可能减轻急性症状,但在一开始的几天应该避免使用,因为它们可能妨碍中枢神经系统功能的代偿和恢复。应该鼓励患者尽快恢复日常水平的活动,专业指导下的前庭康复治疗可以加速疾病的恢复。

### 良性阵发性位置性眩晕(BPPV)

BPPV 是反复发作眩晕的一种常见病因。发作持续的时间较短(在 1 分钟以内,典型的在 15~20 秒),当头部相对于重力方向的位置发生改变(如躺下,在床上翻身,从仰卧位起身、抬头向上看)时,总是能引起眩晕发作。这是由于自由浮动的耳石(碳酸钙结晶)从椭圆囊斑脱出,掉入某一半规管中(通常是后半规管)所导致的。当头部位置改变时,重力使得耳石在半规管内运动,引起眩晕和眼球震颤。后半规管的 BPPV,眼球震颤旋转朝上(眼球的上极朝向患耳侧)。少见的是耳石进入水平半规管,当患者以任一侧耳朝下的姿势躺下时,引发水平眼震。累及前半规管的则非常少见。BPPV 的治疗是利用重力将耳石从半规管内移除并重新安放位置。对于后半规管 BPPV,Epley 法是最常用的复位方法。对于反复的难治的 BPPV 病例,可以教授患者这种复位手法的变体,使其能在家中独立完成操作。

### 前庭性偏头痛

偏头痛患者常发生前庭症状,有时是作为头痛的先兆但常独立于头痛发生。眩晕持续的时间可能从几分钟到几小时不等,一些患者也出现更长时间

的不平衡感(持续几天到几周)。前庭性偏头痛的患者常对运动及视觉运动(如看电影)过于敏感。尽管尚缺乏对照研究的数据,但前庭性偏头痛也通常使用偏头痛预防性药物来治疗,而镇吐药物对减轻眩晕发作时的症状可能有效。

### 梅尼埃病

梅尼埃病的发作可以出现眩晕、听力丧失及患耳的疼痛、压迫和闷胀感。听力丧失和其他听觉症状是鉴别梅尼埃病与其他周围性前庭疾病的关键特征。在眩晕发作时进行听力测定可见特征性的不对称低频听力丧失。听力通常在发作间期能够得到改善,但最终可能仍然导致永久的听力丧失。梅尼埃病被认为是由内耳中过多的内淋巴导致的,即“内淋巴积水”。对于怀疑可能是梅尼埃病的患者,应该请耳鼻喉科医生进行进一步的评估。基本治疗应使用利尿药及限制钠的摄入。如果发作持续,中耳注射庆大霉素可以作为典型的二线治疗方法。很少需要进行前庭神经切除、迷路切除这类损毁性的治疗。

### 前庭神经鞘瘤

前庭神经鞘瘤(有时也被不规范地称作听神经瘤)及其他位于桥小脑脚的肿瘤可以导致缓慢进展的单侧感觉神经性听力丧失与前庭功能障碍。这些患者通常并没有眩晕的症状,因为逐渐进展的前庭病变能被中枢代偿。在出现能被注意到的听力丧失之前往往不能诊断。查体进行 Halmagyi-Curthoys 甩头试验,头部转向患侧时,可见反应缺失。任何有无法解释的不对称性前庭功能障碍(如并没有前庭神经炎的病史)或者不对称性感神经性听力丧失(被听力测试记录下)的患者,都应该进行使用钆增强的内耳道 MRI 检查,以排除神经鞘瘤。

### 双侧前庭功能障碍

双侧前庭功能障碍的患者同样通常没有眩晕症状,这是因为前庭功能是双侧同时受损,因此并没有双侧不对称的前庭神经传入。其症状包括平衡障碍,特别是暗处的平衡障碍,因为在光线微弱的暗处,前庭神经传入对维持平衡最为重要。症状还包括头部活动(如行走、乘车)时出现的振动幻视。双侧的前庭功能障碍可能为:①特发性和进展性;②神经退行性病变的一部分;③医源性,由药物耳毒性导致(最常见是庆大霉素及其他氨基糖苷类抗生素)。其他原因包括双侧前庭神经鞘瘤(2 型多发性神经纤维瘤)、自身免疫疾病、脑膜感染或肿瘤及其他中毒性疾病。同样也发生于多发性周围神经病的患者;这些患者前庭与本体感觉均受损,可能导致平衡

障碍。最后,像前庭神经炎、梅尼埃病这类单侧病变也可能累及双耳,从而表现为双侧前庭病变。

查体可以发现因头部活动时失去了稳定视觉导致的动态视敏度下降(见本章节前面部分)、甩头试验时两个方向的异常反应及 Romberg 征阳性。实验室检查可见患者对前庭冷热试验的反应减低。双侧前庭功能障碍的患者应该接受前庭康复治疗。不应该使用会加重平衡障碍的前庭抑制药物。神经科医生的评估十分重要,这不仅仅是为了明确诊断,更是为了考虑到其他相关的可能有助于明确病因的神经系统异常。

### 心因性头晕

心理因素在慢性头晕中起重要的作用。首先,头晕可能是精神疾病状态(如重度抑郁、焦虑、惊恐)的一种躯体表现。其次,患者可能由于独立的前庭功能障碍而导致焦虑与自主神经症状的后果或是共患病。有许多术语形容这类情形:体位恐惧性眩晕、心理生理性眩晕、慢性主观性头晕。这些患者具有慢性(几个月或更长)的头晕感与不平衡感——这表现为对自体运动与视觉运动的敏感性增加。另外还有一种特有的当经过像超市这类复杂视觉环境时的症状加重(视觉眩晕)。尽管可能有急性前庭功能障碍(如前庭神经炎)的病史,但如果神经耳科学检查和前庭测试正常或是显示前庭功能代偿的表现,这表明正在发生的主观性头晕不能用原发的前庭障碍解释。焦虑症在患有慢性头晕的患者中十分普遍,并且占了不少比率。因此,使用抗焦虑药物(选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,SSRIs)与认知/行为疗法可能有所帮助。前庭康复治疗有时也同样有效。前庭抑制药物一般来说应该避免使用。当患者说“我的头晕太严重了,我都不敢离开自己家”(广场恐惧症)时,这种情形就应该被怀疑到。眩晕的常规治疗包括前庭抑制药物及前庭康复治疗。

## 治疗 眩晕

表 11-2 提供了抑制眩晕的常用药物一览表。正如标注的那样,这些药物应该专用于活动性眩晕的短期控制,如在急性前庭神经炎刚开始发病的几天内,或是梅尼埃病的急性发作。它们对于慢性头晕的作用微乎其微,正如前文所述,它们可能会阻碍中枢代偿。但有一个例外:苯二氮䓬类药物可以减轻心因性头晕及与之相关的焦虑,虽然对于这一类

患者,服用选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)通常是更好的选择。

前庭康复治疗能够促进前庭受损代偿的中枢适应过程,也可以帮助患者习惯于对运动的过于敏感及身心性头晕的其他症状。常用的方法是使用一系列分不同级别的康复锻炼,它们可以逐步地训练视觉稳定与身体平衡。

表 11-2 眩晕的治疗

药剂 <sup>a</sup>	剂量 <sup>b</sup>
抗组胺药	
美克洛嗪	25~50mg,每日 3 次
茶苯海明	50mg,每日 1~2 次
异丙嗪	25mg,每日 2~3 次(也可直肠给药或肌肉注射)
苯二氮䓬类药物	
地西洋	2.5mg,每日 1~3 次
氯硝西洋	0.25mg,每日 1~3 次
抗胆碱能药物	
东莨菪碱(经皮贴剂) <sup>c</sup>	
物理治疗 <sup>d</sup>	
耳石复位	
前庭康复治疗	
其他	
利尿药 和(或)低钠每日 1g 膳食 <sup>e</sup>	
抗偏头痛药物 <sup>f</sup>	
甲泼尼龙 <sup>g</sup>	每日 100mg,第 1~3 日 每日 80mg,第 4~6 日 每日 60mg,第 7~9 日 每日 40mg,第 10~12 日 每日 20mg,第 13~15 日 每日 10mg,第 16~18 日、20 日、22 日
SSRIs <sup>h</sup>	

<sup>a</sup> 表中所列药物均得到 FDA 批准,但大多数未被批准用于眩晕治疗;<sup>b</sup> 除非另作说明,通常为成人口服起始剂量,可以逐渐增加到更高的维持剂量;<sup>c</sup> 仅用于晕动症;<sup>d</sup> 用于 BPPV;<sup>e</sup> 用于梅尼埃病;<sup>f</sup> 用于前庭性偏头痛;<sup>g</sup> 用于急性前庭神经炎(起病 3 天内开始);<sup>h</sup> 用于身心性眩晕

(李红红 黄 渤 译 闫振文 校)

## 第 12 章

### Chapter 12

# 无力和瘫痪

Michael J. Aminoff

正常的运动功能是由大脑皮质、基底节、小脑和脊髓协同作用的整合的肌肉运动。运动系统功能下降导致肌无力或瘫痪会在本章节、共济失调(参见第 31 章)或异常运动(参见第 30 章)进行讨论。肌无力的发病方式、流行病学及伴随症状帮助解释其原因。

肌无力是由一组或多组肌肉影响导致的力量减弱。由于疼痛或关节僵硬所致的疲劳感增加或功能减退常困扰肌无力的患者。疲劳感增加是指对于同一年龄、性别及体重的人能正常完成的活动,肌无力的患者却很难完成。有时需要竭尽全力而导致的时间延长,这种运动迟缓可能会被误认为肌无力。严重的本体感觉缺失也可能导致肌无力,因为缺乏对运动的方向及力量的信息反馈。最后,失用,是指丧失规划或完成一个与运动和感觉障碍无显著相关的技能或学习,有时被误认为肌无力。

瘫痪指严重无力,肌肉完全不能收缩,麻痹或轻瘫则指轻度或中度的无力。前缀“偏(hemi-)”意思是躯体的一半(偏侧)，“截(para-)”指代双腿，“四肢(quadri-)”指代四肢。后缀“瘫(-plegia)”意思是严重无力或瘫痪。

肌无力的分布有助于提示潜在受损部位。上运动神经元所致肌无力常发生上肢的伸肌和外展肌群与下肢的屈肌;下运动神经元性肌无力不具有这种选择性,而取决于累及的层面,包括前角细胞、神经根、神经丛或外周神经——即只有受累神经支配的肌肉发生肌无力。肌病性肌无力通常近端肌群受累严重,而神经肌肉接头病变引起的肌无力不具有特异性的肌肉受累模式。肌无力常伴随其他具有定位责任病灶的神经系统异常,包括肌张力、肌容量、肌牵张反射与皮肤反射的改变(表 12-1)。

表 12-1 上、下运动神经元性与肌源性肌无力的鉴别

体征	上运动神经元	下运动神经元	肌源性
肌萎缩	无	严重	轻度
肌束震颤	无	常见	无
肌张力	增高/痉挛性	降低/迟缓性	正常/降低
肌无力的分布	锥体束/区域性	远端/阶段性	近端
腱反射	亢进	低下/无	正常/低下
Babinski 征	有	无	无

肌张力是指肌肉对被动牵张活动的抵抗程度。中枢神经系统异常所致肌肉无力,通常伴随肌张力升高,谓之痉挛,与上运动神经元病变有关。肌痉挛是速度依赖性的,当达到最强时会突然减轻(折刀现象),主要影响抗重力肌群(如上肢的屈肌和下肢的伸肌)。痉挛不同于张力亢进(hypertonia)的其他两种形式:强直(rigidity)和张力违拗(paratonia)。肌

强直是指全关节活动范围中均持续存在的肌张力升高(铅管样或塑性僵硬),伸肌与屈肌均受累;有时肌强直则因对侧肢体的自主活动而表现为齿轮样张力升高(强化)。肌强直发生于在某些锥体外系疾病,比如帕金森病。张力违拗亦是指全关节活动范围出现的肌张力升高,伸肌与屈肌受累均等,但张力变化不规则,似乎与放松程度相关,常出现于前额叶病

变。伴有肌张力降低或正常的肌无力发生于运动单位疾病。运动单位由一个下运动神经元和其支配的所有肌纤维组成。

上运动神经元损伤患者的肌容量通常不受影响,尽管最终可能发生轻度失用性肌萎缩。相反,下运动神经元所致肌无力常发生明显的肌萎缩,这也见于晚期肌肉病患者。

尽管急性损伤后可能立即出现一段时间的反射减弱或消失,但是上运动神经元损伤的肌肉牵张(肌腱)反射通常增强,通常(但不是必然的)伴随皮肤反射异常(比如腹壁反射;第 1 章),特别是跖反射阳性(Babinski 征)。下运动神经元损伤患者的肌肉牵张反射受到抑制,由于特异性反射弧直接受累。肌病性肌无力一般保留牵张反射,但终末期有时是减弱。对于神经肌肉接头疾病,牵张反射强度可能受到受累肌群自主活动的影响,即活动可能增强 Lambert-Eaton 肌无力综合征的受到抑制的反射,相反,却可以减弱重症肌无力的原本正常的反射。

尽管远端肌无力很有可能是神经源性的,对称性近端肌无力很可能是肌源性,但是临床上有时候难以鉴别神经源性(下运动神经元)肌无力与肌病性肌无力。肌束颤动(可见的或可触摸到的运动单位自发放电所致的肌肉颤动)和早期发生肌萎缩常提示神经源性肌无力。

## 肌无力

### 上运动神经元肌无力

此型肌无力由于位于大脑皮质、皮质下白质、内囊、脑干或脊髓部位的上运动神经元及其轴突受损所致(图 12-1),这些损伤通过降低下运动神经元活化而引起肌无力。一般情况下,远端肌群受累程度要重于近端肌群,轴向运动仍保留,除非损伤严重或者双侧损伤。皮质延髓束受累时,通常仅出现下部面肌无力(周围性面瘫)和舌肌无力(舌瘫);眼外肌、上部面肌、咽肌和咀嚼肌几乎总是保留。双侧皮质延髓束受损,常出现假性延髓麻痹:构音障碍、吞咽困难、发声困难、强哭强笑和下颌反射亢进。痉挛伴随上运动神经元肌无力,但在急性期可能不出现。上运动神经元损伤亦可能影响执行快速重复运动,缓慢而粗大,但仍保留正常的节律,指鼻试验与跟膝胫试验仍可充分完成,但动作缓慢。

### 下运动神经元肌无力

此型肌无力是由于位于脑干运动核团和脊髓前角运动核团及其发出至肌肉的轴突受累所致(图 12-2)。

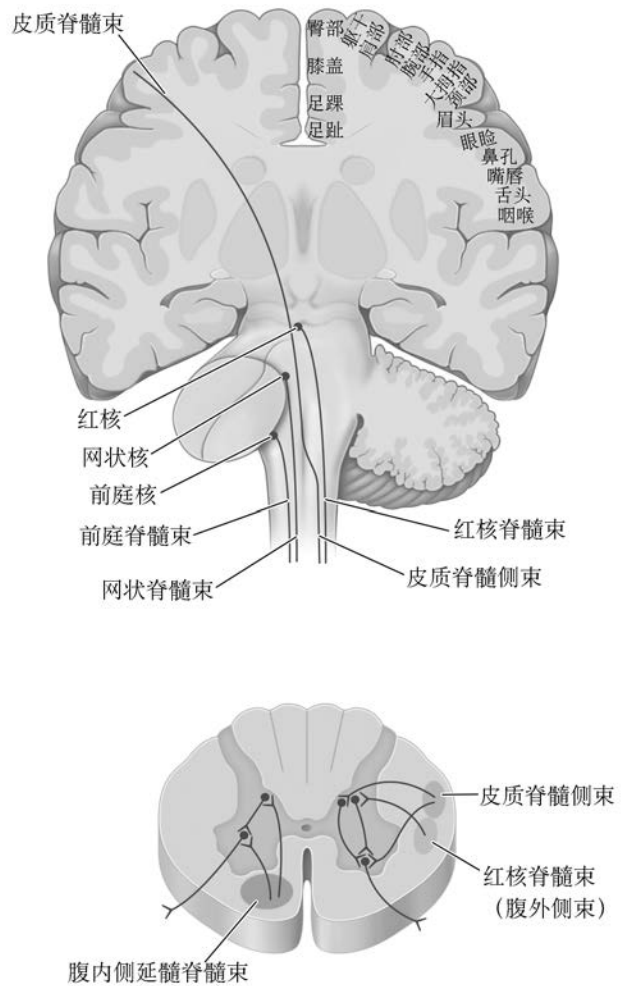


图 12-1 上运动神经元通路——皮质脊髓束和延髓脊髓束

上运动神经元胞体位于主要运动皮质第 V 层(中央前回或 Brodmann 4 区)、前运动皮质和辅助运动皮质(6 区)。如图右侧所示,位于主要运动皮质的上运动神经元表现为躯体特异性的构成

上运动神经元或锥体束的轴突下行传导,依次通过皮质下白质、内囊后肢、中脑大脑脚、脑桥基底部和延髓椎体。在颈髓延髓交界,锥体束大部分交叉至脊髓侧索形成皮质脊髓侧束,但 10%~30% 锥体束不交叉走行于同侧脊髓前索形成皮质脊髓前束。锥体神经元与下运动神经元通过直接的单突触联系,非常密集地支配手部肌群的下运动神经元,参与执行习得的精细运动。皮质延髓神经炎类似于皮质脊髓神经元,其支配脑干运动核团

延髓的上运动神经元不属于锥体系统,其影响力量与张力。下行的延髓腹内侧核通路起源于中脑顶盖(顶盖脊髓束)、前庭神经核(前庭脊髓束)和网状结构(网状延髓束),这些通路影响轴向和近端肌群,参与姿势维持与躯干和肢体的整合运动。下行的延髓腹外侧核通路,主要起源于红核(红核脊髓束),协同远端肢体肌群运动。延髓系统有时被称作锥体外系上运动神经元系统。本书所有图中,神经胞体和轴突末梢分别以圆圈和叉号表示

$\alpha$  运动神经元丢失及其与肌肉的轴突破坏,导致肌纤维数量减少,从而出现肌无力。 $\gamma$  运动神经元丢失不会导致肌无力,但降低肌梭紧张程度,进而降低肌张力和减弱检查诱发的牵张反射。牵张反射消失表明肌梭传出纤维受累。

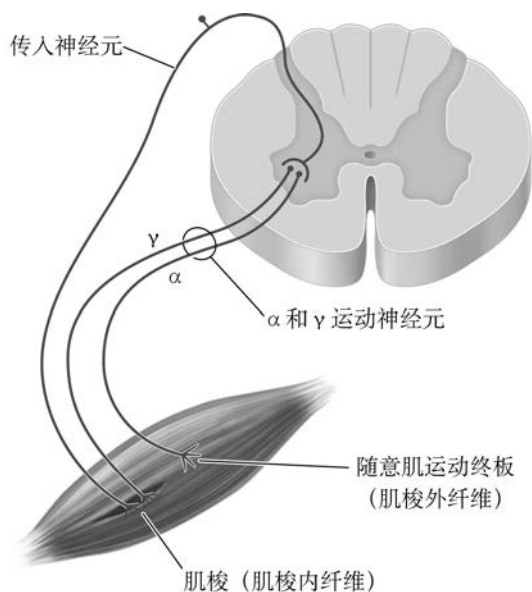


图 12-2 下运动神经元分为  $\alpha$  型和  $\gamma$  型

$\alpha$  运动神经元胞体较大,数量多,支配运动单位肌梭外的肌纤维。 $\alpha$  运动神经元减少或其轴突损伤导致下运动神经元肌无力。 $\gamma$  运动神经元胞体小,数量少,支配肌梭的梭内肌纤维,维持正常的肌张力和牵张反射

$\alpha$  运动神经元直接接收来自于皮质运动神经元及肌梭传出神经元的兴奋输入信号。 $\alpha$  和  $\gamma$  运动神经元也接收来自于其他下行传导的上运动神经元通路、区域感觉输入和中间神经元的兴奋输入信号。 $\alpha$  运动神经元接收抑制性中间神经元-闰绍细胞的信号,而且其他中间神经元间接抑制  $\alpha$  和  $\gamma$  运动神经元

肌腱反射需要所有图示中的结构。轻巧肌腱牵张肌梭(被  $\gamma$  运动神经元强直性激活),激活一级肌梭传出神经元,进而刺激脊髓前角运动神经元,产生快速肌肉收缩,便是所熟知的肌腱反射

运动单位,尤其是前角运动细胞病变时,可能会自发放电,产生临床上可见或者可触摸的肌束颤动,或者被肌电图记录到。当运动神经元或其轴突变性时,去神经支配的肌纤维亦可能自发放电。但是单肌纤维放电,或称纤颤电位,临床上不能看见或者触摸到,却可以被肌电图记录到。当出现下运动神经

元性肌无力时,运动单位募集延迟或减少,其运动单元的募集少于正常放电频率。与上运动神经元肌无力相反,后者表现为已知频率时激活的运动单位数正常,但用最大频率时,其激活的运动单位数减少。

### 肌病性肌无力

肌纤维与神经肌肉接头病变均可导致肌病性肌无力,但后者病变肌无力程度与分布是变化的,受到病变肌肉收缩前活动的影响。在一条肌纤维内,如果神经末梢在突触前膜释放正常数量的乙酰胆碱微粒,并且有足够数量的突触后膜乙酰胆碱受体开放,运动终板达到阈值,因此产生通过肌纤维膜扩散至横管系统的动作电位。此种电兴奋可激活细胞而使肌纤维产生能量依赖性收缩(兴奋收缩耦联)。

运动单位激活的肌纤维数量减少或者收缩力降低时,便导致肌病性肌无力。

当患肌营养不良、炎症疾病或与肌纤维坏死有关的肌病时,许多运动单位产生的肌纤维数量是降低的。肌电图上显示,每一运动单元动作电位幅度降低,则运动单元的募集必须比平时更快才能产生运动所需的力量。某些肌病通过肌纤维收缩功能减弱或相对选择性的 II 型(快型)肌纤维受累导致肌无力,此类肌病可能不影响单个运动单位的动作电位,可通过电活动和肌肉收缩强度的差异而被肌电图检测出来。

神经肌肉接头病如重症肌无力通过类似的方式导致肌无力,但是参与运动的肌纤维数量的减少是功能性的(由于激活肌纤维的功能障碍)而不是肌纤维丢失。不同时间内被激活的肌纤维数量是变化不同的,取决于剩余神经肌肉接头功能状态。因此,病态疲劳肌无力提示重症肌无力或其他神经肌肉接头疾病。

### 偏瘫

偏瘫主要是由颈髓中段以上的上运动神经元损伤引起,大部分病灶在枕骨大孔以上。神经系统缺失症状的临床表现有助于对病灶进行定位。言语障碍、皮质感觉障碍、认知功能损害、视空间整合能力受损、失用或癫痫都提示皮质损害。同侧偏盲提示皮质或皮质下大脑半球受损。面部、上肢及下肢单纯运动性功能损害常提示内囊后肢、大脑脚或脑桥上部的病灶。脑干的损伤可产生交叉性瘫痪,导致同侧脑神经麻痹和对侧肢体偏瘫(参见第 27 章)。不伴有脑神经症状或者面肌麻痹者多提示病变部位在高颈髓段,特别是同时伴有同侧本体感觉缺失和对侧痛温觉障碍者(Brown-Séquard 综合

征)。

### 急性或发作性偏瘫

常见于出血或缺血性卒中,也可能跟脑部肿瘤或者损伤导致的出血有关;其他原因还包括局部结构性受损或者炎症过程如多发性硬化、脑脓肿和结节病等。建议首先进行脑 CT 及实验室检查,如果脑 CT 未见明显异常,临床表现也不支持缺血性卒中,需要进一步行脑和颈髓 MRI 检查。

### 亚急性偏瘫

指数天或数周逐渐进展而来的偏侧功能缺损,鉴别诊断需要考虑的疾病范围更广。常见原因包括硬膜下血肿,特别是老年人或长期使用抗凝药物的患者,部分病人不伴有头部外伤史。可能的感染包括脑脓肿、真菌性肉芽肿或脑膜炎及寄生虫感染。原发性或转移性脑肿瘤引起的偏瘫一般数天或数周起病。AIDS 引起的毒性反应或原发性中枢神经系统淋巴瘤可以导致亚急性偏瘫。其他原因还包括非感染性炎症反应如多发性硬化,少见的病因如结节病也需考虑。若脑 MRI 正常并且无局部皮质或大脑半球功能缺损的症状,需进一步行颈髓 MRI 检查。

### 慢性偏瘫

指数月之内进展的功能缺损。常见原因包括肿瘤、血管畸形、慢性硬膜下血肿及退行性疾病。如果脑 MRI 未见明显异常,需要考虑枕骨大孔或者高颈段病变。

### 截瘫

常见于上胸段及以上的髓内病变,其他部位如损伤上运动神经元(特别是颅内矢状窦旁病灶)和下运动神经元[前角细胞受损、脊髓下段神经根受损引起的马尾综合征(参见第 25 章)及周围神经病]的病灶也可导致截瘫。

由于肢体迟缓性瘫痪,脊髓损伤导致的急性截瘫在早期不容易诊断。受损平面以下的感觉缺失、分离性感觉障碍及下肢反射增高、上肢反射正常提示病灶位于髓内病变。脊髓影像学检查至关重要(图 12-3)。压迫性病灶(特别是硬膜外肿瘤、脓肿、血肿,椎间盘脱垂及恶性病变或感染累及椎体),脊髓缺血性梗死,动静脉漏或其他血管畸形及横贯性脊髓炎也可导致截瘫。

大脑半球损害导致的急性截瘫包括大脑前动脉

缺血、上矢状窦或皮质静脉血栓及急性脑积水。如果有上运动神经元损害体征伴意识水平下降、癫痫或者其他半球症状,应该行脑 MRI 检查。

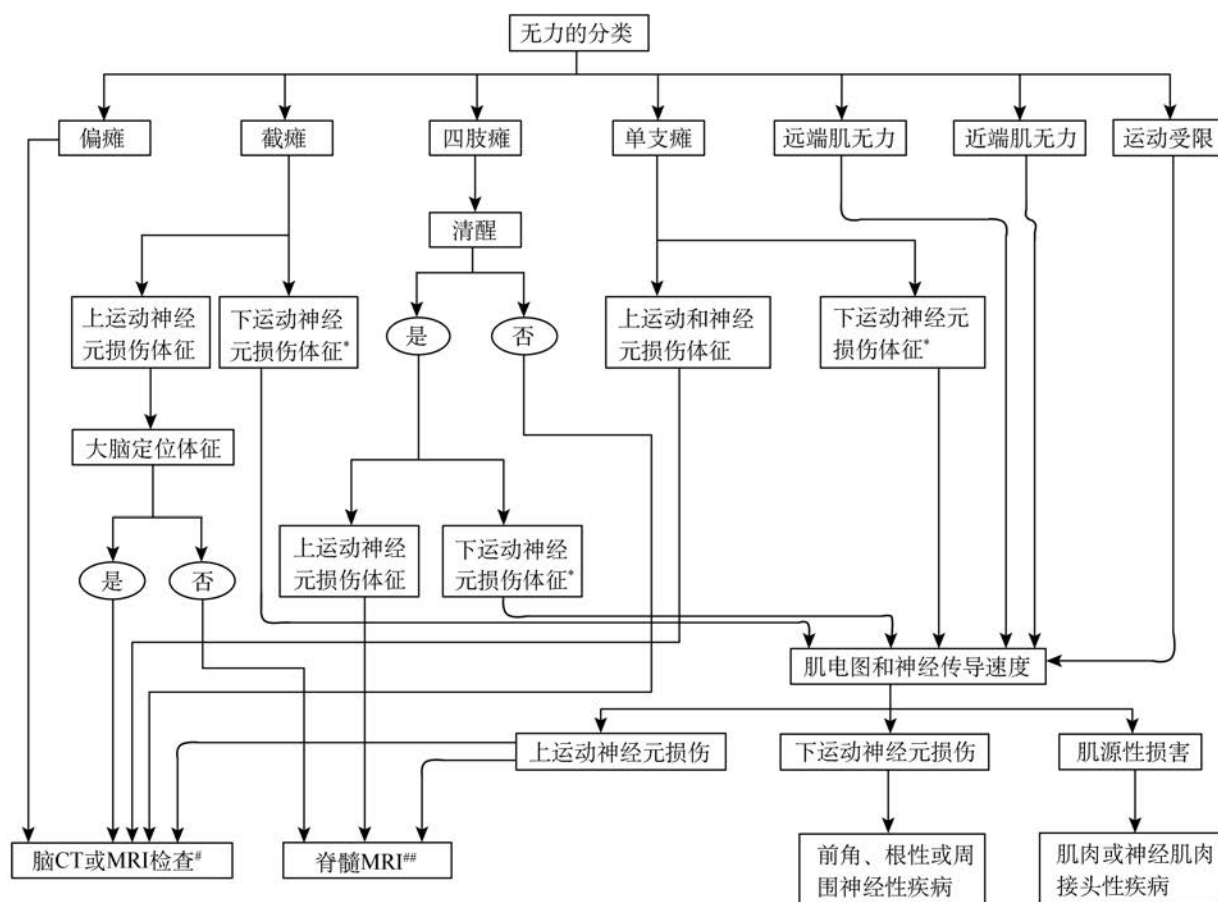
马尾综合征也是导致截瘫的原因之一。如下背部外伤引起的中线椎间盘突出或者髓内肿瘤,尽管括约肌功能受损,但膝反射及大腿前外侧感觉保留。罕见情况下,迅速累及前角细胞的病变(如脊髓灰质炎病毒、西尼罗河病毒感染)。周围神经病(如吉兰-巴雷综合征,参见第 46 章)或肌病(参见第 48 章)也可导致截瘫。在此情况下,电生理检查有助于诊断及指导下一步检查。

上运动神经元损害导致的亚急性或慢性截瘫常伴有痉挛。当患者表现为下肢感觉受损伴括约肌功能障碍时,需考虑慢性脊髓损伤(参见第 35 章)。如果脊髓 MRI 正常,需进一步行脑 MRI 检查。矢状窦旁脑膜瘤或者慢性脑积水者多同时有大脑半球症状及慢性截瘫,需行脑 MRI 检查。少数情况下,截瘫伴有下运动神经元损害表现和肌源性损害病因但无痉挛表现时,定位需依靠肌电图和神经传导速度检查。

### 四肢瘫或全身肌力下降

全身肌力下降可由中枢神经系统损害或运动神经元损害引起。尽管这两个名词常被相互替代使用,但怀疑上运动神经元损害时我们常使用四肢瘫,而全身性肌力下降常用于描述运动单位受损。中枢神经系统损害导致的肌力下降常伴有意识水平下降和认知功能损害、痉挛和牵张反射、感觉障碍。很多神经源性或肌源性损害导致全身肌力下降者意识水平正常、肌张力低下、腱反射减退。主要原因见表 12-2。当患者主诉全身乏力但缺乏客观肌力受损者需考虑慢性疲劳综合征(参见第 52 章)。

■ 急性四肢瘫:急性损伤导致的上运动神经元(如缺氧、低血压、脑干或颈髓缺血、外伤、系统性代谢异常)或肌肉功能受损(电解质紊乱、某些先天性肌肉代谢障碍性疾病、中毒、周期性瘫痪)引起的四肢瘫常在数分钟内进展到高峰。数小时到数周起病的,除外以上病因,还包括下运动神经元损害。吉兰-巴雷综合征(参见第 46 章)是最常见导致下运动神经元损害的疾病,常在数天到 4 周之内逐渐进展。发病 2~3 周出现脑脊液蛋白升高可以帮助诊断。



\*或者肌源性症状；# 如果没有检测到异常，考虑进一步行脊髓MRI检查；## 如果没有检测到异常，考虑脊髓摄影或者脑MRI

图 12-3 对有无力症状患者的初始诊断流程

表 12-2 发作性全身无力

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 电解质紊乱,如低钾血症、高钾血症、高钙血症、高钠血症、低钠血症、低磷血症、高镁血症</li> <li>2. 肌源性损害             <ul style="list-style-type: none"> <li>离子通道病(周期性麻痹)</li> <li>肌肉的代谢性疾病(糖类或者脂肪酸利用障碍,线粒体功能紊乱)</li> </ul> </li> <li>3. 神经肌肉接头疾病             <ul style="list-style-type: none"> <li>重症肌无力</li> <li>Lambert-Eaton 综合征</li> </ul> </li> <li>4. 中枢神经系统异常             <ul style="list-style-type: none"> <li>脑干短暂性脑缺血发作</li> <li>短暂性全脑缺血</li> <li>多发性硬化</li> </ul> </li> </ol>
---



针对急性四肢瘫患者,建议先行脑 CT 扫描。如果有上运动神经元损害的症状,但是患者意识清醒,建议先行颈髓 MRI 检查。如果无力以下运动神经元体征或肌源性体征为主,或暂时病因不明,建议先完善血液学检查特别是肌酶及电解质水平,肌电图及神经传导速度测定也可帮助定位。

■ 亚急性或慢性四肢瘫:对于进展数周、数月或数年的上运动神经元损伤导致的四肢瘫,需要依靠临床症状和体征区分大脑半球、脑干和颈髓损伤。脑及脊髓 MRI 检查有助于明确病因。肌电图和神经传导速度测定可以帮助区别下运动神经元疾病(常表现为远端肌无力)和肌病,后者常是以近端损害为主。

### 单肢瘫

单肢瘫通常由于下运动神经元损害引起,伴有或不伴有感觉缺失。上运动神经元损害导致的单肢瘫有时表现为单个肢体远端和非抗重力肌受损。肌源性损害很少仅累及一个肢体。

■ 急性单肢瘫:如果无力主要累及肢体远端非抗重力肌且不伴有感觉障碍或疼痛,局部皮质缺血可能性大(参见第 27 章),鉴别诊断参考急性偏瘫。神经根性、丛性或者周围神经损害导致的单肢瘫多表现为急性下运动神经源性损害、感觉障碍和疼痛。如果怀疑肢体无力是由于下运动神经元损伤引起,或者对肢体无力的定位存在疑问,可以通过肌电图及神经传导速度检测来帮助诊断。

■ 亚急性慢性单肢瘫:无力和萎缩在数周或数月之内逐渐进展。如果伴有感觉缺失,考虑周围神经损害(周围神经、神经根、神经丛)。若不伴有感觉障碍,需考虑前角疾病。在这几种情况下,电生理检查都是很有帮助的。如果无力是由于上运动神经元损害引起,需考虑皮质病变(中央前回)或者传导束性损害。需进一步行影像学检查。

### 远端肢体无力

累及两个以上肢体的远端无力需考虑周围神经疾病。急性中毒性多发性神经病或马尾综合征可导致急性远端肢体无力。周围神经疾病(参见第 45 章)引起的远端对称性无力常在数周、数月或数年进展,同时伴有麻木表现。前角疾病导致的远端无力常是非对称性的,且不伴有麻木表现(参见第 32 章)。少数情况下,肌病表现为肢体远端无力(参见第 48 章)。电生理检查可以帮助定位。

### 近端肌无力

肌病常表现为对称性的肩带肌或骨盆带肌无力(参见第 48 章)。神经肌肉接头疾病(如重症肌无力(参见第 47 章)可表现为对称性近端肌无力伴有眼睑下垂、复视或者延髓麻痹,症状呈波动性。极少数情况下,重症肌无力的临床表现与周期性瘫痪相似,但是症状很少回复到基线水平。前角细胞疾病中,近端无力常是非对称性的,家族性前角细胞损害型疾病可以表现为对称性近端肌无力。罕见麻木的临床表现。建议行血清肌酐及电生理检查。

### 局限性无力

无力不符合上述任何一种情况,仅局限在某些肌肉如眼外肌、面肌、延髓肌、呼吸机。如果单侧损害为主,局限性的无力常归因于下运动神经元或者周围神经疾病,如面神经麻痹或孤立上斜肌瘫痪。肢体无力常归因于马尾神经综合征或其遗留的神经损伤。相对对称的眼外肌麻痹或延髓麻痹多见于肌病(参见第 48 章)或神经肌肉接头疾病(参见第 47 章)。双侧面神经麻痹伴有反射消失提示吉兰-巴雷利综合征(参见第 46 章)。相对对称、逐渐进展的无力提示神经肌肉接头疾病。少数情况下,无力仅限于呼吸肌,多由运动神经元、重症肌无力、多发肌炎或皮肌炎(参见第 49 章)引起。

(易 欣 容小明 译 闫振文 校)

## 第 13 章

### Chapter 13

# 步态异常与平衡障碍

Lewis Sudarsky

## 患病率、发病率、死亡率

步态异常与平衡障碍常见于中老年人,并增加了他们跌倒、受伤的风险。在超过 65 岁的老年人中,有 15%可观察到步态异常的表现。80 岁以上老年人有 1/4 需要借助机械辅助器来行走。85 岁及以上的老年人,步态异常的患病率可达 40%。在流行病学研究中,步态异常一直作为跌倒与损伤的一个主要危险因素。

很多老年人称其有平衡障碍、有过跌倒的经历或害怕跌倒。前瞻性研究表明,在 65 岁以上人群中,每年有 30%会跌倒;而这一比例在年老体弱者及养老院的患者中会更高。在 75 岁以上老年人中,每年有 8%会遭受与跌倒相关的严重损伤。髋关节骨折常需要入院治疗及疗养院治疗。除了身患残疾的病人,有另外一部分人的自主行动功能受到焦虑情绪及害怕跌倒的限制。由于害怕跌倒,近 1/5 的老年人会主动限制活动。行走受限降低了患者的生活质量,并提高了发病率与死亡率。

## 解剖与生理

双足直立步态有赖于姿势调控与行动的成功整合。这些功能区域在中枢神经系统中广泛分布。双足行走的生物力学很复杂,任何级别的神经功能缺损均可导致行走功能受累。位于脑干、小脑、前脑的指挥控制中心,调节脊髓模式发生器以促进迈步动作。脊髓横断后,在四足动物中可引出“虚拟运动”这一运动形式,而在灵长类动物中这一能力是受限制的。灵长类动物迈步运动的发生与位于脑桥被盖部、中脑和丘脑下区的运动中心有关,并通过网状结构与脊髓腹内侧的下行传导束来实现协调运动。大脑则提供了运动目标,参与回避障碍,并根据环境与地形调整运动程序。

姿势调控通过步态运动,能维持支撑面上的重心平衡。无意识的姿势调节保持了站立平衡:腿部肌肉的长潜伏期反应在扰动后开始的 110 毫秒是可被测量的。重心前移推进了迈步运动,如在稳定范围内不能维持重心则会导致跌倒。动力学平衡的解剖基础仍未十分明确,但目前已知的前庭神经核与小脑中线有助于动物的平衡控制。这些部位损伤的患者在站立、行走时会出现平衡障碍。

站立平衡依赖于对身体重心位置的良好感知,这或与周围环境、支撑面及重力有关。姿势调节的感觉信息主要由视觉系统、前庭系统、肌梭与关节的本体感受器产生。适当冗余的传入感觉信息通常是可用的,但 3 个传入途径缺失两个就足以影响站立平衡。老年人的平衡障碍有时由周围感觉系统的多重损伤所致(如视力缺失、前庭功能降低、周围神经病等),这严重降低了维持平衡所需的传入信息质量。

因神经变性疾病所致认知功能障碍的老年患者尤其易于跌倒损伤。虚弱、乏力、功能失调同样增加跌倒损伤的风险。现已表明,一边行走一边说话的老年人的跌倒风险也会增加。在管理步态与平衡的注意力资源的使用方面,有越来越多的文献著作。行走通常被当作是无意识和自动的,但是当同时参与一个认知任务(双重任务步行)时,有跌倒经历的体弱老年人其行走能力可能会受到影响。执行功能受损的老年人在管理注意力资源时很可能会特别困难,而注意力资源是分神时维持动力学平衡所必需的。

## 步态异常

在临床实践中所观察到的步态异常的异质性,反映出与此相关的庞大的神经网络。各个层面上的神经疾病都可能影响行走功能。根据生理学与生物力学上的异常,步态异常已被进行描述性的分

类。但这种分类存在一个问题,即很多异常步态看起来基本相似。这些重叠反映了平衡能力减退时适应的共同模式。临床上观察到步态异常必须被视为神经功能缺损的结果与功能上的适应。步态异常的特异性体征通常被适应性反应所掩盖。接下来将总结异常步态的一部分常见模式。步态异常同样也可根据病因分类,如表 13-1 中所列。

表 13-1 步态异常的病因

类别	病例数	百分比(%)
感觉障碍	22	18.3
脊髓病	20	16.7
多发性梗死	18	15.0
帕金森病	14	11.7
小脑变性	8	6.7
脑积水	8	6.7
中毒/代谢性	3	2.5
精神性	4	3.3
其他	6	5.0
不明原因	17	14.2
总数	120	100

### 谨慎步态

术语“谨慎步态”用于描述行走时步幅短小、重心降低,好像在光滑的平面上行走。这种异常步态很常见,且并无特异性。实际上,这是一种因察觉到姿势存在风险而做出的适应行为,可能还伴随着对跌倒的恐惧。在一项研究中,步态异常程度较高的老年患者里,有超过 1/3 的患者可观察到这种异常步态。物理治疗通常可以提高步行能力,在随访观察中可能会发现更特殊的潜在的步态异常。

### 痉挛步态

痉挛步态的特征是下肢僵硬、肌张力不平衡,双下肢有画圈、磨损足尖的趋势。该异常步态反映了皮质脊髓束功能损害与脊髓反射亢进。患者可能以足尖行走。在极端病例里,患者因收肌肌张力增高而致双下肢交叉。体格检查时可查及上运动神经元(瘫痪)体征。患者鞋子的外观常可见不均匀的磨损。常见于大脑损伤或脊髓损伤。

颈椎节段的脊髓病是痉挛步态或痉挛共济失调步态的常见病因。脱髓鞘疾病和创伤是年轻患者罹患脊髓疾病的主要病因。对于不明原因的慢性进展性脊髓病变,实验室检查与影像学检查可能帮助确立诊断。家族史可提示遗传性痉挛性截瘫(参见第 32 章)。基因检测可用于检测一些常见的 HSP 突

变。与反转录病毒 HTLV-I 有关的热带性痉挛性截瘫,主要在加勒比海和南美洲的部分地区流行。结构损伤,如肿瘤占位、脊髓血管畸形等,可通过适当的检查加以鉴别。脊髓损伤将在第 35 章中进行详细讨论。

脑性痉挛通常是不对称的,上肢受累较为普遍,常伴构音障碍。常见原因包括血管性疾病(卒中)、多发性硬化、围生期神经系统损伤(脑瘫)。

其他的痉挛步态包括肌张力障碍(参见第 48 章)和僵人综合征。肌张力障碍是一种肌肉持续性收缩引起的重复运动、扭动或姿势异常的综合征。它往往有遗传基础。肌张力障碍痉挛导致足内翻、跖屈,有时可见躯干扭转。在自身免疫性的僵人综合征(参见第 44 章)中,腰椎过度前凸和拮抗肌过度活动,限制了躯干和下肢的运动,最终导致固定姿势。

### 帕金森病步态与冻结步态

帕金森病(参见第 30 章)是种常见病,55 岁以上的人群中,有 1% 受其影响。屈曲体姿与下肢拖地为其特征性表现。有时患者加速(匆促)向前行走或者后退。(患者可能出现)起步困难(称为冻结现象),并有以足为轴,多步挪蹭转身的趋势。不平衡与跌倒会随疾病进展而发展。发病后 2 年,在 7% 的帕金森患者中可观察到冻结步态;而发病后 5 年,该比例达 26%。步态冻结在一些伴有帕金森综合征的其他神经变性疾病中更为常见,如进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底核变性。这些患者多表现为轴性强直、姿势不稳、曳行,而缺少帕金森病典型的搓丸样静止性震颤。发病第一年内即出现的跌倒提示进行性核上性麻痹的可能。

运动增多同样可导致特征性的步态异常。亨廷顿病(参见第 29 章)无规律地发生舞蹈动作,可产生舞蹈样步态。迟发性运动障碍是很多奇怪典型的步态异常的原因,见于长期使用阻滞 D<sub>2</sub> 受体的抗精神病药物的患者。

### 额叶步态异常

额叶步态异常,也称作“失用步态”,常见于老年人,由多种病因引起。这个术语用于描述拖步、不平衡的冷冻步态及更高级脑功能障碍时的其他体征。典型的特征性表现包括步基宽大、小步前进伴拖步,行走时起步与转身均有困难。许多患者表现出起步困难,被特征性地描述为“滑动离合器”综合征。术语“下肢帕金森症候群”同样可用于描述这样的患者。患者肌力通常是正常的,非站立位时患者能够

(从坐位或者卧位起立)行走并同时保持平衡。这种疾病被认为是更高层次的运动控制障碍,而不是一种失用(参见第 18 章)。

引起额叶步态障碍的最常见病因是血管性疾病,尤其是皮质下的小血管病。病灶常存在于额叶深处的白质与半卵圆中心。步态异常也许是高血压患者大脑半球深部白质缺血性病变(Binswanger 病)的显著特征。这个临床综合征包括了精神改变(程度可有不同)、构音障碍、假性延髓情绪(情绪去抑制)、肌张力升高、下肢腱反射亢进。

成人的交通性脑积水也可表现为这种类型的步态异常。诊断三联征的其他特征性表现(精神改变、尿失禁)在疾病初期阶段可不出现。MRI 显示脑室扩大,导水管流空效应增强,不同程度的脑室周围白质改变。腰椎穿刺术及脑脊液动力学测定对明确脑积水的存在是有必要的。

#### 小脑性共济失调步态

小脑病变会严重影响步态与平衡。小脑性共济失调步态的特征为步基宽大,躯干向一侧倾倒,双足位置(迈步速度与距离)不定,试图以交叉步伐行走时不能维持平衡。转身时难以维持平衡常是早期病征。患者不能完成从足跟到足趾的交叉步行走,窄步基站立或前后足站立时躯干摇摆不稳。

引起老年患者小脑性共济失调的原因包括卒中、创伤、肿瘤、神经变性疾病等,后者后包括多系统萎缩(参见第 30 章、第 33 章)及各种形式的遗传性小脑变性(参见第 31 章)。脆性 X 基因突变位点的短片段扩增与老年男性的共济失调步态相关。酒精性小脑变性可通过既往史筛除,常以脑 MRI 证实。共济失调的患者, MRI 可显示出一定程度的小脑萎缩。

#### 感觉性共济失调

如前所述,平衡有赖于来自视觉、前庭系统及本体感觉等良好的传入信息。当这些信息丢失或减弱,则运动时平衡被破坏,导致平衡不稳。神经梅毒脊髓痨患者表现出的感觉性共济失调是一个典型范例。罹患累及粗纤维的神经病的患者也是同样原理。维生素 B<sub>12</sub> 缺乏是一种可治愈的病因,其导致脊髓与周围神经系统粗纤维感觉缺失。下肢的关节位置觉、振动觉减弱。患者在闭眼时姿势不稳,行走时

常低头查看双足,黑暗中(失去视觉提示)共济失调加重。患者因双侧前庭功能受损导致不平衡,常由疾病或因暴露于耳毒性药物中引起。表 13-2 比较了感觉性共济失调与小脑性共济失调、额叶性共济失调步态异常。一些年老体弱的患者因多重感觉受损的综合效应表现出不平衡的综合征。这些病人的本体感觉、视觉及前庭觉等均受损,而这些损害影响其姿势平衡。

#### 神经肌肉疾病

患有神经肌肉疾病的患者通常有步态异常,偶尔作为特征表现。由于远端肌力减弱(周围神经病变),需增加步伐高度以代偿足下垂,当承重时,足底可能会拍击地面。如先前所描述,神经病变与感觉失衡的程度相关。患有肌肉病变或者肌营养不良的患者更倾向于出现近端肌无力。臀带肌无力可能导致在运动时出现一定程度的骨盆过度摆动。

#### 中毒和代谢障碍

酒精中毒是急性步行困难的最常见的原因。慢性药物中毒和代谢异常可以损害运动功能和步态。可以出现精神状态的改变,体格检查可以揭示扑翼样震颤或者肌阵挛。静态平衡能力出现紊乱,这类病人很容易出现失去平衡。平衡障碍表现在慢性肾病患者和肝衰竭患者中尤为显著,这些患者出现的扑翼样震颤可能导致姿势维持能力下降。镇静类药物,特别是神经镇定药和长效苯(并)二氮草类药物,影响姿势控制和增加摔倒的风险。识别这些障碍是尤其重要,因为这些障碍是可以治疗的。

#### 精神相关性步态异常

精神障碍是神经科实践中常见的疾病,其临床表现通常涉及步态。一些患有严重焦虑症和恐惧症的患者行走时表现出带有肢体动作的夸张的小心谨慎,如同在冰上行走一般。这些不恰当的过度小心的步态在一定程度上不同于那些缺乏安全感和正在调整失衡的病人的步态。抑郁症患者主要表现为动作缓慢,是精神运动停滞,行动目标缺乏的表现。歇斯底里样的步态异常是最为惊人的表现之一。奇特的旋转姿势伴随肌肉能量损耗(站立不能一步步行不能),极度缓慢的动作,随时间的剧烈症状波动可见于躯体形式障碍和转换反应的患者。

表 13-2 小脑性共济失调、感觉性共济失调、失用步态的特征

	小脑性共济失调	感觉性共济失调	额叶步态
步基	宽	窄,朝下看	宽
速度	多变	慢	非常慢
步伐	不规则、倾倒	规则、偏离路径	短小、拖步
Romberg 征	+/-	不稳、跌倒	+/-
跟膝胫试验	异常	+/-	正常
运动启动	正常	正常	犹豫踟蹰
转身	不稳	+/-	踟蹰、多步
姿势不稳	1+	3+	4+
跌倒	晚期发生	频繁	频繁

## 走近患者

## 患者问诊——缓慢进展性步态异常

当回顾病史时,询问关于症状的发生和进展的病史会有所帮助。首次察觉到的步态不稳通常伴随摔倒。阶梯样的演变或者突然的恶化提示血管病变。步态异常可能与尿急和尿失禁有关,特别是在颈髓疾病或者脑积水的患者。回顾饮酒史和影响步态和平衡的药物服用史总是非常重要的。源自神经系统体格检查的定位信息有助于缩小可能疾病诊断的范围。

步态观察可提供患者功能障碍程度的直观感觉。有时候可以观察到步态异常的类型特征,尽管跌倒通常看起来根本上是一致的。节奏(步/分),速率和步宽可以通过测量患者步行一段距离所用的时间得出。观察患者从座椅上的起立可做出平衡能力的功能性评估。

脑部影像学检查可能对没做出步态异常诊断的病人是有益的。MRI 检查能灵敏发现脑部血管病变和脱髓鞘病变,对于可疑的脑水肿是一个良好的筛查手段。复发性摔倒的病人出现硬膜下血肿的风险高。很多患有步态异常和平衡困难的老年患者出现脑室周围和半卵圆中心的白质病变。尽管这些白质损害可能是偶然被发现,白质病变的持续累积最终将会损害大脑的运动控制。

## 平衡障碍

平衡是维持身体平衡的能力;平衡是指对立的物理力量间相互抵消的状态。在生理状态下,平衡

是指基于重力和支撑表面控制重心的能力。在现实中,我们并不清醒地知道什么是我们的重心和重心的位置,但是任何人,包括体操运动员、花样滑冰运动员及平板跳水运动员在内,通过移动去维持平衡。不平衡是指平衡能力失调。平衡障碍表现为维持姿势站立和行走困难,伴随着不平衡的主观感受,一种头晕的感觉。

小脑和前庭系统负责组织维持直立姿势和对抗重力的反应。如本章节前面部分所述,这些反应具备生理学上的复杂性,解剖学结构仍不清楚。导致身体失衡的解剖学障碍可以发生在几个层面:小脑、前庭、躯体感觉和更高水平的失衡。患有遗传性共济失调或者酒精性小脑退行性病变的患者通常不会诉有头晕,但是可见明显的平衡障碍。神经系统体格检查会揭示各种小脑相关体征。早期的姿势补偿可以防止跌倒的发生,但随着疾病的进展不可避免出现跌倒的发生。神经退行性共济失调的进展通常可以依据统计年份以获得平稳步行能力的丧失程度。前庭功能障碍(参见第 11 章)的症状和体征可分为 3 大类:①眩晕,主观感觉或者运动幻觉;②眼球震颤,是一个前庭-眼球运动体征;③站立平衡障碍,前庭脊髓功能受损。并不是所有的患者都具备所有的临床表现。耳毒性药物相关的前庭受损的患者可能没有眩晕或者明显的眼球震颤,但是站立和行走的平衡功能受到损害,这类患者不能在黑暗中行走。实验室检查可以发现前庭-眼球运动功能和前庭脊髓功能受损。

躯体感觉受损同样可以出现不平衡和跌倒,通常主观上出现不安全的平衡感和害怕跌倒。眼睛闭合时姿势难以维持(Romberg's 征),这类患者同样

在黑暗中行走会出现困难。典型代表就是自身免疫性亚急性感觉性神经病变,间或副肿瘤综合征的病人(参见第 44 章)。能够在本体感觉丧失的情况下行走的代偿策略是需要主动的视觉监控。更高水平平衡障碍的病人在日常生活中出现维持平衡的困难,可能会出现跌倒。可能出现平衡障碍的觉察水平降低。典型病例就是进展性核上性麻痹和正常压力性脑积水。服用镇静药物的病人也属于这个类型。在一个前瞻性的研究中,认知功能受损和镇静药物的使用实质上增加了跌倒的风险。

### 跌倒

跌倒常见于老年人。每年占 30% 的年龄大于 65 岁的在社区生活的老年人出现跌倒。由于正常情况下,随着年龄的增长,老年人出现适度的平衡功能改变。感觉系统、注意力、运动反应时间的微小缺陷导致跌倒的风险发生,与周围环境充满危险物品也有关系。流行病学调查明确了导致跌倒的危险因素,总结于表 13-3。单次跌倒不是神经科的问题,不需要推荐给专科医师,但是有些情况需要做出适当的神经病学评估。在一个经典的研究中,90% 的跌倒事件出现在 10% 的个体当中,这个部分人群被称为复发性跌倒者。他们当中有患有慢性疾病的虚弱的老年人。反复出现的跌倒有时候会提示严重的平衡功能受损的存在。晕厥、癫痫或者意识丧失相关的跌倒需要适当的评估和治疗(参见第 10 章和第 26 章)。

做出跌倒的描述性分类与做出步态异常的分类同样困难,个中原因大都相同。姿势控制系统分布广泛,众多疾病相关的异常情况会出现。不像步态障碍可以通过观察发现,在医院中极少观察到跌倒。患者和家属可能对促发跌倒的因素了解甚少。受伤可以导致体格检查复杂化。尽管对于跌倒没有标准的疾病分类,常见的类型可以被确定。

### 滑倒、绊倒、机械性跌倒

在冰面上滑倒,被障碍物绊倒和明显环境因素相关的跌倒通常被统称为机械性跌倒。它们偶然出现在具有良好平衡补偿功能的健康个体中。频繁的绊倒应注意潜在的神经功能受损。患有痉挛状态、腿无力或者足下垂的患者会经历绊倒。

### 无力和虚弱

对抗重力的肌肉乏力的患者很难从座椅上起立,步行时容易疲乏,经受扰动便导致维持平衡出现困难。这些患者通常在跌倒后无法站立,可能在地上等待 1 小时以上直至援助者到来。这种类型的去

适应作用通常是可治疗的。阻力训练可以增加 80 多岁和 90 多岁老年人的肌肉体积和大腿力量。

表 13-3 跌倒相关危险因素,荟萃分析:16 个对照试验的总结

危险因素	中位 RR(OR)	范围
虚弱	4.9	1.9~10.3
平衡障碍	3.2	1.6~5.4
步态异常	3.0	1.7~4.8
视力障碍	2.8	1.1~7.4
移动受限	2.5	1.0~5.3
认知功能受损	2.4	2.0~4.7
功能受损状态	2.0	1.0~3.1
直立性低血压	1.9	1.0~3.4

OR. 来自回顾性研究的相对危险比值;RR. 来自前瞻性研究的相对危险度

### 跌倒发作和突然跌倒

跌倒发作是指突然的跌倒而没有意识丧失。患者因维持姿势肌张力的缺乏而出现的跌倒对做出诊断造成困难。患者可能诉说他或她的大腿只是用力气了;其家属可能描述该病人如同“积木坍塌”。直立性低血压可能是这类型跌倒的病因。扑翼样震颤或者癫痫可以损害姿势维持。第三脑室的胶质囊肿可以导致 Monroe 孔的间歇性阻塞,从而引起跌倒发作。尽管突然跌倒在具有血管危险因素的老年患者中更为常见,但是他们不应与基底动脉缺血发作混淆。

### 倾卧式跌倒

一些患者可以维持抗重力肌肉的张力,但是像树干倾倒样的跌倒,姿势防护似乎失去了作用。小脑病变的患者向患侧倾斜和跌倒。前庭系统或者它的中枢通路损害的患者向健侧倾斜和倾倒。进展性核上性麻痹的患者通常是往后倾倒。这种类型的跌倒也发生在出现姿势不稳的晚期帕金森病患者中。

### 步态冻结

另外一种发生在帕金森病及相关障碍的跌倒类型是由于步态冻结引起的跌倒。双脚粘住地面,而重心继续移动,导致患者出现难以恢复的平衡障碍。这个时间的顺序可以导致向前跌倒。步态冻结同样可以出现在患者尝试转身和改变方向的时候。同样,帕金森病和慌张步态的患者自觉双腿不能跟随重心的移动,导致向前跌倒的出现。

### 感觉障碍相关性跌倒

在躯干感觉,视觉或者前庭功能出现异常的患

者容易出现跌倒。这些患者在光线不足或者不平整的地面上行走时表现出异常困难。这些患者经常表达出主观上的不平衡感,恐惧和害怕跌倒。在体格检查中可见明显的关节位置觉和振动觉障碍。

### 治疗 减少跌倒风险和受伤的干预措施

应该努力明确步态异常的病因和跌倒的机制。应该记录直立时血压值。一旦诊断确立,可以做出个体化治疗。哪怕尚没有确定神经系统疾病,对于跌倒高风险的老年患者应推荐采用治疗性干预措施。家庭访问以寻找环境危险物品会有所帮助。各种各样的方法可以用来改善安全,包括改善光照条件、安装防护手柄及防滑层。

康复训练可以改善肌肉功能和平衡稳定性,让

患者更能抵制受伤。借助重量和机器的高强度的阻力训练有助于改善肌肉重量,甚至对于虚弱年老患者也有效果。姿势和步态的改善应该转换为减少跌倒和受伤的风险。感觉平衡训练是改善平衡稳定性的另一种方法。几周的训练可以获取一定程度的获益,10~20分钟的家庭训练项目可以维持获益超过6个月。这个策略对于前庭和躯干感觉平衡障碍的患者尤其有效。耶鲁健康与衰老研究采用靶向性的消除多危险因素的策略以减少老年人的跌倒。基于早期的老年医学的评估,调整处方药物,根据病人需求制定家庭训练计划。这个项目实现了相对于获得定期社会拜访的对照组来讲,减少了44%跌倒发生。

(黄达全 周颖 译 闫振文 校)

## 第 14 章

### Chapter 14

## 步态障碍视频库

Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael Geschwind

步态和平衡问题是跌倒,意外事故和引发致残的主要原因,特别是发生在人的后半生,也经常是神经疾病的预兆。关键是早期诊断,特别是可以治疗的情况下,因为这可以使得医疗机构采取预防措施来避免危险的跌倒发生,也可逆转或者改善潜在的

病因。该视频展示的是源于帕金森病的步态障碍,以及共济失调和其他常见的步态障碍的例子。本章的视频可以通过如下链接进入:<http://www.mh-professional.com/mediacenter/>.

(闫振文 译)



## 第 15 章

### Chapter 15

# 麻木、刺痛和感觉减退

Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury

正常的躯体感觉反映了持续性的控制过程,正常情况下,这一过程很少达到意识层面。相较而言,异常的感觉特别是疼痛的经历如同报警器,常能引起患者的重视。医生应该对感觉异常有多方面的认识:感觉异常是如何描述的、感觉异常的类型及可能的来源及它可能暗示着何种疾病。疼痛已在第 7 章中单独讨论。

## 概述

### 刺激性症状与抑制性症状

感觉异常的症状可划分为两大类:刺激性症状与抑制性症状。典型的刺激性症状为刺痛(针扎样),其他刺激性症状可描述为锥刺样、束带感、闪电样、酸痛感、刀割样、拧转样、拖曳样、拉扯样、紧缩感、灼烧感、触电感或其他强烈的感觉体验。这些症状通常是疼痛性质的。

在周围性或中枢性感觉得传导通路上,某些阈值下降或兴奋性升高的部位发放神经冲动产生刺激性症状。感觉异常的性质及严重程度取决于异位冲动的数目、速率、时程、分布及冲动来源神经组织的类型和功能。因为刺激性症状代表的是感觉通路的兴奋性升高,与查体发现感觉减退和(或)缺失没有必然的联系性。

抑制性症状反映感觉功能的丧失,特征性地表现为感觉减退或缺失,常在感觉检查时有异常的发现。在外周的感觉异常中,支配特定部位的神经支配区至少 1/2 的传入神经轴突缺失或无功能时,才可评估出感觉缺陷。但这一临界值的变化与感觉神经纤维丧失的速度多么快速有关。如果丧失的速度缓慢,皮肤感觉的缺陷将被患者所忽视,尽管仅有极少数的感觉纤维发挥功能,但在查体时难以有所发现;反之,如果神经纤维迅速减少,无论是刺激性或抑制性症状通常表现明显。通过感觉神经传导检查或体感诱发电位

可以检查出亚临床的感觉异常(参见第 5 章)。

在查体上,通常都以抑制性体征来衡量刺激性或抑制性感觉症状。

## 术语

反映感觉障碍的特征性词汇是属于描述性质的且建立在传统的基础上。感觉异常(paresthesias)和感觉倒错(dysesthesias)是用于表示刺激性症状的常用术语,前者通常指麻刺感或针扎感,但也包括除疼痛之外的广泛的异常感觉,有时意味着这些异常感觉是自发的;感觉倒错是更常用的术语,包括含有疼痛感在内的所有类型的异常感觉,无论外界刺激是否明确存在。

另一系列术语基于查体发现,感觉减退(hypoesthesia 或 hypoesthesia)指特定类型的检查如压力、轻触觉、温或冷刺激时皮肤感觉的下降。感觉缺失(anesthesia)是在进行同样的检查加上针刺时,皮肤的感觉完全丧失。痛觉减退(hypalgesia)或痛觉缺失(algesia)是对疼痛感受(伤害性感受)的下降或丧失,如针扎皮肤时仅有针刺感而无痛觉。感觉过敏(hyperesthesia)指给予触觉刺激时敏感性升高或产生痛觉。类似的,痛觉超敏(allodynia)描述的是给予非疼痛刺激的状况下,人体感受为疼痛甚至是极度难忍的疼痛,如使用振动音叉检查时产生疼痛感。痛觉过敏(hyperalgesia)指给予轻微伤害性刺激时产生严重疼痛;而感觉过度(hyperpathia)是一个广义术语,包括所有由感觉过敏(hyperesthesia)、痛觉超敏(allodynia)和痛觉过敏(hyperalgesia)等所描述的所有现象,是由于感觉刺激的阈值升高或反应时间延迟,一旦被人体感知,表现为过度的疼痛。

肌梭、肌腱和关节等部位产生的深感觉异常将影响本体感觉(位置觉),表现为躯体平衡失调(特别是闭眼或在暗处时)、精细运动时肢体笨拙及步态不稳,统称为感觉性共济失调。查体发现,但并非一成

不变的,其他常出现有患肢关节位置觉或振动觉的减退或缺失及腱反射消失。Romberg 征阳性通常指在嘱患者闭眼、双足并拢时患者躯干明显晃动或倾倒。在严重传入神经阻滞累及深感觉的情况下,患者无法独自行走或站立,甚至无法独自坐稳。特别是在闭眼时,可以观察到手及手指过伸等连续性的不自主运动(假性手足徐动症)。

## 感觉的解剖学

皮肤的传入冲动由丰富不同的多种感受器传导,包括无髓鞘的神经末梢(伤害性感受器和温度感受器)和有髓鞘的神经末梢(机械性感受器)。每一类型的感受器对特定类型的外界刺激、感受区域大小及界限、适应性有各自的敏感度。在清醒、非麻醉状态下的人体中,技术的发展实现了对单个无损神经纤维的在体研究,对于感受器的大部分知识均源于此。该技术不仅能记录而且能够独立刺激单根神经纤维。不论是由自然的刺激或是微小电诱发,都能够感知和定位较大的有髓传入纤维中独立的神经冲动。

周围神经干中所有粗细不同的传入神经纤维穿过背根进入脊髓背角(图 15-1)。从此处开始,与粗大的神经纤维不同,细小的神经纤维通过不同的路径到达顶叶皮质。细小的无髓和有髓神经纤维主要传导痛觉、温度觉和触觉,交叉到对侧并沿对侧脊髓的前束和侧束上行,通过脑干到达丘脑腹后外侧核(VPL),最终投射到顶叶皮质的中央后回(参见第 7 章)。这一传导路径即脊髓丘脑束(spinothalamic pathway)或脊髓前侧束系统(anterolateral system)。而传导触觉、位置觉和运动觉的较粗大神经纤维则投射到脊髓后索,沿同侧脊髓上行并在下段延髓的薄束核和楔束核交换神经元。二级神经元的轴突在内侧丘系,定位于延髓内侧、脑桥被盖部、中脑及丘脑腹后外侧核团,交叉并上行;三级神经元投射到顶叶皮质。这一粗大神经纤维传导通路称之为后索-

内侧丘系通路(posterior column-medial lemniscal pathway)。虽然内侧丘系通路和脊髓前侧束系统都是从脊髓到丘脑的投射,在传统定义上,(交叉)通路一般指的是脊髓丘脑束。

尽可能了解认识脊髓丘脑束和内侧丘系的神经纤维的组成类型和功能,很多其他神经纤维,特别是与触觉、压力觉和位置觉相关的,在脊髓前外侧束的同侧或对侧是以散在分布的模式向上传导,这也解释了为何在查体时脊髓后柱的完全性损伤仅发现极少的感觉损害。感觉检查的主要部分是初级感觉的测试(包括疼痛、触觉、振动觉、关节位置觉和温度觉,表 15-1)。感觉检查适合一些总的原则。检查者必须根据患者的反应,特别在检查皮肤感觉(针刺、触觉、温觉或冷觉)时,否则会使得结果复杂化。另外,感觉检查仅适用于部分患者,如昏迷的患者,仅能观察针刺或其他伤害性的刺激患者的躲避反应。比较一侧肢体和另外一侧肢体的反应是相当重要的。在清醒但查体不合作的患者中,可能难以行皮肤感觉检查,但通过观察患者平衡的保持和精细运动情况,来评估本体感觉的功能。患者表现出来的感觉异常症状常与解剖定位不匹配,且在查体时可能并无异常发现或与症状有很大出入,检查者必须思考患者主诉的感觉异常是否是真实情况,精神-心理方面的或者是周围环境的问题,这需要一定的判断力。

## 初级感觉(表 15-1)

### 痛觉的检查

通常采用干净的大头针,嘱患者注意针刺或刺激引起的不愉快的感觉体验而并非仅仅关注压力或触觉。痛觉减退的区域应从程度最严重的受累区放射状地勾画出来(图 15-2,图 15-3 和图 15-4)。

表 15-1 初级感觉的检查

感觉	检查工具	活化的神经末梢	传导的神经纤维粗细	中枢性传导通路
痛觉	大头针	皮肤伤害性感受器	细小	SpTh,也有 D
温度觉,热觉	热的金属物品	皮肤温感受器	细小	SpTh
温度觉,冷觉	冷的金属物品	皮肤冷感受器	细小	SpTh
触觉	棉絮、细毛刷	皮肤机械感受器及裸神经末梢	粗大和细小的神经纤维均有	Lem,也有 D 和 SpTh
振动觉	128Hz 的音叉	机械感受器,特别是环层小体	粗大	Lem,也有 D
关节位置觉	特定关节的被动运动	关节囊和肌腱、肌梭	粗大	Lem,也有 D

D. 在同侧和对侧前侧束散在上行的神经投射; SpTh. 脊髓丘脑束,对侧上行; Lem. 脊髓后索和内侧丘系通路,同侧上行

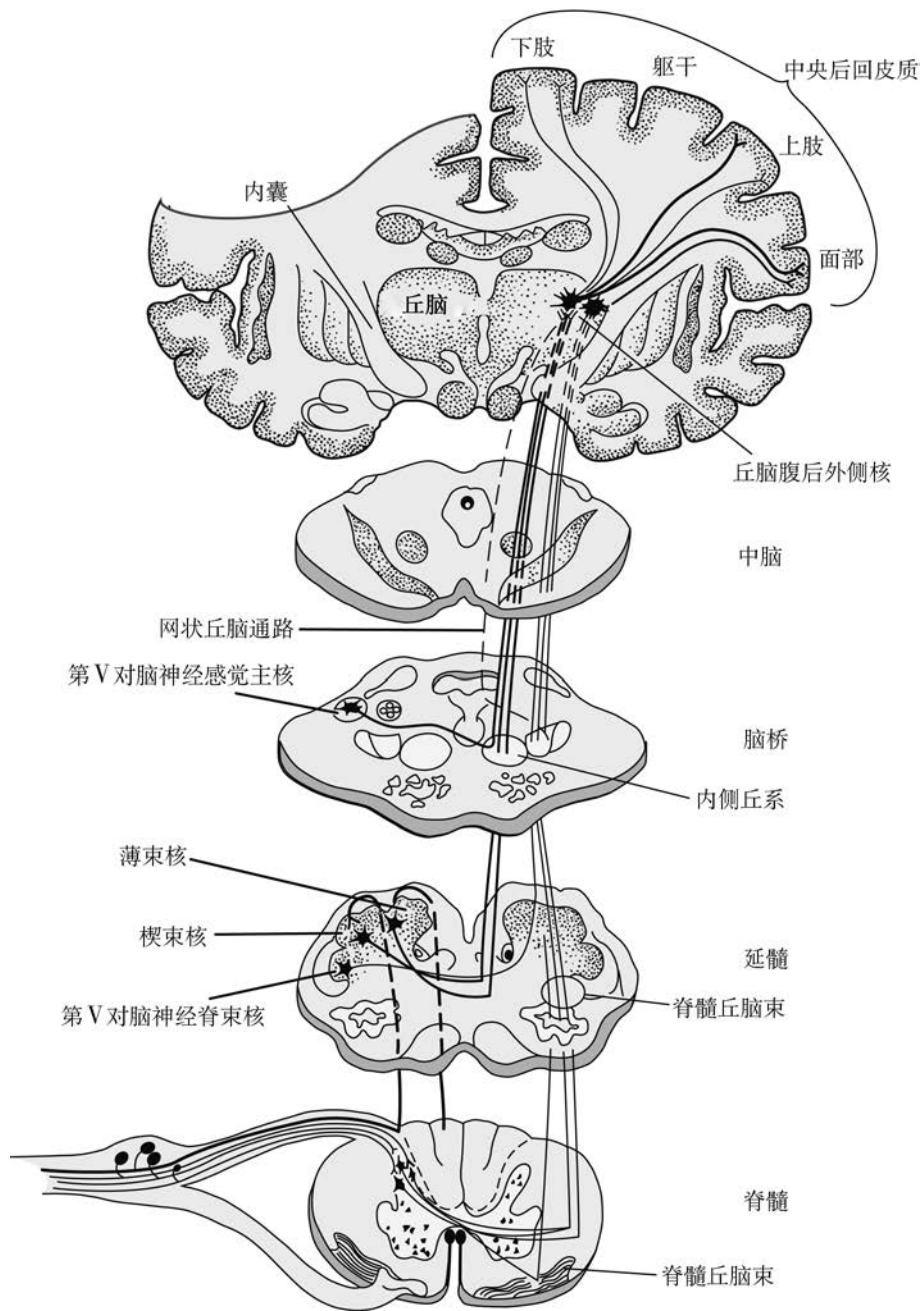


图 15-1 主要的躯体感觉通路

图示为脊髓丘脑束(痛觉、温度觉)和后索-内侧丘系通路(触压觉、关节位置觉)。上行的脊髓前侧束(脊髓丘脑束)到延髓核团、脑桥、中脑及最终的投射部位均有详细标注

### 温度觉

最好采用装有所需温度的水的小型容器来检查热和冷的温度觉。这项检查在多数时候是不切实际

的。检查冷觉的其他方法也可通过皮肤触摸金属物品,如室温下的音叉。对于温觉的检查,则需将音叉或其他金属物品置于所需温度的温水中一段时间后使用。因为两者的感受器不同,故冷觉与温觉的均需要检查。

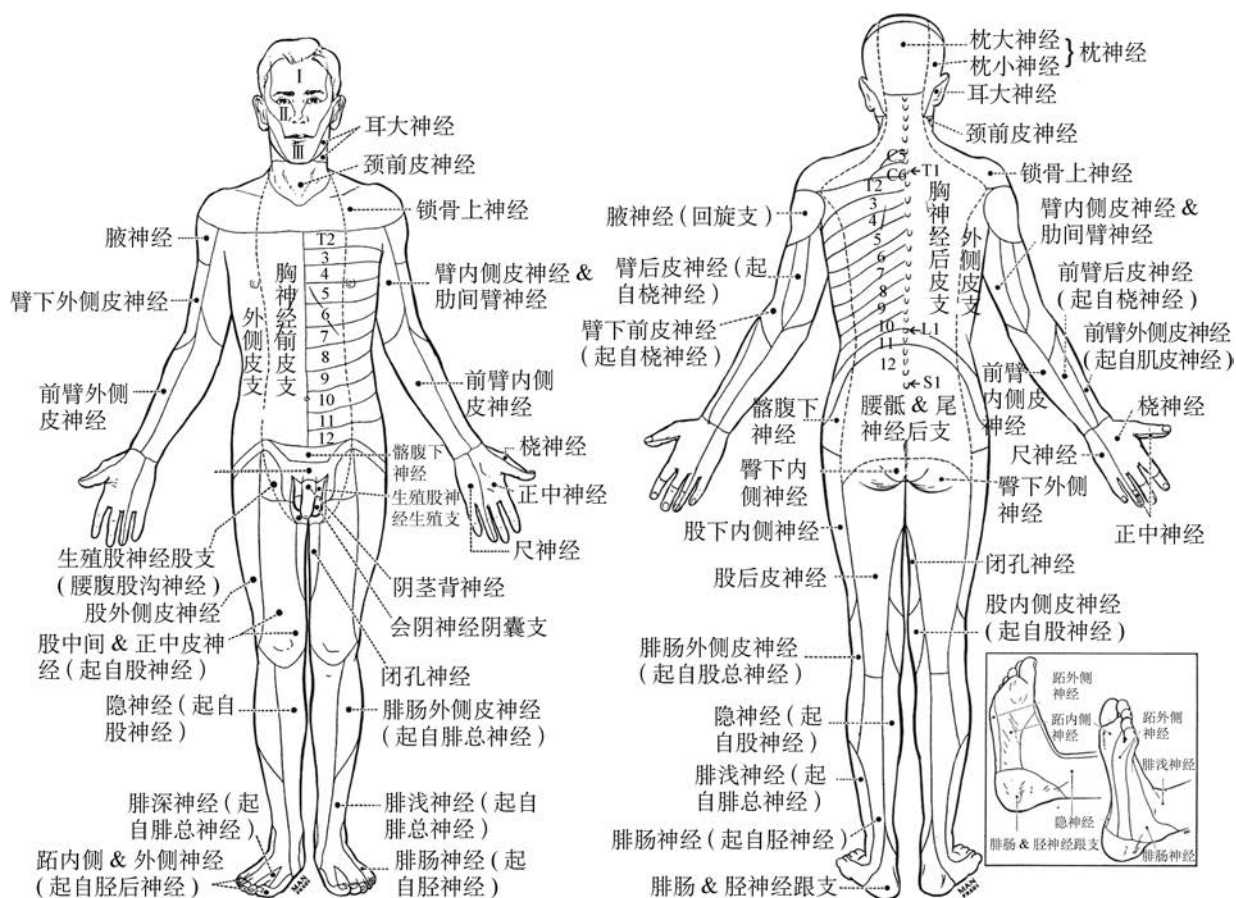


图 15-2 周围神经的皮肤分布区

## 触觉

通常用一缕棉絮或精致的驼毛刷来检查。一般来说,要尽量避免在多毛的皮肤部位进行触觉检查,因为毛囊周围含有丰富的感觉末梢。关节位置觉的检查是用来测试本体感觉的,而本体感觉是感觉系统最重要的感觉之一。检查关节位置觉时,嘱患者闭眼,然后在拇指和脚趾的远端指间关节进行检查。如果患者在识别上述指间关节被动运动的方向时出现错误,则进一步检查近端关节的关节位置觉。一般在肩关节处进行近端关节的关节位置觉的检查。嘱被检查者闭眼并伸展双臂,使其两个示指能够接触。正常人能够准确完成该动作,误差在 1cm 或更小的以内。

## 振动觉的检查

是通过 128Hz 的音叉完成的,将振动的音叉放在骨凸起处,先从远端开始检查,足部的检查点为跗

趾远节趾骨的背侧面和踝尖,而手部的检查点为拇指的远节指骨的背侧面。如果发现异常,可检查更近的部位。可通过比较患者及检查者相同部位的振动觉阈值来进行对照。

## 定量感觉检查

有效的感觉测试设备已经商品化了。对于临床实践中连续的皮肤感觉评估来说,定量感觉检查是特别有用的。应用最广泛的是触觉、振动觉和温度觉的阈值测定。

## 皮质感觉

最常用的皮质感觉检查包括两点辨别觉、定位觉、双侧同时刺激觉、皮肤书写觉和实体觉。若一个意识清醒、查体配合且基本感觉正常的患者出现上述感觉测试的异常,则提示该患者顶叶皮质或投射到顶叶的丘脑皮质束有损害。如果基本感觉已经出现改变,那么这些皮质分辨觉通常也是异常的。在

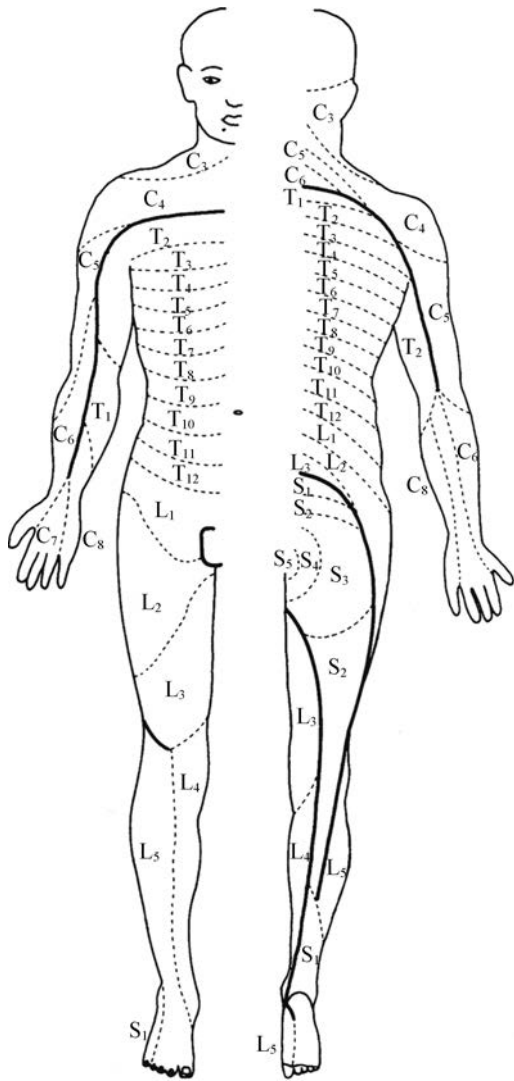


图 15-3 感觉性脊神经根的体表分布

做皮质感觉检查的时候,应该进行肢体双侧同一部位的对比检查,因为这种特异性的顶叶病灶通常是单侧的。对于所有的皮质感觉检查,同一患者双侧的对比是很重要的。

两点辨别觉通过特殊的卡尺进行测量,将卡尺的两点同时放在检查部位,其距离由 2mm 逐渐变成若干厘米,指尖腹部是常用测试处,正常人能够分辨的距离大约 3mm。

### 定位觉的检查

方法为嘱患者闭目,检查者用指尖或棉签轻触患者某个部位,然后让患者指出被触及的部位。双侧同时刺激觉的检查在患者肢体双侧的同一部位进行(如双手的手背),该检查用来判别是否有某侧的

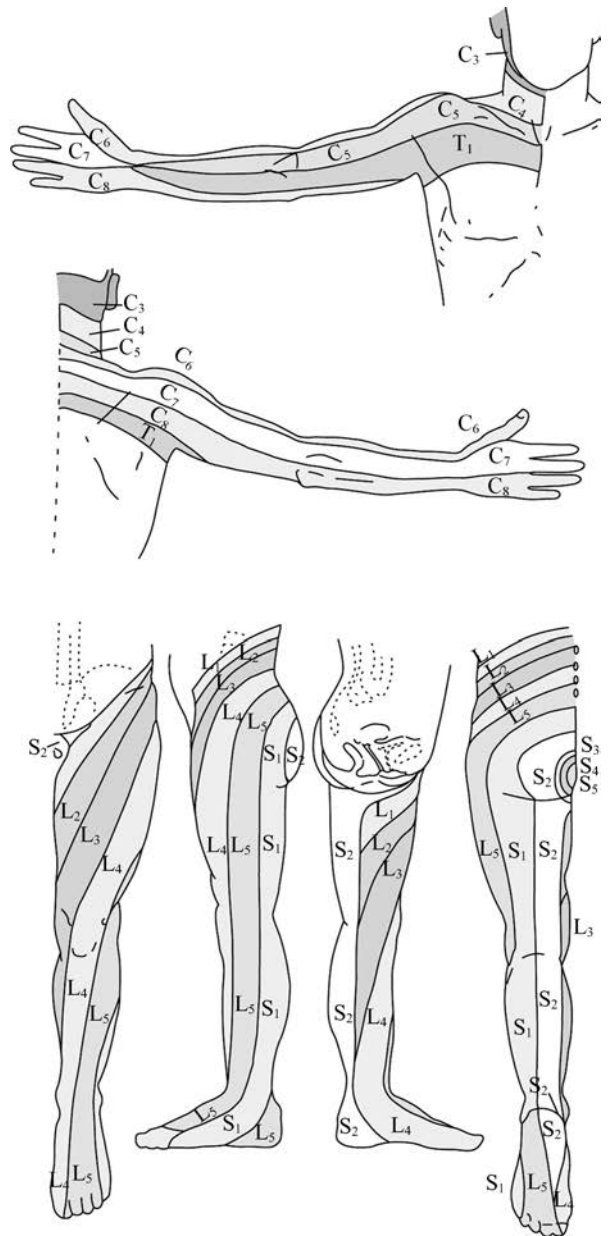


图 15-4 上肢及下肢皮节

主要根据单神经根病变后感觉缺失的分布形式来描绘

感觉消失,这种现象被称为感觉缺失或感觉忽视。皮肤书写觉是指患者闭上眼后是否能识别检查者用指尖在其手掌上所画的字母或数字。同样地,双侧对比检查是非常重要的。不能识别数字或字母,则命名为皮肤书写觉异常。

### 实体觉

则为通过触摸能识别常见物体,并能知晓其形状、质地和大小能力。常见的用来进行测试的物

体有钥匙、纸夹和硬币。实体觉正常的患者可以不通过视觉识别就能分辨出1角和1分硬币以及5分和25分硬币。测试时,只允许患者每次用一只手触摸物体。如果患者通过一只手触摸后不能识别物体,应用另一只手进行触摸识别来进行对比。如果患者只有一只手能触摸识别物体或硬币,则不能触摸识别的那只手就可以认为存在实体觉异常。

## 感觉异常的定位

在神经系统中,从顶叶皮质到周围神经感受器的几乎每一个水平的病损都能导致感觉异常的症状和体征。注意感觉异常的症状和体征的分布和性质是定位其来源的最重要的方式。它们的范围、结构、对称性、特点及严重性均是关键的观察点。

可能很难解释感觉减退而体查无异常。如肢体远端(如手和足)的刺痛感的来源可以是系统性的,如其继发于通气过度或者源于药物的诱导作用(如乙酰唑胺)。远端的感觉障碍也可能是进展性的多神经病的早期事件或某种脊髓病的先兆,如维生素B<sub>12</sub>缺乏。有时候远端感觉障碍没有可确定的病变基础。相反的,符合某种特殊的周围神经分布的感觉障碍提示神经干的受损。如局限于某只手的第5手指和邻近的第4手指的一半的感觉障碍提示尺神经的病变,在肘关节处最常见。

### 神经及神经根

局部神经干的受损可严重到导致感觉障碍,感觉异常可及时定位并且通常有明确范围(图15-2,图15-3和图15-4)。根性(“放射性”)受损通常伴有神经干所经过深部部位的酸痛。破裂的椎间盘压迫到第5腰髓(L<sub>5</sub>)和第1骶髓神经根(S<sub>1</sub>)时,通常表现为坐骨神经痛(与坐骨神经干相关的根性疼痛)。若是损害只涉及了某个神经根,由于相近的神经根区域有广泛的重叠,很小或根本不会出现功能缺失。

单一的单神经病变可能会造成超过受损神经支配区域的症状,但是感觉异常的体征会明显地限制在适当的解剖范围内。在多发的单神经病中,症状和体征分布在不同神经支配的明确的区域,由于受损的神经很多,若是感觉缺陷连接成片,则可能会刺激形成多发性神经病。在多发性神经病中,感觉的分布通常是成梯度、分布在远端并且具有对称性(参见第45章)。感觉麻木之后的感觉障碍始于足趾,然后对称性的向上进展。

当感觉障碍上升到膝部时,通常也已经出现在

指尖,这种过程似乎是神经长度依赖性的,这种感觉障碍的类型通常描述成手套袜套样感觉障碍。累及到双手和双足的感觉障碍也发生在高位颈髓或者脑干的病变,但是随后可能会在躯干的更高平面发现感觉障碍,出现其他中枢神经系统受损的证据,如累及括约肌或损害上运动神经元。尽管大部分多发性神经病会影响各种类别的感觉,但由于神经纤维尺寸大小不同,也可能发生选择性感觉障碍。小纤维多发性神经病的特征是伴随烧灼样和疼痛性感觉减退的痛觉、温度觉下降的感觉障碍,但本体感觉、运动功能和深反射是存在的。不一定会累及触觉。若无触觉累及,这种感觉障碍类型称为分离性感觉障碍。分离性感觉障碍既可发生在脊髓病变时,也可发生在小纤维神经病变时。大纤维多发性神经病的特征是振动觉和位置觉缺失、失衡、腱反射消失及各种各样的运动障碍但保留大部分皮肤感觉,若出现感觉异常,则倾向于出现刺痛感或束带感。

感觉神经元病的特征是广泛分布但不对称的感觉缺失,通常以一种不属于依赖神经长度依赖性的模式,因此它既能够发生在近端,也能发生在远端,如发生在胳膊、腿或两处均有出现。疼痛和麻木会随着时间的变化进展为感觉性共济失调和所有类型的感觉缺失。这种情况通常考虑来源于副肿瘤性病变或为先天性病变(参见第44和第45章)。

### 脊髓(参见第35章)

如果横贯性脊髓损害,那么横断面以下的感觉均会消失,并出现大小便障碍和运动功能丧失。若是将脊髓半横断,则会出现脊髓半切综合征,即出现受损平面以下对侧痛温觉消失和同侧本体感觉和肌力的缺失。

双下肢麻木或感觉异常可能源于脊髓的损伤,特别是感觉缺失平面扩散到躯干时。当四肢均受累时,除周围神经病变外,受损部位可能是颈部或脑干。上运动神经元受损的体征支持中枢神经系统的受损,躯干的感觉过敏带可能提示受累平面。

分离性感觉障碍可以反映脊髓中脊髓丘脑束受累,特别是如果感觉障碍是单边的,并且在躯干上有较高的受损平面。双侧脊髓丘脑束受累发生在脊髓中部受损时,如脊髓空洞症。这种感觉障碍表现为痛温觉缺失而触觉、位置觉和振动觉相对保留。

脊髓后柱或进入脊髓的后根区域的障碍可能会导致躯干的束带感及某个或多个肢体的紧压感。如果患者颈部后柱受损,弯曲患者颈部时,有时会导致

由后背放射到腿部的放电样感觉(莱尔米特征),比如多发性硬化、颈椎病和近期颈部区域遭受过放射暴露。

### 脑干

感觉障碍的交叉模式,会出现一侧面部的感觉障碍及对侧肢体感觉障碍,定位于延髓外侧。小范围的受损可能会损害同侧上升的锥体束及支配对侧肢体的脊髓丘脑束(见“延髓背外侧综合征”)。脑桥和中脑被盖部是丘系和脊髓丘脑束合并的部位,若是受损,会导致双侧混合型感觉缺失。

### 丘脑

伴有从头到足的麻刺感的偏侧感觉障碍通常源于丘脑的受损,但也可来源于顶叶前部区域的病变。如果突然发生,很可能是由于小卒中引起的(腔隙性脑梗死),特别是定位在丘脑的时候。有时候,当VPL核和邻近的白质受损时,可能会出现丘脑疼痛的综合征,叫作 Déjerine-Roussy 综合征。这种持续的、不缓解的偏侧疼痛经常用戏剧性的术语描述。

当病变累及顶叶皮质或邻近白质,最典型的症状是出现对侧忽视、对侧注意力缺失并且倾向于不

再运用受损的手和上臂。在进行皮质感觉检查时(如两点辨别觉、实体觉),经常能发现异常情况而初级感觉是正常的。顶叶前部的梗死可能会出现伪丘脑综合征,表现为对侧从头到足基本感觉的缺失。感觉障碍或者麻木感也可能出现,但很少出现疼痛状态。

### 局灶性感觉性癫痫发作

这些癫痫发作通常是由于中央前回或中央后回受损引起的。局灶性感觉性癫痫发作的基本症状是刺痛感,但是其他更复杂的感觉也会出现,如冲击感、温暖的感觉、不能监测的活动的运动感觉。症状通常是单侧的,通常始于上臂或手、脸或足部,经常以反映不同躯体部位的皮质代表区的形式进行扩散,如杰克逊发作。癫痫发作的持续时间是不一致的,癫痫发作可以是一过性的,只持续几秒,或者持续1小时或更久。局部的运动特征可能会随后发生,常变成伴有意识丧失和肌强直-阵挛性抽搐的大发作。

(吴雁廖欢译 闫振文校)

## 第 16 章

### Chapter 16

## 意识模糊与谵妄

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

### 体格检查

对于谵妄患者的病情评估而言,正规的神经心理学测试是十分有益的,然而其具体操作却繁杂费时。简易精神状态检查表(MMSE)可以对患者的定向力、语言功能及视觉空间能力提供一定的评价。然而在 MMSE 的评估中,仅因为患者注意力的缺失就可能导致某些项目的评分降低,因而降低整体评价的可信度,如倒序拼写单词“world”及执行连续减法运算等。

其余的神经系统筛查应侧重于辨别新发的局灶性神经功能缺失。孤立的局灶性卒中及占位性病变鲜少引起谵妄,但对于患有潜在的广泛性脑血管病变及神经退行性病变的患者,较小的新发损伤都可能导致认知功能障碍。患者还需要针对神经退行性病变的体征进行额外筛查,如帕金森综合征。帕金森综合征不仅可见于特发性帕金森病,同时也可见于其他痴呆类疾病,如阿尔茨海默病、路易体痴呆及进行性核上性麻痹。运动系统检查中出现的多发性肌阵挛或扑翼样震颤的体征虽然存在非特异性,但往往提示在谵妄的发生过程中有代谢性或中毒性的因素。

### 病因

一部分病因通过详细的病史及体格检查可以轻易辨别,而另一部分病因则需进一步行实验室、影像学或者其他辅助检查确证。不同类别的损伤均可引起谵妄,在同一患者中也可有多种病因共存的情况。谵妄的常见病因见表 16-1。

处方药、非处方药及中草药的使用是谵妄的常见诱发因素,特别是含有抗胆碱能成分、麻醉剂成分以及苯二氮草类的药物。但在易感性高的患者中几乎任何药物都能引发认知功能障碍,如在有痴呆基础的老年患者中相对低剂量的药物暴露就可引起谵

妄,而在易感性低的个体中使用同样的药物则需要很高的剂量。这一现象的存在使我们认识到将认知功能障碍的发生与近期用药时间、药物剂量及配方的改变相关联的重要性。

尤其在青年患者中,违法药物及毒物的使用是谵妄发生的常见因素。除了经典的滥用药物之外,最近兴起了很多“俱乐部毒品”,如二亚甲基双氧苯丙胺(MDMA,摇头丸)、 $\gamma$ -羟基丁酸(GHB,神仙水)及苯环己哌啶类(PCR)如氯胺酮等。在滥用这些药物的青年患者中,需要紧急治疗的急性精神紊乱的案例呈增加趋势。许多常见的处方药如口服镇静药及苯二氮草类药物经常被滥用,而且也很容易获取。血液浓度较高的酒精中毒可导致意识模糊,但酒精戒断反应更容易引起经典的兴奋性谵妄发作。在所有谵妄的病例中,都应该考虑酒精及苯二氮草类药物戒断反应的可能,因为就算每日接触少量酒精的患者都可以在入院时出现相对严重的戒断反应。

水电解质如钠、钙、镁及血糖的紊乱等代谢异常可以导致谵妄的发生,而在易感个体中,轻度的精神错乱即可引起实质性的认知功能障碍。其他常见的代谢性病因包括肝肾衰竭、高碳酸血症及低氧血症、硫胺素及维生素 B<sub>12</sub> 缺乏、中枢神经系统血管炎等自身免疫性疾病及甲状腺和肾上腺功能障碍等内分泌系统疾病。

全身性感染常引起谵妄,尤其是在老年患者之中。如有尿路感染同时又达到痴呆基线的患者常可发展为急性认知功能下降。肺炎、皮肤感染如蜂窝织炎、脓毒血症等均能引起谵妄。ICU 常见的“感染性脑病”的发生亦可能是由于促炎因子的释放及他们对大脑的弥散作用。较少见的病因包括脑膜炎、脑炎及脑脓肿,然而鉴于延误治疗而导致的高死亡率,临床医师必须对这类疾病的诊断保持高度警觉。



表 16-1 谵妄的常见病因

## 毒物类

处方药:尤其是含抗胆碱能成分药物,镇静药,以及苯二氮草类药物

药物滥用:酒精中毒及酒精戒断,阿片类药物,摇头丸、LSD、GHB、PCP、氯胺酮、可卡因

毒药:吸入剂、一氧化碳、乙二醇、杀虫剂

## 代谢性疾病

电解质紊乱:低血糖、高血糖、低钠血症、高钠血症、高钙血症、低钙血症、低镁血症

低体温及高体温

呼吸衰竭:低氧血症及高碳酸血症

肝衰竭/肝性脑病

肾衰竭/尿毒症

心力衰竭

维生素缺乏:维生素 B<sub>12</sub>、硫胺素、叶酸、烟酸

脱水及营养不良

贫血

## 感染性疾病

全身性感染:尿路感染、肺炎、皮肤及软组织感染、脓毒血症

中枢神经系统感染:脑膜炎、脑炎、脑脓肿

## 内分泌系统疾病

甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下

甲状旁腺功能亢进

肾上腺皮质功能不全

## 脑血管疾病

脑灌注不足

高血压脑病

局灶性缺血性脑卒中和脑出血:尤其是非优势半球的顶叶及丘脑损伤

## 自身免疫性疾病

CNS 血管炎

狼疮脑病

## 癫痫相关疾病

非惊厥性癫痫持续状态

伴有持续发作后状态的间歇性痫性发作

## 肿瘤相关疾病

颅内转移瘤

脑胶质瘤

脑膜癌

## 住院治疗

临终谵妄

LSD. 麦角酸二乙基酰胺;GHB.  $\gamma$ -羟基丁酸;PCP. 苯环己哌啶;CNS. 中枢神经系统

在某些易感性高的患者中,暴露于陌生的医疗环境可以引发谵妄。这类病因通常存在于引起谵妄的多种因素之中,因此对于这一病因应作为排除性诊断,并彻底排查其他可能的发病因素。针对性地解决患者对自我住院角色方面困惑的问题是初步预防及治疗谵妄相对简单的方法。

谵妄的脑血管病因通常是由于全脑低灌注所引起,这种情况常发生于由心力衰竭、感染性休克、脱水或贫血而导致的系统性低血压患者。右侧顶叶及丘脑背内侧核的局灶性脑卒中鲜少引发谵妄状态。更常见的情况是,新发的局灶性卒中或出血可在本

已出现脑储备减低的患者中引发意识模糊。在这类患者中,我们有时很难区分由新发的神经血管损伤本身所引起的认知功能障碍,和由于卒中后住院治疗而伴发的感染性、代谢性及药物性并发症所引起的谵妄发作。

由于谵妄发作常有一个波动的过程,我们在考虑患者潜在病因时常忽视了间歇性痫性发作的可能。伴有发作后意识模糊的非惊厥性癫痫持续状态和复发性部分性或全面性癫痫发作均可以引发谵妄,脑电图仍是诊断这类发作的核心。由肿物或梗死灶放电中心而播散开的痫性活动,可以解释为何相对较小区

域的损伤可以引发全脑认知功能障碍。

姑息治疗的患者在临终前出现谵妄的情况非常普遍,有时也被称为“临终躁动”,需要立即辨别并予以积极地处理,因为这是导致患者及家属在临终时产生不安的最重要的原因。同时也要谨记这些患者很可能患有如全身性感染等引发谵妄的更常见病因。

### 实验室检查及诊断评估

对于谵妄的诊断评估,利用病史和体格检查来

指导后续检查是一个经济有效的方法。没有任何一种已建立好的检查流程可以适用于所有的谵妄病人,因为谵妄发作的潜在病因数量多得惊人。因此,我们仅在这里提供一个详细的逐步检查法,见表 16-2。如果前期的促发因素已经明确,如违规用药,那么进行的后续检查则相对较少;但如果在最初的评估中没有发现可能的病因,则需要开展针对潜在病因的进一步积极的检查。

表 16-2 谵妄患者的逐步检查法

<p>初步评估</p> <p>病史,尤其注意药物相关病史(包括非处方药和中草药)</p> <p>全身体格检查及神经系统体格检查</p> <p>全血细胞计数</p> <p>电解质检测(包括钙、镁、磷)</p> <p>肝功能检测(包括白蛋白)</p> <p>肾功能检测</p> <p>一级评估(初评指导下)</p> <p>全身性感染筛查</p> <p>    尿液分析及培养</p> <p>    胸部 X 线片</p> <p>    血培养</p> <p>心电图</p> <p>动脉血气分析</p> <p>血清和(或)尿液毒理学筛查(青年患者先行检测)</p> <p>颅脑弥散加权成像与钆增强 MRI(首选)或 CT</p> <p>可疑的 CNS 感染:颅脑影像学检查后行腰椎穿刺术检查</p> <p>可疑的痫性发作相关病因:脑电图(如高度怀疑应立即检查)</p> <p>二级评估</p> <p>维生素水平检测:维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、硫胺素</p> <p>内分泌实验室检查:促甲状腺激素(TSH)和游离 T<sub>4</sub>,皮质醇</p> <p>血氨</p> <p>血沉</p> <p>自身免疫性血清学检测:抗核抗体(ANA)、补体水平、p-ANCA、c-ANCA</p> <p>感染性血清学检测:快速血浆反应素(RPR),真菌及病毒血清学检测(高度怀疑时)、HIV 抗体检测</p> <p>腰椎穿刺术(如未做)</p> <p>颅脑平扫与钆增强 MRI(如未做)</p>
---

p-ANCA. 核周型抗中性粒细胞胞质抗体;c-ANCA. 胞质型抗中性粒细胞胞质抗体

所有的谵妄患者都应进行基础实验室筛查,包括全血细胞计数、电解质检测及肝肾功能检测。在老年患者中筛查全身性感染的可能十分重要,包括胸部 X 线片、尿液分析和培养及可能的血培养。在青年患者中则应早期进行血清和尿液的药品及毒物筛查。在初步检查后病因仍不明确的患者需要进行额外的实验室检查,以明确其他自身免疫性、内分泌性、代谢性及感染性病因的可能。

多种研究表明,颅脑影像学检查在谵妄患者中

的作用不大。然而在初步检查没有提示性的情况下,大多数临床医生都会选择尽快进行颅脑影像学检查以排除结构性病变。CT 平扫可以鉴别较大的肿块及出血,然而对于谵妄病因的发现却并不那么敏感。而磁共振(MRI)除了具有辨别绝大多数急性缺血性卒中的能力之外,由于它所能提供的神经解剖学细节,给可能的感染、炎症、神经退行性病变及新生肿物的诊断提供了线索,因此成了检查的首选。由于 MRI 技术受到利用率、成像速度、患者配合度

及磁场暴露禁忌证的限制,许多临床医师会首先选择 CT 平扫,若谵妄的病因仍未发现则进一步进行 MRI 检查。

对于怀疑中枢神经系统感染的患者,在完成合适的神经影像学检查后必须立即行腰椎穿刺术(LP)检查。脑脊液检查对炎性和肿瘤性病变的鉴别十分有效,并且还可以通过脑脊液谷氨酰胺水平升高诊断肝性脑病,因此,凡是诊断筛查阴性的谵妄患者均需考虑行腰椎穿刺术检查。脑电图不作为谵妄患者的常规检查,但在考虑痫性发作相关病因的患者中仍具有不可替代的诊断价值。

## 治疗

针对潜在发病因素的治疗是治疗谵妄的第一步,如对全身性感染的患者合理使用抗生素以及及时纠正电解质紊乱,这些治疗常能迅速缓解谵妄发作。盲目针对谵妄的症状用药,只会导致患者意识模糊的时间延长,还可能掩盖重要的诊断线索。最近的临床试验表明,在谵妄患者中使用提高胆碱能兴奋的药物可以导致好坏参半的结果,目前这种策略尚不推荐。

相对简单的对症支持治疗对于谵妄患者十分有效。在护理人员及家人的帮助下重新定向,同时联合可见的时钟、日历及朝外的窗口可以减轻患者的意识模糊状态。对有需要的患者提供眼镜及助听器可以防止感觉隔离的发生。日落综合征的患者可以通过建立良好的睡眠觉醒周期而在很大程度上得到改善。在白天,可以通过在明亮的房间中活动或者运动来防止小憩;在夜晚,一个安静、黑暗的环境下并同时限制护理人员的打扰,可以保证患者良好的休息。这种对睡眠觉醒周期的干预在 ICU 患者中尤为重要,因为 24 小时连续不断的活动可以激发谵妄。最大程度上模拟家庭环境也可以帮助治疗甚至预防谵妄发作。全天候来自朋友及家人的探望,可以最大程度上减少由于不断面对来自流动的护理人员及医生的新面孔而导致的焦虑。让住院患者使用自己的寝具、衣服及床头用品能减少住院环境的陌

生感,从而减轻意识混乱。简单的标准护理措施,如保持适当的营养和血容量、管理尿失禁和护理皮肤破裂等也有利于缓解患者不适,从而减少导致意识混乱的机会。

在一些病例中,患者对自身及工作人员的生命安全产生了威胁,这种情况需要紧急处理。床头报警及个人陪护比物理约束更有效并更能减少患者的困惑。药物约束的使用需要尽量避免,但在某些必要的情况下,按照最基础的需要量使用一些低剂量的经典或非经典抗精神病药物会十分有效。近期发现的与抗精神病药物使用相关的老年患者死亡率升高,强调了该类物质只能作为最后手段而慎重选用的重要性。苯二氮䓬类药物并不如抗精神病药物有效,并且由于它的镇静作用还能导致意识模糊的恶化。尽管许多临床医师仍使用苯二氮䓬类药物治疗急性意识模糊,但它们的使用应仅限于由酒精或苯二氮䓬类药物戒断而导致的谵妄。

## 预防

鉴于谵妄的高发病率及由此带来的巨大医疗消耗,制定一个能预防住院患者谵妄发作的有效策略就显得十分重要。第一步要首先成功辨别出高危患者,进而采取合适的干预措施。一个临床试验随机选取了超过 850 名老年住院患者,并在他们之中使用了简单标准化步骤来控制谵妄的危险因素,这些危险因素包括认知功能障碍、少动、视力障碍、听觉障碍、睡眠缺乏及脱水。在治疗组中谵妄发作的次数及持续时间显著减少,但并不能改变谵妄的复发率。近期在 ICU 病房的临床试验中发现某些镇静药的使用,如右旋美托咪啶,能较少导致重症患者谵妄的发生。所有的医院及医疗保健体系都需要努力建立一个能处理谵妄常见危险因素的标准策略,向减少谵妄的发生率这个目标共同努力。

## 致谢

Allan H. Ropper 在第 16 版《哈里森内科学》中撰写的急性意识模糊状态的部分被纳入当前章节。

(张晓璇 卢奎译 闫振文校)

## 第 17 章

### Chapter 17

## 昏 迷

Allan H. Ropper

昏迷(Coma)是内科最常见和最严重的疾病之一。它占了急诊病区住院患者的大部分,并可发生在所有医院中。昏迷需要紧急关注和规范化处理。

警觉度降低是一组连贯性状态,最严重的状态是昏迷(Coma),是指一种深度睡眠状态而患者不能被唤醒。昏睡(Stupor)是比昏迷有更高可唤醒度,患者仅在强烈刺激下短暂醒觉并可出现躲避不适或刺激的动作。为大家熟知的嗜睡(Drowsiness),类似浅睡眠,其特点是容易被唤醒,醒后可维持短暂清醒。嗜睡和昏睡常伴有一定程度的意识模糊(参见第 16 章)。在床旁观察中应尽量准确描述醒觉水平和对不同刺激的反应类型,避免使用倦怠(lethargy)、轻度昏迷(semicoma)或迟钝(obtundation)等含糊词汇。

对于其他导致患者对外界无反应的状态或引发的昏迷,由于其特殊意义需要独立考虑。植物状态(vegetative state)是指看似醒觉但对外界无反应的状态,通常由昏迷患者转变而来。植物状态下,眼睑可打开,因此看上去像清醒。呼吸和自主神经功能保留,哈欠、咳嗽、吞咽和肢体、头部动作存在,患者可能存在视物追踪,但几乎不存在对外界或内环境有意识的反应,因此也称“醒状昏迷”“睁眼昏迷”。“植物”被不幸地用于描述这种状态。此外,植物状态总伴随着提示双侧大脑半球广泛性损伤的体征,如去大脑或去皮质肢体姿势和对视觉刺激的反应消失(见后述)。最低意识状态(minimally conscious state),是一种与植物状态密切相关但严重程度较轻的状态,患者对触摸、视觉刺激或指令有自发性的基本发声或行为动作反应。心搏骤停后脑低灌注和颅脑损伤是植物状态和最低意识状态的最常见原因(参见第 28 章)。一旦植物状态持续数月,恢复思维能力的预后很差,如果持续 1 年以上,则几乎不可能恢复清醒,因此被称作持续植物状态(persistent

vegetative state)。仔细研究大部分戏剧性恢复清醒病例可发现预后的普遍规律,对于严重致残状态很少有能恢复清醒的可能,甚至相对来说恢复可能更大的儿童病例也是很少能恢复清醒。错误地认为植物状态或最低意识状态的患者可做出有意义的行为的可能性会给家庭带来额外的问题和苦恼。另一方面,昏迷患者是否缺失任何认知能力的问题仍没解决,功能影像学研究发现小样本的创伤后昏迷病例中,外界刺激可发现脑功能反应性激活。

除了上述状态外,有几种影响警觉度的综合征容易被误诊为昏睡或昏迷。无动性缄默(Akinetic mutism),指患者部分或完全清醒,能形成印象和思维,以后可回忆事件,但患者始终保持不言语和不活动的状态。该情况是由于丘脑内侧核或额叶(尤其为深部或眶额叶表面)病灶或严重的脑积水所致。意志缺乏症(Abulia),是一种程度较轻的无动性缄默,表现为心理和生理活动变慢和启动活动的的能力消失。通常也由于额叶及其联络纤维损伤所致(参见第 18 章)。紧张症(Catatonia)是一种奇怪的运动减少和不语综合征,在部分严重精神病患者中出现,通常是精神分裂症和重症抑郁。虽然紧张症患者存在眨眼、吞咽动作,并可能不表现出痛苦,但几乎没有自发或反应性动作。尽管存在提示紧张症患者有反应能力的体征,但要求检查者需要一定技巧才可发现。如拨开眼睑时遇到主动抵抗,对视觉威胁有眨眼的反应,眼球可随头部转动而同时运动,这些都是与脑损伤导致的无反应能力不相符的。紧张症患者特征性的表现是其肢体可维持检查者放置的姿势(“蜡样屈曲”或强直性木僵),但此特征并非绝对出现。当恢复清醒后,患者通常有木僵状态时事件的记忆。紧张症表面上与无动性缄默相似,但缺乏脑损伤的临床证据,如巴宾斯基征和肢体肌张力增高。脑死亡昏迷的特殊问题将在本章后面讨论。

闭锁状态(locked-in state)是另一种假昏迷,是指清醒的患者无法发音或做出随意运动,但保留自主垂直眼球活动和眼脸上提,因此患者有清醒思维的发出信号。瞳孔反应通常是正常的。这种患者可利用莫斯密码写出整篇文章。最常见的原因是脑桥腹侧梗死或出血横贯损害全部下行运动传导束(皮质脊髓束和皮质延髓束)。类似的清醒但去传出状态导致肌肉组织完全瘫痪还可见于吉兰-巴雷综合征(参见第 46 章),重型多发性神经病(参见第 28 章)和药物性神经肌肉阻滞。

## 昏迷的解剖与生理

几乎所有警觉性消失的情况都可追溯到广泛性大脑半球异常和丘脑-皮质警觉系统,即网状激动系统(reticular activating system, RAS)活动降低。维持警觉性和思维连贯性需要这个系统、其上行投射到皮质的纤维及皮质本身的功能正常。昏迷通常由以下主要原因引起:①中脑上部的网状激动系统及其上行投射纤维的损伤;②双侧大脑半球大部分破坏;③网状大脑功能受到药物、毒素、代谢紊乱如低血糖、缺氧、尿毒症和肝衰竭等所导致的功能抑制。

邻近中脑的网状激动系统(RAS)控制瞳孔功能和眼球运动,因此可以用于昏迷原因的临床定位。瞳孔散大,对光反射消失和眼球垂直、外展运动的消失提示脑干上段的损害。相反,瞳孔对光反射和眼球运动的保留可排除脑干上部受累而提示昏迷是由大脑半球广泛性结构损害或者代谢抑制所致。

### 颅内巨大占位和脑疝所致的昏迷

颅腔被硬脑膜的反摺分成不同隔室。双侧大脑半球被大脑镰所分隔,前、颅后窝则被小脑幕所分隔。脑疝(Herniation),指脑组织移位至它本来不占据的位置上。昏迷及其很多相关体征都因这些组织移位所致,特定的脑疝有其特征性的临床表现(图 17-1)。实际上,这些临床表现是占位压迫脑组织结构导致的“假定位”征。

最常见的脑疝是一部分脑组织通过小脑幕开口从幕上移位至幕下,被称为小脑幕裂孔疝(transtentorial herniation)。小脑幕钩回疝(Uncal transtentorial herniation)是指被压迫的颞前内侧回(钩回)通过小脑幕裂孔被推移至中脑前方(图 17-1A)钩回压迫经过蛛网膜隙的Ⅲ对脑神经,引起同侧瞳孔散大(因为支配瞳孔副交感功能的神经纤维位于该神经的外周)。继而出现的昏迷是由于中脑被移位的

海马旁回推移而受到对侧小脑幕边缘压迫所致(图 17-2)。移向外侧的中脑也可压迫对侧大脑脚,引起病灶对侧的巴宾斯基征和偏瘫(Kernohan-Woltman 征)。脑疝也可压迫经过小脑幕回旋处的大脑前动脉和大脑后动脉而引起脑梗死。脑组织变性也会导致部分脑室系统受累而引起脑积水。

小脑幕中心疝(central transtentorial herniation)是指丘脑内侧结构对称性向下移动通过小脑幕裂孔压迫中脑上部(图 17-1B)。瞳孔缩小和嗜睡是前兆体征。颞叶和中心性小脑幕裂孔疝都可引起脑干进行性受压,最先受累是中脑,继而脑桥,最后延髓受累。导致相继出现相应受累水平的神经系统体征。其他脑疝包括大脑镰下疝(transfalcial herniation,移位的扣带回在大脑镰下方越过中线,图 17-1C)和枕骨大孔疝(foraminal herniation,下移的小脑扁桃体压进枕骨大孔,图 17-1D),导致延髓受压引起呼吸骤停而死亡。

各种类型的小脑幕裂孔疝与昏迷的直接联系并不能常被发现。在明确小脑幕裂孔疝以前,嗜睡和昏睡也可出现在间脑(丘脑)中度的水平性移位。这种侧向移位可在轴位的 CT 或 MRI 成像中测量(图 17-2)。急性出现占位的病例中,松果体钙化影水平移位 3~5mm 时通常伴随嗜睡,6~8mm 时出现昏睡,>9mm 时则出现昏迷。颞叶内侧疝入小脑幕裂孔口时也可在 MRI 和 CT 平扫中明显看到脑干上段环池消失。

### 代谢障碍所致的昏迷

许多系统性代谢异常通过打断能量物质传递(如低氧、缺血、低血糖)或改变神经元兴奋性(药物和酒精中毒、麻醉、癫痫)而导致昏迷。同样导致昏迷的代谢异常也可导致程度较轻的急性模糊状态。因此,意识不清和昏迷是代谢性脑病中的连续过程。

大脑神经元十分依赖脑血流(cerebral blood flow, CBF)和氧、糖传递。灰质的 CBF 约为 75ml/(100g·min),白质的 CBF 约为 30ml/(100g·min)[平均约 55ml/(100g·min)];氧消耗约 3.5ml/(100g·min),而糖利用约 5mg/(100g·min)。脑血流中断以后,脑储备的糖可供能约 2 分钟,储备的氧可维持 8~10 秒。同时缺氧、缺血则更快耗竭储备糖。这种情况下,脑电图节律弥漫性减慢,是典型的代谢性脑病表现,并随着能量物质转运恶化而加重,最终脑电活动停止。

与缺氧-缺血可导致神经结构损害不同,大部分代谢异常如低血糖、低钠血症、低渗透压、高碳酸血

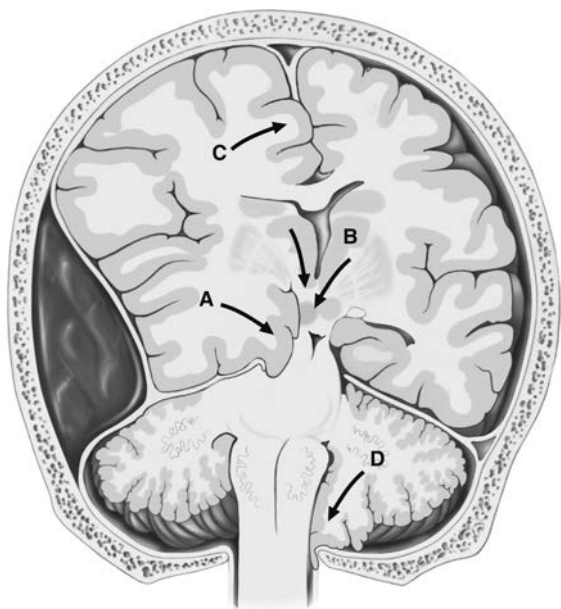


图 17-1 脑疝的类型

A. 小脑幕钩回疝; B. 小脑幕中心疝; C. 大脑镰下疝; D. 枕骨大孔疝

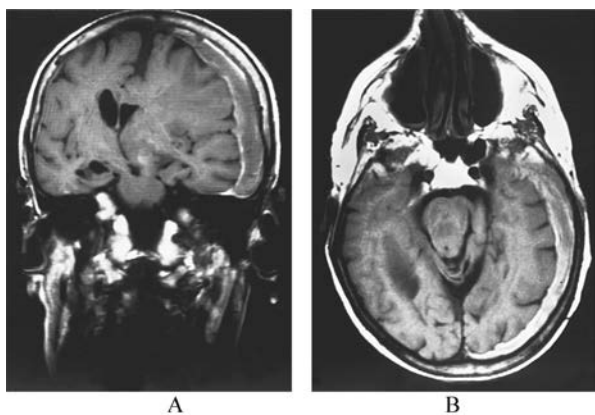


图 17-2 一位昏睡患者冠状位

A. 轴位; B. 磁共振图像。左侧硬膜下血肿(可见灰白边缘)压迫同侧动眼神经。中脑上部 and 丘脑下部区域受压横向移位, 并有包括前部钩回的颞叶内侧结构小脑幕裂孔疝。血肿对侧的脑室由于第三脑室受压而扩大

症、高钙血症和肝肾衰竭仅引起轻度神经病理性改变。这些情况导致大脑可逆性效果的原因未明, 但可归咎于能量供应障碍、跨神经元细胞膜性离子流动改变和神经递质异常。如肝性脑病的血氨浓度升高可干扰大脑能量代谢和  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶, 并增加星形胶质细胞的数量和体积, 导致氨基代谢毒性产

物浓度升高; 它也可影响神经递质, 包括可能的“假性”神经递质增加而激活受体。除了高氨血症, 尚有哪些重要机制参与肝性脑病还不明确。肾衰竭性脑病的机制也是尚不清楚。与血氨不同, 尿素并不产生中枢神经系统毒性, 致病的可能多种因素包括毒性物质, 如有机酸透过血-脑屏障的渗透性增加, 脑组织钙增多和脑脊液磷酸盐增多。

昏迷和癫痫是大脑水、钠平衡明显改变时常伴发的症状。这些渗透性改变由全身性疾病所致, 如糖尿病酮症、非酮症高渗性昏迷、各种原因所致低钠血症(如水中毒、抗利尿激素或动脉钠尿肽分泌增多)。血钠  $< 125 \text{mmol/L}$  引起意识模糊,  $< 115 \text{mmol/L}$  则可引起昏迷和抽搐发作。在高渗性昏迷, 血清渗透压一般  $> 350 \text{mmol/L}$ 。高碳酸血症由于血中二氧化碳 ( $\text{CO}_2$ ) 比例升高而抑制意识水平。在所有这些代谢性脑病中, 神经系统改变的程度很大程度上由血清变化的速度而决定。其他代谢性脑病, 如高钙血症、甲状腺功能低下、维生素  $\text{B}_{12}$  缺乏和低体温的病理生理机制还不完全清楚, 但这些机制也反映了中枢神经系统生化、细胞膜功能和神经递质的紊乱。

### 癫痫性昏迷

广泛性皮质放电(痫性发作)与昏迷有关, 即使在没有痫性运动发作(抽搐)中也同样如此。痫性发作以后出现的自限性昏迷, 即发作后状态(postictal state), 可能是因能量储备耗竭或痫性发作产生的毒性分子作用所产生。发作后状态引起一种与其他代谢性脑病相类似的持续性、广泛性脑电背景活动变慢的现象。

### 中毒性(包括药源性)昏迷

这类常见的脑病多数是可逆的而且在没有心肺功能衰竭的情况下并不会遗留残余损害。许多药物和毒素可以抑制神经系统的功能。其中一些是通过影响脑干神经核, 包括网状激动系统(RAS), 同时影响大脑皮质而导致昏迷。某些药物的过量会同时出现皮质和脑干的体征, 从而导致被误诊为脑干器质性疾病。药物过量可致阿托品样体征, 例如瞳孔散大、心动过速和皮肤干燥。阿片类药物过量则出现针尖样瞳孔, 瞳孔直径  $< 1 \text{mm}$ 。

### 大脑半球弥漫性损伤所致的昏迷

这一类疾病包括许多由弥漫性大脑器质性损伤引起的不相关的疾病, 进而导致皮质代谢障碍。缺氧-缺血可能是其中最为所知的情况之一, 早期时急性可逆性脑低灌注和氧剥夺难以与脑神经元损伤后继发性的效应相鉴别。全脑小血管的闭塞事件可产

生同样的双侧大脑损伤,如脑型疟疾、血栓性血小板减少性紫癜和高黏血症。颅脑外伤或炎性脱髓鞘疾病导致的弥漫性白质损伤也会出现类似的昏迷综合征。

## 走近患者 昏迷

神经系统评估之前应先处理急性呼吸和心血管问题。通常情况下,除了生命体征、眼底镜检查、颈强直检查以外,全面的体格检查可以在神经系统检查确定患者的严重程度和昏迷原因以后进行。脑外伤致昏迷患者的处理将在第 36 章讨论。

### 病史

很多情况下,昏迷的病因直接明确(如外伤、心搏骤停、药物中毒)。在其余情况下,以下几点非常有用:①神经系统症状出现的场合和进展速度;②昏迷的前驱症状(意识模糊、乏力、头痛、发热、痫性发作、头晕、复视或呕吐);③用药史、违禁药物或乙醇;④慢性肝、肾、肺、心脏疾病或其他疾病。直接或电话询问家属、目击者、现场的急救人员是病情评估的重要内容。

### 一般体格检查

发热提示全身感染,细菌性脑膜炎、脑炎、中暑、抗精神病药的恶性综合征、麻醉类药物或抗胆碱能药物中毒的恶性高热;极少情况下由下丘脑体温调节中枢病变导致(“中枢热”)。轻微的体温上升可见于剧烈抽搐后。低体温见于衣物穿着过少,乙醇、巴比妥类、镇静类药物或者吩噻嗪类药物中毒;其他还可见于低血糖,周围性循环衰竭或重度甲状腺功能减退症。低体温本身仅在体温低于 31℃(87.8 华氏度)时才导致昏迷出现。呼吸急促提示可能存在酸中毒、肺炎或罕见的淋巴瘤颅内浸润。呼吸模式异常反映脑干功能障碍,其将在后文讨论。血压显著升高提示高血压脑病,但也可能由脑出血或脑损伤后迅速的颅内压升高(Cushing 反应)引起。低血压是乙醇或巴比妥类药物中毒、内出血、心肌梗死、败血症、重度甲状腺功能减退症或艾迪生病危象( Addisonian crisis)所致昏迷的特征性改变。

### 眼底镜检查

可发现蛛网膜下腔出血(玻璃体膜下出血)、高血压脑病(眼底渗出、出血、血管交叉改变和视神经盘水肿)、颅内压增高(视神经盘水肿)。皮肤瘀斑提示血栓性血小板减少性紫癜、脑膜炎球菌血症或因出血性介质引发的颅内出血。发绀、皮肤发红或

贫血等皮肤颜色改变则是其他提示导致昏迷的潜在的系统性疾病的征象。

### 神经系统查体

首先,患者应当在没有检查者打扰的情况下观察。患者在床上翻转身体、伸手触摸脸、交叉下肢、打哈欠、吞咽、咳嗽或者呻吟反映将要清醒的嗜睡状态。一侧肢体缺乏运动或腿部处于外旋位提示存在偏瘫。间断出现足、指或脸部肌肉抽搐可能是痫性发作的唯一体征。多灶性肌阵挛常提示代谢紊乱,特别是尿毒症、缺氧、药物中毒(尤其是锂或氟哌啶醇)或者朊病毒病(参见第 43 章)。在嗜睡或意识模糊的患者中,双侧扑翼样震颤(asterixis)是代谢性脑病和药物中毒的特定体征。

去皮质强直(decorticate rigidity)和去大脑强直(decerebrate rigidity),或称“体位”描述了自发或感觉刺激诱发的上下肢刻板运动。肘和腕关节屈曲,上肢旋后(去皮质状态)提示双侧中脑水平以上损害,而肘和腕关节伸展并旋前(去大脑状态)提示中脑或间脑尾部的运动传导束损害。上肢伸展伴下肢屈曲,或下肢松弛较少出现,与脑桥损害有关。上述这些概念是由动物实验获取的,不能用同样的精确度来描述人类的昏迷。实际上,任何类型的急性和广泛性脑功能异常,不管定位在何处,通常引起肢体伸展,并且随着时间推移而转变成屈曲体位为主。

### 觉醒水平

一系列强度递增的刺激被用来测定患者唤醒阈值和每侧肢体的最佳运动反应。测试结果可随时间变化,因此动态观察更具临床意义。用一缕棉花搔挠患者鼻孔属于中等强度的刺激,可以促使患者移开头部并一定程度的觉醒,昏睡和昏迷患者除外。能用手拿开刺激物说明患者具有更高刺激应答能力。向关节或骨性突起施压和针刺属于人道形式的伤害性刺激,挤捏皮肤可引起不美观的瘀斑,一般无必要使用这种刺激方法,但有时有助于引起肢体外展退缩动作。对伤害性刺激的刻板体位表明皮质脊髓系统的严重损害,而肢体的外展回避运动是有目的性的,并说明皮质脊髓系统完好。刻板的体位可以是单侧的并与有目的性的肢体运动共存,反映了运动系统的不完全损伤。

### 脑干反射

脑干功能的评估对昏迷患者的病灶定位有重要意义(图 17-3)。较适用的脑干反射检查包括瞳孔的大小和对光反射、自发的和诱发的眼球运动、角膜反射及呼吸模式。当这些脑干活动均保留时尤其是瞳

孔反应和眼球运动,通常提示昏迷是由双侧大脑半球病变引起。然而,异常的脑干体征并不总是提示原发病灶在脑干,因为大脑半球占位性病变可引起小脑幕裂孔疝而产生脑干继发性病理改变。

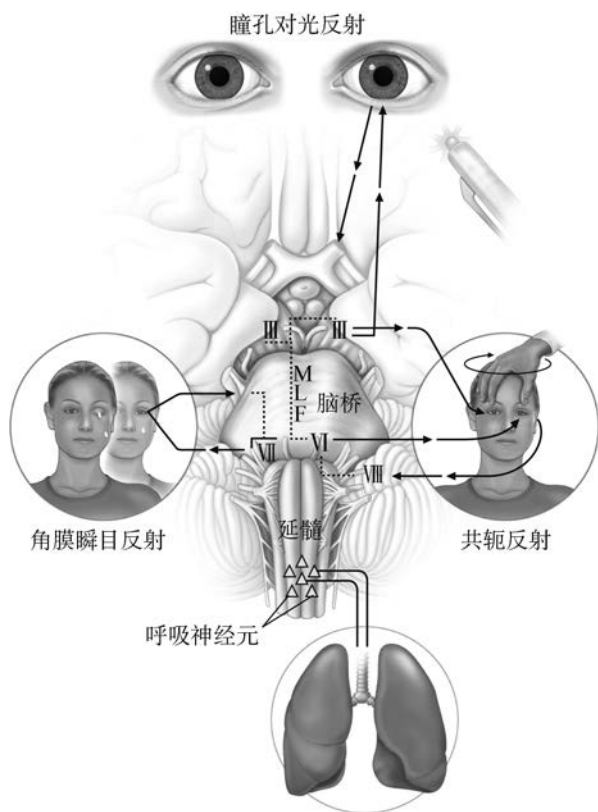


图 17-3 昏迷患者脑干反射检查

中脑和动眼神经的功能通过瞳孔对光反射,脑桥功能通过自发和反射性眼球运动和角膜反射,延髓功能通过呼吸节律和咽反射检查。眼球的水平同向反射运动依赖于内侧纵束(medial longitudinal fasciculus, MLF)联络同侧的展神经和对侧的动眼神经核。头部旋转试验(头眼反射)或迷走温差刺激试验(眼前庭反射)可诱发对应的眼球运动(详见下文)

### 瞳孔体征

检查瞳孔对光反射需要分散而明亮的光源(不能使用检眼镜),双侧瞳孔对光反射存在,并呈圆形,大小2.5~5mm基本上可以排除中脑损害,无论是原发还是继发压迫。当瞳孔直径<2mm时,对光反射不易观察,检查室里光线太明亮也会干扰瞳孔对光反射的检查。瞳孔散大(>6mm)并对光反射迟钝提示动眼神经受到肿物压迫或牵拉。肿物可引起对侧瞳孔扩大但很少见。椭圆形瞳孔并偏心是中脑、动眼神经早期受压的过渡性体征。最严重的瞳孔体

征,双侧瞳孔散大,对光反射消失,提示中脑严重受损,通常由幕上肿物压迫导致。抗胆碱能药物摄入、散瞳眼药水的使用和直接的眼外伤也可致瞳孔散大,容易误诊。

昏迷患者单侧瞳孔缩小的原因有起源于下丘脑的交感传出神经及脑干被盖部下行到颈脊髓的传导束损害。它的定位意义有限,偶见于大范围的脑出血累及丘脑。双侧瞳孔缩小(1~2.5mm)但对光反射存在,但不是针尖样瞳孔,见于代谢性脑病或者双侧大脑半球深部损伤如脑积水或丘脑出血。瞳孔直径小于1mm但对光反射存在是麻醉药或巴比妥类药物过量和广泛的脑桥出血的特征。对纳洛酮的反应和反射性眼球运动(见下文)可协助鉴别上述情况。

### 眼球运动

翻开眼睑首先可以观察到眼球的静息位置和自发性动作。打开眼睑感受眼睑对抗睁眼的阻力和眼睑闭合的速度来测试眼睑的张力,眼睑张力随着昏迷程度加深而进行性减低。眼球水平向两侧分离的静息位在嗜睡者中是正常的,随着昏迷程度加深眼轴重新恢复平行。

昏迷患者的自发性眼球运动通常是双眼协同性水平游动。仅此体征就可排除中脑和脑干的损伤,和正常的眼反射活动有相同的临床意义(见下文)。双侧眼球水平凝视提示损伤在对侧的脑桥或者同侧的额叶。这种现象归纳为:双眼朝向半球病灶而远离脑干病灶。痫性发作也能使眼球向一侧凝视,但通常与眼球阵挛叠加。极少情况下,眼球可以相反地背离深部半球病灶侧(“错向凝视”)。丘脑和中脑上部损害时眼球向内下方方向运动。“眼球浮动”是指眼球快速的向下运动而后缓慢地向上运动,水平运动消失,提示双侧脑桥损害,通常由基底动脉血栓形成引起。“眼球下沉”是指眼球缓慢无节律地往下运动而伴随快速的向上运动,见于正常反射性眼球水平凝视的患者,提示弥散的皮质缺氧损害。

水平或垂直移动头部可以引发头眼反射,正常反射观察到眼球运动与头移动方向相反。这依赖于眼球运动神经核及它们从中脑到脑桥和延髓间相连的传导束的完整性(图17-3)。这种眼球运动,不太合适地也称为“玩偶眼”(应更准确地反映颈前屈时眼睑反射性的上抬),在清醒的患者中通常被抑制。此反射的引出说明皮质对脑干的影响和脑干通路的完整性同时减弱。这提示昏迷由大脑皮质损害或功能障碍引起。相反,反射性眼球运动的消失提示病



灶在脑干,但少数情况下也可由某些药物过量导致。正常的瞳孔大小和光反射可以辨别大多数药物引起的昏迷和脑干结构损害引起的昏迷。

热的或“温差的”前庭刺激(眼前庭反射)提供了刺激强度更大的头眼反射,但临床意义相同。做眼前庭反射时,在外耳道注入冷水以引起迷路内淋巴对流。短暂的潜伏期后,双眼强制性的偏离注冷水侧,并向对侧眼震。(英文缩写“COWS”用于提醒医学生眼震的方向“冷水对侧,热水同侧”。Cold-opposite-warm-same。)诱发的眼球水平运动的消失提示病灶部位在脑干。眼震症状的出现说明额叶功能良好并与脑干功能相联系;因此功能性或癔症性昏迷是可能的。

用一缕棉花轻触角膜可引起双侧眼睑闭合,称为角膜反射。角膜反射依赖于三叉神经(传入神经)和面神经(传出神经)之间在脑桥通路的完整性。角膜反射和反射性眼球运动相结合能很好地反映脑桥功能。中枢神经系统抑制性药物使角膜反射减弱或消失的作用发生在反射性眼球运动消失以后,但在瞳孔对光反射消失之前。急性偏瘫患者同侧角膜(和咽)反射可在一段时间里消失。

### 呼吸模式

呼吸模式的改变与其他脑干体征相比定位价值较小。浅、慢但规则的呼吸提示代谢性或药物抑制。潮式呼吸(cheyne-stokes呼吸)遵循其经典的周期模式,随着短暂呼吸暂停而结束,提示双侧大脑半球损伤或代谢性抑制,通常见于浅昏迷。深快呼吸(kussmaul呼吸)常提示代谢性酸中毒,也可同时伴有脑桥中脑损伤。呼吸急促发生在中枢神经系统淋巴瘤患者。濒死样、喘气样呼吸由低位脑干(延髓)损伤引起,而且是严重脑损伤的终末呼吸形式。除此之外的一些周期性呼吸改变临床意义不大。

### 昏迷患者的实验室和影像学检查

诊断昏迷最有意义的检查,有血、尿标本的化学,毒理学分析,脑颅CT、MRI,脑电图和脑脊液检查。血气分析对患有肺疾病和酸碱失衡的患者有重要意义。临床实践中通常遇到的代谢紊乱需要化验电解质、葡萄糖、钙、渗透压、肾功能(血尿素氮)和肝功能(血氨)。在任何急性昏迷患者诊断尚不明确时,毒理学分析不可或缺。然而即使存在外源性药物或毒物,尤其是乙醇,也并不能完全排除其他因素的所致昏迷,尤其是脑外伤也会导致相应临床症状。乙醇浓度达到43mmol/L(0.2g/dl)时

可使不习惯饮酒的患者出现精神活动障碍,浓度 $>65\text{mmol/L}$ (0.3g/dl)就能导致昏睡。对酒精耐受的患者在乙醇浓度 $>87\text{mmol/L}$ (0.3g/dl)时仍可保持清醒。

CT和MRI的使用已集中关注于影像学能发现昏迷的原因上(如出血、肿瘤或脑积水)。主要借助这种方法虽然有时候方便有用,但总体上不够严谨。因为大多数昏迷(和意识模糊)的原因是代谢性或中毒。此外,普通的CT扫描可以排除解剖学病灶引起的昏迷这种观点也是错误的,因为双侧大脑半球梗死、急性脑干梗死、脑炎、脑膜炎、闭合性颅脑外伤所致轴突机械性剪切伤,矢状窦血栓形成和与邻近脑组织等密度的硬膜下血肿CT无法检测到。尽管如此,如果昏迷原因不清楚,应行脑CT平扫检查。

脑电图检查对代谢性和药物诱发的昏迷有用(第5章),但除了临床原因不明的痫性发作、疱疹病毒性脑炎或朊蛋白病(Creutzfeldt-Jakob病)所致的昏迷外,它很少用于诊断。额部高幅慢化波优势( $\delta$ 波或三相波)是代谢性昏迷,如肝衰竭性昏迷的典型表现。弥漫的脑电快活动( $\beta$ 波)常与镇静类药物(如苯二氮䓬类、巴比妥类)有关。特殊类型的“ $\alpha$ 昏迷”定义为广泛的、可变的8~12Hz脑电活动,类似正常觉醒节律但与正常的 $\alpha$ 活动不同,患者对环境刺激无反应,病变缘于脑桥或弥漫性皮质损害且预后较差。脑电图 $\alpha$ 活动正常,被刺激而脑电受抑制的话,也提醒临床医师要考虑闭锁综合征、癔症或紧张症。最重要的是,脑电图记录可揭示昏迷患者床上的隐性癫痫放电。

腰椎穿刺术用于昏迷的诊断较过去做得更少,因为神经影像手段有效的排除了颅内和蛛网膜下腔出血。然而,脑脊液检查在诊断脑膜炎和脑炎中仍有不可或缺的作用。对于意识水平改变的患者,通常影像学检查应优先于腰椎穿刺术以排除颅内占位病变。当怀疑脑膜炎诊断时,血培养和抗生素的应用可在影像学检查之前执行(参见第6章)。

### 昏迷的鉴别诊断

昏迷的病因可分为三大类(表17-1):无局灶性神经系统体征的(如代谢和中毒性脑病);脑膜炎综合征,以发热或颈强直及脑脊液细胞数增多为特征(如细菌性脑膜炎、蛛网膜下腔出血);有明显神经系统局灶性体征(如脑缺血、脑出血)。多数情况下,昏迷是主要临床疾病的部分表现,如药物摄入、缺

表 17-1 昏迷的鉴别诊断

<p>无局灶性或偏侧神经系统体征的疾病,通常脑干功能正常,CT 平扫和 CSF 细胞学检查正常</p> <p>(1)中毒:乙醇,镇静药、阿片类药物等</p> <p>(2)代谢紊乱:缺氧、低钠血症、高钠血症、高钙血症、糖尿病酸中毒、非酮症高渗性高血糖,低血糖,尿毒症,肝性脑病,高碳酸血症,艾迪生危象(addisonian crisis)、甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减低、重度营养不良</p> <p>(3)重度系统感染:肺炎、败血症、伤寒、疟疾、Waterhouse-Friderichsen 综合征</p> <p>(4)各种原因引起的休克</p> <p>(5)癫痫后状态、癫痫持续状态、亚临床癫痫</p> <p>(6)高血压脑病、子痫</p> <p>(7)严重高热、低体温</p> <p>(8)脑震荡</p> <p>(9)急性脑积水</p>
<p>引起脑膜刺激征的疾病,伴或不伴有发热,CSF 中 WBCs 或 RBCs 增多,通常无局灶性偏侧半球或脑干体征;CT 或 MRI 无实质性病灶</p> <p>(1)动脉瘤破裂、动静脉畸形、外伤导致的蛛网膜下腔出血</p> <p>(2)急性细菌性脑膜炎</p> <p>(3)病毒性脑炎</p> <p>(4)其他:脂肪栓塞、胆固醇栓塞、癌肉瘤和淋巴瘤脑膜炎等</p>
<p>伴有局灶性脑干或偏侧半球定位体征的疾病,伴或不伴有 CSF 改变,脑 CT 或 MRI 有异常</p> <p>(1)大脑半球出血(基底节、丘脑)或梗死(大面积大脑中动脉供血区)继发脑干受压</p> <p>(2)基底动脉血栓形成或栓塞致脑干梗死</p> <p>(3)脑脓肿、蛛网膜下腔积液</p> <p>(4)硬膜外和硬膜下出血、脑挫裂伤</p> <p>(5)脑肿瘤伴周围水肿</p> <p>(6)小脑和脑桥出血和梗死</p> <p>(7)广泛性脑外伤</p> <p>(8)代谢性昏迷(见上文)伴以前存在的局灶性损害</p> <p>(9)其他:大脑皮质静脉血栓形成、单纯疱疹病毒性脑炎、细菌性心内膜炎伴多发性脑栓塞、急性出血性白质脑炎、急性播散性脑脊髓炎(感染后)、血栓性血小板减少性紫癜、脑血管炎、脑胶质瘤病、垂体卒中、血管淋巴瘤等</p>

CSF. 脑脊液;RBCs. 红细胞;WBCs. 白细胞

氧,卒中、外伤或者肝、肾衰竭。能引起突然昏迷的情况包括药物摄入、脑出血、外伤、心搏骤停、癫痫或基底动脉栓塞。亚急性出现的昏迷通常与既往神经系统疾病和其他疾病史有关,包括肿瘤和脑梗死占位效应继发的脑水肿。脑血管疾病引起的昏迷诊断最为复杂(参见第 27 章)。最常见的疾病有:①基底节和丘脑出血(急性但不是瞬间发生,呕吐、头痛、偏瘫和特征性眼征);②脑桥出血(突然起病、针尖样瞳孔、反射性眼球运动和角膜反射消失、眼球浮动、特殊体位、过度通气和多汗);③小脑出血(枕部头痛、呕吐、凝视麻痹、不能站立);④基底动脉血栓形成(神经系统前驱或警示症状、复视、构音障碍、呕吐、眼球运动和角膜反射异常、非对称性肢体偏瘫);⑤蛛网膜下腔出血(头痛和呕吐后急剧进展的昏迷)。最常见的脑卒中,即大脑中动脉供血区的梗死,通常不引起昏迷,但是大面积梗死灶周围形成的水肿可能在发病后的最初几天扩大并形成占位效应。

急性脑水肿综合征与颅内许多疾病伴发,尤其是蛛网膜下腔出血。以头痛和呕吐为特征,可以快速进展发生昏迷,伴肢体伸展反应,双侧巴氏征阳性,瞳孔缩小,对光反射消失,垂直方向的头眼反射受损。

如病史和体格检查不能提示昏迷的病因,需要进行脑 CT 或 MRI 进一步获取信息。大多数导致昏迷的原因可以不通过神经影像学检查获得。有时影像学结果会误导诊断,如当影像学发现硬膜下小血肿或陈旧性梗死灶时,但是患者是中毒导致的昏迷。

### 脑死亡(brain death)

脑死亡是一种大脑功能终止而心脏活动保留和通过人工方式维持躯体功能的状态。这是唯一一种被认为等同于死亡的脑损伤。有几套标准可用于诊断脑死亡,诊断时必须选择当地医学界认可的标准。理想的诊断标准是简单的,可在床边评估并不允许

出现误诊的可能。它包括三个基本要素:①弥漫性皮质破坏,出现深昏迷和对各种刺激无任何反应;②全脑干损伤,表现为瞳孔对光反射、前庭眼反射和角膜反射消失;③延髓破坏,表现为完全性呼吸停止。心率不稳定并对阿托品无反应。尿崩症很常见,但只见于脑死亡其他临床体征出现数小时或数天以后。瞳孔通常中等大小,但也可能散大,而不可能变小。腱反射消失不一定出现,因为脊髓仍保持功能。巴宾斯基征通常消失而常出现跖趾屈性反射。

要证明呼吸停止是由于不可逆性延髓损伤所致,需要在一项测试自主呼吸的试验中发现二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)足够高而得以激发呼吸。呼吸暂停试验(Apnea testing)可以在撤用呼吸机之前通过扩散氧合作用安全地实现。通过气管插管预先吸入 100% 的纯氧,并在测试中给予氧维持试验。呼吸暂停时,CO<sub>2</sub> 压力升高每分钟 0.3~0.4kPa (2~3mmHg)。在观察期终点,典型的是几分钟后,动脉二氧化碳分压应当至少 >6.6~8.0kPa (50~60mmHg)才能说明试验有效。如果在 PCO<sub>2</sub> 充分升高的情况下没有观察到呼吸动作,则可确定呼吸暂停。在特殊情况下,也可使用其他技术包括给予 CO<sub>2</sub> 去加速试验。如果有严重的心血管系统不稳定,该试验通常被终止。

一种等电位脑电图可用作全脑损伤的确诊试验。放射性核素脑扫描、脑动脉造影或经颅多普勒测量也可以用于证明脑血流的消失,但它们不完全与病理性改变相关。

需要排除明显药物诱导或低体温所致神经系统抑制的可能,观察的时间通常需要 6~24 小时,在此期间脑死亡的临床体征持续不变。在心搏骤停导致的脑死亡或其他诱发疾病不明确的情况下,也建议延长观察的时间至少 24 小时以上。

尽管西方社会认同可拔除脑死亡患者的呼吸机,但由于医生与家属沟通不良和家庭的心理准备不足,麻烦也经常出现。理想情况下经家属的同意后,合理的医学实践允许对神经功能无治疗价值而不是脑死亡的患者停止生命支持和转出重症监护病房(ICU)。

## 治疗 昏迷

对昏迷患者的紧急治疗目标是预防进一步神经系统损伤。应尽快纠正低血压、低血糖、高钙血症、

缺氧、高碳酸血症和高体温。口咽通气管可充分使呼吸正常的嗜睡患者咽喉通畅。如果存在呼吸暂停、上气道梗阻、低通气或呕吐,或患者因昏迷而容易误吸,就有指征行气管插管。如果低通气或有必要诱导低碳酸血症从而降低颅内压(ICP),就需要进行机械通气。如果可能是麻醉剂过量或低血糖,在静脉通道建立以后需要给予纳洛酮或右旋糖酐;对于营养不良患者,给予葡萄糖的同时需给予维生素 B<sub>1</sub> 治疗以防诱发 Wernicke 脑病。如果怀疑基底动脉血栓导致脑干缺血,在影像学排除脑出血以后常用静脉肝素或溶栓治疗。毒扁豆碱可用于抗胆碱能药物过量患者的促醒,但尽量在严密观察下使用;许多医生认为毒扁豆碱只可用于治疗抗胆碱能药物过量所致的心律失常。使用苯二氮革拮抗药对改善镇静催眠药物过量有一定前景,也可给肝性脑病患者带来短暂益处。

对任何严重的急性脑病注射低张溶液治疗时应当严密观察,因为有可能加重脑水肿。颈椎损伤患者不能被忽视,尤其在尝试气管插管或检查头眼反射之前。发热和脑膜刺激征提示需要紧急检查脑脊液以诊断脑膜炎。如果怀疑脑膜炎的患者延迟进行腰椎穿刺术,最好在获取血培养之后应尽快给予抗菌药物治疗,如第三代头孢菌素。颅内压升高的处理将在第 28 章中讨论。

## 预后

人们希望避免患者遗留严重残疾或植物状态的痛苦结果。持续植物状态的普遍不良预后已经提及。小孩和年轻人可能有早期预示不良的临床表现,如脑干异常反射,但反而恢复清醒;对于此类患者提供留有余地的预后估计是明智的选择。代谢性昏迷比创伤性昏迷预后好得多。所有用于评估成人预后的系统只能作为大致参考,医学判断必须结合各种因素,包括年龄、潜在系统性疾病和一般内科情况。为从大量颅脑外伤患者中收集预后预测信息,研究设计了格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale);以经验判断,它对于颅脑外伤的患者有预测价值(参见第 36 章表 36-2)。对于缺氧和代谢性昏迷,临床体征诸如 1 天、3 天和 1 周后的瞳孔和运动反应则有预测价值(参见第 28 章图 28-4)。其他研究表明,角膜反射消失可能最有区分性价值。体感诱发电位中皮质波的消失也提示各种原因所致的昏迷预后不良。

新近使用功能影像学检查发现植物和最低意识

状态的患者保留有一定的认知活动。在一组病例中,检查者指令患者想象特定视觉空间任务作为练习,约10%的患者可被训练到激活额叶和颞叶。在一个病例中,患者可建立一种单向通讯的基本形式。

也有研究发现丘脑刺激电极植入后,少数患者的认知功能改善。但需谨慎对待而避免泛化推广该试验。

(王鸿轩 杨建花 译 闫振文 校)

# 第 18 章

## Chapter 18

### 失语、失忆及其他局灶性脑病

M. -Marsel Mesulam

人大脑皮质有大约 200 亿个神经元分布在 2.5m<sup>2</sup> 的区域。初级感觉区是感觉信息进入皮质纤维环路的必经之路,而初级运动区提供了协调复杂运动的最终的共同通路。初级的感觉和运动区约占大脑皮质总面积的 10%。其余部分可以归入形态选择、多模脑区、旁边缘叶和边缘叶区域,这些共同构成皮质联络区(图 18-1)。联络皮质调节整合过程从而有助于认知、情感及行为。对皮质联络区及相关疾病的有效临床评估需要对这些精神功能进行系统评价。

就目前的认识而言,大脑没有“听觉词语”“感知空间”或者“储存记忆”的中枢。认知和行为功能(区域)是由相互交叉的巨大的神经网络所协调,此网络包括相连的皮质和皮质下区域组成。涉及更高级的大脑功能的神经网络至少有四种模式与临床相关:①单一区域控制,如属于同一个网络内任何一个区域的损害都可导致语言或者记忆受损;②局限于一个部位的破坏可以使得所有与这个部位有交叉关联的网络多种功能障碍;③对一个神经网络组成部分的损伤会由于其他网络进行补偿修复而只引起极小的或者一过性的障碍;④一个神经网络内个体特异性的解剖定位与相关功能的不同行为特点有关(并不绝对)。5 个解剖学定义的大范围神经网络与临床实践最为相关:①负责语言功能的外周侧裂池;②负责空间认知功能的额顶叶神经网络;③负责面部和物体感知的枕颞叶神经网络;④负责记忆功能的边缘系统;⑤负责认知和行为控制的前额叶神经网络。

#### 负责语言功能的左侧侧裂池神经网络:失语症和相关病态

语言可以把思想和经历与随意的单词联系起来加工后用于交流。语言的神经底物由以左大脑半球

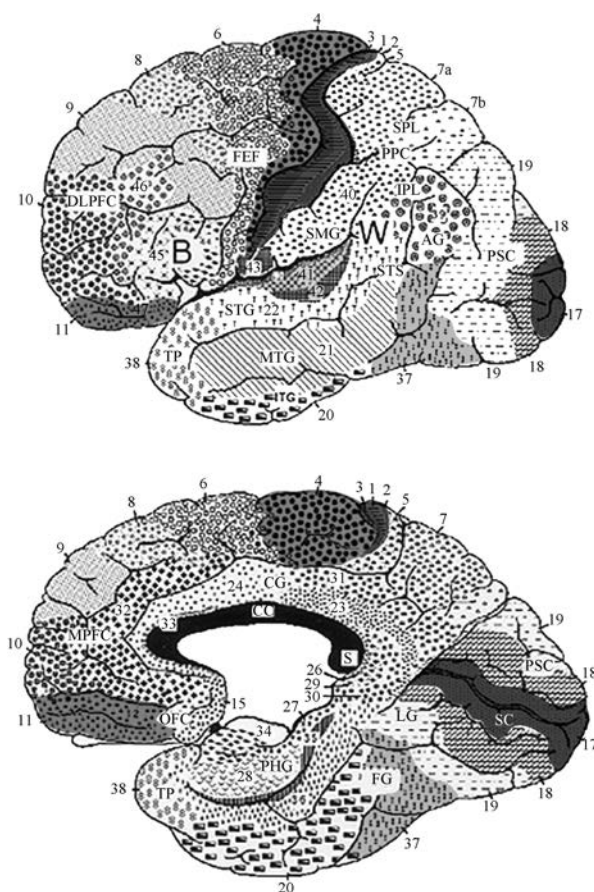


图 18-1 大脑半球外侧(上图)和内侧(下图)观

数字为 Brodmann 结构分区名称。17 区为初级视觉皮质,41~42 区为初级听觉皮质,1~3 区为初级躯体感觉皮质,4 区为初级运动皮质。其余大脑皮质包含有联合区。AG,角回;B, Broca 区;CC,胼胝体;CG,扣带回;DLPFC,背外侧前额叶皮质;FEF,额叶眼区(运动前皮质);FG,梭状回;IPL,顶下小叶;ITG,颞下回;LG,舌回;MPFC,内侧前额叶皮质;MTG,颞中回;OFC,眶额皮质;PHG,海马旁回;PPC,顶后皮质;PSC,纹状体周围皮质;SC,纹状皮质;SMG,缘上回;SPL,顶上小叶;STG,颞上回;STS,颞上沟;TP,颞极皮质;W, Wernicke 区

外周侧裂池为中心的分散的神经网络组成。语言网络的次极位于颞极连接处并且包括 Wernicke 区。Wernicke 区的基本功能是把感觉传入的信息转化为神经代码表达,这样就建立了分布之间的联系来赋予一个单词特定的意思。语言网络的前极位于额下回并包括 Broca 区。这个区域的基本功能是把特有的神经代码信息转变为有音节的语句,所以代码可以用口语表达出来。Broca 区的排序功能也可能是将单词按照意思组合成符合句法(语法)的句子。Wernicke 区和 Broca 区彼此相互联系并且和外侧裂池、颞叶、前额叶、后顶叶等相联系,以此构成一个对语言功能各方面均有帮助的神经网络。破坏此语言网络的任一部分或与其相关的任一部分均可导致语言障碍(失语)。只有在如命名、选词、理解、拼写和语法等语言形式方面的受损才可诊断为失语。构音障碍及缄默本身并不是诊断为失语的依据。绝大多数人的语言中枢位于左侧大脑半球。大约 90% 的右利手患者及 60% 的左利手患者左侧大脑半球病变后会出现失语。在某些个例中无法确定语言中枢所在的优势半球。并且在其他一些个体中(包括一小部分右利手患者)语言优势半球位于右侧大脑半球。右利手患者右侧大脑半球病变导致的语言障碍称为交叉性失语。

## 临床检查

语言能力的临床检查包括对命名、自发言语、理解、复述、阅读和书写能力的评估。命名障碍(命名性失语)是失语患者中最常见失语类型。当询问患者一普通物体的(铅笔或者手表)名称时,患者可能不能够说出正确的名字,然后对物体进行累赘复杂的表述(“是用来写字的物体”)或者说出错误的词语(错语症)。如果患者说出不确切但相关的词语(“笔”代指“铅笔”)时,这种命名错误称为语义性错语症;如果词语接近确切回答但是发音不准确(“plentil”指“pencil”),其称为语音性错语症。对于可以命名出常见物体名字的患者可以让他们对身体部位、几何形状、物体的一部分(外套衣领、钢笔帽)命名来诱发出患者轻微的命名障碍。在大多数命名障碍患者中,患者不能找到正确的词语来命名一物体,但是可以根据检查者说出的名称辨认出正确的物体。这就是所说的单向(或者以取词为基础)的命名障碍。双向命名障碍是指患者既不能正确命名,也不能根据名称正确辨认所述物体,这表明可能存在词语理解功能的受损。自发性语言分为“流畅”性

和“不流畅”性,“流畅”性指恰当的语速、短语长度和语调。“不流畅”指言语稀少、停顿而且平均语句长度少于 4 个单词。检查者也必须注意患者说话是否错乱或者累赘复杂;患者表述的实质性名词或者动词相比功能词(介词、连词)是否出现相对缺乏;患者词语顺序、时态、后缀、前缀复数和所有格是否正确。可通过以下交流来检查患者的理解能力:问是-不是的问题(“狗会飞吗?”“夏天会下雪吗?”)或者让患者指出正确的物体(“这个室内的光照来自哪?”)用复合句或者被动语句提问(“如果一头老虎被狮子吃了,哪种动物还活着?”)有助于评估患者对复杂语句结构的理解能力。不应该通过让患者闭眼或者睁眼、站坐或者翻滚来评估患者的完全理解力,因为患者会保留对这些轴向运动正确的反应除非患者的理解能力受到非常严重的损害。

复述能力是通过让患者重复单词、短句或者一串单词,如“No ifs, ands, or buts”对有卷舌的重复,如“河马”和“爱尔兰警察部队”可以对构音障碍及语言重复(pallilalia)而不是失语症提供更好的检测。失语症患者的卷舌发音没有困难,但可能很难重复一串功能性单词。检查者需要确认是单词量没有超过病人的注意力广度。否则,重复困难只是反应注意力广度狭窄而并没有反应患者的失语症状。阅读能力须通过大声朗读不能或者理解不能来评估。拼写错误、单词顺序和语法可评估书写能力。失读症描述了一种包括既无法大声朗读又不能理解单个词语和简单句子的失能;失写症(或者称为书写障碍)是指后天获得的书面语言的拼写或者语法缺陷。

在个体语言功能障碍和大脑病变部位之间没有严格的一一对应的关系,而且这种关系必须考虑到分布的神经网络模型概念。尽管如此,把失语症归类于特殊的临床综合征有助于判定潜在神经系统疾病最可能的解剖分布而且与病因学和预后有关(表 18-1)。表 18-1 中列出的综合征是最适用于由脑血管病(CVAs)导致的失语。这些综合征可以分为两类:一是“中心”综合征,由两个语言网络的中心部位(Broca 区和 Wernicke 区)损害导致的;二是“失连接”综合征,是由于这些中心区彼此的功能连接或者与语言网络其他中心区的功能连接的中断所导致。接下来列出的综合征只是理想化状态的;单纯的综合征较为罕见。

### Wernicke 失语

Wernicke 失语的患者对口语及书面语言的理解能力下降,无论是单词还是句子。语言是流畅的但

是语句非常错乱和复杂累赘。言语错乱非常明显可导致出现新的字符串,这构成了大家所知的“乱杂性失语”。语言包括大量的功能性词汇(比如介词、连词)但是却少有表示特定动作的实质名词或动词。因此所表达的语言含词量很多但是没有传达明确的信息。如一名患者试图去描述他的妻子有时候是怎样把诸如他的义齿等重要物品丢弃的,他会说:“她说,我们不再需要它了,当我带着它下楼的时候,我牙齿会发出敲击声一个……牙……我的牙医。它们刚好出现在那个袋子了……看到了没?怎么会发

生这样的事?怎么会有这样的事发生……所以她说不再需要它了……我并不认为我们会用它。如果我有任何困难,任何即将到来的 1 个月、4 个月或者 6 个月,我有一名新的牙医。我两个……两个小块在哪里……我使用的牙医……我……都不见了。如果她扔掉了所有的东西……拜访她的朋友并且她不扔掉它们。”

姿势和手势并不能提高交流。患者似乎没有意识到他(她)的语言不能被理解并且会因为检查者不能理解他严重错乱的表达而生气并失去耐心。

表 18-1 失语症的临床特点及相关的综合征

病症	理解性	复述或者表达	命名	流畅性
Wernicke's	受损	受损	受损	保留或增加
Broca's	保留(语法除外)	受损	受损	降低
Global	受损	受损	受损	降低
Conduction	保留	受损	受损	保留
Nonfluent (motor) transcortical	保留	保留	受损	受损
Fluent (sensory) transcortical	受损	保留	受损	保留
Isolation	受损	语言模仿	受损	无目的的谈话
Anomic	保留	保留	受损	保留(除了寻找单词的停顿)
Pure word deafness	只有口语受损	受损	保留	保留
Pure alexia	只有阅读能力受损	保留	保留	保留

对于一些患者来说,此种类型的失语往往伴有焦虑、妄想的行为。负责理解力的其中一个脑区域能够保留对轴向肌肉的语言指令。患者不能理解简单的问题(如“你叫什么名字”),但能够对“闭眼”“坐起”“翻滚”这些指令做出相应动作,是 Wernicke 失语的特征表现,使其能与耳聋、精神疾病、诈病区分开。Wernicke 失语的患者不能用合适的词语表达他们的想法,并且不能理解任何形式的词语输入。因此,这类失语同时有语言表达及语言接收障碍。复述、命名、阅读、书写能力均受损。

最常见的 Wernicke 失语相关受损部位在语言网络的后部,至少包括部分 Wernicke 语言中枢区域。大脑中动脉下干分支栓塞、特别是颞叶后动脉或其角分支栓子是最常见病因。其他一些导致 Wernicke 失语原因有颅内出血、严重的颅脑外伤、颅内肿瘤等。常见的共存症状有右侧偏盲或上象限盲,可能发现有轻微的右侧鼻唇沟变浅,然而,神经系统体格检查往往并无异常发现。焦虑的患者表现有语言错乱、创造性语言,而其他神经系统检查无异常,可能被怀疑是原发性精神性疾病,如精神分裂症

或躁狂症。但患者获得性失语症的特征性表现,既往无精神疾病史则有助于鉴别诊断。一些颅内出血或者脑外伤导致的 Wernicke 失语患者可能会因出血吸收或神经损伤的痊愈而得到改善。大部分患者的语言功能恢复可以得到保证。

### Broca 失语

患者语言不流畅,说话吃力,出现找词性停顿,通常有构音障碍。语言中缺少功能性词语,词语多为表达恰当的名词和动词。语序不正常,不恰当的黏着语素(用于表示时态、所有格或复数形式的词缀)导致的特征性的语法缺失。语言精练而信息准确,呈现出电报式语言。如下,一位 Broca 失语的患者描述其就医过程:“我看到……医生,医生送我去…Bosson,去医院。医生,一直在我旁边。2 天、3 天,医生让我回家。”

患者的语言输出可能简化为嘟囔声或者单个词语(“是”或“不”),用不同的语调来努力表达赞同或是反对。语言的流畅性、命名、复述能力均受到损害。对口语的理解能力完整保留,但对于语句结构较难的句子,如包含被动语句、嵌入式子句理解困

难。除了某些特定的语法性词语,如连词和代词无法阅读,患者阅读理解能力通常保持正常。后两项特点表明 Broca 失语不仅仅是表达或者语言的运动障碍,同时也涉及功能性词语和语法理解的损害。Broca 失语患者可能会出现流泪,容易沮丧,极度抑郁。与 Wernicke 失语患者相比,他们仍保持有对自身情况的洞察能力。即使自发的语句严重构音障碍,但患者唱歌时通常表现出相对清楚的吐词。这种表现分离的情况已经被用于一种针对 Broca 失语患者的特殊治疗方式(音乐治疗)中。Broca 失语患者其他神经系统功能缺损通常包括右侧面部无力、轻偏瘫或偏瘫,颊面失用症,以口咽、面部肌肉无法执行运动指令为特征(患者无法演示吹灭火柴或用吸管吸吮)。患者视野完整。最常见病因是大脑中动脉上分支闭塞所导致的 Broca 语言区域(大脑前回下部,参见图 18-1 “B”示)、前外侧裂周围和岛叶皮质的梗死。团块病变灶,如肿瘤、脑出血、脓肿也可能引发 Broca 失语。局限 Broca 语言区后部的小病灶可能导致非失语性的、可逆的构音障碍,并通常伴随轻微的面部无力。卒中所引起的 Broca 失语,患者语言功能的恢复峰期在 2~6 个月,而之后的恢复进程就较为有限了。

#### 完全性失语

语言不流畅,且语言理解能力严重受损。命名、复述、阅读、书写均有障碍。Broca 失语和 Wernicke 失语的语言功能障碍的特点在这种综合征中均有体现,通常是由于整个左侧大脑半球的大脑中动脉分布区域梗死所导致。大多数患者一开始就表现为缄默,或者只有少数的词语表达,如“嗨”或“是”。相关的体征有右侧偏瘫、偏身感觉障碍和同侧偏盲。极少情况下,病灶在 Wernicke 区的患者会表现为完全性失语,然后,很快转变为 Wernicke 失语。

#### 传导性失语

语言流畅,但错乱,口语理解能力完整,复述能力损害严重,命名、书写功能受损,不能大声朗读,但阅读理解能力保留。其病灶部位不在 Broca 区或 Wernicke 区,但是可能导致这两个区域功能性的分离,以至于 Wernicke 区及其邻近区域所形成的神经代码信号不能传递到 Broca 区,从而不能形成相应的发音。少数情况下,Wernicke 区病灶可能导致短暂的 Wernicke 失语,继而迅速转变成传导性失语。传导性失语所出现的语言错乱会影响患者对自身想法的表达,但这种缺陷并不像 Wernicke 失语所表现的那样严重。与传导性失语相关的神经系统体征因

其主要病灶部位不同而多变。

#### 非流畅性经皮质性失语(经皮质运动性失语)

其特点与 Broca 失语相似,但复述能力完整,语法缺失较为轻微。神经系统检查可能无异常,但也可能会出现右侧偏瘫。病灶部位使完整的语言网络与大脑前额叶部位分离,通常涉及大脑前中动脉分别之前的分水岭区,或者在大脑前动脉分布的辅助运动皮质区域。

#### 流畅性经皮质性失语(经皮质感觉性失语)

其临床特征与 Wernicke 失语类似,但复述能力完整。病灶部位使完整的语言网络核心与其他颞叶相关区域分离。相关的神经系统查体可能显示有偏盲。靠近 Wernicke 区后部的颞顶叶皮质的脑血管病变(分水岭后部梗死)和肿瘤是此类失语最普遍的原因。

#### 孤立性失语

这种罕见的综合征表现为两种经皮质失语症状的结合。理解能力严重受损,语言表达无意义。患者可能会机械性的模仿所听到的对话片段(模仿语言),这表明其神经机制中复述功能至少有部分保留。这种失语呈现出语言网络与其他大脑区域分离后的病理性功能。Broca 区和 Wernicke 区通常不受累,病灶可能涉及额叶、顶叶和颞叶皮质周围。病灶通常不完整,可能与缺氧、一氧化碳中毒或者完全性分水岭脑梗死相关。

#### 命名性失语

这类失语症被认为是语言网络的“轻微功能障碍”。患者的发音、理解能力、复述能力均正常,但对物体的命名、找词、拼写障碍。语言中功能性词汇丰富,而有实际意义的名词和指代特定动作的动词匮乏。语言表达流利而错乱,重复而无实际意义。语言的流利性往往因为找词困难而中断。病灶可位于左侧大脑半球语言网络中任何部位,包括颞叶的中下部。命名性失语是一种在脑外伤、代谢性脑病和阿尔茨海默病中最常见的单一性语言功能障碍。

#### 纯词聋症

其最常见病因是双侧或左侧大脑中动脉卒中,而影响到颞叶上回。可能的病灶导致听觉相关皮质的信号向 Wernicke 语言区的传导中断。患者能够理解文字性的语言,并能准确口述或写出想表达的意思。因为主要听觉皮质和皮质下听觉传导区功能完整,患者对周围环境中声音的解读及反应正常。由于听觉信息不能传达至语言网络,就不能转化成神经代码信号,患者听他人说话如同听外星人说话,



无法理解其意义。患者无法复述别人的话,但对事物命名无障碍。若纯词聋症的患者能学会读唇法则可能改善其语言功能。神经系统查体可能无其他异常,但患者急性期出现激越、偏执的行为较为普遍。脑血管病变是其最常见病因。

### 单纯失读不伴失写

这类失语症相当于纯词聋症所对应的视觉性语言障碍。病灶(通常是左枕皮质损害合并胼胝体后部——胼胝体压部损害)阻断了视觉信号向语言网络的传导。通常伴有右侧偏盲,但语言网络核心未受影响。患者能够理解他人所说的话,并且可以进行口语表达,对左侧视野所见物体能命名、复述、书写正确。但是,让患者去读最简单的词语时,他们表现的如同文盲。因为这些文字(完整的左侧视野所见)的视觉信息无法到达患者的语言网络。患者能对左侧视野所见的客观事物做出准确的命名,因为客观事物激活的是右侧大脑半球非形象化联想,这种联想可通过胼胝体由前向后的通路到达大脑的语言网络。患有这类失语症的患者也可能会丧失对颜色的命名能力,但有颜色匹配能力。这就叫作颜色命名不能症。单纯性失读症最常见的病因是大脑后动脉分布区域出现的血管性病变,或是左枕部皮质肿瘤浸润,影响到视辐射和胼胝体压部的连接纤维。由于大脑后动脉同时也负责内侧颞叶的边缘系统的供血,患有单纯性失读症的患者可能同时伴有遗忘症,但通常边缘系统的病灶是单侧的,所以这种遗忘症往往是短暂的。

### 失语症

患者可能出现急性的语言流畅性的严重受损(通常表现为缄默),并不能归因为皮质延髓、小脑或锥体外系的功能障碍。其恢复过程有一定规则,通常包含一个发音嘶哑的中间阶段。书写、阅读和理解能力保持正常,所以该症状并不是真正的失语综合征。Broca 语言区的局部病灶或是皮质下病灶阻断了 Broca 语言区与大脑其他区域的联系是该症状的主要原因。少数情况下,病灶可能存在于额叶中间部或者是左侧大脑半球辅助运动皮质区。

### 失用症

失用症是指不能因锥体系、锥体外系、小脑、感觉功能障碍,或是患者无法理解指令的意义而导致的复杂的运动功能缺损。临床上最常见的形式为观念运动性失用症。患者无法执行特定的行为(咳嗽、吹灭火柴),或是以动作无实物示意某种常见工具(梳子、锤子、吸管或牙刷)的使用方法。对患者演示

多种动作,患者能识别出正确的指令性动作。患有这类失用症的患者能够模仿正确的动作(当检查者做出示范时),并且在有实物时可示意出该物品的使用方法,这表明患者的感觉运动机制保持正常。一些观念运动性失用症呈现出语言网络与锥体运动系统的分离:患者可以理解复杂运动的指令,且相关的运动机制正常,但不能将所理解的指令信息传达到恰当的大脑皮质运动区。颊面失用症涉及面部和嘴部的运动缺损。肢体失用症患者无法活动他们的胳膊和腿。导致观念运动性失用症的病灶最常见于大脑左半球,通常与失语综合征相关,特别是 Broca 失语和传导性失语。我们不认为语言理解障碍的患者存在观念运动性障碍的表现。对轴向肌肉指令(闭眼、站立)的执行是由多种不同通路传导形成的,即使有严重失语和失用症的患者对轴向肌肉指令的执行仍可保持正常。因为患者对实物的握持功能仍保持正常,所以观念运动性失用症本身不会对患者的日常生活造成太大限制。病灶在胼胝体前部的患者其观念运动性失用症常只表现在左侧躯体,该体征称为交感神经性运动障碍。交感神经性运动障碍的一种严重形式被称为异手综合征,以左手无法自控的动作为特征。

观念性失用症患者无法执行序贯的有目的的动作,但可以执行单个的动作。如让患者捡起笔并写字时,患者可能在打开笔帽、将笔帽盖于笔的另一端、笔尖去接触书写面、书写等环节出现中断,患者可能会用笔的另一头去写字,或是还没取下笔帽就写。这种运动序贯问题通常由于意识模糊和痴呆引起,而不是与失语症相关的局部病灶。意向性失用症表现为对实物工具的使用笨拙,但不能归因于感觉、锥体系、锥体外系或小脑的功能障碍。皮质运动前区损害或是皮质基底节变性可导致该症状的出现。

### 角回综合征

角回综合征表现为计算力缺失(简单计算功能受损)、书写困难(书写功能受损)、手指命名障碍(无法叫出每个手指头的命名,如示指和拇指)、左右失认(无法辨别患者自身或是检查者的手、足或是胳膊是左还是右)。该类症状鉴别诊断的关键是患者手指失认和左右命名障碍不是普遍命名障碍的表现,也不属于一般失语症。当角回综合征单独出现时,通常表明是左侧大脑半球顶后叶(特别是角回部)受损。

### 失韵律症

旋律重音和语调的变化影响口语的意义和效果。如“他是聪明的”和“他是聪明的?”包含着相同的文字和语法,但因为两句话的重音和语调不同,表达的意思有很大区别。语言的这种特性被称为韵律。右侧大脑半球外侧裂区损伤会影响语音的韵律,从而导致失韵律症。右侧大脑半球的 Wernicke 区损伤可以使韵律的解码受到选择性地破坏,而 Broca 区的损伤会导致将适当的韵律赋予在口语上的能力受到损害。后者的损害是临床上失韵律症最常见的类型;患者能够发出在语法及词汇上准确的语言,但其想要表达重音及效果的能力受到了干扰,只会说出单音调的口语。合并此类型失韵律症的患者会给人抑郁或淡漠的假象。

### 皮质下失语

语言结构网络的皮质下部位(如左侧大脑半球的纹状体和丘脑)的损害也可导致失语。由此产生的综合征包括语言的各种方面损害的组合,但很少符合表 18-1 所描述的具体模式。一个 CVA 患者,表现为命名性失语伴构音障碍或流利性失语伴偏瘫时应高度怀疑为皮质下病灶所致。

### 进行性失语症

脑血管意外导致的失语症起病急,发病后迅速达高峰。潜在的病变相对较局限,但至少与病变部位部分神经功能的完全损害有关。这些是在本章的前面描述的“经典”的失语。由神经退行性疾病导致的失语症起病隐袭,进展迅速,症状随时间变化起伏。由于神经退行性病变周围区域的神经元的损害是部分的,而且包括有关语言网络的多个组成部分,所以临床解剖形态不同于表 18-1 的描述。

## 原发性进展性失语症(PPA)的临床表现和诊断

当一种神经退行性疾病选择性地破坏语言的功能,即可做出 PPA 的临床诊断。PPA 患者会因“找词困难、语调异常、词语理解障碍或最近出现的拼写错误”而就诊。做出 PPA 的诊断时,患者其他的精神能力,如对日常事件的记忆能力、视觉空间能力(通过画图及人脸识别测试评估)和动作(由第三方获得的历史评估)等方面应保持相对完整;当患者起病最初几年内主要表现为语言障碍;脑组织影像学检查未提示除萎缩以外的明确病灶来解释语言障碍。随病情发展,其他认知功能损害也许会最终出现,但语言功能障碍仍然是最突出的表现,且随疾病

进展常迅速恶化。

### PPA 患者的语言

PPA 患者的语言障碍因人而异。有些患者无法找到合适的词来表达思想;有些不能理解听到及看到的词语的意思;还有些无法命名周围环境中的物体。语言障碍可以表现为流利性的(即发音、流利程度及语速均正常)或非流利性的。原发性进展性失语症语最常见的唯一标志是在对话时无法正确使用词汇和(或)不能命名测试者所提供的物体(命名性失语)。

不同形式的语法缺失和(或)词汇理解障碍也会出现。语法缺失包括不恰当的词序和小语法词的误用。如果存在理解障碍的话,起初表现为偶尔无法理解单个低频词,渐渐加重即出现对交流的理解障碍。

PPA 患者语法、理解、命名或书写的损害形式与 CVA 导致的失语症的形式稍有不同。三种 PPA 亚型如下:一种是语法失能型,表现为语言表达不流畅和语法受损;一种是语义型,表现为流利性失语及对语法的保留,但是对单个单词的理解能力较差;一种是 logopenic 型进行性失语,表现语法及理解能力保留,但会出现自发语言中频发的单个词语的找词困难。语法失能型也被称为进展非流利性失语,表现类似 Broca 失语。然而,通常不存在构音障碍。PPA 患者语义的变异表现类似于 Wernicke 失语,但理解困难倾向于用单个词汇表示具体的物体时最严重。

### 病理生理学

PPA 的三种亚型之间的神经系统缺损症状之间可有重叠分布,但是语法错乱型与语言网络前部的萎缩关系较为密切(Broca 语言分布区),语义型与语言网络的颞叶前部萎缩关系密切,而 logopenic 型进行性失语与语言网络的颞顶叶萎缩关系密切。这些异常表现的原发病灶可能仅仅局限于左侧大脑半球外侧裂周围区及颞叶前部的大脑皮质,但随着病情进展,可能会导致典型的综合征表现。

### 神经病理学

大部分 PPA 患者,均发生于额颞叶变性(FTLDs)家族患者,并且会有各种局灶性神经缺损症状、胶质细胞增生、包含皮克体的 tau 蛋白阳性纤维缠结体及 tau 蛋白阴性的 TDP-43 纤维缠结体。

近来的研究发现, TDP-43 阳性的家族性 PPA 患者的发病与 17 号染色体上的颗粒蛋白前体突变有关。语法错乱型与 tau 蛋白病变关系最为密切, 而语义型与 TDP-43 纤维缠结体的关系最为密切。在 logopenic 型患者身上, 阿尔茨海默病的病理改变最为常见。因此, 根据 PPA 的临床亚型可以协助判断潜在神经病理学真相。有学者提出了一种更有意思的可能性: 失读症的个人史或家族史为原发性进展性失语症的危险因素, 至少在某些患者中, 在影响语言相关区域的遗传或发育易感的背景下, 此病更易发生。

## 负责空间定向的额顶网络系统: 忽视及相关综合征

### 半侧空间忽视

对远体空间重要事件的适应性定位是由一大范围的网络系统所管理, 此网络系统主要由三大皮质功能区组成。扣带回为外界空间的运动定位代表区, 后顶叶皮质为突发事件的感觉运动代表区, 额叶视区为注意力行为提供运动策略。此网络的皮质下结构主要包括纹状体及丘脑。病灶对侧的半侧空间忽视为此网络系统皮质及皮质下传导通路损害的结果(图 18-2)。传统观点认为半侧忽视仅仅是由顶叶损害所致, 此观点是不准确的。根据解剖定位, 忽视临床表现主要为三种行为障碍: 对整体认识影响较小且局限于忽视偏侧空间的感觉事件(或精神障碍), 此障碍缺乏对于忽视偏侧空间的探索性及指向性行为, 以及患者的行为表现好像忽视的偏侧空间是主动无视的。

根据一空间感知模型理论, 右侧大脑半球管理全部体外的空间位置的感知, 然而左侧大脑半球主要管理右侧体外空间位置的注意。由于右侧大脑半球的全部注意机制会为左侧大脑半球病变引起的感觉缺失注意功能障碍起部分代偿作用, 所以左侧大脑半球的单侧病灶不会引起严重的右侧空间的定位能力缺失。但是, 由于功能完整的左侧大脑半球不具备双侧注意机制, 因此, 右侧大脑半球病变会引起严重的左侧忽视, 此模型可为临床经验所证实, 由右侧大脑半球病变比左侧大脑半球病变引起的忽视更常见、更严重、持续时间更长。严重的右侧体外空间忽视较为罕见, 即使是在伴左侧半球病变的左利手患者中。

### 临床检查

合并严重忽视的患者可出现左侧身体的穿衣、

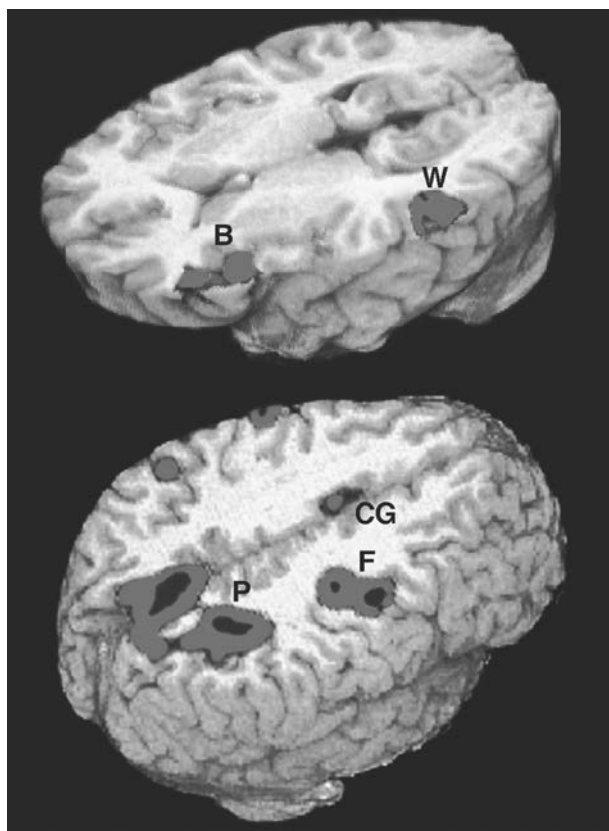


图 18-2 神经系统完好的受试者语言及空间注意功能磁共振成像

红色和黑色区域显示出任务相关的显著激活。(上图)受试者被要求确定两个词是否为同义词。这项语言任务引起语言网络、Broca 区(B)和 Wernick 区(W)的两个中心的同时激活。这种激活限于左侧半球。(下图)受试者被要求将空间注意力转移到一个周围的目标。这项任务引起注意网络的三个中心同时激活: 后顶叶皮质(P)、额叶眼区(F)和扣带回(CG)。这种激活主要在右侧半球(经 Darren Gitelman, MD 允许)

剃须及打扮方面出现障碍, 也可能会忘记食用置于托盘左侧的食物, 并且也可能会出现左半语句的阅读障碍。检查者绘制一个直径 12~15cm 的大圆形代表时钟的轮廓, 并指示患者将数字 1~12 置于相应位置表示钟面, 结果显示, 患者倾向于将所有数字堆积于圆形右侧, 而左侧钟面空白无字。当指示患者临摹简单的线条画时, 患者通常不能绘制图形左侧的细节; 同样当指示患者书写时, 患者会倾向于在纸张的左侧遗留巨大的页边空白。

两项床旁检查有助于评估忽视, 即双侧同时刺激及视觉目标消除试验。在第一项试验中, 检查者进行视觉、听觉及触觉等形式的单侧或双侧刺激。右侧大

脑半球损伤后,患者单侧刺激显示正常,而行双侧刺激检查时可自我感觉刺激仅仅来自于右侧。此现象称之为废止现象,为半球忽视的感觉代表区损伤的表现。在目标检测任务中,目标物体散布于一大小 21.5~28.0cm 的纸片中,并且要求患者给所有目标物体画圆标出。半球忽视患者不能发现左侧区域的目标是其临床表现(图 18-3)。偏盲不足以引起对目标物体的忽视,因为患者可以将头部及眼睛转至左侧。目标检测

失败不仅仅反映了感觉传入系统的问题,也反映了空间注意能力的缺失。在完成目标检测的任务时,通常起始于左上 1/4 象限,沿水平或者垂直方向移动。一些患者在完成这项任务中,可从右侧开始并且不按照一定的方向进行寻找。此现象为左侧忽视的细微表现,尽管最终患者可能标记出了所有目标。伴忽视的患者可能也会拒绝承认自己存在忽视,甚至否认拥有偏瘫侧肢体,此现象称之为“病感失认”。

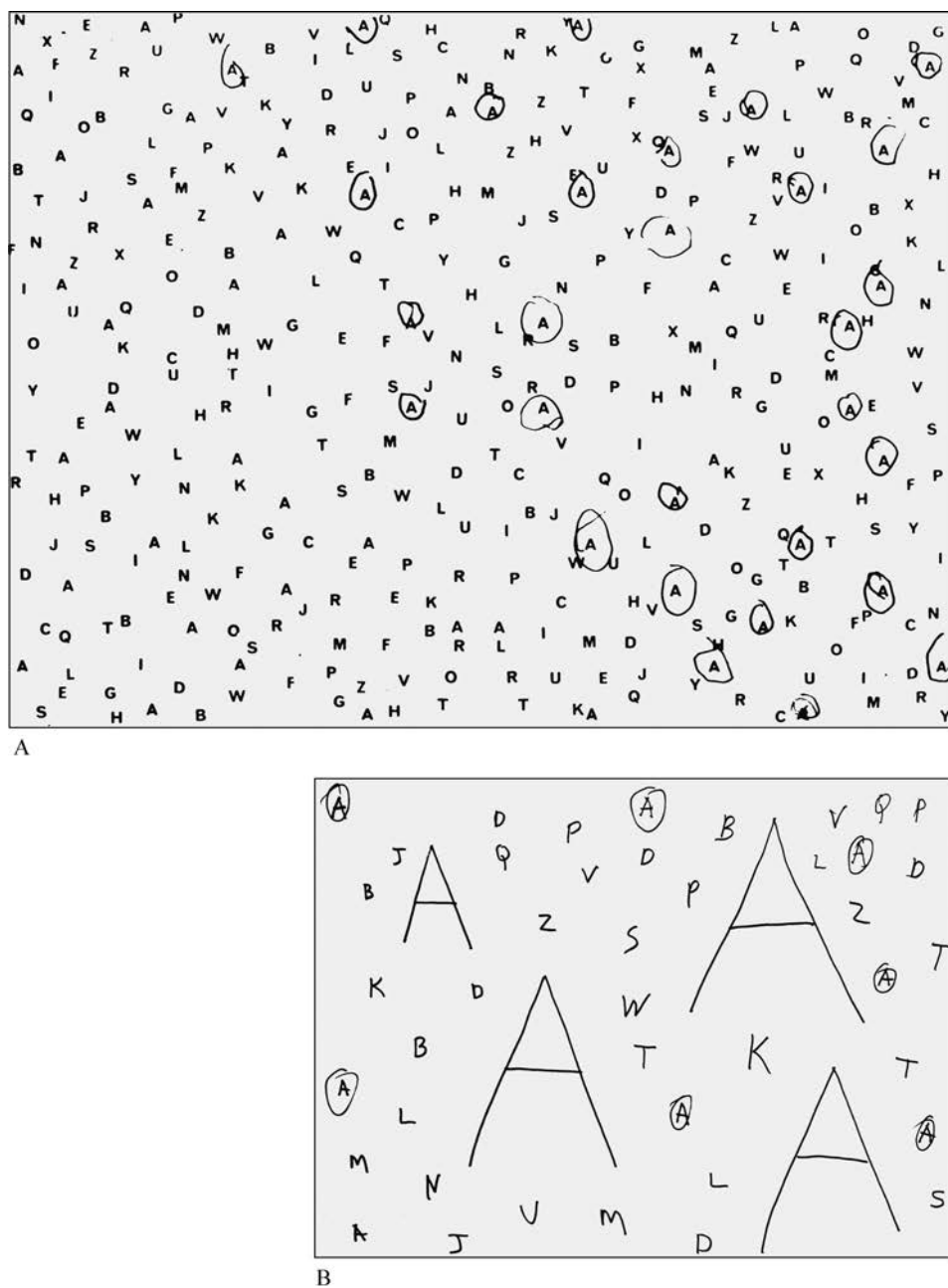


图 18-3 A. 一位 47 岁男性患者右侧半球额顶叶有较大的病变,被要求圈出所有的“A”。这是左侧半球忽视的表现。B. 一位 70 岁女性患者有 2 年的退行性痴呆病史,能够圈出大多数较小的目标,但忽视较大的目标。这是综合失认的表现

## Balint 综合征, 图像组合失认, 穿衣不能, 结构性失用

当管理空间注意网络的双侧纤维, 特别是其顶叶部分受损时, 将会导致严重的空间定位障碍, 称之为 Balint 综合征。Balint 综合征涉及对有序的扫视环境的视觉运动缺陷(眼球运动失用综合征)及不能准确的触及视觉目标(视觉性共济失调)。第三个也是 Balint 综合征最戏剧化的一种特征为图像组合失认。此类患者不能将外周的信息进行组合并集中于视野的中央。此类患者仅仅关注视野中央的信息, 而不会尝试性的去关注视野外周的其他信息。此类患者容易“只见树木而不见森林”。此类患者不能捕获复杂的视觉信息, 导致患者在物体及场景的识别方面存在严重的障碍。如当检查者给予患者一台灯时, 患者可能只会注意其圆形底座而将其称之为“烟灰缸”。一些图像组合失认的患者可能会主诉物体会忽然消失不见, 可能是因为短暂的视觉位移后, 患者不能再注视先前的目标。运动及分散注意的刺激可能会加重视觉感知困难。图像组合失认可能不伴有 Balint 综合征的其他两种表现。

一项前述的单词消除实验的改良试验可以作为图像组合失认的床旁诊断方法。在这项改良试验中, 一些较大的目标 7.5~10 cm 及一些较小的目标 2.5cm(3~4 英寸对比 1 英寸高)均匀散布于一纸片上。与人们日常直觉相反的是, 伴有图像组合失认的患者可能会忽略那些较大的目标。由于此类患者不能将组合成为较大图像所需要的信息集中于视野中央, 并且需要组合更广泛的视野的信息。对较大目标的失认反映出灵敏度低下不是视力障碍的原因, 并且此病的病因为中枢性而非外周性。

双侧(右侧)顶叶损害的另一种表现为穿衣失用症。此类患者不能将身体的躯干及衣服的纵轴对齐, 而可能会将衣服的底部提在上面, 或者把手臂伸进衣服的褶皱里而不是袖子里。当病变累及顶叶后部皮质时也可能导致患者在临摹简单的线条画时出现障碍。此症称之为结构性失用, 当为右侧半球病变时症状会更加严重。右侧半球病变的患者, 结构性失用局限于图形的左侧区域, 为半球忽视的临床表现。在另一些患者中, 在复制轮廓及三维透视图像时将会更为普遍的障碍。穿衣失用及结构性失用为一般空间定向障碍的特殊形式。

## 空间定向障碍的病因

右侧半球的血管病变及肿瘤为忽视症的最常见的病因。由于病变部位的不同, 伴有忽视症的患者可能伴有左侧偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲, 但这些症状变异性较大。大部分忽视症患者均可迅速在起病后几周内迅速好转。Balint 综合征可有双侧病变所致, 常见部位为大脑中及大脑后动脉的分水岭梗死, 低血糖症及矢状窦血栓形成。

后皮质萎缩综合征为空间定向障碍的一种形式且具有进行性发展的特点, 可能为阿尔茨海默病的一种变体, 伴有顶枕叶皮质及上丘皮质神经纤维异常沉积变性。患者表现为进行性加重的 Balint 综合征, 通常伴有穿衣失用症及结构性失用。皮质基底节变性属于伴有异常 tau 蛋白沉积的 FTL D 的亚型中的一种, 具有非对称性分布特点。当萎缩部位倾向于右侧大脑半球时, 在左侧锥体外系功能障碍的基础上会出现进行性左侧半球忽视。

## 负责面部及物体识别的枕颞网络: 面容失认及物体失认

面部及物体的感知信息最初由初级视皮质区域(纹状区)及其周围视觉相关区域(纹周区)编码。随后信息下传至颞枕叶皮质的视觉相关区域, 再传至皮质的多模态脑区及旁边缘叶区域。颞枕叶皮质中梭状回及舌回的双侧病变会打破此传导通路, 并且会干扰通过激活散布的多模式的关联通路来完成人像及物体的识别的其他完整的感知信息。人像及物体识别能力的缺陷称之为面容失认及视觉物体失认。

面容失认症的患者不能够准确地识别熟悉的面孔, 有时甚至不能够认出镜子中的自己。由于此类患者可以很容易地区别两个不同的面孔, 所以这不是一种感知缺陷。伴有面容失认症的患者虽然不能仅仅通过视觉分辨来识别一个熟悉的面孔, 但可以借助声音来协助识别。因此, 面容失认症较为特异, 且反映了存在的损害, 这种损害阻止了通过相应视觉传入通路完成的其他完整的多模式样板的激活。

面容失认症不仅仅局限于识别面孔方面的缺陷, 也可延伸至常见群体分类中的个别物体。如患者在将人面识别为人面或者将汽车识别为汽车方面并无困难, 但是会在识别单个人面或者单个汽车方面出现障碍。这反映出患者在识别分类物体中的个别物体的专有特点时出现了视觉识别缺陷。当识别

缺陷逐渐进展,且扩展为一般物体的识别障碍时即称之为视觉物体失认症。与面容失认症不同的是,伴有物体失认症的患者不能将人面识别为人面,也不能将汽车识别为汽车。将视觉物体失认症及命名性失语鉴别开来是很重要的。合并命名性失语的患者无法给物体正确命名,但可以描述其用途。与其相反的是,合并视觉物体失认症的患者不仅无法正确地命名某物体,也不能够描述其用途。面容失认症及物体失认症也可能由 Balint 综合征中的图像组合失认所导致,与颞叶下部病变导致的联想失认症相反,我们称之为感知失认症。

## 病因

面容失认症及视觉物体失认症的病变部位多为特征性双侧大脑后动脉供血区梗死。相关症状还包括视野缺损(尤其是上象限盲)及中枢性色盲,也被称之为全色盲。罕见情况下,责任病灶可为单侧。在某些情况下,面容失认的责任病灶可能位于右侧大脑半球,物体失认的责任病灶位于左侧大脑半球。颞叶前部及下部皮质的退行性病灶可能会引起进行性的面容失认及物体失认。同时合并进行性失认及流利性失语称之为语义性痴呆,通常发生于 TDP-43 阳性的额颞叶痴呆患者中。额颞叶痴呆患者无法识别面容、物体及理解物体的名。

## 负责情景记忆的边缘系统:失忆

边缘系统及旁边缘系统(如下丘脑、杏仁核、内嗅皮质),丘脑的前核及内侧核,纹状体的内侧部及基底节及下丘脑组成边缘系统。此边缘系统的行为关系着情绪的调控、动机、自主神经张力及内分泌功能。边缘系统的补充区域与临床近事遗忘密切相关。此功能的缺失会导致遗忘状态。如果没有出现动机、注意、语言及视空间功能方面缺陷的话,临床诊断持久性全面遗忘状态可能与双侧边缘系统的损伤有关,通常存在海马-内嗅系统及丘脑的病变。

尽管边缘系统的病变会导致遗忘状态,但边缘系统并不是记忆的存储部位。记忆相关的组织广泛分布于大脑皮质的各个区域。边缘系统能够把这些破碎的片段组合成为相关的事件及经验,以便能够维持有意识的回忆。破坏边缘系统不会引起记忆的损坏,但是会干扰其有意识的回忆过程。尽管边缘系统存在病灶,但是信息的个体化片段还是被保存下来,被称为内隐性记忆。如失忆状态的患者可以

获得新的运动技能或感知能力,尽管他们并未意识到此点。

失忆患者的记忆障碍为多种形式的,且包括逆行性及顺行性两种。顺行性遗忘表现对失忆状态之前刚刚发生的事情难以回忆。与远事记忆及相对更牢固的事情相比,患者对最近发生的事情更容易遗忘。一位患者因记不清自己的身份,但可以记起发病前一天的事情在急诊就诊,他当然没有神经系统疾病导致的记忆受损。第二种并且是最重要的一种遗忘为顺行性遗忘,此类患者不能将新信息进行存储、维持及再现。顺行性遗忘的患者不能回忆起几分钟之前发生的事情,或者几小时前经历的一件重要事情的细节。在病程的急性期,也会用错误的、伪造的及不真实的信息来填补记忆片段的空白区域。此为虚构。伴随遗忘综合征的患者常忘记了他们失忆这件事情,并且在被问起时常否认记忆问题的存在。

## 临床检查

伴随失忆状态的患者常有迷失方向表现,尤其在对时间的判断方面。准确地时空定向及对时事的准确了解可以排除严重的失忆状态。顺行性遗忘的检查可以通过单词复述的形式来进行评估。检查者通过大声朗读 4~5 个单词 5 遍或者直至患者可以即刻全部无停顿复述。在测试的下一阶段,让患者集中精力进行记忆,允许患者有 1 分钟的默念时间,然后进行回忆。如有准确表现意味着患者是可以被激发的且可以维持至少 1 分钟的时间。此试验的最后阶段为 5~10 分钟的保存期,在此时间段内要求患者参与到其他任务中去。此段时期的适当回忆需要离线存储、保留及恢复。遗忘患者不能完成此阶段的任务,甚至忘记了曾经被要求记忆这一系列单词。能够通过多项提示识别单词,但不能自行回忆起的患者可能记忆障碍不那么严重,并且记忆受损主要体现在记忆检索方面。可以通过一些自传式及历史性的事件来考察失忆患者的逆行性部分。失忆状态的顺行性部分症状通常比逆行性部分症状更显著。在一些罕见的合并有颞叶癫痫及服用苯二氮䓬类镇静药的患者中,逆行性部分症状可能会占主导地位。

对记忆的评估是极具挑战性的工作。床旁评估只能检测出一些严重的记忆障碍。在颞叶癫痫、轻度颅脑损伤及痴呆早期患者中,相对较轻的记忆障碍需要经神经心理学家进行定量评估。中毒性脑病导致的意识模糊状态及一些类型的额叶损伤会导致

注意能力下降,导致继发性记忆障碍,有些患者甚至无边系统病灶。在记忆受损的患者中,与注意相关的任务完成也会受到影响(参见额叶部分),鉴此可以与失忆状态相鉴别。

### 病因(包括阿尔茨海默病)

很多神经系统疾病会导致遗忘状态,主要包括肿瘤(蝶骨翼、胼胝体后部、丘脑或颞叶内侧)、梗死(大脑前动脉或大脑后动脉供血区)、颅脑外伤、单纯疱疹性脑炎、Wernicke-Korsakoff 脑病、副肿瘤性边缘系统脑炎及退行性痴呆如阿尔茨海默病及 Pick 病。所有这些疾病的一个共同特征为边缘网络的一个或多个双侧病灶。某些情况下,单独左侧海马病灶也会导致遗忘状态,但是这种记忆障碍多为短暂性的。据神经系统疾病本质及病灶的分布位置,患者可能伴有视野缺损、眼球运动障碍及小脑症状。

阿尔茨海默病及其轻微认知功能损害前驱期为进行性记忆障碍的最常见的病因。时间定向障碍及近事回忆能力下降为早期的临床表现。轻微认知功能障碍及 AD 患者中,好发于内嗅皮质及海马的神经元纤维退行性变为特异性情景记忆障碍的最常见的病因。最后当神经元纤维的退行性变扩展至其他神经皮质区域时,会出现全面的记忆障碍,此时通常伴有语言、注意力及视觉空间功能的减退。

中晚期阶段,短暂性全面遗忘为最特征性症状。患者突然变得失去方向,会反复询问自己是谁,身处何地及正在做什么。此病伴有特征性顺行性遗忘(不能记忆新的信息)及对发病前刚刚发生的事情出现逆行性遗忘。该症状通常在 24~48 小时自发缓解,随后进入顺行性遗忘阶段,尽管对事发过程有持续的记忆丧失。据报道,有 20% 的患者会出现复发。据推测,偏头痛、颞叶癫痫及大脑后动脉供血区域的灌注异常为短暂性全面遗忘的病因。某些情况下,由于缺乏神经系统阳性体征,故可能会导致误诊为精神性疾病。

## 负责注意力及行为的前额叶网络系统

人脑中约 1/3 的大脑皮质分布于额叶皮质。额叶可分为运动前区、额叶背外侧面、前额叶及额叶眶面。额叶症候群及前额叶皮质仅仅与额叶的前三部分有关。这些部位在灵长类动物,尤其是人类有种族发育上最强的扩展。额叶背外侧面、内侧额叶及

额叶眶面及皮质下结构相互联系(尾状核头及丘脑背内侧核),组成巨大的网络系统负责协调人类的意识及行为特别复杂的内容。

前额叶系统在多重任务执行及思想与情感的整合过程中起着重要的作用。此系统的完整性在语境、选择、结果、关联及情绪影响的同步化意识中起着重要作用,同时情绪影响确保了个体的自适性推理、决定及行为。此处脑组织损伤会影响个体的灵活性、推理、假设、抽象思维、预见、判断、有目的的信息存储及抑制错误反应的能力。前额叶皮质受损出现的认知操作能力障碍被称为“执行功能”。

巨大的双侧前额叶皮质损害都可能使感觉、运动及基本认知功能得以保留,然而会导致孤立的戏剧性的个性及行为的改变。前额叶皮质损害最常见的临床表现为两种相对不同的症状。额叶意识缺失综合征患者会出现主动性、创造力及好奇心的下降,并且会表现出普遍的情绪缺失及淡漠。额叶去抑制综合征患者会出现广泛的去抑制状态,在决断、洞察力及预见等方面均出现严重障碍。患者完整的智能及缺失常识的分离非常显著。尽管患者保留着完整的记忆能力,但是患者不能从经验中学习,并且会继续表现出一些不恰当的行为。且当这些行为出现灾难性后果时,并不会表现出痛苦、内疚或悔恨等情绪。这些异常可能只会出现在行为受到轻度外界控制的现实生活中,在诊室这种结构化环境中并不明显。询问患者“如果在剧院里发现火苗他们会怎么做?”或者“在路上发现贴有邮票和盖有地址的信封他们会怎么做”这些问题提供的信息量不多,把这些问题很好地回答的患者在更加复杂的现实生活中还是会表现出非常愚笨的行为。据此,即使在诊室检查中患者的精神状态是完全正常的,内科医生也可以根据既往病史做出“额叶病变”的诊断。

### 临床检查

原始反射,也称之为额叶释放现象,如抓握(通过刺激手掌引出)、吸吮反射(通过刺激唇部引出)主要出现在大面积额叶损害累及额叶的运动前区或者存在代谢性脑病的患者中。大部分额叶前区损害及额叶行为综合征患者并不会出现这些原始反射。

额叶损害会破坏各种各样的注意相关的功能,包括工作记忆(信息的暂时存储)、注意力持久度及存储记忆的扫描及再提取,对即时但是不恰当反应的抑制及心理弹性。在此情况下,患者对一系列思想的集中关注能力及转移注意的能力受到损害。即

使在非失语的患者中,记忆广度(进七退五),按照倒叙背诵月份的速度(要求在15秒内完成)及以字母a, f或者s为首字母在1分钟内造句的能力(超过12字母为正常)均会出现减退。随着测试的进行,患者的反应速度会出现特征性进行性下降。如当要求患者按照间隔三个数字的倒叙背诵数字“100, 97, 94……91……88”,患者可能不能完成此任务。在“走-不走”测试中(当敲击一下时前进,而敲击两下时静止),患者在接受“不走”指令时不能正确的保持静止。思维灵活性(通过测试在选择或配对中转化标准的能力)是受损的;不相关的刺激导致的注意力分散是增加的;并出现显著的思维灵活性不能或保持的倾向。

这些注意力的缺失打乱了有秩序的新信息的存储及再提取过程,导致继发性记忆障碍。如果注意负荷量下降时,症状会好转,通过此项测试可以将继发性记忆障碍与失忆状态中的原发性记忆障碍相鉴别。工作记忆(瞬时记忆)是一种反映信息暂时存储过程的注意功能。与前额叶网络及上行网状激活系统的整合功能密切相关。相反,记忆的保持依靠信息的稳固性存储且与边缘系统的整合作用相关。在记忆广度测试中发现,伴有严重记忆障碍不能记住几分钟之前发生的事情的患者拥有完整的但可能并不是很好的工作记忆,此现象或许能够解释上述差别的潜在的神经机制。

### 病因:外伤、肿瘤及额颞叶痴呆

意识缺失综合征倾向于与额叶背外侧面皮质受损及额叶腹内侧皮质损害导致的去抑制综合征有关。这些综合征在双侧额叶损害时会特异性出现。局限于前额叶皮质的单侧病灶可能无症状,直至病灶延伸至对侧,这也可以解释为什么血栓性脑血管事件为额叶综合征的少见原因了。额叶综合征的常见病因为颅脑外伤、动脉瘤破裂、脑积水、肿瘤(转移瘤、胶质母细胞瘤、镰旁脑膜瘤、嗅沟脑膜瘤)及局灶性退行性疾病。FTLD的主要临床形式是额颞叶痴呆的一种行为变异体,可导致早在50~60岁出现进行性额叶综合征。在这些患者中,颞叶前部及尾状核都会出现萎缩。行为改变主要包括在淡漠的基础上出现入店行窃、强迫性赌博、出轨、强迫性注意等异常行为。在很多阿尔茨海默病的患者中,神经纤维退变最终会延伸至前额叶皮质且会引起部分额叶综合征,但是这些总会在严重的记忆障碍的基础之上出现。

尾状核及丘脑背内侧核(前额叶系统的皮质下部分)的病灶也会引起额叶综合征。这也是基底神经节退行性疾病相关的精神状态改变的原因,如帕金森病及Huntington舞蹈症均可表现为额叶综合征的特点。由于额叶前网络系统与其他皮质区域有广泛的纤维联系,因此额叶前网络系统相对于其他系统充当着整合器或“演奏家(主谋)”的角色。尚无双侧大脑半球的多发病灶能够引起例如失语或忽视等特异性认知功能障碍,但可干扰前额叶皮质的联系及整合功能。双侧多发脑病,如代谢性脑病、多发性硬化、维生素B<sub>12</sub>缺乏症等一个最常见的症状是额叶综合征。许多临床诊断为额叶综合征的患者并无前额叶病灶,但可有其他前额叶系统的皮质下病灶或与其他部位相联系的纤维受损。为了避免将一位无额叶皮质受损证据的患者诊断为“额叶综合征”,我们建议诊断为“额叶网络综合征”,因为我们知道某些责任病灶可能分布在此网络系统的任何区域。额叶疾病患者在鉴别诊断中产生困难:意志力丧失和缺乏兴趣可能被误诊为抑郁,而去抑制症状则可能被误诊为特发性躁狂或发泄。恰当的干预可能会被延误而可治疗的肿瘤却还在持续进展。现有的对于额叶疾病及其行为学特征的了解可帮助防止这种错误的发生。

### 对高级大脑功能缺失患者的看护

此章节所描述的功能障碍非常复杂以至于不仅是患者和家属迷惑就连医生也不清楚。制订出一套系统的临床评估方法去明确功能障碍的本质,并且用通俗的语言向患者及其家人解释是很有必要的。像这样的解释至少会减少一些担心,纠正一些错误的观念(功能障碍如社会抑制解除或者不认识家人是心理作祟),并且可以给患者日常活动一些实际建议,向熟练的神经心理专家咨询有助于诊断和治疗。如对于视觉组合失认的患者,当他们不能发现一个实物时就会得益于他直觉的指令往后退,因此扩大凝视的视野范围。额叶损伤的病人对待配偶时极其易怒和谩骂,但是当看病的时候会有恰当的社交礼仪。在这些情况下,病史会比床边检查更有助于帮助制订治疗方案。

反应性抑郁在高级脑功能障碍的患者中较常见,需要治疗。这些患者对常规剂量的抗抑郁药及抗焦虑药非常敏感,需要进行剂量滴定。脑损伤能导致感觉状态及他们的表达分离,因此表面爱开玩笑



笑的患者可能受抑郁困扰而需要进行治疗。一些病例中,激越可以通过安抚得到控制。另一些病例中,需要使用苯二氮草类及抗癫痫药物及镇静抗抑郁药。如果必须通过神经镇静药物控制激越,建议使用非典型神经镇静药,因其锥体外系不良反应较少。伴有痴呆的老年患者使用神经镇静药物时需要考虑权衡疗效与不良反应的关系。

因急性神经损伤导致的认知障碍通常能自发性恢复。在最初几周恢复的较快但是会持续 2 年,尤其是只有单一脑损伤的年轻患者。这种自我恢复的机制还不完全清楚。有些早期功能障碍起始于与损伤部位有联系的脑的远端功能异常(神经功能联系失能)。这些患者症状的改善能反映至少是部分反映远离损伤部位的功能紊乱趋于正常。其他的机制可能包括损伤部位周围存活神经元的功能重组或者同源结构的补偿,如右颞上回对应 Wernicke 失语恢复。在一些涉及 Broca 和 Wernick 区大面积损伤的患者中,只有 Wernick 区可能有对侧补偿性重组(或双侧功能性的),因此损伤只有涉及另一 Broca 区时才会出现完全性失语。当 Wernick 区没有损伤时失语患者的预后是最好的。认知康复治疗已经用于大脑高级功能损伤的治疗。至今很少有对照研究,但是一些研究表明康复有助于半侧空间疏忽和失语症状。一些功能障碍与其他相比更易康复。如 CVA 患者和非流畅的失语症患者与流畅的失语症患者、理解受损的患者相比接受语言治疗后更易康复。一

般来说,导致否认自己患病的损伤(如病觉缺失)与认知障碍有关,这种损伤更不易恢复。定期的神经精神方面检查对量化病情改善或者痴呆进程很有必要,并且能对患者在家庭环境中的认知康复给出针对性的建议和修改、急性损伤后恢复患者重返工作的时间安排和有退行性疾病患者退休安排或者残疾情况很必要。驾驶能力的评估是很困难的,尤其是在痴呆患者患病的早期。因神经退行性疾病诊断本身要求患者停止驾驶的理由是不充分的,上路驾驶考核和家人的反应有助于对这一重要行为做出时间方面决定。

对痴呆的错误认识是它是解剖上的弥漫并且会导致全面的认知损害。这种理解只有在疾病晚期才正确。在大部分痴呆的临床发展过程中,其解剖和认知方面的症状具有明显的选择性。如阿尔茨海默病导致属于记忆网络中的内侧颞区域的严重破坏,临床特征是相应的严重遗忘。也有的痴呆患者记忆力是完整的。FTLD 患者额叶选择性变性导致行为和执行能力的逐渐丧失。原发性进行性失语症主要的表现是左侧外侧周裂池语言网络的逐渐萎缩和可以持续至 10 年的孤立性语言功能的丧失。只有理解神经网络和高级脑功能之间联系的原理,才能做出鉴别诊断,并且对急性和进展性大脑皮质损伤患者提出针对性的治疗方案。

(熊康平 毛成洁 译 刘春风 校)

## 第 19 章

### Chapter 19

#### 视频集：原发性进行性失语，记忆 丧失和其他局灶性脑部疾病

Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer,  
Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

语言和记忆是人类功能的关键。对于经验丰富的临床医生而言,认识不同类型的语言和记忆障碍,对于解剖定位和神经疾病的诊断常能够提供关键的线索。这个视频描述了在临床实践中,通常遇到的

典型的语言和言语(包括失语)、记忆(遗忘)和其他的认知障碍。本章的视频可以通过如下链接进入:  
<http://www.mhprofessional.com/mediacenter/>.

(闫振文 译)

## 第 20 章

### Chapter 20

## 睡眠障碍

Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson

睡眠障碍是医生遇到的最常见的主诉之一。在美国,超过 50% 的成年人经历过间歇性睡眠障碍。对于大多数人,仅仅是偶尔夜间睡眠不足或白天困倦。然而,美国医学研究所估计,5000 万~7000 万美国人患有慢性的睡眠和觉醒失调,并导致身体的日间功能障碍。此外,这些问题可能会引起或加重身体或精神疾病。30 年前开始确定了睡眠和觉醒障碍的不同分级,此前对于许多这类疾病只是给予催眠药物治疗,而没有进一步的评估。

### 睡眠和觉醒的生理学

在适和的条件下,每晚大多数成年人都会睡 7~8 小时,但是在健康人群中睡眠周期、持续时间和睡眠结构也有很大的个体差异,且随着年龄不同而变化。特别是在婴儿和老年人中,睡眠常常中断而分为多个片段。在美国,成年人倾向于每天有 1 次睡眠,而在有些地方,可以有午睡和相对缩短的夜间睡眠。睡眠和觉醒的周期性调节有两个主要的系统支配,第一系统为延长睡眠时间(“睡眠稳态调节器”),而第二系统则有节奏的调节一天 24 小时中的睡眠和觉醒的转换(生物钟)。当上述调节系统功能出现内在异常或外在的干扰(环境,药物或疾病相关)而影响了其的正常状态时,即可导致临床上的睡眠障碍。

### 睡眠的状态和阶段

人类的睡眠状态和阶段的定义是基于脑电图(EEG)、眼电图(EOG——测定眼球活动度)及下颌和颈部肌电图(EMG)的特征性表现模式而划分的。这些用来定义睡眠和觉醒的电生理参数的连续记录称为多导睡眠图。

多导睡眠图定义了两种睡眠状态:①快速眼动

(REM)睡眠;②非快速眼动(NREM)睡眠。NREM 睡眠根据唤醒阈的增加和皮质脑电减慢进一步细分为 3 个阶段。REM 睡眠的脑电图特点是低振幅、混合频率,与 NREM 睡眠 1 期睡眠(N1 阶段)类似。REM 睡眠的 EOG 显示为类似在睁眼清醒看到的暴发。反映脑干介导的肌张力的下颏肌电活动缺失是本时期的特征表现。

### 人类的睡眠结构

正常成人每天的夜间睡眠结构是稳定一致的(图 20-1)。入睡后,睡眠通常进入 45~60 分钟的 NREM 阶段 N1~N3 睡眠。在夜晚的前 1/3 慢波睡眠(NREM 睡眠 N3 阶段)占主导地位,占据青年人的 15%~25% 的夜间睡眠时间。慢波睡眠的百分比受几个因素的影响,最明显的是年龄(见后文)。睡眠剥夺会缩短入睡所需时间和增加慢波睡眠的强度和数量。

第一个快速眼动睡眠期通常发生在睡眠的第 2 小时。成年人过快进入 REM 睡眠(特别是如果小于 30 分钟)可能提示病理情况如内源性抑郁症、发作性睡病、昼夜节律紊乱或药物戒断。NREM 和 REM 整夜平均 90~110 分钟交替一次(“节律”睡眠周期)。总的来说,REM 睡眠占总睡眠的 20%~25%,非快速眼动阶段 N1 和 N2 占 50%~60%。

年龄对睡眠结构有深远的影响(图 20-1)。慢波睡眠在童年是最明显和突出的,到青春期和一生的第 2 和第 3 个 10 年慢波睡眠则迅速减少。30 岁以后,慢波睡眠数量持续下降,慢波睡眠  $\delta$  脑电活动的幅度也大大降低。以听觉刺激唤醒阈值计量的慢波睡眠的深度,也随年龄增长而降低。在有些健康的老年人,慢波睡眠可能是完全缺失的,特别是男性。矛盾的是,老年人比年轻人更能忍受急性睡眠剥夺,保持持续的警惕和反应时间。

快速眼动睡眠的年龄段差异比慢波睡眠更大。

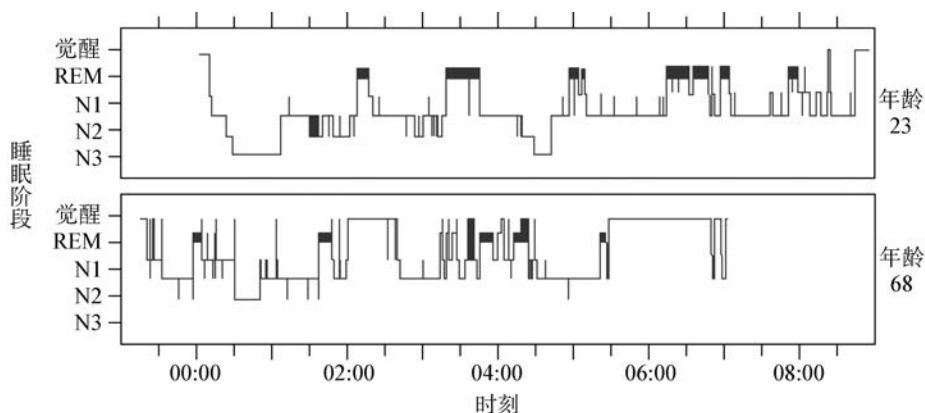


图 20-1 夜间睡眠结构

REM 睡眠(黑实线)、NREM 睡眠和觉醒组成了典型的青年和老年成人的整个夜间睡眠周期。老年人的睡眠特点是慢波睡眠减少,自发的觉醒增多,睡眠潜伏期缩短和早晨觉醒提前

在婴儿期,快速眼动睡眠时间占到睡眠总时间的 50%,而这一比例与年龄增长成反比。REM 睡眠随着出生后第 1 年 REM-NREM 周期的形成,睡眠中所占比例快速下降;此后,REM 睡眠占总睡眠时间的比例相对恒定。

### 睡眠的神经解剖学

动物实验研究表明,睡眠的产生与延髓网状结构、丘脑、前脑基底部有关,而觉醒或 EEG 觉醒的产生与脑干网状结构、中脑、丘脑、下丘脑、前脑基底部有关。

目前的模型表明,从脑干头端至基底前脑的轴向延伸分部的“中线”细胞控制着睡眠和觉醒的发生。下丘脑腹外侧视前核(VLPO)的一组  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和甘丙肽神经元的选择性地激活与睡眠发生一致。VLPO 投射抑制性纤维至组成上行激活系统的觉醒神经中枢,选择性的 VLPO 神经元损伤可导致睡眠减少,提示该区域神经元具有睡眠调节的执行功能。最近的数据已经证实了另一个睡眠中心,下丘脑的视前正中核(median pre-optic nucleus, MnPO)有着相似的激活模式和投射纤维,这表明,和觉醒一样,睡眠的执行控制也可能是多中心。

脑桥的特定区域与 REM 睡眠的神经生理相关。脑桥背侧小损伤可导致与正常 REM 睡眠相关的下行纤维肌肉抑制的缺失;在脑桥网状结构内微注射胆碱能激动药卡巴胆碱可产生一个具有所有的 REM 睡眠的特征的状态。这些实验结果在人类和

动物的病理条件可以得到模拟验证。如发作性睡病的一个突出的特点是突然的、完整的或部分瘫痪(猝倒),由各种刺激诱发,是神经系统介导的正常 REM 睡眠中失张力的病理性激活。中枢胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱增加发作性睡病狗猝倒发作的频率,而阿托品降低其发生的频率。相反,在快速眼动睡眠行为障碍(见下文)时,患者在 REM 中因为正常的运动抑制的障碍,导致梦境中的不自主的,偶发的剧烈运动。

### 睡眠的神经化学

早期的实验研究主要集中在脑干中缝核 5-羟色胺作为主要的促进睡眠的神经递质,而儿茶酚胺类物质被认为是负责清醒。简单的神经化学模型已经让位给更复杂的涉及多个并行的唤醒系统的模型。药理学提示,组胺、乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素均可促进觉醒。一种新的神经肽,苯基二氢喹唑啉(也被称为下丘脑分泌素),来源于下丘脑外侧的神经元群,最初在发作性睡病的研究中发现的(见下文),似乎也参与了觉醒的控制。

在基底前脑(BF),胆碱能神经元的腺苷受体被认为在评估稳态睡眠需求中扮演重要角色,为细胞能量状态提供标识。从这些 BF 神经元到睡眠控制中心,如 VLPO 等的投射可以使稳态睡眠需求协同转化为睡眠状态。在实践层面上,这个模型显示,咖啡因、腺苷受体拮抗药,所致警戒效应是源于基底前脑的稳态睡眠信号的衰减。

苯二氮草类受体激动药显著的催眠作用表明,

该受体的内源性配体可能参与正常的睡眠生理学。虽然这个受体的活性神经递体已经确定,但他们在正常的睡眠-觉醒控制中的作用尚不清楚。此外,一大批内源性促进睡眠或唤醒的物质已被确定,但在正常睡眠-觉醒控制中的作用尚不清楚。这些物质包括促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、前列腺素D<sub>2</sub>、 $\Delta$ 睡眠诱导肽、胞壁酰二肽、白细胞介素 1、脂肪酸伯酰胺和褪黑激素。

## 昼夜节律的生理学

人类的睡眠周期是最明显的 24 小时节律。突出的昼夜变化也发生在体温调节,内分泌,心、肺、肾、胃肠道和神经行为功能。在分子水平,内源性昼夜节律是由独立的转录/翻译反馈回路驱动(图 20-2)。在评估人类的日常变化时,重要的是要区分由周期性环境或行为的变化诱发的被动的节律性改变(如直立姿势下血压和心率的增加)和由内源性振荡过程驱动的积极的变化(如血浆皮质醇的昼夜变化,不受环境和行为变化的影响而具有恒定性)。

现在认为在哺乳动物的外周组织中也存在生物钟来调节多种生理过程,这些独立的组织特异性的周期节律是由位于下丘脑视交叉上核(SCN)中的中央起搏器调控的。当双侧视交叉上核(SCN)受损时,自发性活动的内源性昼夜节律丧失,只有通过相同组织的移植才能恢复。这种内在的神经振荡器的既定周期,人类平均为 24.2 小时,通常与环境的昼夜 24 小时周期是同步的。昼夜周期的微小差别意味着个体间日间活动的差异,早起的人较于晚睡的人的昼夜周期短。昼夜周期伴发的哺乳动物的昼夜周期是由视网膜下丘脑传导束介导的,这一单突触通路为感光视网膜节细胞(photoreceptive retinal ganglion cells)特异性的直接投射至 SCN。人类可以精确的感知光重置效应(resetting effects of light),特别是对可见光中的短波敏感(460~500 nm)。

睡眠的定时机制和睡眠的内在结构直接耦合到内源性昼夜节律起搏器的输出中,矛盾的是,睡眠倾向、困倦和 REM 睡眠习性的内源性昼夜节律都在平时即将觉醒的时间达到高峰,正好处于内源性昼夜节律中体温循环的最低点之后,而觉醒的昼夜节律高峰大都位于平时上床准备睡觉的时间的前 1~3 小时。因此,这些规律被用来分别计算抵制睡眠失衡需要减少平时睡眠段多少时间和增多平时即将觉醒时的睡眠时间。因此,内源性睡眠起搏器的输

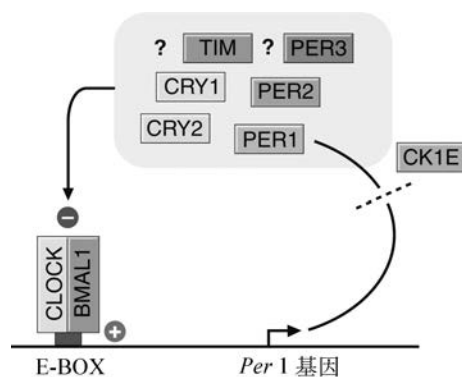


图 20-2 哺乳动物生物钟核心的分子反馈回路模型

反馈环路的正性因素(+)是异源二聚体转录因子 CLOCK 和 BMAL1(也称 MPO3)绑定到 E-box DNA 调控元件,从而激活 Per1 基因转录(也可能是其他生物钟基因)。Per1 转录及其蛋白产物时钟组件 PER1 蛋白,在细胞质中积累。随着它的积累,PER1 蛋白被募集到一个被认为含有其他生物钟组成蛋白的多蛋白复合物中,这些蛋白包括隐花色素(CRYs)、周期蛋白(PERs)及其他蛋白。这种复合物随后被输送到细胞核(虚线),在细胞核抑制 CLOCK-BMAL1 转录因子活性,从而发挥反馈环路的负极作用(-)。抑制结果使蛋白复合体内 PER1 和其他时钟蛋白的浓度下降,进而 CLOCK-BMAL1 再次激活 PER1 和其他基因的转录,开始另一个调控周期。24 小时分子循环的动力学控制包含几个层次,包括酪蛋白激酶  $\epsilon$ (CK1E) 对 PER 降解速度的调节。这个基因调控网络的稳定还有其他分支参与调控,但为了叙述清晰此处未提及。问号表示假定的时钟蛋白,如核心钟蛋白(TIM),但缺乏在哺乳动物的时钟机制中作用的遗传证据

出与预期的睡眠-觉醒周期不一致时就导致失眠,警觉水平下降,并且会使夜班工作者和航空旅行者中表现的明显。

## 不同睡眠状态和阶段的相关行为

多导睡眠图根据睡眠在不同状况和不同阶段的行为表现的不同进行分期。在由完全清醒到睡眠(睡眠 N1 期)的过渡期,人们在“非清醒”的状态下会对微弱的听觉和视觉信号有反应。在 NREM 睡眠 N1 期的开始阶段短时记忆是被抑制的,这也许可以解释睡眠的过渡期被唤醒时,为什么人们常否认已经睡着的现象。尽管患者试图保持持续的清醒状态(见下文“轮班工作障碍”),当睡眠剥夺时,这种转换可干扰行为觉醒。

从 REM 睡眠中醒来时,80%的可回忆当时生

动的梦境。越是夜间后期出现的 REM 睡眠,其梦境回忆的可靠性越高。尽管 NREM 睡眠不像 REM 睡眠那样通常有生动、细节清晰的梦境,仍有报道说在它被打断后也会有形象的梦境。如果 REM 睡眠被选择性的剥夺会增加 NREM 睡眠中梦境的回忆率,这也提示了 REM 睡眠和做梦本质上并非必然相关的。

## 不同睡眠状态和阶段的相关生理

所有主要的生理系统都会受到睡眠的影响。在 NREM 睡眠期尤其是慢波睡眠期,心血管系统表现为血压的降低和心率的减慢。在 REM 睡眠中,时相性运动(如爆发性眼球运动)与主要由迷走神经支配的血压和心率的变化有关。心律失常可选择性的发生在 REM 睡眠过程中。呼吸功能也会发生改变,与清醒放松状态时相比,呼吸节律在 NREM 睡眠(尤其是慢波睡眠)和紧张性 REM 睡眠中变得更为规则,而在时相性 REM 睡眠中变得极为不规则。在 NREM 睡眠中的每分通气量的减少与睡眠中代谢率的下降不成比例导致了  $PCO_2$  升高。

内分泌功能在睡眠中也会有不同的变化。慢波睡眠与男性生长激素的分泌有关,而睡眠时泌乳素的分泌增加一般与男性和女性均有关。睡眠对黄体生成素分泌的作用是复杂的:在青春期,睡眠可以增加黄体生成素的分泌,而对于青春期后的女性,在其月经周期中卵泡期的早期会抑制黄体生成素的分泌。睡眠(很可能是慢波睡眠)会抑制促甲状腺激素释放激素和促肾上腺皮质激素的分泌——皮质醇轴(昼-夜节律对这两个系统影响)。

不论白天还是夜间活动的物种,松果体激素-褪黑素都主要在晚间分泌,这反映了昼-夜节律起搏器通过迂回的神经传导通路,从视交叉上核(SCN)到松果体,直接调控松果腺的分泌活动。褪黑素的分泌不是依靠睡眠,而是在晚间清醒状态时也持续分泌。亮光会抑制它的分泌,这是由视网膜到视交叉上核的神经联系所调控的。内源性的褪黑素在睡眠-觉醒周期中到底扮演一个怎样的角色,目前还不得而知。但是在下午或晚上,内源性褪黑素处于较低水平时,外源性褪黑素可以增强睡意或者促进睡眠。褪黑素作为失眠患者的催眠疗法的疗效目前还不完全明了。

睡眠也伴随着体温调节功能的改变。NREM

睡眠中会出现对冷和热的体温调节反应减弱,动物实验显示,单纯的 NREM 睡眠会降低下丘脑热敏神经元的体温调定点。REM 睡眠中几乎没有体温调节功能,导致了功能性的体温变化。然而,当过低或过高的周围环境温度抑制 REM 睡眠时,这种体温调节功能的丧失会终止,其可能存在的不利影响将会被削弱。

## 走近患者 睡眠障碍

患者们也许会由于存在以下几种症状而就诊:①急性或慢性的入睡困难和睡眠维持不能(失眠症);②白天慢性疲劳,嗜睡和劳累;③和睡眠本身有关的行为异常。失眠症患者的特异性治疗方法取决于患者的失眠共患病或是否有精神疾病的特点。通常来讲,一旦认识到出现失眠就应尽早就诊,因为越来越多证据表明,慢性失眠可能加重共患病的进程。如重度抑郁障碍(MDD)的患者对其症状性失眠进行特异性治疗,可以提高他们对抗抑郁药物的反应性。失眠会影响痛觉这一事实提示了在急性和慢性疼痛的管理上也有相似的情况。通常来讲,至少对于慢性失眠患者,几乎没有证据表明存在某种特异治疗方法只针对共患病而不针对失眠的。

表 20-1 列出了以“白天嗜睡增多”的患者的诊断和治疗方法。

详细询问病史是很重要的,尤其是症状持续的时间、严重程度和持续性,还有患者对睡眠障碍的后果(日间状态)的估计。从朋友或家庭成员中获取的信息也是非常有价值的,有些患者会意识不到或者漏报一些潜在有价值的使人尴尬的症状,如晚间打鼾或者开车时睡着。

建议有过度嗜睡的患者避免一切驾驶行为直到给予有效的治疗方法。

至少两周的睡眠日记记录,包括每天的睡眠、工作、药物的详细情况可以帮助医生更好的理解患者主诉的性质。每天工作次数和睡眠次数(包括日间打盹和夜间觉醒),还有药物和酒精的使用,包括咖啡和催眠药都应该进行记录。

多导睡眠检测对一些特殊的睡眠障碍,如发作性睡病和睡眠呼吸暂停的诊断有帮助,在其他情况下也可使用。

表 20-1 日间过度嗜睡患者的评估

病史和查体	诊断检查	诊断	治疗
肥胖、打鼾、高血压	带有呼吸监测的多导睡眠图	阻塞性睡眠缺氧	持续气道正压治疗 (CPAP); 耳鼻喉科手术 (悬雍垂-腭-咽成形术); 牙科治疗; 药物治疗 (普罗替林); 减体重
猝倒、睡幻觉、睡瘫、家族史	PSG 及多次睡眠潜伏期试验	发作性睡病-猝倒综合征	兴奋性药物 (莫达非尼、哌甲酯); REM 抑制的抗抑郁药 (如普罗替林); 基因咨询
不安腿、睡眠干扰、其他疾病 (如铁缺乏、肾衰竭)	已有疾病的评估	不安腿综合征	治疗原发病, 多巴胺受体激动药 (如森福罗, 罗匹尼罗)
睡眠干扰、已有疾病 (如哮喘)、已有药物 (如茶碱)	记录睡眠-觉醒日志	失眠 (见正文)	治疗原发病并调整治疗, 行为治疗; 短效苯二氮唑受体激动药 (如唑吡坦)

## 失眠的评估

失眠是指睡眠不充分, 它可以依据睡眠中断的性质和疾病的持续时间进行分类。失眠可分为入睡困难 (睡眠起始性失眠)、再次入睡困难 (睡眠维持性失眠) 或晨间早醒 (睡眠终止性失眠), 但大多数失眠患者表现为两个或更多的症状。还有的失眠表现为尽管有足够时间的睡眠 (非恢复性睡眠) 但出现持续的嗜睡/疲劳。与此类似, 症状持续的时间会影响其诊断和治疗。1 次失眠持续一到几个晚上, 叫作短暂性失眠, 它往往由情景应激或作息的时间或环境改变所导致 (如时差综合征)。短期失眠持续数天到 3 周, 出现较长时间的应激情况时, 如手术后的恢复或短期患病等, 可打乱这个周期。长期失眠, 也叫慢性失眠, 往往持续数月或数年, 与短期失眠相比, 它需要更全面的评估。慢性失眠常常时好时坏, 可以自发性缓解也可在应激下加重。

偶尔一晚的睡眠不好, 常由于压力或因某些事情兴奋, 是很常见的, 也不会有持续存在的负面影响。然而, 持续的失眠会造成日间功能下降, 由于事故而引起的外伤和重度抑郁的产生。另外, 有越来越多证据表明, 慢性失眠患者占用了更多的健康资源, 即使其共患病或精神疾病得到了控制。

不利于入睡和维持睡眠的行为都会加重失眠。睡眠不卫生是指睡前的行为模式或卧室环境不利于睡眠, 作息时间安排不规律。卧室里的噪声、灯光和电子产品 (如电视、收音机、手机、移动电子邮件设备和计算机) 会扰乱睡眠, 同伴的周期性腿动或鼾声过大也会干扰睡眠。闹钟会增加对所定时间的焦虑。睡睡前服用作用于中枢神经系统的药物、饱餐、剧烈运动和热水浴都会影响睡眠。许多人在晚间从事有压力的、与工作相关的活动, 导致了与睡眠启动不协

调的状态。服用催眠药前、优先告知患者避免睡前进行有压力的活动、营造困倦的状态及营造有助于睡眠的卧室环境可利于睡眠。持续、规律的睡眠及起床时间应该每天保持, 包括周末。

## 原发性失眠

许多患有慢性失眠的患者没有明确的、单一的明显导致他们睡眠障碍的原因。相反, 这些患者往往有多重病因, 并且会逐年发展。另外, 他们的主诉每次就诊时都会不同, 最开始失眠主要由某一点导致, 下次再就诊会主诉睡眠过程中有多次的觉醒或者睡眠质量不佳。亚综合征精神障碍 (如焦虑和情绪异常)、睡眠环境的负性调节 (心因性失眠, 见下文)、清醒时间的延长 (矛盾性失眠)、生理性易觉醒和不良睡眠卫生 (前文所述) 也许会同时出现。对于这些慢性失眠患者来说, 这些过程可能是原因也可能是结果, 许多患者病情会有一个逐渐进展的过程, 而且随着病程的延长疾病的严重程度增加, 即使经过对最开始的病因进行过有效治疗之后许多患者主诉仍会持续存在。失眠患者的治疗一般是针对可能的诱发因素: 焦虑和负性调节 (见下文) 可给予行为治疗, 对焦虑症和心境障碍施行药物和 (或) 心理治疗, 并要强调培养良好的睡眠卫生习惯。

针对上述诱因治疗后仍有持续失眠的患者, 可给予间断或每晚规律的经验性药物治疗。有多种镇静药物可供选择。乙醇和抗组胺药是应用最广泛的非处方类助眠药。前者可有助于入睡, 但是会造成夜间睡眠中断, 并且在易感人群中会导致滥用、依赖或戒断症状。抗组胺药是众多非处方安眠药中最主要的成分, 间断使用或许会有益, 但是往往会快速耐受, 并导致多种不良反应 (尤其是抗胆碱能药), 这限制了它们的使用, 尤其对于老年患者。苯二氮卓受

体激动药在失眠的药物使用中是最有效而且耐受性好。这类药物的半衰期长短不同,在使用中可以根据镇静需求灵活选择。在这类药物中最常使用的是扎来普隆(5~20mg),半衰期1~2小时;唑比坦(5~10mg)和三唑仑(0.125~0.25mg),半衰期2~3小时;艾司佐匹克隆(1~3mg),半衰期5.5~8小时;替马西泮(羟基安定)(15~30mg)和劳拉西泮(0.5~2mg),半衰期6~12小时。一般来说,如果药物使用剂量较低,白天的血药浓度很低(选择短半衰期的药物),则不良反应很少出现。至少有一种苯二氮草受体激动药(艾司佐匹克隆)每晚使用持续6个月时依然有效。然而,是否可以应用更长的时间仍然不得而知,而且这类药物中其他药物是否同样可以这样使用也不明确。此外,即使短暂持续使用苯二氮草类药物,当停药时失眠仍会反弹。通过短时间的应用,间断使用和逐渐减少剂量可以使失眠反弹和耐受的可能性降到最小。对急性失眠患者,建议每晚使用苯二氮草受体激动药持续不超过2~4周。而对于慢性失眠患者推荐间断使用药物,除非失眠的严重性超过药物不良作用。对于有药物或乙醇滥用病史的患者,应该避免或非常谨慎地使用苯二氮草受体激动药。杂环类抗抑郁药(曲唑酮、阿米替林、多塞平)由于其成瘾性较小和价格低廉而成为最常使用的苯二氮草受体激动药的替代药物。由于曲唑酮(25~100mg)有更短的半衰期(5~9小时)和更少的抗胆碱能活动(尤其是对老年人,可以避免便秘、尿潴留和心动过速),很少增加体重,过量使用时也相对安全,所以它比三环类抗抑郁药应用更广泛。它在阴茎异常勃起方面的风险也较小(1/10 000)。

### 精神生理性失眠

持续的精神生理性失眠(psychophysiological insomnia)是一种行为障碍,表现为患者过分关注其在夜间不能享有充分睡眠。虽然这种睡眠障碍与其他急性失眠的起病形式相似,然而在首次失眠发生后,不良睡眠习惯和睡眠相关性焦虑(失眠恐惧症)会持续存在相当长时间。这些患者由于努力入睡和受睡眠环境影响而变得极易唤醒,因而失眠成了一种条件性和习得的反应。患者在未事先安排的时间(当没有试着努力入睡时)和在离开家的环境中也许可以很快入睡。针对精神生理性失眠的多导睡眠记录揭示了一种客观存在的睡眠紊乱,常见表现包括睡眠潜伏期的异常延长、频繁的夜间觉醒、N1过渡期睡眠增多。我们应该严谨地对待睡眠保健,纠正睡前起反作用的唤醒行为,并消除对失眠消极作用的

夸大性认识。行为疗法辅以间断性药物治疗是可供选用的治疗方案。若超过20分钟仍未入睡,那么患者应该采用阅读或者从事其他轻松的活动,以分散睡眠相关性焦虑。另外,应该列表规定睡眠和清醒时间,以限定在床上的时间与计划的总睡眠时间保持一致。通常这样会造成睡眠剥夺,促进睡眠内驱力,最终获得良好睡眠。如此,在床上的时间就会逐渐延长。另外,鼓励在睡前使用可获得放松(如沉思和肌肉放松)的方法。

### 调整性失眠(急性失眠)

典型的调整性失眠发生在睡眠环境改变之后(如处在一个陌生的宾馆或者医院病房内),或者处在重大的生活事件之前或之后,如职业转换、失去所爱之人、面对疾病或者对最后期限或者考试的焦虑。睡眠潜伏期延长、睡眠中频繁觉醒及清晨早醒都可能同时出现。该类型失眠一般来说恢复很快,通常在数周内恢复。治疗方法包括对症治疗,即间断给予催眠药物,以及解决潜在的情绪紧张问题。高海拔失眠(altitude insomnia)是指处于高海拔地区时所导致的睡眠障碍。在高海拔地区,NREM睡眠期过半时间可发生周期性潮式呼吸,而在REM睡眠时恢复规则的呼吸节律。这种周期性潮式呼吸的形成可能与低氧和低二氧化碳浓度都有关。高海拔失眠的特征是频繁的觉醒和低质量睡眠,在最初的几个晚上会加重,且可能持续存在。乙酰唑胺可以减少这种周期性呼吸的时程,大幅度减轻睡眠中的低氧状态。

### 失眠共患病

#### 失眠合并精神障碍

接近80%的精神障碍患者自诉患有睡眠障碍。然而在不同的患者之间其睡眠问题的性质有很大的异构性。抑郁症(Depression)与入睡性失眠(sleep onset insomnia)、睡眠维持性失眠(sleep maintenance insomnia),以及清晨早醒(early morning wakefulness)相关。然而一些抑郁症患者,尤其是青少年或者是双相或季节性(秋季/冬季,参见第54章)抑郁症患者,会发生睡眠过度的情况。实际上,睡眠障碍是抑郁症的一个重要的自主征象,可能在患者未觉察其情绪变化之前就已经开始了。对抑郁症患者进行连续多导睡眠监测发现,REM睡眠的潜伏期缩短,首个REM睡眠时间延长,而首个NREM睡眠时间缩短;然而以上表现均不是抑郁症所特有,而且年龄和症状不同其程度也不同。抑郁症患者同



样也表现出慢波睡眠减少,睡眠连贯性降低。

对于躁狂症(mania)和轻型躁狂症(hypomania)患者,其睡眠潜伏期延长,总睡眠时间缩短。焦虑症(anxiety disorders)患者 REM 睡眠和慢波睡眠并无变化,这一点与内源性抑郁症不同。长期嗜酒(chronic alcoholics)者缺乏慢波睡眠,REM 睡眠减少(乙醇的急性反应),而且整晚频繁出现唤醒。这与日间的警觉度损害有关。长期嗜酒者在戒酒后数年依然会有睡眠障碍。精神分裂症(schizophrenia)患者的睡眠结构和生理机能存在障碍,表现为慢波睡眠(NREM 睡眠的 N3 期)减少,而且在睡眠被剥夺后 REM 睡眠并不增多。慢性精神分裂症患者经常表现为日夜倒置、睡眠破碎和失眠。

### 失眠合并神经系统疾病

多种神经系统疾病可导致睡眠障碍,可以是间接地、非特异性机制(如颈椎病导致的疼痛或者腰痛),也可以是产生和控制睡眠的中枢神经结构发生病变。如无论何种原因的痴呆(dementia),都可导致睡眠-觉醒周期紊乱,特征性表现是夜间游荡和夜间症状加重(因此称为日落现象 sundowning)。

癫痫(epilepsy)很少合并睡眠障碍(参见第 26 章)。通常情况是睡眠中的抽搐期出现异常行为。鉴别诊断包括 REM 睡眠期行为障碍、睡眠呼吸暂停综合征和睡眠周期性运动(见本章前面内容)。需要进行包含完整脑电图导联的夜间多导睡眠图才可完成诊断。其他运动障碍相关性神经系统疾病,如帕金森病(Parkinson's diseases)、偏身投掷运动(hemiballismus)、亨廷顿舞蹈症(Huntington's chorea)和 Tourette 综合征(Tourette's syndrome)(参见第 30 章)可能通过上述第二种机制导致睡眠障碍。然而,这些异常运动在睡眠期是减少的。头痛综合征[偏头痛(migraine)或丛集性头痛(cluster headache)]可出现睡眠相关性症状加重(sleep-associated exacerbations)现象(参见第 8 章),机制不明。

致命性家族性失眠症(fatal familial insomnia)是由丘脑前核和背内侧核变性导致的少见的遗传性疾病。失眠是最早发生的症状。患者表现为进行性自主神经功能障碍,之后出现构音障碍、肌阵挛、昏迷和死亡。该病的发病机制是朊蛋白基因突变(参见第 43 章)。

### 失眠合并其他医学疾病

许多医学疾病与睡眠障碍相关。通常这种关联没有特异性,如风湿类疾病的慢性疼痛可导致睡眠障碍。关注这种相关性是非常重要的,因为在这些

疾病中与睡眠有关的症状是患者表达的或者是患者最感厌恶的主诉。针对基础疾病的治疗是最为有效的方法。药物治疗,如皮质类固醇激素也可导致睡眠障碍(见后文)。

哮喘(asthma)合并睡眠障碍是一个非常常见的现象。对于许多哮喘患者来说,他们的气道阻力会有很大的变化,导致他们晚间尤其是睡眠时哮喘症状显著加重。另外,用于治疗哮喘的药物,如茶碱类药物、肾上腺素能受体激动药和糖皮质激素都可以导致睡眠障碍。当治疗哮喘时出现睡眠障碍的不良反应时,不会引起睡眠障碍的吸入型糖皮质激素(如倍氯米松)会成为一个很好的替代品。

心肌缺血(cardiac ischemia)也可导致睡眠障碍。缺血本身可由睡眠呼吸暂停时的交感紧张度增加所致。患者往往会主诉噩梦或生动的令人不安的梦境,而意识或意识不到心绞痛或睡眠呼吸变化时的更典型症状。睡眠呼吸暂停的治疗会很大程度地缓解心绞痛的症状,并且提高晚间的睡眠质量。卧位时气道阻塞引起的睡眠相关心肌缺血会导致阵发性夜间呼吸困难(paroxysmal nocturnal dyspnea)。

与囊性纤维化、更年期综合征、甲状腺功能亢进、胃食管反流、慢性肾功能不全和肝功能不全类似,慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)也会导致睡眠障碍。

### 药物、毒物或酒精依赖性失眠

多种药剂成分的摄入都会导致睡眠障碍。咖啡因可能是导致失眠最常见的药理学原因。在摄入最初的 8~14 小时,咖啡因会导致入睡潜伏期延长,睡眠中觉醒增多和总睡眠时间的减少。对于有些患者来说,即使很小剂量的咖啡因都会导致很严重的睡眠障碍;因此这类患者应尝试在 1~2 个月的时间内避免咖啡因摄入。同样的,乙醇和烟碱可干扰睡眠,尽管有很多患者用来放松和促进睡眠。虽然乙醇可以增加困意和缩短睡眠潜伏期,但即使中等量的乙醇就可以增加后半夜的觉醒。另外,患有睡眠呼吸暂停的患者禁止睡前乙醇摄入,原因是乙醇可以抑制上气道的肌肉张力。实际上,安非他明和可卡因会抑制 REM 睡眠,缩短睡眠总时间,但长期应用这些可恢复正常,而撤药会导致 REM 睡眠的反弹。许多处方药可导致失眠。抗抑郁药、拟交感神经药物和糖皮质激素是最常见的药物。安眠药的突然撤药可以导致严重的失眠反弹,尤其是大剂量使用半衰期较短的苯二氮草类药物。因此,使用安眠药应

该维持在低至中等剂量,而且应逐渐减量。

### 不宁腿综合征(restless legs syndrome,RLS)

具有这种感觉运动障碍的患者表示自己具有强烈的活动双腿(有时也可能是上肢)的欲望,常伴有受累肢体深处难以忍受的蚁走感或痛觉迟钝。对于大多数患有 RLS 的患者,夜间感觉障碍和肢体不能放松相比日间变得更加严重,而且频繁地扰乱入睡。这些症状安静时出现,在运动时可短暂减轻。与此相反,继发于周围神经病变的感觉异常在运动时仍持续存在。这种慢性疾病的严重性随着时间推移可轻可重,而且可因睡眠剥夺、咖啡因、乙醇、5-羟色胺型抗抑郁药及妊娠加重。青年至中年人群中 RLS 发病率为 1%~5%,而在大于 60 岁的老年人群中为 10%~20%。RLS 发病率在不同的种族差异较大,在拥有北欧血统的人群中发病率较高。大约 1/3 的患者(尤其是发病年龄较早的患者)伴随多名家庭成员患病。尽管没有确认基因位点,但现已发现至少有 3 个独立的染色体位点与这种家族性的不宁腿综合征有关。铁缺乏和肾衰竭也许可以致不宁腿综合征,被认为是继发性不宁腿综合征。不宁腿综合征的症状对多巴胺能药物极其敏感(如每晚 20:00 口服普拉克索 0.25~0.5mg 或者罗匹尼罗 0.5~4mg),

是可供选择的治疗方案。阿片类药物、苯二氮草类和加巴喷丁也有治疗效果。大多数不宁腿综合征的患者都伴有睡眠中周期性腿动,但反之并不成立。

### 周期性肢体运动性障碍(periodic limb movement disorder,PLMD)

睡眠中周期性肢体运动(periodic limb movement of sleep,PLMS),以前也称夜间肌阵挛(nocurnal myoclonus)。多导睡眠监测加双侧胫前肌表面肌电图记录发现,PLMS 表现为刻板地、持续 0.5~5.0 秒的脚趾外展和足背屈,在 NREM 睡眠中每 20~40 秒重复 1 次,每组持续数分钟到数小时。在 17% 的失眠患者和 11% 的日间过度睡眠患者中,多导睡眠监测最主要的发现是 PLMS(图 20-3)。目前还不清楚 PLMS 是伴随现象还是导致上述睡眠障碍的原因。若是后者,则 PLMS 被称作 PLMD。PLMS 广泛见于多种类型的睡眠障碍(包括发作性睡病、睡眠呼吸暂停综合征、REM 睡眠行为异常及其他多种失眠类型),并且伴随频繁觉醒和过渡期睡眠。虽然高位脊髓横断患者可出现睡眠中周期性腿动,提示症状起源于脊髓,但确切的病理生理机制尚不清楚。药物治疗可选择多巴胺或苯二氮草类。

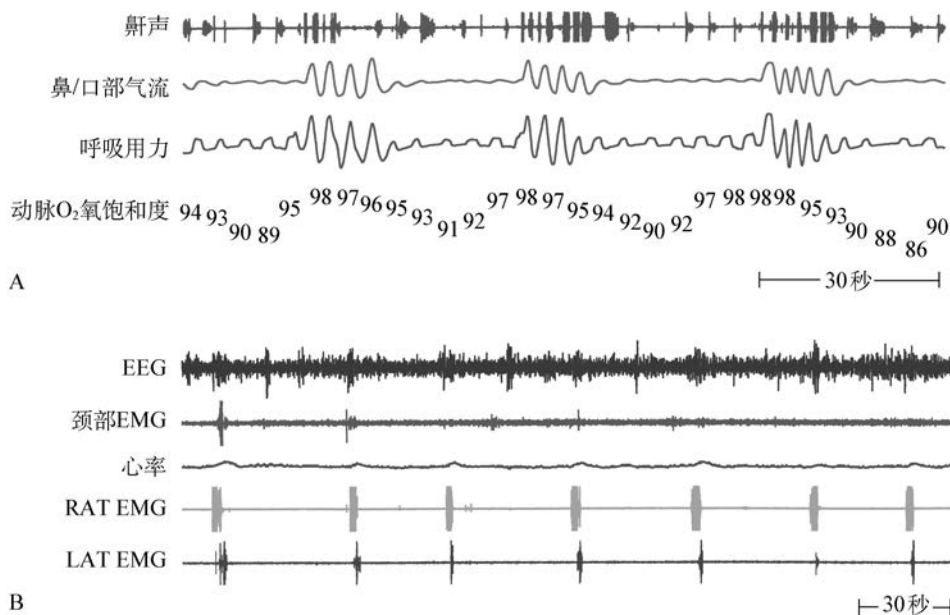


图 20-3 多导睡眠监测记录

A. 阻塞性睡眠呼吸暂停;B. 睡眠周期性肢体运动。注意当持续性用力呼吸时出现的打鼾和气流减弱,伴随出现氧饱和度下降(本图上半部分)。周期性肢体运动伴随相对恒定的运动间隔,伴有脑电图改变和心率加快(本图下半部分)。RAT. 右胫前肌;LAT. 左胫前肌

## 评估日间思睡

基于以下几个原因,睡眠缺乏对日间功能所造成的影响难以估量。第一,患者也许没有意识到睡眠缺乏的程度。如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者,在每一次呼吸暂停后恢复呼吸都会导致短时间的觉醒,这会导致日间睡眠,但患者也许并未意识到这种睡眠割裂现象。第二,患者对清醒时不适感的客观描述各有不同。患者也许用“困倦”“疲劳”或者“劳累”来描述自身感受,而且对这些词汇的词义有清晰的感知,然而其他人会用相同的词汇描述完全不同的情况。第三,思睡,尤其是特别强烈的思睡,会起到类似乙醇的作用而干扰人的判断力,以至于对现实情况、认知和运动损害的主观认识能力下降。第四,患者可能不愿承认思睡是一个问题,不仅因为他们通常不会意识到什么是正常的日间警觉度,而且还因为思睡并不受到重视,常被归因于缺乏动机,而不是缺乏生理性睡眠。

对发生在正常清醒时段内、有意或无意的睡眠的特殊询问,对于决定思睡对患者日间功能负面影响的严重程度是必要的。需要关注的特殊情形包括在驾驶或其他有关安全的情形下出现无意识的睡眠发作、工作或上课时的思睡(以及思睡与工作表现或课堂成绩的关系),以及思睡对社会和家庭生活的影响。标准化的调查表,如 Epworth 嗜睡量表,已普遍应用于临床和科研领域,用于评价日间睡眠倾向、筛查过度思睡。

驾驶对于嗜睡的患者来说是危险的。24 小时持续无睡眠与血乙醇浓度 0.1g/dl 对于反应时间的损害是相等的。在美国超过 50% 的人承认有在驾驶过程中入睡的经历。据估计每年大约有 25 000 起机动车碰撞事故与疲劳驾驶相关,约占所有严重交通致伤或死亡事件的 20%。为了提高所有驾驶员对于疲劳驾驶危害的认识,建立与饮酒后驾驶者类似的制裁措施,美国新泽西州正式颁布了疲劳驾驶法,而在其他几个州也已试行类似法律。为了减少与睡眠事件有关的交通事故的发生,需要对睡眠障碍进行筛查,修建足够数量的公路安全休息场所,保留减速带,并且严格实施和执行对工作时间法规的监管。有关证据表明,无论是原发性睡眠障碍,如发作性睡病或睡眠呼吸暂停综合征,还是强加的或自定的睡眠-觉醒时间(见“轮班睡眠障碍”)都可导致明显的日间功能障碍,因此内科医师有责任提醒驾驶证发放机构,目前嗜睡相关的机动车事故风险

在不断增加。对于癫痫患者,美国各州的法律规定有所不同,现行美国法律在平衡内科医师的责任和患者隐私权之间没有统一说法。内科医师至少应该告知那些曾经在驾驶时打盹或者睡着的人和那些患日间过度思睡的人驾车机车的风险,并建议这些患者寻找过度思睡的原因,给予有效的治疗,评估何时恢复驾驶最为安全。在完成上述措施前,切勿驾驶。每一步都应在患者医疗文件里记录在案。

区分疲劳和思睡对于以疲劳或困倦为主诉的疾病的鉴别诊断是有帮助的,如纤维肌痛和慢性疲劳综合征(参见第 52 章),或者内分泌功能减退如甲状腺功能减低和艾迪生病。虽然这类疾病的典型的日间思睡和睡眠剥夺后的思睡有所区别,但两者之间仍有重叠之处。当原发的功能障碍导致慢性睡眠障碍(如甲状腺功能减低导致睡眠呼吸暂停)或导致异常睡眠(如纤维肌痛)时,这种重叠客观存在。

尽管在通常情况下,临床上对过度思睡的主诉的评估比较充分,但客观的量化指标有时仍是必要的。日间功能的评估作为一项睡眠是否充足的参考指标,可与多重睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT)一同进行,后者是在定量的夜间睡眠后,在标准化条件下,对睡眠潜伏期进行反复的测量。通过 4~6 次潜伏期试验(白天清醒状态时每 2 小时 1 次)获得的平均睡眠潜伏期提供了日间睡眠倾向的客观测量。用 MSLT 量表可以对导致病理性日间嗜睡的睡眠障碍进行可靠识别。另外,对睡眠起始的反复观测可以发现由清醒期向 REM 期睡眠的直接过渡,这是一种特殊的病理情况(如发作性睡病)。

## 发作性睡病

发作性睡病不仅是主观维持清醒能力的障碍,也是 REM 睡眠调节障碍的一种疾病(表 20-2)。经典的发作性睡病四联症包括过度的日间嗜睡和 REM 睡眠特征(如肌肉松弛、生动的梦境)侵入到清醒-睡眠转换过程中所致的三联症:①在无意识丧失的情况下突然出现无力或肌张力消失,通常由情绪所诱发(猝倒症);②睡眠时的幻觉(入睡幻觉)和清醒时的幻觉(半醒幻觉);③醒后瘫痪(睡瘫)。猝倒症的严重性差别很大,也许每天会有 2~3 次发作,也可间隔 10 余年。发作性睡病的患者有时没有猝倒症的证据(见后文)。猝倒症患者每次发作时的严重程度和持续时间也有很大差异,从几秒钟的短暂的下颌松弛到少见的 20~30 分钟的全身骨骼肌的软瘫不等。发作性睡病的起病年龄为 5~50 岁,但

通常在 20~30 岁发病。这种疾病一旦出现,将会是长期的过程,无明显缓解。也有继发性发作性睡病的报道(如头外伤后)。

表 20-2 发作性睡病的症状出现率

症状	出现率(%)
过度日间嗜睡	100
睡眠障碍	87
猝倒发作	76
睡眠幻觉	68
睡瘫	64
记忆障碍	50

在美国,发作性睡病的发病率为 1/4000,并且具有遗传背景。目前,不同的研究均表明下丘脑分泌素(苯基二氢喹唑啉)与发作性睡病的发病机制有关。这些证据包括:①犬科动物的发作性睡病与下丘脑分泌素受体 2 基因突变有关;②基因敲除下丘脑分泌素基因的小鼠可表现出类似人类发作性睡病的行为和电生理特征;③出现猝倒发作的发作性睡病患者脑脊液中下丘脑分泌素水平是减少的。人类发作性睡病的遗传模式比犬科动物要复杂得多。然而,几乎所有的发作性睡病合并猝倒的患者的 HLA-DQB\*0602 都是阳性,这提示了自身免疫机制也许参与了这种过程。

### 诊断

目前尚无统一的诊断标准。当然,日间过度嗜睡的客观证据,在 MSLT 检查中平均睡眠潜伏期 < 8 分钟,是非特异性诊断标准中的主要依据。必须严格除外其他导致过度嗜睡的因素,如睡眠呼吸暂停或慢性睡眠剥夺。发作性睡病的另外一个客观的诊断标准是在 MSLT 检查中,至少有 2 次小睡试验出现 REM 睡眠。发作性睡病的 REM 睡眠调节异常还表现为 50% 的病人睡眠后即可或几分钟内出现 REM 睡眠,这种现象在那些常规作息的正常人中很少发生。在典型的发作性睡病患者中,REM 睡眠相关的四联症的表现可各不相同。越来越多的证据表明同时患有发作性睡病和猝倒症的患者(发作性睡病患者的 1/2~2/3)比那些无猝倒发作的患者更具有遗传同质性。然而,猝倒症的病史很难准确可靠。睡眠幻觉以及睡瘫经常出现在没有发作性睡病的人群中,而发作性睡病患者中均有 50% 出现该表现。夜间睡眠剥夺普遍存在于发作性睡病的患者,但也是一个非特异性的症状。与此相似的是,患

者如果在清醒状态时出现“自动症样动作”(一种恍惚的状态,在这种状态中可以有简单的动作行为),对发作性睡病来说也不是特异的,而且主要是支持日间嗜睡的诊断。

### 治疗 发作性睡病

发作性睡病的治疗是对症性的。针对嗜睡使用促清醒治疗。莫达非尼(Modafinil)是可供选择的药物,主要是因为它比以往的兴奋药不良反应少,而且半衰期长,每天 1 次的剂量 200~400mg。老药如哌甲酯(10mg 每日 2 次至 20mg 每日 4 次)和右旋安非他命(10mg 每日 2 次)可作备选药物,尤其对于那些难治性患者。

后面的两个药物现在已经有了缓释剂型,可以延长它们的作用时间而做到每天使用 1 次。

REM 相关的症状如猝倒、睡眠幻觉、睡瘫,需要抗抑郁药物治疗,这类药物可以抑制 REM 睡眠。三环类抗抑郁药[如普罗替林 protriptyline (10~40 mg/d)]和氯米帕明[clomipramine (25~50 mg/d)]和选择性 5-HT 再摄取抑制药(SSRIs)[如氟西汀(10~20 mg/d)]是常用的这类药物。三环类药物具有抗胆碱能的不良反应,而 SSRIs 类具有影响睡眠和性功能的不良反应,均限制了其在发作性睡病中的临床应用。 $\gamma$ -羟丁酸(GHB)睡前服用 4 小时后,可有效地减少日间猝倒发作。夜间充足的睡眠和白天的有计划的小睡(如有可能)也是重要的预防措施。

### 睡眠呼吸暂停综合征

睡眠中的呼吸功能障碍很常见,也是日间过度嗜睡和夜间睡眠障碍的重要原因。估计美国有 200 万~500 万人睡眠中出现每次 10~150 秒,每晚 30 至数百次的呼吸暂停或减低。这些间断的发作性事件即可能是由于呼吸道梗阻(梗阻性呼吸暂停),也可能是由于自主呼吸的缺失(中枢性呼吸暂停),或者是两者的联合原因所致(混合性呼吸暂停)(图 20-3)。这些状态的错误识别和治疗可导致日间清醒障碍、增加嗜睡相关的交通事故、高血压及其他严重的心血管并发症,并且增加了死亡率。睡眠呼吸暂停常发生于男性肥胖者和老年人中,估计有 80%~90% 的患者没有被诊断,这是很不幸的,因为一旦诊断可以给予有效治疗。

## 异态睡眠

异态睡眠是指来源于睡眠或睡眠中发生的异常行为或经历。有一系列的异态睡眠来源于 NREM 睡眠,从简短的意识模糊觉醒(confusional arousals)到梦游(sleepwalking)及夜惊症(night terrors)。就诊主诉往往是异性行为本身,但异态睡眠打断睡眠的连续性,并可轻度影响日间觉醒度。REM 睡眠期的异态睡眠主要有 2 种:快速眼动睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder RBD)和梦魇(nightmare disorder)。

### 睡眠行走(梦游)[Sleepwalking (somnambulism)]

这类患者表现为睡眠中自主活动,从简单动作到复杂动作均可出现。可以是行走、不适当的排尿、进食,甚至在仅部分觉醒状态下走出房间。患者很难完全清醒,对试图叫醒少有反应,而且被叫醒时可出现激惹甚至攻击行为。梦游来源于慢波睡眠(NREM N3 期),通常睡眠的头 2 小时内,儿童和青少年常见,这一年龄段慢波睡眠较多。这种事件常常是孤立的,但 1%~6% 的患者可反复出现,病因不明,有约 1/3 的患者具有家族史。

### 睡眠惊症(sleep terrors)

也称为夜惊症(pavor nocturnus),主要发生在幼年儿童睡眠的前几个小时中,为慢波睡眠期(NREM N3 期)。患儿突然大哭,表现为自主神经觉醒(流泪、心率增快、过度换气)。患儿很难唤醒、第二天早晨也很少回忆起来。应该教育患儿父母了解该病为良性的、自限性的和无特殊治疗,以便使之安心。梦游及夜惊症均为觉醒障碍的代表。相反,REM 期的梦魇可致完全觉醒并可回忆起这一不愉快的事件。

### 睡眠磨牙(sleep bruxism)

磨牙是指睡眠中无意识的强迫性的牙齿研磨行为,发病率可达 10%~20%。患者对此通常知觉。发病年龄通常为 17~20 岁,一般在 40 岁前自行缓解。性别分布无差异。通常是在牙科检查时才得以诊断的,牙齿损伤一般轻微,无特效治疗。严重的患者可给予保护性牙套以避免牙齿损伤。在有些病例,磨牙可为精神压力大的表现,应给予压力管理的治疗,生物反馈可能有效。据说苯二氮䓬类药物有效。

### 睡眠遗尿(sleep enuresis)

尿床与梦游及夜惊症一样,是另一个发生在年轻人中的异态睡眠症。五六岁前,夜间遗尿应该是发育过程的正常现象。随着发育成熟通常自行缓

解,青春期晚期的发生率为 1%~3%,成年后少有发生。老年人遗尿必须区别原发性或继发性遗尿。继发性遗尿指尿床持续 6~12 个月。原发性遗尿的治疗是针对适当年龄的患者(大于五六岁),包括膀胱训练、行为治疗。原发性遗尿中,泌尿系发育异常比较常见,应该常规进行的泌尿系检查。继发性遗尿的病因包括情绪异常、泌尿系感染、泌尿系发育异常、脊髓马尾疾病、癫痫、睡眠呼吸暂停及特定的药物。对症治疗的药物有去氨加压素(desmopressin 0.2mg,每日睡前)、盐酸羟丁宁(oxybutynin chloride 5~10mg,每日睡前)、丙米嗪(imipramine 10~50mg,每日睡前)。

### 其他异态睡眠

还有其他形式的疾病具有异态睡眠的特征或与睡眠相关的运动异常,可以选择性地出现在睡眠中而不同程度的影响睡眠。如夜间摆头(jactatio capitis nocturna)(夜间撞头,节律性的运动障碍)、意识模糊觉醒、睡眠相关的进食异常、夜发性腿痉挛。

### 快速眼动睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder RBD)

RBD 是少见的疾病,与其他异态睡眠不同的是发生在 REM 期。常出现在中老年男性中,往往存在有逐渐形成神经系统疾病。50% RBD 患者 10~20 年可发展为帕金森病(参见第 30 章)。其表现为激惹或剧烈的行为异常,通常由一同睡眠的人发现。与梦游不同,患者自伤或伤害到同床的人并不少见,当清醒后患者常能描述生动的梦境,通常为不愉快的内容。主要的鉴别诊断是夜发性癫痫,通过 PSG 检查可以明确。RBD 的 EEG 检查无癫痫性放电,在复杂的运动异常期间 EMG 上表现为肌张力抑制障碍。发病机制尚不明确,但可能与脑干介导 REM 期下行运动抑制纤维的区域受累有关。支持这一假说的证据是,双侧脑桥背盖受损的动物的睡眠表现与 RBD 类似,而脑桥背盖含有控制 REM 睡眠运动抑制的功能。氯硝西洋(0.5~1.01mg,每日睡前)治疗在几乎所有病人中均有持续改善。

## 昼夜节律性睡眠障碍

有些人表现为既有失眠又有嗜睡,可能是由于睡眠定时机制异常而非睡眠的发生机制异常。睡眠定时机制的异常既可以是器质性的(如昼夜节律起搏器异常或起搏器的传入刺激异常),也可以是环境性的(如来源于环境的传入刺激的中断)。不管病因

如何,这反映了昼夜节律起搏器对睡眠-觉醒功能的影响。所以,有效的治疗方法应该是以维持这种节律振荡器在适当的时相为目的。

### 时差障碍

每年超过 6000 万人经历跨时区旅行,这些人中常有白天过度嗜睡,入睡困难性失眠和睡眠中易觉醒,特别是在后半夜。胃肠功能障碍也比较常见。这些症状通常持续 2~14 天,根据患者时区跨度的大小、方向、患者年龄及调节能力不同而不同。据报道,户外活动多的旅行者的适应快于常待于室内的,可能与较多的日光曝露有关。避免旅行前缺觉、夜间旅行前的下午进行小睡均可大大减少困倦的可能。实验室研究表明,低于毫克级剂量的松果体激素褪黑激素可以提高睡眠效率,但只有当内源性褪黑激素处于低值时才有效(如生物学上的白天时间),褪黑激素可能引起人类的节奏的相位移动。褪黑激素用于治疗时差障碍和其他生理睡眠障碍尚需要大规模临床试验以评估其安全性和有效性。

除了与跨时区旅行有关的时差反应外,尚有一种行为模式导致的所谓社会性时差,这是指周末或休息日的入睡时间和晨起时间比工作日时期间推迟 4~8 小时。这种定期出现的作息时间的改变在青少年和年轻的成年人中是很常见的,可导致入睡性失眠、学业表现更差、抑郁症状的风险增加和日间过度嗜睡。

### 轮班工作障碍

在美国超过 700 万名工人规律性的在晚上工作,长期如此或定期换班。许多人在 4:00~7:00 开始工作,这要求他们在正常情况下睡眠的时间里继续工作。此外,每周数以百万计的人夜不能寐,有的为了在最后期限之前赶完工作,有的需要长途驾车,还有的为了参加娱乐活动。这些都导致睡眠不足和昼夜节律紊乱(与睡眠-觉醒周期有关)。

针对经常夜班工作者的研究表明,昼夜节律定时系统通常不能成功地适应这样的异常作息时间表。这导致预期的作息安排和时间起搏器的输出之间的错位,在大多数人中会出现昼间睡眠异常。对夜间工作者和其他睡眠剥夺的人来说,睡眠剥夺,即减少工作前的睡眠休息时间和昼夜节律紊乱会降低警觉性,延长反应时间,增加执行力丧失的危险,从而增加安全隐患。睡眠障碍导致致命事故发生的风险几乎翻倍。其他问题包括长期夜班工人存在更高的乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和心脏、消化道及生殖系统功能障碍的发生风险。最近,世界卫生组织将夜

班工作列入到可能的致癌因素中。

表现:入睡开始即伴有显著的听觉及视觉刺激的感知减低和意识的缺失。思睡的个体可能在清醒和睡眠的过渡态(N1 睡眠阶段)试图执行常规而熟悉的驾车任务,却缺乏足够的感知处理外界环境的输入信息。机动车辆驾驶者尤其容易受睡眠相关事故的伤害是因为睡眠不足的司机通常不能留意疲劳的征兆。当清醒的大脑不由自主的出现睡意时,试图对抗睡眠的强大生物驱动力将会产生灾难性的后果。这样的睡眠相关注意力下降通常只持续几秒钟但造成的后果可持续很长时间。这些频繁的简短的 N1 阶段睡眠侵入清醒期是困倦者的精神运动执行功能障碍的主要组成部分。致命的高速公路事故在凌晨午后时易发,与人们一天中易于睡眠的双峰节律相吻合。

住院医生是另一组因缺乏睡眠和昼夜节律失调而导致事故和其他不良后果的危险增加的人群。周期性值班的住院医生连续值班 24 小时或以上可损害其精神运动的执行功能,在一定程度上是与乙醇中毒相当,在重症监护室工作一个晚上后注意力缺失的风险为成倍升高,重症监护病房严重医疗事故发生风险显著增加,包括出现严重的诊断错误的风险增加了 5 倍。实习医生与疲劳相关的错误的 20% 左右可对病人造成伤害,5% 可导致病人的死亡。此外,连续工作 >24 小时增加经皮损伤的风险并增加 1 倍以上的回家的途中机动车事故的风险。由于这些原因,在 2008 年医学研究所得出的结论是,安排住院医生连续工作超过 16 小时不睡觉对住院医生和病人来说都是危险的。

夜间或凌晨时间工作的人中,5%~10% 的更加不能适应在晚上工作时保持清醒、白天休息时保持睡眠的安排。这些人被诊断为慢性和严重的倒班障碍(SWD)。在夜间工作时过度嗜睡而在白天睡眠时失眠,是这类患者的显著临床特点;这一情况与工作中睡眠相关的危险增加相关,并可导致夜班相关疾病的增加。慢性严重 SWD 患者在夜间极度困倦。事实上,他们的睡眠潜伏期在夜间工作时平均只有 2 分钟,与白天发作性睡病或严重的白天睡眠呼吸暂停患者的平均睡眠潜伏期相当。

## 治疗 轮班障碍

咖啡因常用于促进清醒。然而,它不能无限期阻止睡眠,它不能避免应用者出现睡眠缺失导致的

功能下降表现。体位变化、运动和策略性的小睡有时可以暂时减少与疲劳相关的机能下降问题的风险。适时的曝露在明亮的光线中有利于快速地适应夜班工作。

尽管许多用于促进适应夜班工作的技术(如光治疗)可以帮助患有这种疾病的患者,莫达非尼是唯一被评估过的用于这一特定患者的治疗干预药。莫达非尼(200mg,每个夜班开始前 30~60 分钟服用)是由美国食品药品监督管理局批准用于治疗 SWD 患者在夜间工作时过度嗜睡。尽管莫达非尼治疗显著增加睡眠潜伏期和减少夜间工作注意力缺失风险,但是,即使应用了莫达非尼,SWD 患者晚上仍然极度困倦。

安全计划应该促进关于睡眠的教育,增加对夜间工作相关的危害认识。我们的目标应该是减少睡眠剥夺和昼夜节律的紊乱。工作安排应旨在①减少夜间工作的机会;②降低轮班的频率,应低于每隔 2~3 周以上轮班 1 次;③减少连续夜班的次数;④减少夜班的工作时间。公众都应该认识到 1 次倒班时间 >16 小时可增加睡眠相关错误的概率,并且在非紧急情况下可导致人体机能减退到不可接受的程度。2 次倒班之间应提供至少 11 小时的下班时间,每周至少休息 1 天和每个月至少连续 2 天的休息。夜间工作后应该给予额外的休息时间,因为白天睡眠效率要低得多。

### 睡眠时相延迟障碍

睡眠时相延迟障碍的特点是:①睡眠开始和醒来的时间,比理想情况不可控制的晚;②每天实际睡眠时间几乎相同;③全夜多导睡眠图除了睡眠出现延迟基本正常。患者表现出异常内源性昼夜节律延迟,伴有最低体温出现延迟。这时相后移可能是由于:①由基因决定的内在的内源性昼夜起搏器异常;②时间起搏器对时相改变的调节能力减少;③觉醒期的稳态睡眠驱动力的建立速度较慢;④之前存在一个不规则的睡眠时间,表现为患者自主选择的数次超过午夜不睡(社会、学校或工作原因)。在大多数情况下,这些因素很难区分,因为患者在夜间难以入睡,故倾向于“选择”这样的深夜活动。患者往往是年轻人。这种自我状态可以持续多年,通常不会尝试重建正常睡觉时间。包括在早晨用强光光疗或晚上给予褪黑素在内的治疗方法在这类患者显示是有效的,但复发率高。

### 睡眠时相提前障碍

睡眠时相提前障碍(ASPD)与睡眠实现延迟障

碍相反。大多数情况下,这种综合征发生在老年人。有 15% 的病人说他们睡眠不超过凌晨 5:00, 30% 的患者抱怨他们至少每周几次早醒。ASPD 患者在晚上时间感觉过度嗜睡,甚至在社交场合也很难保持清醒。通常情况下,患者每天 3:00~5:00 醒来,通常比想要的叫醒时间提前几个小时。除了年龄相关的 ASPD,早发性家族性变异的情况也有报道。有报道这一家系中,常染色体显性 ASPD 是由于一个生物钟组件基因错义突变(PER2, 如表 20-2 所示)改变了生理期。ASPD 患者可能于晚上进行强光光疗有效,用来重置昼夜起搏器到晚些时候。

### 非-24 小时睡眠-觉醒障碍

这种情况可出现在从环境来的输入(即白天-晚上周期)与人体内在昼夜起搏器同步化时出现不一致时(如许多盲人没有光感知),或者出现在当人体昼夜起搏器的最大时相改变能力不足以容纳 24 小时地球物理日和患者的内在起搏器间的差异时。另外,患者自我选择的曝露在人造光下,可能驱动昼夜起搏器出现 >24 小时的时间节律表。该病患者不能构建内在起搏器的输出节律和每天 24 小时节律之间的稳定的时相关系。这种患者通常呈现一个渐进的模式,按自己的时间延迟睡眠时间。当患者的内源性昼夜节律与当地环境不同时相时,失眠和白天过度嗜睡并存。相反,当内源性昼夜节律与当地环境同步,症状减轻。症状之间的间隔周期可能会持续几周几个月。失明者因无法感知光线特别容易患上这种疾病,但它也可以发生在有视力的患者中。据报道,夜间低剂量(0.5mg)褪黑激素可以改善睡眠,并且在某些情况下,可诱发生理起搏器与日间节律同步。

### 昼夜节律性的医学影响

据报道,急性心肌梗死、心源性猝死和卒中(美国主要的死亡原因)的发病率具有显著的昼夜变化。血小板聚集力在清晨时升高,与心血管事件的发病率高峰一致。错位的昼夜节律,如晚上轮班工作,可导致正常进餐时出现胰岛素抵抗和高血糖水平。伴有睡眠呼吸暂停的夜间工作者的血压比日间工作者高。更好地了解昼夜节律在急性不稳定的慢性疾病如动脉粥样硬化中可能的作用,有助于对其病理生理学的理解。

昼夜节律对诊断和治疗过程影响的数据的统计正在进行中。其中包括血压、体温、地塞米松抑制试

验、血浆皮质醇水平等。据报道,化疗的时间选择可影响治疗的效果。此外,药物的毒性和疗效在一天之内都可以有所不同。如在不同的时间对实验动物给予毒性药物观察到死亡率存在超过 5 倍的差异。麻醉药物在不同时间疗效明显不同。最后,医师应

该更加关注在我们这个有时钟的社会中,人们休息-工作周期相关的公共健康问题。

(陈 超 陈凯红 张 玮 崔 韬 译  
崔 韬 校)



## 第 21 章

### Chapter 21

## 视觉障碍

Jonathan C. Horton

### 人类视觉系统

视觉系统提供了一个极高效的信息同化途径,该途径从环境一直延伸到人的行为指导。视觉活动开始于图像捕获,图像在角膜和晶状体上聚焦,眼后方的光敏膜被称为视网膜。视网膜实际上是脑组织的一部分,视网膜含有对光刺激敏感的视杆细胞和视锥细胞,能将外界光刺激所包含的视觉信息转变成神经元信号。在人类视网膜上存在着 1000 万个视杆细胞和 500 万个视锥细胞。视杆细胞能在昏暗环境中感受弱光刺激而引起暗视觉。视锥细胞只有在强光的条件下才能被激活,视物时可辨别颜色且对被视物体的细节具有较高的分辨能力。大多数视锥细胞分布在黄斑区,黄斑是视网膜的组成部分,处于人视觉中心区。黄斑中央的凹陷称为中央凹,此处分布着视锥细胞是视力最敏锐的地方。

光、活化双极、无长突细胞和原子核心层的水平细胞的刺激可引起光感受器超级化现象。在光感受器通过此复杂的视网膜环路处理之后,流动的感觉信息最终相交于一个共同的通路——神经节细胞。神经节细胞将视觉图像转换成一连串连续变化的电活动,以实现单独传送最初的视觉通路到大脑的视觉中心。每个视网膜上存在着 100 万个神经节细胞,因此每一视神经上存在有 100 万的视神经纤维。

神经节细胞轴突在神经纤维层延伸到了视网膜中心,从视盘穿出,途径视神经、视交叉和视束到达脑组织。大多数的神经纤维突触分布在侧面的膝状体,膝状体是一个丘脑的转换站。位于侧面膝状体的细胞反过来投射到原始视觉皮层。以上所有不同的敏感通路是视觉活动的神经系统基础。尽管侧面膝状体是视网膜的主要靶组织,独立的各层神经节投射到皮质下组织发挥不同的功能。调节瞳孔紧缩

和昼夜节律的神经节细胞是光敏细胞,这种光敏作用是由于一种视觉色素——视黑素的作用。瞳孔反映的调节是通过输入中脑的顶盖前的橄榄状核。顶盖前核将其输出信息发送到埃-韦核,反过来通过睫状神经节的中间神经元提供副交感神经的神经支配到虹膜括约肌。昼夜节律的实现是通过视网膜投射到视交叉上核完成的。视觉定向和眼球运动是通过视网膜输入到上丘实现的。脑干附属视觉系统是一组小型视网膜靶组织的统称,其控制着凝视稳定和视觉运动反射。

眼球必须在其所在的眼眶内连续旋转而使视网膜中央凹包含视觉目标。这一动作是由精密的输出运动系统控制,被称之为成凹或成像。每一眼球的运动都是通过 6 大眼外肌控制的,这些肌肉受来自于动眼神经(Ⅲ)、滑车神经(Ⅳ)及展神经核等脑神经的支配。眼球运动核的这些动作是在头部或肢体运动的时候由脑桥和中脑机制协调缓慢追踪、眼急动及凝视稳定等。额叶和顶枕的脑皮质的大部分通过递减的核上输入信息控制着这些脑干眼球运动中心。

### 视力功能的临床评价

#### 折射状态

在治疗视力减退的病人时,第一步就要判断是否由折射问题导致的。对于正视眼,来自于无限远的平行光正好聚焦于视网膜上。遗憾的是,仅仅只有少部分人满足这一条件。对于近视眼,眼球距离过长,光线聚焦于视网膜前方。近视眼看近处的物体看得清楚,看远处的物体需要在眼睛前方加一凹透镜。对于远视眼,由于眼球距离太短,需要凸透镜增强眼球的折射强度。对于散光眼,角膜表面并不

是完全球形的,需要一个圆柱形的矫正透镜。近年来,通过受激子激光器矫正折射问题已成为可能,通过实施 LASIK(激光援助屈光角膜层状重塑术)来改变角膜的曲度。

从中年开始,老视眼逐渐不能通过晶状体增加折射强度来看清近处物体。为了纠正老视眼为正视眼则要佩戴老花镜。已经佩戴眼镜(近视或远视)的患者则要换成双光镜。唯一例外的就是一个近视患者可能通过移动眼镜看清附近有一段距离的地方。

折射问题通常发展缓慢而且在成年之后常保持稳定,除非在特殊情况下。如一个急性发病的糖尿病患者可出现突然的近视,这个近视是由于高血糖症引起的晶状体水肿导致的。通过针孔测视力是迅速粗筛折射问题的有效方法。如果是视敏度测试,则单眼测试优于针孔测视,患者需要通过折射来获得矫正最佳的视敏度。

### 视敏度

斯内伦视力表被用于测试 6m 的视敏度。为了使用方便,一定视线范围的斯内伦视力表被称为 罗森鲍姆卡,其制定为在患者前 36cm(14 英寸)测试(图 21-1)。在折射矫正的情况下,所有受试者单眼都应该可以看到 6m 表的第 6 行。对于需要佩戴老花镜的老视眼则需佩戴眼镜进行罗森鲍姆卡测试。如果单眼 6/6 (20/20)视敏度不存在,则此视觉缺陷需要解释说明。如果情况比 6/240 (20/800)还糟糕,视敏度应通过数手指、手势或是否有光感来记录。法定失明的定义是由国家税务局制定的,作为最佳矫正视敏度要达到 6/60 (20/200),或者较好的单眼甚或双眼视野范围达到双向 20°。因为在美国各州推行法律不同,但大部分州要求单眼不受限时矫正视敏度达到 6/12 (20/40)。同侧偏盲患者不能开车。

罗森鲍姆表是斯内伦视力表在近距离测试视敏度的范围的一个微型版,当视敏度被记录时,斯内伦表的等距视力需要进行标注,该视力是通过近距离测出而非 6m,也不是通过耶格量表系统记录的。

### 瞳孔

瞳孔测试应在暗光线下单独进行,测试时要求受试者凝视远处目标物。如果瞳孔对光反射灵敏,则无须做近反射检测,因为独立的缩瞳调节不会出现。因为这个原因,普遍存在的缩写 PERRLA(瞳孔等大、圆形、光反射和集合反射)意味着最后一项检测为无用功。然而,如果光反射结果很差或没有光反射,近反射的检查是非常重要的。光反射和近

罗森鲍姆小型视力表



该表要求在光照良好情况下距眼 36cm 进行测试。分别记录每只眼睛佩戴眼镜以及没有佩戴眼镜的视力。老视患者应通过阅读双焦部分。近视患者佩戴眼镜检查即可

DESIGN COURTESY J G ROSENBAUM, M.D

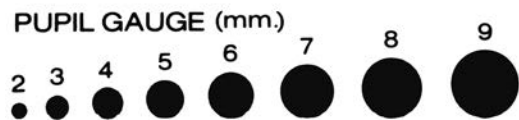


图 21-1 罗森鲍姆小型视力表

罗森鲍姆小型视力表,测试视近物时视敏度的 Snellen 视力表的分级版本。当记录视敏度时,Snellen 距离当量应当包含标记标明视力是视近物时测得的,而非 6m(20 ft),否则应当用 Jaeger 计数系统来报告视敏度

反射结果出现差异主要见于神经梅毒(阿盖尔·罗伯逊瞳孔)、中脑背段的损伤(脑积水、松果体肿瘤)及异常增生之后(动眼神经麻痹、阿迪瞳孔)。

眼球无光感则直接对光反射消失,如果仅仅是视网膜或视觉神经的部分受损,直接反射减弱会弱于间接对光反射。相对传入瞳孔损伤(马·冈瞳孔)可由摆动闪光引出(图 21-2),它是延髓后视神经炎

和其他视神经疾病的极有效征象,也可能是这些疾病的唯一依据。

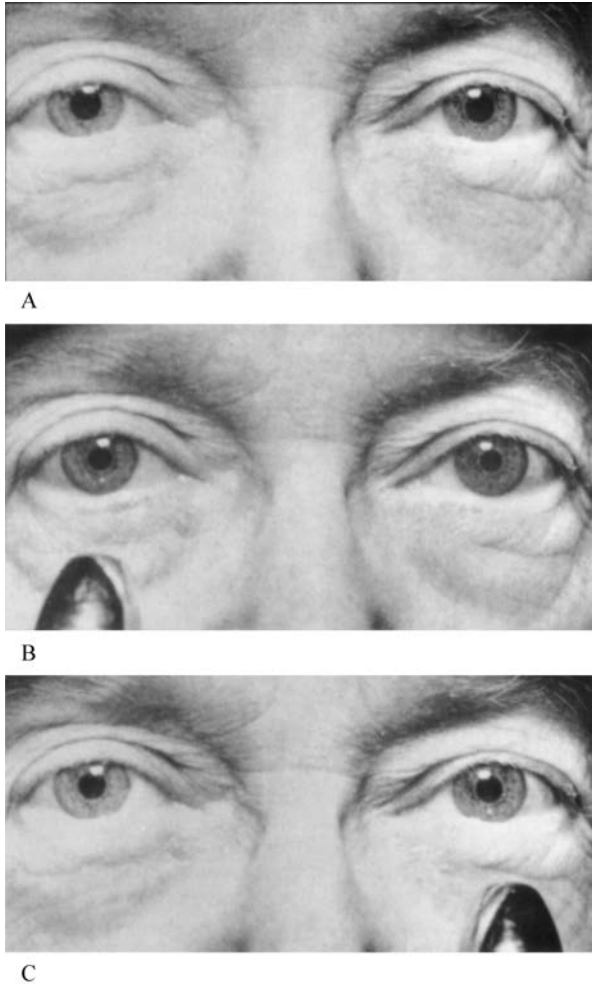


图 21-2 左眼相对的传入瞳孔缺陷(马·冈瞳孔)的示范操作,要求患者固定注视远处目标

A. 在暗光线背景下,双侧瞳孔等大程度扩张;B. 移动亮光靠近右眼引起双侧瞳孔同等程度收缩;C. 摆动亮光远离受损左眼引起双侧瞳孔扩张,扩张程度低于 A,摆动的亮光返回靠近右侧健眼时双侧瞳孔对称收缩与 B 相同。双侧瞳孔通常等大,左侧视网膜神经或视神经受损时,光线照射左眼比照射右眼瞳孔收缩强度低

众所周知,在正常人群中瞳孔大小存在细微差别,最大可达 0.5mm。诊断的基本要素或生理性瞳孔不等是稳定的,只要一对瞳孔的不对称在周围光线改变的情况下保持恒定。暗光线下的不对称更加突出提示虹膜开大肌的交感性的轻瘫。瞳孔缩小、同侧的上睑下垂和无汗征共同形成霍纳综合征,但无汗征不是稳定特征。脑干的卒中、颈总动脉解剖、交感链上新生物偶然的撞击被认为是霍纳综合征的

原因,但大部分原因都是特异性的。

亮光下的瞳孔不对称提示副交感神经的麻痹,最常见的就是动眼神经的轻瘫,如果患者眼球运动正常且没有上睑下垂或复视则可排除。急性瞳孔散大可由眼窝处睫状神经节的损伤导致,常见机制是感染(带状疱疹、流感)、创伤(钝器伤、锐器伤、外科手术伤)和缺血(糖尿病、颞动脉炎)。虹膜括约肌的去神经之后瞳孔对光反射减弱,但是近反射常相对完好。当近刺激移除时,相较于正常瞳孔复张的更为缓慢,因此成为紧张性瞳孔。在阿迪综合征中,紧张性瞳孔与下肢末端减弱或消失的腱反射同时发生。这种良性紊乱是一种轻度的自主神经功能异常,主要见于青年女性。紧张性瞳孔也可见夏伊-德雷格综合征、节段性少汗、糖尿病和淀粉样变。极少数情况下,紧张性瞳孔可见于其他方面正常的无症状个体。确诊需要在每只眼中滴入稀释的(0.125%)毛果芸香碱。对于紧张性瞳孔,去神经超敏感性引起瞳孔收缩,但正常瞳孔对此无反应。药理学的扩张可来自于偶然或者针对性的抗胆碱能因子(阿托品、东莨菪碱滴剂)滴注法滴眼也可引起瞳孔扩张。在这种情况下,常规浓度(1%)的毛果芸香碱无法使其回缩。

用于全身的药物对双侧瞳孔的影响相同,麻醉药如吗啡、海洛因可使瞳孔缩小,抗胆碱能药物(如东莨菪碱)可使瞳孔散大。副交感神经因子,如毛果芸香碱、地美溴铵被用于治疗青光眼引起的瞳孔缩小。对于其他无法解释的瞳孔异常,裂隙灯显微镜检查有助于排除虹膜的手术创伤、隐性异物、穿刺伤、眼球内炎症、粘连、闭角型青光眼和钝器所致的虹膜括约肌破裂。

### 眼球运动和视觉调节

眼球运动要求病人双眼直视捕捉微小目标,就像是在凝视笔形电筒照射基本视野。正常的视觉活动是温和、对称、完整且包含各个方向的,而且是没有眼球震颤的。扫视或快速眼球运动是通过让患者在两个固定目标之间来回看进行评估的。眼球运动应该迅速且准确的跳转至它们的目标。视觉调节可通过在患者前方 1m 处用笔形电筒直接照射进行检查。如果视线笔直则角膜反射的光线会聚焦于瞳孔中央。遮盖试验对于测试视线平直是很有用的,试验要求患者凝视远方的一个微小固定目标,遮盖一只眼来测试另一只眼,如果被测试眼的视线移向目标则说明原本视线有偏离,如果视线不移,则在遮盖去除情况下再次观察测试眼视线,如果两次均没有

偏移,则说明眼球完全正视。如果患者在主凝视时显示是正视,但有复视现象,则应在头部倾斜情况下行遮盖试验或者转向于复视的任何方向。在实践中检查者会发现存在低至 $1^{\circ}\sim 2^{\circ}$ 的视线偏斜。视线偏移可以被测量,在发生视线偏移眼球前方放置棱镜以决定中和遮盖一眼所需的转换强度。

## 立体成像

立体视觉是偏振图像在单眼视网膜上不同成像形成的。最有名的办公室测试得到了 $800\sim 40$ 秒反射弧的临界值,如果患者达到这一水平,则说明患者双眼正视且单眼视觉完好。随机圆点立体图没有单眼深度信号,但可以测试儿童斜视和弱视。

## 色觉

视网膜上含有三种不同的视锥细胞,同时存在三类峰值不同的颜色吸收光谱,分别为红 $560\text{nm}$ 、蓝 $530\text{nm}$ 和绿 $430\text{nm}$ ,红蓝色素视锥细胞的基因编码在X染色体,而绿色素视锥细胞的基因编码在第7染色体,绿色素视锥细胞的基因变异极为罕见,红蓝色素视锥细胞的基因变异会引起8%的男性患有性染色体相关性色盲。上述色盲患者并不是完全看不见颜色,而是他们和正常人看到的颜色不同,他们结合原色光的方式也不同。异常的三色视者含有三种视锥细胞,但是一种色素视锥细胞(通常是红或蓝)的变异会导致其光谱峰值敏感性的改变,从而改变三原色需要达到的颜色配比。二色视觉只有两种色素视锥细胞,因此其仅通过两种原始色素来获得色素匹配。异常的三色视觉和二色视觉虽然有 $6/6$ ( $20/20$ )的视敏度,但是他们的色彩辨别是受损的。石原色素板可以用于测试红绿色盲,该色素板含有隐藏数字仅可以被红绿色盲的色素混乱者看见,因为色盲几乎都是X染色体遗传,所以该测试板仅对男童有意义。尽管石原色素板本用于测试先天性色盲,但其常被用于获得性色觉缺陷。获得性视觉缺陷是由于黄斑或视神经病变导致,如曾有视神经炎病史的患者在视敏度恢复之后仍觉得有颜色冲淡现象。色盲也可以由脑卒中引起,如枕骨腹侧的脑叶,称为脑色盲,此类患者只能看到灰色而且还有面容失认,无法区分面相。枕部的优势脑叶梗死会增加颜色命名不能症的风险,此类患者可以辨认颜色但不能命名。

## 视野

从眼球到视觉系统的任何部位的损伤都可以引

起视觉损害,可以通过手指对抗及相关联的视通路解剖的视觉缺损的映射来进行精确定位(图21-3)。定量视野映射是通过计算机驱动视野计完成的,可以显示在视野固定位置强度变化的目标(图21-3A)。通过产生自动化的光学临界值,这些静态视野计可以灵敏的测得视野盲点,非常有助于慢性病视觉功能的评估,如青光眼、脑肿瘤等。

视野分析的核心问题是确定损伤位于视交叉之前还是之后或者是位于视交叉位置,如果出现单眼的盲点则必然是由于损伤位于视交叉之前如视神经或视网膜病变,视网膜损伤产生相应的基地位置的盲点,如视网膜上鼻部的分离将会导致下属相应的视野缺损,黄斑损伤会导致中心偏盲。

视神经疾病会产生特征性的视野缺损,青光眼会选择性的损伤进入颞上或颞下极的视盘的轴突,形成弓形盲区形似土耳其弯刀,该盲区起源于盲点而逐渐发展至最终的弓形盲区(图21-3C),此类视野缺损反映了视网膜神经纤维层的排列。多种疾病可引起弓形盲区或神经纤维层盲点,如视神经炎、缺血性视神经病、视盘玻璃疣或视网膜分支动静脉的梗死等。

整个上级或下级视神经盘的损害会导致水平子午线的垂直切入(图21-3D),这种模式的视野损失是典型的缺血性视神经病变,也可由视网膜血管闭塞、晚期青光眼及视神经炎发展而来。

约50%起源于神经节细胞的视神经纤维构成了黄斑。乳头黄斑纤维损害会造成盲点中心暗点,包括盲点和黑点(图21-3E)。如果损害不可逆,最终会出现视盘颞部苍白。中心盲点苍白可能在发生于视神经管骨折、营养视神经病变、中毒性视神经病变、Leber遗传性视神经病变和抗压性视神经病变。值得一提的是,大多数人视盘颞侧较鼻侧略为苍白。因此,有时很难判断眼底检查出的苍白是否具有病理意义。视盘鼻侧苍白是视神经萎缩较为明确的标志。

在视交叉部,鼻神经节细胞纤维交叉到对侧视神经束。交叉纤维相较于不交叉纤维更容易受到压缩损害。因此,大区域的肿块病变会导致双眼颞侧偏盲。视交叉的早期肿瘤,如鞍结节脑膜瘤,产生以功能性暗点为特征的一眼视神经病变和另一只眼的颞领域切入(图21-3G)。由垂体腺瘤引起的视交叉对称压缩(参见第38章,图38-4),脑膜瘤、颅咽管瘤、胶质瘤或动脉瘤可导致双颞侧偏盲(图21-3H)。双颞侧偏盲的潜在发展常被患者忽视,除非每个眼睛是单独测试,否则医生也会忽略其检查。

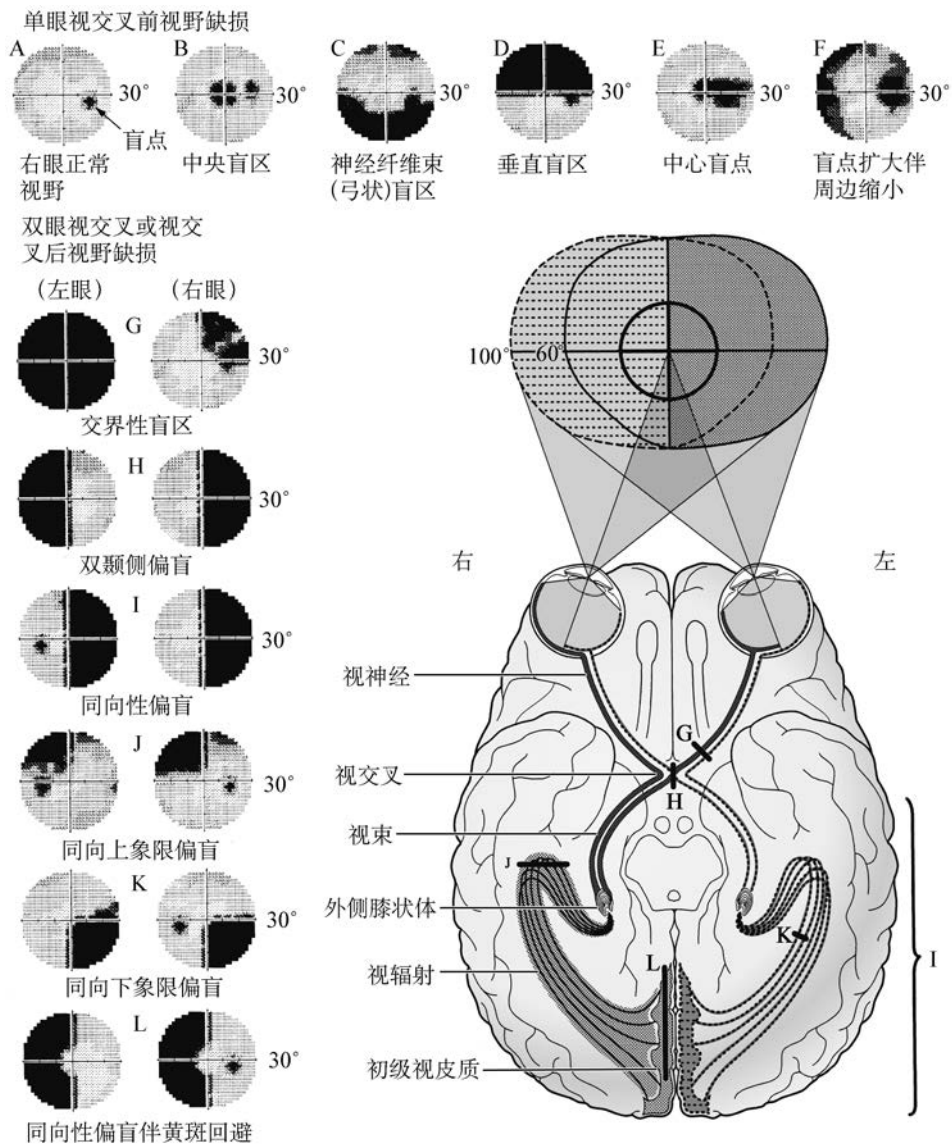


图 21-3 大脑腹面观及其相关联的视野缺损在视通路上的损伤位置, 双眼视野的部分重叠 120° 的中央视野及对侧的 40° 单眼新月形视野

此图中的视野范围图据于电脑驱动视野计, 此仪器灰度格式绘制了中心 30° 的视网膜敏感, 视野缺损的区域用黑色表示, 单眼缺损常见的病例, 视交叉前视野缺损均用右眼显示。为记录方便, 记录依据患者视角方位, 左眼视野范围记在左侧, 右眼视野范围记在右侧

很难准确的定位后交叉病变部位, 因为任何损伤视束、外侧膝状体、视辐射或视觉皮质能产生同向性偏盲(即对侧眼颞侧视野缺损对应同侧眼鼻侧视野缺损)(图 21-3I)。单侧后交叉病变不会影响双眼的视敏度, 尽管患者可能只能看到视力表左或右半边的字母。视放射病变往往会造成每只眼不匹配或不协调的视野缺损。颞叶视放射损伤(meyer 环)产生上象限性偏盲(图 21-3J), 而顶叶视放射损伤导致

下象限性偏盲(图 21-3K)。初级视觉皮质的病变引起致密、一致偏盲性视野缺损。大脑后动脉的闭塞是枕叶总同侧偏盲的常见原因。有些偏盲患者卒中有黄斑回避, 因为枕叶尖端的黄斑区是由大脑中动脉侧支发展而来的(图 21-3L)。两个枕叶的破坏产生皮质性失明。这个情况可以通过瞳孔反应和保持正常的光学性质来与双边交叉前的视力丧失区分。

## 眼部病症

### 红痛眼

#### 角膜擦伤

放置一滴荧光素,使用显微裂隙灯,用钴蓝色的光来观察是检查角膜擦伤最好的方法。如果没有裂隙灯可以用带有蓝色过滤器的手电筒代替。暴露的基底膜的黄色荧光代表角膜上皮的损伤。重要的是要检查异物。搜索结膜穹窿,将下眼睑下拉,与上睑分开。滴一滴局部麻醉药如丙美卡因在眼里后可以用湿棉签取出异物,或者用大量生理盐水或人工泪液冲走异物。如果角膜上皮已磨损,可以用抗生素软膏和修补程序来进行眼部治疗。一滴中效作用的散瞳睫状肌麻痹药如盐酸环喷托酯 1%有助于放松睫状体减少疼痛,第 2 天应该行复查。轻微擦伤不需要修补和睫状肌麻痹。

#### 结膜下出血

结膜下出血是由小血管桥接的潜在空间的表层巩膜和结膜之间的破裂导致的。血液进入这个空间可以产生非常严重的红眼睛,但视力不受影响,而且即使不进行治疗也可自行缓解。结膜下出血通常是自发的,可由钝性创伤、揉眼或剧烈的咳嗽造成。有时它是潜在出血性疾病的暗示。

#### 结膜黄斑

结膜黄斑是一个较小的凸起的位于颞侧或鼻侧缘的结膜结节。成人这样的病变是十分常见的,一般没有意义,除非发炎(脂膜炎)。翼状胬肉与结膜黄斑类似,但翼状胬肉穿过边缘侵害角膜缘。当刺激或模糊的症状出现时,可以用除去术,但复发是一个普遍的问题。

#### 睑裂斑

睑裂斑是一个轻微的、随着时间在鼻缘引起的结膜结节。这种疾病在成年人中极为常见,它几乎不会对身体造成伤害,除非发炎。翼状胬肉与睑裂斑很相似,翼状胬肉侵害角膜缘。当出现刺激或模糊的症状时,是可以治愈的,但复发是一个普遍的问题。

#### 睑缘炎

睑缘炎是指眼睑发炎。最常见的病症为红斑痤疮和脂溢性皮炎。眼睑边缘通常是金黄色葡萄球菌的繁殖基地。如果仔细观察,会发现症状初期皮肤显得油腻,进而溃疡,最后结痂成缩放的碎片紧贴睫

毛上。治疗方法包括热敷,注意眼睑卫生,外用抗生素如杆菌肽/多黏菌素 B 眼膏。外睑腺炎(麦粒肿)是由位于眼睑表面的附腺或摩尔缘的金黄色葡萄球菌感染引起的,内睑腺炎(内麦粒肿)发生后会在眼睑睑板上的睑板腺内经感染化脓,出现这种症状后,全身应用抗生素,通常用四环素或阿奇霉素,这两种药为睑板腺的慢性睑缘炎和睑缘炎恶化治疗时的必用药。睑板腺囊肿不会产生痛感,睑板腺在眼脸上产生了豌豆般的结节肉芽肿,治疗它可以切开引流或注射糖皮质激素。如发现产生基底癌细胞、鳞状细胞或睑板腺癌,应该诊断为任何未愈合的溃疡性病变的睑缘。

#### 泪囊炎

一种泪道炎症,泪囊炎可产生溢泪(撕裂)和眼部充血。在泪囊上施加温和的压力会引起疼痛、产生黏液或脓液从泪小点反流。泪囊炎通常由泪系统阻塞引起的,它通常用局部和全身抗生素治疗,其次是探测或手术重建通畅的泪道。睑内翻、睑下垂或睑外翻也可导致溢泪、眼刺激。

#### 结膜炎

结膜炎是最常见的眼部病症,症状为眼睛红肿,产生刺激,几乎无疼痛,只会有轻微的视力下降。最常见的病毒原是腺病毒,它使结膜产生水样分泌物,使眼睛有轻度异物感、畏光。细菌感染往往会产生更多的黏液脓性渗出物,根据治疗经验,轻度的感染性结膜炎通常使用广谱抗生素如磺胺醋酰滴眼 10%杆菌肽、多粘菌素或甲氧苄啶混合成的眼药滴眼。涂片和培养基通常被保留以防病情严重或结膜炎复发。为了防止传染,患者应经常洗手,不要接触到眼睛,并避免与他人直接接触。

#### 变异性结膜炎

这种情况极为常见,常被误认为是传染性结膜炎。瘙痒、红肿、溢泪是典型症状。睑结膜肥厚产生的巨大赘生物可能成为鹅卵石乳头,隐形眼镜或任何慢性异物刺激也可以诱导形成鹅卵石的乳头。变异性结膜炎发生时受试者会产生特异性皮炎或哮喘等过敏性结膜炎所致的症状。此病可以用冷敷,内用局部血管收缩药、抗组胺药、肥大细胞稳定药如色甘酸钠;外用免疫介导糖皮质激素涂抹来使结膜炎明显缓解,但是长期使用是不明智的,因为会产生青光眼、白内障等并发症,从而继发感染。非甾体类抗炎药(NSAIDs)(如酮咯酸氨丁三醇)是更好的选择。

#### 干燥性结膜炎

又称干眼病,临床表现为眼干燥、痒痛,可有异

物或烧灼感、视物模糊、畏光,角膜可混浊,有糜烂或溃疡,小血管增生,严重时可穿孔,可合并虹膜脉络膜炎;结膜炎,球结膜血管扩张;泪液少,少数泪腺肿大,易并发细菌、真菌和病毒感染。在一般情况下,眼睛显得出奇的正常生产,但滤纸浸润湿小于10mm,泪河宽度小于0.1mm,提示泪液分泌不足。各种全身性的药物,包括抗组胺药和抗胆碱能药物会减少泪液分泌,导致干眼。一些直接的泪腺疾病,如结节病、舍格伦综合征,也可导致干眼。如果治疗领域包括眼道,患者也可能发展成为干眼。眼部干燥问题也经常引起脑神经疼痛不适。角膜麻醉无痛,但应提醒患者的是角膜麻醉是特别危险的,因为非正常眨眼反射会引起角膜受伤。人工眼泪和眼润滑剂是治疗干燥性结膜炎最常用的方法,情况严重时可以直接插入泪小点或烧灼减少流泪。

### 角膜炎

由于角膜湿润、瘢痕和穿孔的风险,角膜炎对视力是一种威胁。在世界范围内,由于角膜炎而导致失明的原因主要有两个,一是沙眼衣原体感染,二是因缺乏维生素A而导致的营养不良。在美国,隐形眼镜在角膜感染和溃疡的产生中发挥着最主要的作用。对于那些眼部感染活跃者来说,他们不应该佩戴隐形眼镜。在评估角膜时,重要的是要区分一个肤浅的感染(角膜结膜炎)和一个更深层次的、更严重的溃疡性过程。后者往往伴随着更严重的视力丧失、疼痛、畏光、发红及放电现象。显微裂隙灯检查显示了角膜上皮破坏、多云的渗透或脓肿基质、前房炎性细胞反应。在严重的情况下,脓液定底部的前房会加快眼前房积脓。应该在角膜倍刮削下获得了革兰染色、吉姆沙染色和培养之后被启动直接经验性抗生素治疗。强化局部抗生素是最有效的,根据需要补充与结膜下抗生素相结合。患有真菌病原学的患者应时刻被考虑是否患有角膜炎。

### 单纯疱疹

疱疹是导致角膜炎性失明的主要原因,美国大多数成年人对单纯疱疹都有血清抗体,可以预示早期病毒性感染。主要的眼疾感染通常是由1号单纯疱疹引起的,而不是2号。这表明单侧滤泡睑缘结膜炎很容易与腺病毒性结膜炎相混淆,除非眼周出现明显可见的疱或结膜。由荧光素染色显示出来的树突状角膜皮膜溃疡在主要感染中只占少数部分,反复的眼病感染是潜在的疱疹病毒的复发。角膜病毒暴发会导致疱疹树突,再加上角膜基质,会导致水肿、血管化,虹膜睫状体炎。疱疹角膜用外用抗病毒

药,睫状肌麻痹药和阿昔洛韦口服药进行治疗。外用糖皮质激素可有效消退角膜瘢痕,但必须谨慎使用,因为可能会导致角膜融化或角膜穿孔,也有恶化感染,导致青光眼的风险。

### 带状疱疹

带状疱疹是隐形水痘病毒复发导致的一种皮区型疼痛性的水疱皮炎。三叉神经任何分支中的带状疱疹病毒暴发都会出现眼部症状,水疱一般从鼻子开始出现,这反映出鼻睫神经也参与其中。眼部带状疱疹产生角膜树突,这很难与单纯疱疹中产生的角膜树突区分开来。基质角膜炎、前色素层炎、眼压上升、眼部运动神经麻痹、急性视网膜坏死及带状疱疹愈后伤疤和神经痛等都是常见的后遗症。带状疱疹用抗病毒药和睫状肌麻痹药进行治疗。病情严重者,可添加糖皮质激素,防止因角膜伤疤导致永久性失明。

### 巩膜外层炎

巩膜外层炎是指表层巩膜发炎。表层巩膜是巩膜和结膜之间的一层薄薄的连接组织。巩膜外层炎和结膜炎很相似,但它是一个更加局部化的过程,而且没有分泌物。大多数表层结膜炎是先天性的,但有些是发于自身免疫疾病。巩膜炎指一种更深层、更严重的炎症,通常与连接性组织疾病联系在一起,如风湿性关节炎、红斑狼疮、结节性多动脉炎、多血管炎肉芽肿病或复发性多软骨炎。巩膜炎和巩膜增厚会扩散和结节。前巩膜炎,眼球呈现出紫色,患者会感到严重的眼部压痛;后巩膜炎,疼痛和眼红不再明显,但是通常会出现半球突出,即脉络渗漏,能动性降低和失明。巩膜外层炎和巩膜炎可以用非甾体抗炎药进行治疗,如果效果不明显,有必要使用外用甚至是内服的糖皮质激素疗法,特别是当潜在的自身免疫系统很活跃。

### 色素层炎

眼色素层炎涉及眼部前区,也被称作巩膜炎或巩膜睫状体炎。需要用显微裂隙灯进行检测,判断炎症细胞是浮在眼房水中还是堆积在眼睛内皮上(即角膜后沉着物)。前巩膜炎发展于肉状瘤病、僵直性脊椎炎、青少年类风湿性关节炎、炎性内部疾病、牛皮癣、反应性关节炎(之前称作赖特综合征)及白塞病。它通常也和疱疹感染、梅毒、莱姆病、盘尾丝虫病、结核病及麻风病有关。尽管前巩膜炎有很多并发症,但大部分病例都找不到原因。因此,实验室评估通常留给反复性前巩膜炎患者或重度前巩膜炎患者。治疗的主要目的在于谨慎使用外用糖皮质激

素消除炎症和瘢痕,扩张瞳孔,缓解疼痛,防止巩膜粘连。

### 后葡萄膜炎

通过观察到玻璃体、视网膜或脉络膜炎症的基底部检查就可以确诊了。早期葡萄膜炎部分患者出现全葡萄膜炎或眼球前、后部分发炎。后部葡萄膜炎是自身免疫性疾病,如结节病、Behcet病、Vogt-Koyanagi-Harada征和肠炎(克罗恩病)(图21-4)。伴随疾病有由微生物(如假丝酵母、肺囊虫、隐球菌属、曲霉属、疱疹及巨细胞病毒)感染引起的弓形虫病、盘尾丝虫病、猪囊虫病、球孢子菌病、弓蛔虫病、组织胞浆菌病和其他疾病(如梅毒、莱姆病、肺结核、猫咬病、惠普尔病和布鲁菌病)。在多重硬化症中,视网膜边缘(部分在 planitis,部分在葡萄膜炎中期)出现慢性炎性变化。

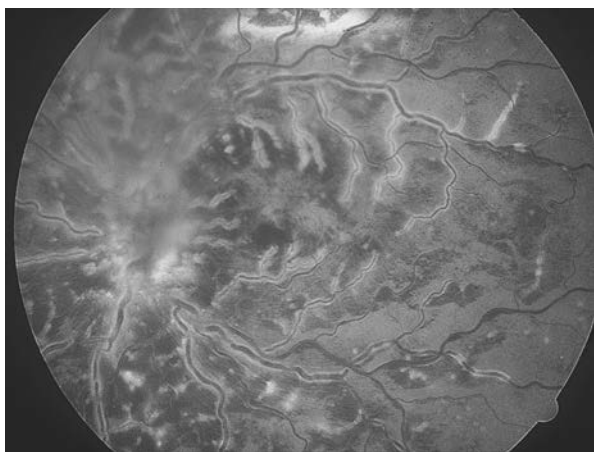


图21-4 一位32岁的克罗恩病的女患者出现了视网膜血管炎、葡萄膜炎和大出血

记录表明静脉被白色分泌物堵塞了。静脉注射甲强龙后视觉灵敏度从20/400提高到20/20了

### 急性闭角型青光眼

这是眼部出现红色、疼痛时常被误诊的原因。易感眼睛前庭较浅。这是因为白内障的进展过程中眼部出现视轴变短(远视)或者镜头扩大。当瞳孔中度扩大时,外周虹膜限制了水通过前庭角的流动导致眼内压突然升高而出现疼痛、充血、角膜水肿和视野模糊。在部分患者的眼部症状会被恶心、呕吐或头痛这些症状掩盖,从而导致了无效的腹部检查或神经病学疾病。通过一种特殊的反射镜头观察到前庭变窄或者急性发作时测量眼内压就可以做出诊断了。急性前庭角闭合使用乙酰唑胺(PO或IV),局部 $\beta$ 阻滞药、前列腺素类似物、 $\alpha_2$ 肾上腺素兴奋药或

毛果芸香碱进行缩瞳。若无效,可用激光在外周虹膜打孔以缓解瞳孔障碍。由于担心检查导致闭角青光眼的发生,许多医生不愿为病人常规扩瞳后做基底检查。实际上风险是遥远的,也被高估了。只有通过完全的扩瞳才能发现隐藏的基底视觉损害。这是对患者的潜在益处。此外,单纯的闭角发病后,药物扩瞳很少会引起永久的眼部伤害。作为一项用来确定患者是否存在前庭角狭窄的刺激性试验,患者将从预防性的虹膜切除术中获益。

### 眼内炎

这常是由细菌、病毒、真菌或寄生虫通过血液循环从远端部位到达眼内结构中引起的感染导致的结果。内生眼内炎的高危人群包括慢性疾病、糖尿病或服用免疫抑制药的患者,尤其是有IV导尿术或积极血培养的患者。即使大部分患者有眼部疼痛和感染,但有时视野缺损是唯一症状。来自患病心脏或牙科脓肿的脓毒性栓子进入视网膜循环会增加眼内炎的风险。视网膜出血点(Roth spots)是亚急性心内膜炎的特异体征。但是也会出现在白血病、糖尿病或其他条件下。眼内炎也会在眼部手术后的数年或数月后作为并发症出现。任何难以解释的眼内感染或炎症患者应考虑隐蔽的通向体内的穿刺点或未被发现的损伤。

### 短暂或突发的视力消失

#### 短期黑矇症

这是视网膜的短暂的缺血性发作导致的(参见第27章)。由于神经组织的代谢速度很快,视网膜供血几秒的中断会导致短暂的单眼失明,即交替性的短期黑矇症。病人用幕布的下降描述这种视力的快速消失。有时影响仅是视野的部分缺损。短期黑矇症常是由于栓子堵塞视网膜小动脉(图21-5)。如果栓子破裂或通过了,血流恢复,那么视力就会恢复正常而且没有长期的损害。随着血流中断的时间的延长,视网膜内形成梗死。检眼镜检查显示的白色区域,随着视网膜小动脉的分支的分布形成视网膜水肿。中心视网膜动脉的完全堵塞阻止了血液流动,导致视网膜中央凹出现视网膜浑浊(图21-6)。栓子是由胆固醇(血小板)、钙和纤维蛋白碎片构成的。最普遍的来源是颈动脉或主动脉的动脉粥样硬化血小板。但是栓子也可以来源于心脏,尤其是心脏瓣膜出现问题、心肌纤维化或心室间隔、房间隔异常的患者。

少数情况下,短暂黑矇症是由同侧颈动脉严重



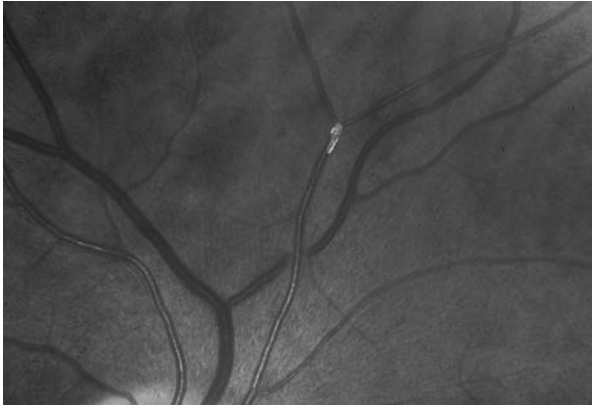


图 21-5 视网膜小动脉分叉处停留有 Hollenhost 斑块,提示患者有从颈动脉、大血管或心脏掉落的栓子

狭窄导致的中心视网膜灌注压过低及通过 Willis 中心的侧支血流量过低引起的。这时,当全身血压降低或颈动脉狭窄的加剧就会导致短暂黑矇症形成。有时出现了对侧运动动力或感觉缺失,表明伴随了大脑半球缺血。

由视网膜偏头痛、全身性红斑狼疮、抗心磷脂抗体(图 21-6)、抗凝因子不足(S 蛋白、C 蛋白和抗凝血酶不足)、妊娠、IV 药物滥用、血液病、异常脂蛋白血症、暂时动脉炎导致的视网膜动脉堵塞是很罕见的。

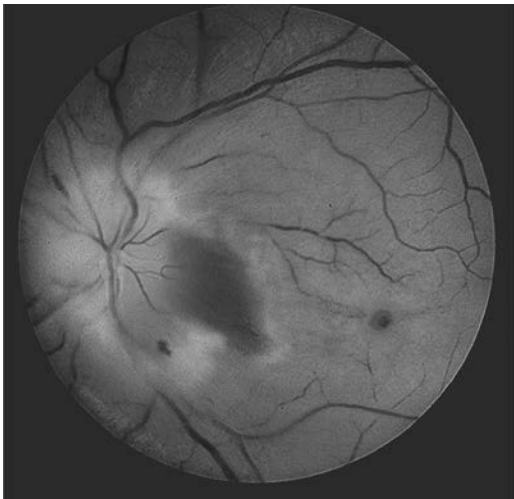


图 21-6 19 岁女孩伴有高滴度的抗心磷脂抗体,中央视网膜动脉闭塞联合缺血性视神经病[注意黄色的点(不是樱桃红)对应着视网膜中央凹以及视网膜多余的斑点只是暂时对应着视盘]

显著地系统性高血压引发视网膜动脉硬化、裂片型出血、神经纤维层的灶性梗死(棉絮状渗出)、漏出的脂质和液体形成斑点(图 21-7)。在高血压危机中,视力突然丧失可能来源于视网膜小动脉痉挛及视网膜的缺血。除此之外,急性高血压可能导致视盘的缺血性膨胀从而视力丧失。有急性高血压的视网膜病的病人应该控制血压减低。然而血压不能陡然下降,因为视盘有因为突然灌注不足而血栓形成的风险。



图 21-7 高血压的视网膜病

伴随着散开火焰式裂片型出血及棉絮状渗出点(神经纤维层梗死),患者头痛血压高达 234/120mmHg

最后的分支或是中央视网膜静脉闭塞可能会导致视物模糊时间延长就像患者描述的那些暂时性黑矇的症状。静脉淤血和静脉炎伴有较多的视网膜出血(图 21-8),一些患者,静脉血流会自发地恢复,然而其他人会发展为一个明显的障碍疾病,伴随有广泛地视网膜出血、栓塞及视力的丧失。视网膜静脉闭塞常为先天的,但高血压、糖尿病、青光眼是高危因素。红细胞增多症、血小板增多症及其他因素导致的潜在高凝状态应该被纠正,阿司匹林治疗可能有效。

#### 前部缺血性视神经病变(AION)

由于供应视盘的后睫状动脉缺血,导致突然发生的无痛性、单侧的、视力损失,也有部分是进行性的视力恶化。视盘水肿,周围的神经纤维层破裂出血(图 21-9)。

前部缺血性视神经病变分成两种:动脉炎性和非动脉炎性。非动脉炎性是最常见的类型,没有特定的病因,糖尿病、高血压是常见的危险因素。没有有效的治疗方案。约 5% 的患者,发生动脉炎性前部缺血性视神经病变,主要为巨细胞动脉炎或称颞

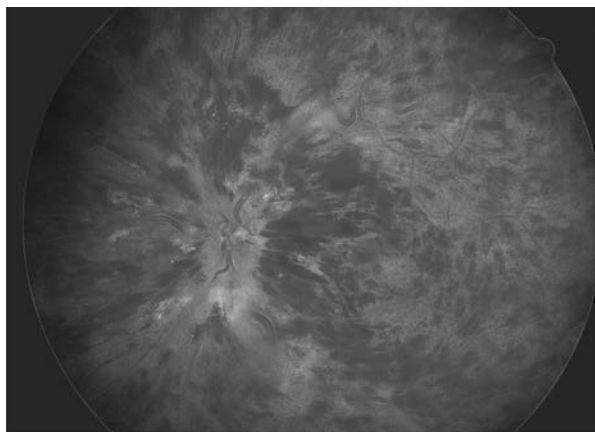


图 21-8 视网膜中心静脉阻塞可导致视网膜广泛性出血(血与雷电)、缺血和视力丧失

动脉炎。必须认识到动脉炎性前部缺血性视神经病变立即应用大剂量的糖皮质激素能阻止另一只眼失明。风湿性多肌痛的症状可能会出现,红细胞沉降率和 C 反应蛋白水平通常会升高。一个视力丧失的患者可疑动脉炎性前部缺血性神经病变,必须要做颞动脉活检以明确诊断。不待及颞动脉活检完成就应立即开始使用糖皮质激素。动脉炎性前部缺血性视神经病变的诊断在颞动脉活检呈阴性结果时难以成立,但这种情况较为罕见。



图 21-9 前部缺血性视神经病变的颞动脉炎  
一个 78 岁的女性,苍白的视盘肿胀、出血,视力下降,肌痛和血沉(红细胞沉降率)为 86mm/h

#### 后部缺血性视神经病变(PION)

这是一种由严重贫血、低血压联合诱发的罕见的急性视力丧失。有病例报道,在手术大出血、外伤

失血、胃肠道出血、肾透析后出现。眼底通常是正常的,但如果进一步发展,会出现视盘水肿。部分病人通过及时输血和逆转血压能恢复视力。

#### 视神经炎

这是视神经常见的炎症性疾病。在视神经炎的治疗试验中,患者的平均年龄为 32 岁,77% 的患者是女性,92% 的患者有眼睛疼痛(尤其是转眼时),35% 的患者有视盘水肿。在大多数患者中,脱髓鞘病变发生在球后,尽管在后续数月视盘会逐渐苍白,但眼底检查最初是正常的(图 21-10)。



图 21-10 球后视神经炎的特点为最初眼底检查是正常的,因此有俗语称“医生没看见什么,患者什么也看不见。”在严重或反复发病的情况下,视神经出现萎缩

事实上,即使不治疗,所有患者在单眼患视神经炎后都能逐渐恢复视力。这对第一次患视神经炎未能恢复视力怀疑原诊断的患者也成立。用大剂量静脉甲泼尼龙(250mg/6h,用 3 天),再口服泼尼松(每日 1mg/kg,用 11 天)对最后视力的改善(发病 6 个月)没有区别,但能更快地恢复视觉功能。

对部分患者而言,视神经炎仍是一个孤立的疾病。然而,该团队发现视神经炎后发生多发性硬化的临床确定的 15 年累积频率是 50%。

脑 MR 上有两个及以上脱髓鞘病灶影像的患者,用干扰素  $\beta$ -1a 能阻止形成更多病灶。总之,每个第一次患视神经炎的患者 MR 平扫是必需的。当视力下降严重(比 20/100 更差)时,糖皮质激素静脉注射后口服治疗能加快视力恢复。如果 MR 平扫见多发病灶,那么干扰素  $\beta$ -1a 的治疗就是必需的。

#### Leber 遗传性视神经病变

这一疾病常见于年轻男性,引起逐渐的、无痛

的、严重的单眼中心视力下降,接下来数周或数月后另一只眼也同样发病。视盘出现急性轻度充血,表面毛细血管扩张,但在眼底血管造影时无血管渗漏荧光素。最后,视神经萎缩随之发生。Leber 视神经病变是由编码 NADH 亚单位 4 的线粒体基因密码子 11778 突变所致。另外,该疾病责任突变位点已确定,大多数编码蛋白的线粒体基因与这一电子传输有关。线粒体突变引起 Leber 神经病变所有孩子均遗传母亲,但通常只有儿子表现出现症状。

### 中毒性视神经病变

这可能会导致急性视力损害,视盘双侧肿胀和中心或中心盲点。已有案例报道,是由于接触乙胺丁醇、甲醇(走私酒)、乙二醇(防冻剂)或者一氧化碳。对于中毒性视神经病变,视力损害也会逐渐发展并引起视神经萎缩(图 21-11),而不出现急性视盘水肿。很多药物被认为与中毒性视神经病变发生有关,但很多支持这一联系的证据是微弱的。以下是潜在违规药物或毒素的部分清单:双硫仑、乙氯维诺、氯霉素、胺碘酮、抗 CD3 单克隆抗体、环丙沙星、洋地黄、链霉素、铅、砷、铊、D-青霉胺、异烟肼、依米丁和磺胺类药物。由饥饿、营养不良或乙醇中毒引起的缺乏状态会导致潜在的视力损害。对于任何不明原因出现双侧中心暗点、视盘苍白的患者都应该检查维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸的水平。



图 21-11 视神经萎缩并非一个具体的诊断,而是指由一系列眼部疾病,尤其是视神经病变所致的视盘苍白、小动脉狭窄、神经纤维层破坏

### 视盘水肿

视盘水肿意味着由于颅内压升高导致双侧视盘肿胀(图 21-12)。头痛是其常见症状,但并非固定的伴随症状。视盘肿胀的所有其他形式(如视神经炎或者缺血性视神经病变)都应称为“视盘水肿”。这一规定是武断的,但能用于避免混淆。通常难以只靠眼底检查就能把视盘水肿和其他视盘肿胀情况区分开来。阵发性视物模糊是视盘水肿的典型症状,可见于单眼或同时见于双眼。阵发性视物模糊通常持续数秒,但这一症状可反复持续很长时间。阵发性视物模糊可由体位改变突然发生,也可自发出现。当视物模糊持续时间延长或自发出现时,视盘水肿就更加严重。视力不受视盘水肿影响,除非视盘水肿严重、症状持续时间长或伴有黄斑水肿和出血。视野检查示放大的盲点和周边缩窄。随着视盘水肿的不断发展,当视神经逐渐萎缩时,周边视野缺损也以一种潜在的方式不断发展。在这样的背景下,视盘肿胀的减轻是神经濒死的不详征兆,而不是视盘水肿解决的积极征象。视盘水肿的诊断需要影像学排除颅内病变。磁共振血管造影适合被选来发现硬脑膜静脉窦闭塞或动静脉分流。如果神经影像学结果均为阴性,则应行腰椎穿刺术测蛛网膜下腔压力。颅内压升高,脑脊液正常,则表明排除假性动脉瘤(特发性颅内高压)的诊断。大多数患者是年轻的肥胖女性。用碳酸酐酶抑制药,如乙酰唑胺,通过减少脑脊液生成来降低颅内压进行治疗。体重的减轻至关重要,但往往不成功。如果乙酰唑胺的治疗和体



图 21-12 视盘水肿意味着由颅内高压导致视盘水肿(这位患颅内假性动脉瘤肥胖的年轻女性曾被误诊为偏头痛,直至眼底检查发现视盘水肿、出血和棉絮斑)

重减轻失败,视野缺损进行性加重,那么必须马上进行分流来阻止失明。有时,急诊手术是暴发性视盘水肿导致突然失明所必需的。

### 视盘玻璃膜疣

这些可折射的沉着物附着在视神经轴突上(图 21-13)。这与由年龄相关的黄斑变性所致的视网膜玻璃疣无关。视盘玻璃膜疣最常见于北欧血统的人。当它们作为发亮的物质在视盘表面可见时,诊断即显而易见。然而,对很多患者而言,它们是隐藏在视盘表面之下的,产生假性视盘水肿。认识视盘玻璃膜疣对避免不必要的视盘水肿诊断有重要意义。由于玻璃膜疣含钙,超声或 CT 扫描对埋藏性视盘玻璃膜疣检测敏感。对大多数患者而言,视盘玻璃膜疣是偶然而无害的发现,但它们可导致视物模糊。在视野检查中,它们能扩大盲点和弓形暗点,从而损害视盘。随着年龄的增长,玻璃膜疣会更加暴露于视盘表面,同时视神经萎缩也逐渐发展。对于视盘玻璃膜疣的患者,出血、脉络膜新生血管膜和前部缺血性视神经病变更可能发生。无有效的治疗。



图 21-13 视盘玻璃膜疣是不明原因在视盘形成钙化沉着物,有时与视盘水肿相混淆

### 玻璃体变性

玻璃体变性发生在所有年龄大的人身上,导致视觉症状。玻璃体变浑浊,在视网膜上产生讨厌的阴影。当眼睛移动时,这些分散的“悬浮物”也同步移动,由于玻璃体的惯性而引起轻微滞后。玻璃体牵拉视网膜产生机械刺激,导致闪烁灯光样感觉。这一闪光感是短暂的,仅限于单眼,与双眼的闪光持续时间较长的皮质偏头痛不同。玻璃体收缩可导致突然的视网膜分离,出现惊人的飞蚊症和闪光感的表现。这个过程称为玻璃体脱离,是一种常见的老

年退行性事件。除非损害视网膜,否则它是无害的。对于抱怨飞蚊症或闪光感的患者来说,仔细的眼底检查来寻找周围泪水或空洞是重要的。如果发现这样的病变,激光治疗能防止视网膜脱离。偶尔撕裂视网膜血管破裂,引起玻璃体积血、视力突然丧失。试图眼底镜检查眼底是隐藏在血液的暗红色阴影。需要进行超声检查,以检查眼底视网膜撕裂或脱离。如果出血不自行消退,则应手术切除玻璃体。玻璃体积血也起源于糖尿病、镰状细胞贫血和其他缺血性眼病患者视网膜表面脆弱的新生血管增殖。

### 视网膜分离

视网膜分离产生飞蚊症、闪光感和周边视野暗点等症状。如果视网膜分离包括中心凹,有一个传入瞳孔缺陷和视力下降(图 21-14)。对大多数眼睛而言,视网膜脱离由在周边视网膜上有裂孔、皮瓣或撕裂(裂孔性视网膜脱离)为始出现。周边视网膜变薄(格子样变性)的患者更易患此病。一旦裂孔在视网膜上形成,液化的玻璃体自由进入视网膜下腔,把视网膜神经上皮层和色素上皮层分离。玻璃体在视网膜表面牵拉,加之视网膜后面的液体通道,不可避免地导致视网膜脱离。近视眼、创伤或既往白内障摘除的患者视网膜脱离的风险最大。膨胀的眼睛应通过眼底镜检查来诊断。

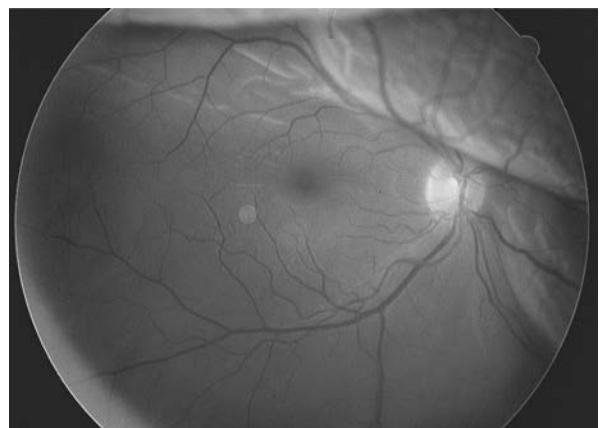


图 21-14 视网膜剥脱

表现为视网膜组织片状抬起伴折叠。该患者中央凹保留,因此视敏度正常,但上部的剥脱造成了下部的盲点

### 典型的偏头痛(参见第 8 章)

偏头痛常发生在一个持续约 20 分钟的视觉先兆后。一个典型的偏头痛发作,视野中央的一个小干扰向视野周边发展,在暗区遗留短暂的盲点。这个扩大的偏头痛暗点边缘闪烁、舞动或锯齿状,形似

堡垒强化的城市,因此强化光谱。患者对强化谱的描述有很大不同,会与一过性黑矇相混淆。偏头痛的模式通常会持续较长时间,会发生于双眼,然而,一过性黑矇是短暂的,只见于单眼。偏头痛的现象在黑暗中或闭着眼睛也仍然可见。通常,他们只限于右眼或左眼的半侧视野,但有时双侧视野会同时涉及。患者常有较长时间的刻板发作史。视觉症状消退后,大多数患者头痛开始出现。

### 短暂性脑缺血发作

椎基底动脉供血不足可能会引起同侧急性视觉症状。许多病人误认为视觉症状在左眼或右眼,事实上视觉症状发生在双眼的左侧或右侧视野。视皮层供血中断会导致突然的视觉模糊或变灰,有时可见闪光感或其他极类似偏头痛的症状。皮质缺血发作比偏头痛持续时间短,发生在老年人则不伴头痛。可能出现脑干出血的症状,如复视、眩晕、肢体麻木、乏力和构音障碍。

### 卒中

卒中发生在当供应视皮层的大脑前动脉血流中断时间较长时。唯一的检查发现同侧视野缺失突然发生在垂直线上。枕叶卒中通常是由于椎基底动脉系统血栓闭塞、栓子或夹层。脑叶出血、肿瘤、脓肿和动静脉畸形是其他常见偏盲皮质视力丧失的原因。

### 人为(功能性,非器质性)视力丧失

人为性视力丧失见于癔症或诈病者。后者占绝大多数,通过假装失明以寻求同情,特别对待或财务收益。当病史不典型、缺乏查体或查体结果矛盾,检查结果不一致,并有二次动机可识别时诊断是可疑的。在我们这个诉讼的社会,欺诈性地追求赔偿催生了人为视力丧失的流行。

## 慢性视力丧失

### 白内障

白内障是晶状体浑浊足够降低视力的疾病。大多数白内障由于老化而发展缓慢,导致逐渐视力损害。白内障的形成在有眼外伤史、葡萄膜炎史或糖尿病史的患者更快地发生。多种遗传病均可导致白内障,如强直性肌营养不良症、2型神经纤维瘤病和半乳糖血症。放射治疗和糖皮质激素治疗有引起白内障的不良反应。白内障与放射或糖皮质激素有一个典型的后囊位置关系。用检眼镜检查眼底或用裂隙灯检查膨胀的眼睛的检查光反射回来时,通过标记有害的红色反射光可检测到白内障。白内障唯一

的治疗是手术摘除乳白色的晶状体。在美国,每年有100多万的白内障手术。这个手术通常是门诊病人基础在局部麻醉下进行。放置塑料或硅胶人工晶状体在空的晶体后囊膜内,以代替原本的晶状体,并快速回复视力。95%以上的患者接受白内障手术后可以改善视力。对部分患者而言,白内障手术后晶状体囊仍残留,最终眼睛变得视物模糊,引起二次视力丧失。用激光在晶状体囊上开一个小口来恢复视力。

### 青光眼

青光眼是一种缓慢进行的、隐匿性的视神经病变,通常与慢性眼内压升高有关。在非洲裔美国人中,青光眼是导致失明的主要原因。由眼内压升高损害视神经导致青光眼的机制不为人所理解。轴突进入视盘颞侧上下象限最先被损坏,在视野检查中产生典型的视神经纤维束或弧形盲点。视神经纤维被破坏,视神经盘的神经环收缩,视盘的生理杯扩大(图21-15),这个过程被称为病理的“杯突”。杯盘比直径形成一个比例(如0.2/1)。正常人的杯盘比值范围广泛,以致于难以仅通过观察一个不寻常的又大又深的光杯就可靠地诊断为青光眼。仔细地进行一系列检查是有益的。有的患者扩大加深的视盘保持恒定,然而有些青光眼的患者数年内会一直扩张。通过计算机视野检查检测视野缺损也有助于诊断。最后,大多数青光眼的患者均有眼内压升高。然而,很多有典型青光眼视杯和视野缺损的患者都有眼内压明显一直不超过20mmHg这一正常范围(称为低张性青光眼)。



图 21-15 青光眼导致“杯突”,视神经边缘破坏和中央杯变大变深(这个患者的杯盘比约0.7/1.0)

对于急性闭角型青光眼,突然发生的眼睛发红和疼痛,严重的眼内压升高。这样的病例只限于少数青光眼患者:大多数患者前房角是开放的。开角型青光眼引起眼内压升高的原因是未知的,但它与遗传形式的基因突变有关。

青光眼通常是无痛的(除外闭角型青光眼)。中心凹的视力保留直到疾病终末期。鉴于这些原因,严重的不可逆的损害可能在患者或医生认识到这一诊断前产生。通过检眼镜记录杯盘比和测量眼内压对于筛查青光眼患者是关键。青光眼局部用肾上腺素能受体激动药、胆碱能受体激动药、 $\beta$ 受体阻滞药和前列腺类似药物进行治疗。有时,从滴眼液全身吸收 $\beta$ 受体阻滞药可足以引起不良反应,如心动过缓、低血压、心脏传导阻滞、支气管痉挛或抑郁。局部外用或口服碳酸酐酶抑制药通过减少房水生成来降低眼压。激光治疗前房角的小梁网能改善房水流出。如果药物或激光治疗不能阻止青光眼视神经损伤,则必须手术构造一个过滤器(小梁切除术)或放置活瓣从眼内以可控的方式释放房水。

#### 黄斑变性

黄斑变性是导致老年人出现渐进性、无痛性、双侧中心视力丧失的重要原因。这个旧称“老年性黄斑变性”,被患者误解为一个直言不讳的参考,已被替换为“年龄相关性黄斑变性”。它以一种非渗出性(干)和渗出性(湿)的形式发生。炎症可能是黄斑变性两种形式重要的因素,最近遗传数据表明,易感性与一种补体途径抑制药——补体因子H基因突变有关。非渗出性过程以细胞外称为视网膜色素上皮细胞下玻璃膜疣的沉着物累积开始。在检眼镜下,它们通常是多形性的,但通常以小的离散的黄色病变聚集在黄斑上(图21-16)。随着时间的推移,它们变得更大、更多、融合。视网膜色素上皮细胞局部脱离和萎缩,通过干扰感光细胞功能引起视力损害。用维生素C和维生素E, $\beta$ -胡萝卜素和锌治疗可延缓干性黄斑变性。渗出性黄斑变性,只发生在少数患者,当新生血管从脉络膜生长通过布鲁赫膜的缺陷和在视网膜色素上皮层或视网膜下增殖。新生血管渗漏使视网膜隆起,引起视物变形(视物变形症)或模糊。这些症状开始时通常是渐进的,视网膜下脉络膜新生血管膜出血有时导致急性视力损害。新生血管膜由于位于视网膜下,难以在眼底检查时看到。一项用于获取视网膜横截面图像的新技术——眼底荧光血管造影和光学相干断层摄影术,对新生血管膜的检查非常有用。视网膜新生血管膜下大量

或反复出血会导致纤维化,形成圆形(盘状)斑状瘢痕,造成永久的中心视力丧失。

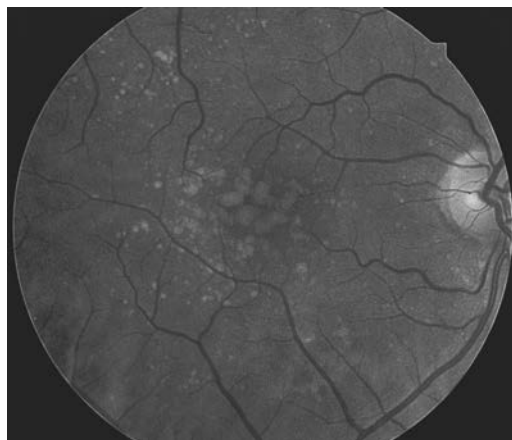


图21-16 年龄相关性黄斑变性由玻璃膜疣聚集在黄斑开始发生(它们表现为分散的黄色视网膜下沉着物)

随着发现渗出性黄斑变性能用眼内注射血管内皮生长因子拮抗药治疗,其主要治疗措施已出现。用贝伐单抗或雷珠单抗直接注射到玻璃体腔,以每月1次为基础开始。这些抗体通过阻断血管内皮生长因子的作用,使新生血管复原,从而改善视力。

#### 中心性浆液性脉络膜视网膜病变

本病好发于20~50岁的男性。脉络膜浆液性液体渗出导致小的、局限的视网膜色素上皮层和神经上皮层脱离。病变累及黄斑时,分离导致急性或慢性症状,如视物变形和视物模糊。由于脱离的视网膜是透明的、轻微隆起的,在直接检眼镜下很难看见。眼底荧光血管造影使中心性浆液性脉络膜视网膜病变的诊断变得容易,表现为染料流入视网膜下。中心性浆液性脉络膜视网膜病变的原因尚未知。若视网膜脱离复位则症状可自发地解决,但复发也是常见的。激光光凝已使部分这类患者受益。

#### 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是一种罕见病,直到1921年发现胰岛素能显著改善糖尿病患者的预期寿命;在美国,糖尿病性视网膜病变是目前导致失明的主要原因。糖尿病视网膜病变需要数年发展,但几乎所有糖尿病患者最终均出现。定期监测眼底对任何糖尿病患者均至关重要。在糖尿病视网膜病变晚期,增殖的新生血管因玻璃体体积、视网膜脱离、青光眼而导致失明。通过在疾病演变的恰当点进行全视网膜激光光凝治疗,大多数患者的这些并发症均能避免。

### 视网膜色素变性

这是一普通术语,指不同程度的视锥视杆细胞营养不良,以进行性的夜盲、视野以环形暗点缩小、视物模糊、异常的视网膜电图(ERG)为特征。它可散发,或表现为常染色体隐性遗传,或显性,或 X 染色体连锁遗传。成群的色素形成不规则黑色沉着物在周边视网膜上,由于它们的模糊类似于骨松质骨针而称为骨针,疾病由此而得名(图 21-17)。由于视网膜色素变性不是一个炎症过程,这个名字其实是一个误称。大多数病例是由于视紫红质、视杆细胞或感光基因(位于感光外段的糖蛋白)基因突变所致。维生素 A(15 000U/d)能稍微延缓视网膜色素变性患者的视网膜电图的恶化,但对视力或视野却没有益处。Leber 先天性黑矇,是一种罕见的视锥细胞营养不良,能通过基因治疗置换缺失的 RPF65 基因而治疗,视觉功能得到适度改善。视网膜色素变性的部分形式与罕见的遗传性全身性疾病有关(橄榄脑桥小脑变性、巴-科病、卡恩斯综合征、Refsum 病)。用氯喹、羟氯喹和吩噻嗪类药物(尤其是硫利达嗪)进行慢性治疗,可能产生一种由有毒的视网膜病变导致的视力丧失,类似于视网膜色素变性。

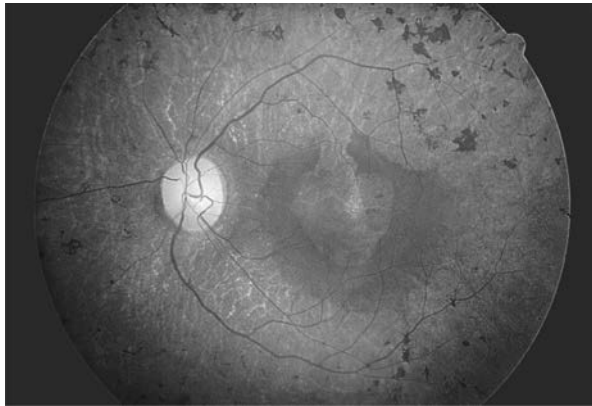


图 21-17 视网膜色素病性的视网膜周边存在黑色团块色素称为“骨针”(也可因视网膜色素上皮萎缩使脉络膜的血管显而易见)

### 视网膜前膜

这是一种生长在视网膜表面的纤维细胞组织,通过使黄斑变形导致视物变形和降低视力。在视网膜检查可见皱褶的玻璃样膜。视网膜前膜最常见于 50 岁以上的患者,通常见于单侧。大多数病例是特发性的,但有些是由高血压性视网膜病变、糖尿病、视网膜脱离或创伤所并发。当视力下降到约 6/24 (20/80)的水平时,建议玻璃体切割术和手术剥离黄

斑皱褶膜。视网膜前膜收缩有时会引起黄斑裂孔。然而,大多数的黄斑裂孔是由局部玻璃体在中心凹牵拉所致。玻璃体切割术能提高部分患者的视力。

### 黑色素瘤和其他肿瘤

黑色素瘤是最常见的原发性肿瘤(图 21-18)。它能引起闪光感、暗点扩大和视力丧失。一个小的黑色素瘤往往很难从一个良性脉络膜痣区分开。黑色素瘤的治疗是有争议的。可供选择的治法包括摘除术、局部切除、放射治疗。转移瘤到眼睛远超过原发性肿瘤。乳腺癌和肺癌特别好转移到脉络膜或虹膜。白血病和淋巴瘤也常侵袭眼部组织。有时它们唯一的迹象是眼底检查时见玻璃体内细胞碎片,易混淆于慢性葡萄膜炎。视神经后肿瘤(脑膜瘤、胶质瘤)或交叉肿瘤(垂体腺瘤、脑膜瘤)产生进行性视力丧失,除了视盘苍白,没有客观证据。脑垂体腺瘤突然梗死、出血而扩张引起急性球后视力丧失,出现头痛、恶心和动眼神经麻痹。任何视野缺损或视神经萎缩的患者,在仔细审查病史和全面的眼睛检查后仍不明原因的,应考虑行 CT 或 MR 平扫。

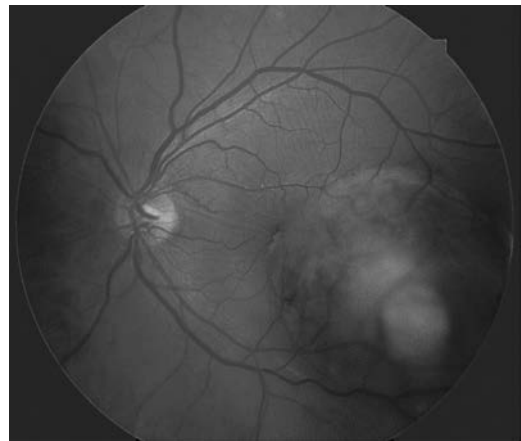


图 21-18 脉络膜黑色素瘤表现为颞下眼底隆起的黑色团块,仅侵犯中心凹

### 眼球突出

当眼球不对称时,医师必须首先确定哪只眼睛是不正常的。是一只眼睛眼眶凹陷(眼球凹陷),还是另一只眼睛突出(眼球突出,或突出)?小眼球或 Horner 综合征表现为眼球内陷。真正的眼球内陷通常发生在创伤后,由于球后脂肪萎缩或眶底骨折。眼睛在眶内的位置可通过 Hertel 眼球突出计测量,这是一种手持式仪器,记录前角膜表面相对于侧眶缘的位置。如果不能用这个仪器,可以通过使患者的

头前屈并向下来判断。一只眼只有 2mm 的眼球突出用这种方法可以看到。眼球突出的发展意味着在眶内有占位性病变,通常需要做 CT 或磁共振成像。

### Graves 眼病

Graves 眼病是成人眼球突出的主要原因。眼球突出往往是不对称的,甚至可以是见于单眼。眼眶的炎症和肿胀的眼外肌,特别是内直肌和下直肌,是眼球突出的重要原因。角膜暴露,睑退缩,结膜充血,视神经压迫导致凝视、复视和视力丧失为主要症状。Graves 眼病的治疗方法:口服泼尼松治疗(每日 60mg)1 个月,然后逐渐减量治疗数月;外用润滑油,眼睑手术,眼内肌手术或眶内减压手术;放射疗法无效。

### 眼眶炎性假瘤

眼眶炎性假瘤是一种特发性、炎性的眼眶综合征,常与 Graves 眼病相混淆。症状可见疼痛、眼球运动受限、眼球突出和充血。诊断为结节病、肉芽肿性血管炎(韦格纳)和其他眼眶血管炎或胶原血管病是不正确的。影像学常表现为眼肌肿胀(眼眶肌炎)而肌腱肿大。相比之下,Graves 眼病的眼部肌肉的肌腱通常不受影响。Tolosa-Hunt 综合征可以被视为眼眶炎假瘤的经眶上裂入海绵窦的延续。眼眶炎性假瘤诊断困难。眼眶活检常产生非特异性的证据,如脂肪组织淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润。对全身糖皮质激素治疗的显著反应间接提供诊断的最佳确认。

### 眼眶蜂窝织炎

眼眶蜂窝织炎会导致疼痛、眼睑红斑、眼球突出、结膜水肿、眼球运动受限、视力减退、瞳孔传入缺陷、发热、白细胞增多。眼眶蜂窝织炎往往来自鼻窦,尤其是筛窦通过筛骨纸样板内侧眶连续传播的感染。最近上呼吸道感染史、慢性鼻窦炎、黏液分泌物或牙齿疾病对任何疑似眼眶蜂窝织炎的患者都是重要的。血培养应该做,但通常是阴性结果。大多数患者经验性静脉使用广谱抗生素治疗有效。偶尔,眼眶蜂窝织炎有严重并发症,如眼球肿胀、失明、感染性海绵窦血栓形成和脑膜炎。为了避免这些严重并发症,眼眶蜂窝织炎应早期积极治疗,立即行眼眶影像学 and 抗生素治疗,覆盖耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)。立即的眼眶脓肿外科引流或鼻窦炎提示尽管抗生素治疗,视神经功能仍恶化。

### 肿瘤

眼眶肿瘤引起无痛性、渐进性眼球突出。最常见原发肿瘤是血管瘤、淋巴瘤、神经纤维瘤、皮样囊

肿、腺样体囊性癌、视神经胶质瘤、视神经脑膜瘤及良性混合瘤。转移性肿瘤常源自于乳腺癌、肺癌和淋巴瘤。诊断性细针穿刺后紧急放射治疗有时可保护视力。

### 颈动脉海绵窦瘘

颈动脉海绵窦瘘的这些瘘口至血液逆流,产生眼球突出、复视、青光眼、眼底改变、球结膜血管动脉硬化。直接瘘通常是由于创伤所致。由于高流量、高压分流的显著特点,通常易于诊断。间接瘘或说是硬脑膜动静脉畸形,更易于自发性发生,特别是对于老年女性患者。症状更加不典型,常会漏诊。结合轻度眼球突出、复视、眼肌增大、眼睛凝视,常被误诊为甲状腺相关眼病。头部听诊听到杂音或由患者自诉,是一条有价值的诊断线索。影像学可见增粗的上眼静脉在眼底。颈动脉海绵窦瘘可通过血管内栓塞得到治疗。

### 上睑下垂

#### 眼睑下垂

这是异常下垂的眼睑。单侧或双侧上睑下垂可以是先天性的,由于提上睑肌发育不良或异常腱膜插入眼睑。获得性上睑下垂可以是渐进性发展的以至于患者没意识到这个问题。查看旧照片有助于确定症状出现的时间。有创伤史、眼部手术史、隐形眼镜佩戴史、复视,全身症状(如吞咽困难或周围肌肉无力)或应发现家族史。波动的上睑下垂,在晚上的时候加重,这是典型的重症肌无力。检查应集中于眼球突出、眼睑肿块或畸形、炎症、瞳孔不等大或眼球运动受限这些证据。通过测量凝视时睑裂的宽度来衡量上睑下垂的程度。如果患者用提起额肌来补偿,那么上睑下垂的程度会被低估。

#### 机械性上睑下垂

机械性上睑下垂发生于许多老年患者,由于其眼睑皮肤伸展、皮下脂肪冗余(皮肤松弛),这些下垂组织多余的重量使眼睑下垂。由于感染、肿瘤、外伤或炎症致使眼睑拉伸或变形也可导致纯粹机械基础的上睑下垂。

#### 腱膜性上睑下垂

这是一种获得性裂开或伸展的腱膜性肌腱,把提上睑肌连接到眼睑睑板上。通常发生于年老的患者,大概是由于结缔组织缺乏弹性所致。腱膜性上睑下垂是一种常见的后遗症性眼睑肿胀,由于感染或眼眶钝性外伤、白内障手术或硬隐形眼镜的使用所致。



### 肌源性上睑下垂

肌源性上睑下垂的原因包括重症肌无力和一些表现为上睑下垂的罕见的肌病。这种慢性的进展性眼外肌麻痹是指由线粒体 DNA 突变引起的一系列全身性疾病。正如名字所指,最突出的表现是对称的、缓慢进展的上睑下垂和局限性的眼球运动。一般来说,复视是由于双侧眼球运动对称性受限所致的晚期症状。在卡恩斯-塞尔变型中,视网膜色素有变化和心脏传导异常。外周肌肉活检显示特征的“破碎红色纤维。”眼咽型肌营养不良是一种中年发病的常染色体显性遗传性疾病,特点是上睑下垂、眼球运动受限和吞咽困难。强直性肌营养不良是另一种常染色体显性遗传性疾病,导致上睑下垂、眼肌麻痹、白内障和色素性视网膜病变。患者有肌肉萎缩,肌强直,前额秃顶和心脏异常。

### 神经源性上睑下垂

由于支配两开眼肌(Muller 肌或提上睑肌)中任一肌肉的神经病变。瞳孔检查有助于区别这两种可能性。在 Horner 综合征中,有上睑下垂、瞳孔缩小和眼球运动正常;在动眼神经麻痹型中,有上睑下垂、更大或正常的瞳孔。如果瞳孔是正常的,但是眼球向内、向上、向下运动障碍则像是瞳孔正常的动眼神经麻痹(见下文)。较罕见的,病变影响到支配复杂眼球运动的小的、中央亚核将引起双侧上睑下垂,而眼球运动正常、瞳孔正常。

## 复视

鉴别一只眼是否存在复视,就在于另一只眼覆盖住后,如果存在复视,那么诊断就是单眼复视。原因通常是眼睛内在的病变,因此对患者没有可怕的影响。角膜畸形(如圆锥角膜、翼状胬肉),未矫正的屈光不正、白内障或黄斑牵拉均可能引起单眼复视。有时它是诈病或精神病的一种症状。复视可通过覆盖一只眼而缓解就可诊断为双眼复视,是由眼校准造成的干扰。检查应为复视的性质(纯侧侧与部分垂直位移的图像)、发病模式、持续时间、间歇、日变化及相关的神经系统或全身性症状。如果患者有复视,那么在检查时,运动试验应显示与患者症状相关的缺乏症。然而,轻微的视觉受限通常是难以发现的。如患者有轻度的左侧展神经麻痹,可能眼球运动正常,但向左侧看时会出现水平性复视。在这种情况下,全面的眼球运动检查会提供一种更敏感的方法来诊断视觉失调。应该在基本凝视的情况下进行,然后每一个方面头转动、倾斜。在上面例子中,

眼球运动试验中头右转能使眼球运动试验诱发的改变最大限度固定。有时,对无症状患者在常规检查中进行眼球运动试验能发现眼球偏离。如果眼球运动不受限制,眼球失调在所有方面的凝视(伴随偏差)都是相同的,则诊断为斜视。在这种情况下,会影响大约 1% 的人口,聚光器在婴儿或早期童年被破坏。为了避免复视,不固定眼的视觉被抑制。在一些孩子中,这会导致斜视眼视力受损(弱视或“懒视”)。

双眼复视是一个有很多病因的过程,传染病、肿瘤、代谢、退行性、炎症和血管性。必须确定复视是神经源性或眼球运动受限所致,应通过眼眶局部病变来决定。眼眶炎性假瘤、肌炎、感染、肿瘤、甲状腺疾病和肌肉压迫(如粉碎性骨折)引起限制性复视。通常通过发现其他相关的症状和结合影像学发现局部眼眶疾病,来进行诊断是受限的。

### 重症肌无力

重症肌无力是复视的主要原因。复视通常是间歇性的、可变的,而不是局限于任何单侧动眼神经分布的。瞳孔通常是正常的。波动性的上睑下垂可能会出现。许多患者只有单纯的眼部症状,没有全身性肌无力的证据。诊断可通过静脉注射依酚氯铵注射液或检测出乙酰胆碱受体抗体来确定。这些检查结果阴性也不能排除诊断。食物中毒或伤口感染可类似于眼型肌无力。排除限制性眶内疾病和重症肌无力,支配眼外肌的脑神经损害是双眼复视最可能的原因。

### 动眼神经

第Ⅲ对脑神经支配内直肌、下直肌、上直肌、下斜肌、提上睑肌和虹膜括约肌。完全性动眼神经麻痹引起上睑下垂,导致瞳孔扩大,由于外直肌和上斜肌的抵抗作用使眼睛“落魄”。这些症状结合的诊断是显而易见的。更具挑战的是早期或部分动眼神经麻痹的诊断。在这种情况下,上睑下垂、瞳孔扩大和动眼神经支配的眼外肌无力之间的各种组合都可能出现。频繁的一系列检查在动眼麻痹发展阶段有助于确保不漏诊。动眼神经麻痹的出现,有瞳孔的参与,尤其是伴有疼痛,提示压缩性病变,如肿瘤或威利斯环动脉瘤。神经影像学应做 CT 或 MR 血管造影。有时,动脉造影术必须做,以排除动脉瘤。在中脑的动眼神经核损伤产生的表现由于神经本身病变而不同。双侧上睑下垂是由于提上睑肌由单侧中央核支配。对侧上直肌较弱是由于其受另一侧的动眼神经核支配。有时双

侧上直肌都较弱。单独的动眼神经核麻痹是罕见的。通常神经系统检查显示其他迹象表明梗死、出血、肿瘤或感染导致脑干损伤。下行通过中脑的动眼神经束周围的组织损伤导致一些典型的症状。在伏格特综合征,小脑上脚损伤引起同侧动眼神经麻痹和对侧小脑共济失调。在贝内迪克特综合征,红核受损导致同侧动眼神经麻痹、对侧震颤、舞蹈症和手足徐动症。克劳德综合征兼有这两个证候特点,红核和小脑上脚同时受损。最后,在韦伯综合征,大脑脚损伤导致同侧动眼神经麻痹和对侧偏瘫。在蛛网膜下腔动眼神经易受动脉瘤、脑膜炎、肿瘤、梗死和压迫。在脑疝形成时,动眼神经困于小脑幕和颞叶钩回之间。动眼神经麻痹也由于脑疝时中脑扭转和出血导致。在海绵窦,动眼神经麻痹可因动脉瘤、颈动脉海绵窦瘘、海绵窦血栓形成、肿瘤(垂体瘤、脑膜瘤、转移瘤)、带状疱疹感染及 Tolosa-Hunt 综合征而致。病因是孤立的,即使有神经影像学 and 广泛的实验室检查,瞳孔无关的动眼神经麻痹仍是一个谜。大多数情况下,认为是从眼眶到脑干某处的微血管梗死。通常患者会抱怨疼痛。糖尿病、高血压和血管病变是主要危险因素。通常会数月间自发恢复。如果没有自发恢复,那么微血管性动眼神经麻痹的诊断应重新考虑。当外伤或压迫(肿瘤、动脉瘤)导致动眼神经损伤时,异常再生是常见的。芽生的提上睑肌和直肌导致眼睑在轴向上提或内收。在眼球要内收、上转或下转时,瞳孔也会收缩。异常再生在微血管梗死导致动眼神经麻痹时不可见,因此不便于该诊断。

### 滑车神经

第Ⅳ对脑神经起源于中脑,其尾部恰好与动眼神经结合。神经纤维出背侧脑干穿过受神经支配的对侧高级斜肌。这些肌肉最主要的作用是眼球的降压和内旋。因此。卒中患者会出现两目上视和外旋。眼睛外旋很少被患者注意到。相反,他们更多的是抱怨垂直的复视,特别是在看书或向下看时。头向卒中肌肉那边偏会加重垂直复视,向健侧偏则会减轻。这个“偏头试验”是一个基本的诊断特征。

除了动脉瘤外,单独的滑车神经麻痹都是因动眼神经先出了问题而引起的。在受到开放性的脑损害时,滑车神经特别容易受到损伤。小脑幕的自由边缘被认为易损伤神经,当受到震动性打击的时候。大多数孤立滑车神经麻痹是特发性,因此通过排除“微血管”来诊断。大多数的患者在几个月内可以自发性的改善。一个羽棱镜(方便应用于患者的粘贴

上去的非涅耳镜片眼镜)可能作为临时措施缓解复视。如果眼肌麻痹不解决,眼睛可以通过减弱下级的斜肌来重新排序。

### 展神经

第Ⅵ对脑神经分布于侧面直肌。一个卒中患者出现水平复视,在损伤的一侧视力会更糟糕。一个神经核病变会引起不同的结果,因为外展的神经核包含内在的通过内侧的纵向神经束到对侧的动眼神经结合部直肌亚核发射的神经元。因此,展神经核病变通过减弱同侧与对侧的内侧直肌会产生一个完整的侧视麻痹。背侧桥脑损伤的引起的 Foville 综合征包括对侧的视觉麻痹、同侧的面部麻痹及因下行皮质脊髓纤维损伤引起对侧的轻度偏瘫。与腹侧桥脑损伤引起的 Millard-Gubler 综合征相似除了视觉效果。仅仅只有对侧的直肌变弱,而不是视觉麻痹,因为是展神经损伤而不是神经核。梗死、肿瘤、出血、血管畸形和各种硬化症是脑干展神经麻痹的常见病因。

展神经离开了腹侧脑桥后下斜行穿过顶点最硬的硬脑膜,这里就到了海绵窦。与蛛网膜下腔的病变一样,展神经易出现脑膜炎、肿瘤(脑膜瘤、脊索瘤、髓膜炎瘤)、蛛网膜下腔出血及动脉瘤和扩张性血管的挤压和损伤。在顶点最硬的部位,乳突炎可引起耳聋、疼痛及同侧的展神经麻痹(Gradenigo 综合征)。在海绵窦里面,展神经易被颈动脉瘤、颈动脉海绵状瘘、肿瘤(垂体腺瘤、脑膜瘤、鼻咽癌)、疱疹感染及 Tolosa-Hun 综合征侵袭。

单向或双向的展神经麻痹是颅内压增高的典型标志。如果在溶精球检验时发现视盘水肿就可以确诊。它的发生机制仍有争论,但是可能与脑干的尾部嘴似移位有关。低颅压可同样引起展神经麻痹(如在腰穿后、脊椎麻醉或者是自发的硬脑膜脑脊液渗漏)。

展神经麻痹的治疗最主要是潜在病因的迅速纠正。但是在很多情况下不管怎么努力的评估病因都是很模糊。像先前论述的滑车神经和动眼神经麻痹一样,大部分病例就把它假定为微血管梗死,因为它们经常发生在糖尿病或有血管危险因素的患者。一些病例也许会发展为传染后的单神经炎(如病毒性流感后)。修复一只眼睛或者暂时戴眼镜可以缓解复视直到麻痹缓解。如果恢复不完全,眼肌修补术差不多可以让眼睛重新排序,至少在重要的位子上可以。不能改善的展神经麻痹患者应该重新评估他的隐蔽病因(如脊索瘤、脑膜瘤、颈动脉海绵窦瘘、重

症肌无力)。头骨底部的肿瘤容易被误诊即使是 CT 增强神经影像学检查。

### 多个眼运动神经麻痹

这里不能将对多条神经同一时间的影响归因于自发的微血管病变。这些惊人的巧合不会发生,特别是糖尿病患者,但是只有在其他的可能病因被排除后才能做此诊断。神经影像学应该关注海绵窦、眶上裂、眶顶,在这里三条视觉运动神经紧密相邻。对于糖尿病或免疫力缺陷的病人,真菌感染(曲霉菌、毛霉菌、隐球菌)是引起多条运动神经麻痹的常见病因。对于有全身性的肿瘤、脑膜癌的患者可以做出合理的诊断。细胞学检验可能是阴性的,尽管有重复的脑脊液取样。这种癌症相关的 Lambert-Eaton 肌无力综合征也可引起眼肌麻痹。因眼外肌肉缺血性麻痹,巨细胞动脉炎偶尔表现为复视。Fisher 综合征,一种 Guillain-Barré 的视觉变异,会引起眼肌麻痹并伴反射消失和运动失调。通常情况下运动失调比较缓和,反射是正常的。抗体神经节抗体在 50% 的患者都可检测到。

### 核上性视觉障碍

对于多条眼运动神经麻痹有很多的误解。如韦尼克脑病可以引起眼震和部分水平与垂直视觉缺陷呈现出展神经和动眼神经麻痹的表情。营养不良和饮酒过度引起的视觉障碍可以通过服用维生素 B<sub>1</sub> 来逆转。梗死、出血、肿瘤、多血管硬化、脑炎、脉管炎及 Whipple 病是核上性视觉障碍的其他重要病因。垂直的视觉障碍,特别是向下的扫视,是进行性核上性视觉麻痹的早期特征。在疾病的发展历程中平静的随访稍后会被累积。帕金森病、Huntington 病和橄榄体脑桥退化症会影响垂直视觉。

大脑皮质的额叶视区与对侧眼扫视的形成有关联。当大脑半球受到打击后,眼睛通常会因为额叶视区在正常半球的无障碍运动而背离受伤的一侧。随着时间的推移,这种缺陷可得到改善。病情的发作会逐渐有不良反应:眼睛会成对地被离受刺激的焦点。顶叶病变中断了向损伤区的靶点的平静追踪。双边顶叶病变产生 Balint 综合征,它的特征是手眼协调能力受损(视共济失调),艰难的启动自愿眼球运动(眼失用症)及视觉空间的错乱(画面中空间混乱)。

### 水平视野

下行皮质输入调节的水平视野最终在脑桥水平汇集。神经元的正中旁脑桥的网状结构负责控

制成对的同向视觉。它们直接保护同侧展神经。一个病变不是正中旁脑桥的网状结构就是展神经核引起身体的同侧的共轭视觉麻痹。不同位点的病变产生几乎相同的临床症状,如前庭兴奋(眼头的激动或能量的灌溉)会成功在推动眼睛共轭的患者病变的正中旁脑桥的网状结构而不是患者的病变展细胞核。

### 核间性眼肌麻痹

它的原因是内侧纵向的从脑干中的展神经升至中脑里的动眼神经(因此称为“核间”)神经束的损伤所致。损伤了携带相反信号的神经纤维,从外展的中间神经元到对侧的直肌运动神经元在侧视时会引起内收失败。如一个患有左结间眼肌麻痹(INO)的患者左眼的内收运动会变得迟钝或缺失(图 21-19)。内侧纵向神经结双向损伤的患者将会出现双向的 INO。多样硬化症是最主要的病因,尽管肿瘤、打击、创伤或者任何其他的大脑病变也可引起。半综合征就是因为内侧纵向的神经和同侧的展神经混合性损伤。患者的水平视野运动会使眼睛外展至另一边。

### 垂直视野

受脑干水平控制。神经元电路会引起垂直视野的混乱还不能完全得到解释,但是,内侧纵向神经元的吻侧间隙神经核和卡哈尔的间质性神经核的损伤会导致斜上视、下视或者所有垂直视的核上性轻度偏斜。末梢基部缺血是最常见的病因。方向偏斜是因为视觉垂直失调,经常恒定于所有视野方位。这一发现仅有很低的定位价值,因为倾斜偏差在脑干与小脑的广泛损伤之后已经被发现了。

### Parinaud 综合征

众所周知的背侧中脑综合征,这种截然不同的核上性垂直视觉紊乱因后结合的损伤所引起。这是中脑导水管狭窄引起脑积水的典型特征。松果体区域肿瘤、囊虫病及外界打击也可引起 Parinaud 综合征。特征包括上视障碍(有时候是下视)、企图上视会聚性退缩的眼震、下视的视觉偏差、眼睑退缩、扭曲的偏差、近光时瞳孔散大。

### 眼震

这是眼球有节奏的震动,生理情况下发生于前庭和眼运动刺激,病理情况下发生于各种各样的疾病。眼睛或者视觉神经的畸形,这出现在出生时或儿童时期可获得,可引起一种复杂、敏感的眼震并伴随不规则的摆动和痉挛的特征。这种眼震通常与先天性的知觉眼震有关。这是一个贫乏的术语,



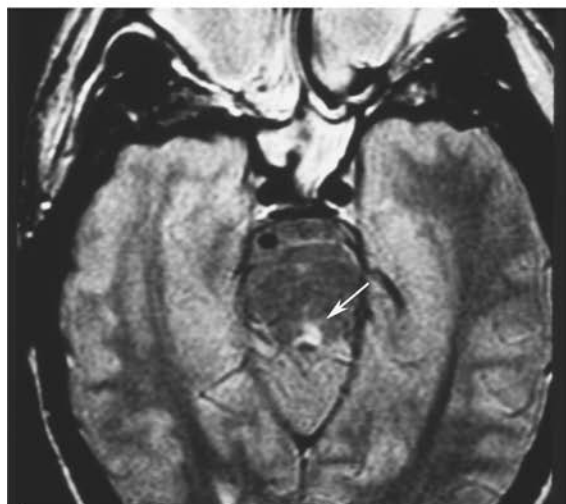
A



B



C



D

图 21-19 左侧的核间眼肌麻痹(INO)

A. 视觉在最主要的位置眼睛是正常的。B. 向左的平视眼睛是完整的。C. 试图向右平视,左眼不能内收。在许多轻微的患者,眼睛也许只能部分内收或速度较正常慢。眼震经常出现在外展的眼睛。D. T<sub>2</sub>加权 MRI 成像通过脑桥在左侧内侧纵向神经束显示脱髓鞘斑块(箭头所指)

因为在合并有角膜化损伤的儿童中,这种眼震直到几个月龄后才会出现。与先天性感性眼震看起来相似的先天性运动性眼震会发展成为感官的知觉系统的缺陷。在先天性运动眼震中视觉敏锐度会被减弱,也许是眼震本身引起,但很少低于 20/200 水平。

1. 痉挛性的眼震 它的特征是靶点缓慢的漂移,伴随着快速的纠正扫视。通过商定,这种眼震在快速相位后被命名。痉挛性的眼震可以是强拍型、弱拍型或水平型(左或右)和扭转型。眼震的形式随着视野位置的不同而多种多样。有些患者会不会注意他们的眼震。其他的患者则会抱怨视物模糊或者事物主观上来回移动(震动幻觉)。轻微的眼震在眼睛检查时很难被发现。眼底镜检查观察眼震运动是检查轻微的眼震的敏感方法。

2. 注视诱发性眼震 这是痉挛性眼震最常见的形式。当眼睛做离心运动时,它们具有漂移回主要位置的本能趋势。主要的代偿方式是纠正扫视来维持偏离的眼睛位置。许多正常的患者有轻微注视诱发性眼震。夸张的注视诱发性眼震可因药物(镇静药、抗惊厥药、乙醇)、轻度的偏瘫、重症肌无力、脱髓鞘疾病及小脑脑桥角和小脑损伤而缓解。

3. 前庭错觉性眼震 前庭错觉性眼震因迷路、前庭神经、脑干的前庭神经元功能障碍引起(Ménière 疾病)。边缘前庭性眼震经常间断性的发作,具有恶心和眩晕等伴随症状。也可能伴随耳鸣及听力丧失。突然变化头部的位置可能会诱发和加剧临床症状。

4. 强拍性眼震 强拍性眼震因邻近颅内结合部(恰里氏畸形、基底部损伤)的损伤引起。之前有报道称也可因脑干和小脑损伤、锂和抗惊厥药物中毒、酒精中毒和多发性硬化引起。轻拍性眼震与因打击、脱髓鞘、肿瘤引起的脑桥背侧部的损伤有关系。

#### 斜视性眼阵痉

这种罕见、戏剧性的眼球运动是阵发快速的扫视。当扫视被限制在水平线时,这种视觉跳动最先发生。它由病毒性脑炎、创伤、肿瘤性侵袭性的神经母细胞瘤、乳腺癌及其他的恶性肿瘤引起。据报道它也可以良性的、短暂的现象见于其他健康的患者。

(代悦蔓 译 李晶 校)

## 第 22 章

### Chapter 22

## 神经眼科学视频库

Shirley H. Wray

眼球的正常运动需要周围和中枢神经系统许多结构的相互协调。反过来,神经系统和内科疾病可以表现为眼球运动异常。此视频集直观地显示了在患者神经肌肉病、副肿瘤综合征、脱髓鞘病、神经血

管病、神经变性病等时,出现的眼球异常运动。本章视频可能通过下列链接查看:<http://www.mhprofessional.com/mediacenter/>.

(秦海强 译校)

## 第 23 章

### Chapter 23

# 嗅觉和味觉功能障碍

Richard L. Doty, Steven M. Bromley

环境中人类生存所必需的化学物质均通过口、鼻进入人体。嗅觉和味觉监测这些化学物质,决定食物与饮料的味道和适口性,同时警告环境中的危险状况,如火灾、空气污染、天然气泄露和变质的食物。这些感觉对人类的生存质量有着重要意义,当其出现功能障碍时则会在身心上造成不良后果。每年有大量患者在就诊时主诉有化学感应功能障碍。因此,熟悉掌握这些感觉功能的生理和病理状态,对于医生来说是十分重要的。神经病学有一些较重大的发展,其中之一就是发现嗅觉功能减退可能是阿尔茨海默病(AD)和帕金森病(PD)等神经变性疾病的早期征象,预示着这些疾病处于早期阶段。

### 解剖和生理

#### 嗅觉系统

当人们吸气、闻东西和吞咽时,有气味的化学物

质会进入鼻部。这些物质到达鼻腔顶部后,溶解于嗅黏液,然后扩散或被主动转运到嗅觉感受器细胞纤毛的受体上。这些双极细胞的纤毛、树突、胞体、近端轴突位于覆盖筛板、鼻中隔上部、上鼻甲、部分中鼻甲表面的特殊神经上皮(图 23-1)。嗅神经上皮约有 6 000 000 个双极感受器细胞,但每个细胞却只表达 450 多种受体蛋白中的一种。这些受体蛋白大部分会对一种以上的化学物质产生应答。感受器细胞受损时会被基底膜附近的干细胞所替代,但不幸的是这种替代往往并不完全。

感受器细胞的轴突与胶质样鞘细胞包裹的纤维束(称为丝)合并后,穿过筛板到达嗅球并在此与嗅小球内的其他类型细胞的树突形成突触(图 23-2)。这些小球状结构组成了嗅球中独特的一层。该处为信息汇集的部位,因为此处的传入纤维远多于传出纤维。表达同型受体的感受器细胞投射向相同的嗅

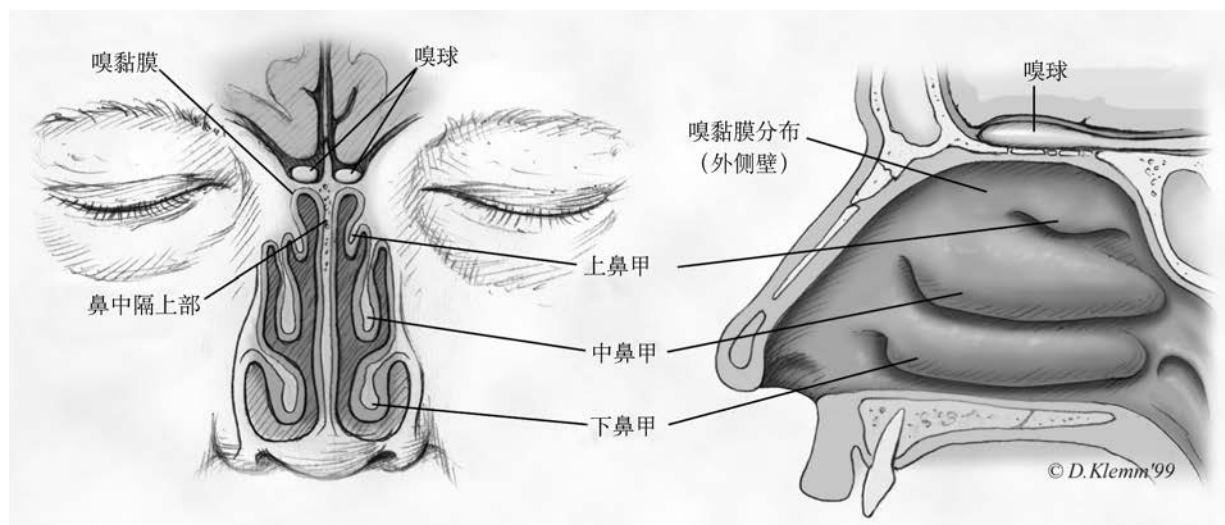


图 23-1 嗅觉神经通路解剖(鼻腔顶部嗅觉感受器的分布)

小球,有效地使每一个嗅小球成了一个功能单位。嗅觉系统主要的投射神经元——僧帽细胞和丛毛细胞发出初级树突进入嗅小球,不仅连接感受器细胞的传入轴突还同时连接球旁细胞的树突。僧帽细胞/丛毛细胞的功能活动受球旁细胞、其他僧帽细胞/丛毛细胞的次级树突和嗅球中数量最多的颗粒细胞的调节。颗粒细胞,主要为  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元,其接受大脑中枢的信息输入,同时调节僧帽细胞/丛毛细胞的信息输出。有趣的是,嗅球内的一些细胞,如嗅觉感受器细胞,会进行更替。因此,大脑室管膜前下区内的成神经细胞会随着吻侧迁移流转移,最后成为颗粒细胞和球旁细胞。

僧帽细胞和丛毛细胞的轴突在初级嗅觉皮质(POC)内形成突触(图 23-3)。接受嗅球直接投射的皮层结构被称为初级嗅觉皮质,特别是梨状皮质和内嗅皮质。嗅觉的初级传入投射比较特殊,它没有经过丘脑,但丘脑损伤的病人仍可表现出嗅觉障碍,特别是在气味识别方面。这些嗅觉障碍可能与产生嗅觉识别的初级嗅觉皮质与眶额皮质(OFC)之间的丘脑连接有关。嗅觉系统与杏仁核、海马和下丘脑在解剖上的紧密联系帮助解释了气味识别与认知功能的密切关系,如记忆、动机、唤起、自主活动、领悟、性等。

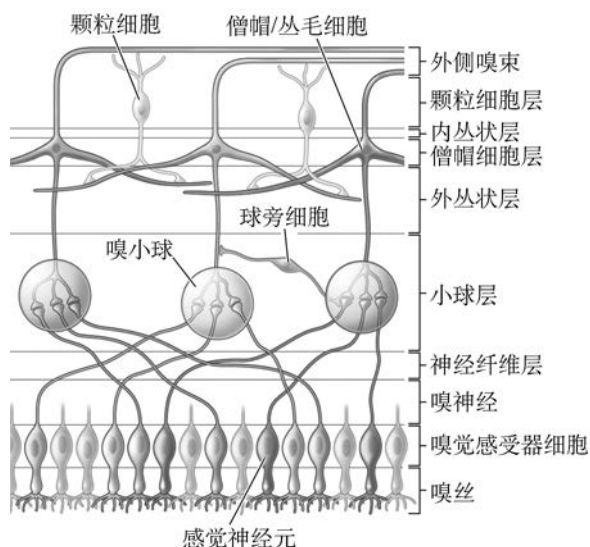


图 23-2 嗅球分层和线路示意图

同种感受器(红、绿、蓝)投射向共同的嗅小球。每个嗅小球内的神经活动受球旁细胞调控。初级投射细胞、僧帽和丛毛细胞的活动受到颗粒细胞、球旁细胞和其他僧帽和丛毛细胞的次级树突的调控

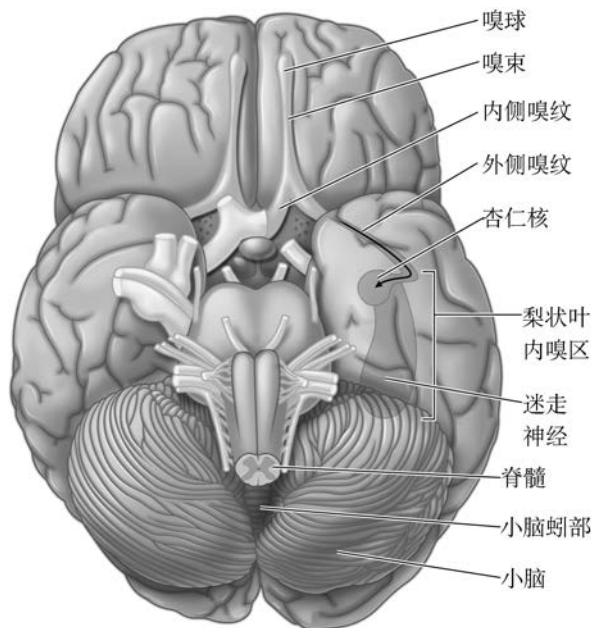


图 23-3 大脑底部解剖(初级嗅觉皮质)

### 味觉系统

味蕾是像西柚样的瓣状结构,分布于舌体两侧、舌面、上腭、咽、喉和食管上部。味蕾里专门的感受器细胞可以感知到促味剂(图 23-4)。舌味蕾嵌在蕈状乳头、叶状乳头、轮廓乳头这些清晰可见的突起中。每个味蕾的感受器细胞上有细小的延伸称为微绒毛。促味剂在液体里溶解后进入味蕾的开口——味孔,然后与微绒毛上的感受器结合。这种结合改变了味觉细胞的电势,导致神经递质释放入一级味觉神经元。尽管人类约有 7500 个味蕾,但并非所有味蕾都含有味觉敏感细胞;有些只有一种感受器(如只对糖类有反应的细胞),而有些却含有对多种物质敏感的细胞。每个味蕾的味觉感受器细胞的数量可以从 0 到 100 多。一小簇有 3 种 G-蛋白耦联受体(GPCRs)的感受器——T1R1、T1R2 和 T1R3——调控对甜味和鲜味的感知。鲜味(“savory”)是指用谷氨酸钠及相关化合物调味的肉、奶酪、清汤所具有的味道。相比之下,苦味由 T2R 受体感知。T2R 感受器一族约有 30 种 GPCRs,表达在与甜味和咸味感受器细胞不同的细胞上。T2R 受体可以感受各种各样的苦味物质,但不能区分出它们。酸味由 PKD2L1 受体感知。PKD2L1 受体是瞬时感受器电位通道蛋白(TRP)中的一族。对好像由氯化钠等引起的咸味的感知,是由钠离子通过专门的膜通道,如阿米洛利敏感型钠通道等进入细胞时产生的。

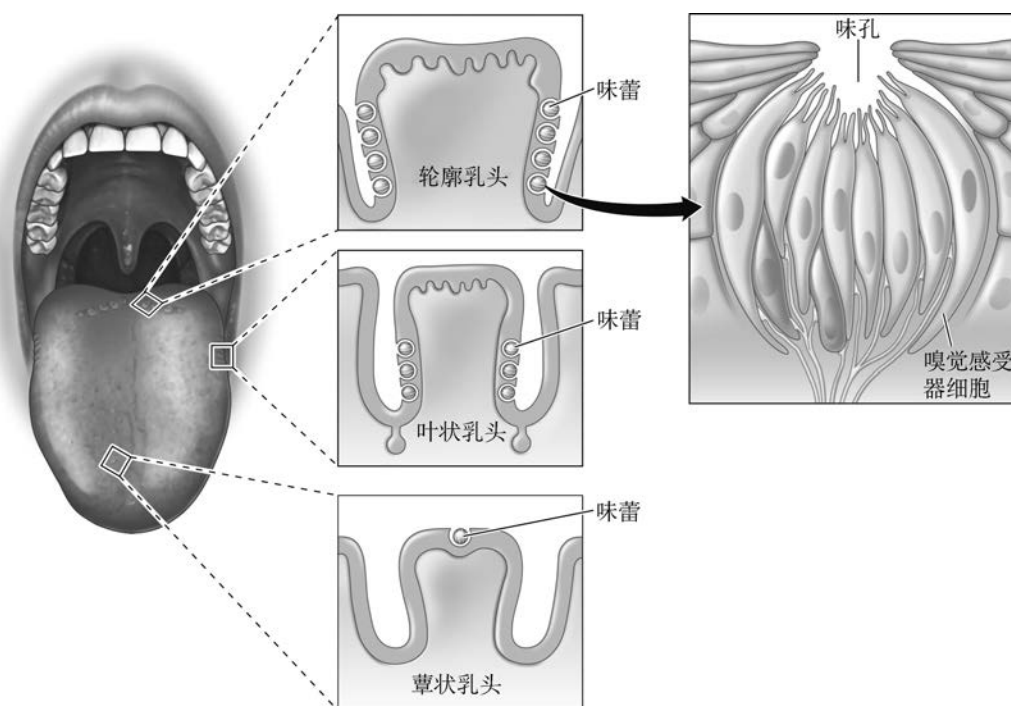


图 23-4 味蕾和其开口(味孔)的示意图及味蕾在三种主要类型乳头上的位置[蕈状乳头(前部)、叶状乳头(侧面)、轮廓乳头(后部)]

味觉信息通过三种脑神经(CNs)传入大脑:第Ⅶ对脑神经(面神经,包括中间神经及其分支,岩大神经和鼓索神经)、第Ⅸ对脑神经(舌咽神经)和第Ⅹ对脑神经(迷走神经)(图 23-5)。第Ⅶ对脑神经支配舌前部和软腭,第Ⅸ对脑神经支配舌后部,第Ⅹ对脑神经支配会厌喉面、喉、食管近端。第Ⅴ对脑神经的下颌支( $V_3$ )传送躯体感觉信息(如触摸、烧灼、冰冷、激惹)至大脑。虽然严格说来,第Ⅴ对脑神经并非味觉神经,但它与许多味觉神经纤维有着共同的初级神经根,这样就增加了对温度、口感、刺激性、辛香味的味觉体验。鼓索神经很明显,它在穿过颞骨岩部的面神经管时有一个折返,然后经过中耳,在岩鼓裂处加入舌附近的舌神经(第Ⅴ对脑神经的一个分支)后经岩骨裂出颅。鼓索神经也含有至下颌下腺和舌下腺的副交感纤维,而岩大神经支配腮腺,从而影响唾液的产生。

与味蕾形成突触的投射细胞,其轴突进入脑干髓质孤束核(NTS)的吻部(图 23-5)。孤束核的神经元经过内侧丘系投射向丘脑腹后内侧核(VPM)的部分区域。神经投射从那里投射向额叶岛盖吻部和相邻岛叶,即被称为初级味觉皮质(PTC)的大脑区

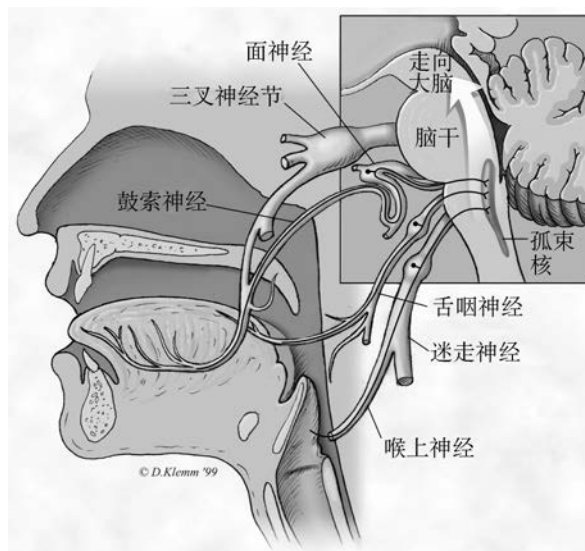


图 23-5 脑神经

调节味觉功能的脑神经包括鼓索神经(第Ⅶ对脑神经)、舌咽神经(第Ⅸ对脑神经)和迷走神经(第Ⅹ对脑神经)



域。然后初级味觉皮质的神经投射走向次级味觉皮质,即头外侧的额眶皮质。这部分脑区参与对味质有意的识别。此外,因为其包含能被多种感觉形态激活的细胞,所以这部分脑区很可能是建立“味道”的中心。

## 嗅觉障碍

嗅觉能力受诸多因素影响,如年龄、性别、健康状况、营养、吸烟和生殖状态。女性在嗅觉功能测试中的表现通常要优于男性,年长时通常也保留有正常的嗅觉功能。65~80岁人口中,有50%存在有意义的嗅觉能力减退,在80岁及以上年龄段可高达75%(图23-6)。这种年龄相关的嗅觉减退帮助解释了为什么许多老年人会觉得饮食无味,而饮食无味则会导致老年人的营养障碍。这也帮助解释了为什么相当多的老人会意外死于煤气中毒。表23-1相对完整的罗列出了与嗅觉功能障碍有关的情况和疾病。

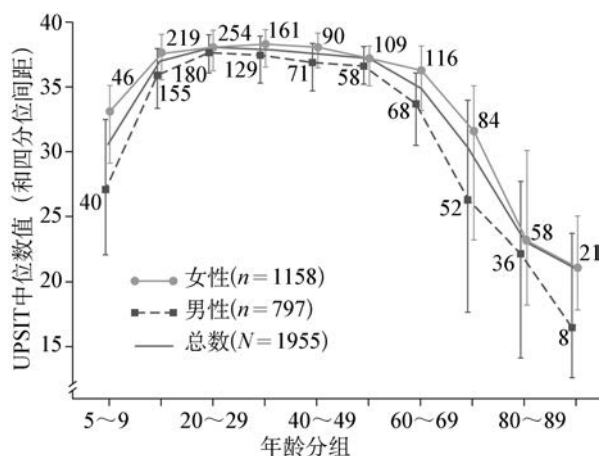


图 23-6 按年龄和性别进行嗅觉功能测试的宾夕法尼亚州大学嗅觉鉴定试验(UPSIT)评分

每个数据点的数字反映相同的样本大小。在所有年龄段,女性的嗅觉识别功能都优于男性

在门诊病例中,长期或永久性嗅觉缺失的原因,除了年龄外,还有三种最常见的原因,按频率排列分别是:严重的上呼吸道感染、头部创伤和慢性鼻炎。大多数头部创伤造成嗅觉缺失的生理基础为嗅丝经鼻腔进入颅时被切断和随后产生的瘢痕。不一定只有筛板骨折或出现病理变化时才会引起嗅觉缺失。依据表现进行 Glasgow 昏迷评估得出的创伤严重程度和创伤后遗忘症的持续时间与较高风险的嗅觉损伤有关。随着时间推移,不到 10% 的创伤后嗅觉缺

失患者的与年龄相关的正常功能得到恢复。普通感冒、流感、肺炎或 HIV 等引起的上呼吸道感染可使感受器细胞数量减少,损伤残存感受器的纤毛,诱导呼吸上皮替代感觉上皮,因此会对嗅觉上皮造成直接、永久的损伤。慢性鼻炎引起的嗅觉缺失与鼻炎严重程度有关,多数见于同时存在慢性鼻炎和鼻息肉的患者。尽管全身性糖皮质激素治疗通常可短期改善嗅觉功能,但是总体来说并不能使嗅觉测试评分回归到正常水平,说明存在着慢性、永久的神经缺失和(或)短期全身性糖皮质激素治疗不能完全缓解炎症。这也很好的证明了看似正常的上皮的微炎症会影响嗅觉功能。

一些神经变性疾病会伴有嗅觉损伤,包括阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、亨廷顿病、唐氏综合征、关岛帕金森综合征-痴呆复合征、路易体痴呆(DLB)、多系统萎缩症、血管性帕金森综合征、皮质基底节综合征、额颞叶痴呆、多发性硬化(MS)、先天性快速眼动(REM)期睡眠行为障碍(iRBD)。多发性硬化的嗅觉失调症状随着额叶和颞叶内的斑块活动而变化。在对有很轻微 AD“症状前”迹象的患者进行尸检发现,较差的嗅觉功能与较高水平 AD 相关的病理改变具有相关性,即使在调控了载脂蛋白 E4 等位基因后也是如此;其与嗅觉测试中表现出的事件记忆功能水平也同样具有相关性。在可做出临床诊断前至少 4 年,PD 引起的嗅觉损伤即已出现。对路易体化学结构序列和不同阶段 PD 病例的异常、 $\alpha$ -突触核蛋白发展情况的研究表明,嗅球与迷走神经运动背核可能是 PD 神经损伤首先发生的部位。同时较早表现出的嗅觉缺失症状随着时间推移保持稳定,且 PD 药物治疗对其也无效也佐证了该研究结果。出现早期临床症状的 DLB 患者的嗅觉缺失较症状轻微的 AD 患者更加明显。有趣的是,嗅觉缺失在进行性核上性麻痹和 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱发的帕金森综合征中少见或不存在。

先天性快速眼动期睡眠行为障碍的嗅觉缺失与 PD 表现出的嗅觉缺失同样重要。临床医生对此很感兴趣,因为 iRBD 患者常会发展为 PD 和嗅觉减退。iRBD 实际上可能代表着 PD 的早期阶段。REM 行为障碍并非仅见于先天型,其与发作性睡病也有关。于是,人们对存在和没有 REM 行为障碍的发作性睡病患者进行了研究。研究证明,与 REM 行为障碍无关的发作性睡病和显著的嗅觉功能损伤有关。发作性睡病和猝倒症患者的脑脊液中的增食

表 23-1 嗅觉测试检测出的会引起嗅觉功能减退的疾病和状态

染色体 22q11 缺失综合征	肝病
获得性免疫缺陷综合征/HIV 病毒感染	Lubag 病
腺样体肥大	药物
肾上腺皮质功能不全	偏头痛
老年	多发性硬化
酗酒	多发梗死性痴呆
过敏	伴发猝倒的发作性睡病
阿尔茨海默病	脑或鼻部肿瘤
肌萎缩性脊髓侧索硬化	营养不良
神经性厌食症	阻塞性肺疾病
Asperger 综合征	肥胖
共济失调	强迫性神经症
注意力缺陷多动障碍	体位性震颤
Bardet-Biedl 综合征	惊恐性障碍
化学暴露	帕金森病
慢性阻塞性肺疾病	皮克病
先天的	创伤后精神紧张性障碍
库欣综合征	妊娠
囊性纤维变性	假性甲状旁腺功能减退
退行性共济失调	精神病
糖尿病	辐射(头部的治疗)
唐氏综合征	快速眼动期行为障碍
癫痫	雷夫叙姆病
面神经麻痹	肾衰竭/肾病晚期
额颞叶变性	不安腿综合征
性腺发育不全(特纳综合征)	鼻窦炎/鼻息肉
关岛型肌萎缩侧索硬化/帕金森/痴呆综合征	精神分裂症
头部创伤	应季性情绪紊乱症
单纯疱疹性脑炎	Sjögren 综合征
甲状腺功能减退	卒中
亨廷顿病	吸烟
医源性疾病	接触有毒化学物质
Kallmann 综合征	上呼吸道感染
Koraskoff 综合征	乌谢尔综合征
麻风病	维生素 B <sub>12</sub> 缺乏

欲素 A,即下泌素-1,显著减少或者无法检测出。下丘脑中含有增食欲素的神经元投射遍布整个嗅觉系统(从嗅觉上皮至嗅觉皮质),这些含有增食欲素的神经投射的损伤可能是发作性睡病患者出现嗅觉障碍的一个基础机制。通过与安慰剂对照,鼻内增食欲素 A(下泌素-1)治疗可改善嗅觉功能。这个结果不仅支持轻微嗅觉障碍是伴发猝倒的发作性睡病的主要特征的观点,还同时支持了中枢神经系统增食欲素缺乏可能是嗅觉缺失的基本机制的看法。

### 味觉障碍

大多数主诉有味觉障碍的病人表现出的是嗅觉缺失,而不是味觉。这是因为多数被认为是味觉感

知的味道实际是靠吞咽中鼻后嗅觉感受器受到刺激产生的。如前面提到的,味蕾只负责处理基本味觉,如甜、酸、苦、咸、鲜味。除了整体的代谢紊乱或全身性应用某些药物外,整个口腔味觉功能出现显著障碍是罕见的。因为味蕾会再生且单纯外周损伤需牵涉多个脑神经传导通路才会出现味觉障碍。然而,味觉可被多种因素影响:①口腔健康检查和治疗时口腔内臭味物质的释放(如牙龈炎、化脓性涎腺炎);②促味觉剂向味蕾的传输问题(如口舌黏膜干燥、感染、炎症);③味蕾自身损伤(如局部创伤、浸润癌);④支配味蕾的神经通路的损伤(如中耳感染);⑤中枢结构损伤(如多发性硬化、肿瘤、癫痫、卒中);⑥全身性代谢紊乱(如糖尿病、甲状腺疾病、药物导致)。

第Ⅶ对脑神经损伤可导致味觉障碍,而 Bell 麻痹是导致其损伤的最常见原因之一。尽管医疗干预如扁桃腺切除术、支气管镜检查、喉镜检查 and 放射治疗会导致选择性损伤,但与第Ⅶ对脑神经不同,第Ⅸ对脑神经在其通路上受到一定程度的保护。偏头痛偶尔会有一些味觉前驱症状或先兆,某些味觉还可能会触发偏头痛。尽管许多疾病会影响第Ⅸ对脑神经,如肿瘤、创伤、血管损伤和感染等,但是这些因素能否导致明显的味觉障碍仍然不清楚。

虽然药物对味觉和嗅觉均可产生不利影响,但药物导致的味觉改变更为常见。的确有超过 250 种药物被报道会改变味觉,主要的有抗肿瘤药、抗风湿药、抗生素和降压药。特比萘芬,一种常用的抗真菌药,可以导致长达 3 年的味觉障碍。在一项对照试验中,服用艾司佐匹克隆(鲁尼斯坦)的研究对象中有近 2/3 出现了苦味的味觉倒错,女性更加严重。这涉及用药时间的长短,且确与血液和唾液中的药物水平有关。含锌的鼻内用鼻凝胶剂和喷雾是预防上呼吸道感染常用非处方药,但会引起嗅觉缺失。上呼吸道感染是引起嗅觉缺失和减退的最常见原因,但这些药物预防此类感染的功效是否胜于它们对嗅觉功能的潜在危害还有待研究。

像嗅觉一样,一些系统性疾病也会影响味觉,如慢性肾衰竭、肝病晚期、维生素和矿物质缺乏、糖尿病、甲状腺功能减退等。精神病状态(如抑郁、精神分裂症、贪食症)会引起化学感应的变化。一篇关于触觉、味觉和嗅觉幻觉的综述表明,没有哪种类型的幻觉体验是特异的,以至可以做出明确诊断。

## 临床评估

对大多数病例来说,详细的临床病史可以确立化学感应问题的可能病因,包括感觉性质、发病、持续时间、波动模式等相关问题。突发的缺失症状表明可能有头部创伤、缺血、感染或精神病状态。渐进出现的缺失症状提示造成功能障碍的损伤在逐渐发展。间歇性缺失症状表明可能有炎症存在。应当询问病人可能的诱发事件,如出现症状前得了感冒或流感,因为这些往往不受重视。头部创伤、吸烟习惯、吸毒和酗酒(如鼻吸可卡因、Wernike 综合征和 Korsakoff 综合征基础上出现的慢性酒精中毒)、接触杀虫剂及其他有毒制剂、医疗干预等也都是有价值的信息。查明患者发病前和发病时的所有用药很重要,因为很多药物会导致化学感应障碍。应对可引起嗅觉损伤的合并症的情况,如肾衰竭、肝疾病、

甲状腺功能减退、糖尿病和痴呆等进行评估。伴有嗅觉障碍的青春发育延迟(有或无中线颅面畸形、耳聋、肾畸形)提示可能有 Kallmann 综合征。回顾鼻出血、分泌物(清稀、化脓、带血)、鼻塞、过敏、头痛、烦躁等躯体症状的情况可能具有定位价值。应询问有关记忆、帕金森症状、发作活动(如自动症、晕厥、先兆、既视感)等问题。对处于诉讼中的病例,诈病的可能性也应考虑。

神经病学和耳鼻喉科(ORL)检查及脑部和鼻窦的适当影像检查有助于对有嗅觉或味觉疾病的患者做出评估。神经功能评估重点应放在脑神经的检查上,同时特别注意可能存在的颅底和颅内损伤。视觉灵敏度、视野和视神经节检查有助于发现导致颅内压增高(视盘水肿)和视神经萎缩的大面积脑损伤,尤其是被怀疑有 Foster-Kennedy 综合征(常由嗅球或嗅束附近的脑膜瘤引起的躯体同侧视神经萎缩,对侧视盘水肿)的患者。耳鼻喉科检查应当全面细致的评估鼻内结构和黏膜表面情况。鼻甲至鼻中隔的息肉、包块、粘连可能会减少进入嗅觉感受器的气流,因为在无阻碍的状态下,只有不到 1/5 的吸入气可以通过嗅裂。血清检查可能会对鉴别如糖尿病、感染、接触重金属、营养缺乏(如维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 B<sub>12</sub>)、过敏及甲状腺、肝和肾疾病等有帮助。

与其他感觉障碍一样,建议进行定量感觉检测。患者自己所述情况可能会产生误导。一些诉说有化学感应障碍的患者就其年龄和性别来说,其功能是正常的。定量嗅觉和味觉检测可以为工人的赔偿金和其他合法要求提供有效信息,同时也可以作为准确评估治疗措施的手段。市面上有许多标准化的嗅觉和味觉测试可供使用。多数检查是评估患者感知和鉴别气味或味道的能力。如其中最常用的测试,宾夕法尼亚州大学嗅觉鉴定试验(UPSIT)<sup>40</sup>项,使用的标准是基于近 4000 个正常研究对象得出的。测定结果由绝对功能障碍(即轻度缺失、中度缺失、重度缺失、完全缺失、伪病可能)和相对功能障碍(即年龄和性别的百分等级)组成。虽然可以对某些嗅觉和味觉中心(如气味事件相关电位)进行电生理学检查,但这种检查需要复杂的刺激呈现和记录设备并且很少能提供额外的诊断信息。除了使用电味觉计,商品化的化学味觉检测仪现在也可以买到了。多数检测是使用浸有促味剂的滤纸条,不需制备任何刺激物。类似 UPSIT,这些测试也公布有用于确定功能障碍程度的标准。

## 治疗与处理

因为嗅觉和味觉障碍有多种发病机制,对患者的处理应视具体情况而定,如甲状腺功能减退、糖尿病或者感染患者需要先给予专科治疗以纠正会对化学感受器造成不利影响的基础疾病。对于大多数主要表现为鼻和鼻旁部位气体阻塞或输送减少(如过敏性鼻炎、鼻息肉、鼻内肿瘤、鼻中隔偏斜)的患者,药物和(或)手术治疗往往有效。抗真菌和抗生素治疗可能会改善念珠菌或者其他口腔感染引起的味觉问题。氯己定漱口剂有很强的正电荷,可以使一些咸味或苦味的味觉倒错得到缓解。许多药物和疾病都会引起口腔黏膜过度干燥。人工唾液(如 Xerolube)或口服毛果芸香碱治疗可能有效。其他增加唾液量的方法有应用薄荷、润喉糖或无糖口香糖。鲜味剂(如味精)可能会让食物更可口,但是要注意避免过度使用含钠或糖的原料,尤其当患者也同时患有高血压或糖尿病时。那些会引起味觉改变的药物往往可以被其他类型的药物或治疗方法终止和代替。如前面提到的,药物导致的味觉障碍远比嗅觉障碍常见,超过 250 种药物被报道会导致味觉改变。许多药物作用会长期持续且短期停药也无法彻底改变。

一项关于鼻窦内镜手术治疗慢性鼻炎和嗅觉减退的研究表明,随着时间推移,术前嗅觉功能严重减退的患者较症状轻微的患者改善更加明显和持久。鼻内或全身应用糖皮质激素可能会对过敏、病毒感染和创伤等引起的鼻腔和鼻窦感染病例有效。一种常用方法是短期口服泼尼松,一般每日 60mg,连用 4 天,然后以每日 10mg 逐渐减量。有学者对局部或全身应用糖皮质激素恢复嗅觉功能的疗效进行了研究。总体来说,鼻局部使用糖皮质激素的疗效不如全身用药,但是鼻部类固醇治疗技术还未被进行分析。把头置于 Moffett 位置(头部处于倒立位置,比如悬在床边,鼻梁与地板呈垂直方向)进行鼻内糖皮质激素治疗会更加有效。头部创伤后,初步试验性应用糖皮质激素可能有助于减轻局部水肿和减少瘢痕组织在筛板水平的嗅丝周围出现有害沉积的可能。

对于化学感应缺失或主要损伤神经传导通路的患者来说,治疗手段是有限的。尽管如此,病情还是可以自然恢复的。在对 542 名由多种原因造成嗅觉缺失的患者进行后续研究时发现,在平均 4 年的时间里,约 50% 的参与者病情改善不大。然而,只有

11% 嗅觉缺失和 23% 嗅觉减退的患者重新恢复了相应年龄应具有的正常功能。有意思的是,症状出现当时功能障碍的程度,而不是病因,是判断预后的最好依据。其他预测因素有患者年龄及从发病到进行首次检查的时间间隔。

一项非盲法研究称在数月的时间里,让嗅觉减退的患者每天睡前和醒后立刻闻一些强烈的气味(如桉油精、香茅油、丁子香酚和苯乙醇)可能会使患者有所获益。这种方法的理论基础来自动物研究。动物研究证明,长期持续接触气味剂可以增加嗅球中神经的活性。 $\alpha$ -硫辛酸(200mg,每日 2~3 次)是许多可能存在抗氧化作用的酶复合物必不可少的辅因子。它可能有助于缓解上呼吸道感染造成的嗅觉缺失。但是这个观察结果还有待双盲研究去证实。一些味觉减退和口腔烧灼综合征的病例也提示这种药物是有效的。

应用锌和维生素 A 治疗嗅觉障碍还存在争议,除了能补充已存在的不足,并未有更多获益。然而,锌可以改善肝功能不全患者的味觉功能,而类视黄醇(具有生物活性的维生素 A 衍生物)则是嗅觉神经存活必不可少的物质。一种将锌与化学疗法一起使用治疗方案提示其可能具有阻碍味觉损伤进展的保护性作用。消化道疾病不仅影响化学感应功能,也偶尔会影响维生素 B<sub>12</sub> 的吸收。这会导致维生素 B<sub>12</sub> 的相对缺乏,理论上会引起嗅觉神经功能失调。替代医学文献报道称,维生素 B<sub>2</sub> (核黄素)和镁补充剂有助于可能由嗅觉障碍引起的偏头痛的治疗。

虽然尚缺乏有力的科学证据来证实疗效,但已有报道称一些药物可以改善嗅觉症状。一篇关于茶碱改善嗅觉功能的报道没有采用双盲法并缺少对照组,也没有对那些未经治疗却出现病情改善的有价值的病例加以考虑。实际上,在差不多长的时间段里,治疗有效的患者与其他研究指出的自然改善的患者比例相同(约 50%)。抗癫痫药和一些抗抑郁药(如阿米替林)已被用于治疗嗅觉障碍和气味失真,尤其是在头部创伤后出现的。有些讽刺的是,可能是由于阿米替林的抗胆碱能作用,它也常被列为最终会造成嗅觉和味觉功能失真的药物。治疗 AD 用的多奈哌齐(一种乙酰胆碱酯酶抑制剂)可能会改善气味识别测试的结果,这种测试是基于医生对变化程度的全面印象进行的(临床医生印象变化补充量表)。嗅觉识别功能可以成为评估这种药物全面治疗效果的有用措施。

一个主要又经常被忽视的治疗要素来自化学感应测试本身。证实存在或没有缺失症状对于那些由于不被家庭成员和医疗服务提供者支持、帮助而开始相信自己可能“发疯了”的病人是有益处的。对于那些症状轻微的病例,可以告知患者预后可能会比较好。重要的是,定量测试对患者的问题进行了全面的考虑。因此,它通常是有助于治疗的。因为老

年人知道尽管自己的嗅觉功能不如从前了,但也仍处在同年龄群体的平均水平之上。许多这样的患者没有进行测试,只是被简单告知他们年龄大了,没有什么办法能帮助他们,于是导致一些患者出现抑郁和自尊心受损。

(申 昕 译 李国铭 校)

# 第 24 章

## Chapter 24

### 听力障碍

Anil K. Lalwani

听力损失是人类最常见的感觉障碍之一,可发生于任何年龄。将近 10% 的成人有轻微听力损失,而 65 岁以上的人群中,有 1/3 的人因严重听力损失需要佩戴助听器。

#### 听觉的生理学基础

外耳和中耳通过增强声波传导,促进内耳毛细

胞将声波的机械能量转化为电信号,这一过程称之为力学声音传导(图 24-1)。声波从外耳道进入,引起鼓膜振动,从而依次振动位于中耳腔内的锤骨、砧骨、镫骨。镫骨骨底板的振动引起充满淋巴液的内耳的压力变化,从而引起耳蜗基底膜的振动。中耳的鼓膜和听骨链发挥了阻抗匹配的作用,提高了声波从空气到内耳淋巴液的能量转换率。

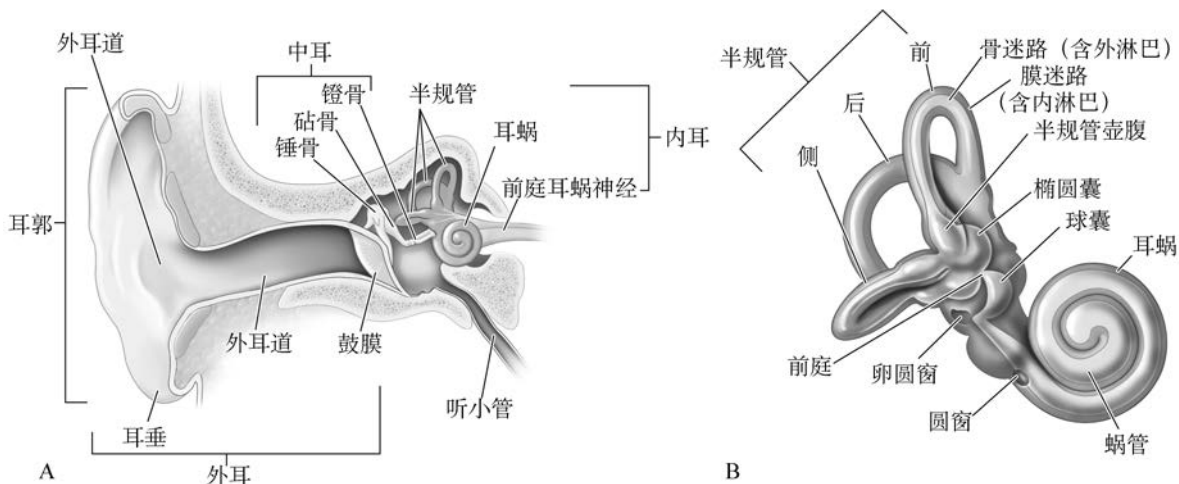


图 24-1 耳

A. 外耳、颞骨的冠状位像及中耳、内耳结构; B. 内耳高分辨率图像

Corti 器(螺旋器)位于基底膜上,其毛细胞的静纤毛与盖膜相接触,振动波可使静纤毛发生变形。基底膜最大位振幅的位置,取决于声波的频率。高频声波引起的基底膜的最大位振幅位于耳蜗的基底部。随着声波频率的下降,最大位振幅位置逐渐向耳蜗顶部移动。

螺旋器的内毛细胞和外毛细胞具有不同的神经支配方式,但两者均为机械性刺激感受器。内毛细胞主要与传入神经相联系,而外毛细胞主要与传出神经相联系。外毛细胞的运动引起内毛细胞微观力

学的改变,形成了一个人工耳蜗放大器,从而使耳蜗具有高度的敏感性和频率选择性。

从耳蜗开始,频率特异性存在于中枢听觉通路的各点上,包括耳蜗腹核和耳蜗背侧核、斜方体、上橄榄核、外侧丘系、下丘、内侧膝状体及听觉皮质。接受低频声波刺激时,每条听神经纤维几乎可以与刺激声波产生同步的反应。接受高频声波刺激时,发生相位同步,以至于根据声波周期的不同,特定相位神经元交替发生反应。强度决定于被兴奋的神经元的数量、每个神经元中被兴奋的神经纤维数

量及神经元特异性。

## 听力障碍

听力损失可以由耳郭、外耳道、中耳、内耳或者

中枢听觉传导通路的病变引起(图 24-2)。通常耳郭、外耳道或者中耳的病变阻碍声音从外部环境传入内耳,导致传导性听力损失。而内耳及第Ⅷ对脑神经的病变则会引起感觉性听力损失。

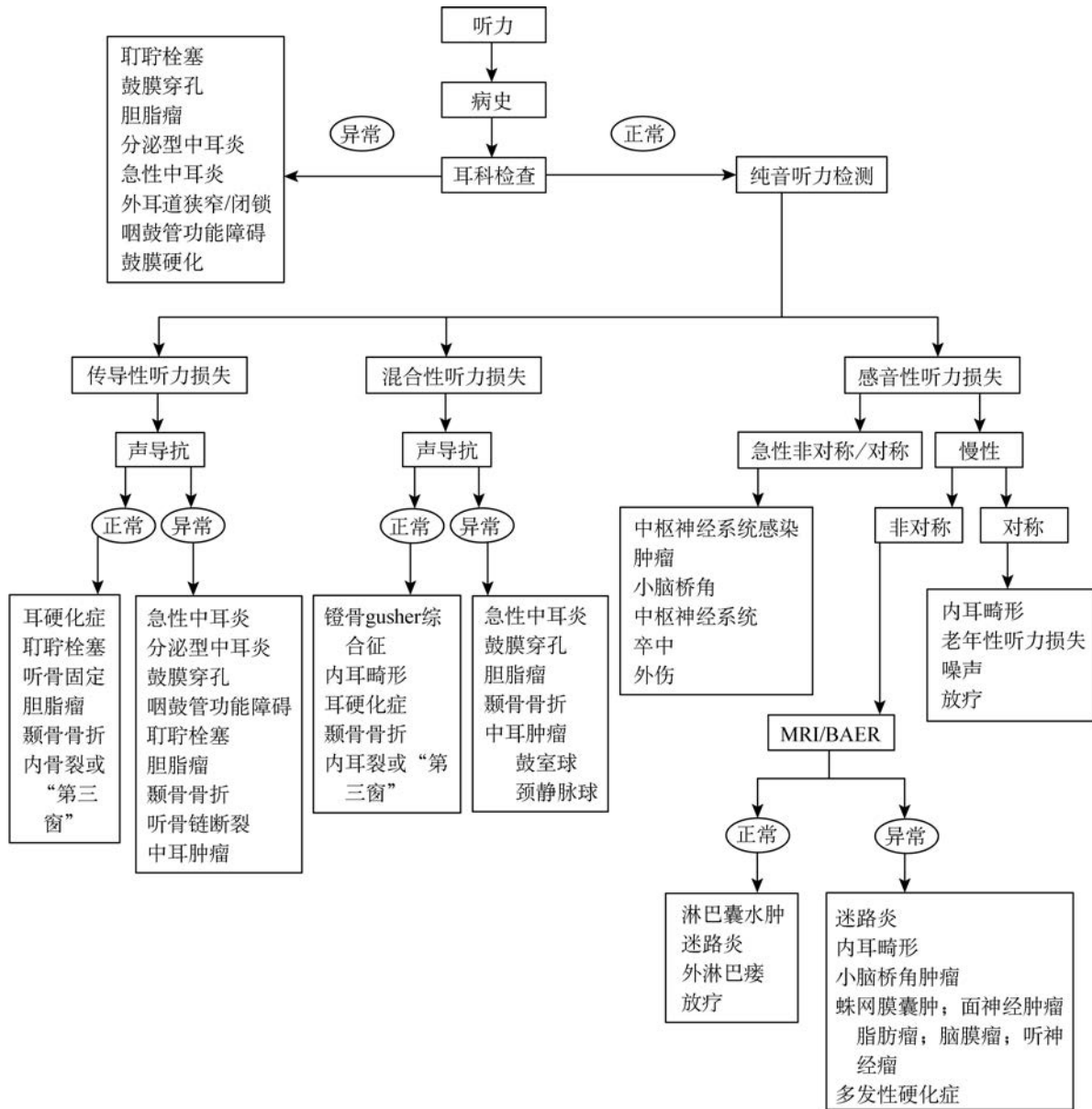


图 24-2 听力损失评估步骤

### 传导性听力损失

耳郭、外耳道和内耳搜集、放大声波效果,并有效地将声波的机械能传导至充满淋巴液的耳蜗。阻碍或抑制声波传导因素均会导致传导性听力损失,如耵聍、碎屑、异物阻塞外耳道,外耳道肿胀,耳道闭锁或赘生物,鼓膜穿孔,由创伤或感染造成砧骨长脚坏死所致的听骨链断裂,耳硬化症或者中耳积液、癥

痕或赘生物。内耳畸形或病变极少导致传导性听力损失。

咽鼓管功能障碍在成人中极为常见,可引起急性中耳炎(AOM)或分泌性中耳炎(SOM)。外伤、急性中耳炎或慢性中耳炎是引起鼓膜穿孔的常见原因。小的穿孔可自行愈合,而大的穿孔则需手术治疗。鼓室成形术治疗鼓膜穿孔效果十分显著(治愈

率>90%)。耳镜检查通常能有效地诊断急性中耳炎、分泌性中耳炎、慢性中耳炎、耵聍栓塞、鼓膜穿孔和咽鼓管功能障碍;声导抗测试可作为上述临床疑似病例的确诊试验。

胆脂瘤是一种由鳞状上皮层状堆积形成的良性肿瘤,中耳和乳突部位多见,成年人多发。其病程缓慢,破坏骨质及正常耳组织。胆脂瘤的发病机制主要包括外伤性植入、鳞状上皮内陷袋植入、手术或者穿孔使鳞状上皮移植至中耳、慢性感染或刺激导致上皮化生。检查可见穿孔鼓膜上充满白色干酪样鳞状上皮碎屑。对抗生素治疗不敏感的长期慢性穿孔应高度怀疑胆脂瘤。继发于听骨骨质破坏的传导性听力损失很常见,需要行外科手术阻断疾病进展。

若耳道正常且鼓膜完整,则传导性听力损失应归结为听骨病变或者内耳“第三窗”的出现(见后文)。耳硬化症所致的镫骨固定是导致低频传导性听力损失的常见原因之一。耳硬化症男女发病率相同,是一种常染色体显性遗传伴不完全显性表达的疾病。也有学者认为本病可能是成骨不全症的一种临床表现。听力损害通常出现在20~40岁。女性患者妊娠期间,耳硬化症疾病进展加速,听力下降常为最早引起关注的临床表现。助听器或外科手术(镫骨切除术)可有效地矫正听力。若耳硬化症病灶进一步进展至镫骨底板以外,累及耳蜗(耳蜗性耳硬化症),则可导致混合性或感音性听力损失。氟化物治疗可预防耳蜗性耳硬化症所致的听力损失,但疗效尚不明确。

引起病理性内耳“第三窗”形成的病变可导致传导性听力损失。正常情况下,存在两个“窗”——前庭窗和蜗窗,联系中耳和内耳,是声音传导的通道。内耳周围的骨质破坏会导致病理性“第三窗”的出现,引起声能逸散而造成“内耳传导性听力损失”。前半规管骨质破坏的前半规管裂综合征,表现出的传导性听力损失症状与耳硬化症相似。典型症状为:通过强声刺激(Tullio现象)或利用Valsalva手法改变中耳压力及对耳屏(外耳门前方突出的软骨)施压可诱发眩晕。部分患者称可听到自身眼球和颈部活动的声音。大的颈静脉球或者颈静脉憩室,可通过侵蚀前庭导水管或前半规管形成病理性“第三窗”,症状与前半规管裂综合征相似。

### 感音性听力损失

感音性听力损失由耳蜗传导装置损伤或内耳至大脑的电传导通路障碍所引起的。因此,可以损

害毛细胞、支持细胞、听觉神经元或中枢听觉反射通路的因素均可导致本病的发生。螺旋器毛细胞的损伤可由以下原因引起:强声刺激;病毒性感染;耳毒性药物(如水杨酸盐、奎宁及其合成类似物、氨基糖苷类抗生素、呋塞米、利尿酸等袪利尿药、顺铂等癌症化疗药物)、颞骨骨折、脑膜炎、耳蜗性耳硬化症(见于前文)、梅尼埃病及衰老。内耳先天畸形可能是部分成年人听力损失的原因。单纯遗传易感性或与环境因素的共同作用均可引起感音性听力损失。

老年性耳聋(年龄相关性听力损失)是感音性听力损失最常见的原因。本病早期表现为双耳对称性、缓慢的高频听力损失。随着病情进展,所有音频听力均下降。更为重要的是,这种听觉障碍与言语分辨显著下降相关,可出现音素分辨率下降、重振现象(声音强度异常增大)及在嘈杂环境中对语言的理解力下降。助听器通过增强更靠近患者的声音,可有效地提高信噪比。但助听器无法恢复患者的语言识别率。因此,一旦语言识别率低于50%,则使用助听器的效果有限。当助听器作用不明显,即使患者并非完全性听力损失时,可考虑耳蜗植入。

梅尼埃病症状表现为发作性眩晕、波动性感音性听力损失、耳鸣及耳胀闷感。首次眩晕发作时可不伴耳鸣和(或)耳聋,但随着疾病进展,必定会出现耳鸣和(或)耳聋,且在急性期加重明显。梅尼埃病的年发病率为0.5%~7.5%,通常50岁左右发病,也可见于青壮年或50岁以上人群。组织学上,本病为内淋巴系统扩张(膜迷路积水),导致了前庭毛细胞及耳蜗毛细胞变性。某些疾病如感染、外伤、自身免疫性疾病、炎症及肿瘤,导致内淋巴囊功能障碍,从而引起膜迷路积水。特发性病因致病为梅尼埃病最主要、最确切的病因。尽管在本病中各种类型的听力损失均可出现,但通常出现单侧的、低频的感音性听力损失。MRI可用于排除耳蜗后病变,如小脑桥角肿瘤、脱髓鞘病等。本病的治疗主要是眩晕的对症处理。低盐饮食(每日<2.0g)是眩晕对症治疗的最主要方法。对于难治性病例,可尝试利尿药、短期糖皮质激素或鼓室内庆大霉素治疗。内科治疗效果不佳时,可考虑手术治疗,如内淋巴囊减压术、迷路切除术和前庭神经切断术。迷路切除术和前庭神经切断术对眩晕的治愈率大于90%。然而,目前尚无治疗梅尼埃病相关的听觉障碍、耳鸣及耳闷胀感的有效疗法。



影响中枢听觉传导通路的肿瘤、血管病、脱髓鞘病、感染、退行性病变及外伤也可引起感音性听力损失。人类免疫缺陷病毒(HIV)会导致外周和中枢听觉系统病变,并引起感音性听力损失。

原发性中枢神经系统疾病也可引起听力损害。典型特征表现为言语分辨率及理解力下降的程度,远远超出了单纯听力下降的程度。听力测试耳声反射(OAE)正常,听觉脑干反射(ABR)异常,提示听神经病变(见下文)。这种听力损失可伴随遗传性感觉运动神经病变和髓鞘的遗传性疾病。小脑桥角肿瘤,如听神经瘤和脑膜瘤,通常表现为非对称性的感音性听力损失,语言理解力下降为主。多发性硬化可出现急性单侧或双侧听力损失,通常纯音听力测试结果相对稳定而语言理解力波动。脑血管意外累及后循环,通常为小脑前下动脉,可导致单纯迷路梗死,表现为急性听力损失和眩晕。这也可能是基底动脉梗死的预兆(参见第 27 章)。

既有传导性听力损失,又有感音性听力损失,称为混合性听力损失。混合性听力损失由可同时导致内耳和中耳病变的因素引起,如同时累及听小骨和耳蜗的耳硬化症、颅脑外伤、慢性中耳炎、胆脂瘤、中耳肿瘤及一些内耳畸形。

外伤导致的颞骨骨折可能与传导性、感音性或混合性听力损失有关。若骨折只导致鼓膜破裂或听骨链断裂,未累及内耳,则只引起传导性听力损失。这些损伤可通过手术修复。骨折累及内耳时,则可引起严重的听力损失和眩晕。内耳骨折可能出现外淋巴瘘,导致内耳淋巴液流至中耳腔。外淋巴瘘可通过手术修复。相关的面神经损害并不少见。运用 CT 可以很好地评估颞骨骨折严重程度,观察耳道情况,确定听骨链的完整性和内耳受累的情况。颞骨骨折引起的脑脊液漏通常可自愈,预防性运用抗生素疗效尚不明确。

耳鸣为无外界声源刺激时的一种对声音的感觉,可以是嗡嗡声、轰鸣声、铃声,也可以是脉搏搏动声(与心搏同步)。耳鸣通常与传导性或感觉性听力损伤相关。耳鸣的病理生理过程尚不清楚。引起耳鸣的原因通常是通过寻找引起相关的听力损伤的原因来确定的。耳鸣可能为一些严重疾病的首发症状,如前庭神经鞘瘤。脉搏性耳鸣需检查头部血管的情况,以排除血管瘤,如颈静脉球体瘤、动脉瘤、硬脑膜动静脉瘘和动脉狭窄。SOM 患者也可出现搏动性耳鸣。其中颈静脉球异常是最常见的原因,如大颈静脉球或颈静脉球憩室。

## 听力损失的遗传因素

超过 50% 的儿童听力障碍被认为是遗传性的,遗传性听力障碍(HHI)也可以在成年时表现出来。HHI 可分为两类:一类为非综合征型,即只表现出听力损失症状;另一类综合征型,表现为听力损失伴有其他器官的功能障碍。大约 2/3 的 HHI 患者为综合征型,其余的为非综合征型。非综合征型患者 70%~80% 的为常染色体隐性遗传,15%~20% 为常染色体显性遗传,少于 5% 的患者是通过 X 染色体或线粒体母系遗传。

非综合征型 HHI 的大约 60 个基因位点已经被明确定位,显性和隐性遗传方式的数目相同。许多基因已经被克隆(表 24-1)。听力基因的分类如下。

结构蛋白(MYH9、MYO7A、MYO15、TECTA、DIAPH1),转录因子(POU3F4、POU4F3),离子通道(KCNQ4、SLC26A4)和缝隙连接蛋白(GJB2、GJB3、GJB6)。包括 GJB2、TECTA 和 TMC1 在内的一些基因,可以同时造成非综合征型 HHI 的常染色体显性和隐性遗传。总之,与显性基因相关的听力损失可以发生于青少年或成年时期,严重程度不等。而与隐性基因相关的听力损失为先天性,且较为严重。连接蛋白 26 是 GJB2 基因的产物,是近 20% 的儿童耳聋的原因,50% 的儿童遗传性耳聋与 GJB2 有关。超过 50% 的案例是由于两个移码突变,即 35delG 和 167delT 所引起。然而仅关注这两项是不够的,GJB2 相关性隐性耳聋的诊断需要对所有基因进行测序。167del 突变在犹太人中非常普遍,其中 0~1/1756 的人为纯合子,并存在听力损失。同一家庭成员听力损失的表现也会有所不同,这表明还有其他的基因或因素影响听力表型。

除 GJB2 之外,还有一些非综合征型听力损失病情进展与患者年龄相关。基因对老年性耳聋的影响正逐渐被人们所认识。氨基糖苷类药物的耳毒性可以通过线粒体突变进行母系遗传。

超过 400 种综合征与听力损失有关,包括:Usher 综合征(视网膜色素变性和听力损失)、Waardenburg 综合征(色素异常和听力损失)、Pendred 综合征(甲状腺缺如和听力损失)、Alport 综合征(肾病和听力损失)、Jervell-Lange-Nielsen 综合征(Q-T 间期延长和听力损失)、神经纤维瘤病 2 型(双侧听神经鞘瘤)和线粒体病变(线粒体脑肌病伴有高乳酸血症)和卒中样发作综合征(MELAS)、伴有破碎红纤维的肌阵挛癫痫(MERRF)、进行性外眼肌麻痹(PEO)(表 24-2)。

表 24-1 遗传性听力损伤基因

定位	基因	功能
常染色体显性遗传		
	<i>CRYM</i>	甲状腺素结合蛋白
DFNA1	<i>DIAPH1</i>	细胞骨架蛋白
DFNA2A	<i>KCNQ4</i>	钾通道
DFNA2B	<i>GJB3(Cx31)</i>	缝隙连接
DFNA3A	<i>GJB2(Cx26)</i>	缝隙连接
DFNA3B	<i>GJB6(Cx30)</i>	缝隙连接
DFNA4	<i>MYH14</i>	Ⅱ类非肌性肌球蛋白
DFNA5	<i>DFNA5</i>	未知
DFNA6/14/3B	<i>WFS1</i>	跨膜蛋白
DFNA8/12	<i>TECTA</i>	盖膜蛋白
DFNA9	<i>COCH</i>	未知
DFNA10	<i>EYA4</i>	发育基因
DFNA11	<i>MYO7A</i>	细胞骨架蛋白
DFNA13	<i>COL11A2</i>	细胞骨架蛋白
DFNA15	<i>POU4F3</i>	转录因子
DFNA17	<i>MYH9</i>	细胞骨架蛋白
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	细胞骨架蛋白
DFNA22	<i>MYO6</i>	非传统肌球蛋白
DFNA28	<i>TFCP2L3</i>	转录因子
DFNA36	<i>TMC1</i>	跨膜蛋白
DFNA44	<i>CCDC50</i>	表皮生长因子介导的信号传导效应
DFNA48	<i>MYO1A</i>	非传统肌球蛋白
DFNA50	<i>MIRN96</i>	mRNA
DFNA51	<i>TJP2</i>	紧密连接蛋白
常染色体隐性遗传		
DFNB1A	<i>GJB2(CX26)</i>	缝隙连接
DFNB1B	<i>CJB6(CX30)</i>	缝隙连接
DFNB2	<i>MYO7A</i>	细胞骨架蛋白
DFNB3	<i>MYO15</i>	细胞骨架蛋白
DFNB4	<i>PDS(SLC26A4)</i>	氯/碘转运蛋白
DFNB6	<i>TMIE</i>	跨膜蛋白
DFNB7/B11	<i>TMC1</i>	跨膜蛋白
DFNB9	<i>OTOF</i>	膜囊转运
DFNB8/10	<i>TMPRSS3</i>	跨膜丝氨酸蛋白酶
DFNB12	<i>CDH23</i>	胞间黏着蛋白
DFNB16	<i>STRC</i>	静纤毛蛋白
DFNB18	<i>USH1C</i>	未知
DFNB21	<i>TECTA</i>	盖膜蛋白
DFNB22	<i>OTOA</i>	非感受器附着凝胶
DFNB23	<i>PCDH15</i>	形态发育与黏合
DFNB24	<i>RDX</i>	细胞骨架蛋白
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	可逆性蛋白谷胱甘肽化
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	细胞骨架组织蛋白

续表

定位	基因	功能
DFNB29	<i>CLDN14</i>	紧密连接蛋白
DFNB30	<i>MYO3A</i>	混合运动信号肌球蛋白
DFNB31	<i>WHRN</i>	含 PDZ 结构域蛋白
DFNB35	<i>ESRRB</i>	雌激素相关受体蛋白
DFNB36	<i>ESPN</i>	钙低敏性肌动蛋白结合蛋白
DFNB37	<i>MYO6</i>	肌球蛋白
DFNB39	<i>HFG</i>	干细胞生长因子
DFNB49	<i>MARVELD2</i>	紧密连接蛋白
DFNB53	<i>COL11A2</i>	胶原蛋白
DFNB59	<i>PJVK</i>	锌连接蛋白
DFNB61	<i>SLC26A5</i>	动力蛋白
DFNB63	<i>LRTOMT/</i> <i>COMT2</i>	甲基转移酶
DFNB66/67	<i>LHFPL5</i>	四分子交联体蛋白
DFNB77	<i>LOXHD1</i>	静纤毛蛋白
DFNB79	<i>TPRN</i>	未知
DFNB82	<i>GPSM2</i>	G 蛋白(信号调节蛋白)
DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Ⅲ型受体样蛋白酪氨酸磷酸酶

表 24-2 综合征型听力障碍基因

综合征	基因	功能
Alport 综合征	<i>COL4A3-5</i>	细胞骨架蛋白
BOR 综合征	<i>EYA1</i>	生长基因
	<i>SIX5</i>	生长基因
	<i>SIX1</i>	生长基因
Jervel-Lange-Nielsen 综合征	<i>KCNQ1</i>	延迟整流钾离子通道
诺里病	<i>KCNE1</i>	延迟整流钾离子通道
Pendred 综合征	<i>NDP</i>	细胞间交互作用
	<i>SLC26A4</i>	氯/钾载体
	<i>FOXI1</i>	SLC26A4 转录激活因子
Treacher collins 综合征	<i>TCOF1</i>	细胞核-细胞质运输
Usher 综合征	<i>MYO7A</i>	细胞骨架蛋白
	<i>USH1C</i>	未知
	<i>CDH23</i>	胞间黏着蛋白
	<i>PCDH15</i>	细胞黏附分子
	<i>SANS</i>	丙氨酸酯相关蛋白
	<i>USH2A</i>	细胞黏附分子
	<i>VLGR1</i>	G 蛋白偶联受体
	<i>USH3</i>	未知
	<i>WHRN</i>	PDZ 主导蛋白
WS type I, III	<i>PAX3</i>	转录因子
WS type II	<i>MITF</i>	转录因子
	<i>SNAI2</i>	转录因子
WStype IV	<i>EDNRB</i>	内皮素 B 受体
	<i>EDN3</i>	内皮素 B 受体配合体
	<i>SOX10</i>	转录因子

BOR. 腮耳肾综合征; WS. Waardenburg 综合征

## 听力障碍的诊断

对于有听力疾病的患者,评估病情的目标在于判断:①听力损害的性质(传导性或感音性或混合性);②听力损害的严重程度(轻度、中度、重度、极重度);③听力损害的部位(外耳、中耳、内耳或中枢听觉通路);④病因。追溯病史了解听力损害的特点,包括耳聋的持续时间、单侧还是双侧,发病特点(突然或隐匿)、病程的进展速度(快速或缓慢)。还应注意有无耳鸣、眩晕、平衡失调、耳闷胀感、耳痒、头痛、面神经损伤和头颈部感觉异常等症状。头部外伤史、耳毒性物质接触史、职业性或娱乐性噪声暴露史,以及听力障碍的家族史等信息也同样至关重要。突发单侧听力损失,伴或不伴耳鸣,可能由内耳病毒感染或卒中引起。出现单侧听力损失(传导性或感音性)的患者,往往诉听力下降、声音定位力差、噪声环境中的语音分辨力下降。进展缓慢的听力损伤在以下疾病中常见:耳硬化症、噪声性听力损害、前庭神经鞘瘤或梅尼埃病。小的前庭神经鞘瘤的典型表现为单侧听力损害、耳鸣和平衡失调(极少眩晕),脑神经特别是三叉神经或者面神经病变可能伴发较大的肿瘤。除了听力损失之外,梅尼埃病可能还伴有阵发性眩晕、耳鸣和耳闷胀感。听力损失伴有耳痒,常提示为慢性中耳炎或胆脂瘤。

体格检查应该包括耳郭、外耳道和鼓膜。老年人的外耳道皮肤通常干燥、薄脆,在清理时应用耳钩或吸引器,避免冲洗。在检查鼓膜时,观察鼓膜的形态比鼓膜光锥是否存在更为重要。除了鼓膜紧张部(鼓膜的下2/3部位),锤骨短突之上的松弛部也应检查,观察其是否内陷,松弛部内陷提示存在咽鼓管功能障碍或胆脂瘤可能。鼓气耳镜检查对于评价鼓膜的运动状态和顺应性十分必要。同时,应仔细检查鼻腔、鼻咽部和上呼吸道。单侧耳道严重渗液时,应行纤维鼻咽镜检查以排除肿瘤。脑神经,尤其是面神经和三叉神经应仔细检查,小脑桥角区肿瘤通常会影响到这两对脑神经。

Rinne 和 Weber 试验采用一个 512Hz 的音叉检测是否存在听力损失,鉴别传导性和感音性听力损失,并进一步证实听学评价结果。Rinne 试验比较气导和骨导的听力差异。先将振动的音叉放于外耳道开口处,然后将音叉柄置于乳突上。为了能更直接的接触,音叉可放于牙齿或义齿上。再让患者指出气导和骨导声音是否有一种声音更响亮。正常生理

状态下及感音性听力损失时,气导声音大于骨导声音。然而,当传导性听力损失 $\geq 30\text{dB}$ 时(见于下文“听力学评价”),骨导强于气导。在 Weber 试验中,振动的音叉柄被放置在头部的中线上,然后询问患者是否两耳均能听到声音或哪侧听到的声音更大。对于单侧传导性听力损失,患侧可听到声音。而对于单侧感音性听力损失,健侧可听到声音。若两耳听力差距大于 5dB,则需要确定病变侧。

## 听觉的实验室评价

### 听力学评价

对于听力损失,最简单的听力学检查包括气导和骨导的纯音听阈检测、语言感受阈、语音识别率、声导抗测量、声反射和声反射衰退检查。该组检查可用于评测整个听觉系统,并确定是否需要进一步检查以鉴别诊断感觉神经性(耳蜗)和传导性(耳蜗后)听力损失。

纯音测听用于评价受试者对纯音的听力灵敏度。需由听力学专家在隔音室中进行检查。纯音声刺激由听力计产生。听力计是一种可以在特定声强下产生特定声音频率(一般为 250~8000Hz)的电子设备。检测双耳的纯音气导听阈和纯音骨导听阈。气导阈值利用耳机在空气中产生的声音刺激来测定。骨导阈值,则通过将振动的音叉柄或听力计的振荡器与头部接触来测定。当发生听力损失时,则用宽频谱的噪声对非测试耳进行掩蔽,便于得到受试耳的真实阈值。

听力测试的结果用分贝(dB)表示。听力图是听觉阈值的分贝值与音频比值的强度曲线图。 $1\text{dB} = 20 \times \log(\text{待测声压}/\text{基准声压})$ 。因此,当声压增加 2 倍时,响度增加 6dB;声压增加近 10 倍时,响度增加 20dB。响度取决于声音的频率、强度和持续时间。声压每增加近 10dB,响度增加 1 倍。另一方面,音调 and 频率无直接联系。人耳对高频和低频声波时缓慢变化的音调感知较为迟钝。对于人类语言十分重要的中频声音,音调随着频率的改变发生快速的变化。

纯音听力测试可用于确定听力障碍的有无、严重程度、单侧或双侧及听力损失的类型。当传导性听力损失伴中耳质量增加,往往在中耳积液时发生,以高频听阈升高为主。当传导性听力损失伴中耳劲度增加,如耳硬化症早期镫骨足板固定时,以低频听阈升高为主。通常,传导性听力损失可以是所有音频的听力损失,表明质量和劲度均参与声音的传

导。一般而言,感音性听力损失,如老年性听力损失,更易影响高频听力。梅尼埃病则是例外,它以低频感音性听力损失为主。噪声引起的听力损失是一种特殊的听力损害,即对 4000Hz 音频的声音的听力损失的程度大于更高音频的听力损失。前庭神经鞘瘤的特点是影响高频听力,但也可见其他形式的听力损失。

相对于纯音听力,言语识别需要更多的同步神经放电。言语测听用于检测听力的清晰度。语言接受阈级(SRT)定义为受试者能够听懂同等语音表达的双音节词语义的阈值。患者能够正确重复 50% 的测试词汇时的语言级即为 SRT。一旦确定语言接受阈级,使用受试者阈上 25~40dB 强度发送单音节词,令患者复述,由此检测患者言语识别或分辨的能力。这些词在语音学上是均衡的,这些音素(语音)在单词表和日常交流语言中所出现的频率相同。正常人或传导性听力损失的患者,可以正确复述 88%~100% 的测试词汇。感音性听力损失的患者语言辨别率有不同程度的下降。一般而言,神经病变导致的识别能力下降较耳蜗病变导致的识别能力下降严重。如对于一个有轻微的不对称性感音性听力损失的患者,诊断其为听神经瘤的一个线索就是出现了超出预期的语言识别能力的下降。语言接受阈级以上听力级的识别能力下降提示第Ⅷ对脑神经或中枢听觉通路的病变。

鼓压导抗测试用于测量中耳的声导抗值,且有助于诊断中耳的渗出性病变。鼓压导抗测试采用图表的形式,描绘当耳道压力变化时,耳的阻抗性或顺应性变化的趋势。一般而言,中耳声顺值的最大值出现在大气压下,当气压升高或降低,声顺值下降(类型 A)。这种类型可见于正常人或感音性听力损失的人群。如果声顺值不随大气压的变化而变化,则提示中耳腔内有渗出液(类型 B)。当中耳呈负压状态,如咽鼓管阻塞时,最大声顺值出现在外耳道负压状态下(类型 C)。当听骨链不连续时,最常见的是鼓室导抗图中不存在声顺峰(类型 A<sub>0</sub>)。耳硬化症时,声顺峰降低(A<sub>S</sub>)。

当测量鼓室声导抗时,强声刺激可以引起镫骨肌收缩,由此引起的中耳声顺值的变化可以被检测。声反射的存在与否对于确定听力损失的病因及面神经麻痹的解剖定位十分重要。声反射有助于鉴别由耳硬化症和由内耳“第三窗”引起的传导性听力损失:前者声反射存在,后者消失。感音性听力损失患者声反射阈值正常或升高,提示为耳蜗性听力损失。

若感音性听力损失患者声反射消失,则无法根据声反射进行定位。声反射衰减的评估有助于区分感觉性和神经性听力损失。神经性听力损失,声反射随时间变化而适应或衰减。

耳声发射(OAEs)由外毛细胞产生,仅可由置于外耳道内的微型扬声器测得。耳声反射可以自发产生或由声刺激诱发产生。耳声反射的存在提示 Corti 器外毛细胞的完整性,并借此评估听力阈值,区分感觉性或神经性听力损失。

### 诱发反应

耳蜗电图描记用于测量耳蜗和听神经产生的早期诱发电位。感受器电位记录了由 Corti 器外毛细胞产生的耳蜗微音电位,以及由内毛细胞受声刺激后产生的总和电位。耳蜗电图也可记录到代表一级神经元整体神经动作电位的复合电位。临床上,这一试验有助于诊断梅尼埃病,耳蜗电图显示其复合电位与动作电位的比值升高。

脑干听觉诱发试验(BAERs),又称听觉脑干反应(ABRs),用于感音性听力损失的鉴别诊断。在声刺激下,通过头皮电极,用电子计算机可以测量外周及中枢听觉通路上 5 个不同部位的电位。BAERs 对于确定患者听阈的可靠性十分有价值,还可用来评价不同情况下听神经及脑干的完整性,包括术中监测和判断脑死亡。

前庭诱发的肌源性电位(VEMP)检测由前庭神经传入的产生于球囊听觉敏感细胞的电信号诱发的前庭四叠体反射。VEMPS 采用表面电极在稳定收缩的胸锁乳突肌上记录到的强音刺激诱发的双相、短潜伏期的肌源性电位反应。梅尼埃病、前庭神经元炎、良性阵发性位置性眩晕、前庭神经鞘瘤等疾病早期或晚期 VEMPS 电位可降低或消失。同时,在前半规管裂、其他内耳裂及外淋巴瘘等情况下,VEMPS 的诱发阈值降低。

### 影像学检查

放射学检查的选择取决于,为了判断外耳、中耳和内耳的骨性解剖,还是显示听神经和大脑。层厚 0.3~0.6mm 的轴位和冠状位 CT 颞骨扫描,对于确定外耳道的腔径、听骨链的完整性和显示中耳和乳突的病变效果十分理想,还可用于确定内耳的畸形。也可用于检查慢性中耳炎和胆脂瘤造成的骨质破坏。而对于蜗后病变,如前庭神经鞘瘤、脑膜瘤、小脑桥角的其他病变、脑干的脱髓鞘病变和脑肿瘤,MRI 优于 CT。CT 和 MRI 都可以识别内耳畸形和评估人工耳蜗置入患者的术前耳蜗的通畅度。

## 治疗 听力障碍

一般而言,传导性听力损失可以通过外科手术纠正,而感音性听力损失则较难治愈。耳道闭锁可手术治疗,术后听力常显著提高。由慢性中耳炎或外伤引起的鼓膜穿孔,门诊行鼓膜成型术即可修补。同样,耳硬化症引起的传导性听力损失,可以通过镫骨切除术进行治疗,治愈率达90%~95%。鼓膜切开术后,中耳腔积液的患者可以马上恢复听力。对于传导性听力损失的患者,佩戴助听器是一种有效且耐受性较好的办法。

轻度、中度和重度感音性听力损失的患者可以佩戴不同配置和强度的助听器矫正听力。助听器在保真度和精巧度方面已经得到改进。新一代的助听器可以完全置于外耳道内,从而减少使用过程中给患者带来的自卑感。一般而言,听力损失越严重,矫正听力所需的助听器体积越大。数字化助听器的个性化编程及在外耳水平的多方向麦克风,都有助于助听器在嘈杂环境中使用。而解决噪声问题的唯一方法是让麦克风靠近说话者而远离噪声源,因为助听器在放大语音的同时也会放大噪声。对于一个结构完整、外观美观的装置而言,这种设想是不可能的。助听器矫正听力的一个典型的局限性在于,尽管它能放大声音,但无法纠正老年性听力损失患者言语识别力率的下降。

单侧耳聋的患者在噪声环境中对声音的定位能力和分辨力有所下降。这类患者可以利用对传式助听器(CROS)矫正听力。对传式助听器将一个麦克风置于患侧耳,而将声音传送至置于健侧耳的接收器。骨锚式助听器(BAHA)也能发挥相同的作用。它通过置入体与患侧颅骨耦合。正如对传式助听器(CROS),骨锚式助听器(BAHA)也将声音信号传至健侧耳。不同的是,它通过振动颅骨达到这一效果。对于一侧严重耳聋,对侧听力损失较轻的患者,可以选择双耳信号对传式(BICROS)助听器。不同于对传式助听器(CAOS),健侧耳除接收器外,还有助听器功能。不幸的是,CROS和BAHA助听器的效果并不理想。

在很多情况下,如听演讲、看戏剧时,通过基于扬声器更靠近说话者,而远离噪声的原理的辅助装置,可以使听力障碍者获益。辅助装置包括红外线和调频发射,以及环绕在室内发射信号至助听器的电磁圈。T-coils模式的助听器在使用配置合适的

电话时也可以起到类似的作用。

如果助听器矫正听力的效果不佳,可以考虑人工耳蜗置入。耳蜗置入标准,重度、极重度的听力损失患者在最佳听力辅助装置条件下有语言识别率 $\leq 40\%$ 。全世界有近20万听力障碍的成人和儿童接受了人工耳蜗置入。人工耳蜗是一种神经假体,可以将声能转化为电能,并直接刺激第Ⅷ对脑神经的听觉支。大多数极重度听力损失的患者,虽然听毛细胞丢失,但第Ⅷ对脑神经听觉支的神经节细胞完整。人工耳蜗由通过圆窗插入耳蜗的电极,提取语言的声学信号以转化成电信号的语言处理器组成的,通过皮肤传递电能的装置。置入人工耳蜗患者通过语音阅读、开式词(open-set)识别和自我声音的调整来体验声音。通常,耳蜗置入术3~6个月后,成年人可以不经视觉观察就可听懂语言。使用现代的多通道电子耳蜗,将近75%的患者可以完成电话交谈。对于双侧第Ⅷ对脑神经外伤性损伤或双侧听神经瘤(如神经纤维瘤2型)的患者,将听觉脑干置入物置于蜗神经核附近可以矫正听力。

耳鸣常伴随着听力损失。在噪声环境中,耳鸣会降低听力损失患者的语言理解力。治疗常为针对最小化耳鸣的症状。可以通过用背景音乐掩盖的方法缓解耳鸣。助听器对抑制耳鸣也有所帮助,它可以作为掩蔽装置,发出令患者更乐于听到的声音。耳鸣掩蔽器抑制耳鸣的作用可以维持数小时。抗抑郁药也同样被证实有效。

减少环境中不必要的噪声(如收音机或电视),有利于重听患者提高信噪比。唇语有助于语言理解,因此听力受损的患者应坐在面对说话者且说话者的脸可以被照亮的位置。尽管说话声应当清晰响亮,但我们应当清楚,对于感音性听力损失,特别是重听的老年患者,重振(声音强度的异常增加)可能也很棘手。综上所述,如果双方的注意力不够集中,就不可能有良好的交流。

## 预防

急性中耳炎患者可给予及时、足疗程的抗生素治疗预防听力损失,当出现中耳积液时,可以行鼓膜置管改善中耳通气来预防听力损失,置管时间应该大于12周。由氨基糖苷类抗生素引起的前庭功能障碍和耳聋,密切的药物在血浆中的峰浓度和谷浓度监测可以避免药物毒性作用。

在美国,约有100万人患有噪声性听力损失,200万人在工作时暴露于噪声环境中。避免暴露在

噪声环境中,及经常使用耳塞或含液体耳罩均可预防噪声性听力损失。引起噪声性听力损失的高危活动包括使用电动设备的木材加工业和金属制造业,使用小型枪支的打靶和狩猎。所有的内燃机、电发电机,包括扫雪机、扫叶机、雪地摩托、滑板车和链锯在使用过程中,都要求使用听力保护器保护操作者。实际上,所有的噪声性听力损失都可以通过教育进行预防,这类教育应从青少年开始。《职业安全与卫生条例》规定,当暴露在 85dB 的环境中达 8 小时,必

须采取工业听力保护措施。该条例规定在这种环境下工作必须要采取听力检测和保护措施,包括就业前听力评估、每年的听力学评估以及强制使用听力保护器。同时,该条例对在超过 85dB 环境中的工作做出了限制,每增加 5dB,工作时间需减少一半,如在 90dB 的环境中只允许工作 8 小时,而 95dB 时只能工作 4 小时,100dB 时则为 2 小时。

(陈梅译 郑徽校)

## 第三部分 神经系统疾病

---



## 第 25 章

### Chapter 25

## 神经系统疾病的机制

Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

神经系统主管人的意识、认知、道德和调控行为活动,是最错综复杂的人体结构。人类基因组学的 23 000 基因中,有 2/3 以上的基因在神经系统有表达。每个成熟的大脑由千亿个神经元、数以百万计的轴突和树突、大于  $10^5$  个突触而构成。神经元分布于神经胶质细胞所构成的致密的脑实质之中。神经胶质细胞还具有合成鞘磷脂、调节免疫应答和维持脑内环境稳态等功能。由于神经系统的复杂性,神经科学的分子机制探索之路一直很艰难,但所取得的成就异常非凡。本章综合论述了神经疾病的基本分子机制。

### 神经基因组学

现代分子遗传学影响了神经生物学的发展前景。目前,已发现 350 多个神经疾病相关的致病基因,1000 多种神经疾病被发现与染色体的不同位点有密切相关性。几百种神经和精神疾病可通过基因检测进行诊断 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/?db=GeneTest>)。在这些神经系统疾病中,大多数可体现引发罕见神经疾病的高度渗透突变(位点);或者,代表引发共同表型的罕见单基因病因。后者的典型例子,包括在家族型阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中  $\beta$ -淀粉样前体蛋白的突变、额颞叶痴呆中微管相关 tau 蛋白(microtubule-associated protein tau, MAPT)的突变、帕金森病(Parkinson's disease, PD)中  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)的突变。这些发现的重要性在于家族型疾病中突变的基因所编码的蛋白,也常参与典型或散发型疾病中的病理遗传机制(即使基因并未突变)。常见的机制包括蛋白产生、降解等过程异常,进而引发蛋白聚集,最终导致细胞死亡(参见“蛋白聚集与神经退行性疾病”部分)。

可以乐观地认为,对于一些遗传和环境复合因素导致的复杂遗传性疾病的预测和诊断已经成为可能。基因组相关性研究(genome-wide association studies, GWAS)在很多复杂的神经系统疾病中正广泛的开展起来,已经发现数以千百个的变异体,而几乎所有这些突变仅轻微增加患病风险(1.15~1.5 倍)。GWAS 的思路基于“同种疾病,共同变异体”(common disease, common variant, CD-CV)的假设,正如所检测的具有潜在风险等位基因在普通人群相对普遍存在( $>5\%$ )。目前,1000 多个 GWAS 已经启动,并有很多成功的案例,如已确定  $>50$  多个多发性硬化症相关的风险等位基因位点。而且,应用生物信息学工具,可系统分析风险变异基因的相关功能生物信号通路,将有助于探究新的病因机制和揭示异质性(如不同个体的遗传通路差异性)。尽管取得了一些成就,很多遗传学家也对 CD-CV 提出质疑:是否标示致病基因突变,还是仅标示近似的重要——致病——罕见突变现象。

这种争论促进了高效而低成本的高通量测序方法的发明,进而将人类遗传学引向新的变革阶段。目前,测序整个人基因组中大约 1 小时即可完成,花费 4000 美元的费用就能测定整个编码序列(“全外显子组”),10 000 美元即可测定整个基因组的序列;而且,这些测序费用成本将更加便宜。这使得寻找个体罕见突变体患者的致病序列变异成为可能。如一名腓骨肌萎缩症(夏科-马里-图斯病)(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)患者全基因组测序发现,COM-219 双重杂合子突变位于 SH3TC2 基因,此家族的后代共同出现此遗传性状(co-segregate 现象)。越来越多的研究表明,并非所有的遗传疾病或倾向是由基因的线性核苷酸序列的简单变化而引起的。随着对复杂人类基因组的结构的进一步认识,许多由于不等交换而造成基因拷贝数(“基因剂量”

效应)改变的疾病有可能被一一识别。人类基因组中5%~10%包含非同源性的重复和缺失,而这些突变率似乎高于单碱基对突变率。第一批由于基因拷贝数变异而被认识的疾病包括:腓骨肌萎缩病1A型(CMT1A),是由于编码髓鞘蛋白PMP22基因重复,以及引发遗传性压迫易感性神经病(Hereditary liability to pressure palsies, HNPP)的基因倒转缺失的一种染色体疾病(参见第45章)。“基因-剂量”效应在很多疾病,如PD、AD、脊髓性肌萎缩、Pelizaeus-Merzbacher综合征、晚发型脑白质营养不良及多种神经发育疾病中至关重要。目前有证据表明,拷贝数变异有助于众多参与神经系统调控、细胞生长调节,以及调节新陈代谢的基因在正常人体基因组的变化。而且,研究已明确“基因-剂量”效应影响着很多行为学表型、认知障碍和孤独症等疾病。如染色体位点ch1q和ch15q与精神分裂症相关,而ch15q和ch16p缺失会引发孤独症。有趣的是, ch16p缺失还参与癫痫的形成。在男性, X-linked MeCP2基因重复可导致孤独症;在女性,这个片段重复与精神疾病相关。而这个基因的点突变却会引发神经发育疾病Rett综合征。但总体而言,对基因拷贝数变异在人类疾病中的作用的认知仍处于起步阶段。

另一个越来越受到关注的研究领域是剪接变异体在神经系统疾病中的作用。选择性剪接指编码成熟mRNA的外显子通过不同组合,从而使得同一个基因可编码产生许多不同的蛋白质。选择性剪接是导致蛋白质复杂性和变化性的有力机制,而这种分子机制在神经系统中非常普遍存在,影响着很多(如神经递质受体和离子通道等)关键的神经活动过程。很多疾病被证实与选择性剪接异常相关。如含有外显子10的MAPT转录过多的表达会引发额颞叶痴呆。异常剪接也参与很多疾病的发病机制,如Duchenne肌营养不良、肌强直和颜面、肩胛、上臂型原发性肌营养不良症、Bardet-Biedl综合征(共济失调性毛细血管扩张症)、神经纤维瘤、某些遗传性共济失调和脆性X综合征等。剪接的细微变异似乎也会影响很多遗传性复杂疾病。如白细胞介素7受体 $\alpha$ 链的剪接变异体,产生更多可溶性但更少膜结合受体,被认为与不同人群的多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的易感性有关。

表观遗传学(epigenetics)是研究DNA基因遗传序列不发生改变的情况下,通过后基因组精细调控DNA和染色体结构的方式,影响如何、何时和何地基因表达水平的一门遗传机制科学。DNA甲基化、

组蛋白甲基化和乙酰化是表观遗传学的主要内容。表观遗传过程甚至在有丝分裂后的神经元中也可以被动态激活。遗传印记是一种表观遗传特征,体现了在子代中优势表达的来自父源(或母源)的同源等位基因的表达。Prader-Willi综合征(轻度智力低下和内分泌异常)和安琪儿综合征(皮质萎缩、小脑髓鞘形成障碍和浦肯野细胞损失)是两种不同的经典遗传印记疾病,其表观特征差异取决于15q11-13是来源于父系还是源于母亲的染色体。在一例同卵双生的MS双胞胎患者研究中,对他们的整个基因组、转录和甲基化进行全方位评估,比较父源和母源等位基因的差异,鉴定出一组基因拷贝。优势等位基因表达,无论是由于遗传印记、耐X染色体失活或其他机制所导致的,似乎在复杂行为的产生和很多神经和精神疾病的易感性中均起主要作用。

引领神经科学快速发展的另一个飞跃就是转基因鼠的模型发展。特别是已建立了相当丰富的AD、PD、亨廷顿病(Huntington disease, HD)和肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等转基因动物模型。这些动物模型对探索神经系统疾病病因和进程及测试新治疗策略至关重要。秀丽隐杆线虫(Caenorhabditis elegans)和果蝇(Drosophila)的动物模型也十分有用,特别是在在研究遗传修饰和治疗干预方面。

## 离子通道与离子通道病

神经元的静息电位维持、动作电位的产生,神经冲动传导有赖于离子电流和离子通道。大多数离子通道都是门控型通道,即通过构象改变而开放或关闭离子流。每个离子通道具有一定的特性:传递特定的离子、特定的动力学、是否电压敏感性、是否与某些神经递质或神经营养因子等配体的特异性受体有关联或通过第二信使系统激活等。离子通道的多样性使得在细胞水平和亚细胞水平精细调控神经元兴奋性成为可能。离子通道异常——离子通道病(Channelopathies)参与很多神经系统疾病的发生和发展(表25-1)。离子通道病主要是由于离子通道基因突变或离子通道蛋白自身抗体表达异常造成的。如癫痫就是一种由多种原因所致以神经元反复、同步性异常放电为特征的神经综合征。动作电位通常是钠离子通道开放和钠离子按浓度梯度内向流动而产生的。除极可开放神经元胞膜上的钾离子通道,引发钾离子内向流动、复极化、钠离子通道关闭和超

极化等一系列活动。一直以来,钠离子或钾离子通道亚单位基因被认为是参与遗传性癫痫综合征的候选关键基因,近年来这些基因的突变位点也陆续被鉴定出来。这些基因的突变似乎可以改变相应离子通道的门控活动,增加异常离子通道表达脑区的神经元固有兴奋性。

然而,离子通道病的特异性的临床表现变化很大,一个共同的特征是这些表现往往是间歇性或阵发性,如癫痫、偏头痛、共济失调、肌强直或周期性瘫痪等疾病的发作。但也有例外,一些离子通道疾病,如常染色体显性遗传性听觉障碍,表现为临床症状

渐进性进展。迄今,已鉴定的遗传离子通道病均是由于通道基因明显突变所致的罕见疾病。随着人类离子通道和相关蛋白的进一步全面鉴定,将有更多的离子通道病被逐一发现。除了一些明显基因突变引发的罕见离子通道病以外,离子通道基因或表达方式上微小渗透性等位变异可能与某些散发的癫痫、偏头痛或其他病症的易感性相关。如钾离子通道基因 Kir2.6 的突变在很多甲状腺功能亢进症低血钾麻痹(thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis, THPP)的患者中被发现。THPP 与低血钾麻痹类似,但常由甲状腺功能亢进或糖负荷应激而诱发。

表 25-1 神经离子通道病举例

类别	疾病	离子通道类型	突变基因	染色体定位
<b>遗传性</b>				
共济失调	发作性共济失调-1	K	<i>KCNA1</i>	31
	发作性共济失调-2	Ca	<i>CACNL1A</i>	
	脊髓小脑性共济失调	Ca	<i>CACNL1A</i>	
偏头痛	家族性偏瘫型偏头痛 1 型	Ca	<i>CACNL1A</i>	8
	家族性偏瘫型偏头痛 3 型	Na	<i>SCN1A</i>	
癫痫	良性家族性新生儿惊厥	K	<i>KCNQ2, KCNQ3</i>	26
	全身性癫痫伴热性惊厥	Na	<i>SCN1B</i>	
周期性瘫痪	高血钾周期性瘫痪	Na	<i>SCN4A</i>	48
	高血钾周期性瘫痪	Ca	<i>CACNL1A3</i>	
肌强直	先天性肌强直症	Cl	<i>CLCN1</i>	48
	先天性副肌强直	Na	<i>SCN4A</i>	
耳聋	Jervell 和 Lange-Nielsen 综合征(耳聋, Q-T 间期延长,心律失常)	K	<i>KCNQ1, KCNE1</i>	24
	常染色体显性遗传性渐进性耳聋	K	<i>KCNQ4</i>	
<b>自身免疫</b>				
神经系统副肿瘤	边缘叶脑炎	Kv1	—	44
	后天神经性肌强直	Kv1	—	44
	小脑性共济失调	Ca (P/Q type)	—	44
	Lambert-Eaton 综合征	Ca (P/Q type)	—	44

## 神经递质及其受体

神经突触传递是神经元之间信息交互联络的主要方式。经典的神经递质通常在突触前神经元末梢中合成、储存在囊泡之中、释放到突触间隙,并作用于突触后膜的受体,进而发挥信息传递作用。释放到突触间隙的递质可通过突触前膜(或神经胶质细胞)再摄取的方式进行清除和(或)特异性失活。除了经典的神经递质,很多神经肽类物质也发挥类似

神经递质的功能,如 P 物质、神经降压素、脑啡肽、 $\beta$ 内啡肽、组胺、血管活性肠多肽、胆囊收缩素、神经肽 Y 和生长抑素等。这些神经肽在细胞胞体部位,而不是神经末梢部位合成;并可与经典神经递质共存于某类神经元。很多神经肽在疼痛的调控中发挥着重要的作用,如 P 物质和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),参与偏头痛的调控;由此进而研发了 CGRP 受体拮抗药,并证实对偏头痛具有一定的疗效。一氧化氮和一氧化碳等气体似乎也发挥着神经递质样作用,特别是参与突触后

向突触前神经元的逆向信号传递过程。

神经递质通过结合特异性受体上发挥对突触后神经元的调控作用。这些受体主要分为两种类型：离子型受体，神经递质与其结合后可开放离子通道；代谢型受体，神经递质与其结合后通过偶联剂蛋白引发第二信使系统及一系列激酶系统的激活而调控一系列细胞活动。离子型受体多由几种亚单位构成；而代谢型受体常由同种亚单位聚合形成。离子型受体与代谢型受体的重要区别是离子型受体动力学的反应效应很快(通常<1毫秒)，这与神经递质

结合直接改变突触后细胞的电特性有关；而代谢型受体发挥生物学功能相对需要更长的时间。这些不同属性使得神经递质调控的信号更具潜在选择性和精细性。

神经递质系统的异常见于大量的临床疾病(表 25-2)。如中脑黑质投射到纹状体的多巴胺能神经通路是 PD 的损伤靶点，也参与吸食 1-甲基-4-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, MPTP)的海洛因成瘾者的神经病理机制。

表 25-2 经典神经递质

名称及分子结构	解剖学分布	临床相关疾病
乙酰胆碱(Ach) <chem>CC(=O)OCCN(C)C</chem>	脊髓运动神经元→神经肌肉接头  基底前脑→广泛皮质  纹状体中间神经元 自主神经系统(节前与节后副交感神经； 节前交感神经)	乙酰胆碱酯酶(神经毒气) 重症肌无力(乙酰胆碱受体抗体) 先天性肌无力综合征(ACh受体亚单位基因突变) Lambert-Eaton综合征(钙通道抗体损伤ACh释放) 肉毒杆菌(毒素破坏ACh释放)  AD(选择性细胞死亡) 常染色体显性额叶癫痫(CNS中ACh受体突变)  PD(震颤)
多巴胺 <chem>Oc1ccc(O)cc1CCN</chem>	黑质→纹状体通路 黑质→边缘系统和广泛皮质 下丘脑弓状核→垂体前叶	PD(选择性细胞死亡) MPTP 帕金森(毒素运入神经元) 成瘾；行为异常 抑制催乳素的分泌
去甲肾上腺素(NE) <chem>Oc1ccc(O)cc1C(O)CN</chem>	蓝斑核(脑桥)→大脑边缘系统 延髓→蓝斑、脊髓、交感神经系统节后神经元、下丘脑、皮质	情绪疾病(MAOA抑制药和三环抗抑郁药增加NE,而治疗抑郁症) 焦虑 体位性心动过速综合征(NE转运体突变)
5-羟色胺(5-HT) <chem>Oc1ccc2c(c1)c[nH]2CCN</chem>	脑桥中缝核→广泛投射 延髓/脑桥→脊髓后角	情绪疾病(SSRIs治疗抑郁) 偏头痛 疼痛
γ-氨基丁酸(GABA) <chem>NC(CCC)C(=O)O</chem>	脑中主要抑制神经递质；广泛存在于皮质的中间神经元和长投射路径	僵人综合征(谷氨酸脱羧酶抗体) 癫痫(加巴喷丁和丙戊酸增加GABA水平)

续表

名称及分子结构	解剖学分布	临床相关疾病
甘氨酸 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	脊髓内主要抑制神经递质	痉挛 过度惊骇(肌阵挛惊吓综合征),甘氨酸受体突变
谷氨酸 $\text{N}_2\text{H}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	主要兴奋性神经递质;广泛分布于 CNS,包括皮质锥体神经元	癫痫发作,由于软骨藻酸(谷氨酸类似物)的摄入 拉斯穆森的脑炎(谷氨酸 3 型受体抗体) 兴奋性细胞死亡

CNS. 中枢神经系统;MAOA. 单胺氧化酶 A;MPTP. 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶;SSRI. 选择性血清素再摄取抑制药

脑中另一个重要的多巴胺能神经通路是中脑-皮质-边缘环路(mediocorticolimbic pathway),此环路参与包括犒赏效应在内的成瘾行为等发病机制的形成,主要组成部分包括中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、内侧前脑束和伏隔核(参见第 53 章图 53-1)。由基底核发出的胆碱能神经通路也参与 AD 患者中记忆功能损伤的形成。

多种成瘾类药物均可增加伏隔核内多巴胺的释放水平。安非他命(Amphetamine)可刺激多巴胺囊泡的递质释放活动,并能阻滞多巴胺转运体对多巴胺的再摄取过程。成瘾易感者的伏隔核在使用安非他命后处于过度激活状态。可卡因通过与多巴胺转运体结合,抑制多巴胺的再摄取。酒精可抑制 VTA 中抑制性神经元的功能活动,进而增加伏隔核中多巴胺的释放。同样,阿片肽类通过作用于  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能中间神经元上表达的  $\mu$  受体,来解除 VTA 中多巴胺神经元的抑制状态。尼古丁可通过激活 VTA 多巴胺神经元胞体和神经末梢上的烟碱型乙酰胆碱受体来增加多巴胺的释放。四氢大麻酚,大麻的主要活性成分,同样可提高伏隔核中多巴胺的水平。阻断伏隔核中多巴胺可以终止成瘾类药物的犒赏效应。

但需要强调的,不是神经系统中所有的细胞间的信号传递均需通过神经递质。缝隙连接(Gap junctions)提供了神经元之间的直接电传导,也提供了离子和代谢物在细胞间扩散的途径。除了神经元之间,缝隙连接广泛存在于胶质细胞,从而构成一功能合胞体,通过移除细胞外的谷氨酸和钾离子,对神经元发挥保护作用。缝隙连接是由称作连接蛋白或连接素(connexins)的跨膜蛋白构成,可以横跨邻接

细胞。缝隙连接与很多神经系统疾病的发病机制相关。如 Connexin 32 是表达在神经膜细胞上的一种缝隙蛋白,其突变与 X-连锁 CMT 疾病密切相关。内耳中表达的 connexin 26 和 connexin 31 中的任何一个发生突变,都会导致常染色体显性遗传性耳聋(参见第 24 章)。由缝隙连接介导的胶质钙波似乎与偏头痛和癫痫放电中出现的扩布性抑制现象有关。扩散性抑制是脑对不同刺激的一种神经反应,其特征为负电位以每秒 20m 的速度向周围蔓延,并与胞外钾离子浓度增高相关。

## 信号通路与基因转录

神经系统如何编码记忆、学习和思维功能?这一基础科学问题,随着对神经元分化、轴突导向和突触形成的信号通路的发现,以及在理解如何调控这些通路方面的知识积累,有望被解答。在神经系统,很多转录因子家族均有表达,每个家族都有多个成员组成。这些信号通路的阐明,已为很多神经系统疾病的发病提供新的见解。以 X-连锁智力低下等遗传性认知障碍疾病为例,500 名男性中约有 1 名罹患该病,不同家族连锁研究表明约 60 多种 X 染色体编码的基因与 X-连锁智力低下相关。再如, Rett 综合征是一种好发于女性的 X 连锁显性智力障碍,其发病与一种参与编码转录抑制过程中 DNA 结合蛋白的基因(MECP2)突变有关。由于 X 染色体仅占生殖细胞 DNA 的 3%,由此推断,具有致人类智力疾病的潜在基因数量一定是非常可观的。正如本章的后续讨论中所述,越来越多的证据表明,异常的基因转录在神经退行性疾病中扮演重要角色,如亨廷顿病(Huntington's disease, HD),致病蛋白质存

在多聚谷氨酰胺异常扩张,从而结合并阻断相关转录因子。另外有研究发现,cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding,CREB)一种参与神经元存活的重要转录因子,在海马对记忆的形成发挥重要的调控作用。

## 髓鞘

髓鞘是围绕在轴突周围的多层绝缘物质,使得轴突上电冲动的传递以动作电位跳过郎飞结点(nodes of Ranvier),进行跨髓段的跳跃方式进行传导。鞘磷脂膜与轴突之间的分子关联结构对维持两者的稳定、正常功能和寿命至关重要。在中枢神经系统(central nervous system,CNS),一个少突胶质细胞可包绕多个轴突形成髓鞘;而在周围神经系统(peripheral nervous system,PNS),每个施万细胞只在一个轴突周围形成髓鞘。髓鞘是富含脂质,螺旋样包绕在轴突周围的髓磷脂膜样结构;其多层膜通过蛋白质电荷的相互作用紧密地贴附在一起(紧凑型髓鞘)。几种轴突生长抑制因子表达在髓鞘的最内层(轴突的外围一层,参见“干细胞与移植”部分)。很多神经系统疾病是由于 CNS 或 PNS 的鞘磷脂蛋白遗传突变引发的(图 25-1)。在自身免疫性脱髓鞘疾病中,髓鞘中的组分也有可能被作为自身抗原靶点(图 25-2)。研究发现,定向分化为少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells,OPCs)过程,受到 Olig 2 和 Yin Yang 1 基因的转录调控;然而分裂后少突胶质细胞形成髓鞘时,依赖不同的转录因子调节,如鞘磷脂基因调节因子(myelin gene regulatory factor,MRF)。值得注意的是,在成年脑中大量 OPCs(特异性表达 NG2 和 PDGFR- $\alpha$ )广泛分布,但并不参与轴突髓鞘的形成;这种情况在某些脱髓鞘环境,如 MS 损伤,也同样存在。对这些神经细胞的特性,如转录调控和功能发挥的进一步理解,将有助于在髓鞘再生和脑损伤修复方面开发新的治疗方法。

## 神经营养因子

神经生长因子(表 25-3)是调控神经元生长、分化、修复和存活的蛋白分子;有些生长因子还参与递质传递、学习记忆突触重构等其他功能。神经营养因子(neurotrophin,NT)家族包括神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、NT3 和 NT4/5。这些神经营养因子作用于 TrK 和 p75 受体促进神经元存活。由于这些因子促生长和抗凋亡的特性,理论上使其成为治疗神经元成熟前死亡疾病的候选靶点,如 ALS 和其他类型退行性运动神经元病。敲除睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor,CNTF)或 BDNF 的小鼠表现出运动神经元缺失,并且实验治疗学结果证实,多种神经营养因子,如 CNTF、BDNF 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)可逆转运动神经元死亡。但是,目前 3 期临床试验发现生长因子对人类 ALS 的治疗似乎无效。胶质细胞源性神经营养因子(glia-derived neurotrophic factor,GDNF)对多巴胺能神经元的存活至关重要。直接注入 GDNF 在前期临床试验中似乎有利于缓解帕金森病,但在后期的临床试验中其治疗效应不能重复。

表 25-3 神经营养因子

神经营养因子家族	心脏营养素-1
神经生长因子	转化生长因子 $\beta$ 家族
脑源性神经营养因子	胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)家族
神经营养因子-3	Neurturin
神经营养因子-4	Persephin
神经营养因子-6	成纤维细胞生长因子家族
细胞因子家族	肝细胞生长因子
睫状神经营养因子	胰岛素样生长因子(IGF)家族
白血病抑制因子	IGF- I
白细胞介素 6	IGF- II

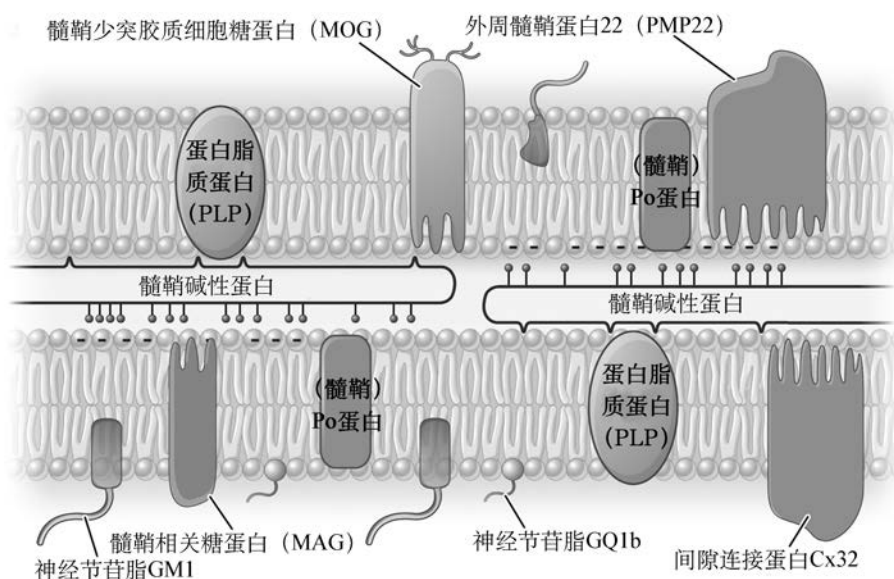


图 25-1 髓鞘的分子构建

本图旨在说明与神经系统疾病相关的重要蛋白质。插图代表 CNS 和 PNS 髓鞘的构成。绿色标示 (PLP、MOG) 限于 CNS 髓鞘的蛋白质；紫色标示 (PO、PMP22、Cx32) 限于 PNS 髓鞘的蛋白质；红色标示 (MAG、GM1) 共存于 CNS 和 PNS 的蛋白质。蛋白脂质蛋白 (proteolipid protein, PLP) 可促进相邻髓鞘薄层之间的胞外结合。在 CNS 中, PLP 基因突变可导致 X 连锁等位基因病——佩-梅病及家族性痉挛性截瘫。PLP 在 PNS 的同源类似物是 P<sub>0</sub> 蛋白, 其基因突变可导致神经病腓骨肌萎缩病 (charcot-marie-tooth disease, CMT) 1B 类型。最常见的 CMT 是 1A 亚型, 是由于 PMP22 基因双拷贝突变而发病; 而 PMP22 缺失可引发另一种遗传神经疾病——遗传性压力易感性周围神经病 (参见第 45 章)

在多发硬化症 (multiple sclerosis, MS)、髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 和 CNS 中少量存在的髓鞘蛋白少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 可能分别为 T 细胞抗原性和 B 细胞抗原性 (参见第 39 章)。MOG 位于 CNS 髓鞘膜的薄片的最外层, 这有利于 MOG 自身抗体的识别。在 PNS, 髓鞘神经节苷脂自身抗体涉及多种神经系统疾病: 包括 Guillain-Barré 综合征 GQ1b 蛋白、多灶性运动神经病的 GM1 蛋白及参与单克隆丙种球蛋白病相关周围神经病变中的髓鞘相关糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein, MAG) 的硫脂成分 (参见第 46 章)

## 干细胞与移植

传统观念认为, 神经系统——尤其是神经元的有丝分裂是停止的。这种观念已受到巨大的挑战: 研究发现在成年 CNS 存在神经前体细胞和干细胞, 这些细胞具有分化、远距离迁移、广泛的轴突分支和新突触形成的能力。这些均表明在成熟神经系统中存在保证这些细胞生长、存活、分化和迁移的各种因子和环境。研究发现, 在啮齿动物中, 神经干细胞 (具有分化成成熟细胞神经元系或神经胶质细胞系能力的祖细胞) 来自于从胚胎 CNS 和神经外胚层组织, 以及成年动物室管下区 (生发基质) 和室管膜区。人类胚胎 CNS 组织体外培养时 (培养液含有生长因

子), 神经干细胞同样可分化成为神经元、星形胶质细胞或少突胶质细胞。

一旦更好地了解干细胞分化特定类型细胞系所需的信号环境, 体外引导干细胞定向分化成某种神经元亚群或胶质细胞亚群将成为可能; 同样, 这些细胞可通过生物工程调控表达具有治疗效应的分子物质。另一个很有应用前景的方法是利用 BDNF 等生长因子刺激内源性神经干细胞增殖, 并迁移到神经元损伤区域。有研究表明, 注入表皮生长因子和成纤维细胞生长因子的混合液, 使得全脑缺血大鼠在 1 个月前海马 CA1 神经元恢复 50%。这些新生神经元通过构建新的突触联系, 进而提高动物在记忆测试中的表现。

诱导性多功能干细胞 (induced pluripotent stem

cells, iPSCs)的研发是干细胞研究领域的一项重大进展。使用成年体细胞,如皮肤成纤维细胞在4种多能性因子(SOX2、KLF4、cMYC和Oct4)处理后,可产生iPSCs。成年来源干细胞可以回避人类胚胎来源干细胞使用所涉及的伦理问题。所以iPSCs无论对疾病机制研究,还是对试验性治疗都有重大意义。生产和分化iPSCs的最佳方法问题还未达成共识。然而,应力求避免使用病毒载体,而使用Crelox系统以除去重编程因子技术,进而产生与胚胎干细胞匹配的基因表达系。迄今为止,几种主要的神经退行性疾病的患者来源的iPSCs均能成功构建,对

这些细胞的应用研究也正在进之中。

尽管使用干细胞治疗PD和神经损伤等神经系统疾病具有重大潜质,但目前医疗上的应用还处于起步阶段。最大的障碍是如何获得特定部位和特定神经递质的亚型神经元,以及分离出所需的存化神经元。存化分离很重要,因为混入的未分化的胚胎干细胞(embryonic stem, ES),会有肿瘤发生的危险。另一个关键问题是如何建立正确的神经联系和传入调控。如人类ES运动神经元需要沿神经轴多节段注入,才能使得这些运动神经元轴突沿着脊髓-肌肉远侧端方向再生。

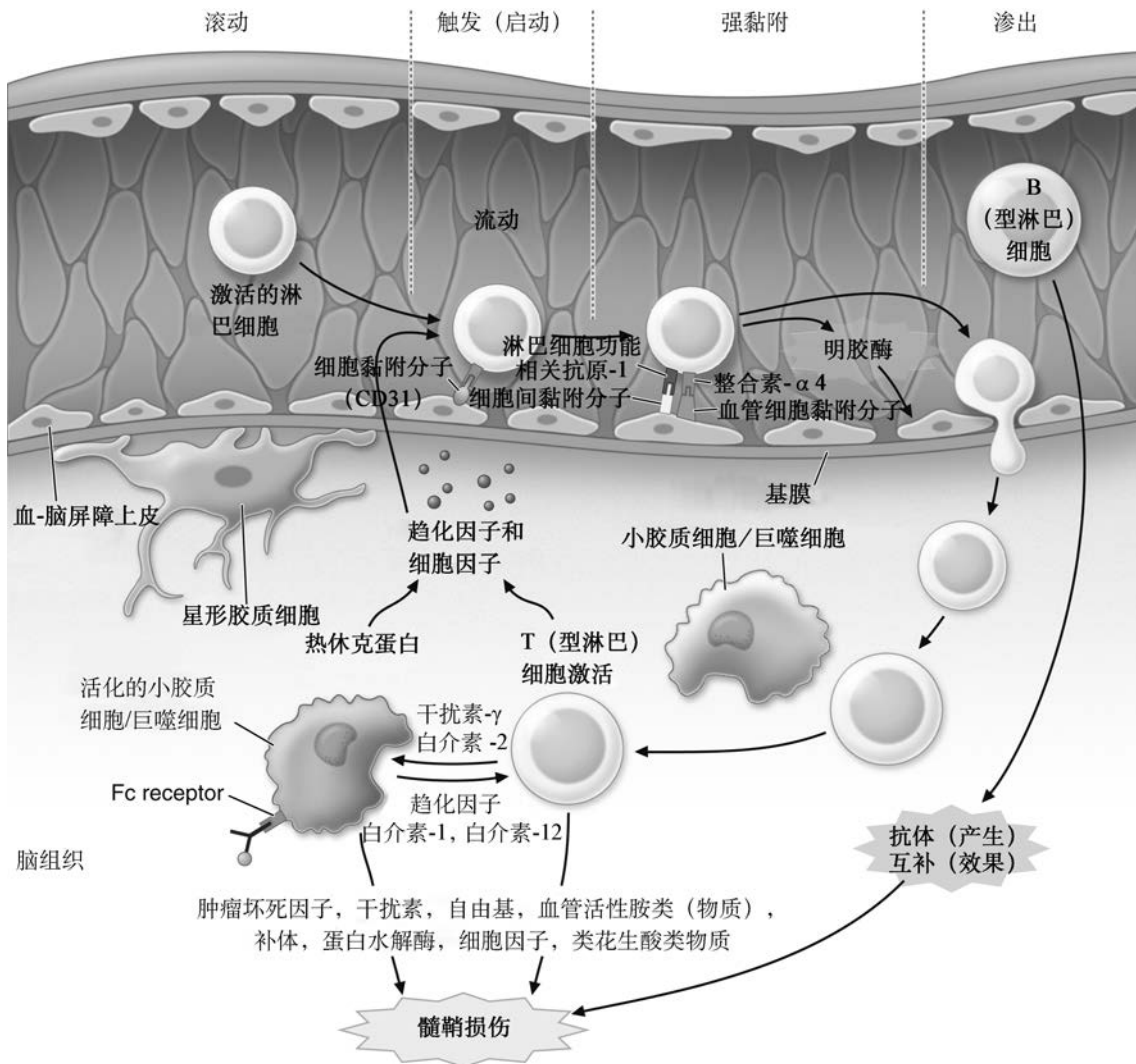


图 25-2 实验性过敏性脑脊髓膜炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)模型

EAE发生、发展的关键步骤如下:自身反应性T细胞的周围活化;回归CNS和穿过血-脑屏障外渗;T细胞被暴露的自身抗原再次激活;细胞因子释放;小胶质细胞和星形胶质细胞激活,启动继发性炎症;免疫介导的髓鞘损伤



PD 患者植入人胎儿的多巴胺能神经元后发现, 这些移植神经元可在宿主纹状体中成功存活; 然而, 部分患者出现运动障碍, 故限制了胎儿神经元移植手段在临床的应用。人 ES 细胞可分化成为多巴胺能神经元, 移植后可逆转 PD 动物模型的症状。对 HD 的干细胞移植研究尽管还处于起步阶段, 但已有很鼓舞人心的报道。少突胶质前体细胞移植到脱髓鞘疾病小鼠可有效的迁移到新环境, 并与轴突相交, 调控髓鞘形成; 这些研究成果为移植治疗 MS 等人类髓鞘疾病带来了希望。干细胞治疗神经退行性疾病和神经损伤的前景很好, 但很多还未解决的顾虑限制了其进一步发展, 如安全性(包括移植干细胞恶性转化风险)、伦理问题(尤其胚胎组织应用方面)和有效性。

在脑发育过程中, 胞外基质提供了神经元迁移、轴突生长和轴突延伸等过程的兴奋或抑制信号体系。神经元损伤后, 硫酸软骨素蛋白聚糖等抑制分子的表达可以阻止组织再生。在脊髓损伤大鼠模型研究中, 应用软骨素酶可以降解这些抑制分子, 从而增强轴突再生和运动恢复。数种鞘磷脂蛋白, 尤其 Nogo、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte myelin glycoprotein, OMGP) 和髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG) 也参与轴突再生。在局灶性缺血或神经损伤中, 应用 Nogo 抗体可促进神经再生。Nogo、OMGP 和 MAG 都通过结合 Nogo 受体, 进而通过 p57 神经营养受体信号通路发挥其抑制神经再生作用。

## 细胞死亡: 兴奋性神经毒性与凋亡

1. 兴奋性神经毒性(excitotoxicity) 是指激活兴奋性氨基酸受体所引发的神经元死亡过程(图 25-3)。有关兴奋性神经毒性在神经系统损伤中, 尤其是缺血性神经损伤的作用方面令人信服的实验证据, 都是来自于动物研究。动物模型研究发现, 卒中与胞外兴奋性谷氨酸浓度升高密切相关; 去除谷氨酸神经元或给予谷氨酸受体拮抗药可以缓解卒中导致的神经元损伤。缺血敏感细胞的分布常与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-d-aspartate, NMDA) 受体的分布密切一致(除了小脑 Purkinje 细胞, 对低氧-缺血易感, 但缺乏 NMDA 表达), 而且完全性或部分性 NMDA 受体拮抗药对局灶性缺血治疗有效。有趣的是, 非 NMDA 受体, 如红藻氨酸和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxyl-5-meth-

yl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 参与全脑缺血的进程, 这些受体的拮抗剂对全脑缺血也具有保护作用。另外, NMDA 拮抗剂可以改善低血糖引发的脑损伤。

兴奋性神经毒性作用不是一个简单的, 而是包含一系列事件的细胞损伤过程。兴奋性神经毒性引发细胞内钙内流, 这些钙离子集中于线粒体中而不是胞质中。胞质钙超载导致代谢紊乱和自由基产生; 激活蛋白激酶、磷脂酶、一氧化氮合酶、蛋白酶、核酸内切酶和抑制蛋白质合成。激活的一氧化氮合酶产生的一氧化氮(NO)、与超氧( $O_2^-$ ) 反应生成过氧亚硝酸盐( $ONOO^-$ ), 进而直接发挥损伤神经元的作用。另一个重要的通路是激活聚-ADP-核糖聚合酶路径, 进而参与自由基介导的 DNA 损伤的反应过程。敲除一氧化氮合酶或聚 ADP-核糖聚合酶, 或者过表达超氧化物歧化酶的小鼠具有对抗局灶性脑缺血的特性。

兴奋性毒性的另一个方面是激活突触外 NMDA 受体可以介导细胞死亡, 而激活突触 NMDA 受体具有保护作用。如低剂量美金刚可以选择性阻滞突触外受体活性, 进而有益于改善转基因小鼠的 HD 样症状。

尽管已证实兴奋性神经毒性参与卒中过程中神经细胞死亡的分子机制, 但目前 NMDA 受体拮抗药在临床治疗中并没有效果。瞬时受体电位通道(transient receptor potentials, TRPs) 是一种氧化应激及同时伴行的兴奋毒性信号通路所激活的钙离子通道。另外, 有研究表明酸敏感性离子通道可介导谷氨酸非依赖性钙内流。这些转运钙离子的受体都参与钙酸中毒和底物消耗过程; 药理性阻断这些离子通道都可显著性降低卒中损伤。这些通道为卒中的干预治疗提供了新的靶点。

2. 凋亡(apoptosis) 又称程序化细胞死亡, 在生理和病理条件下都发挥着重要的作用。在胚胎发育过程中, 通过凋亡路径, 可以清除不能正确分化或到达预定区域的神经元。大量的研究资料表明在很多急性和慢性神经系统疾病中, 细胞凋亡增加。凋亡的形态特征是神经细胞皱缩、染色质凝聚和 DNA 片段化; 而坏死性细胞死亡的形态学特征是细胞质和线粒体肿胀及后续的细胞膜溶解。凋亡与坏死可以同时或先后发生, 这取决于损伤的严重程度。细胞的能量储备似乎在这两种形式的细胞死亡中发挥重要作用, 凋亡更易发生在 ATP 低代谢水平的环境。在很多神经退行性疾病中, 如 AD、HD 和 ALS,

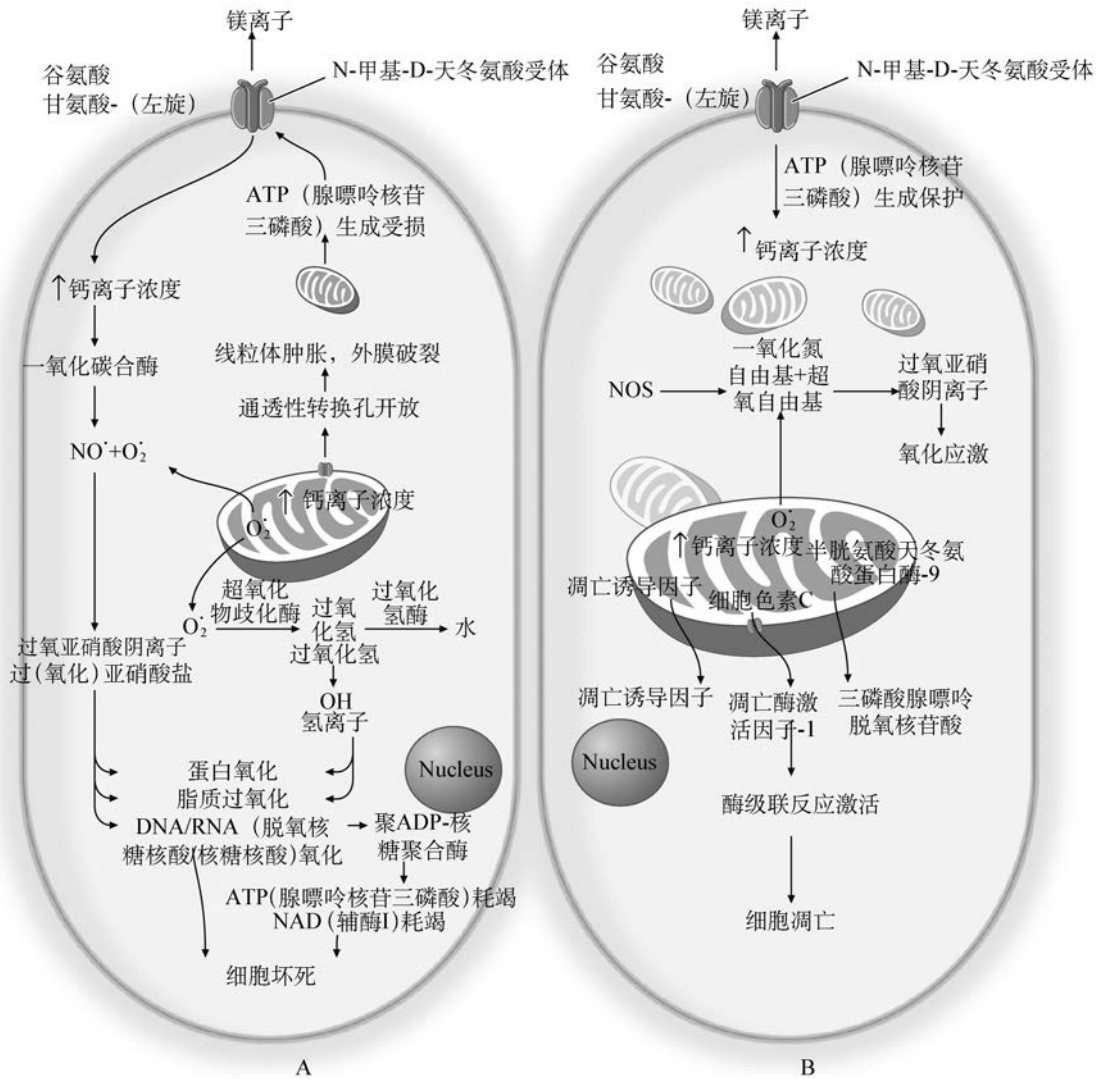


图 25-3 细胞死亡的线粒体机制

高强度兴奋性神经毒(A)导致细胞坏死,而中等强度兴奋性神经毒(B)引发细胞凋亡。在强兴奋性神经毒(如缺血)条件下,谷氨酸 NMDA 受体活动增强;细胞内  $Ca^{2+}$  浓度增加;一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性增强;线粒体内  $Ca^{2+}$  浓度增高,同时产生超氧化物和形成  $ONOO^-$ 。这一系列变化导致细胞内 DNA 等大分子损伤,进而引发聚 ADP-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARS)的活化。线粒体内  $Ca^{2+}$  超载和氧化损伤均导致渗透性转换孔(permeability transition pore, PTP)的开放,启动兴奋毒性细胞死亡。兴奋性氨基酸受体功能异常(增加过多的  $Ca^{2+}$  内流),或其他离子通道功能异常,或能量代谢异常都可使得电压门控 NMDA 受体在周围谷氨酸刺激下激活,进而引发轻度的兴奋性神经毒性。在此状态下,线粒体  $Ca^{2+}$  水平和自由基增加,但相对保存 ATP 生成。线粒体可释放细胞色素 C(cytochrome c, Cytc)、caspase 9、凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)和其他细胞凋亡介导因子。在凋亡模式中,PTP 的确切作用仍需进一步阐明,但腺嘌呤核苷酸转运体(PTP 的一种关键组分)似乎参与这一细胞死亡过程

都发现有 DNA 片段化的现象。目前研究的最清楚的与凋亡相关的神经系统疾病是婴儿型脊髓性肌萎缩症(Werdnig-Hoffmann 病),其中两个凋亡路径的基因突变被认为是重要的致病因素。

线粒体在凋亡路径的调控过程中扮演重要角色。细胞色素 c 的再分配及凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF),在凋亡过程中从线粒体到胞内激活一系列称为 Caspases 的细胞内级联反应。

在 DNA 损伤、聚-ADP-核糖聚合酶激活和 AIF 转移到核内等一系列活动发生后, Caspase 非依赖性凋亡将发生。抗凋亡蛋白 BCL2 的过表达可以抑制细胞色素 C 在胞质内重新分布, 而致凋亡蛋白 BAX 的产生可加速这一进程。这些凋亡路径可被线粒体内膜上的一种称为通透性转换孔的结构激活而触发。最近的研究表明, 阻断线粒体通透性转换孔可降低低血糖和缺血细胞的死亡率。Cyclophilin D(开放通透性转换孔的关键蛋白) 缺乏小鼠能够抵抗由局灶性缺血引发的神经坏死。

## 蛋白质聚集与神经退行性变

蛋白聚集与神经退行性疾病发病的相关性探索是目前的研究热点。蛋白聚集是神经退行性病变的主要病理组织特征。 $\beta$ -Amyloid 蛋白沉积是 AD 的主要病理特征。家族型 AD 患者的遗传性基因突变导致 42 氨基酸的  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ ) 多肽大量产生; 与 40 氨基酸的  $A\beta$  多肽相比, 42 氨基酸的  $A\beta$  多肽更易聚集。编码 MAPT 基因突变可改变 tau 蛋白剪接, 引发额颞叶阿尔茨海默病和进行性核上性麻痹患者脑中神经元纤维缠结。家族性 PD 与 LRRK2、 $\alpha$ -synuclein、parkin、PINK1 和 DJ-1 基因突变有关。PINK1 是一种线粒体激酶(见后文), 而 DJ-1 是一种对抗氧化应激的保护性蛋白。帕金素(Parkin) 是一种泛素连接酶, 可导致常染色体隐性遗传早发性 PD。PD 的病理组织特征是 Lewy 小体, 这种小体是一种嗜酸性细胞质, 内含神经丝和  $\alpha$ -synuclein 蛋白。HD 及小脑变性与蛋白中的多聚谷氨酰胺的重复扩张有关, 引起的蛋白产生神经核内包涵体。家族性 ALS 与超氧化物歧化酶基因突变相关, 其胞质存在含有超氧化物歧化酶的包涵体。一个重要的发现是在大多数 ALS 病例中和常见型额颞叶痴呆患者脑中的致密斑包涵体由 TAR DNA 结合蛋白 43(TAR DNA binding protein 43, TDP-43) 构成。随后, 在家族型 ALS 患者中发现 TDP-43 和融合肉瘤(fused in sarcoma gene, FUS) 的突变基因。这两种蛋白都参与转录调控和 RNA 代谢。在常染色体显性遗传神经脑垂体尿崩症患者中, 加压素的基因突变可导致蛋白异常加工、内质网聚集和细胞死亡。

参与细胞死亡的另一个重要机制是线粒体动力学(包括参与线粒体的移动、裂变和聚变的过程), 在线粒体翻新和受损线粒体补充过程中发挥重要的作

用。线粒体功能障碍与很多神经变性疾病发病机制相关; 如弗里德赖希共济失调(Friedreich's ataxia) 其病因主要是由于一种铁结合蛋白的突变有关, 这种铁结合蛋白在乌头酸和电子传递链复合体 I 和 II 向铁硫簇的转化过程中发挥重要的调控功能。线粒体裂变取决于动力相关蛋白(dynamin-related proteins, DRP1), 这种蛋白结合于其受体 Fis; 而线粒体融合蛋白 1 和 2(mitofuscins 1 and 2, MF1/2) 和视神经萎缩相关蛋白 1(optic atrophy protein 1, OPA1) 分别参与线粒体外膜和内膜的融合。MFN2 基因突变可导致 2A 型腓骨肌萎缩病变; Opa1 基因突变可引起常染色体显性遗传视神经萎缩。 $\beta$ -Amyloid 和突变亨廷顿蛋白可诱发与 Drp1 活动增强相关的线粒体分裂和神经元死亡过程。另外, parkin 和 PINK1 这些参与常染色体隐性遗传 PD 的基因突变导致线粒体形态异常, 并损伤了细胞清除损伤线粒体的自噬能力。

目前的主要科学问题是蛋白质聚集是导致神经元死亡, 还是它们仅是继发性病理变化? 在所有神经退行性疾病的当前研究焦点集中在称为低聚物(Oligomers) 的小蛋白聚集体上。这些聚集体可能是  $A\beta$ 、 $\alpha$ -突触核蛋白和与 HD 相关的扩展多聚谷氨酰胺蛋白中的毒性物质成分。蛋白聚合体通常是缠绕在一起的, 可被蛋白酶中 26S 组分靶标降解。降解蛋白聚集体能力丧失会导致细胞功能障碍、损伤轴突运输和细胞凋亡。

自噬过程是溶酶体降解胞内组分的整个过程。有越来越多的证据表明, 自噬在神经变性疾病蛋白聚集体的降解中发挥着重要的作用, 自噬功能在 AD、PD 和 HD 中发生障碍。自噬对神经元的健康至关重要, 自噬障碍可引发细胞死亡。在 HD 患者, 负责识别障碍发生有助于蛋白质聚集和细胞死亡。西罗莫司, 一种可以诱导自噬的物质, 证实其对 AD、PD 和 HD 转基因小鼠模型具有有益的疗效。

但也有研究发现, 在 HD 实验模型和小脑变性模型, 蛋白聚合与神经元死亡没有显著相关性, 反而可能起到保护作用。很多研究表明, 含有扩增多聚谷氨酰胺的突变蛋白结合到转录因子上, 参与神经退行性疾病的发病。PGC-1 $\alpha$  是线粒体生物合成的关键调节因子, 其功能障碍好发于 HD 患者。同样, PGC-1 $\alpha$  的损伤被证实也参与 PD 和 AD 的发生, 这使得 PGC-1 $\alpha$  成为治疗这些疾病的研究热点。在这些疾病的动物模型中, 上调基因转录的药剂具有神经保护性。一些复合物可阻断  $A\beta$  的产生和(或)抑

制其聚集,这些复合物已经进入早期临床试验。另一种仍在探索的方法是应用 A $\beta$ 、tau 蛋白或  $\alpha$ -突触核蛋白抗体的免疫治疗。

另一个新兴的研究主题是慢性炎症,尤其是小胶质细胞活化在神经退行性疾病病机中的作用。损伤或衰老细胞中模式识别信号,如由热休克蛋白介导或聚集蛋白调节的信号可激活 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR);TLR 的激活可触发或放大致炎应答过程。颗粒蛋白前体(progranulin)是一种可结合于肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor, TNF),进而调控炎症反应的的生长因子。编码颗粒蛋白前体(progranulin)的基因突变可引发家族性额颞叶变性(参见第 20 章)。

## 系统神经科学

系统神经科学(systems neuroscience)是研究神经环路功能及这些环路参与脑功能和行为、运动活动和认知活动方式的一门科学。脑成像技术,如功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)技术和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET),使得探索预测、决策、注意力和思维等认知活动成为可能,并有助于进一步探究神经网络在产生行为时是如何运作的。目前,很多研究基于探讨这些神经环路如何联络、如何运作、如何模拟,进而更好的理解生理过程。与组织水平的生理变化机制研究和脑灌注研究相比较, fMRI 可以通过观察注入的顺磁(钆)在脑中移动的信号来实时反映脑活动变化。最近,血氧水平依赖脑功能成像技术(blood-oxygen-level-dependent, BOLD)一种评估脑功能的快速、无创性监测技术,被成功用于研究脑活动与区域性血氧合变化的内在相关性。这些技术在行为学和认知科学中正得以广泛而快速的应用。一个实例就是使用 fMRI 技术观察镜像神经系统;即此系统在观察到其他人的某些活动时,其自身相关模拟路径被同样激活(图 25-4)。镜像神经元被认为对社会适应、学习等活动至关重要,镜像神经元的异常与孤独症的发生有关。还有数据表明,镜像神经元的增强有利于卒中后康复的潜力。fMRI 的另一个实用例子是用于研究记忆过程。近期的研究表明,不仅海马,腹内侧前额皮质同样参与描述性记忆的巩固过程。长时间的记忆巩固会削弱海马的功能活动,

而渐进性增强腹内侧前额皮质的功能活动,进而完成记忆的再现。fMRI 还应用于鉴别正常运动的脑活动序列及脑损伤或脑功能恢复中的序列改变,进而可以用来决策神经外科手术的方案。弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)是一种最近发展起来的 MRI 新技术,可以测定神经组织中轴突的构建;这种技术对判断髓鞘损伤、轴突损伤和脑发育疾病具有一定使用价值。对神经活动的进一步了解,将引领进一步发展人类对自身额叶神经元在线意识自控的能力。

另外,使用脑深层刺激干预 PD 患者底丘脑核,以及抑郁症患者前扣带皮质中异常放电神经元的技术已发展为一种非常有效的治疗手段,这也是对神经系统疾病(包括行为和条件等方面)新干预措施的进一步发展具有深远意义。

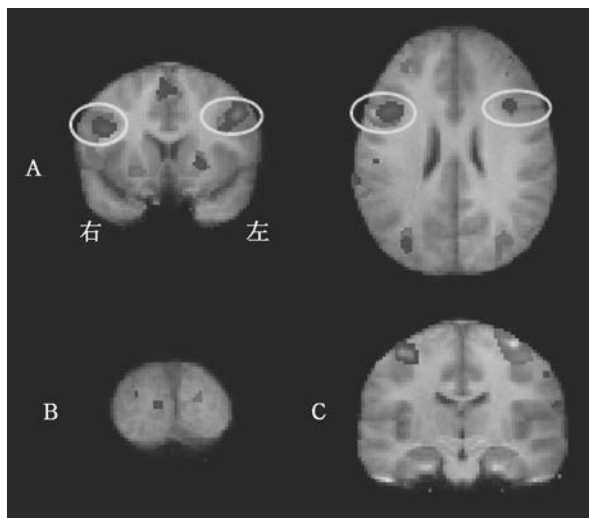


图 25-4 模仿过程中镜像神经系统双侧激活现象

A. 模仿过程中,额下回的镜像神经元双侧均被激活(黄色圈区域, BOLD-fMRI 方式测量)。红色,标示右手模仿过程中激活的镜像神经元;蓝色,标示左手模仿过程中激活的镜像神经元。B. 与之相反,初级视皮质为单侧(对侧)激活模式。模仿动作出现在右侧视野,左侧初级视皮质被激活(红色);反之,模仿动作出现在左侧视野,右侧初级视皮质被激活(蓝色)。C. 单侧激活的初级运动皮质。右手模仿动作,左侧运动皮质激活(红色);左手模仿动作,右侧运动皮质激活(蓝色)(自:L Aziz-Zadeh et al. J Neurosci, 2006, 26:2964.)

(关晓伟 译 肖明 校)

## 第 26 章

### Chapter 26

## 痫性发作及癫痫

Daniel H. Lowenstein

痫性发作(来源于拉丁词,义为占有、抓住)是由于脑部异常的神经元过度化或同步化活动引起的发作性事件。由于异常放电部位不同,临床表现各不相同,可以为突发惊厥,也可为人无法察觉的体验性事件。因受多种因素影响,痫性发作的发病率及患病率各家的报道不一,一般人群中,5%~10%的人一生至少经历过一次痫性发作,在儿童早期和成年晚期患者中发病率较高。

痫性发作与癫痫的含义不同,应加以区别。癫痫是指患者由于慢性或潜在病变而出现反复痫性发作的状态。这一定义意味着仅有一次痫性发作及由可避免或可纠正的环境因素引起的多次痫性发作不诊断为癫痫。癫痫是一种临床现象而非单一的疾病实体。在各种癫痫病因中,包含多种癫痫综合征。不同癫痫综合征具有不同临床及病理特征,往往提示不同的特异性病因。

根据癫痫是 2 次以上的非诱发性痫性发作的定义,癫痫在世界不同人群中的发病率为 0.3%~0.5%,患病率为 5~10/1000。

### 痫性发作的分类

判断癫痫发作的类型至关重要,这决定了病因诊断方法的选择,恰当治疗的选择,并可为预后提供重要信息。国际抗癫痫联盟(ILAE)分类及术语委员会于 2005~2009 年提供了新版的发作分类(表 26-1)。这一系统是基于痫性发作的临床特征及相关脑电图发现而形成,不包括发作的其他可能存在的不同之处如病因、细胞底物。将来随着对发作病理生理机制的认识,这一分类系统注定要修订。痫性发作的分类的基本原则是要么为全面性,要么为局灶性发作。局灶性是起源于一侧半球内的网络(部分性一词不再使用)。全面性癫痫发作起源于双

侧半球的神经网络并迅速扩散。局灶性发作常与脑结构异常有关,相反,全面性痫性发作可能与细胞、生化异常或广泛的结构异常有关。然而两种分类中均有例外。

表 26-1 癫痫发作分类

- |  |
|--|
| 1. 局灶性发作(可进一步描述为具有运动、感觉、自主神经、认知或其他的特征) |
| 2. 全面性发作                               |
| (1) 失神                                 |
| 典型的                                    |
| 非典型的                                   |
| (2) 强直阵挛                               |
| (3) 阵挛                                 |
| (4) 强直                                 |
| (5) 失张力                                |
| (6) 肌阵挛                                |
| 3. 可能为局灶性、全面性或不明的癫痫性痉挛                 |

### 局灶性癫痫发作

局灶性癫痫发作的起源不论是局限或广泛,总是在一侧半球内。根据新的分类系统,简单局灶性癫痫和复杂局灶性癫痫的定义已经废除。根据是否出现认知障碍,局灶性癫痫分为伴有或不伴认知障碍。局灶性癫痫也可演变为全面性癫痫。

在局灶性癫痫中,发作间期常规脑电图可为正常或为短暂性的癫痫性棘波、尖波放电。起源于颞叶内侧或额叶下方的痫性发作,发作期脑电图可以无法定位,但通过蝶骨电极或手术置入的颅内电极常能检测到癫痫起源。

#### 不伴有认知障碍的局灶性癫痫的特征

局灶性癫痫可引起运动、感觉、自主神经或心理

症状而不出现认知异常,如起源于右侧初级运动皮质靠近手运动控制区的局灶性癫痫,可引起对侧左手的不自主运动,这种不自主运动为典型的阵挛(反复出现的伸屈运动),频率常为2~3Hz,也可为单纯的姿势性强直。由于手的运动皮质区邻近面部运动功能区,这种癫痫发作也可伴有面部的同步运动。如果癫痫灶累及大脑凸面,发作期头皮脑电图表现为脑皮质相应区域的非常局限的异常放电。如果癫痫活动发生于脑组织深部结构,标准的脑电图常记录不到异常,这时需要颅内电极的检测。

此外尚有3种局灶性运动性癫痫的特征值得注意。第一,有些患者癫痫发作开始于非常局限的区域,如手指,逐渐进展(数秒至数分钟)为肢体的大部分,这种现象最早由 Hughlings Jackson 报道,遂命名为杰克逊扩展(Jackson march),代表了癫痫发作逐渐扩展到较大运动皮质。第二,患者可表现为癫痫发作累及部位的局灶性瘫痪(Todd 瘫),持续数分钟至数小时。第三,少数癫痫发作可持续数小时或数天,这被称为部分性癫痫持续状态(epilepsia partialis continua),常为药物难治性癫痫。

局灶性癫痫也可表现为体感异常(如感觉异常)、视觉异常(闪光或视幻觉)、平衡觉异常(眩晕或要摔倒)或自主神经症状(面红、出汗、立毛肌竖起)。颞叶或额叶起源的局灶性癫痫可出现听觉、嗅觉或高级皮质功能(心理)症状,如少有而强烈的气味(橡胶燃烧的味道或煤油味道)、声音(嘈杂的或非常复杂的声音)或者为起始于腹部或胸部的感觉向上传至头部。有些患者描述为怪异的、内在的感觉如害怕、紧迫感、分离感、人格分裂感、似曾相识感或为视物或大或小的幻觉,这些主观的内在的事件并不能为旁观者直接看到,通常称为先兆。

#### 伴有认知障碍的局灶性癫痫的特征

局灶性癫痫患者可以出现一过性认知障碍,表现为不能与环境进行正常交流。患者在癫痫发作时不能恰当的遵循视觉或语言指令,发作后不能回忆或完全不知道发作。这种癫痫常由形式刻板的先兆(即不伴认知障碍的局灶性癫痫)开始。发作开始常为突发的动作停止或无表情的呆视,标志着意识清醒度受累。动作停止时常伴有自动症,表现为不自主的、自发的多种形式的动作行为。自动症可以是非常轻微的动作(如吸吮、舔嘴唇、吞咽或手的捡拾东西样动作),也可以是非常复杂的动作(如发脾气、奔跑)。患者癫痫发作后常表现为意识不清,完全恢复清醒需数秒钟或数小时。发作后立即查体可发

现患者的顺行性遗忘,如为优势半球起源可有发作后失语。

局灶性癫痫的临床行为表现非常广泛,对于形式刻板的怪异的发作形式或不典型的行为要格外警惕,不能轻易排除癫痫的诊断,此类患者详尽的脑电图检查尤为重要。

### 局灶性癫痫演变为全面性癫痫

局灶性癫痫可扩散至双侧半球而产生全面性癫痫发作,通常为强直阵挛样(tonic-clonic variety)发作(后文详述)。起源于额叶的局灶性癫痫更易于发展为全面性癫痫发作,但其他脑叶起源的也可泛化为全面性癫痫发作。这种局灶性癫痫演变的全面性癫痫发作与原发性强直阵挛发作常难以区别,因为癫痫发作时的观察者往往只注意表现突出的惊厥阶段,而忽视了发作起始时细微的局灶性体征。有些患者仅通过详细询问才能发现其发作开始的先兆。局灶性癫痫临床上也常不明显,仅可通过仔细分析脑电图才能证实。但这两者的鉴别非常重要,因其发展演变及治疗均不相同。

### 全面性癫痫发作

全面性癫痫是指起源于某一点但迅速扩散至双侧半球的神经网络。有多种全面性癫痫发作,分别具有各自的特征,明确其特征及分类有利于临床诊断。

#### 典型失神发作

典型失神发作为突发、短暂的意识障碍,无体位控制力的丧失。典型的失神发作为数秒,意识的恢复较快,如同其发作一样为“突发突止”,无发作后意识模糊。虽然失神发作较短暂,临床可以无明显表现或仅有临床下癫痫放电,但也可伴有轻微的、双侧的运动表现,如快速眨眼、吸吮、小幅度的双手阵挛。

典型失神是遗传性癫痫之一,常为儿童期(4~8岁)或青少年早期,是儿童癫痫的主要发病类型,占儿童癫痫的15%~20%。每日发作可达上百次,但由于症状轻微,患儿本人或家长常不能证实这些发作。因此,失神发作往往因为不能解释的“白日梦”或学习成绩下降而由老师首先发现。

脑电图表现为特征性的突发突止的广泛性(generalized)、对称性、3Hz棘慢波,背景活动正常。脑电持续放电数秒后往往伴有临床发作,但脑电图的短暂癫痫波暴发比临床发作更常见。过度换气可

诱发脑电图异常或临床发作,因而常规用在脑电图检查中。

### 不典型失神发作

不典型失神无论是临床还是脑电图均与典型失神不同。如意识障碍持续时间较长,其发作与终止较缓慢,发作时伴有更明显的运动症状并具有更多局灶或偏侧体征。EEG 为广泛性、 $\leq 2.5$  Hz 的慢的棘慢综合波模式及其他异常。不典型失神通常与脑的局灶或弥漫性结构损失有关,故伴有其他神经功能异常体征如智能发育延迟。与典型失神相比,不典型失神的药物治疗效果更差。

### 全面性强直-阵挛发作

10%的癫痫患者以全面性强直-阵挛发作为主要发作类型。全面性强直-阵挛发作也是代谢性疾病的最常见痫性发作形式,故可见于多种临床疾病中。全面性强直-阵挛发作常突然发作,部分患者在发病前数小时有比较模糊的预感,这种预感与局灶性癫痫发作前出现的先兆不同。强直-阵挛发作时第一时相常为全身肌肉的强直性收缩,导致其典型的临床表现。呼吸肌与咽喉肌的强直收缩可产生发作期大叫,呼吸停止、分泌物存留在口咽部并出现发绀。下颌肌肉的收缩导致舌咬伤。交感神经活性增强,表现为心率增加、血压升高、瞳孔散大。10~20秒后在强直性肌肉收缩时出现间断肌肉松弛,从而强直期演变为阵挛期。松弛时间逐渐延长直至发作停止,通常不超过1分钟。发作后期表现为对刺激无反应、肌肉松弛、分泌物增多并可出现呼吸梗阻,可出现大小便失禁。患者常需数分钟至数小时逐渐恢复意识,在此期间处于意识模糊状态。随后患者会出现数小时的头痛、疲倦感、肌肉疼痛。发作后意识障碍期持续很长时间(数小时)的患者其癫痫发作持续时间较长,或者合并有中枢神经系统疾病如酒精性脑萎缩。

EEG 在强直期为进行性增加的广泛性低幅快活动,随后为全导高幅多棘波。在阵挛期,高幅棘波中间断出现典型慢波,而形成棘慢波模式。发作后 EEG 为弥漫性慢波,随着病人的清醒而逐渐恢复。

有多种全面性强直-阵挛变异,包括单纯强直、单纯阵挛等。简短的强直发作仅持续数秒钟但具有重要意义,因为常与特殊的具有多种发作形式的癫痫综合征有关如 Lennox-Gastaut 综合征(见后文)。

### 失张力发作

失张力发作表现为突发的维持姿势的肌张力的丧失,持续1~2秒。意识轻微障碍,但无发作后意

识模糊,轻微的失张力发作可仅引起快速的低头或点头动作,如果时间较长则引起患者倒地。因可导致头部直接接触地而异常危险。EEG 表现为短暂的、广泛性棘慢波综合,随之出现与肌张力丧失相关的弥漫性慢波,与单纯强直发作类似,失张力发作常见于相关癫痫综合征中。

### 肌阵挛发作

肌阵挛是突发的短暂性肌肉收缩,可为身体一部分或全身性。常见的正常的生理性肌阵挛可见于入睡时。病理性肌阵挛常见于代谢性疾病、中枢神经系统变性病或缺氧性脑损伤(参见第28章)。尽管不能精确区别不同类型肌阵挛,肌阵挛如是由皮层功能障碍(而非皮质下或脊髓)引起则认为是真正的癫痫发作。EEG 表现为与肌阵挛同步的双侧同步的棘慢波,但有时可被动作伪差干扰。肌阵挛发作常常与其他形式的全面性癫痫发作共存,是青少年肌阵挛癫痫的主要特征(见后文)。

### 目前不能分类的癫痫发作

有些发作类型不能分为局灶性或全面性,可归为“不能分类的”,直到出现其他可用来正确分类的证据。癫痫性痉挛即为这一类型,表现为短暂的持续性近端肌肉为主的伸性或屈曲收缩,包括躯干肌。EEG 通常为高度失律:背景杂乱,弥漫性、高幅慢波伴有不规则的多灶棘波或尖波。在临床痉挛发作期,EEG 背景明显抑制(电压压低反应)。EMG 表现为菱形模式,可与强直、肌阵挛不同。癫痫性痉挛主要出现在婴儿,常为中枢神经系统发育迟滞的结果。

## 癫痫综合征

癫痫综合征是一组疾病,癫痫是其主要特征,通过临床、EEG、影像学及遗传学等表现提示具有某种共同的发病机制。下文中列举了3种重要的癫痫综合征,其他具有已知遗传基础的癫痫综合征见表26-2。

### 青少年肌阵挛癫痫

青少年肌阵挛癫痫(JME)为全面性癫痫,病因不明,发病时间为青少年早期,其特点为肌阵挛性抖动,可以为单次也可连续数次。肌阵挛发作在清晨醒来后多发,睡眠剥夺可诱发。意识常保留,除非肌阵挛发作特别严重。许多患者还可有全面性强直-

阵挛发作,1/3 的患者具有失神发作。该病完全缓解少见,但对恰当的药物治疗反应好。常有阳性家族史,但遗传连锁分析提示为多基因致病。

表 26-2 癫痫综合征相关的基因举例<sup>a</sup>

基因(位点)	基因功能	临床症状	评价
CHRNA <sub>4</sub> (20q13.2)	烟碱型乙酰胆碱亚单位;突变导致 Ca <sup>2+</sup> 流改变;进而减少突触前膜 GABA 的释放	常染色体显性夜发性额叶癫痫 (ADNFLE); 儿童期发病 childhood onset; 简短的、夜间发作癫痫,运动症状突出而常误诊为睡眠障碍	少见,最早在一澳大利亚家族中证实,其他家族则在 CHRNA <sub>2</sub> 或 CHRNA <sub>1</sub> , 但有些患者突变位于其他位点
KCNQ <sub>2</sub> (20q13.3)	Voltage-gated 电压门钾通道亚单位;突变位于孔区,引起钾电流减少 20%~40%,从而导致复极化异常	Be 良性家族性新生儿惊厥 (BFNC); 常染色体显性遗传; 生后第 1 周发病,否则为正常;通常数周至数月后缓解;10%~15% 的长期患癫痫	少见;其他家族发现突变为位点为 KCNQ <sub>3</sub> ; KCNQ <sub>1</sub> 的同源基因,突变可导致长 QT 综合征和心脏-听觉综合征
SCN <sub>1</sub> B (19q12.1)	电压门 Na <sup>+</sup> 通道 β-亚单位;突变可破坏二硫键桥,从而影响细胞外结构域的结构;β-亚单位突变导致 Na <sup>+</sup> 通道活化变慢	伴有热惊厥附加症的全面性癫痫 (GEFS+); 常染色体显性遗传; 在 1 岁的中期出现热性癫痫发作,可持续至 6 岁以后,然后出现各种不同类型的的不伴有发热的癫痫发作	发病率不明; GEFS+ 在其他家族可发现为其他突变位点 (SCN <sub>1</sub> A and SCN <sub>2</sub> A) and GABA-A 受体亚单位 (GABRG <sub>2</sub> 和 GABRA <sub>1</sub> ); 在同一家族中具有显著的表型异质性。有的仅有热性癫痫发作
LGI <sub>1</sub> (10q24)	富亮氨酸胶质瘤失活 1 基因; 以往研究提示为胶质瘤进展相关基因,现在同源分析提示可能参与神经系统的发育	常染色体显性部分性癫痫伴听觉特征 (ADPEAF); 一种特发性外侧颞叶癫痫伴听觉症状或失语作为主要的简单部分性发作表现; 发病年龄通常为 10~25 岁	50% 的含有 2 个或以上家族成员的,具有特发性部位相关的癫痫伴有听觉症状的患者家族中可出现该基因突变,故提示至少还有 1 个基因与该病相关。LGI <sub>1</sub> 是唯一证实的颞叶癫痫相关基因
CSTB (21q22.3)	半胱氨酸蛋白酶抑制药 (Cystatin B), 一种非 caspase 的蛋白酶抑制药; 正常蛋白可能通过直接或间接抑制 caspase 而阻止神经元凋亡或控制蛋白水解	进行性肌阵挛癫痫 (PME) (unverricht-Lundborg disease); 常染色体隐性遗传; 6~15 岁发病,肌阵挛癫痫,共济失调进行性认知功能障碍; 脑内可见神经变形	很少见但在芬兰和地中海西部相对常见 (>1 左 20 000); 尽管 cystatin B 的无效突变在小鼠中可出现相同综合征,但 cystatin B 在人类疾病中的确切作用不详



续表

基因(位点)	基因功能	临床症状	评价
EPM2A (6q24)	Laforin,一种酪氨酸磷酸化酶(PTP);参与糖原代谢并可能具有抗凋亡活性	进行性肌阵挛癫痫(Lafora病);常染色体隐性遗传;6~19岁发病10年内死亡;脑变性多个脏器内多糖原细胞内包涵体有关	欧洲南部、中东、北非和印度的部分地区中最常见的PME类型;具有遗传异质性;尚不清楚癫痫的表型是脑变性的结果还是由于laforin表达异常的直接结果
Doublecortin(Xq21-24)	双皮质素(doublecortin),主要在额叶表达;直接调节微管的聚合及构建	男性中为典型的无脑回畸形伴严重的精神发育迟滞和癫痫;女性中为皮质下灰质异位带伴多发的轻微异常改变(可能为随机的X失活);X连锁显性遗传	相对少见,发病率不明,影像技术的进步使报道增加;迁移异常与癫痫表型的关系不明

\* 表中前4个综合征(ADNFLE, BFNC, GEFS+, and ADPEAF)是具有明确的基因突变的特发性癫痫的例子,后3个为无数种孟德尔遗传疾病中癫痫为部分表现的例子

## Lennox-Gastaut 综合征

Lennox-Gastaut 综合征为儿童期起病,具有以下三联征:①多种癫痫发作类型(通常包括全面性强直-阵挛发作、失张力发作、不典型失神发作);②EEG为慢的棘慢波综合(<3Hz)及其他异常;③通常(并非必须)伴有认知功能障碍。Lennox-Gastaut 综合征与中枢神经系统疾病相关,或为各种原因所致功能障碍,包括发育异常、新生儿期低氧/缺血、肿瘤、感染或其他后天性损伤。该综合征多种病因的特点提示该综合征并非不同神经损伤的特异性反应。由于其潜在的中枢神经系统疾病及严重、难以控制的癫痫导致的生理及心理异常,该病预后不良。

## 内侧颞叶癫痫综合征

内侧颞叶癫痫综合征(MTLE)是最常见的具有认知障碍特征的局灶性癫痫,并是典型的具有特定临床、电生理及病理特征的癫痫综合征之一(表26-3)。高分辨MRI检查可见海马硬化,这对于许多MTLE患者的病理生理很重要(图26-1)。这一综合征的识别诊断至关重要,因为该病常为药物难治性癫痫,而对手术治疗反应良好。在MTLE实验模型的研究揭示了MTLE的基本机制,见后文讨论。

表 26-3 内侧颞叶癫痫综合征的特征

病史	热惊厥病史 早发性癫痫的家族史 全面性发作少见 癫痫发作可以缓解后再次出现 癫痫发作常为难治性
临床观察	先兆常见 动作停止/目光呆滞 复杂的自动症 单侧姿势性动作 发作后定向障碍 记忆力丧失 失语(病灶为优势半球时)
实验室检查	EEG为单侧或双侧前颞棘波 发作间期PET为低代谢 发作间期SPECT为低灌注 异戊巴比妥(Wada)试验中记忆缺失
MRI发现	海马体积变小并在T <sub>2</sub> 上呈高信号 颞叶变小 侧脑室颞角变大
病理发现	大部分病例出现海马特异细胞群的高度选择性丧失

EEG. 脑电图;PET. 正电子发射计算机断层扫描;SPECT. 单光子发射计算机断层成像

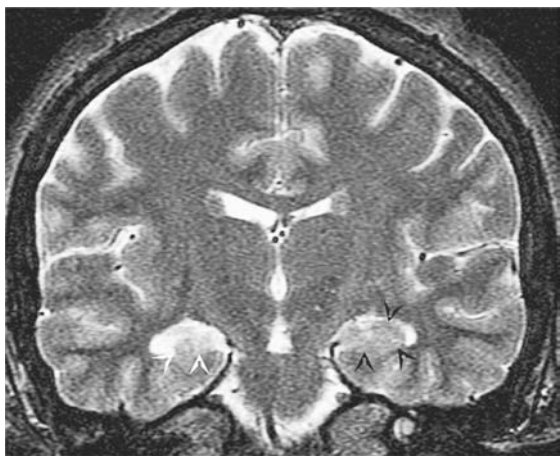


图 26-1 内侧颞叶癫痫(EEG 提示为右颞叶病灶)

经海马体的冠状位高分辨 T<sub>2</sub> 快速自旋回波检测提示右侧海马高信号(白色箭头所指,与左侧黑色箭头比较),符合颞叶癫痫

## 癫痫及癫痫发作的病因

癫痫发作是正常的中枢神经系统内的兴奋与抑制间平衡的偏移结果。鉴于多种结构控制神经元兴奋性,存在多种不同途径可打乱正常的平衡也就不足为怪了,所以癫痫及癫痫发作具有多种病因。三位临床观察者强调了致病因素的变化如何在既定患者中的特定条件下可导致癫痫或痫性发作。①正常脑在适当条件下具有痫性发作的能力,在不同人中,其发作的敏感性及阈值不同。如发热可在正常的、并不形成任何神经系统异常的儿童中诱发病性发作,但热性发作仅在少数儿童中出现,这提示存在多种内在因素影响痫性发作的阈值。有些因素是明确的遗传性因素,研究提示癫痫家族史可影响家族中正常个体的癫痫可能。发育是否正常也具有重要作用,因为脑在不同成熟阶段具有不同痫性发作的阈值。②有多种情况可导致慢性癫痫。最好的例子就是严重的脑穿刺伤,45%的患者会有癫痫。严重脑创伤具有高致病率提示脑损伤导致了中枢神经系统长时间的病理变化,这种病理变化把正常神经网络改变为高兴奋性的网络(这一过程被称为致病性),并导致这种特异变化导致癫痫发作的阈值降低,成为癫痫发作的因素。其他与癫痫相关的情况有:卒中、感染及中枢神经系统发育异常。与癫痫相关的基因异常可触发一系列癫痫致病因子。③癫痫发作是发作性事件。癫痫患者的发作是间歇性的,依赖于其不同病因,有些

患者在发作间期的数月或数年中是完全正常的。这提示有重要的促进因素或加重因素诱发了癫痫患者的发作。同样,加重因素也可诱发非癫痫患者的痫性发作。这些加重因素包括内因如心理或生理压力、睡眠剥夺或和月经周期相关的激素变化,也包括外因如毒物或某种药物的接触。

这些观察结果强调了一个概念:痫性发作和癫痫的许多病因来源于内部因素、致病因素及促发因素间的相互作用。癫痫患者管理中需要仔细考虑每一种因素的作用。如对于具有易感因素的(如癫痫家族史)热惊厥患者,更需要进行密切的随访及详尽的检查。明确癫痫病因有利于判断痫性发作再次出现的可能性及治疗时间的长短。最后,避免或减轻促发因素是较抗癫痫药更有效、安全的方法。

## 年龄相关的病因

事实上,根据年龄来判断病因是一种有效的方法,因为年龄是决定癫痫或痫性发作的发病率及可能病因的重要因素之一(表 26-4)。

1. 新生儿及婴儿早期 可能的病因,包括缺血-缺氧性脑病、创伤、中枢神经系统感染、先天性中枢神经系统异常及代谢疾病。母亲应用神经毒性药物的,如可卡因、海洛因、乙醇等,婴儿在产后前几周易出现撤药性痫性发作。低血糖、低血钙,可以是围新生儿期继发性并发症,也可在产后早期引发病性发作。先天性代谢异常导致的癫痫发作一般在规律喂养开始后出现,通常为出生后 2~3 天。吡多醛(维生素 B<sub>6</sub>)缺乏,是新生儿癫痫的重要病因之一,替代治疗有效。这一时期也可有特异性或遗传性良性新生儿惊厥。

2. 婴儿晚期和儿童早期 最常见的痫性发作的病因为热性发作,热性发作是指与发热相关的痫性发作,但无中枢神经系统感染的证据及其他肯定的病因。患病率为 3%~5%,亚洲可能稍高。患者常有热惊厥或癫痫病家族史。通常 3 个月至 5 岁发病,高峰为 18~24 个月。典型表现为患儿具有发热性疾病如中耳炎、呼吸道感染、胃肠炎等,出现全面性、强直-阵挛发作。痫性发作多在发热上升期出现(如患病第 1 天)而非高峰期。间断热惊厥是一次孤立事件,抽搐肢体双侧对称。复杂热惊厥的特点为反复的发作,时间 >15 分钟或具有局灶性表现。约 1/3 热惊厥患者出现复发,但 <10% 的患者出现 3 次或以上发作。重复出现的热惊厥多出现在 1 岁以内。简单热惊厥并不增加患癫痫的风险,复杂热惊

表 26-4 癫痫的病因

年龄	病因
新生儿 (<1 个月)	围生期缺氧和缺血 颅内出血和创伤 急性中枢神经系统感染 代谢病(低血糖、低钙、低镁、维生素 B <sub>6</sub> 缺乏) 撤药反应 发育性疾病 遗传性疾病
婴儿与儿童 (>1 月和 <12 岁)	热性癫痫发作 遗传疾病(代谢性、变性病、原发性癫痫综合征) 中枢神经系统感染 发育性疾病 创伤 特发性
青春期(12~18 岁)	创伤 遗传性疾病 感染 脑肿瘤 毒品 特发性
成年早期(18~35 岁)	创伤 酒精戒断 毒品 脑瘤 特发性
成年后期(>35 岁)	脑血管病 肿瘤 酒精戒断 代谢疾病(尿毒肝衰竭、电解质异常、低血糖、高血糖) Alzheimer 病及其他变性病 特发性

厥则具有 2%~5% 的风险;其他危险因素包括业已存在的神经功能障碍和非发热性惊厥家族史。

### 3. 儿童期 突出特点是出现许多明确定义的

癫痫综合征。有些儿童形成特发性全面性强直-阵挛发作而不具有其他特异性综合征的特征。颞叶癫痫通常在儿童期出现,常与颞叶硬化(颞叶内侧综合征的一部分)或皮质发育异常等局灶性异常有关。其他局灶性癫痫,包括发展为全面性发作的,可能是发育性疾病、获得性损失的相对晚期的表现,如头外伤、中枢神经系统感染(特别是病毒性脑炎)或少见的中枢神经系统肿瘤。

4. 青春期及成年早期 是一转变时期,特异性或遗传性癫痫综合征逐渐减少如 JME、青少年失神,继发于获得性神经系统损伤的癫痫逐渐增多。这一时期出现癫痫的病因可能为头外伤、中枢神经系统感染(包括寄生虫感染,如囊虫病)、脑肿瘤、先天性中枢神经系统异常、药物滥用或酒精戒断。

头外伤是青少年及成人癫痫的常见病因。头外伤的机制有多种,其癫痫的形成与外伤严重程度相关。开放性头外伤、内陷性颅骨骨折、颅内出血、创伤后长时间昏迷或遗忘有 40%~50% 可能出现癫痫;而闭合性脑损伤和脑挫裂伤有 5%~25% 可能出现癫痫。尽管癫痫复发可出现在外伤后 10 年以上,但通常在伤后 1 年内出现。在对照研究中发现,轻微脑外伤,定义为遗忘或意识丧失 <30 分钟的脑震荡,有轻度增加癫痫发作风险。但癫痫病学专家均知道,轻微脑外伤后在外伤后数小时或数天内出现局灶性癫痫的患者易出现相同类型的慢性癫痫,这可能是轻微脑外伤后出现慢性癫痫的少见病例。

5. 老年人 癫痫的病因包括脑血管病、创伤(包括硬膜下血肿)、中枢神经系统肿瘤、变性病。65 岁以上人群新发癫痫的患者,约 50% 的病因为脑血管病。急性癫痫发作(即卒中的同时出现的癫痫发作)在栓塞性卒中中比出血性或血栓形成性卒中更常见。典型的慢性癫痫发作在卒中后数月或数年出现,可见于所有卒中类型中。

代谢异常,如电解质紊乱、低血糖或高血糖、肾衰竭和肝衰竭,可在任何年龄导致癫痫发作。同样地,内分泌疾病、血液疾病、血管病变、其他系统性疾病等也引起的癫痫发作可以涵盖多个年龄段。许多药物或毒品均可加重癫痫发作(表 26-5)。

表 26-5 药物及其他可引起癫痫发作的物质

烷化剂(如白消安、苯丁酸氮芥)	精神类药物
抗疟药(氯喹、甲氟喹)	抗抑郁药
抗生素/抗病毒药	抗精神药物
β-内酰胺及相关制剂	锂剂
喹诺酮类	放射造影剂
阿昔洛韦	茶碱
异烟肼	镇静催眠药的撤药
更昔洛韦	乙醇
麻醉药和镇痛药	苯巴比妥类(短效)
哌替啶	苯二氮唑类(短效)
曲马朵	药物滥用
局部麻醉药	安非他明
膳食补品	可卡因
麻黄	苯环己哌啶
银杏	盐酸哌甲酯
免疫调节药	氟马西尼 <sup>a</sup>
环孢素	
OKT <sub>3</sub> (T 细胞单克隆抗体)	
他克莫司	
干扰素	

<sup>a</sup>. 在苯二氮唑依赖的患者中

## 基础机制

### 癫痫发作的起始与扩散机制

局灶性癫痫可以由不连续的局部皮质起源,然后扩散到邻近区域,即有癫痫发作起始相和发作传导相。起始相的特点是一群神经元同时发生 2 种事件:①动作电位的高频暴发;②高度同步化。动作电位的暴发是由于神经元细胞外钙离子内流,导致相对持续时间较长的细胞膜去极化引起。 $Ca^{2+}$  内流引起电压依赖的通道开放、 $Na^+$  内流,不断产生动作电位。随后依据细胞类型不同而出现 GABA 受体或  $K^+$  通道介导的超极化后电位。足量多的神经元出现同步化暴发即导致脑电图出现所谓的棘波放电。

正常情况下,暴发活动的扩散可以通过正常的超极化和周边的抑制性神经元的抑制活动而终止。如果具有足够的电活动,即可通过突触或非突触机制募集周边神经元。足够量的神经元募集可导致痫性电活动通过局灶皮质连接扩散至邻近皮质,或通过长连合纤维如胼胝体扩散至远处区域。神经元募集机制包括:①细胞外  $K^+$  浓度增加,减弱细胞超极

化并使邻近神经元除极;②突触前终端  $Ca^{2+}$  离子聚集,神经递质释放增加;③NMDA 亚单位的激活导致  $Ca^{2+}$  内流和神经元的活化;④组织渗透压与神经元水肿变化相关的癫痫性相互作用。

神经元兴奋性受多种因素控制,所以神经元暴发发电活动的易感性与多种机制有关。神经元内在的机制:离子通道通透性的改变,膜受体的反应性,细胞质缓冲系统,第二信使系统,决定蛋白表达的基因转录、翻译及翻译后修饰等。外源性机制包括:突触神经递质的变化,细胞外离子及其他分子对受体的调节,突触或非突触传入的时间或空间变化等。星形细胞或少突胶质细胞等非神经细胞在上述机制中也具有重要作用。

特定的已知的癫痫的病因可通过这些机制解释。如偶然进食软骨藻酸,脑兴奋神经递质谷氨酸类似物,可通过直接激活中枢神经系统兴奋性氨基酸受体而引起癫痫发作。青霉素可以降低人类癫痫发作的阈值,可用以实验模型,其机制为在受体水平拮抗 GABA 的抑制作用。其他癫痫促发因素如睡眠剥夺、发热、酒精戒断、低血氧、感染等的致病机制尚不清楚,但可能与神经兴奋性紊乱有关。同样,决定一个人癫痫易感阈值的内源性因素也可能与这些机制有关。

大部分全面性癫痫(包括强直-阵挛、肌阵挛及失张力)的起始及扩散机制的了解还很有限,这反映了在系统水平对脑区联系认识的局限性。而失神发作的机制认识较清楚,这种全面性棘慢波综合放电与正常状态下睡眠中丘脑-皮质环路产生的振荡节律有关。这种振荡节律的产生与丘脑内 GABA<sub>B</sub> 受体、T 型  $Ca^{2+}$  通道、 $K^+$  通道等相互作用有关。药物研究提示,调节这些受体和通道可诱发失神发作,遗传研究也发现失神癫痫可能与这些系统的突变有关。

### 癫痫发生的机制

癫痫的发生是指正常神经网络转变为慢性高兴奋性异常网络的过程。初始中枢神经系统损伤后,如创伤、卒中或感染等,出现第一次癫痫发作常有数月或数年的滞后期。这些损伤似乎可以启动一种程序,从而逐渐降低受累区域的癫痫发作阈值,直至出现自发性癫痫发作。在许多遗传性或特异性癫痫中,癫痫发生可能由发育调节相关的系统决定。

颞叶癫痫患者的海马病理研究证实,某些癫痫的发生与神经网络的结构性改变有关。如许多

颞叶内侧癫痫的患者具有选择性神经元丧失,这些细胞在齿状回内具有抑制兴奋性神经元的作用。另有研究证实,作为对神经元丧失的反应,残存的神经元出现重构或“出芽”,从而影响神经网络的兴奋性。这种改变可以在长期电癫痫模型或脑外伤模型中观察到。所以,初始脑神经损伤(如创伤)可能导致非常局限的脑区的结构变化,从而导致局灶性高兴奋性。随时间延长局灶性高兴奋性进一步导致结构变化直至形成临床癫痫发作。类似模型已经提供有力证据证明神经网络中神经元的长期内在的生化改变,如谷氨酸、GABA 受体功能等。近期研究表明,炎症级联反应可能是这些改变过程中的重要因素。

### 癫痫的遗传病因

近期癫痫研究中的重要进展是证实遗传突变与多种癫痫综合征相关(表 26-2)。尽管这些已证实的突变是少见癫痫类型的病因,但这些发现引起了极其重要概念的进展。如许多遗传性、特发性癫痫(即“纯粹”的癫痫,脑的结构及功能正常)是由于突变影响离子通道功能。因此这类综合征属于一大组可导致发作性疾病的离子通道病的一部分,如心律失常、阵发性共济失调、周期性无力、家族性偏瘫型偏头痛。相反,症状性癫痫(即其他神经系统异常如认知障碍,与癫痫发作共存的疾病)中发现的基因突变证实与影响中枢神经系统发育或神经元稳态相关的通路有关。当前的挑战是明确更多的常见的特发性癫痫的致病基因。近期研究提示,离子通道突变和染色体微缺失(microdeletions)可能是这类疾病的部分病因。

### 抗癫痫药的作用机制

抗癫痫药的作用主要是阻止癫痫发作的起始及扩散,通过调节离子通道和神经递质的活性或多数情况下是具有多种机制参与其中而实现。这包括:抑制  $\text{Na}^+$  通道依赖的动作电位(如苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯、唑尼沙胺、拉科酰胺、卢非酰胺)、抑制电压门  $\text{Ca}^{2+}$  通道(苯妥英钠、加巴喷丁、普瑞巴林)、降低谷氨酸活性(拉莫三嗪、托吡酯、非氨脂)、GABA 受体功能改变(苯二氮草类和苯巴比妥)、增加 GABA 浓度(丙戊酸、加巴喷丁、噻加宾)及调节突触囊泡释放(左乙拉西坦)等。对于失神发作特别有效的两种药物,乙琥胺和丙戊酸,可能通过抑制丘脑神经元的 T 型- $\text{Ca}^{2+}$  通道而发挥作用。

抗癫痫药物种类较多,可以减弱癫痫发作活性,但与此相反,目前尚无药物可抑制脑损伤后癫痫灶的形成。这类“抗癫痫形成”药物的最终发展可为预防中枢神经损伤后癫痫的出现提供重要手段(如脑外伤、卒中、中枢神经系统感染等)。

### 走近患者 癫痫发作

当患者出现癫痫发作后,首先要观察生命体征,给予呼吸和循环支持,处理再次出现的癫痫发作(如果再次出现)(见“癫痫及癫痫发作的治疗”)。必须识别有致命可能的病情如中枢神经系统感染、代谢异常、中毒等。

如患者并无需要治疗的疾病,则主要关注患者是否有以往癫痫发作病史(图 26-2)。如果是首次发作则重点关注以下几点:①明确本次发作是癫痫发作还是其他发作性事件;②通过明确癫痫发作的危险因素及易患因素来明确癫痫发作的病因;③决定癫痫发作是否需要抗癫痫治疗及原发病是否需要治疗。

对于既往有癫痫发作或癫痫病史的患者,则直接转向:①明确患者的危险因素及易患因素;②并确定患者已有的治疗是否充分。

### 病史与查体

第一步是确定发作性事件是否为癫痫发作。深入的病史询问非常重要,因为有些癫痫发作的诊断仅依靠临床背景资料,而查体及实验室检查可以完全正常。病史询问重点关注发作前、发作中及发作后的症状,以与其他发作性事件相鉴别(见癫痫的鉴别)。癫痫发作多为院外出现,而此时患者对于发作期及发作后即可的情况可能不清楚,所以应该详细询问目击者。

另外,病史还应关注发作的危险因素及易发因素。易发因素包括热惊厥病史、早先的先兆或轻微发作而未能识别为癫痫发作、癫痫家族史等。癫痫形成因素包括先期的头创伤、卒中、中枢神经系统肿瘤及感染等。对儿童患者生长发育标志的评估有助于发现中枢神经系统潜在疾病。需要明确的加重因素包括睡眠剥夺、系统性疾病、电解质或代谢紊乱、急性感染、降低癫痫发作阈值的药物、乙醇或诱发药物等。

一般体格检查要注意寻找感染或系统性疾病的

体征。皮肤的详细检查有助于发现神经皮肤综合征疾病如结节性硬化、神经纤维瘤或肝肾疾病。脏器增大提示为代谢性沉积疾病。肢体不对称提示早年发育期出现的脑损伤。应仔细寻找脑损伤及饮酒或应用致幻药物的证据。心脏和颈动脉的听诊异常提示存在脑血管疾病的风险。

所有患者都应该进行细致的神经系统查体,特别注意脑性偏瘫的证据(第1章)。详细的评估精神状态(包括记忆、语言及总结思维)可发现前额及颞叶病变,视野检查可以发现视觉传导通路或枕叶病变。轻瘫试验、腱反射、共济检查可提示运动皮质异常,感觉检查可提示顶叶皮质异常。

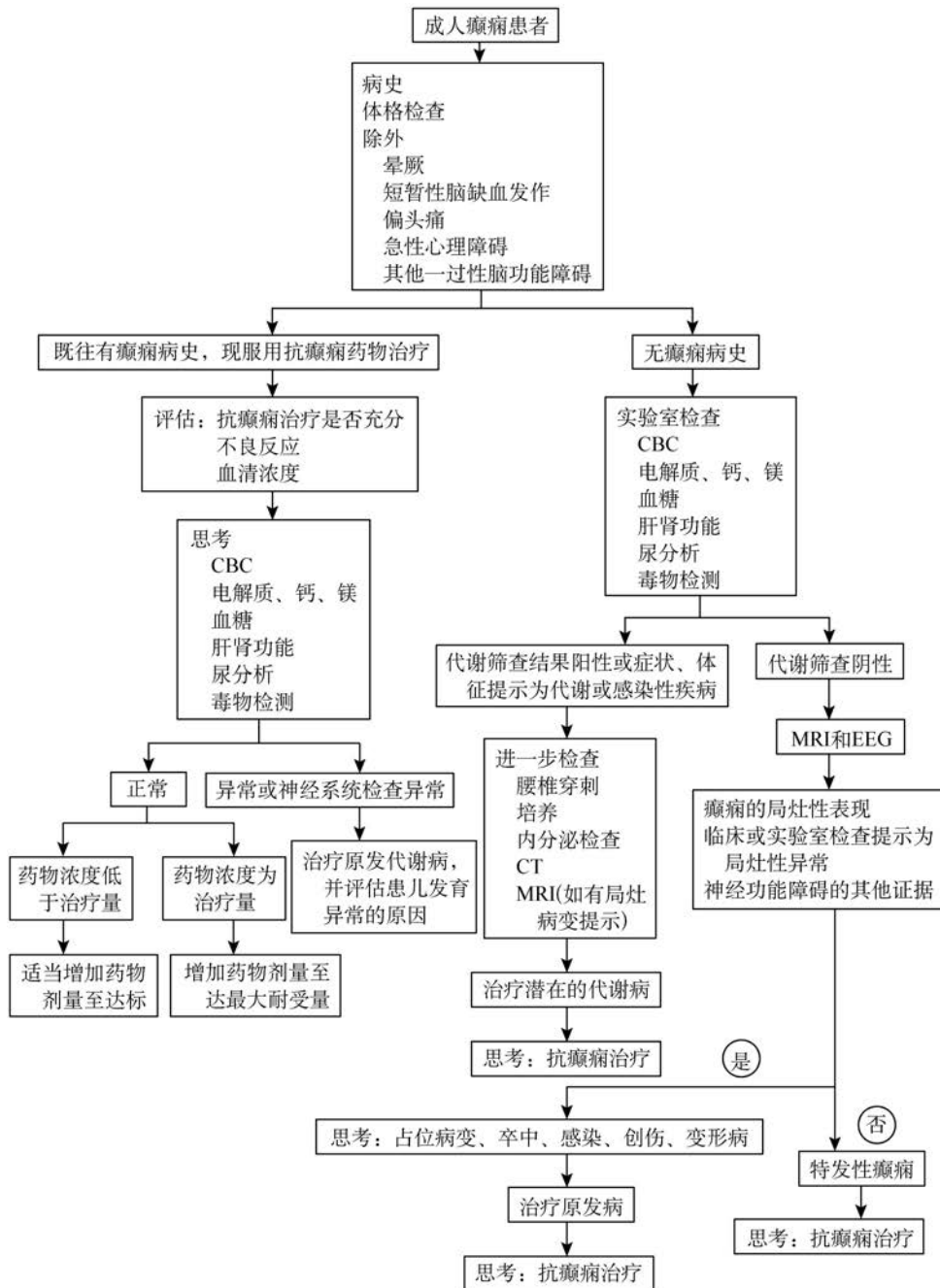


图 26-2 成人癫痫患者的评估(CBC 全血计数)

## 实验室检查

常规验血检查可发现多种常见的致癫痫的异常,如电解质代谢、血糖、钙、镁、肝及肾疾病。在危险人群中应该进行血尿毒物筛查,特别是无明显诱因时。当疑似颅内感染时应行腰椎穿刺检查,HIV 患者应常规检查腰穿,即便无明显当感染证据和体征时。

## 电生理检查

所有疑诊癫痫的患者应尽早进行 EEG 检查,检查细节见第 5 章。

疑似癫痫的患者出现临床发作的同时监测到癫痫电发作(如异常的反复出现的节律性活动,具有明确的开始及终止)时,癫痫的诊断即可明确,但因局灶性癫痫可能起源于 EEG 检测不到的皮质,故无癫痫性电活动时不能排除癫痫诊断。全面性强直-阵挛发作时 EEG 总能检测到异常。由于癫痫发作是发作性、不可预料的,不可能都检测到发作期 EEG。住院患者进行长程视频 EEG 或急救患者进行 24 小时以上的便携式 EEG 更易于监测到临床发作时 EEG 的变化。对于诊断欠明确或治疗困难的癫痫患者,视频 EEG 现在已经成为常规检查方法。

发作间期脑电图的某些异常对支持癫痫的诊断有帮助,如包括尖波和棘波的癫痫样放电活动。癫痫样电活动的存在并非癫痫患者所特有,但是在癫痫患者中出现的概率明显高于正常人群。然而在已确诊的癫痫患者中,60%的常规发作间期脑电图正常。因此在很多病例不能完全依靠脑电图确立癫痫的诊断。

脑电图也被用作癫痫发作的分类及抗癫痫药物的选择。如全面性棘慢波见于典型失神癫痫及其他全面性癫痫综合征。发作间期局灶性癫痫样放电支持局灶性癫痫如颞叶癫痫、额叶癫痫,取决于放电的部位。

常规头皮脑电图亦被用作评定癫痫的预后。一般而言,正常的脑电图预示着较好的预后,而异常的脑电图背景或多量的癫痫样放电活动暗示较差的预后。但是脑电图在预测具有癫痫发作倾向的患者,如头外伤和脑肿瘤最终发展为癫痫的可能性方面被证明是无用的。因为在该种条件下无论是否出现癫痫发作,脑电图出现癫痫样电活动很普遍。

脑磁图(MEG)提供了另外一种无创性观察皮质电活动的方法。它测量了由大脑电活动所产生的小的磁场活动。MEG 上所见到癫痫样电活动可

以进行分析,其在大脑的起源区域可以通过各种数学方法进行评估。这些起源的评估可以绘图于大脑结构影像学如 MRI,产生磁源影像(MSI),MSI 可以用于定位潜在的发作起源。

## 脑影像学

几乎所有的新发癫痫发作的患者都应该进行脑影像学检查以确定是否有造成癫痫发作的结构异常。这一原则仅有的可能的特例是具有明确病史和体检的儿童提示发作是良性的全面性发作,如失神性癫痫。MRI 在诊断与癫痫相关的脑损害方面较 CT 更具优势。在某些病例中 MRI 可以识别如肿瘤、血管畸形及其他一些需要立即治疗的病理状况。MRI 新技术的应用,如 3T 扫描、多通道头部线圈、眼毫米分辨率的三维结构成像和新的脉冲序列如液体衰减反转恢复(FLAIR),增加了诊断皮层结构异常的敏感性,如海马萎缩相关的内侧海马硬化及皮质神经元移行异常,这些患者的结构异常可能不需要马上治疗,但它们提供了对患者癫痫发作的病因解释并提示需要抗癫痫治疗或者可能手术切除。

对于怀疑颅内感染或者占位性病变的患者,如果不能立即进行 MRI 检查应该进行 CT 扫描。另外,在最初评估的几天内进行 MRI 检查是合适的。功能影像学,如 PET 和 SPECT 检查亦用于药物难治性癫痫患者(后面章节讨论)。

## 痫性发作的鉴别诊断

与癫痫发作类似的疾病,见表 26-6。多数情况下通过详细的病史及相关的实验室检查可以区分癫痫发作性疾病与其他疾病。有时需要视频脑电图、睡眠监测、倾斜试验、心脏电生理学等检查以明确诊断。下面介绍几个最常见的非癫痫发作综合征。

表 26-6 癫痫发作的鉴别诊断

晕厥	短暂性脑缺血发作(TIA)
血管神经性晕厥	基底动脉 TIA
心律失常	睡眠障碍
瓣膜性心脏病	发作性睡病/猝倒
心力衰竭	良性睡眠期肌阵挛
直立性低血压	运动障碍
心理疾病	痉挛
心因性疾病	非癫痫性肌阵挛
过度换气综合征	发作性舞蹈手足徐动症
惊恐发作	儿童需特需考虑的疾病

续表

代谢障碍	屏气发作
酒精戒断	伴复发性腹痛和周期性呕吐的
震颤性谵妄	偏头痛
低血糖	良性发作性眩晕
低氧血症	呼吸暂停
刺激神经药物(如致幻药)	夜惊
	梦游
偏头痛	
意识模糊偏头痛	
基底型偏头痛	

### 晕厥(参见第 10 章)

最常见到的诊断困境是全面性发作与晕厥

的鉴别诊断。病人及旁观者的观察有助于鉴别诊断,列于表 26-7。癫痫发作的特征包括存在先兆、发绀、意识丧失、运动症状>15 秒、发作后方向障碍、肌肉疼痛和睡意。相反,晕厥发作通常由急性疼痛、焦虑或者由坐位卧位突然起来时诱发。晕厥的患者经常可以描述由意识清楚到意识丧失时的感觉,如疲劳、出汗、恶心和视野变小,意识丧失时间相对短暂。头痛和失禁通常提示癫痫发作但亦可偶见于晕厥。短暂的(1~10 秒)抽搐活动常见于晕厥发作的起始时段,特别是患者晕厥后仍处于直立的姿势(如在牙科椅上),因此有持续大脑灌注的减低。罕见的情况是晕厥可以诱发强直-阵挛发作。这种病例评估需要着重于晕厥的原因及患者再次出现发作的可能性。

表 26-7 癫痫全面强直阵挛发作与晕厥的鉴别点

特征	癫痫发作	晕 厥
直接诱发因素	通常无	情绪压力, Valsalva 试验, 直立性低血压、心脏病因
先驱症状	无或先兆(如 odd odor)	疲劳、出汗、恶心和视野缩小
起始姿势	多变	通常直立位
意识丧失过渡期	通常即刻	数秒渐进 <sup>a</sup>
意识丧失期	数分钟	数秒
强直-阵挛运动期	30~60 秒	不超过 15 秒
面部表现	发绀, 口唇泡沫	苍白
发作后方向障碍和睡意	数分钟到数小时	<5 分钟
发作后肌肉疼痛	经常	有时
舌头刺痛	有时	罕有
失禁	有时	有时
头痛	有时	罕有

<sup>a</sup>. 伴特定心律失常时可能突发

### 心因性发作

心因性发作(psychogenic seizures)是与癫痫发作类似的非癫痫性发作。它们经常是心理压力下的转换反应的一部分。某些行为如头晃来晃去、肢体大幅度的挥舞动作、非意识丧失状态下的四肢震颤及骨盆的扭动都可能是与心因性相关而非癫痫发作。心因性发作通常较癫痫发作的持续时间长,可达数分钟到数小时。但是,有时仅靠临床症状鉴别诊断是困难的,有很多有经验的癫痫病学家误诊的病例。这特别体现在与伴发认知障碍的部分性发作

类似的心因性发作,因为局灶性发作的行为表现(特别是额叶起源)可以非常特别,而两者的常规头皮脑电图都可以正常。视频脑电图监测在病史特点不足以诊断时非常有价值。全面强直-阵挛发作发作期及发作后脑电图有明显的异常。对于可疑颞叶起源的局灶性癫痫可能需要附加除标准电极之外的电极(如蝶骨电极)以确定发作起源。测定血清催乳素水平有助于鉴别器质性及心因性发作,因为大部分全面性发作和部分局灶性发作会伴发血清泌乳素水平的升高(在发作后 30 分钟内)而心因性发作则不会。心因性发作并不排除合并的癫痫诊断,因为这两者经常合并存在。



## 治疗 癫痫及癫痫发作

对于癫痫性疾病的治疗通常是多种形式的,包括治疗引起或促使发作的潜在状况,避免诱发因素,通过抗癫痫药物或者手术治疗的手段控制癫痫再发及处理一系列的心理和社会问题。治疗计划必须个体化,考虑不同的癫痫发作类型和病因及抗癫痫药物的疗效和毒性。有经验的神病学专科医生在诊治癫痫患者时应该设计并督察治疗方案的执行情况。而且,难治性癫痫或者需要多种抗癫痫治疗的患者应该保持神病学专科医生定期的随访。

**治疗潜在状况** 如果发作的基础病因是代谢障碍如血清电解质或者葡萄糖异常,治疗目标在于逆转代谢问题及预防再发。一般无须抗癫痫药物治疗,除非代谢问题不能立即纠正并且患者有再次发作的风险。如果发作的原因是药物(如茶碱)或者违禁药物(如可卡因),恰当的治疗是避免应用该类药物;这类情况通常不需要应用抗癫痫药物,除非在无诱因情况下再次出现癫痫发作。

由于中枢神经系统结构异常,如脑肿瘤、血管畸形或者脑脓肿造成的癫痫发作在进行病因治疗后可能不会再发。但是,尽管去除了结构的损害,仍有发作风险,即致痫灶存在于周围的组织或者由于手术、放射或其他治疗造成的神经胶质增生重新发展为致痫灶。因此很多病人被给予至少 1 年的抗癫痫治疗,如果患者发作完全控制则试图撤药。如果系药物难治性癫痫则可能从外科手术切除大脑致痫灶中获益(见后文)。

**避免诱发因素** 不幸的是,关于导致癫痫患者出现发作的确切的特定因素方面知之甚少。有些患者可以确定特别的状况降低了发作的阈值,这些情况需要避免。如因睡眠剥夺而出现癫痫发作的患者应该明确建议其保持正常的睡眠计划。很多患者注意到乙醇摄入与癫痫发作的关系,应该鼓励他们相应改变饮酒习惯。另外,有相对稀有的病例是由于非常特殊的刺激所致如视频游戏、音乐或特殊的声音(“反射性癫痫”)。如果压力与癫痫发作有关,减压手段如物理锻炼、冥想或者咨询可能有帮助。

**抗癫痫药物治疗** 对于大多数癫痫患者,抗癫痫药物治疗是主要的治疗方法。总体的治疗目标是完全控制癫痫发作并且不引起任何严重的不良反应,最好为单药治疗并且剂量易于患者依从。发作分类是设计治疗方案时重要的因素,因为一些抗

癫痫药物对与不同发作类型具有不同的作用。但是,许多抗癫痫药物的疗效类似,因此治疗的选择经常更多取决于患者的特殊需要,特别是他们对于不良反应的评定。

**何时开始抗癫痫药物治疗** 对于未知病因或者已知病因但不能去除的反复出现癫痫发作的患者均应该开始药物治疗。对于首次癫痫发作后是否开始治疗尚有争议。首次癫痫发作的患者若存在脑损害如中枢神经系统的肿瘤、感染或者外伤,并有明确证据显示该损害是癫痫发作的病因则应该开始治疗。对于无明确病因或者特发性癫痫发作,其再发的风险不确定,估计在首次发作后的前 12 个月再发风险为 31%~71%。在各种发表的关于病因学的研究中,这种差异的波动主要来自于发作类型和病因。通常公认的与癫痫复发相关的危险因素如下:①神经系统检查异常;②出现癫痫持续状态;③发作后 Todd 麻痹;④癫痫家族史;⑤脑电图异常。具有一种或多种危险因素的多数患者应该予以治疗。职业或者驾驶问题可能会影响到是否开始治疗。如对于首次特发性癫痫发作的患者,其从事驾驶员工作,更倾向于首次发作后即给予抗癫痫药物以避免癫痫再发和失去驾驶执照。

**抗癫痫药物选择** 美国抗癫痫药物详见表 26-8,常用抗癫痫药物的药理学特点详见表 26-9。世界范围内,传统抗癫痫药物如丙戊酸、卡马西平、苯巴比妥和乙琥胺广泛用于癫痫的一线治疗药物,其疗效与新型抗癫痫药物无差异,且费用更低。在过去的 10 年中,大部分新型抗癫痫药物被用作添加治疗或者备选的治疗,尽管有些药物已经被用作一线单药治疗。

除了疗效,首先影响最初药物选择的因素包括剂型的方便性(如每日 1 次相比于每日 3、4 次)和潜在的不良反应。出于这些考虑,许多新型抗癫痫药物具有无明显药物相互作用和剂型服用方便等优势。几乎所有的常用抗癫痫药物可以引起相似的剂量相关的不良反应,如镇静、共济失调和复视。成人特别是老年人长期应用某些药物可以引起骨质疏松。需要密切的随访观察以确保这些不良反应被及时识别并予以逆转。大部分传统抗癫痫药物及某些新型抗癫痫药物可以引起特异质的毒性反应,如皮疹、骨髓抑制和肝毒性。虽然罕见,在药物选择时也应该考虑到这些不良反应,患者应该被告知出现哪些症状或体征时应该警惕并及时就诊于医生。某些药物,建议在开始治疗前(确立基线值)、初始剂量治

疗后及剂量滴定过程中进行实验室检查(如全血计数和肝功能检查)。重要的是,最近研究显示,携带HLA-B\*1502等位基因的亚洲人服用卡马西平和苯妥英出现严重皮肤反应的风险高,所以种族背景和基因型是选择药物时需要考虑的因素。

**局灶性癫痫抗癫痫药物的选择** 卡马西平(或相关药物,如奥卡西平)、拉莫三嗪和苯妥英是目前被认可的局灶性癫痫包括出现全面性发作者的初始治疗药物。它们疗效非常相近,具体到每位患者药物选择的主要决定因素在于药动学和毒性反应的区别。如卡马西平的优势在于其代谢遵循一级药动学模式,而且药物剂量、血清药物水平和毒性反应之间的关系呈线性关系。卡马西平可以引起白细胞减少、再生障碍性贫血、肝毒性,因此对这些问题易感的患者禁忌使用。奥卡西平的优势在于其代谢过程中避免了引起卡马西平某些不良反应的中间代谢产物。奥卡西平的药物相互作用较卡马西平小。拉莫三嗪在药物不良反应方面的耐受性好。但是,需要特别警惕在初始治疗阶段可能出现的皮疹。如果不能及时识别或者停药,可能情况会非常严重而导致Stevens-Johnson综合征。通过缓慢滴定加量,这种风险可以降低。拉莫三嗪作为丙戊酸的添加治疗时必须逐渐加量,因为丙戊酸抑制拉莫三嗪代谢,延长其半衰期。苯妥英具有相对长的半衰期,所以相对于其他药物需要每日用药2~3次,其具有每日用药

1次或两次的优势。但是,苯妥英具有饱和药动学的特点,在标准维持剂量的基础上小量的增加剂量可以突然出现明显的不良反应,这是苯妥英急性毒性反应的主要原因之一。长期应用苯妥英与容貌方面(如多毛、面部特征粗陋化和牙龈增生)和骨代谢的不良反应相关,因此对于需要长期用药的年轻人尽量避免使用。托吡酯可以用于局灶性或全面性癫痫,与某些其他抗癫痫药物类似,托吡酯可以引起明显心理运动变慢和其他认知问题,不能用于有潜在青光眼或者肾结石风险的患者。

丙戊酸是某些部分性发作患者有效的备选药物,特别是发作泛化时。当应用丙戊酸缓释配方(德巴金)时胃肠道不良反应较少。丙戊酸也有罕见的引起可逆性骨髓抑制和肝毒性,需要进行实验室检查监测毒性。该药应避免用于已有骨髓抑制或者肝病学的患者。不可逆的致死性肝损害是一种相对少见的并发症,为特异质的反应而非剂量相关的不良反应;在<2岁的儿童中风险最高,特别是同时服用其他抗癫痫药物或者先天代谢障碍的患者。

左乙拉西坦、唑尼沙胺、噻加宾、加吧喷丁和拉科酰胺是用于伴或者不伴全面性发作的局灶性发作的其他药物。苯巴比妥和其他巴比妥盐在过去通常被用于各种癫痫的一线治疗。但是巴比妥在成人中经常引起镇静,在儿童中多动及其他精细认知改变;因此应该限制其应用,除非无其他可以替代的药物。

表 26-8 抗癫痫药物的选择

全面性强直阵挛、失神、肌阵挛、失张力	局灶	典型失神	不典型
一线			
丙戊酸	拉莫三嗪	丙戊酸	丙戊酸
拉莫三嗪	卡马西平	乙琥胺	拉莫三嗪
托吡酯	奥卡西平		托吡酯
	苯妥英		
	左乙拉西坦		
可选择药物			
唑尼沙胺	托吡酯	拉莫三嗪	氯硝西洋
苯妥英	唑尼沙胺	lvxiaoxipan	非氨酯
卡马西平	丙戊酸		
奥卡西平	噻加宾		
苯巴比妥	加吧喷丁		
扑米酮	lacosamida		
非尔氨酯	苯巴比妥		
	扑米酮		
	非氨酯		

**全面性发作的抗癫痫药物选择** 目前认为丙戊酸和拉莫三嗪是原发性全面强直阵挛发作最好的初始选择。亦可选择托吡酯、唑尼沙胺、苯妥英和卡马西平。丙戊酸对于失神、肌阵挛、失张力发作亦有很好的疗效,因此丙戊酸也用于具有多种发作类型的全面性癫痫综合征。重要的是卡马西平、奥卡西平和苯妥英可能加重某些类型的全面性发作,包括失神、肌阵挛、强直和失张力发作。乙琥胺是治疗简单失神发作特别有效的药物,但是对于强直-阵挛和局灶性发作无效。乙琥胺偶有骨髓抑制现象,因此需要定期监测血细胞计数。拉莫三嗪对于某些出现全面性发作的癫痫综合征,如 JME 和 Lennox-Gastaut 综合征具有良好的疗效。托吡酯、唑尼沙胺和非氨酯具有类似的广谱疗效。

**治疗和监测** 因为任何抗癫痫药物的治疗反应都不可预知,应该对患者进行仔细的关于治疗方法的教育。治疗的目的是预防发作和最小的不良反应;最佳治疗剂量的决定经常需要反复试验。如果基线的发作频率较低,这个过程需要几个月或者更长。大多数抗癫痫药物需要相对缓慢加量以减少不良反应,患者应该期望轻微的不良反应如轻度镇静、轻度认知功能改变或者平衡失调,这些不良反应通常在数天缓解。起始剂量通常是最低有效剂量,见表 26-9。随后的加量应该在最初剂量达到稳定状态后进行(如在 5 个或更多的半衰期后)。

监测血清抗癫痫药物浓度对于建立起始剂量计划非常有用。但是已发布的血清抗癫痫药物浓度对于决定患者个体的合理剂量仅作为参考指南。关键的决定因素在于发作频率等临床特征和不良反应,而非实验室指标。传统血清药物浓度试验测定的是全部药物(包括游离和蛋白结合)。但是,游离药物浓度影响大脑细胞外浓度而与疗效相关。因此,血清蛋白水平低的患者(如肝功能或肾功能受损造成的血清清蛋白减少)可能会存在游离相对结合的药物比例增高,但是游离药物浓度足以控制癫痫发作。这些患者药物浓度可能在“治疗水平之下”,但是仅在癫痫发作仍未控制时才需改变剂量,而非一定达到“治疗水平”。在该类患者中监测游离药物水平是有意义的。临床实践中,除了在初始治疗和调整剂量时监测药物浓度,药物浓度对于检查患者的依从性非常有用。

如果逐渐加量到最大可耐受剂量且依从性很好的情况下癫痫发作仍然持续不能控制,有必要转换为另一种抗癫痫药物。通常第一种药物维持不变同

时增加第二种药物。第二种药物剂量的调整以减少癫痫发作和避免造成毒性反应为目标。一旦达到此目标,可以逐渐减停第一种药物(通常经过几周,除非有明显毒性)。根据治疗反应和不良反应逐渐最佳化第二种药物的剂量。可能的情况下单药治疗是目标。

**何时停止治疗** 总体来说,70%的儿童和 60%的成人在抗癫痫药物完全控制其发作后可最终停药。下列患者在停药后保持无发作的概率最大:①药物完全控制发作 1~5 年;②单一发作类型,无论局灶性或全面性发作;③神经系统检查正常包括智力;④脑电图检查正常。癫痫无发作间隔的准确时间尚不能确定但毫无疑问与癫痫发作类型有关。但是,对于完全符合上述标准的患者在治疗 2 年后撤药是合理的,在清楚了解撤药的利弊后撤药也是积极的做法。在大多数病例,超过 2~3 个月的逐渐减量更为可取。大多数患者癫痫复发出现在撤药的前 3 个月,在此期间应建议患者尽量避免进行存在潜在危险的状况,如驾车和游泳。

**难治性癫痫的治疗** 大约 1/3 的癫痫患者单药治疗无效,需要联合用药以控制发作。潜在结构损害的局灶性癫痫、具有多种发作类型以及发育迟缓的患者特别可能需要多药治疗。目前尚无合理联合用药的指南,尽管理论上认为联合应用不同作用机制的药物。大多数病例最初的联合治疗是一线药物的联合(如卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸和苯妥英)。如果这些药物不成功,可以添加新型药物如左乙拉西坦、托吡酯和唑尼沙胺。肌阵挛发作对丙戊酸耐药的患者可能获益于氯硝西泮,失神发作的患者可能对丙戊酸和乙琥胺的联合治疗有反应。关于多药治疗时治疗反应、毒性反应及血清药物浓度的监测原则同单药治疗,需要认识到药物之间潜在的相互作用。如果治疗无效,可以在保留前两种药物的前提下添加第三种药物。如果有效,可以逐渐减量效果不好或者耐受性差的药物。

**药物难治性癫痫的手术治疗** 尽管努力寻找有效的抗癫痫药物联合治疗方案,仍有 20%~30%的患者癫痫发作不能控制。有些患者在手术治疗后可以基本控制发作甚至完全控制发作。了解手术治疗的潜在价值尤其对初始治疗无效的患者更有意义,这些患者后续的药物治疗通常失败。与其让患者经历数年不成功的药物治疗,随之而来的心理创伤及与发作相关的死亡率的增高,患者在经过有效而相对较短的药物尝试后若效果不佳应该进行手术

表 26-9 常用抗癫痫药物的用法和不良反应

通用名	商品名	基本用途	剂量、剂量间期	半衰期	有效血药浓度范围	不良反应		药物间相互作用
						神经系统	全身性	
苯妥英(钠) 二苯基乙内酰胺	大仑丁	强直阵挛性、局灶性发作	每日 300~400mg (3~6mg/kg, 成人 4~8mg/kg, 儿童); 每日 1~2 次	24 小时(广泛变异, 剂量依赖)	10~20 $\mu$ g/ml	头晕、复视、共济失调、不协调、意识模糊	牙龈增生、淋巴瘤变、多毛症、软骨病、面部粗糙、皮疹	与异烟肼、磺胺类药物、氟西汀合用则血药浓度增加; 与酶诱导的药物合用则血药浓度下降 <sup>a</sup> ; 改变叶酸代谢
卡马西平	得理多 <sup>b</sup> (Carbatrol)	强直阵挛性、Focal-onset	每日 600~1800mg (15~35mg/kg, 儿童), 每日 2~4 次	10~17 小时	6~12 $\mu$ g/ml	共济失调、头晕、复视、眩晕	再生障碍性贫血、白细胞减少症、胃肠道反应、肝毒性、低钠血症	与酶诱导的药物合用则血药浓度下降 <sup>a</sup> ; 与红霉素、丙氧芬、异烟肼、西咪替丁、氟西汀等合用则血药浓度增加
丙戊酸(钠)	德巴金、丙戊酸钠 <sup>b</sup>	强直阵挛性、失神发作、非典型失神发作、肌阵挛、局灶性发作、失张力发作	每日 750~2000mg (20~60mg/kg), 每日 2~4 次	15 小时	50~125 $\mu$ g/ml	共济失调、镇静、震颤	肝毒性、血小板减少、胃肠道反应、体重增加、短暂性脱发、高氨血症	与酶诱导的药物合用则血药浓度下降 <sup>a</sup>
拉莫三嗪	利必通 <sup>b</sup>	Focal-onset、强直阵挛性、非典型失神发作、肌阵挛、Lennox-Gastaut 综合征	每日 150~500mg, 每日 2 次	25 小时 14 小时(酶诱导物作用下) 59 小时(与丙戊酸合用)	未确定	头晕、复视、镇静、共济失调、头痛	皮疹 Stevens-Johnson 综合征	与酶诱导的药物及口服避孕药合用则血药浓度下降 <sup>a</sup> ; 与丙戊酸合用则血药浓度增加
乙琥胺	Zarontin	失神发作	每日 750~1250mg (20~40mg/kg); 每日 1~2 次	60 小时, 成人; 30 小时, 儿童	40~100 $\mu$ g/ml	共济失调、嗜睡、头痛	胃肠道反应、皮疹、骨髓抑制	与酶诱导的药物合用则血药浓度下降 <sup>a</sup> ; 与丙戊酸合用则血药浓度增加

续表

通用名	商品名	基本用途	剂量、剂 量间期	半衰期	有效血药 浓度范围	不良反应		药物间相 互作
						神经系统	全身性	
加巴喷丁	Neurontin	局灶性发作	每日 900~2400mg, 每日 3~4 次	5~9 小时	未确定	镇静、头晕、共济失 调、疲劳	胃肠道反应、体重 增加、水肿	无已知的明显相互 作用
托吡酯	妥泰	局灶性发作、强直 阵挛性、Lennox- Gastaut 综合征	每日 200~400mg, 每日 2 次	20~30 小时	未确定	精神运动迟缓、镇 静、演讲或语言 问题、疲劳、感 觉异常	肾结石(避免与其他 碳酸酐酶抑制剂 合用)、青光眼、体 重下降、少汗	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup>
噻加宾	Gabitril	局灶性发作	每日 32~56mg; 每 日 2~4 次	7~9 小时	未确定	意识模糊、镇静、抑 郁、头晕、演讲或 语言问题、感觉 异常、精神病	胃肠道反应	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup>
苯巴比妥	鲁米那	强直阵挛性、局灶 性发作	每日 60~180mg; 每日 1 次	90 小时	10~40μg/ml	镇静、共济失调、意 识模糊、头晕、性 欲减退、抑郁	皮疹	与丙戊酸、苯妥英合用 则血药浓度增加
扑米酮	麦苏林	强直阵挛性、局灶 性发作	每日 750~1000mg, 每日 2~3 次	扑米酮 8~15 小时; 苯巴 比妥 90 小 时	扑米酮 4~ 12μg/ml; 苯 巴比妥 10 ~40μg/ml	共济失调、镇静、嗜 睡	厌食症	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup>
氯硝西泮	克诺平	失神发作、非典型 失神发作、肌阵 挛	每日 1~12mg, 每 日 1~3 次	24~48 小时	10~70ng/ml	共济失调、镇静、嗜 睡	厌食症	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup>
非尔氨酯	非氨酯	局灶性发作、Len- nox-Gastaut 综 合征、强直阵挛 性	每日 2400~3600mg, 每日 3~4 次	16~22 小时	未确定	失眠、头晕、镇静、 头痛	再生障碍性贫血、 肝衰竭、体重下 降、胃肠反应	与苯妥英、丙戊酸、卡 马西平活性代谢物 合用则血药浓度增 加

续表

通用名	商品名	基本用途	剂量、剂 量间期	半衰期	有效血药 浓度范围	不良反应		药物间相 互作
						神经系统	全身性	
左乙拉西坦	开浦兰 <sup>b</sup>	局灶性发作	每日 1000~3000mg; 每日 1~2 次	6~8 小时	未确定	镇静、疲劳、共济失 调、情绪变化	贫血、白细胞减少 症	无已知的明显相互作 用药物
唑尼沙胺	唑尼沙胺	局灶性发作、强直 阵挛性	每日 200~400mg; 每日 1~2 次	50~68 小时	未确定	镇静、头晕、意识模 糊、头痛、精神病	厌食症、肾结石、少 汗症	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup>
奥卡西平	曲莱	局灶性发作、强直 阵挛性	每日 900~2400mg (30~45mg/kg, 儿童),每日 2 次	10~17 小时 (活性代谢物)	未确定	疲劳、共济失调、头 晕、复视、眩晕、 头痛	见卡马西平	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup> ; 与苯妥英合用则血 药浓度可能增加
拉科酰胺	拉科酰胺	局灶性发作	每日 200~400mg, 每日 2 次	13 小时	未确定	头晕、共济失调、复 视、眩晕	胃肠反应、心脏传 导(P-R 间期延 长)	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup>
卢非酰胺	卢非酰胺 Lennox-Gastaut 综 合征	Lennox-Gastaut 综 合征	每日 3200mg(45mg/ kg,儿童),每日 2 次	6~10 小时	未确定	镇静、疲劳、头晕、 共济失调、头痛、 复视	胃肠反应、白细胞 减少症、心脏传 导(Q-T 间期延 长)	与酶诱导的药物合用 则血药浓度下降 <sup>a</sup> ; 与丙戊酸合用则血 药浓度增加;与苯妥 英合用则血药浓度 可能增加

<sup>a</sup> 苯妥英、卡马西平、苯巴比妥; <sup>b</sup> 延长释放产品可用

评估。

颞叶癫痫患者最常见的手术治疗方式包括前内侧颞叶切除(颞叶切除术)或者更局限的海马和杏仁核切除(杏仁核海马切除术)。颞叶外侧区域的局灶性癫痫可以通过识别病灶区域进行局灶性皮层切除(病灶切除术)。当皮质区域不能切除时(多软膜下横切术)通过中断皮层间的联系有时用于阻止癫痫放电的扩散。半球切除术或多脑叶切除对于由于半球异常如 hemimegalencephaly 或 other dysplastic abnormalities, 而有频繁癫痫发作者, 已证实 corpus callosotomy 对于致残性强直或失张力发作有效, 特别是该发作是复杂癫痫综合征的一部分(如 Lennox-Gastaut 综合征)。

术前评估用以识别癫痫患者发作的功能和结构基础。住院患者视频脑电图监测明确癫痫起源的结构位置, 并明确异常脑电图活动与癫痫发作行为之间的关联。常规头皮或头皮-蝶骨 scalp-sphenoidal 记录通常足以定位, 神经影像学的进步减少了有创性 electrophysiologic 监测如置入性深部电极或 subdural 电极的应用。高分辨率的 MRI 扫描常规用于识别结构异常, 有时联合应用 MEG。功能成像研究如 SPECT 和 PET 是 adjunctive tests, 可以帮助进一步证实明确 epileptogenic region 的定位。一旦推测的癫痫起源区定位被确定, 其他的研究, 包括神经心理学测试 the intracarotid amobarbital test (Wada test) 用以评定语言和记忆区域定位以判断可能的功能性结果和癫痫灶手术切除的区域。有些患者, 准确的切除范围取决于手术过程中皮质 performing cortical mapping, 做裁剪式切除。这包括在大脑表面的电极 electrocorticographic 记录以识别癫痫异常放电的区域。如果切除区域内或者附近有感觉运动或者语言功能, 需要在患者觉醒状态下行电皮质刺激以确定皮质功能区域, 以避免切除 of so-called eloquent cortex 而减少外科额手术后功能缺损。

术前评估及显微外科技术的进步使得外科手术成功率稳步上升。术后明显的临床并发症 < 5%, 功能影像技术的应用明显减少了由于切除脑组织造成的神经后遗症。如颞叶切除术的患者约 70% 达到无发作, 其他 15% ~ 25% 至少减少 90% 的发作频率。明显改善亦见于由于巨大半球异常的灾难性癫痫患者行半球切除术后。术后患者通常需要继续抗癫痫药物治疗, 术后发作明显减少可以使生活质量获益。

并非所有难治性癫痫患者都适合于切除手术。

如有些患者发作起源于不止一个部位, 使得术后继续发作或者潜在性损害发生率高得难以接受。迷走神经刺激术(VNS)对该类患者中某些人有效, 尽管大部分患者的获益有限(如 VNS 的作用并不比尝试另一种药物更明显, 如果患者证实对 1~3 种抗癫痫药物耐药通常 VNS 也罕有疗效)。VNS 精确的作用机制不清楚, 尽管实验研究显示刺激迷走神经核导致皮质和皮质下旁路广泛性活化与癫痫发作阈值增加有关。手术的不良反​​应罕见, 刺激导致的不良反​​应包括短暂性声嘶、咳嗽和声音嘶哑、呼吸困难, 通常表现轻微。

尽管在发展阶段, 有一些其他治疗手段可能使药物难治性癫痫患者获益。初步研究显示, 立体定向神经外科手术对某些局灶性癫痫有效。可以判断癫痫起源的置入性装置(如在某些情况下, 在癫痫发作出现明显临床症状前)也引起了巨大的兴趣, 实现电刺激或者药物直接作用于癫痫起源区域以终止发作事件。

## 癫痫持续状态

癫痫持续状态指持续发作或者反复发作, 发作间期意识不能恢复。癫痫持续状态分为不同的发作类型, 包括全面性惊厥持续状态(GCSE)(如持久的、广泛的癫痫脑电发作, 昏迷和强直-阵挛运动)和非惊厥持续状态(如持续性失神或部分性发作, 意识混乱或意识部分性受损和运动障碍)。癫痫持续状态传统定义是发作持续 15~30 分钟。但是更为实用的定义是当发作的持续时间超过了需要紧急给予抗惊厥治疗的时间。对于 GCSE, 当发作超过 5 分钟时即应考虑。

GCSE 是必须要立即治疗的紧急状态, 因为长时间发作会导致心肺功能障碍、高热和代谢紊乱, 造成不可逆的神经元损害。而且, 中枢神经系统损害可以发生在即使应用神经肌肉阻断药造成肌肉麻痹但癫痫放电持续存在时。GCSE 最常见的病因是停用抗癫痫药物或者依从性差、代谢紊乱、药物中毒、中枢神经系统感染、中枢神经系统肿瘤、耐药性癫痫和头部外伤。

当患者出现典型的抽搐时 GCSE 诊断很明确。但是, 在 30~45 分钟的非中断性癫痫发作之后, 体征变得越来越微妙。患者可能仅有手指轻微的阵挛动作, 眼睛的快速动作。可能有发作性的心动过速, 高血压和瞳孔扩大。对于这些病例 EEG 可能是唯一的诊断方法。因此, 如果患者停止了明显的癫痫

发作,但仍有昏迷,应行 EEG 检查以除外癫痫持续状态。这显然对于在保护气道过程中已经应用神经肌肉阻断药导致肌肉麻痹的 GCSE 患者也是必要的。

处理 GCSE 患者的第一步是解决急性循环呼吸问题或者高热,进行简洁的内科和神经系统检查,建立静脉通路,实验室检查以识别代谢异常。即刻给予抗惊厥治疗,治疗方法见图 26-3。

非惊厥性癫痫持续状态的治疗不像 GCSE 如此紧急,因为持续的发作不会伴有严重的代谢障碍。但是,有证据表明非惊厥性癫痫持续状态与癫痫发作起始区域细胞损伤相关;因此也应该按照 GCSE

常规处理原则尽快治疗。

## 癫痫之外:其他管理问题

### 发作间期的行为

癫痫的不良反往往超出癫痫的本身,这些影响的程度多取决于癫痫的病因、癫痫发作的控制程度及抗癫痫治疗出现的不良反应。许多癫痫患者在发作间期完全正常,并且有能力创造成功的人生。相反,癫痫患者因发育异常或获得性神经损伤而造成认知功能下降或其他神经功能缺损。发作间期

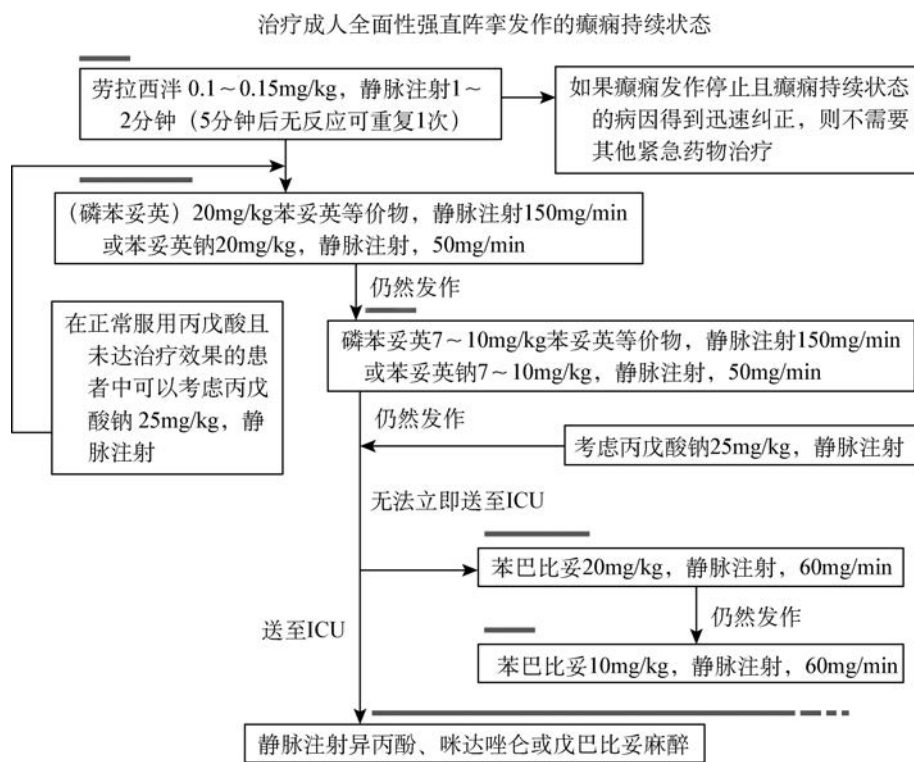


图 26-3 成人全面性强直阵挛发作的癫痫持续状态的药物治疗(双杠标出的是药物注射的大概时间)

频繁的异常脑电图异常已被证实与记忆力及注意力的轻度障碍有关。癫痫发作频繁的患者,特别是累及颞叶者,随着病程进展出现短期记忆进行性减退。

癫痫患者存在出现多种精神问题的风险,包括抑郁、焦虑和精神病。这种风险对于不同患者差别很大,取决于许多因素,包括病因、发作频率、癫痫发作的严重程度、患者的年龄及既往病史。20%的患者出现抑郁,并且癫痫患者的自杀发生率高于一群人。抑郁患者应该接受心理咨询或药物治疗。选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs)通常对癫痫发

作无影响,而高剂量的三环类抗抑郁药可降低癫痫的发作阈值。焦虑可作为癫痫发作的一种表现,并且焦虑或精神病行为有时可以认为是癫痫发作后谵妄的一部分。癫痫发作后的精神病较罕见,其通常在频繁发作一段时间后出现。通常会有持续时间一周的短暂清醒期,随后几天到几周内出现烦躁不安,精神病行为。精神病通常会自发地缓解,但经常需要用抗精神病药物或抗焦虑药物进行短期治疗。

目前对于癫痫患者(尤其是颞叶癫痫)是否存在典型的“发作间期的人格”存在争议。主流的观点



是:在大多数情况下,在这种患者中观察到的不寻常或异常的人格特质,由于一种潜在的结构性脑损伤、抗癫痫药物的影响或一种因慢性疾病产生的心理问题,而不是由于癫痫本身所造成的。

## 癫痫的死亡率

癫痫患者的死亡风险是无癫痫者的 2~3 倍。大部分的死亡率增加是由于癫痫的潜在病因(如老年人的肿瘤或脑卒中)。

但是,明显数量的患者死于事故、癫痫持续状态和癫痫患者突然意外死亡综合征(SUDEP),该综合征通常发生于惊厥发作的年轻患者,多出现在夜间。SUDEP 的原因不清楚,可能是癫痫发作脑干介导作用于心律或肺功能。

## 社会-心理学问题

对于癫痫一直以来有文化的羞耻感,虽然随着健康教育项目的有效开展这种问题在社会上逐渐缓慢减少。很多癫痫患者担心,如精神智力迟钝或发作时死亡。这些问题需要通过对患者进行癫痫知识教育认真处理。家庭成员、教师、员工和其他合作者也应该知晓。美国癫痫基金会([www.epilepsyfoundation.org](http://www.epilepsyfoundation.org))是患者倡导组织,有用的教育材料资源见网页 [www.epilepsy.com](http://www.epilepsy.com)。

## 雇佣、驾驶和其他活动

很多癫痫患者面临获得或者维持雇佣的困难,即使他们的发作很好地得到控制。联邦国家立法计划防止雇主有差别对待癫痫患者,应该鼓励患者理解和要求其合法的权利。这些情况下患者也应该从其健康提供者处获得很多帮助。

失去驾驶执照是癫痫所造成的社会学后果之一。医生应该非常清楚当地关于癫痫驾驶的规定,因为在不同国家和地区法律规定不同。在所有情况下,医生都有责任告诉患者在其发作未控制情况下驾驶对其本人及其他人的危险(除非发作与意识障碍或运动控制无关)。一般多数州允许患者在经过 3 个月至 2 年的时间无发作期(服药或者停药)后驾驶。

未完全控制发作的患者尚需与由于意识水平损害和运动控制能力丧失所造成的严重损伤和死亡抗衡。因此,取决于发作的类型和频率,需要教育患者避免高空或机械工作,或者从事某些活动时需要周围有其他人,如洗澡或者游泳时。

## 女性癫痫患者相关的特殊问题

### 月经期癫痫

有些女性在月经期发作频率明显增加。这可能是雌激素和孕酮作用于神经元兴奋性或者由于蛋白结合或者代谢造成抗癫痫药物水平改变所致。月经期增加抗癫痫药物剂量可能会使部分患者获益。天然孕酮或者肌内注射甲羟孕酮可能使少数患者获益。

### 妊娠

多数癫痫女性妊娠后妊娠期相对平稳并生产一个正常的婴儿。但是,癫痫对妊娠造成某些严重的危害。妊娠期发作频率 50% 保持不变,30% 增加,20% 减少。发作频率的改变是由于内分泌对中枢神经系统的影响,抗癫痫药物药动学的变化(如肝药物代谢的加速或血浆蛋白结合率的变化)及服药依从性的变化。在妊娠期监测患者发作间隔和血清抗癫痫药物水平是有必要的。如果发作频率增加或者抗癫痫药物不良反应加重时测定非结合的药物浓度是有帮助的。

总体看,癫痫母亲所分娩的婴儿畸形率 5%~6%,正常女性为 2%~3%。出生畸形率增高部分是由于抗癫痫药物的致畸作用,风险随着用药种类而增加(如 3 种药物畸形风险 10%~20%),并可能与剂量增加相关。最近的一项关于妊娠登记的 meta 分析显示,最常见的畸形见于心血管系统和肌肉骨骼系统(1.4%~1.8%)。丙戊酸与胎儿畸形的发生明显相关(7%~20%)。目前对新型抗癫痫药物的安全性了解尚少,虽然有报道显示妊娠期服用拉莫三嗪唇腭裂的发生率有增高。

因为考虑到未控制的惊厥性发作对母亲及胎儿的潜在危害要大于抗癫痫药物的致畸作用,目前建议妊娠期妇女应该维持有效的药物治疗。可能的情况下,给予单药治疗及最小的有效剂量是谨慎的做法,特别是在妊娠头 3 个月。某些女性其发作频率和类型允许其在妊娠前停用抗癫痫药物。患者应该服用叶酸(每日 1~4mg),因为抗惊厥药物的抗叶酸作用被认为与神经管缺陷有关,虽然这种治疗的益处尚未在该模型中证实。

酶诱导药物,如苯妥英、卡马西平、奥卡西平、托吡酯、苯巴比妥和扑米酮造成约 50% 新生儿一过性和可逆性维生素 K 介导的凝血因子缺乏。虽然新

生儿出血不常见,母亲也应该在妊娠的最后2周口服维生素K(每日20mg,维生素K<sub>1</sub>),出生时给予婴儿肌肉注射维生素K(1mg)。

### 避孕

当给予口服避孕药物的女性处方抗癫痫药物时,应该给予特别的关注。有些药物,如苯妥英、卡马西平、苯巴比妥和托吡酯可通过酶诱导或其他机制作用明显降低口服抗癫痫药物的效果。应建议患者考虑选择其他避孕方式或者调整避孕药物以抵消抗癫痫药物的作用。

### 哺乳

抗癫痫药物可以不同程度的进入乳汁。乳汁中药物浓度是血清浓度的5%(丙戊酸)到300%(左乙拉西坦)。考虑到母乳喂养的益处及缺乏证据表明长期暴露于抗癫痫药物对婴儿的害处,鼓励癫痫母亲母乳喂养。但是,如果有证据表明药物作用于婴儿如出现昏睡和喂养困难时,需要重新考虑喂养策略。

(崔 韬 李志梅 译 王 群 校)

## 第 27 章

### Chapter 27

## 脑血管病

Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston

脑血管病包括一系列常见的致残性疾病：缺血性卒中、出血性卒中和脑血管异常，如颅内动脉瘤和动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVMs)。在美国，每年脑血管病会引起200 000例人死亡，同时也是致残性疾病的主要原因。脑血管病的发病率随年龄而增长，发生卒中的人数随人口老龄化进程加速而增加，到2030年，卒中死亡率将翻1倍。许多脑血管病表现为突发的局灶性的神经系统缺损症状，患者像是“被上帝之手打了一样”。卒中，或者称脑血管病事件，定义为由于脑血管的原因所致的突发的神经功能缺损症状。因此，卒中的定义是从临床、实验室和头影像学表现方面定义的。由于脑实质和血管系统解剖关系复杂，因此卒中的临床表现多种多样。脑缺血是由于持续性的脑血流减少引起的。神经元由于缺乏葡萄糖，导致能量缺乏，几分钟内就开始出现神经功能缺损症状。如果血流停止持续超过几分钟，就会发生脑梗死或脑组织坏死。如果脑血流迅速恢复，脑组织会完全修复，患者表现为短暂的神经功能缺损症状，称之为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)。TIA的标准定义为，24小时内所有的神经功能缺损的症状和体征恢复，而不论是否存在神经影像学脑损伤的证据。但是，新的定义里，将有新发梗死灶的患者划分为缺血性卒中患者，而不论症状是否存在。由于系统性低血压(如心律失常、心肌梗死、出血性休克等)所致的广泛大脑血流减少，会导致晕厥(参见第10章)。如果持续性的脑血流减少，会在颅内大动脉血流分布的交界区造成梗死。在许多严重的病例中，整体缺血缺氧会引起广泛的脑损伤，随后可能出现认知障碍，称为缺氧缺血性脑病(参见第28章)。相反，局部缺血或梗死通常是由脑血管内血栓形成或来自心脏或远端血管的栓子栓塞所致。颅内出血是破裂血管的血液进入脑组织中或脑周围，由于占位效应、

血液的毒性作用破坏神经元结构，或者颅内压增加，导致神经功能缺损症状。

### 走近患者 脑血管病

脑血管病的时间依赖性治疗，如溶栓治疗，需要快速评估。脑血管病患者由于很少发生疼痛，或者病人不知道有异常发生(病感失认)(anosognosia)，因此急性卒中的患者不会自己寻找医疗帮助，通常由亲属或旁观者进行呼救。因此，应该向患者和亲属宣教，如果经历或发现以下任何一项突发情况，立即寻求急救医疗服务：一侧肢体感觉缺失或(和)肢体瘫痪(约85%的缺血性卒中患者有肢体瘫痪)；视觉或步态改变或说话或理解能力下降；突发剧烈头痛。

有许多原因可以出现类似于卒中的突发神经功能缺损症状，包括癫痫、颅内肿瘤、偏头痛、代谢性脑病。旁观者未见抽搐，可以排除癫痫，但是某些持续的没有强直阵挛行为的复杂部分性发作类似于卒中；脑肿瘤患者由于脑出血、癫痫、脑水肿，可以出现急性神经功能缺损症状。偏头痛的表现可能类似于卒中，甚至在既往无偏头痛病史的患者也会出现类似情况。当其发展为非头痛性偏头痛，诊断相对困难。既往无偏头痛病史，年龄超过65岁的患者可能出现非头痛性偏头痛。此时，感觉异常经常会很明显，类似于肢体瘫痪，感觉缺失症状会在几分钟之内扩展到另一侧肢体，类似于卒中。随着皮质病变超过血管分布范围或出现经典的视觉症状，如闪光暗点，更利于偏头痛的诊断(参见第8章)。随时间进展，诊断会越来越困难，直到出现多次发作后，而不遗留症状或头MRI正常。代谢性脑病会产生波动性认知障碍，缺乏局灶性神经功能症状。但是，在卒中或脑损伤前，患者会有高热或脓毒血症，出现偏

瘫,但是感染控制后,症状会迅速缓解。代谢过程可以提供此前功能缺损的诊断线索。

卒中一旦诊断,需进行脑影像检查,明确是缺血性还是出血性(图 27-1)(见“影像学”)。如果是缺血性卒中,应立即使用纤溶酶原激活剂(rtPA)或行血管内机械取栓术恢复血流灌注(见“治疗:急性缺血性卒中”)。第二选择是药物治疗减少并发症,随后

是二级预防。对缺血性卒中,采取多种措施会有效减少所有卒中患者的卒中复发风险,但是,有些措施可能仅对特殊卒中患者有效,如心源性栓塞和颈动脉粥样硬化。出血性卒中,蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage,SAH)和高血压性脑出血是两大主要原因,蛛网膜下腔出血治疗和预防在第 28 章讨论。

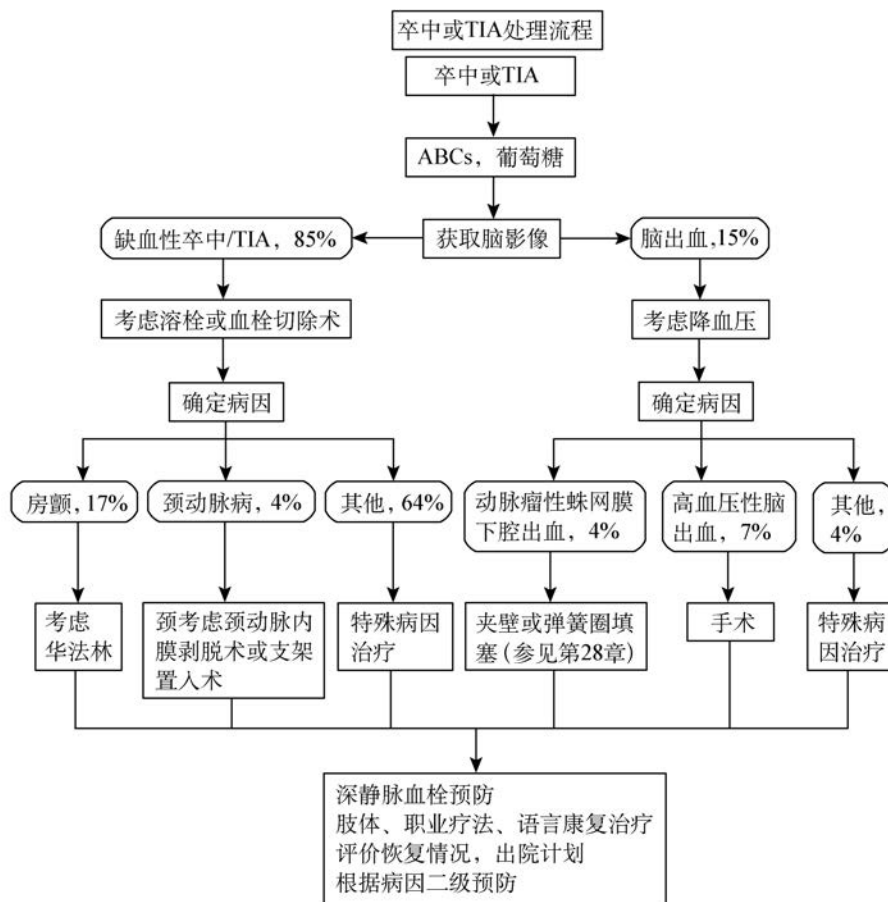


图 27-1 卒中和 TIA 患者药物管理

椭圆形代表诊断,矩形代表干预;数字代表占整个卒中的比例。ABCs. 气道、呼吸、循环;TIA. 短暂性脑缺血发作

## 缺血性卒中

### 缺血性卒中的病理生理学

颅内血管急性堵塞时会引起脑组织的血流急剧下降。血流减少的量取决于侧支循环的功能,依赖于患者的血管解剖、堵塞部位及系统血压。脑血流

断流 4~10 分钟,会引起脑组织死亡;每 100g 脑组织每分钟血流 <16~18ml 会在 1 小时内引起脑梗死;每 100g 脑组织每分钟血流 <20ml 会引起脑缺血而非脑梗死,除非持续数小时或数天;如果血流在一定细胞数目死亡之前恢复,患者仅会有短暂性的症状,这种临床症状称作 TIA。梗死核心周围是功能可逆的缺血脑组织,称为缺血半暗带。缺血半暗带可以通过 MRI 或 CT 的灌注成像显示(图 27-15 和图 27-16)。如果血流

增加,缺血半暗带最终会变成梗死区域,因此拯救缺血半暗带是血管再通治疗的目标。

发生局部脑梗死有两条不同通路(图 27-2):  
①坏死通路,由于细胞能量代谢衰竭,细胞骨架迅速破坏;  
②凋亡通路,细胞发生程序化死亡。缺血会使细胞缺氧缺糖,最终导致线粒体不能产生 ATP,而发生坏死。没有 ATP,细胞膜的离子泵停止工作,神经元去极化,导致细胞内钙离子超载。细胞去极化也会导致突触末端释放谷氨酸盐;过量的谷氨酸

盐会通过激活突触后膜的谷氨酸盐受体,增加钙离子内流,产生细胞毒性。细胞膜脂质代谢和线粒体代谢障碍会产生大量自由基。自由基会破坏细胞膜和其他重要的细胞功能。轻度缺血,在缺血半暗带内发生细胞凋亡,致细胞几天或几周后死亡。发热与高血糖症[葡萄糖>11.1mmol/L(200mg/dl)]会增加脑缺血的损伤,所以要尽量控制发热和血糖,诱导低温疗法一直是卒中临床研究的热点。

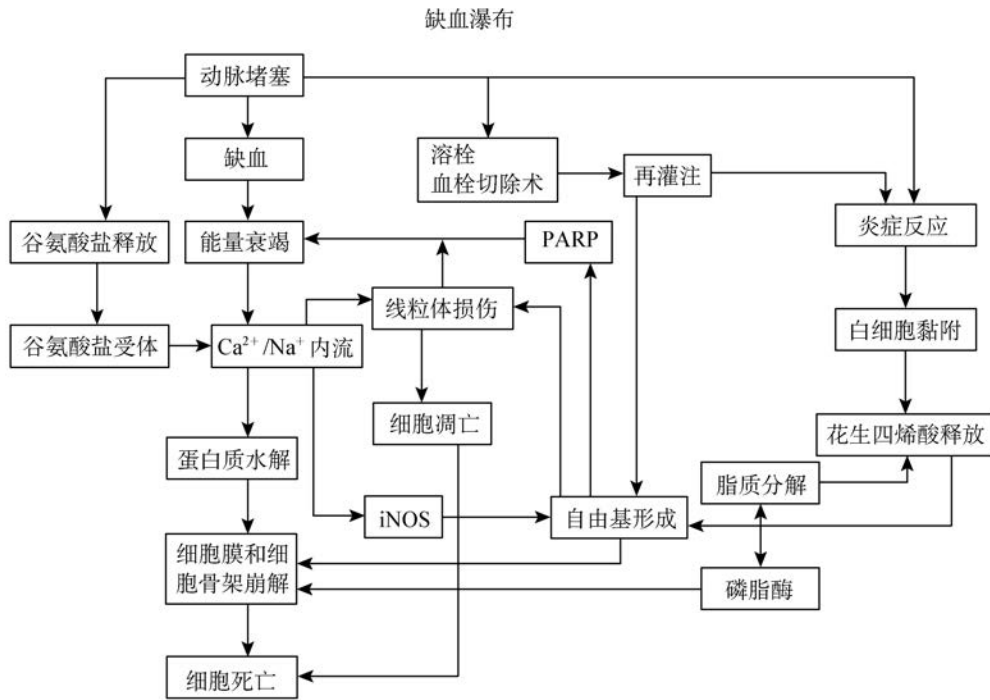


图 27-2 脑缺血瀑布的主要步骤

缩写:iNOS. 诱生型一氧化氮合酶;PARP. 多聚腺苷酸核糖聚合酶

## 治疗 急性缺血性卒中

卒中的临床诊断,按照以下流程进行评估和治疗(图 27-1)。首要目标是预防或逆转脑损伤。重视开放患者气道、呼吸、循环(ABCs),治疗低血糖症或高血糖症。紧急情况下行急诊头 CT 平扫确定是缺血性卒中或出血性卒中;如果患者意识水平下降、初始血压偏高、发病后症状加重支持脑出血,如果初始症状最重,或者缓解,提示脑梗死,但是没有可靠的临床发现难以鉴别脑出血和脑缺血。治疗的目的是逆转或减少梗死的脑组织,改善临床结局,包括 6 个方面:①医疗支持;②静脉溶栓;③血管内治疗;④抗

栓治疗;⑤神经保护;⑥卒中单元和康复治疗。

**医疗支持** 当发生缺血性卒中时,首要目标是改善缺血半暗带周围的脑灌注。卧床患者也应该注意预防常见的并发症:感染(肺炎、泌尿系感染、皮肤感染)、深静脉血栓(DVT)和肺栓塞。内科医师常采用气动压弹力袜预防 DVT;皮下注射肝素(普通肝素和低分子肝素)是安全有效的,也可以同时使用。

由于脑缺血的侧支循环是血压依赖性的,因此急性期是否降压存在争议,但是如果发生恶性高血压、合并心肌缺血或需要溶栓治疗,而血压>185/110mmHg 的情况下则应该降压治疗,当心脑血管治疗出现矛盾时,首选β<sub>1</sub>受体阻滞药来降低心率(如艾司洛尔)和心脏工作负荷,稳定血压;发热有害,因此需要用退

热药或物理降温;应该监测血糖,必要时通过注射胰岛素维持血糖到低于6.1mmol/L(110mg/dl)水平。

有5%~10%的患者会出现脑水肿致意识障碍或脑疝。水肿会在卒中后2~3天达高峰,但是它所引起的占位效应会持续至10天左右。脑梗死面积越大,临床发生水肿的可能性越大。限制水的摄入和使用甘露醇可以增加血清渗透压,但是应尽量避免血容量减少,否则会导致低血压和脑梗死面积扩大。综合分析欧洲三项大骨板减压术(颅骨切开术和临时移除部分颅骨)的随机试验发现,大骨板减压术会明显降低死亡率,存活者的临床结局尚可。

应该警惕小脑梗死的患者,此类患者会出现类似于迷路炎的明显眩晕和呕吐,头痛或颈部疼痛会为临床医师诊断椎动脉夹层导致的小脑梗死。即使轻度水肿也可引起颅内压(intracranial pressure, ICP)极度升高或直接压迫脑干,脑干受压后会引起昏迷和呼吸抑制,需要紧急外科减压治疗。在大面积小脑梗死在出现脑干受压前,预防性的进行枕骨下减压术在大多数的卒中单元证明是有效的,这还需要进行过严格的临床试验验证。

**静脉溶栓** 国家神经系统疾病和卒中研究中心(national institute of neurological disorders and stroke, NINDS)重组tPA(rtPA)卒中研究,发现急性卒中患者静脉应用rtPA获益。NINDS研究对卒中发病3小时内患者静脉应用rtPA(0.9mg/kg至90mg最大剂量;10%静脉注射,剩下的60分钟内静脉滴注)和安慰剂,半数以上患者90分钟内给予治疗;症状性脑出血的发生率为6.4%(rtPA组)vs.0.6%(安慰剂组);rtPA组患者死亡率较安慰剂组下降4%(17% vs.

21%),无统计学差异;rtPA组患者轻度致残率较安慰剂组增加(44% vs. 32%)。因此,发病3小时内缺血性卒中患者静脉用rtPA溶栓治疗,尽管症状性脑出血的风险高,但是临床结局会改善。

随后进行的静脉使用rtPA三项试验未肯定此获益,原因可能是因为rtPA使用剂量、传送速度和样本量小等原因。然而,综合所有的静脉使用rtPA随机试验后发现,3小时内患者获益,3~4.5小时可能获益,4.5~6小时的患者没有获益。基于这些研究结论,欧洲协作性急性卒中研究(European cooperative acute stroke study, ECASS) III探索了3~4.5小时患者静脉使用rtPA的安全性和有效性,该研究排除了年龄大于85岁或者糖尿病的患者,共入组821例患者,随机分配,发现患者仍会获益,但获益程度小于3小时的患者,90天时rtPA组较安慰剂组患者获益(52.4% vs. 45.2%,比值为1.34, P=0.04),两组症状性脑出血的比值为2.4% vs. 0.2% (P=0.008)。

基于这些研究结果,卒中发病3~4.5小时,欧洲推荐使用rtPA,但是美国和加拿大仅推荐卒中发病3小时内使用rtPA。静脉使用rtPA被认为是初级卒中单元的主要治疗之一,是改善缺血性卒中患者临床结局的首选治疗,效益好,节约成本。对发病时间窗超过4.5小时的患者,可以采用高级神经影像学手段选择出能够从溶栓中获益的患者,但是目前尚在研究中。卒中发病时间从患者出现症状开始或者患者最终看起来正常的时间开始计算。醒后卒中发病时间定义为睡前的时间。静脉使用rtPA使用的适应证和说明见表27-1。

表 27-1 rtPA 静脉应用治疗急性缺血性卒中管理(AIS)

适应证	禁忌证
临床确诊为脑梗死	血压持续高于185/110mmHg
发病至用药≤3小时	血小板<100 000;HCT<25%;葡萄糖<50或>400mg/dl
CT扫描未发现脑出血或>1/3MCA供血区域水肿	48小时内使用肝素,PTT延长,或INR值升高
年龄≥18岁	症状迅速缓解
患者或代理人知情同意	3个月内有卒中或头部外伤病史;颅内出血
	14日内有重大手术史
	小卒中症状
	21天内消化道出血病史
	近期心肌梗死病史
	昏迷或昏睡

使用 rtPA  
 开放两条静脉通道(避免动脉穿刺或中心静脉导管置入)  
 查阅 rtPA 的适应证  
 0.9mg/kg(最大 90mg),10%静脉注射,余下在 1 小时内静脉滴注  
 频繁监测血压  
 24 小时内不再给予其他抗血栓药物  
 神经功能状态下降或血压不能控制,停止注射,给予冷  
 沉淀物,立即进行脑成像  
 2 小时内避免导尿管导尿

阿替普酶(组织纤溶酶原激活物)禁忌证和剂量。HCT. 血细胞比容;INR. 国际标准化比值;MCA. 大脑中动脉;PTT. 部分凝血活酶,阿替普酶(组织纤溶酶原激活物)禁忌证和剂量

**血管内治疗** 颅内大血管堵塞性缺血性卒中患者死亡率和致残率很高。大血管堵塞[大脑中动脉(MCA)、颈内动脉、基底动脉]通常栓子很大,单独静脉使用 rtPA 难以开通。动脉溶栓会增加血栓点的药物浓度并减少系统性出血的并发症。急性脑血栓栓塞尿激酶原试验 II(prolyse in acute cerebral thromboembolism trails, PROCAT)发现,对发病 6 小时内的急性大脑中动脉堵塞采用尿激酶原动脉溶栓会使患者获益。基底动脉动脉溶栓可能对部分患者有效。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)动脉溶栓未通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)审批。但是许多卒中中心基于这些研究结果已经开展动脉溶栓治疗。

最近研究发现,对于不适合溶栓的、有溶栓禁忌证或使用静脉溶栓药血管没有再通的急性缺血性卒中患者,血管内机械性取栓术是可选择的或辅助的治疗方法(参见第 27 章,图 27-15)。脑缺血机械性栓子清除试验(MERCI)和多发-MERCI 单组试验调查了一种新型血管内栓子切除装置对缺血性卒中 8 小时患者恢复堵塞血管功能的能力。48%~58%的患者获得靶血管的再通,同时协同使用其他血管内治疗方法,60%~69%的患者获得再通;患者 90 天时血管再通与良好的预后相关。基于这些随机研究结果,FDA 批准了该项装置用于治疗急性缺血性卒中血管再通的第一个装置,即使在 rtPA 治疗失败的患者也可以使用。Penumbra 关键卒中试验测试了另一项急性取栓装置,血管再通率更高,FDA 也批准了此项装置。血管内取栓联合 rtPA 治疗看起来很安全,初级卒中中心可能会给予符合条件的患者 rtPA,之后会将此类患者转移至可行血管内治疗的综合性的卒中中心进一步治疗。这种安排会使资源

丰富的血管内治疗中心集中化,以便为大量人群服务。目前尚无随机对照研究探索机械取栓后的血流恢复情况,因此这些研究的临床效度有待证实,也是未来研究的焦点。

#### 抗栓治疗

1. 血小板抑制:阿司匹林是唯一被证明治疗急性缺血性卒中有效的抗血小板药物;有多种抗血小板剂被证明对卒中二级预防有效(详见后面)。两项大型研究,国际卒中试验(International Stroke Trial, IST)和中国急性卒中试验(CAST)发现,卒中后 48 小时内应用阿司匹林会降低卒中再发风险和死亡率。IST 入组 19435 例患者,服用 300mg/d 阿司匹林,14 天死亡率轻度减少(9.0% vs. 9.4%),卒中再发风险明显下降(2.8% vs. 3.9%),没有过度的出血风险(0.9% vs. 0.8%),6 个月死亡率和依赖率有下降趋势(61.2% vs. 63.5%)。CAST 研究入组 21 106 例患者,比较每日 160mg 阿司匹林和安慰剂,观察 4 周,阿司匹林组较安慰剂组,早期死亡率(3.3% vs. 3.9%)、卒中再发(1.6% vs. 2.1%)、出院时生活不能自理或死亡率(30.5% vs. 31.6%)轻度下降。这些研究表明,阿司匹林治疗急性缺血性卒中是安全有效的。每 1000 例急性缺血性卒中患者服用阿司匹林,约有 9 例患者死亡或非致死性卒中复发会在最初几周内被阻止,在 6 个月内能够减少 13 例患者死亡或生活不能自理。

2. 糖蛋白 II b/III a 受体抑制药:阿昔单抗:会引起颅内出血,应该尽量避免缺血性卒中患者急性期使用。目前正在研究氯吡格雷预防 TIA/轻型卒中患者卒中复发的效果。

3. 抗凝血:多项临床试验未发现抗凝血药在动脉粥样硬化缺血性卒中患者治疗中有效。多项试验比较了卒中 12~24 小时抗凝血药和抗血小板聚集

药物的疗效。美国 TOAST(Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment) 试验未发现,低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH) 优于阿司匹林。IST 研究比较了皮下注射普通肝素和口服阿司匹林的疗效,肝素比阿司匹林没有额外的获益,而且增加了出血的比率。许多关于 LMWH 治疗急性缺血性卒中的临床试验未得出一致性获益的结论。另外,研究还发现,使用抗凝血药后脑出血和系统性出血风险增加。因此,临床试验并不支持对动脉粥样硬化性卒中患者使用肝素或其他抗凝血药。

**神经保护** 神经保护是指延长脑耐受缺血的治疗。动物实验发现,阻断兴奋性氨基酸通路的药物具有保护神经元和胶质细胞的作用,但是人体试验未发现具有神经保护作用。低温对心搏骤停患者和动物卒中模型,是一种有效的神经保护治疗(参见第 28 章),但是没有在缺血性卒中患者中充分研究过。

**卒中和康复中心** 综合性卒中单元会进行康复治疗以改善神经功能预后,减少死亡率。临床路径和医师对患者一心一意的服务会改善预后。卒中团队可以全天候对急性卒中的紧急评估,包括对急性卒中患者药物治疗和溶栓或血管内治疗的评估,这些分别是初级和综合性卒中中心的重要任务之一。

卒中患者恰当的康复治疗,包括早期物理疗法、作业疗法和语言康复,包括对患者及家属关于神经功能缺损、预防卧床并发症的宣教等(包括肺炎、DVT 和肺栓塞、皮肤压疮、肌肉挛缩),鼓励患者克服这些缺陷并提供指导。康复的目的是帮助患者返回家庭,通过提供安全、适合的指导,最大程度恢复患者功能。此外,抑制疗法(制动健侧肢体)能够改善患者卒中后患者或卒中多年后的偏侧肢体瘫痪,表明物理疗法能够恢复未用神经元通路。这些发现表明,神经元系统适应性要比我们想象的强,已经开始有研究探索能够促进神经元长期恢复的物理和药理学方面的疗法。

### 缺血性卒中病因

尽管 AIS 的治疗不依赖于病因,但是确定病因是预防卒中复发的关键,尤其应该关注心房颤动和动脉粥样硬化,因为这会有助于制定卒中二级预防策略。临床表现和检查有助于确定病因或缩小病因范围。即使明智的使用实验室检查和影像学检查完成初步评估,近 30% 的卒中仍病因不明,除非通过特殊检查(图 27-1~图 27-3 和表 27-2)。

表 27-2 缺血性卒中的原因

常见原因	不常见原因
血栓形成	高凝血状态
腔隙性梗死(小血管)	蛋白 C 缺乏
大血管血栓形成	蛋白 S 缺乏
脱水	抗凝血酶 III 缺乏
栓子堵塞	抗心磷脂抗体综合征
动脉到动脉栓塞	V 因子变异 <sup>a</sup>
颈动脉分叉处	凝血酶原 G20210 变异 <sup>a</sup>
主动脉弓	全身恶性肿瘤
动脉夹层	镰状细胞贫血
心源性栓子	β 地中海贫血
房颤	红细胞增多症
附壁血栓	系统性红斑狼疮
心肌梗死	高同型半胱氨酸血症
扩张性心肌病	血栓形成性血小板减少性紫癜
瓣膜病	弥散性血管内凝血
二尖瓣狭窄	异常蛋白血症
机械瓣	炎症性肠病
细菌性心内膜炎	口服避孕药



续表

常见原因	不常见原因
反常栓子	静脉窦血栓形成
房间隔缺损	纤维肌性发育不良 <sup>b</sup>
卵圆孔未闭	血管炎
房间隔瘤	系统性血管炎(PAN、韦格纳肉芽肿病、Takayasu、巨细胞性动脉炎)
自发性回波	原发性中枢神经系统血管炎
对比剂	脑膜炎(梅毒、结核病、真菌、细菌、带状疱疹)
	心源性
	二尖瓣钙化
	心房黏液瘤
	心脏内肿瘤
	非细菌性心内膜炎
	Libman-Sacks 心内膜炎
	蛛网膜下出血
	血管痉挛
	药物:可卡因、苯丙胺
	Moyamoya 病
	子痫

<sup>a</sup> 静脉窦血栓形成的主要原因; <sup>b</sup> 可能与高凝血状态有关。PAN. 结节性多动脉炎

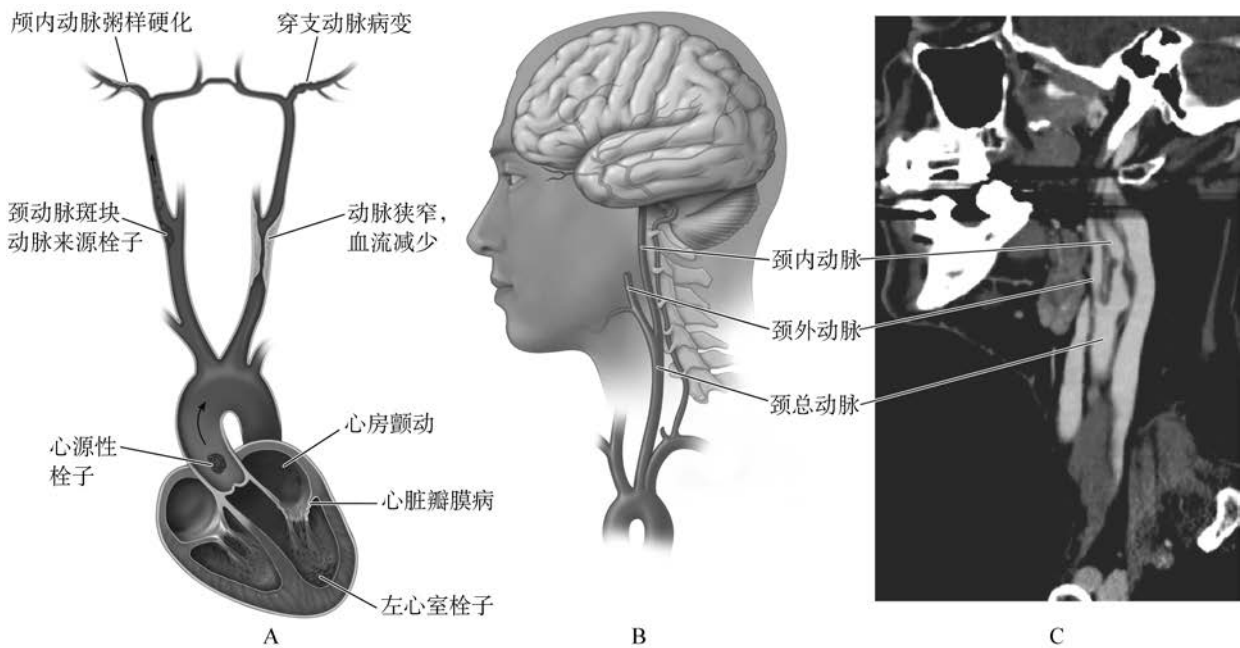


图 27-3 缺血性卒中的病理生理

A. 展示了缺血性卒中的 3 种主要机制: ①远端部位的栓子堵塞颅内动脉(如心源性房颤或来源于颈内动脉粥样硬化斑块的动脉到动脉的栓子), 常累及颅内大血管; ②颅内血管的原位血栓, 常累及主要动脉的小穿支血管; ③颅内外大血管狭窄导致的灌注不足(如颈内动脉)形成分水岭区脑梗死。B. C. 显示颈总、颈内和颈外动脉的 CT 血管造影。颈内动脉高度狭窄可能与栓子或分水岭区缺血有关

临床检查应该关注外周和颈部血管系统(颈动脉听诊杂音、血压、两臂之间压力比较)、心脏(心律失常、杂音)、四肢(周围栓子)、视网膜[高血压、胆固醇栓子(Hollenhorst 斑块)]。完整的神经系统查体是为了确定卒中的部位。溶栓患者需要进行影像学检查,可以结合颈部或颅内CTA或MRA检查(见影像学)。对所有的患者均考虑需要完善以下检查:胸X线片、心动图(ECG)、尿液检查、血细胞计数、红细胞沉降率(ESR)、电解质、尿素氮(BUN)、肌酐、血糖、血清梅毒检查、血脂、凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(PTT),这些检查十分有用。ECG可能提示心律失常或近期心肌梗死(MI)的证据。

### 心源性卒中

心源性卒中约占全部卒中的20%。心脏疾病导致的卒中通常是心房、心室壁或左心瓣膜的栓子脱落进入动脉系统。这些血栓可以迅速破裂或溶解,仅表现为TIA,长时间动脉堵塞会导致卒中。栓塞性卒中常突然发病,神经功能缺陷瞬间达高峰。长时间缺血恢复灌注后,会在缺血灶内形成出血点,常没有临床症状,应该与缺血性卒中病灶内脑出血相鉴别,后者会因血肿效应使神经功能缺损症状加重。

心源性栓子通常堵塞在大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)或它们的分支;很少出现在大脑前动脉(ACA)区域。如果栓子足够大堵塞MCA主干(3~4mm)会导致大面积脑梗死,包括深部灰质、白质和部分皮质和皮质下白质。小栓子会堵塞在皮质小动脉或动脉穿支。血管流域内脑梗死的部位和大小取决于侧支循环范围。

心源性栓塞最重要的病因是非风湿性房颤(通常称为非瓣膜性房颤)、心肌梗死、人工心脏瓣膜、风湿性心脏病、缺血性心肌病(表27-2)。心脏病引起的脑栓塞会在心脏病章节详细讨论,相关方面将再次重点强调。

非风湿性房颤是心源性栓塞最常见的病因。卒中机制假说为颤动的心房或心耳形成血栓导致栓塞。房颤患者每年卒中风险为5%。卒中风险可以通过CHADS<sub>2</sub>评分进行评估(表27-3)。左心房扩大是心房栓子形成的额外危险因素。当风湿性心脏病存在明显的二尖瓣狭窄和心房颤动时常会引起缺血性卒中。近期心肌梗死是栓子的来源之一,尤其是透壁心肌梗死和前顶心室壁。研究发现,心肌梗死后预防性应用抗凝血药物能减少卒中风险。二尖瓣脱垂通常不是栓子来源,除非脱垂很严重。

表 27-3 建议长期使用抗血小板药物的各类心脏疾病

情况	推荐
非瓣膜性房颤	计算 CHADS <sub>2</sub> 评分
CHADS <sub>2</sub> score 0	阿司匹林或不用抗栓药物
CHADS <sub>2</sub> score 1	阿司匹林或 VKA
CHADS <sub>2</sub> score >1	VKA
风湿性二尖瓣病	VKA
伴有房颤、栓塞病史或左心耳血栓或左心房直径 >55mm	VKA 加阿司匹林
INR 值介于 2~3 的栓塞或赘生物栓塞	
二尖瓣脱垂	无须治疗
无症状性	阿司匹林
其他隐源性卒中或 TIA	VKA
伴有房颤	
二尖瓣钙化	阿司匹林
没有房颤却有系统性栓子或伴有其他隐源性卒中或 TIA	VKA
使用阿司匹林却再次发生栓塞事件	VKA
伴有房颤	

续表

情况	推荐
主动脉瓣钙化 无症状性 其他隐源性卒中或 TIA	无须治疗 阿司匹林
主动脉弓移动的粥样斑 其他隐源性卒中或 TIA	阿司匹林或 VKA
卵圆孔未闭 其他隐源性卒中或 TIA VKA 使用说明(深静脉血栓形成或高凝状态)	阿司匹林 VKA
人工心脏评估	VKA INR 2.5, 范围 2~3
主动脉弓位置、双瓣尖或 Medtronic Hall tilting disk 而左心房大小正常和窦性心律	VKA INR 3.0, 范围 2.5~3.5 VKA INR 3.0, 范围 2.5~3.5
二尖瓣位置, 倾斜盘或二瓣尖瓣膜	阿司匹林+VKA INR 3.0, 范围 2.5~3.5
二尖瓣或主动脉弓位置, 前壁心肌梗死或左心房增大	增加阿司匹林和/或升高 INR 值: INR 值从
二尖瓣或主动脉弓位置, 房颤、高凝状态或低射血分数或动脉粥样硬化性血管病	2.5 增加到 3.0, 范围 2.5~3.5; 从 3.0 增加到 3.5, 范围 3~4
不论 INR 值多少, 存在系统性栓子	
生物瓣	阿司匹林
无其他 VKA 治疗的禁忌证	避免抗血小板药物使用
感染性心内膜炎	全量普通肝素或 SC LMWH
非细菌性血栓性心内膜炎	
系统性栓塞	

CHADS<sub>2</sub> 评分计算: 年龄 > 75 岁, 1 分; 高血压, 1 分; 充血性心力衰竭, 1 分; 糖尿病, 1 分; 卒中或 TIA, 2 分; 计算 CHADS<sub>2</sub> 总分。阿司匹林剂量每日 50~325mg/d; VKA 的 INR 标准是 2.5, 除非有特殊情况。INR. 国际标准化比值; LMWH. 低分子肝素; TIA. 短暂性脑缺血发作; VKA. 维生素 K 拮抗剂

当静脉栓子迁移到动脉系统时称为反常栓塞, 通常通过未闭合的卵圆孔或缺损的房间隔。泡沫对比剂超声心动图(静脉注射含有气体的生理盐水, 通过经胸或经食管超声心动图)能够发现右向左分流的通道, 发现反常栓塞的通道。如果静脉注射含有气体的生理盐水, 经颅多普勒检测 MCA 时监测到微泡, 提示存在右向左分流的通道; 如果该检查为阳性, 而超声心动图未发现心脏分流时, 应该考虑肺静脉畸形可能。这两种方法均对检测右向左分流非常敏感。除了静脉栓子, 脂肪栓、瘤栓、细菌性心内膜炎、空气栓子和婴儿出生时的羊水栓塞都有发生反常栓塞的可能。右向左分流作为卒中的一种病因受到质疑, 尤其因为这种分流占人群的 15% 发生率。一些研究建议, 仅在房间隔瘤时, 发生反常栓塞的风险会增加。静脉源性栓子, 尤其是深静脉血栓, 可能在某个特殊病例中, 证实了右向左分流的重要性。

细菌性心内膜炎会导致瓣膜赘生物形成脓毒性栓子。如果卒中患者表现出多发的症状和体征, 那么细菌性的心内膜炎的可能性比较大。此时发生可以微小梗死, 而大的脓毒性梗死可能会形成脑脓肿或引起梗死部位出血, 一般不用抗凝血药或溶栓。细菌性栓子所致的感染性动脉瘤会导致 SAH 或颅内出血。

#### 动脉到动脉栓塞

动脉粥样硬化性斑块表面形成的血栓, 可能栓塞颅内动脉形成动脉到动脉栓塞性脑梗死。很少情况下, 病变血管形成血栓。不像心脏的血管, 动脉到动脉栓塞是引起脑缺血主要血管机制, 而不是局部形成血栓。任何病变血管都可能成为血栓来源, 包括主动脉弓、颈总动脉、颈内动脉、椎动脉和基底动脉。颈动脉分叉处动脉粥样硬化是最常见的动脉到动脉栓子来源, 特殊治疗能有效减少复发风险。

(1) 颈动脉粥样硬化性: 颈动脉粥样硬化最常发

生在颈总动脉分叉处和颈内动脉近心端。此外,颈动脉虹吸部(海绵窦内部分)也是动脉粥样硬化的好发部分。男性、高龄、高血压、糖尿病、高脂血症是颈

动脉疾病及卒中的危险因素(表 27-4)。颈动脉粥样硬化会导致约 10% 的缺血性卒中。

表 27-4 卒中危险因素

	相对危险系数	通过治疗降低相对风险	需要治疗数目	
			一级预防	二级预防
高血压	2~5	38%	100~300	50~100
房颤	1.8~2.9	华法林 68%,阿司匹林 21%		
糖尿病	1.8~6	无影响		
吸烟	1.8	第 1 年为 50%,戒烟后 5 年降低到基础风险		
高脂血症	1.8~2.6	16%~30%	560	230
无症状性颈动脉狭窄	2.0	53%	85	N/A
症状性颈动脉狭窄(70%~99%)		2 年时 65%	N/A	12
症状性颈动脉狭窄(50%~69%)		5 年时 29%	N/A	77

颈动脉疾病可根据是否具有症状和狭窄程度(狭窄程度是最狭窄部分与紧邻的远端颈内动脉的百分比)来划分。症状性颈动脉病是指在该颈动脉供血范围内发生过卒中或 TIA,发生卒中复发的危险性大于无症状性颈动脉狭窄,无症状性颈动脉狭窄无临床症状,是筛查中发现的。动脉狭窄越重,卒中风险越大,但近乎闭塞的患者卒中风险低。

(2)其他动脉到动脉栓塞性卒中:颅内动脉粥样硬化可能通过栓子机制或其他病变血管血栓导致卒中发生。亚洲和非裔美国人多见。每年卒中再发风险为 15%,与未治疗的症状性颈动脉粥样硬化发生率相当。

夹层:颈内动脉或椎动脉或 Willis 环外的动脉夹层是青年(年龄<60 岁)栓塞性卒中的常见来源。夹层通常伴随疼痛,会发生在卒中前几小时或几天。颅外动脉外膜非常厚,夹层通常不会引起出血。颅内动脉外膜薄会产生 SAH,形成假性动脉瘤,需要紧急处理,预防破裂。无症状动脉夹层假性动脉瘤的治疗目前仍有争议。夹层原因通常不明,再发的可能性小。先天性结缔组织发育不全综合征(Ehlers-Danlos)Ⅳ型、马方综合征、囊性中层坏死和肌纤维发育不良与动脉夹层有关。外伤(通常是机动车事故或运动损伤)会引起颈动脉或椎动脉夹层。脊柱推拿治疗与椎动脉夹层和卒中独立相关。许多夹层可以自愈,2 周后卒中和 TIA 不常见。尽管没

有试验比较抗凝血药和抗血小板药物的疗效,但是许多医生急性期采用抗凝血药,有满意的血管再通之后换成抗血小板药。

### 小血管性卒中

腔隙性梗死是指动脉粥样硬化性血栓或玻璃样病变堵塞脑内小动脉(30~300 $\mu$ m)所致的梗死。小血管性卒中是指此类小穿支动脉闭塞,是目前推荐的术语。小血管性卒中约占所有卒中类型的 20%。

1. 病理生理学 MCA 主干,Willis 环的血管(A1 部分,前后交通动脉,P1 部分),椎基底动脉,发出 30~300 $\mu$ m 的分支,深入大脑或脑干灰质和白质(图 27-4)。任何分支都可能因为起始部位粥样硬化或者脂质透明样变性增厚导致堵塞。这些血管血栓形成会引起小梗死,称为“腔梗”(尸检报告中的拉丁语,意为液体湖)。直径在 3mm 至 2cm。高血压和年龄是主要危险因素。

2. 临床表现 腔隙综合征的主要临床表现为:①单纯运动性偏瘫,内囊后肢或脑桥基底部梗死所致,面部、上下肢经常完全受累;②单纯感觉性卒中,丘脑腹侧梗死;③震颤性轻偏瘫,脑桥腹侧或内囊梗死;④构音障碍-手笨拙综合征,脑桥腹侧或内囊膝部梗死。

短暂性症状(小血管 TIA)可能预示着小血管梗死;可能一天发作几次,仅持续几分钟。小血管卒中

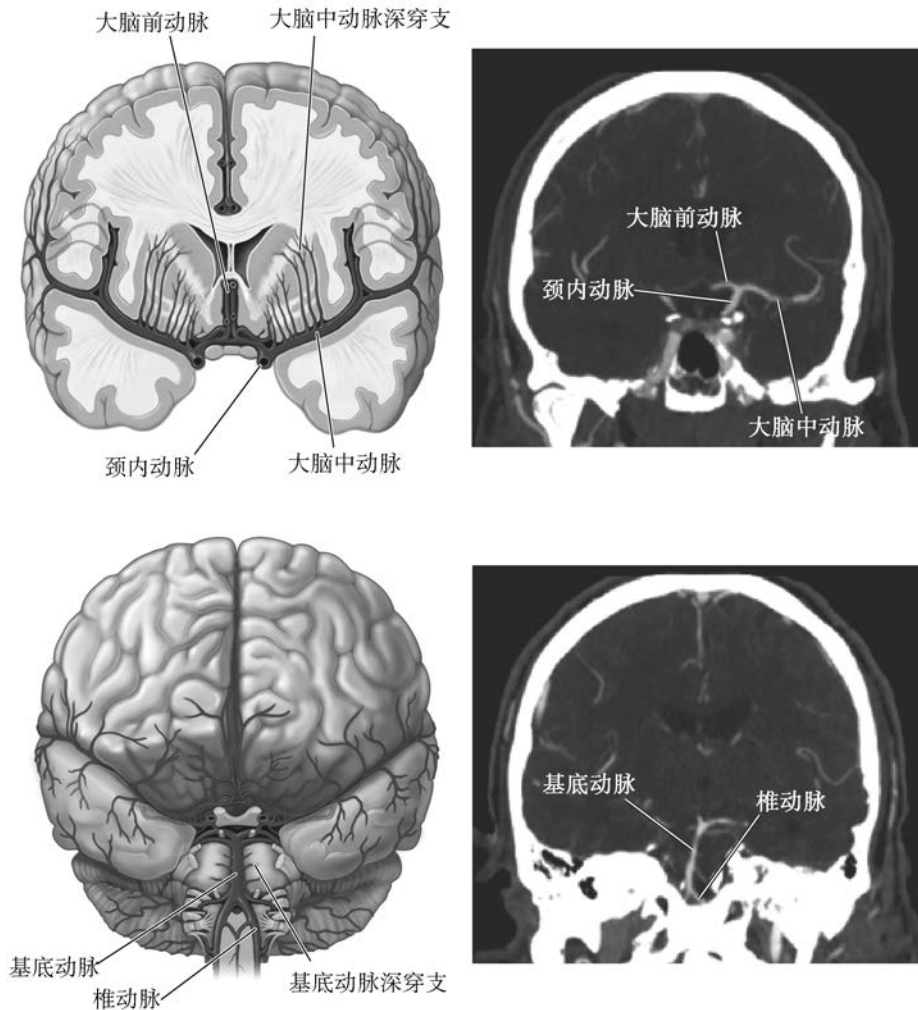


图 27-4 图表和脑 CT 血管成像显示深部穿支动脉导致小血管性卒中

前循环中,小穿支动脉为豆纹动脉起源于大脑前和大脑中动脉的近心端供应深部皮下结构(上半部分);后循环中,小穿支动脉为豆纹动脉起源于椎基底动脉供应脑干(下半部分)。穿支动脉闭塞会引起孤立性梗死(病理上称为“腔隙”或“湖”)。这些血管太小,在 CT 血管成像上看不到

的恢复比大血管卒中快且完全;但是一些案例中,可能有严重的永久的残疾。联合抗栓治疗通常不会阻断最终脑梗死。

大血管源(栓塞性或血栓形成)最初可表现为小血管梗死。因此,在这类患者评估中,不能放弃寻找栓子的来源(颈动脉或心脏)。腔隙性脑梗死的二级预防包括危险因素控制,尤其是降压治疗(见卒中和 TIA 的一级和二级预防)。

### 卒中少见原因

1. 高凝性疾病(表 27-2) 最初会引起静脉血栓形成,因此可能会引起静脉窦血栓形成。蛋白 S

缺乏症和高同型半胱氨酸血症可能也会引起动脉血栓形成。系统性红斑狼疮性非典型疣状心内膜炎(Libman-Sacks 心内膜炎)是栓塞性卒中的病因之一。这些疾病(包括抗心磷脂抗体综合征)需要长期抗凝血治疗以预防卒中发生。

2. 侧窦、矢状窦或小的皮层静脉血栓形成 是口服避孕药、孕期或产后、炎症肠道病、颅内感染(脑膜炎)和脱水的常见并发症。也常见于实验室确定易栓症患者(表 27-2),包括红细胞增多症、镰状细胞性贫血、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏、V 因子 Leiden 变异(抵抗活性蛋白 C)、抗凝血酶 III 缺乏症、高同型半胱氨酸血症、凝血酶原 G20210 变异。口服避孕药且有

凝血酶原 G20210 变异的女患者发生静脉窦血栓的风险非常高。患者表现为头痛及局灶性神经功能体征(尤其是偏瘫)和癫痫。CT 成像一般正常,除非有颅内静脉出血。MR 或 CT 静脉成像或者传统的 X 线血管成像可以显示静脉窦闭塞情况。静脉窦血栓程度越严重,患者越容易表现出颅内压增高和昏迷。不论有无颅内出血,静脉注射肝素会降低发病率和死亡率,长期预后效果好。肝素能预防进一步的血栓形成,减少静脉高压和缺血。如果未发现潜在的高凝血药状态,临床医师会使用维生素 K 拮抗药 3~6 个月之后换成阿司匹林,取决于静脉窦血栓再通的程度。如果确定是易栓症,抗凝药要长期使用。

3. 镰状细胞性贫血(Sickle cell anemia, SS 疾病)是儿童卒中常见的原因。这种血红蛋白突变的纯合子携带者会在儿童时期出现卒中,经颅多普勒超声会表现为 MCAs 流速增快。MCAs 流速增快的儿童,通过积极的换血疗法会戏剧性的减少卒中的发生,如果患者疗法停止,卒中风险会再次增加,同时伴有 MCAs 流速增快。

4. 肌纤维发育不良会影响颈动脉,通常女性多发。颈动脉或椎动脉会表现多发的节段性狭窄和扩张,形成串珠样改变,堵塞往往不完全。常表现为无症状性或偶有杂音、TIA 或卒中。常累及肾动脉引起高血压,肌纤维发育不良的原因和自然史不明。仅当动脉狭窄非常严重或出现夹层时会表现为 TIA 或卒中。抗凝血药或抗血小板药可能有效。

5. 颞(巨细胞)动脉炎 老年人相对常见,主要累及颈外动脉系统,尤其是颞动脉,伴有巨细胞亚急性肉芽肿性炎症。眼动脉的分支睫状后动脉堵塞会导致单眼或双眼失明,糖皮质激素治疗有效。由于颈内动脉通常不会累及,所以甚少引起卒中发生。特发性巨细胞动脉炎会累及主动脉弓发出的大血管(Takayasu 动脉炎)会导致颈动脉或椎动脉血栓形成;该病很少发生在西方人群。

6. 坏死性(或肉芽肿性)动脉炎 可单独发生或者是广义上的结节性多动脉炎或肉芽肿性多血管炎(Wegener),累及颅内动脉的远端小分支(直径<2mm),引起脑组织、视神经或脊髓小梗死。脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)细胞数增多,蛋白水平升高。原发性神经系统血管炎比较少见,累及中小血管,没有系统性血管炎。鉴别诊断包括其他炎症原因所致的血管管径改变,包括感染(结核性、真菌性)、肉状瘤病、血管中心性淋巴瘤、脑膜癌病等;其他非炎症原因,如动脉粥样硬化性、栓塞、结缔组织

病、血管痉挛、偏头痛相关的血管病变、药物原因等;一些病例产后出现,有自限性。

7. 任何形式的血管病 可以隐匿进展,表现白质灰质梗死、明显的头痛、认知功能下。通常需要脑活检或高分辨 X 线血管造影术(图 27-5)。腰穿炎性结果支持炎性的原因。炎症确定后,有必要使用糖皮质激素、环磷酰胺等免疫抑制药抑制疾病进展。在免疫抑制治疗前,应该查找感染原因,如结核等。如果及时发现和治疗,则患者获益良好。

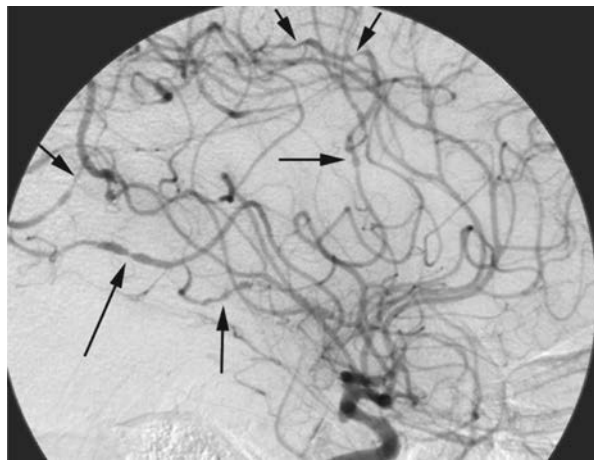


图 27-5 32 岁,男性,DSA 中枢神经系统血管病变 箭头所示经典血管病变:节段性狭窄

8. 药物 尤其是安非他命和可卡因,会引起卒中,尤其在急性高血压或药物诱导的血管病变的基础上。没有资料提供此种情况的治疗效果。苯丙醇胺与脑出血有关,可卡因和甲基苯丙胺可能与药物诱导的血管病变有关。Moyamoya 病目前了解很少,是一种主要累及颅内大血管,尤其是颈内动脉末端、MCA 和 ACA 主干的闭塞性非血管炎性疾病。豆纹动脉围绕闭塞部位建立良好的侧支循环,X 线血管造影表现为烟雾样改变(moyamoya 是日语)。

9. 其他侧支循环 包括经软脑膜皮层支与头皮动脉间跨硬膜吻合支。该疾病主要发生在亚洲儿童或青年人,与动脉粥样硬化性患者,尤其是合并糖尿病的患者表现相似。由于硬脑膜或软膜吻合支可以发生脑出血,所以抗凝血风险高。扩张的豆纹动脉破裂可能导致脑实质出血;脑表面大血管可能逐渐堵塞,引起大动脉流域性脑卒中。颈外动脉和硬脑膜或 MCAs 旁路移植会预防脑卒中和脑出血。

10. 可逆性后部白质脑病 可发生在脑损伤、癫痫、偏头痛、拟交感神经药物使用、子痫、产后。病理生理机制不明,可能与广泛的大脑节段性血管收缩和脑水肿有关。患者主诉头痛,表现为波动性的神经功能缺损症状和体征,尤其是视觉症状。有时会出现脑梗死,但是典型的临床和影像表现提示局部缺血完全可逆。MRI 表现典型,传统的 X 线血管造影可能有助于诊断。

11. 脑白质疏松症或脑室周围白质病变 是皮层下白质多发小血管性梗死。CT 或 MRI 都可见室周或放射冠的白质损伤,腔隙性脑梗死区也常见。该疾病的病理生理学基础是白质内小穿支动脉发生类似于慢性高血压所致的脂质透明变。有室周白质病变的患者可能出现皮层下痴呆综合征,取决于白质梗死的数量,降压治疗可以推迟或预防痴呆病程(参见第 29 章)。

12. 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性的动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 是一种遗传病,表现为小血管性卒中、进展性痴呆, MRI 表现为广泛对称性白质病变。大约 40% 患者有先兆性偏头痛、先兆表现为短暂性运动或感觉缺失。发病年龄常在 40~50 岁。由 Notch3 一个或多个基因突变, Notch3 属于高度保守的基因家族成员,特点是引起表皮生长因子在细胞外区域重复。其他单基因缺血性脑卒中综合征包括伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL) 及遗传性血管内皮细胞病(hereditary endotheliopathy)、视网膜病变、肾病和卒中(HERNS)。Fabry 病会同时导致大血管病变和小血管性梗死,但机制不明。

### 短暂性脑缺血发作

TIA 是具有脑梗死的症状,持续时间短暂,不超过 24 小时,但大部分持续时间 < 1 小时。TIA 的病因与缺血性卒中原因相似,但是 TIA 可能是卒中的先兆,是卒中的重要危险因素,应该单独考虑。TIA 可由栓子堵塞脑内血管,或颈内动脉的原位血栓形成。TIA 是堵塞血管再通,神经功能症状恢复。但是,15%~50% 的 TIA 会发生脑梗死,尽管缺乏神经功能的症状和体征。TIA 的新定义与卒中的鉴别是有无新发梗死,而不论症状持续时间长,但是大

多数的研究标准的基于时间的定义。

除了之后讨论的卒中症状, TIA 特殊的症状应该引起特别的注意。栓子堵塞一侧视网膜中央动脉时,会出现一过性黑矇或短暂性的单眼盲。这可能提示颈动脉狭窄或局部眼动脉病变。

TIA 后 3 个月内发生卒中的风险为 10%~15%,大部分在最初的 2 天内发生。这种风险可以用 ABCD2 评分评估(表 27-5)。因此,需要及时评估和治疗。由于卒中或 TIA 病因相同,因此对 TIA 的评估等同于卒中(图 27-1 和图 27-3)。TIA 的症状改善是溶栓的禁忌证。但是,在 TIA 后最初几天内卒中的风险很高,在正确判断收住入院的情况下如果发生卒中,就可能迅速给予 rtPA 治疗大多数患者。TIA 后给予抗血小板聚集药物虽未检测过,但是很可能有效,并且推荐使用。目前 TIA 后给予抗血小板聚集药物以预防卒中的大型试验正在进行中。

表 27-5 TIA 后的卒中风险:ABCD2 评分

TIA 后卒中风险:ABCD2 评分	评分
A. 年龄 > 60 岁	1
B. SBP > 140mmHg 或 DBP > 90mmHg	1
C. 临床症状	
单侧肢体无力	2
语言障碍而无肢体无力	1
D. 持续时间	
> 60 分钟	2
10~59 分钟	1
D. 糖尿病(口服降糖药或皮下注射胰岛素)	1
总分	求和
ABCD2 总分	3 个月卒中风险(%)
0	0
1	2
2	3
3	3
4	8
5	12
6	17
7	22

来源 5 个队列研究。DBP. 舒张压; SBP. 收缩压

## 治疗 卒中/TIA 的一级预防和二级预防

**一般原则** 许多内科和外科干预及生活方式的改变,可用于卒中预防。因为它们成本低和风险小,其中的一些可以被广泛应用;其他方法则昂贵而且具有重大风险,但对经筛选的高危患者有效。识别和管理可控的风险因素的是最佳的策略,可以大大减少卒中的负担和发生卒中的总人数(表 27-4)。

**动脉粥样硬化的危险因素** 高龄、血栓性卒中家族史、糖尿病、高血压、吸烟、胆固醇异常[特别是高密度脂蛋白(HDL)低和(或)低密度脂蛋白(LDL)高]及其他因素被证明或疑似缺血性卒中的危险因素,主要由于它们跟动脉粥样硬化的相关。既往有卒中或 TIA 的患者发生再次卒中的风险更大。许多心脏情况会导致卒中,包括心房颤动和近期的心肌梗死。口服避孕药和激素替代疗法会增加卒中风险,某些遗传性和获得性高凝血状态易发卒中。高血压是最重要的危险因素,一般来说,所有的高血压都应该治疗。已知的脑血管疾病的存在不是降压达标的禁忌证。此外,治疗老年收缩期高血压会使患者获益。将血压降至传统高血压定义以下,能更加明显的降低卒中的风险。尤其是噻嗪类利尿药和血管紧张素转化酶抑制药类降压药。

数项试验已经证实他汀类药物能降低卒中危险,甚至对低密度脂蛋白不高或高密度脂蛋白不低的患者也有效。强化降低胆固醇水平(aggressive reduction in cholesterol levels, SPARCL)预防卒中的试验证实,能明显降低近期患卒中或 TIA 患者的卒中再发风险,规定的阿托伐他汀每日 80mg。初级预防试验,他汀类药物预防效果评价:瑞舒伐他汀干预研究评估[Justification for the Use of Statins in Prevention: Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin(JUPITER)],发现患者日常使用此他汀会降低 C 反应蛋白升高所引起的 LDL( $<130\text{mg/dl}$ )升高,初次卒中风险减少 51%(危害比 0.49,  $P=0.004$ ),没有增加颅内出血的发生率。因此,所有既往患缺血性卒中的患者应该考虑使用他汀类药物。应该禁止所有病人吸烟。2 型糖尿病患者严格控制血糖能降低卒中、心肌梗死和其他死亡风险,但目前没有能够提示降低卒中风险的充分研究证据。使用他汀类药物和吡格列酮,更积极的血压控制对预防卒中是有有效的。

**抗血小板药物** 抗血小板药物通过抑制动脉内的血小板聚集物的形成可预防动脉粥样硬化血栓形

成事件,包括 TIA 和卒中。血小板聚集物可形成于病变动脉,诱导血栓形成,阻塞动脉或栓塞远端循环。抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林与缓释双嘧达莫复方制剂最常用于这一目的。噻氯匹定由于它的不良反应,大部分已经放弃,但也可以用作替代氯吡格雷。

阿司匹林是研究最广泛的抗血小板药。阿司匹林会使血小板环氧化酶乙酰化,不可逆地抑制血小板内血栓素  $A_2$  的形成,血栓素  $A_2$  能够引起血小板聚集和血管收缩。这种效果是持久性的,持续 8 天(血小板的通常寿命)。矛盾的是,阿司匹林也会抑制内皮细胞的前列环素,一种抗血小板聚集和血管舒张的前列腺素,这种效果是短暂的。血液中阿司匹林一旦清除,有核内皮细胞就会产生前列环素。低剂量阿司匹林每天 1 次会抑制血小板产生血栓素  $A_2$ ,而不会抑制前列环素的形成。没有证据证明高剂量的阿司匹林比低剂量阿司匹林更有效,广泛推荐每日阿司匹林 50~325mg 预防卒中发生。

噻氯匹定和氯吡格雷能阻止血小板的腺苷二磷酸(ADP)受体,从而防止糖蛋白 II b/III a 受体激活所产生的瀑布反应,即纤维蛋白原结合到血小板,导致血小板聚集。噻氯匹定比阿司匹林更有效;但是,它的缺点是会引起腹泻、皮疹,少数情况下,还会引起中性粒细胞减少和血栓性血小板减少性紫癜。氯吡格雷很少引起血栓性血小板减少性紫癜,不会引起中性粒细胞减少。氯吡格雷与阿司匹林在缺血性事件的风险(CAPRIE)研究中发现,氯吡格雷对降低卒中风险只是略微比阿司匹林更有效。氯吡格雷对高危患者动脉粥样硬化血栓形成的治疗(MATCH)研究,是一项大型多中心、随机双盲研究,比较单用氯吡格雷与阿司匹林联合氯吡格雷对 TIA 或卒中二级预防的作用。MATCH 研究没有发现两者对 TIA 或卒中二级预防作用差异,却显著增加主要出血的并发症(3% vs.1%)。CHARISMA 研究中,包括既往有卒中或 TIA 亚组及心血管事件高风险的亚组,氯吡格雷与阿司匹林联用比阿司匹林单用相比没有好处,故不推荐使用氯吡格雷与阿司匹林联合使用预防卒中。但是,患者卒中或 TIA 后没有立即纳入这些研究,而联合治疗越早获益越大,所以氯吡格雷与阿司匹林联合使用可能对急性期是有效的。目前正有研究探索这一问题。

双嘧达莫是一种抗血小板药,抑制各类细胞吸收腺苷酸,包括血管内皮细胞。累积的腺苷是聚集的一种抑制药。至少一部分通过其对血小板和血管



壁磷酸二酯酶的作用。双嘧达莫还会增强内皮产生的前列环素和一氧化氮的抗聚集作用,抑制血小板的磷酸二酯酶,促进循环中 AMP 的降解。循环中 AMP 的升高会抑制血小板聚集。双嘧达莫吸收是不规律的,依据胃内 pH,但双嘧达莫缓释片 200mg 加 25mg 阿司匹林新配方,口服生物利用度更好。三个试验研究了这种联合药物。欧洲卒中预防研究 (ESPS) II 显示:每日 50mg 的阿司匹林和双嘧达莫缓释片在预防卒中中的效果,发现联合治疗能明显降低风险。ESPRIT(欧洲/澳大利亚可逆性缺血性卒中预防研究)证实了 ESPS-II 的结果,这是一项开放标性、学术性研究,入组 2739 例卒中或 TIA 使用阿司匹林治疗的患者,随机分为双嘧达莫 200mg 每日 2 次,或者不服双嘧达莫两组,主要终点是复合终点:全因血管死亡、非致命的卒中、非致死性心肌梗死和严重出血并发症。经 3.5 年的随访后,13% 阿司匹林联合双嘧达莫的患者和 16% 单独使用阿司匹林的患者 [危害比为 0.80,95% 可信区间(CI) 0.66~0.98] 出现主要终点。在有效预防卒中复发方案 (PRoFESS) 研究中,入组 20 332 名患者,在用或不使用联合血管紧张素受体阻断药替米沙坦情况下,比较双嘧达莫缓释片联合阿司匹林与氯吡格雷的疗效,随访 2.4 年后,再发风险率(均为 9%)或致残程度无明显差异,替米沙坦对这些结果没有任何影响。这表明,这些抗血小板方案是相似的,同时对卒中患者处方阻断血管紧张素药的默认处方提出了质疑。双嘧达莫的主要不良反应是头痛。推荐双嘧达莫缓释片联合阿司匹林治疗卒中患者。

许多大型临床试验已经清楚地表明,大多数抗血小板药物能降低有动脉粥样硬化危险患者动脉粥样硬化性血管事件的所有风险(即缺血性卒中、心肌梗死和全因血管死亡)。非致死性卒中风险降低 25%~30%,所有血管事件降低约 25%。风险降低变化非常大,依赖于个体风险。卒中风险低的患者也表现相似风险降低,但其风险可能是太低,获益没有意义。相反,每年血管事件风险 10%~15% 的患者风险降低 7.5%~11%。

阿司匹林便宜,可以使用低剂量,并且可以推荐给所有的成年人,以预防卒中和心肌梗死发生。然而,它会引起上腹不适、胃溃疡和胃肠道出血,可能是无症状性的或危及生命的。因此,并不是每个 40 或 50 岁的成年人都被建议规律服用阿司匹林,因为动脉粥样硬化卒中风险很低,被阿司匹林的不良反应抵消。反之,每一位既往有动脉粥样硬化性卒中

或 TIA 且无禁忌证的患者应该规律服用抗血小板药,因为再次卒中年风险率是 8%~10%;另一小部分患者可能出现心肌梗死或血管性死亡,显然,获益的可能性远远大于治疗的风险。

抗血小板药和剂量的选择必须平衡卒中的风险,预期获益,以及治疗的风险和费用。然而,没有明确的数据,观点各不相同。许多权威人士认为低剂量(每日 30~75mg)和高剂量(每日 650~1300mg)的阿司匹林是等效的。有人主张低剂量使用避免产生不良反应,以避免不利影响,但是还有人主张使用高剂量,以争取最大获益。北美大多数医生推荐每日 81~325mg,而大多数欧洲人推荐每日 50~100mg。氯吡格雷或双嘧达莫缓释片加阿司匹林逐渐被推荐为二级预防的一线药物。同样地,阿司匹林、氯吡格雷或双嘧达莫加阿司匹林的选择要平衡这一事实,后者比阿司匹林更有效但成本高,这很可能影响患者的长期依从性。因为数据缺乏,使用抗血小板聚集的研究采用阿司匹林是有争议的。

**抗凝血治疗和栓塞性卒中** 多项研究显示,慢性非瓣膜(非风湿性)性房颤患者抗凝血(INR 值为 2~3)治疗预防脑卒中,且是安全的。对于一级预防和既往有卒中或 TIA 的患者,使用维生素 K 拮抗药抗凝血能减少卒中风险 67%,远远超过每年 1%~3% 的出血风险。最近一项随机试验比较了新型口服凝血酶抑制药达比加群与维生素 K 拮抗药在非瓣膜性房颤患者中预防卒中或全身性栓塞的作用。两种剂量的达比加群:每日 110mg 和每日 150mg。达比加群的两种剂量对预防二次卒中和全身性栓塞的作用不劣于维生素 K 拮抗药,较高剂量层更优(相对危险度 0.66;95% CI, 0.53~0.82;  $P < 0.001$ )和低剂量层的达比加群比维生素 K 拮抗药的主要出血率较低。此药可能携带更方便,因为不需要血液监测滴定药物剂量,口服摄取维生素 K 不影响它的疗效。对于不能口服抗凝血药的患者,房颤氯吡格雷试验与厄贝沙坦预防血管事件 (ACTIVE-A) 试验,比较了氯吡格雷联合阿司匹林和单用阿司匹林的疗效。氯吡格雷联合阿司匹林比单独阿司匹林在预防血管事件中更有效,主要是卒中更有效的,但会增加主要出血风险(相对危险度 1.57,  $P < 0.001$ )。

一级预防使用抗凝血治疗取决于风险因素(表 27-3)。不论是否有其他危险因素,如果既往有 TIA 或卒中病史则不能使用抗凝血药。在隐源性卒中患者,这种风险因素很重要,很多临床医生会进行扩展动态心电图监测,以监测到间歇性房颤。因为间歇性

心房颤动的发现,会将治疗转向长期口服抗凝药。

由于未经治疗的风湿性心脏病伴房颤的患者每年卒中风险很高,目前尚无卒中一级预防的双盲研究。这些患者应期接受长期抗凝治疗。

抗凝治疗也能减少急性心肌梗死的脑栓塞风险。当出现前 Q 波心肌梗死、严重的左心功能不全、充血性心力衰竭、附壁血栓或心房颤动时,大多数临床医生推荐 3 个月的抗凝治疗。如果心房颤动持续存在,则推荐长期使用维生素 K 拮抗药。

栓塞性卒中是人工心脏瓣膜植入最严重的并发症。根据人工瓣膜的类型和部位,决定抗凝和(或)抗血小板治疗的强度。

如果不能消除栓子来源,尚不能确定大多数情况应服用抗凝药物。许多神经病学家对使用抗凝药失败的患者(如有卒中或 TIA 复发),推荐抗血小板与抗凝药联合治疗。

**抗凝治疗和非心源性卒中** 无论颅内或颅外脑血管病变,不推荐长期使用维生素 K 拮抗药预防动脉粥样硬化性卒中。在华法林-阿司匹林再发卒中研究(WARSS)中发现,华法林(INR 为 1.4~2.8)在卒中二级预防中并未明显优于阿司匹林(325mg),且华法林组出血率轻度增高。最近一项欧洲研究证实了这一研究。该华法林-阿司匹林治疗症状颅内疾病(WASID)的研究(见下文)证明,华法林在症状性颅内动脉粥样硬化性患者的治疗中,并未明显优于阿司匹林,且出血风险增加。

## 治疗 颈动脉粥样硬化

可以通过手术切除颈动脉粥样硬化斑块(动脉内膜切除术),或血管内支架置入术,带或不带球囊血管成形缓解血管狭窄。颈动脉疾病目前尚无抗凝与抗血小板治疗的对比研究。

**手术治疗** 北美症状性颈动脉内膜切除术试验(NASCET)和欧洲颈动脉手术试验(ECST)研究了症状性颈动脉狭窄的问题。对狭窄率 $\geq 70\%$ 的患者,手术治疗明显获益。在 NASCET 研究中,药物治疗组患者,2 年同侧发生卒中的平均累积风险为 26%,而药物联合颈动脉内膜剥脱组为 9%。手术组绝对风险减少 17%,相对风险降低 65%,支持手术治疗(表 27-4)。NASCET 研究也表明,颈动脉狭窄率 50%~70%的患者,手术治疗会使患者获益,但是获益不很明显。ECST 发现,手术治疗对狭窄率 $< 30\%$ 的患者有害无益。

患者的卒中风险和手术可能的获益与视网膜或大脑半球症状、动脉狭窄的程度、内科状况(值得注意,NASCET 和 ECST 排除了“高风险”的患者,如存在明显心、肺、肾疾病等)、机构的手术发病率和死亡率、手术距症状出现的时间等一系列因素。最近一项 Meta 分析(关于 NASCET 和 ECST 试验)发现,症状 2 周以内采用动脉内膜剥脱术获益最大;另外,年龄 $> 75$  岁的男性患者获益也非常明显。总之,近期出现症状性大脑半球缺血、颈内动脉高度狭窄,围术期发病率和死亡率 $\leq 6\%$ 的医疗机构应常规进行颈动脉内膜剥脱术。如果任意一名外科医生围术期卒中率 $> 6\%$ ,则行颈动脉内膜切除术慎重。

无症状颈动脉粥样硬化研究(asymptomatic carotid atherosclerosis study, ACAS)和无症状颈动脉外科试验(asymptomatic carotid surgery trial, ACST)结果明确了无症状颈动脉疾病手术治疗适应证。ACAS 将无症状性颈内动脉狭窄 $\geq 60\%$ 的患者随机分组:单独使用阿司匹林组或同剂量阿司匹林加颈动脉内膜切除术组。手术组患者手术同侧 5 年卒中风险为 5.1%(包含任何围术期卒中或死亡),药物组为 11%。这表明相对风险减少 53%,手术同侧 5 年卒中的绝对风险降低 5.9%,每年 1.2%(表 27-4)。手术组近一半的卒中是由术前造影所致。最近公布的 ACST,入组 3120 例无症状颈动脉狭窄 $> 60\%$ 的患者,随机分为动脉内膜剥脱手术组和药物治疗组。手术组 5 年卒中风险(包括围术期卒中或死亡)为 6.4%,而药物治疗组为 11.8%(相对风险减少 46%和绝对风险减少 5.4%)。

在 ACAS 和 ACST 研究中,女性在围术期并发症的发生率较高,可能会抵消降低 5 年卒中风险的获益。随访时间延长,女性获益会逐渐出现。目前,对无症状颈动脉狭窄的女性患者是否行颈动脉内膜剥脱术仍然存在争议。总之,无症状性颈动脉狭窄每年卒中风险是 2%,而症状性颈动脉狭窄患者每年的卒中风险为 13%。是否对无症状性颈动脉狭窄患者推荐颈动脉重建治疗,存在一定争议,这取决于许多因素,包括患者选择、狭窄程度、年龄、性别及合并症。减少动脉粥样硬化危险因素的药物,包括降低胆固醇的药物、抗血小板药物,通常推荐给无症状颈动脉狭窄患者。如果患者合并房颤,一定要告知患者关于 TIA 知识,以便一旦出现症状能够修改治疗。

**血管内治疗球囊扩张术和支架置入术** 用于增加狭窄颈动脉的血流,以维持正常功能。这种手术

不仅可以治疗颈动脉分叉处狭窄,而且能够治疗颅底近段和颅内段的颈动脉。在保护性装置保护下支架置入和血管成形治疗内膜切除术高危患者试验(stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy, SAPHIRE)将高危(定义为严重冠心病或肺部疾病、对侧颈动脉闭塞、内膜切除术后再次狭窄、对侧喉神经麻痹、既往有根治性颈部手术或放疗或年龄 $>80$ 岁)伴有症状性颈动脉狭窄 $>50\%$ 或无症状性狭窄 $>80\%$ 的患者随机分组,分别采用支架置入术+远端栓子保护装置或者采用颈动脉内膜切除术治疗。支架组 30 天内死亡、卒中、心肌梗死风险及 1 年内病变同侧卒中或死亡风险为 12.2%,颈动脉内膜切除组为 20.1%( $P=0.055$ ),提示支架置入术至少可以跟动脉内膜切除术一样,作为治疗高风险患者的治疗选择之一。然而,这两种干预措施的结果可能不会优于未处理的颈动脉狭窄,特别是对无症状性颈动脉狭窄患者,并看到很多支架组获益更多可能是由于其围术期心肌梗死的发生降低。在 2010 年,两项随机试验,比较了支架置入术和动脉内膜切除术在低风险患者中的治疗效果。内膜切除术与支架置入术进行颈动脉血管重建比较试验(carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial, CREST)纳入 2502 例无症状性或症状性狭窄患者;支架组 30 天卒中风险为 4.1%,手术组为 2.3%;支架组 30 天心肌梗死的风险为 1.1%,手术组为 2.3%,提示这两种方法的风险几乎相等。在平均随访 2.5 年,卒中、心肌梗死和死亡的联合终点事件是相同的(支架组 7.2% vs 手术组 6.8%)。国际颈动脉支架术(ICSS)试验随机纳入 1713 例症状性颈动脉狭窄患者,比较支架置入与动脉内膜切除术,发现不同的结果:在 120 天时,支架组卒中、心肌梗死或死亡的发生率为 8.5%,动脉内膜切除术组为 5.2%( $P=0.006$ ),目前正在进行长期的随访。试验设计差异、支架选择和操作经验或许可以解释这些研究结果的不同。除非两组试验有更多的数据支持,选择支架还是动脉内膜切除术仍然存在争议,即使是有经验的医师进行操作,也会面临同样的风险。

**旁路移植手术** 颅外到颅内(EC-IC)搭桥手术已被证明,对无法进行的传统的颈动脉内膜切除术的动脉粥样硬化性狭窄患者是无效的。然而,一项基于正电子发射断层扫描(PET)成像的试验正在评价脑低灌注患者是否受益于 EC-IC 旁路移植手术。

**颅内动脉粥样硬化** WASID 试验将有症状性颅内大血管狭窄(50%~99%)的患者随机分组,分别服用高剂量阿司匹林(每日 1300mg)或华法林(目标 INR 为 2.0~3.0)治疗,主要复合终点为血管性卒中、脑出血或死亡而非卒中本身。该试验由于华法林抗凝相关不良事件的风险增加而被提前终止。平均随访 1.8 年,阿司匹林组主要终点事件发生率为 22.1%,华法林组为 21.8%。阿司匹林组全因死亡为 4.3%,华法林组为 9.7%;阿司匹林组严重出血为 3.2%,华法林组为 8.3%。

鉴于对症状性颅内动脉粥样硬化令人担忧的自然史(WASID 试验中,服用阿司匹林组 15%的患者会在第 1 年内发生卒中,而不论是否使用标准强化药物治疗),一些中心采用颅内血管成形术和支架置入术治疗症状性病变。一项前瞻性、随机对照试验,对比这种干预方法与阿司匹林疗效。目前还不清楚 EC-IC 搭桥或其他颅外血管手术供血到软脑膜血管手术的方法是否对此类患者有效。

**静脉窦血栓形成** 静脉窦血栓形成伴随静脉梗死患者,无论是否有颅内出血有少量证据支持短期内使用抗凝药。

## 卒中症状

详细的病史及体格检查可定位神经功能缺损的部位,如果该症状符合脑动脉供应范围,则导致该症状的责任病变基本确定。这种情况在患者表现为 TIA 而查体是正常时则尤为重要。如一个患者,主要表现为语言功能丧失和右侧偏盲,下一步需寻找左侧大脑中动脉栓子来源。若检查发现该患者右侧颈内动脉狭窄,则提示为无症状性颈动脉狭窄,则需进一步寻找其他病因。下面章节主要描述缺血性脑血管病对应的脑动脉供血区域的临床表现(参见图 27-4,图 27-6~图 27-14)。卒中的症状可分为:①前循环大动脉卒中;②后循环大动脉卒中;③任意血管床病变所致的小动脉疾病。

### 前循环卒中

颈内动脉及其分支组成颅内前循环血管。这些血管闭塞可由血管本身疾病所致(如动脉粥样硬化性或夹层)或由近端来源的栓子所堵塞。不同颅内大动脉闭塞均可导致不同的临床征象。

1. 大脑中动脉 MCA 近端或某主要分支的闭塞栓塞可能性通常(包括动脉-动脉栓塞、心源性栓塞或其他未知来源的栓子)较动脉本身粥样硬化可能性大。MCA 近端的动脉粥样改变可以导致 MCA 远端

区域栓塞,也可以导致更少见低流速 TIAs。软脑膜的侧支代偿可以减少 MCA 狭窄后出现临床表现。

MCA 皮质分支主要供应大脑半球外侧表面大部分区域,除了:①ACA 供应额极、额叶和顶叶上内侧条形区域;②PCA 供应颞叶下侧和枕极区域(图 27-6 至图 27-9)。

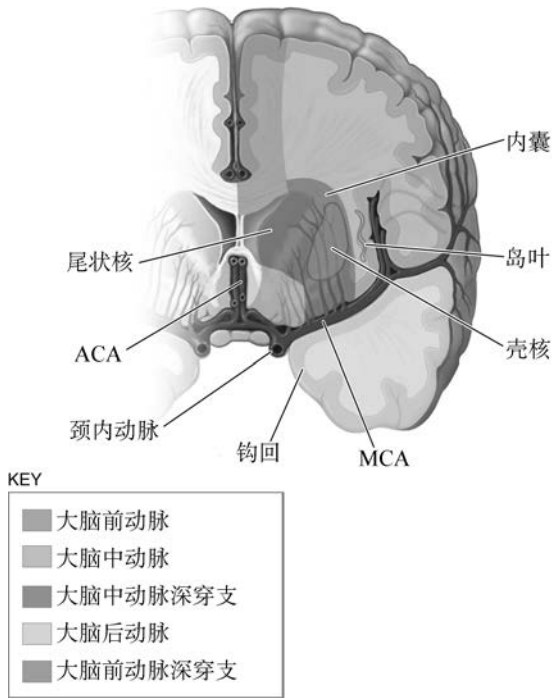


图 27-6 冠状位大脑半球的动脉(该图显示颈内动脉来源的主要颅内大动脉的供血区域)

MCA 近端(M1 段)发出穿支(豆纹动脉)供应壳核、苍白球、内囊后肢、邻近的放射冠和尾状核大部分(图 27-6)。在外侧裂,大部分患者的 MCA 可分为上干和下干(M2 段)。下干的主要分支供应顶叶下侧和颞叶的皮质,上干分支功能额叶和顶叶上部的皮质(见图 27-7)。

若患者 MCA 在其起始处出现闭塞(堵塞了皮质支和深穿支),同时远端侧支建立较少,患者的临床表现为偏瘫、偏身感觉障碍和偏盲,在发病后的 1~2 天可出现凝视同侧,面瘫导致构音障碍。当优势半球受累时,患者可表现为完全性失语。当位非优势半球受累时,患者可表现为病感失认、结构性失用和忽视(参见第 18 章)。

完全的 MCA 综合征最常见于动脉主干的闭塞。皮层的侧支血流和动脉供应范围的不同导致很多局灶性症状的出现。局灶性神经功能缺损的

症状还可见于栓子进入 MCA 近端而未完全栓塞 MCA、堵塞 MCA 远端分支,或栓塞破裂转移到远端。

由于栓子堵塞单一血管分支所致的局灶性神经功能缺损的症状包括手或上肢和手单侧无力(分支症状),或面部无力伴有非流利失语(Broca 失语)(见第 18 章),伴或不伴肢体无力(额叶症状)。同时出现感觉障碍、肢体无力、非流利性失语的患者通常提示栓子堵塞 MCA 上干近端,存在较大面积额叶和顶叶皮层的梗死(图 27-7)。如果患者出现流利性失语(Wernicke 失语)但无肢体无力的表现,通过提示优势半球 MCA 下干供应的后部(颞叶皮质)受累。不能理解书写及说话为显著的表现时,通常伴有对侧上 1/4 象限的偏盲。偏侧忽视或空间认识不能但不伴肢体无力通常提示非优势半球 MCA 下干受累。

豆纹动脉闭塞导致内囊区域的小血管卒中(腔隙性脑梗死)(图 27-6),表现为对侧纯运动性卒中或感觉-运动性卒中;内囊膝部向后部缺血先后导致面瘫、上肢无力、下肢无力,也可以主要表现为对侧手共济失调和构音困难(笨拙手、构音困难腔隙综合征);苍白球和壳核受累很少有临床症状,但是有帕金森综合征和偏侧投掷症报道。

### 2. 大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)

ACA 可分为两段,交通前段即 A1 段(连接颈内动脉和前交通动脉)和交通后段 A2 段(ACA 远端血流)(图 27-4,图 27-6,图 27-8)。A1 段发出数条深穿支供应内囊前肢、前穿质、杏仁核、下丘脑前部和尾状核头的下部(图 27-6)。

ACA 近端闭塞的患者可无症状,血流可通过前交通动脉和来自 MCA、PCA 的侧支动脉进行代偿。单纯 A2 段闭塞导致对侧症状出现(图 27-8)。若患者双侧 A2 段均来源于同一大脑前动脉主干(A1 段共干),闭塞可引起双侧的症状。患者可表现为显著的意志缺失(言语及运动反应延迟)、偏瘫或四肢轻瘫伴双侧锥体束征和尿失禁。

### 3. 脉络膜前动脉(anterior choroidal artery)

该动脉来源于颈内动脉,供应内囊后肢和后外侧白质,该部分通过膝距束纤维(图 27-9)。脉络膜前动脉闭塞的全部症状主要包括对侧偏瘫、偏身感觉障碍(偏身感觉减退)和偏盲。但是,该部分的血液供应还来源于 MCA 深穿支、后交通动脉和脉络膜后动脉,可以出现轻微局灶性神经功能缺失的症状,通常恢复较快。脉络膜前动脉的血栓通过来源于血管的原位血栓形成,颈内动脉动脉瘤外科夹闭术过程

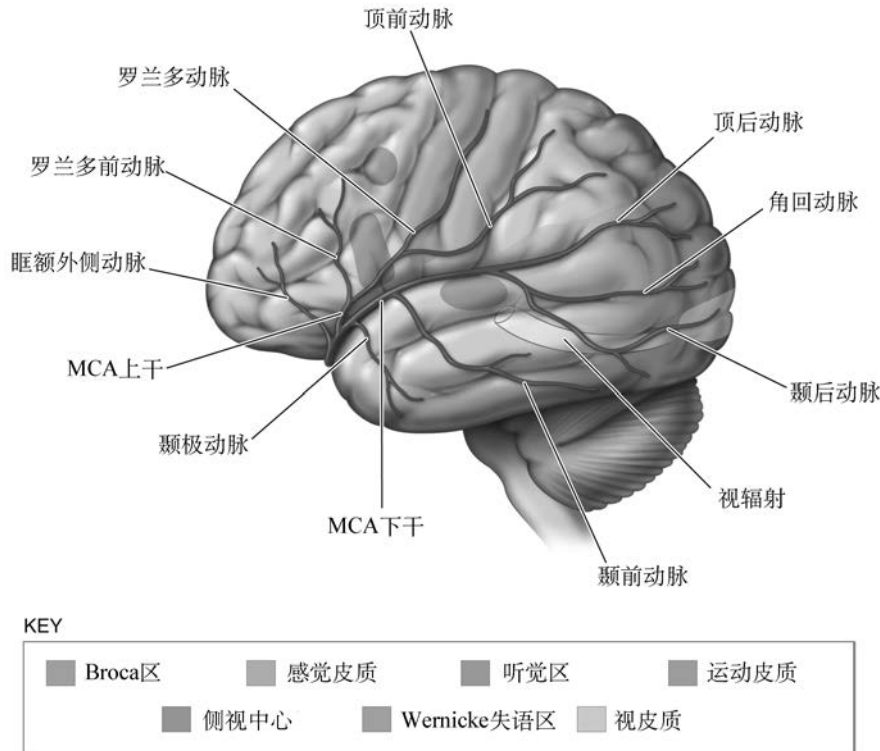


图 27-7 大脑半球外侧(图显示大脑中动脉分支分布,主要供血区域显示。注意:大脑中动脉分支分为上干和下干)

症状和体征:累及结构

对侧面部、上肢及下肢的偏瘫,相同区域的感觉障碍(针刺觉、棉絮触觉、振动觉、位置觉、两点辨别觉、实体辨别觉、定位觉、压觉、图形觉);面部上肢的躯体感觉区域、下肢至放射冠的纤维及相应的躯体感觉区域

运动性失语:优势半球运动性语言中枢

中枢性失语、词聋、命名障碍、梦语、感觉性失语、计算不能、失读、手指失认、左右失认(最后四项组成 Gerstmann 综合征);优势半球中央语言区、外侧裂旁语言中枢和顶枕皮质传导性失语:中央语言区(顶岛盖)

非优势半球感知运用不能、病觉缺失、偏身失认、单方面忽略、左半外侧空间认识不能、穿衣失用、构造失用、视觉坐标扭曲、半侧视野不准确定位、判断距离能力下降、颠倒阅读、错觉;非优势半球顶叶(优势半球语言区对应的区域);地形记忆丧失通常由于非优势半球损伤,偶尔是优势侧

同侧性偏盲(常为同侧下象限盲):视放射到第二颞部回

对侧共轭凝视麻痹:额叶对视眼球区或其投射纤维

中该血管容易受损导致医源性闭塞。

4. 颈内动脉(internal carotid artery, ICA) 颈内动脉闭塞的症状多种多样,其表现取决于导致缺血的机制,如栓塞、原位栓子或低灌注所致。最常见的受累部位是 MCA 供血区域的皮质。Willis 环完整的患者常无症状。若栓子从颈内动脉进入 MCA,表现出的症状与 MCA 闭塞类似(见前面所述)。有时还可表现为皮质和深部白质大面积脑梗死。若栓子堵塞颈内动脉末端——ACA 和 MCA 的起始处,患者可表现为意志缺失或木僵,并伴有偏瘫、偏身感

觉障碍、失语或病觉缺失。若 PCA 起源于颈内动脉(称为胚胎性大脑后动脉),则 ICA 闭塞后还可出现相应 PCA 供应区域的症状(图 27-8,图 27-9)。

颈内动脉除供血同侧大脑外,还发出眼动脉供应视神经和视网膜。约 25% 的症状性颈内动脉疾病患者可出现频繁发作的短暂性黑蒙。患者通常主诉在视野出现水平阴影升起和落下。该类患者还可主诉患侧眼睛视物模糊,或上半或下半视野缺损。大部分患者的症状持续数分钟,少数患者在 TIA 或脑梗死时出现由于眼动脉或视网膜中央动脉缺血或梗

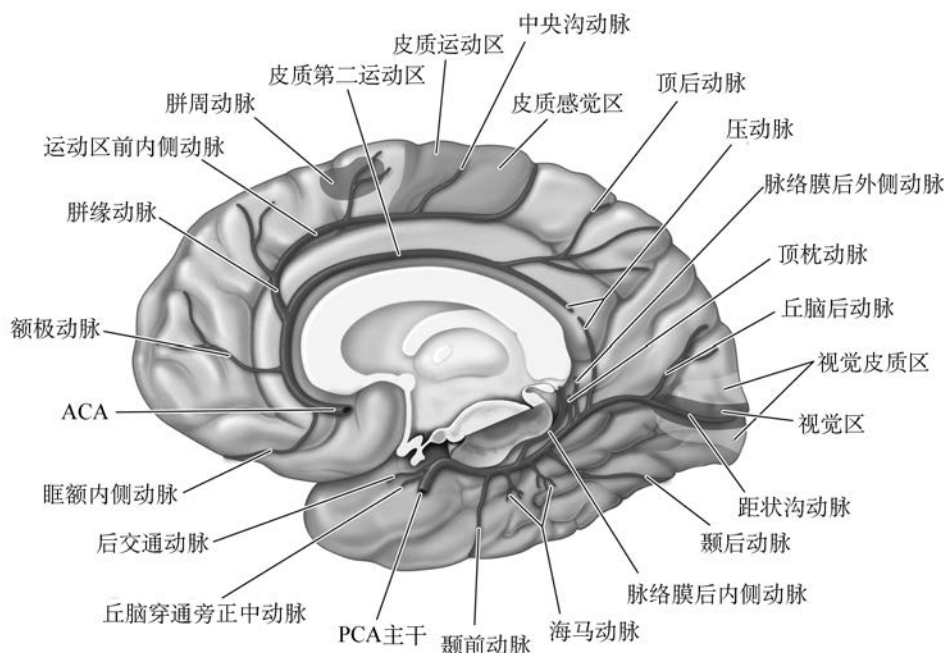


图 27-8 大脑半球内侧面模式图,显示大脑前动脉的分支及分布区域

可出现的症状及体征:累及结构  
 对侧下肢偏瘫:腿的运动区域  
 对侧上肢轻瘫:上肢皮层或发出到放射冠纤维  
 足趾、足和下肢的皮层感觉消失:下肢的感觉区域  
 尿失禁:旁中央小叶的感觉运动区

死。高调且能持续到舒张期的颈动脉杂音提示严重的狭窄,随着狭窄程度逐渐增加,远端血流逐渐减少,杂音逐渐减弱,如血管完全闭塞杂音则完全消失。

5. 颈总动脉(common carotid artery) 颈内动脉闭塞的所有症状和体征均可出现在颈内动脉闭塞的患者。颈外动脉的低血流量可能导致颌跛行。双侧颈总动脉起始处出现闭塞可能是由于大动脉炎所致。

### 后循环卒中

后循环由成对的椎动脉、基底动脉及成对的大脑后动脉组成。椎动脉在脑桥延髓交界处会合形成基底动脉。基底动脉在脚间窝分为两条大脑后动脉(图 27-4、图 27-8 和图 27-9)。这些主要动脉发出长短旋支及更小的深穿支供应小脑、延髓、脑桥、中脑、丘脑底部、丘脑、海马及内侧颞叶和枕叶。各支血管的阻塞产生各自特有的综合征。

1. 大脑后动脉 对于 75% 的患者,双侧 PCAs 来源于基底动脉分叉处。20% 的患者通过后交通动脉来源于同侧颈内动脉,约有 5% 的患者 PCA 均来源于同侧颈内动脉(图 27-8,图 27-9)。P1 段,或称为交通前段,大脑后动脉是闭锁的。

PCA 综合征主要是由于基底动脉顶端动脉粥样硬化性血栓形成或栓子脱落堵塞该部位引起。后循环疾病还可由于椎动脉夹层或肌纤维发育不良所致。

PCA 闭锁可引起两大类临床综合征。①P1 综合征:中脑、下丘脑和丘脑综合征,该综合征是由于 PCA P1 近端及其深穿支病变所致(丘脑膝状体动脉、Percheron 动脉、脉络膜后动脉);②P2 综合征:颞叶和枕叶皮质病灶,由于 PCA P2 段远端闭塞所致。

2. P1 段综合征 梗死通常发生在同侧下丘脑、内侧丘脑、同侧大脑脚和中脑(图 27-9,图 27-14)。患者可能出现第Ⅲ对脑神经麻痹伴对侧共济失调(Claude 综合征)或伴对侧偏瘫(Weber 综合征)。共济失调是由于红核或齿状核红核丘脑术受累,偏瘫可定于大脑脚(图 27-14)。若下丘脑核团受累时,可表现为单侧的偏身投掷。Percheron 动脉闭塞时可表现为向上凝视和嗜睡。双侧 PCA 近端闭塞可出现中脑、下丘脑的缺血梗死灶,患者可表现为昏迷、光反射消失、双侧锥体束症和去脑强直。

丘脑穿通动脉和丘脑膝状体动脉闭塞可表现为丘脑或丘脑内囊区域腔隙性梗死灶。丘脑(Déjérine-

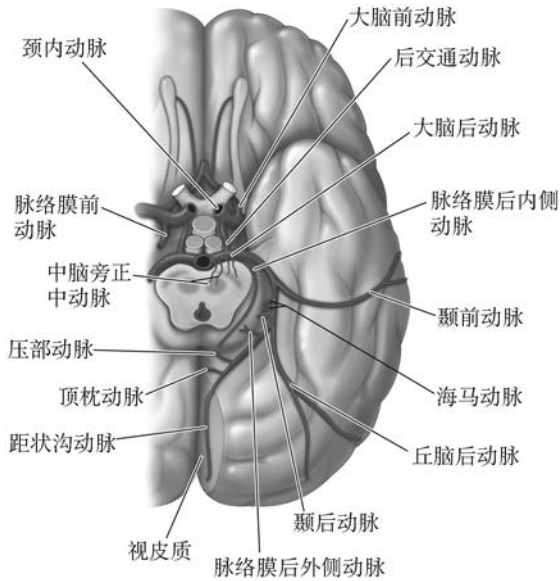


图 27-9 大脑半球下侧面,包含大脑后动脉的分支及分布区

可出现的症状及体征、累及部位

**周边区域**(参见图 27-12):①同向性偏盲(通常为上象限),距状沟皮质或视辐射。②双侧盲、皮质盲、视否认:触觉失认、色盲、不能辨认运动中的物体、不能感知物体的具体位置、眼球运动失用、不能计数、失算、不能躲避障碍物:双侧枕叶受累,或伴有顶叶受累。言辞诵读困难、颜色命名不能:累及优势半球距状皮层和胼胝体的后部。③记忆障碍:双侧海马受累,或仅优势侧海马受累。

**地形失认或面孔失认**:通常累及非优势侧距状皮质或舌回

**画面中动作失认,半侧视觉忽视**:优势侧视觉皮质、对侧大脑半球受累

**未成形的视幻觉、大脑脚幻觉症、视物变形、视物显远、视幻觉扩大、视像存留、视物失真、中央畏光**:距状皮质

**复杂的幻觉**:通常为非优势侧半球受累

#### 中央区域

**丘脑症状**[感觉消失(包括任何形式的感觉障碍)、自发性疼痛和感觉迟钝、舞蹈样手足徐症、意向性震颤、手痉挛、轻度偏瘫]:丘脑腹后外侧核,累及邻近的下丘脑及其传导束

**丘脑穿通综合征**:交叉性小脑共济失调和同侧第Ⅲ对脑神经麻痹(Claude 综合征):齿状丘脑束及第Ⅲ对脑神经受累;

**Weber 综合征**(第Ⅲ对脑神经麻痹、对侧偏瘫):第Ⅲ对脑神经和小脑脚

**垂直眼球运动障碍、眼球分离、光反应迟钝、瞳孔缩小、眼睑下垂**:核上纤维到第三颅神经、间质核、达克谢维奇核和后联合

**对侧节律性共济失调性震颤、节律性姿势性震颤**:齿状丘脑束

Roussy syndrome)综合征主要包含对侧偏身感觉障碍,随后出现偏身极其痛苦的灼烧样疼痛。该症状持续且对镇痛药反应较差。抗惊厥药(卡马西平或加巴喷丁)或三环类抗抑郁药可能有效。

3. P2 综合征(图 27-8,图 27-9) PCA 远端闭塞可能导致颞叶内侧和枕叶梗死灶。常表现为对侧同向性偏盲伴黄斑回避。通常仅上象限视野缺损受累。若视觉区域受累或仅有距状沟受累,该患者可意识到视野缺损。颞叶内侧和海马区域受累可引起急性记忆下降,特别是优势半球受累时常见。因为记忆存在双侧功能区该症状通常能够恢复。若优势半球受累,病灶累及到胼胝体压部,患者可表现为失读症但无失写症。该类患者还可能出现面容失认、物体失认、数学符号失认、颜色失认和命名性失语,甚至在不累及胼胝体的患者仍可出现上述表现。大脑后动脉闭塞的患者可出现大脑脚幻觉综合征(颜色和物体的视幻觉)。

双侧 PCAs 梗死可出现皮质盲(全盲,但光反射仍存在)。该类患者通常意识不到失明或不承认失明(Anton 综合征)。视觉区的微小病灶仍可能存在,但是该类患者可能称视野缺损可能由尚保存的视野所代偿。较少见的是,患者仅周边视野缺损,但中央视野仍保存,成为“管状视野”。双侧视觉区受累可能导致 Balint 综合征(参见第 18 章),患者扫视周围环境异常,通常是由于 PCA 和 MCA 交界分水岭区低血流量梗死导致,如心搏骤停后。患者即便在凝视其他物体情况下,仍持续出现先前视觉图像数分钟(视觉存留),或不能合成完整的图像(画面动作失认)。栓子堵塞基底动脉顶端可能出现中央或周围区域的部分或全部症状。最典型的表现是双侧症状,包括眼睑下垂、双侧瞳孔不对称或光反射消失或嗜睡。

4. 椎动脉和小脑后下动脉 椎动脉右侧起始于无名动脉,左侧起源于左侧锁骨下动脉,可分为 4 段,V1 段自椎动脉起始处至第 6 段或第 7 段横突孔,V2 段穿自 C6 段至 C2 段横突孔,V3 段穿寰椎横突孔绕寰椎弓经枕骨大孔穿过硬脑膜,V4 段是 V3 后与对侧椎动脉合并成基底动脉前这一部分。仅 V4 段发出分支供应脑干和小脑的血供。小脑后下动脉(PICA)在其近端供应延髓外侧,远端分支供应小脑的下侧面。

血管动脉粥样硬化易累及 V1 段和 V4 段。V1 段起始处病变,可导致后循环栓子形成,来源于对侧椎动脉、颈升动脉、甲颈干或枕动脉的侧支血流通常

可以提供足够血流,可抑制低灌注性 TIA 或卒中。若一侧椎动脉起始处不通,另一侧椎动脉起始处出现动脉粥样硬化性改变,此时即使出现基底动脉血流逆流至椎动脉的侧支循环,血流仍不能满足相应的供血(图 27-4,图 27-9)。此时患者可出现低灌注性 TIAs,出现持续头晕、眩晕或交叉瘫,此时也易形成血栓。V4 段远端的疾病能够加速血栓的形成,导致基底动脉栓塞或血栓发展到基底动脉。椎动脉在 PICA 起始处近心端狭窄能影响延髓外侧和小脑半球后下部分。

椎动脉起始处近心端的锁骨下动脉闭塞,会导致同侧椎动脉反向血流。同侧上肢活动时可能引起自椎动脉供血需求增加,产生后循环短暂性脑缺血发作,或称为“锁骨下动脉盗血”。

虽然动脉粥样硬化很少累及椎动脉第 2 段和第 3 段,这部分更容易出现夹层、肌纤维发育不良,或偶见椎间孔内骨刺压迫椎动脉产生症状。

V4 段原位血栓形成或栓塞可能引起延髓外侧的缺血。可出现眩晕、同侧面部和双侧肢体麻木、复视、声嘶、构音障碍、吞咽困难、同侧 Horner 征,被称为“延髓背外侧综合征”,也称为“Wallenberg 综合征”(图 27-10)。大部分病例来源于同侧的椎动脉闭塞,也有部分来源于 PICA 闭塞。椎动脉的延髓穿支闭塞或 PICA 闭塞可出现部分症状。偏瘫不是椎动脉闭塞典型的表现,但是,四肢瘫可能是由于脊髓前动脉闭塞所致。

也有少部分患者表现为延髓内侧综合征,主要表现为锥体束征、对侧上下肢偏瘫,但无面瘫的表现。但若内侧丘系与舌下神经纤维受累可出现对侧关节位置觉的消失和同侧舌无力。

小脑梗死后伴水肿形成可导致患者出现突然的呼吸暂停,可能是由于颅后窝压力增高所致。眩晕、巴氏征、共济失调和双侧无力的症状可能不出现,或者在呼吸暂停前可迅速短暂出现。步态不稳、头痛、头晕、恶心和呕吐可能是唯一的早期症状,出现这些表现时需提高警惕,下一步处理可能需要神经外科行减压术,术后通常预后较好。这些症状与病毒性迷路炎不好鉴别,但是头痛、颈强直、单侧辨距不良需高度怀疑卒中。

5. 基底动脉 基底动脉分支主要供应脑桥基底部、小脑上部,然后发出 3 组分支:①旁中央支,为 7~10 支,供应脑桥中线两侧的楔形部分;②短旋支,5~7 支,供应脑桥外侧 2/3、小脑中脚和上脚;③双侧长旋支(小脑上动脉和小脑前下动脉),环绕

脑桥供应小脑半球。

基底动脉任何部分均可发生动脉粥样硬化改变,但最常见的部位仍是基底动脉近心段和椎动脉的远端。典型的动脉硬化斑块发生在基底动脉近心段和单侧或双侧椎动脉。临床表现多样,主要取决于是否存在来源于后交通动脉的反向侧支血流。也有少见的情况,一侧椎动脉夹层累及基底动脉,这取决于真假腔的位置,可出现多发穿支动脉卒中。

虽然动脉粥样硬化斑块偶尔导致基底动脉远端出现闭塞,但来自于心脏或椎动脉近端或基底部分的栓子可能引起“基底动脉尖”综合征。

由于脑干相邻的位置包含多个结构,因此脑梗死的患者可表现出多种多样的临床表现,可出现累及皮质脊髓束、皮质脑干束、上行感觉传导通路和脑神经核团受累的表现(图 27-11 至图 27-14)。

基底动脉供血区域出现短暂性缺血或梗死后的症状通常不能直接鉴别是基底动脉本身或是其某个分支的病变,但是其特征具有急需干预处理的强烈的指征。基底动脉完全闭塞后出现双侧长纤维束(感觉和运动)受累,并伴有脑神经和小脑功能缺失的症状和体征。闭锁状态是指意识保留,但出现四肢瘫和脑神经麻痹的症状和体征,主要是脑干和低位中脑缺血梗死后导致。治疗的目标是在恶性梗死发生前识别即将发生的基底动脉闭塞。连续出现的 TIA 症状、缓慢进展且症状波动的卒中多有较显著的意义,通常为椎动脉远端或基底动脉近端动脉粥样硬化血栓闭塞的先兆。

基底动脉近心段供血分布区的 TIA 症状通过产生眩晕(患者通常描述为摇晃不稳、头晕目眩、身体移动、站立不稳或头昏沉感)提示。其他提示为基底动脉血管的症状还包括复视、构音障碍、面部或口周麻木和偏身感觉障碍。通常,基底动脉分支 TIAs 通常累及脑干单侧,但基底动脉主干 TIAs 通常表现为双侧的症状,但偏瘫仍被认为是基底动脉闭塞先兆的症状。大部分 TIAs 患者,是否为短程(5~30 分钟)、反复发作、一天发作数次,则预示基底动脉或基底动脉某一个分支是否要闭塞。该种发作类型通常提示间断脑供血不足。较多神经科医师采用肝素治疗用于预防血栓进展。

动脉粥样硬化斑块导致的基底动脉闭塞性脑梗死通常引起脑干双侧症状。凝视麻痹或核间性眼肌麻痹伴同侧的偏瘫可能是双侧脑干缺血的唯一征象。更常见的是,脑干缺血的症状通常表现出不匹配的体征。基底动脉完全的闭塞可引起较高的死亡率。



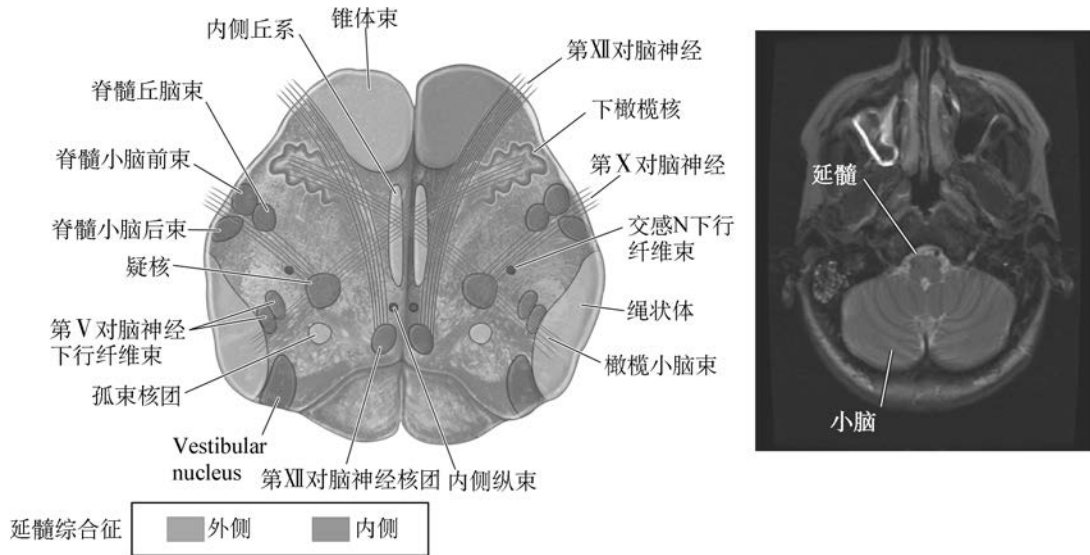


图 27-10 延髓层面轴位 (左侧是示意图, 对应着右侧的 MRI 图像, 图 27-10 至图 27-14, 所有的图背侧都是在图的底部)

所有涉及延髓的内侧和外侧的卒中综合征如下:

可出现的症状和体征:

a. 延髓内侧综合征 (椎动脉或椎动脉或基底动脉近心端分支闭塞所致)

病变侧: 舌肌偏侧瘫痪及萎缩; 同侧第 XII 对脑神经

病变对侧: 上肢和下肢肢体瘫痪, 有时累及面部; 偏身触觉及本体感觉障碍; 对侧锥体束和内侧丘系;

b. 延髓外侧综合征 (可由下列五条血管任一条闭塞导致: 椎动脉、小脑后下动脉及延髓的上、中、下外侧动脉)

病变侧

半侧面部疼痛、麻木、感觉减退; 第 V 对脑神经下行纤维束及核团受累; 肢体共济失调, 向偏瘫侧倾斜; 不确定-绳状体、小脑半球、小脑纤维或脊髓小脑束受累

眼球震颤、复视、震动幻觉、眩晕、恶心、呕吐: 前庭神经核团

Horner 综合征 (瞳孔缩小、眼睑下垂、出汗减少): 交感神经下行纤维

构音障碍、声音嘶哑、上腭麻痹、声带麻痹、咽反射减低: 第 IX 或 X 对脑神经

味觉丧失: 孤束核受累

同侧肢体、躯干麻木: 薄束核和楔束核

下面部无力: 上运动神经核受累, 累及同侧面神经核上

病变对侧

偏身疼痛觉和温度觉减退, 偶可累及面部: 脊髓丘脑束

c. 单侧延髓综合征 (椎动脉闭塞): 可变为延髓内侧和外侧同时受累的表现

d. 脑桥延髓外侧综合征 (椎动脉闭塞所致): 出现延髓外侧和脑桥下外侧的表现

e. 基底动脉综合征 (只有一侧椎动脉入颅时其闭塞也相当于此综合征): 出现多个脑干综合征联合其他由于大脑后动脉缺血所致的表现

脑干长束的体征 (感觉和运动, 小脑和脑周围神经受累的表现): 双侧长束, 小脑和周围神经

偏瘫或上下肢无力, 加上延髓性麻痹表现: 皮质延髓束和双侧皮质脊髓束

基底动脉分支的闭塞通常引起单侧的症状和体征, 可累及运动、感觉和脑神经。若患者症状持续为单侧的表现, 则患者出现基底动脉完全闭塞的可能性将会降低。

小脑上动脉闭塞可导致严重的同侧小脑性共济失调, 恶心、呕吐、构音障碍, 对侧肢体、躯干和面部 (累及脊髓丘脑束和三叉丘系) 痛觉和温度觉消失。部分性耳聋、单侧上肢共济失调性颤抖、Horner 征、

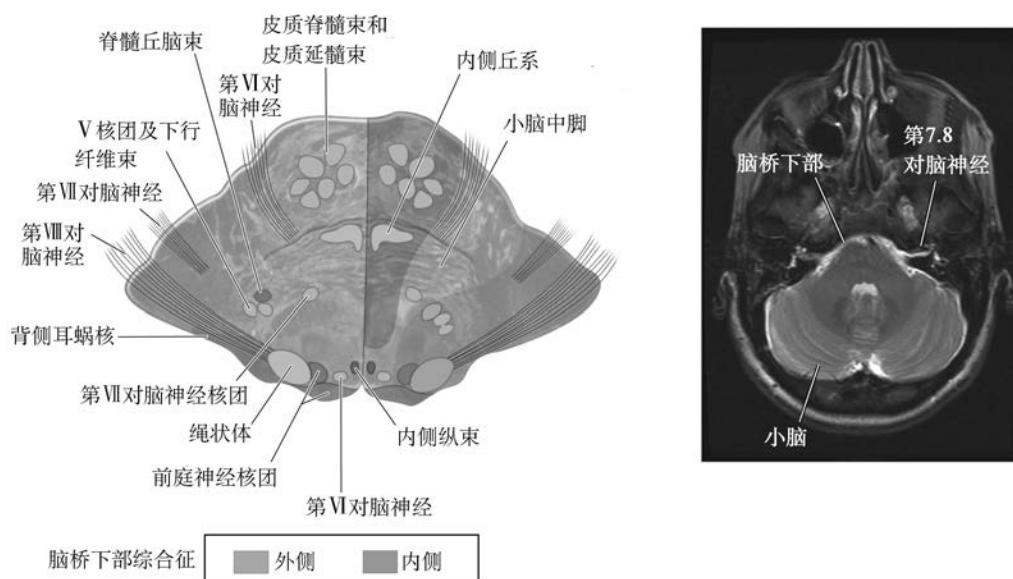


图 27-11 脑桥下部轴位切面(左侧示意图,右侧核磁共振图像)

症状和体征:累及的脑神经结构

a. 脑桥下内侧综合征(基底动脉旁正中动脉闭塞)

病变侧

病变同侧共轭凝视麻痹(破坏性病变):共轭侧视中心

眼震:前庭神经核团

肢体和步伐共济失调:可能累及小脑中脚

外展时复视:展神经

病变对侧

面部、上肢及下肢偏瘫:脑桥低位皮质脊髓束和皮质延髓束受累

偏身本体感觉和触觉受损:内侧丘系受累

b. 脑桥下外侧综合征(小脑前下动脉闭塞)

病变同侧

水平和垂直眼震,眩晕、恶心、呕吐、振动幻视:前庭神经或核团

面神经麻痹:第Ⅶ对脑神经

向病变侧凝视麻痹:侧视中枢

耳聋、耳鸣:听神经和蜗神经核团

共济失调:小脑中脚和小脑半球

面部感觉减退:第Ⅴ对脑神经及下行纤维

病变对侧

偏身痛温感觉障碍(可能累及面部):脊髓丘脑束

上腭肌阵挛较为少见。部分性综合征常可出现(图 27-13)。梗死面积大、水肿和容积效应可能导致中脑受压,出现脑积水,症状可能会迅速进展加重。此时神经外科干预对该类患者可能是保命的治疗策略。

小脑前下动脉闭塞后产生的梗死症状通常多样,主要由于动脉粗细及其供血区域的差异导致,通常与 PICA 供应范围不同。其核心症状主要包括:①单侧耳聋、面肌无力、眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤、

耳鸣、小脑性共济失调、Horner 征、共轭性侧向凝视麻痹;②对侧偏身痛觉和温度觉丧失。闭塞位于动脉的起始段可能出现皮质脊髓束的体征(图 27-11)。

基底动脉的某一短旋支发生闭塞后可导致脑桥外 2/3 和小脑中、上脚部位出现梗死,而闭塞位于旁中央支可出现中脑单侧近中线楔形梗死(图 27-11 至图 27-13)。

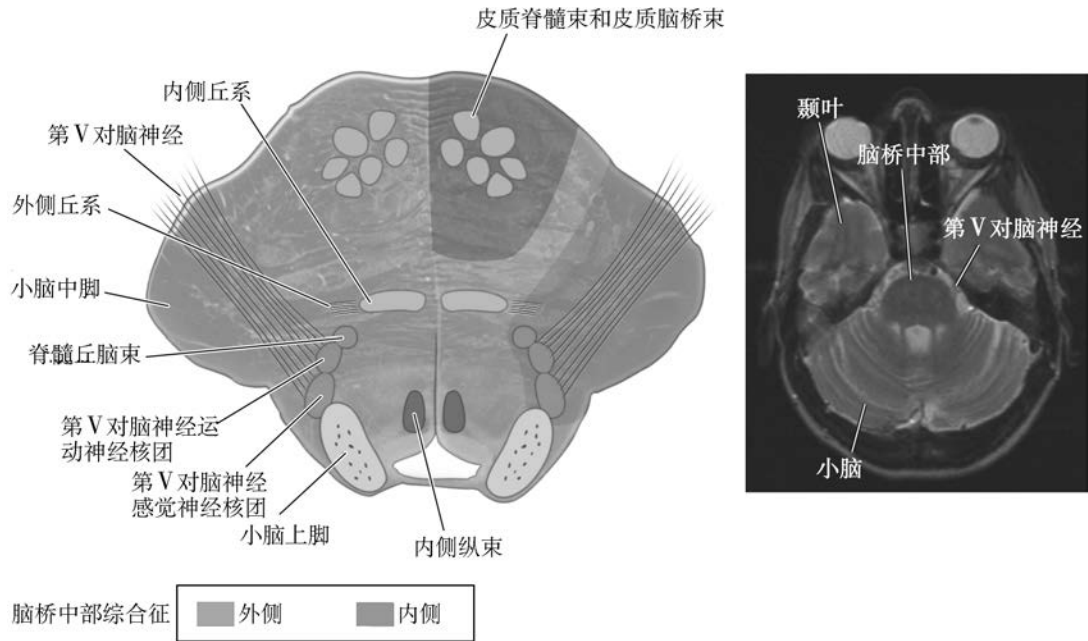


图 27-12 脑桥中部层面轴扫(左侧为示意图,右侧为核磁图像)

涉及脑桥中部内侧和外侧结构的综合征如下

症状和体征:累及的脑神经结构

a. 脑桥中部内侧综合征(基底动脉旁中央支动脉)

病灶侧

肢体和步态共济失调(双侧受累时尤其明显):脑桥核团

病灶对侧

面部、上肢和下肢偏瘫:皮质核束和皮质脊髓束受累

当病变累及后部时,触觉和本体觉减退:内侧丘系

b. 脑桥中部外侧综合征(短旋支动脉)

病变侧

肢体共济失调:小脑中脚受累

咀嚼肌无力:第 V 对脑神经核团或运动纤维

面部感觉减退:第 V 对脑神经感觉纤维及核团

病变对侧

肢体和躯干感觉障碍:脊髓丘脑束受累

## 影像检查

可参见第 4 章相关内容。

### CT 扫描

CT 可诊断或排除出血性脑卒中,也可诊断脑实质外出血、脑脓肿、占位或其他类似卒中的疾病。颅脑 CT 在脑梗死最初几小时内可表现为正常,其在 24~48 小时梗死灶仍可表现的不明显。由于骨头伪影,CT 不能显示后循环小梗死,皮质的小病灶仍可能漏诊。

增强 CT 可增加亚急性期梗死灶的诊断的敏感

性,并可显示静脉系统的结构。随着新一代多排 CT 出现、静脉注入造影剂、CT 血管造影(CTA)可在一个序列对颈动脉、颅内动脉、颅内静脉、主动脉弓甚至冠状动脉显影。该方法使得诊断颈动脉和颅内动脉更容易(图 27-3)。静脉注入造影剂后,由于血管闭塞后导致的脑组织低灌注也可被显示出来(图 27-15),可用于预测缺血性脑组织和可能出现梗死的危险脑组织(也就是通常所说的“缺血半暗带”,见“缺血性脑卒中病理生理”)。CT 扫描对 SAH 的诊断同样敏感(即使单靠 CT 检查不能除外 SAH),且 CTA 可迅速确诊颅内动脉瘤(参见第 28 章)。非增强 CT

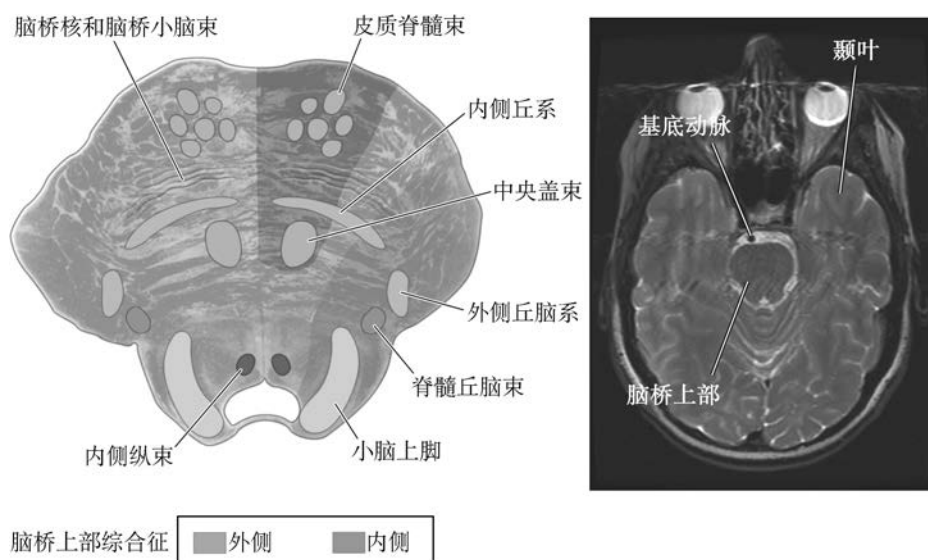


图 27-13 脑桥上层面轴扫(左侧为示意图,右侧为对应的磁共振图像)

如下显示对应核团受累后产生的综合征

症状和体征:累及的脑神经结构

a. 脑桥上内侧面综合征(基底动脉上部旁中央支动脉)

病变同侧

小脑性共济失调:小脑上脚或中脚受累明显

核间性眼肌麻痹:内侧纵束

肌阵挛综合征、味觉、咽反射、声带、呼吸系统、面部、眼球运动:定位不明确—中央被盖束、齿状核投射纤维、下橄榄核

病变对侧

面部、上肢和下肢偏瘫:皮质核束和皮质脊髓束

较少出现触觉、位置觉和振动觉受累:内侧丘系

b. 脑桥上外侧面综合征(小脑上动脉综合征)

病变同侧

肢体和步态共济失调,向病变侧倾倒:小脑中脚和小脑上脚、小脑上部皮质、小脑齿状核

头晕、恶心、呕吐、水平眼震:前庭神经核团

共轭性凝视麻痹(同侧):脑桥向对侧凝视

反向偏斜:不肯定

Horner 综合征:上睑下垂、同侧面部无汗:交感神经下行纤维

震颤:定位不明确,可能小脑齿状核、小脑上脚

病变对侧

面部、肢体及躯干疼痛觉及温度觉减退:脊髓丘脑束

触觉、振动觉、位置觉受累,下肢为著:内侧丘系(外侧区域)

由于其检查的迅速性及广泛性,作为诊断急性缺血性卒中的选择,且 CTA 和 CTP 也作为诊断缺血性卒中的有效且便捷的手段。

#### MRI

MRI 对诊断全脑缺血脑组织的范围及位置均

较为敏感,包括颅后窝和皮质梗死。MRI 还可有助于确诊颅内出血及其他的异常,但对新鲜出血的不如 CT 诊断敏感。高场强的核磁诊断更为可靠且更准确。弥散加权序列(DWI)对诊断早期梗死灶较常规 MRI 序列和 CT 更为敏感(图 27-16),在水抑制反

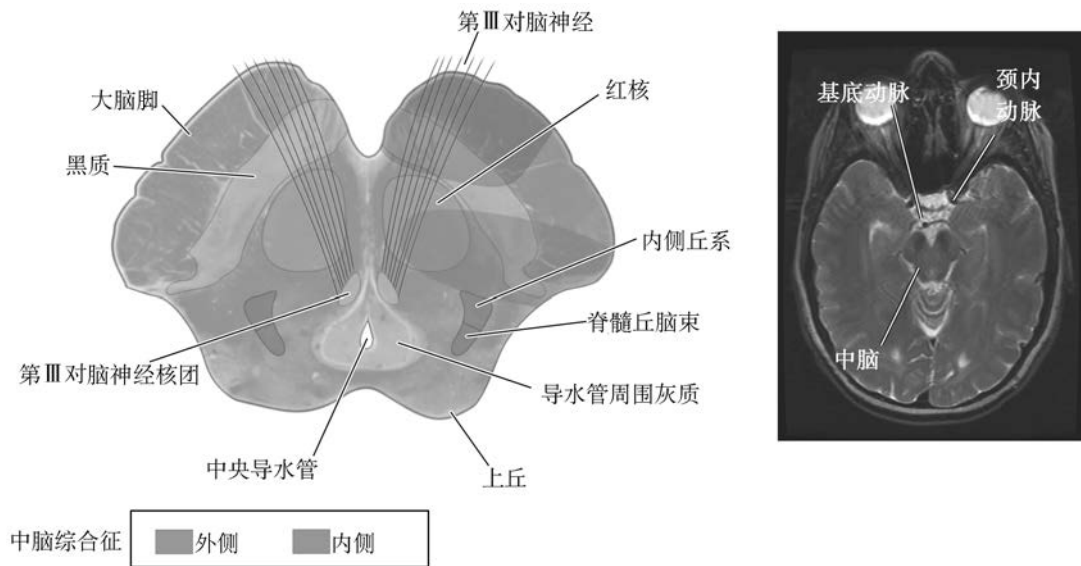


图 27-14 中脑层面轴扫图像:左侧为示意图,右侧为对应的核磁图像

累及中脑层面结构的综合征见如下:

症状和体征:累及的脑神经结构

a. 中脑内侧综合征(基底动脉上部旁中央支和小脑上动脉近心端)

病变同侧

眼球位于外下视,无法对抗第Ⅳ对和第Ⅵ对脑神经活动,伴瞳孔扩大及对光反射消失;第Ⅲ对脑神经受累

病变对侧

面部、上肢和下肢偏瘫:位于大脑脚的皮质核束和皮质脊髓束下行纤维

b. 中脑外侧综合征(大脑后动脉小穿支病变)

病变同侧

眼球位于外下视,无法对抗第Ⅳ对和第Ⅵ对脑神经活动,伴瞳孔扩大及对光反射消失;第Ⅲ对脑神经核和(或)神经纤维

病变对侧

共济失调、痉挛及震颤:红核、齿状核红核丘脑通路

转序列(FLAIR)同样敏感(参见第4章)。在静脉使用钆造影剂后,磁灌注成像也可获得。磁灌注上显示低灌注但是在DWI序列未见明显异常的脑组织也可被认为是缺血半暗带组织(缺血性脑组织的病理生理章节及图27-16),若患者显示大面积的低灌注区,则提示这个患者可能是急性期血管重建治疗更大的获益者。MRA对诊断颈内动脉颅外段血管狭窄及颅内大血管狭窄具有较高的敏感性。随着狭窄程度升高,与常规的X照相相比,MRA对诊断血管狭窄程度可能出现过度估计。核磁上脂肪显像是诊断颅外或颅内段动脉夹层的一个特殊序列,它通过显示夹层血管壁内聚集血块进行诊断。

MRI对急性出血性疾病较CT相比敏感性较

差,且费用较高、费时及阅读难度较差。幽闭恐惧症的患者也不能进行该项检查。大部分急性期卒中治疗方案首选CT也是因为核磁的这些缺陷。但是,对于急性期以外的脑卒中患者,磁共振可更加清晰的显示受损脑组织的范围,并能分辨脑梗死的急性期病灶和陈旧性病灶。MRI可能对TIA的患者更为有效,能更好地确诊新发梗死灶,对可能出现的卒中有更强的预测价值。

### 脑血管造影

传统的脑血管造影是确诊和评估脑动脉粥样硬化性狭窄程度的金标准,也可评估和判断其他病因,包括动脉瘤、血管痉挛、动脉内膜血栓、肌纤维发育不良、动静脉瘘、血管炎和脑血管的侧支代偿。目前

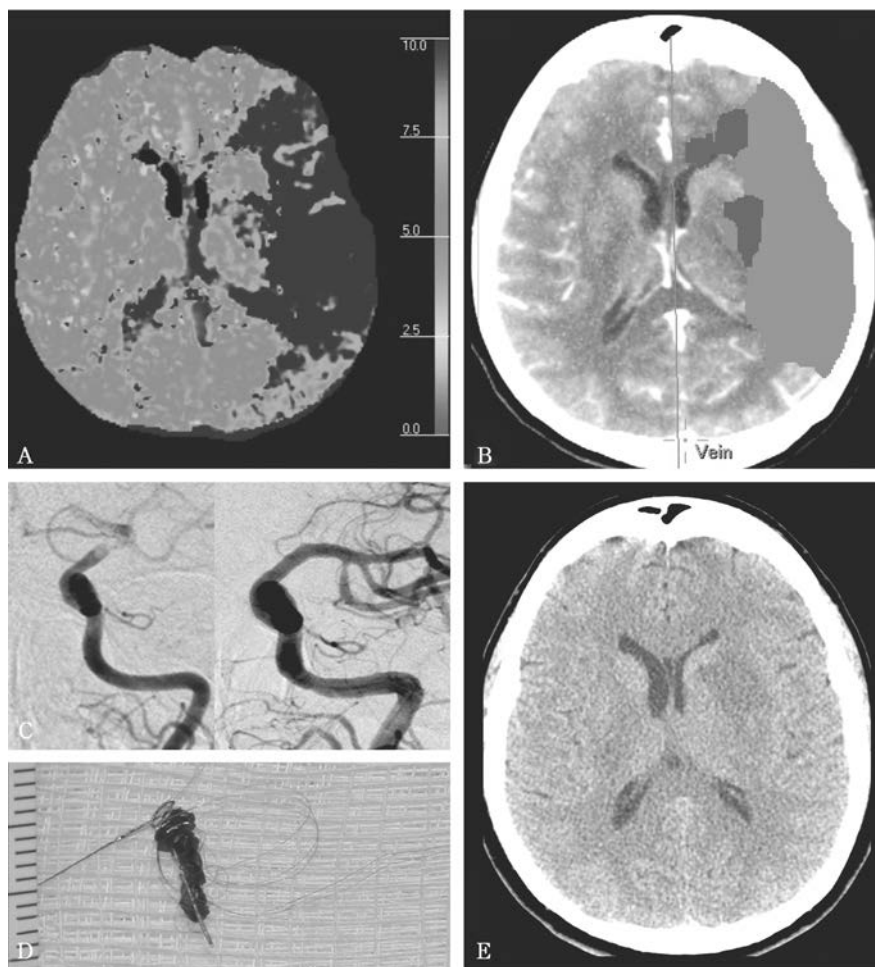


图 27-15 急性左侧大脑中动脉卒中,出现右侧偏瘫但语言功能保留

A. CT 灌注(CTP)MTT 图像显示左侧 MCA 分布区灌注延迟(蓝色区域);B. 基于 CTP 图像预测梗死区域(红色)和缺血半暗带区域(绿色);C. 传统血管造影检查显示左侧颈内动脉 MCA 分支闭塞(左侧图像);症状 8 小时后成功进行血管再通(右侧图像);D. 机械取栓装置取出的血栓(L5, Concentric Medical, Inc);E. 2 天后 CT 扫描;与图 B 相比,梗死面积仍相同,由于血管再通成功,缺血半暗带区域被成功挽救

进展迅速的血管内操作,在颅内动脉血管内使用支架,在狭窄区域内给予球囊扩张,通过弹簧圈栓塞颅内动脉瘤,通过机械取栓装置开通急性缺血性卒中责任血管。一些随机对照研究结果显示在急性期 MCA 闭塞的缺血性卒中患者中,使用血管内取栓装置可明显提高患者血管再通率,改善患者 90 天的临床预后。在美国和欧洲国家,血管造影连同血管内再通治疗已成为一个常规的治疗手段,且该项技术在日本也将很快得到普及。掌握该项技术的中心被认作是“综合性的卒中中心”,与传统的仅可以进行静脉 rtPA 溶栓但不可行血管内治疗的初级卒中单元不同。但是传统的血管造影可增加动脉的风险、

腹股沟出血的风险、栓塞性卒中和肾衰竭的风险,所以该项检查应是在其他无创检查不能获得良好效果的前提下进行。

### 超声

颈内动脉起始段的狭窄可通过 B 超和颈部多普勒超声检查技术(双功超声)进行诊断和评估。经颅多普勒超声(TCD)在评估 MCA、ACA、PCA 血流和椎基底动脉血流时是有用的。该项检查可用于诊断颅内大动脉狭窄,因狭窄可增加收缩期血流流速。而且,TCD 可在 rtPA 静脉溶栓后辅助溶栓和改善大动脉再通的概率,这项技术疗效是目前研究的课题。在很多情况下,MRA 联合颈动脉超声和经颅多

普勒超声检查来确定传统血管造影评估血管狭窄的必须性。在急性卒中初期也可选择包含整个颅内和颈部血管的 CTA 检查。除非是心脏源性的卒中,大部分临床上的卒中可通过该项检查进行明确诊断。

### 灌注技术

氙气技术(特别是氙气 CT)和 PET 检查可用于评估脑血容量。这些手段一般仅用于研究(参见第 4 章),但在诊断颅内动脉狭窄程度和计划血管重建治疗的患者意义较大。单电子发射计算机扫描技术(SPECT)和 MRI 灌注(MRP)可判断相对脑血容量。自从 CT 用于急性缺血性卒中的最初诊断技术后,部分中心采用 CTA 和 CTP 联合平扫 CT 对急性缺血性卒中进行评估。CTP 技术增加诊断缺血的敏感性,且可以用于判定半暗带组织(图 27-15)。或者 MR 灌注联合 MRI DWI 系列判断缺血性半暗带,也就是两个序列的不匹配区(图 27-16)。对急性缺血性卒中患者,通过判断缺血半暗带,能够明智的选择出接受急性干预(包括行溶栓、取栓及干预性的神经保护)可以获益的患者。

## 脑出血

脑出血可通过其位置和其潜在的血管病因进行划分。出血破入硬膜下和硬膜外的多数是由于外伤引起。SAH 多由于外伤或颅内动脉瘤破裂所致(参见第 28 章)。这里主要讨论脑实质出血和脑室内出血。

### 诊断

颅内出血通常在卒中的急性期可通过非增强 CT 评价发现。由于 CT 较常规 MRI 对水肿的敏感性更高,故 CT 在卒中的诊断中作为首选的检查手段(图 27-1)。水肿的部位对脑出血诊断具有鉴别的作用。表 27-6 列举了出血原因及解剖位置的一些常见病因。

### 急性期处理

患者常出现意识水平下降时,并且逐渐进展,需密切注意患者气道的管理。在 CT 检查完成前需要维持患者最初的血压。脑出血水肿扩大与血压升高是相关的,但是目前仍不明确的是降低血压是否会降低脑水肿扩大。一项最近的入组 60 位脑出血患者研究显示,自发性脑实质内出血急性期患者使用尼卡地平进行降压是安全的,该研究是探寻脑出血

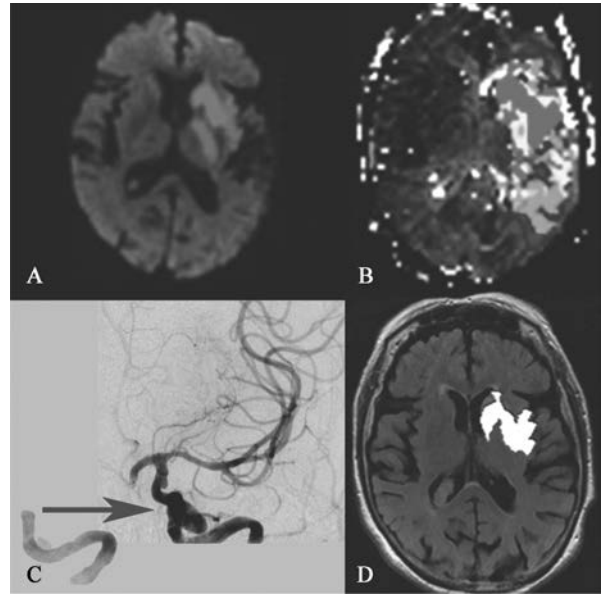


图 27-16 急性卒中的核磁图像

A. 82 岁,女性,发病 2.5 小时,右侧肢体无力、失语, MRI-DWI 示左侧基底节区和内囊区可见弥散受限区(彩色区域);B. 静脉团注钆造影剂后图像显示左侧半球的灌注缺损区。图 B 中显示的低灌注区和图 A 显示的梗死区之间的差距提示为弥散-灌注不匹配区,也就是缺血半暗带区域。若不积极干预,该区域大部分或完全将转化为梗死区域。C. 左图为该患者颈内动脉血管造影,右图显示成功行血管内取栓术后。闭塞位于颈内动脉末端。D. 3 天后 FLAIR 图像显示梗死区域(白色区域),部位与图 A 显示的最初 DWI 上的梗死区域一致,未累及到图 B 上显示的全部低灌注区,提示该患者行血管内取栓术后成功的挽救了大面积缺血半暗带区(Courtesy of Gregory Albers, MD, Stanford University; with permission)

患者降压治疗研究后观察患者疗效的基础。另一项研究[急性脑出血患者强化降压治疗研究, intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial (INTERACT)]将自发性高血压性脑出血的患者,随机分为两组,通过静脉降压药物将患者血压维持收缩压(SBP) < 180mmHg 和收缩压(SBP) < 140mmHg 两组,对比该两组患者预后。研究结果显示目标血压较低组水肿扩大的风险降低,且水肿范围也减少。但是是否减少水肿扩大与良好的临床预后相关目前仍不明确。在更多的研究结果出来之前,除非怀疑患者颅内压明显升高,目前推荐控制患者平均动脉压(MAP) < 130mmHg。若患者已行 ICP 监测,目前推荐将脑灌注压(MAP-ICP)控制至 60mmHg 以上(也就是说若患者血压升高,则需降

表 27-6 颅内血肿的病因

病因	出血位置	机制
头颅外伤	脑实质;额叶、颞叶前部;蛛网膜下腔	脑组织受外力后出现减速造成同侧损伤及对冲伤
高血压性脑出血	壳核、基底节区、丘脑、小脑半球、脑干	慢性高血压导致该部位小血管( $\sim 100\mu\text{m}$ )出血
脑梗死后出血转化	基底节区、皮质下、脑叶	1%~6%的缺血性卒中后可出现,特别是大面积脑梗死后
脑转移瘤	脑叶	肺癌、绒毛膜癌、黑色素瘤、肾细胞癌;甲状腺肿瘤;心房黏液瘤
凝血机制相关	任何部位	不常见的原因,通常与既往卒中或潜在的血管异常相关
药物相关	脑叶、蛛网膜下腔	可卡因,安非他明,苯丙氨醇
动静脉畸形	脑叶、脑室内、蛛网膜下腔	每年出血率为2%~4%
动脉瘤	蛛网膜下腔、脑室内、罕见硬膜下	真菌或非真菌性动脉瘤
淀粉样变性	脑叶	颅内血管退行性疾病;与AD相关,60以下患者少见
海绵状血管瘤	脑实质内	多发的海绵状血管瘤与KRIT1,CCM2,PDCD10基因突变相关
硬脑膜动静脉瘘	脑叶,蛛网膜下腔	由于静脉内压力增高导致脑出血
毛细血管扩张症	通常见于脑干	较为罕见的出血

低患者的平均动脉压 MAP)。降压药物需选择静脉注射非血管扩张药物(如尼卡地平、拉贝洛尔或艾司洛尔)。小脑出血的患者或伴有意识状态明显下降、影像检查提示脑积水改变的患者需紧急给予神经外科评估。基于临床表现和 CT 检查的结果,则需要进一步的影像评估手段,包括 MRI 或血管造影检查。如果外科会诊已经完成,嗜睡或昏迷的患者处理上需关注 ICP 升高、气管插管、过度通气、甘露醇和抬高患者床头(参见第 28 章)。

## 脑实质内出血

脑实质出血是最常见的颅内出血的类型。占有卒中类型的 10% 左右,且与卒中的 50% 死亡相关。在亚洲人群和黑色人种中发生率更高。高血压、外伤和脑淀粉样变性是最常见的原因。高龄、酗酒也会增加脑出血的风险,可卡因和麻黄碱的滥用是年轻患者脑出血最常见的原因之一。

### 高血压性脑实质出血

1. 病理生理机制 高血压性脑实质出血(又称高血压性脑出血或高血压性颅内出血)通常是由于脑内深穿支的一个小动脉自发破裂所致,最常见的部位是基底节区(特别是壳核)、丘脑、小脑和脑桥。若出血位于其他位置或既往无高血压病史,则更需关注患者其他可能的原因,包括肿瘤、血管畸形或其

他。高血压较易损伤此部位的小血管。颅内出血血肿可能小,也可能体积较大,可压迫周围脑组织,引起脑疝甚至死亡。出血也可能累及脑室系统,可增加死亡率或出现脑积水。

大部分高血压性脑出血患者在发病 30~90 分钟进展,与抗凝药物相关的脑出血多可在 24~48 小时仍可出现进展。在 48 小时内巨噬细胞在血肿表面吞噬血肿。出血后 1~6 个月,血肿吸收,形成一个裂缝样的橙色洞腔,腔壁为神经胶质细胞瘢痕及含铁血黄素吞噬细胞。

2. 临床表现 虽然脑出血并不一定与用力相关,但是通常发生在患者清醒时或应激时。脑出血的患者表现为突然出现局灶性神经功能缺损的症状和体征。癫痫不常出现。局灶性神经功能的改变通常可见发病 30~90 分钟恶化进展,可出现意识水平的下降和由于颅内压升高导致的头痛和恶心、呕吐。

壳核出血是高血压性脑出血最常累及的部位,且经常累及其周边的内囊部位(图 27-17),故对侧偏瘫是标志性体征。当症状较轻时,在 5~30 分钟可出现单侧面瘫,出现言语不清,之后逐渐出现肢体无力、双眼向偏瘫侧凝视。偏瘫侧肢体可能持续出现进展直到患肢肌张力降低或升高。若出血量较大时,患肢意识状态从嗜睡逐渐进展至昏睡,则提示上



位脑干受压。当患者出现昏迷伴有深的、不规则的、间断的呼吸,出现同侧瞳孔扩大及固定或去脑强直,则患者可能出现迅速恶化。在轻症患者中,压迫邻近脑组织的产生的水肿可能使患者神经功能在12~72小时仍出现加重。

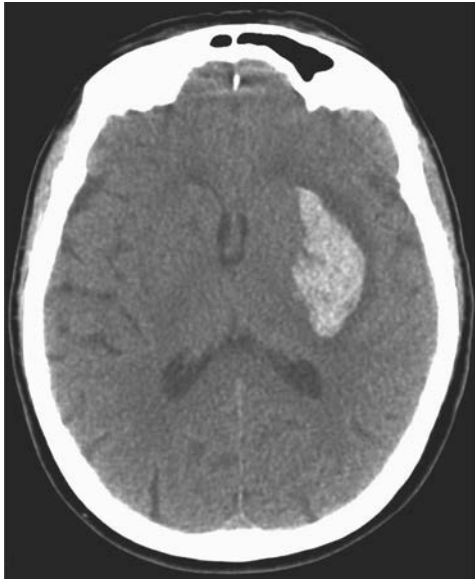


图 27-17 高血压性脑出血。轴位扫描非增强 CT 的基底节区层面:左侧壳核的出血,患者迅速进展为右侧肢体偏瘫

丘脑出血的患者可能出现对侧的偏瘫和偏身感觉障碍,主要是由于压迫或侵及邻近的内囊所致。显著的感觉障碍通常可出现。失语,但通常仍有复述保留,可能在优势侧丘脑受累后出现,非优势侧半球受累可能出现结构性失用或缄默。还可出现同向性视野缺损。由于累及中脑上部程度不一,丘脑出血可能引起严重且典型的眼动障碍,包括双眼内下视时出现分离、双侧瞳孔不等大、瞳孔对光反射消失、病灶对侧斜视、同侧 Horner 症、集合反射消失、凝视障碍、病理性眼球震颤。患者可逐渐出现慢性对侧疼痛综合征(Déjérine-Roussy 综合征)。

脑干出血的患者,可在数分钟内进展为深昏迷和四肢瘫。通常可出现显著的去脑强直和针尖样瞳孔(1mm)但对光反射仍存在。头位改变时患者水平眼球活动受损(玩偶眼或头眼反射消失)或冰水灌耳眼球反射消失(参见第 17 章)。呼吸深快、严重的高血压和大量出汗是较常见的,部分患者在数小时内可能死亡,但是出血量较小时通常可抢救过来。

小脑出血的患者通过在数小时内进展,通常表

现为后枕部头痛、持续呕吐及步态共济失调。小量出血的患者可能仅出现肢体共济失调而不出现其他神经功能缺损的症状及体征,头晕或眩晕可能是主要表现。患者可出现病灶侧的共轭凝视麻痹,出现向病灶对侧强迫性眼位,或出现同侧第 VI 对脑神经麻痹。其他少见的眼部症状主要包括眼睑痉挛、单眼不自主闭合、眼球浮动及反向斜视。构音障碍和吞咽困难较为常见。数小时后,患者可出现嗜睡至昏迷,这是由于脑干受压或梗阻性脑积水,在脑干受压前行即时的外科干预可能会避免患者死亡。第 4 脑室梗阻后出现的脑积水可被脑室外引流缓解,但最终的血肿清除对患者的存活是必需的。若患者深部的小脑核团未受累,患者可完全康复。

### 脑叶出血

症状和体征可在数分钟内出现。大部分脑叶出血较小,引起的神经功能缺损的症状及体征较为局限。如枕叶出血大多出现偏盲;左侧颞叶的出血多表现为失语和谵妄状态;顶叶的出现多表现为感觉障碍;额叶出血多表现为上肢无力。大量脑出血患者若压迫丘脑或中脑,多可表现出嗜睡或昏迷。大部分脑叶出血的患者可出现局部头痛,半数以上出现呕吐或昏睡。颈强直和癫痫少见。

### 其他原因所致的脑出血

脑淀粉样变性是一种老年退行性疾病,累及小动脉,出现淀粉样蛋白沉积在脑动脉壁上所致。淀粉样血管病可导致患者出现首次或复发脑叶出血,也是老年患者脑叶出血最常见的原因。部分急性心肌梗死患者行静脉溶栓后出现脑出血与此有关。患者如在数月内或数年内表现为多处出血(或梗死)或在 MRI 对含铁血黄素磁敏感序列上见微出血信号可能也与脑淀粉样变性有关。但其最终诊断依靠病理检查,病理检查显示血管壁上可被刚果红染色的淀粉样蛋白沉积。载脂蛋白 E 基因上的  $\epsilon 2$  和  $\epsilon 4$  基因发生等位突变导致复发性脑叶出血风险增高,可能是淀粉样血管病的标志。目前,仍无特殊的治疗方法,但是抗血小板药物和抗凝血药物是需避免使用的。

可卡因和麻黄碱是其青年患者(<45岁)脑卒中的常见原因。脑出血、脑梗死和 SAH 均与兴奋药的使用相关。血管检查无特异性,可表现为完全正常的血管、大血管闭塞或狭窄、管痉挛,或与血管病变一致。这种拟交感神经药相关的卒中发生机制目前仍不明,但是可卡因可提高交感神经的活性,进而引起急性的且严重的血压升高,这可能会导致出

血的发生。半数以上的兴奋药所致的脑出血多为脑内出血,其他的为蛛网膜下腔出血。对于SAH患者,多可发现囊状动脉瘤,推测可能是由于急性血压升高导致动脉瘤破裂。

脑外伤通常也可引起颅内出血,常见出血位置为脑内(特别是颞叶、前额叶)和进入蛛网膜下腔、硬膜下和硬膜外区域。对于突然出现的不明原因的局灶性神经功能缺损的症状(包括偏瘫、嗜睡或昏迷)必须考虑到外伤的可能,特别是缺损的症状在患者跌倒后出现(参见第36章)。

与抗凝血药物相关的脑出血可发生在脑内的任何部位,大部分见于脑叶或硬膜下。抗凝血药物相关的脑出血可进展缓慢,可超过24~48小时。凝血障碍和血小板减少症应被及时纠正(见后相关章节详述)。血液系统疾病相关的脑出血(如白血病、再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜)可见于任何部位,也表现为多个部位的出血。皮肤和黏膜出血通常也是一个证据,是诊断的线索。

脑肿瘤出血可能是颅内占位性病变更早表现。绒毛膜癌、恶性黑色素瘤、肾细胞癌、支气管肺癌是最常见的可能导致脑出血的转移性肿瘤。成人多形性胶质母细胞瘤和儿童髓母细胞瘤也会导致出血。

高血压脑病是恶性高血压的一个并发症。在这些急性综合征中可见,严重的高血压通常可出现头痛、恶心、呕吐、惊厥发作、意识模糊、嗜睡和昏迷。短暂的或持久的局灶性神经功能缺损的症状,多提示其他血管性疾病(脑出血、血栓或动脉粥样硬化性血栓形成),包括视网膜出血和渗出、视盘水肿(高血压性视网膜病)、肾和心脏疾病的证据。大部分患者颅内压和脑脊液蛋白升高。MRI显示典型的后部脑水肿(枕叶>额叶),且是可逆的,也就是“可逆性后部白质脑病”。该类患者高血压病可能是原发的,也可能由于慢性肾病、急性肾小球性肾炎、妊娠所致的急性细胞毒血症、嗜铬细胞瘤或其他病因所致。降低血压可逆转该疾病过程,但是可导致卒中发生,特别是血压下降过快时。神经病理检查可见点状或弥漫的脑水肿改变,或可出现点状或大体积的脑出血改变。显微镜检查可提示小动脉坏死、点状脑梗死灶和出血灶。这种改变时需考虑高血压性脑病的可能,慢性复发性头痛、头晕、复发性TIA、小卒中通常与高血压相关。

原发性脑室出血较为罕见。多由于脑实质出血后破入脑室系统而不表现出脑实质受损的神经功能症状,或者出血可起源于室管膜周围的静脉。血管

炎,特别是结节性多动脉炎或系统性红斑狼疮,可导致任何部位的颅内静脉系统的出血改变,但是动脉系统也可出现血管壁破裂后导致脑出血。近一半的原发脑室出血的患者通过全脑血管造影检查可发现病因,脓毒血症可导致全脑白质区小出血灶出现。Moyamoya病,是动脉闭塞后缺血性卒中的改变,特别对于年轻患者,也可出现脑实质内出血。脊髓内出血多由于动静脉畸形、海绵窦血管畸形或转移瘤所致。脊髓硬膜外出血多可出现迅速进展脊髓或神经根受压的综合征(参见第35章),脊髓出血多表现为突然出现背痛和脊髓病的征象。

### 实验室及影像检查

患者需常规进行血生化和血常规筛查。尤其要关注患者血小板数和PT/PTT用于鉴别凝血机制异常疾病。CT检查对诊断急性幕上脑实质出血很可靠。由于患者活动和颅后窝骨头伪影所干扰,小的脑干出血可能不被及时诊断。出血2周后,血肿逐渐清除,影像上可见密度逐渐减低直至与周围脑组织呈现同样的密度。但容积效应和脑水肿可仍存在。在某些患者中,2~4周后出现血肿周边强化环,持续约数月。MRI虽然对诊断颅后窝出血更敏感,但是对大部分患者是不必要的。MRI上的血流信号图像可用于鉴别AVM,确定脑出血的病因。当颅内出血病因尚不明确时,可能需要进行MRI、CTA和血管造影检查,特别是当患者为年轻患者,且既往无高血压病史、出血不位于高血压性脑出血常见的4个部位时。增强CT上出现的急性血肿周边的点状强化,也就是“点征”多提示死亡风险增高。部分中心对脑出血的患者常规进行CT和CTA(附带强化后图像)检查以确定大血管病变,且可提供预后相关信息。当患者出现局灶性神经功能症状及意识障碍,经常表现出颅压增高的表现,此时进行腰穿可能增加脑疝的风险,因此需避免进行腰穿。

## 治疗 脑出血

**急性期处理** 约有50%的高血压性脑出血的患者在急性期死亡,其他患者若急性期过后通常可得到较好的恢复。ICH评分(表27-7)是一个用于评估死亡和临床预后较好的指标。任何确诊的凝血性疾病需立即给予纠正。对于服用维生素K抑制药的患者,静脉输注凝血酶原复合物后给予新鲜冰冻血浆和维生素K制剂可迅速逆转凝血异常。若脑出血与血小板减少症相关(血小板计数 $<50\ 000/\mu\text{l}$ ),静脉输

注新鲜血小板就有必要。紧急血小板抑制功能测定对指导输注血小板的临床意义仍不清楚。

表 27-7 脑出血的预后和临床结局

临床或影像因素		评分
年龄		
<80 岁		0
≥80 岁		1
血肿体积		
<30cc		0
≥30cc		1
脑室出血		
否		0
是		1
幕下来源的出血		
否		0
是		1
格拉斯哥昏迷量表评分		
13~15		0
5~12		1
3~4		2
总分	以上各项总和	
ICH 评分	发病 30 天观察到的死亡率 (%)	发病 12 个月时能独立行走 (%)
总分		
0	0	70
1	13	60
2	26	33
3	72	3
4	97	8
5	100	0

尽管评分可能出现 6 分,但没有观察到患者出现所有这些表现,而且这种情况考虑为高度致死性

#### ICH, 脑出血

源自:JC Hemphill et al; Stroke 32:891, 2001; JC Hemphill et al; Neurology 73:1088, 2009

目前,对出血本身可做的处理较少。血肿在出血的前几小时有可能扩大,因此在脑出血的急性期控制血压可能对于预防血肿扩大是合理的。一个使用 VIIa 因子复合物用于降低脑血肿扩大的 III 期临床

研究结果并未提高患者的功能预后,因此临床上尚不提倡使用该类药物。

幕上脑室出血的清除并不能提高患者的预后。国际脑出血神经外科联盟(STICH)将 1033 位幕上脑出血患者随机分为两组:早期外科行血肿清除术组和常规内科治疗组。该研究结果是早期行外科术后组并未获得更好的功能预后,但该结果仍存在争议,因 26% 的常规内科治疗组的患者最终仍因神经功能恶化而接受外科手术治疗。总之,该研究结果不支持幕上出血的患者常规行外科治疗,但是,很多中心在患者出现进展性神经功能恶化后行手术治疗。脑出血的外科手术的技巧在提高,在将来,创伤少的内镜血肿清除术可能被研究证实其有效性。

对小脑出血患者进行评估时需神经外科会诊;直径>3cm 的小脑出血患者大部分需行外科治疗。当患者神清且无脑干受累的征象、血肿直径<1cm 时,则外科手术通常不需要。当患者出血肿直径在 1~3cm 时,患者需被严密监测,及早发现意识障碍和呼吸循环功能衰竭的表现。

血肿周围的脑组织受压移位,但未必出现缺血梗死。因此,大部分脑出血存活的患者在血肿吸收后,邻近脑组织可再次恢复功能。脑出血急性期的仔细管理可使患者得到良好的恢复。

但是令人惊讶的是,大面积脑出血的患者可颅内压可正常。但是,若血肿导致显著的中线结构受压,患者随后可出现昏迷、脑水肿、脑积水、渗透性物质引起 ICP 降低(参见第 28 章)。这可为脑室穿刺引流术或 ICP 监测提供足够的时间机会。一旦患者行 ICP 监测后,可根据监测的结果调整患者通气及渗透性药物的使用,以控制患者脑灌注压(MAP-ICP)在 60mmHg 以上。如 ICP 监测显示患者 ICP 升高,患者可能需进行脑室引流,继续使用渗透性药物;如患者 ICP 持续升高,则患者可能需行手术治疗进行血肿清除及呼吸支持治疗;相反,当患者 ICP 监测显示正在范围或轻度升高,则患者通气治疗及渗透性药物的使用可暂缓。因为过度通气可导致脑血管痉挛,出现缺血表现,当患者 ICP 升高已被解除时,或渗透性药物已对患者治疗足够时,过度通气则不需紧急给予。糖皮质激素对血肿周围的水肿无效。

**预防** 高血压是原发性脑出血最常见的原因。控制血压、不酗酒、禁止兴奋性药品(如可卡因和安非他命)使用均是预防脑出血的措施。怀疑淀粉样变性的患者因避免使用抗血小板聚集药物。

## 血管异常

血管异常可被分为先天性血管畸形和后天获得性血管病变。

### 先天血管畸形

动静脉畸形[arteriovenous malformations (AVMs)]、静脉畸形、毛细血管扩张症可终身临床不发病。AVMs 大部分为先天,但也有部分病例报道为后天获得。

真性 AVMs 是动脉系统和静脉系统之间存在直接连接,患者多表现为头痛、癫痫发作、颅内血肿。AVMs 血管是在皮层表面或深部脑组织出现异常血管团。AVMs 的体积变化多端,直径可从小的数毫米至扭曲的大团动静脉连接异常血管网,足以使心排量增加从而导致心力衰竭出现。动脉和静脉之间相沟通的异常血管在组织学表现为动脉或静脉。AVMs 可发生在大脑半球、脑干、脊髓的各个部位,但是大的血管畸形通常见于大脑半球的后部,形成一个从皮质延伸至脑室系统的楔形病灶。

该类以脑出血、头痛或癫痫起病,患者多发于 10~30 岁,偶可见于 50 岁以上的患者。AVMs 通常见于男性,也有少数家族型 AVMs 的报道。家族型 AVMs 通常是常染色体显性遗传性疾病,是遗传性出血性毛细血管扩张症中的一种(osler-rendu-weber),多是由于内皮因子(9 号染色体)或激活素受体样激酶 1(染色体 12)发生突变所致。

头痛(无出血)可能为半侧搏动样痛,类似偏头痛或播散的头痛。局灶性癫痫,伴或不伴全面发作大约可见于 30% 的患者。一半以上的 AVMs 以脑出血起病。大部分脑出血的患者为脑实质出血,部分患者也可见于累及蛛网膜下腔。出血通常不波及基底池,症状性脑血管痉挛也较为少见。每年的再破裂的风险是 2%~4%,且在发病的前几周风险最高。较大出血可导致死亡,较小出血直径仅 1mm 左右,仅出现轻微的局灶症状或无症状。AVM 可能足够大,从邻近的正常的脑组织盗血而显著地增加静脉压力从而出现静脉性梗死,可发生在原发部位及脑的远隔部位。这种情形最常见于 MCA 分布区的大 AVMs。

前循环大的 AVMs 患者,在眼部、前额部、颈部,可听到收缩期和舒张期杂音与颈动脉搏动混合在一起(有时患者本人可听到)。AVMs 破裂造成的

头痛通常不与动脉瘤性出血的爆裂样头痛类似。MRI 诊断价值较 CT 相比更高,虽然非增强 CT 扫描有时可发现 AVM 钙化,增强 CT 可显示异常的血管团。一旦确诊后,常规的血管造影是用于评价 AVM 解剖结构的金标准。

在手术可及的部位,症状性 AVMs 可进行外科治疗,通常治疗前先进行栓塞,以减少术中在出血。立体定向放射治疗是除外科手术治疗以外的另一种选择,它可以导致治疗后 2~3 年 AVM 的慢性硬化。

无症状的 AVMs 患者每年出血风险是 2%~4%。数个造影的特征可协助预测出血的风险。有意思的是小的 AVMs 的出血风险似乎更高。但是,出血复发后残疾相对较轻,因此对于无症状的 AVMs 是否行手术治疗目前仍是存在争议的。一个大型的随机对照研究正在试图回答这个问题。

静脉异常通常是由于大脑、小脑或脑干的异常静脉循环导致的。这些结构,与 AVMs 不同的是存在有功能的静脉通路。若是在颅脑影像检查偶然发现这些异常血管时,临床意义较小且是可以被忽略的。外科干预这些血管可能导致静脉血梗死或出血。静脉异常通常与海绵窦畸形相关(见后述),可能增加出血的风险。若患者的海绵窦畸形被处理的话,则这些静脉异常可不作干预。

毛细血管扩张是毛细血管畸形,经常在正常的脑组织中形成大的血管网。在桥脑和深部脑白质是常见的经典位置,这种畸形在出血性毛细血管扩张症(osler-rendu-weber)的患者中可见。如果出血很少能产生占位效应或明显的症状。目前没有治疗方案。

### 获得性脑血管病变

海绵窦血管瘤是位于深部脑白质和脑干的异常毛细血管窦形成的一簇血管团,没有正常的神经结构。病理机制目前仍不清楚。已在家族型海绵状血管瘤数个不同的染色体上发现变异:KRIT1 (7q21-q22)、CCM2 (7p13)和 PDCD10 (3q26.1)。KRIT1 和 CCM2 参与血管形成,PDCD10 是载脂蛋白基因。海绵状血管瘤通常直径<1cm,其通常伴有静脉系统异常。通常出血量较少,仅引起轻微的占位效应。单个海绵状血管瘤每年的出血风险为 0.7%~1.5%,对于既往曾有临床上脑出血或多发畸形的患者,出血风险更高。若血管瘤靠近皮层则可表现为癫痫。外科干预可以降低出血和癫痫发作的风险,但是对靠近皮层的血管瘤效果较差。放射性治疗目

前仍未显示出有效性。

硬脑膜动静脉瘘是获得性硬脑膜动脉至静脉窦相沟通的血管异常。患者通常主诉为与脉搏频率一致的头鸣(跳动性耳鸣)和头痛。依据异常沟通的程度不同,静脉压力可升高至足以引起皮层缺血、静脉高压和脑出血,特别是蛛网膜下隙出血。外科和血管内治疗通常有效。这些瘘可由外伤后引起,但大

部分还是原发的。瘘与静脉窦血栓是相关的。静脉窦血栓数年或数月后可出现瘘,提示血栓进展过程中的血管因素可能引起异常的血管联系。另外,硬脑膜动静脉瘘可以引起静脉窦闭塞,可能是由于静脉结构的高压或高血流导致。

(左丽君 刘欣译 曲辉校)

# 第 28 章

## Chapter 28

### 神经重症、缺血缺氧性脑病和蛛网膜下腔出血

J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

原发的神经系统疾病或严重的系统性疾病,如肝衰竭、多器官衰竭、心搏骤停等(表 28-1),均可导致危及生命的神经系统病变。神经重症医学主要目标为保护神经组织,防止因缺血、水肿和颅内压升高等原因对脑组织造成二次损伤,在对各器官系统综合管理的同时,重点保护神经组织。

续表

表 28-1 重症疾病的神经系统症状

神经系统定位综合征	
中枢神经系统	
大脑半球	脑病
	谵妄
	败血症
	器官衰竭—肝,肾
	药物相关—镇静药,催眠药,麻醉药, H <sub>2</sub> 受体阻断药,降压药
	药物过量
	电解质紊乱,低钠血症
	低血糖
	低血压或低灌注
	缺氧
	脑膜炎
	蛛网膜下腔出血
	Wernicke's 脑病
	癫痫发作后或非痉挛状态
	高血压脑病
	甲状腺功能减退黏液性水肿
	局灶性症状体征
	缺血性脑卒中
	肿瘤
	脓肿、硬膜下积液
	硬膜下/硬膜外血肿

神经系统定位综合征	
脑干	脑干占位效应与压迫
	缺血性脑卒中
	脑实质出血
	缺氧
脊髓	脊髓占位及压迫
	椎间盘脱出
	硬膜外血肿
	缺血-低血压/栓塞
	硬膜外脓肿
	外伤
	中央脊髓综合征
周围神经系统	
周围神经	
轴索	危重病性多发性神经病
	可能使用神经肌肉阻滞药造成并发症
	代谢紊乱,尿毒症,高血糖
	药物作用-化疗药,抗反转录治疗
脱髓鞘	吉兰-巴雷综合征
	慢性炎症性脱髓鞘性多发神经病
神经肌肉	神经肌肉阻滞药的持续作用
接头	药物作用-氨基糖苷类药物
	重症肌无力, Lambert-Eaton 综合征
肌肉	危重病肌病
	感染性肌病
	恶病质性肌病或无失用性萎缩
	电解质紊乱-低钾血症/高钾血症/低磷血症
	急性四肢瘫痪肌病

## 病理生理

### 脑水肿

多种类型的脑损伤均可发生脑水肿,其中最主要的水肿类型为血管源性水肿和细胞源性水肿。血管源性水肿是指因血-脑屏障受损造成水分子、离子内流进入脑组织。在正常脑血管构造中,内皮细胞与星形胶质细胞的紧密连接形成一个不渗透的屏障,液体及小分子物质需经过特殊的转运机制进入脑组织。当血脑屏障因缺血、创伤、感染和代谢紊乱等原因受损后,血管源性水肿发展尤其迅速。细胞源性水肿是指细胞的肿胀,可发生于多种情况包括脑缺血和创伤后,早期的星形胶质细胞肿胀是脑缺血的标志。临床上显著的脑水肿多数是血管源性和细胞源性水肿共同作用的结果。脑水肿进一步发展可导致颅内压升高、组织移位及脑疝形成。这些由于灌注受损而形成的缺血组织肿胀移位可进一步造成机械性的损伤和压迫进而升高颅内压。

### 缺血级联反应和细胞损伤

当细胞缺血缺氧不能维持正常功能时会启动一系列相关的生化反应,称为缺血级联反应。兴奋性氨基酸的释放,特别是谷氨酸,可导致钙离子和钠离子内流破坏细胞稳态。胞内钙浓度升高可激活蛋白酶和脂酶造成脂质过氧化和自由基介导的细胞膜损伤。细胞毒性水肿进而导致神经细胞死亡和组织梗死的发生。上述通路导致的不可逆性细胞凋亡常见于缺血性脑卒中、弥漫性脑缺血和脑创伤。缺血半暗带指发生缺血但尚未形成不可逆性梗死的脑组织,如果缺血纠正这些组织有可能被挽救。低血压和低氧状态可使易损脑组织的营养供应减少,而发热、癫痫和高血糖可增加细胞代谢使缺血性脑损伤恶化。临床上,上述事件加剧了原发脑损伤,因此被称为继发性脑损伤。预防、识别和治疗继发性脑损伤是最基本的管理目标。

细胞损伤的另一通路为细胞凋亡,指程序性的细胞死亡,可发生于缺血性脑卒中、弥漫性脑缺血、脑创伤和脑出血。凋亡引起的细胞死亡在组织学上可区别于缺血坏死引起的细胞死亡,并且是由不同的生化途径介导。目前,相对于脑缺血,关于预防和治疗凋亡的干预措施仍未界定。兴奋性毒性和细胞死亡的机制已在第 25 章详细讨论。

### 脑灌注和自主调节

脑组织需要持续的血流灌注以保证足够的物质供应。脑血管可在相当宽泛的收缩压范围内做血流

动力调节。脑灌注压为脑毛细血管床提供了循环动力,脑灌注压定义为平均动脉压减颅内压。自动调节是指在各种生理变化情况下,如神经因素影响下或血流动力改变时,通过改变脑血管阻力保持脑血流的生理调节过程。具体来说,是指当血压下降时,脑小动脉舒张以保持脑血流;相似的,血压升高时脑毛细血管收缩防止出现高灌注,通过上述过程,脑组织可在相当宽泛的血压变化范围内保持稳定的灌注(图 28-1)。但在极高或极低的平均动脉压或脑灌注压情况下,脑血流与灌注压直接相关。这些自动调节变化过程发生在微循环,不能被血管成像所捕捉。脑血流也受 pH 和  $\text{CO}_2$  分压的强烈影响。高碳酸血症和酸中毒时脑血流增加,低碳酸血症和碱中毒时脑血流少。上述过程是使用过度通气降低颅内压的理论基础,通过降低脑血流量降低颅内压。脑血流的自动调节是一个复杂的生理过程并且对维持正常的脑功能至关重要,但这一过程可被疾病状态如颅脑损伤和严重的局灶性脑缺血所干扰和破坏。

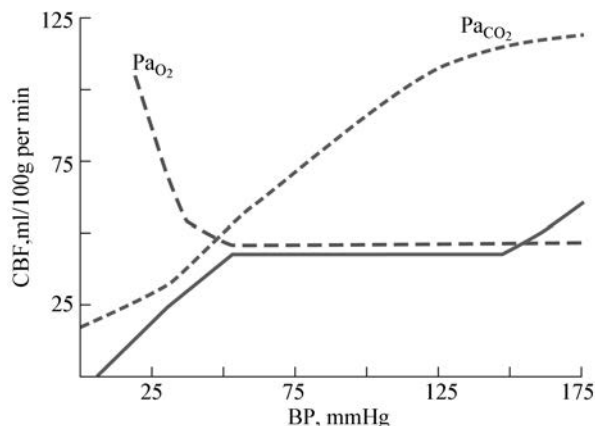


图 28-1 脑血流的自主调节(实线):在收缩压变化相当宽泛的范围内脑灌注可保持稳定,在低氧或高碳酸血症时脑灌注增加

BP. 血压;CBF. 脑血流。(Reprinted with permission from HM Shapiro: Anesthesiology, 1975, 43: 447. Copyright 1975, Lippincott Company)

### 脑脊液和颅内压

颅腔内主要由脑组织、脑脊液和血液组成。脑脊液主要由侧脑室脉络丛产生,经由 Luschka 孔和 Magendi 孔出脑,流经皮质最后被沿着上矢状窦的静脉系统所吸收。在脑室及蛛网膜下腔中约有 150ml 的脑脊液,而脑血量也约 150ml。颅骨为脑组织提供了保护但限制了其容量增加。显著的容量升高最终会导致颅内压升高。脑脊液流出受阻、脑组

织水肿或肿瘤或血肿导致的容量增加均会升高颅内压。升高的颅内压减少了脑灌注造成组织缺血。缺血反过来又可能通过原本为保证脑灌注的自动调节机制而导致血管舒张。然而,血管扩张虽然也增加了脑血流量,反过来升高颅内压、降低脑灌注压,造成了进一步的缺血(图 28-2)。这个恶性循环常见于颅脑创伤、大量脑出血及伴有中线移位的大面积脑死。

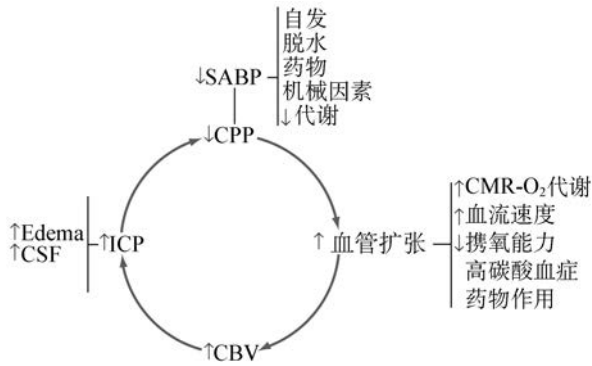


图 28-2 缺血和血管舒张:脑灌注压下降导致缺血加重、血管舒张、颅内压升高并进一步降低脑灌注压,该循环导致神经损伤加重

CBV. 脑血流量;CMR. 脑代谢率;CSF. 脑脊液;SABP. 动脉收缩压 (Adapted from MJ Rosner et al. J Neurosurg, 1995, 83:949; with permission)

### 走近患者 严重的中枢神经系统功能障碍

为防止原发和继发性的脑损伤,伴有中枢神经系统功能障碍的重症患者需要快速评估和干预。在稳定基础的呼吸、心率和血流动力学参数的同时需要评估神经功能。目前在 ICU 严重阻碍神经系统评估的因素主要包括气管插管和镇静麻醉药物的使用。

重症患者多数伴有意识水平的受损。评估的首要任务是确定造成功能受损的原因是弥漫性的(如代谢异常),或是局灶性的(如结构异常)。弥漫性的因素包括由于气管功能衰竭、药物过量或缺血缺氧造成的代谢性脑病。局灶性的因素包括缺血或出血性卒中和颅脑创伤,尤其是伴有颅内血肿形成的。因为这两类病变的病因、治疗和预后有本质不同,因此快速而准确的区分两种病变是评估的首要任务。昏迷患者的评估方法已在第 17 章中讨论,病因见表 17-1。

代谢性脑病也可有局灶的神经系统定位体征。然而,某些体征如瞳孔不对、偏瘫、凝视麻痹或截瘫等多数提示结构损伤。所有意识水平降低伴有定位体征的患者及所有不明原因昏迷的患者均应进行急诊神经影像学检查。CT 扫描因其快速并且可及时发现出血、脑积水、中线移位等是危重患者的首选检查。MRI 在某些情况下可提供更详细的信息,如急性的缺血性卒中(弥散加权成像, DWI)和脑静脉窦血栓形成(MRV)。从病史和查体中任何线索提示颈髓损伤均应立即行 X 线、CT、MR 等影像评估。

当神经影像检查不能发现结构损伤及意识状态改变的病因不确定时,往往需要一些特异的检查方法。脑电图是重症脑损伤患者的重要检查方法。典型的代谢性脑病多呈现广泛的慢波。脑电图的一项重要应用在于帮助排除不典型的癫痫,特别是非痉挛性的癫痫持续状态。未经治疗的癫痫持续状态或频繁发作的癫痫会造成神经损伤,对此类患者来说癫痫的诊断和治疗至关重要。腰椎穿刺对排除颅内感染非常重要,颅内压升高是颅内静脉窦血栓形成的重要线索。对于昏迷和有明显脑病的患者在进行腰椎穿刺检查前最好先行神经影像检查。如果怀疑细菌性脑膜炎,可先行腰椎穿刺检查,在明确诊断前可先经验性使用抗生素。重症患者的实验室检查应包括血清电解质、血糖、肝肾功能、全血细胞计数和凝血功能。不明原因的脑病患者应进行血清和尿的毒理学筛查。当意识水平改变原因不明时,脑电图、腰穿和其他特异的实验室检查有重要意义,但对于诊断明确的脑卒中和颅脑损伤并不作为常规检查。

监测颅内压对某些患者非常重要。总体而言,可能因颅内压升高和脑灌注下降而造成继发损害的原发性神经系统疾病如卒中或颅脑损伤需要监测颅内压,具体包括以下情况:严重的颅脑损伤(格拉斯哥评分  $\leq 8$ , 参见第 36 章表 36-2);幕上缺血或出血性卒中造成大面积的组织移位;蛛网膜下腔出血导致脑积水;脑室内出血或颅后窝卒中。另外一种需要监测颅内压的情况是爆发性的肝功能衰竭,可通过使用巴比妥类药物或肝移植治疗颅内压升高。总的来说,通过侧脑室引流更适合放置监测颅内压的装置,侧脑室引流也是治疗颅内压升高的方法。然而,脑实质颅内压监测更适合弥漫性脑水肿及脑室较小(脑室切开引流困难)的病人或任何程度的凝血功能障碍(脑室切开有出血高风险)(图 28-3)。



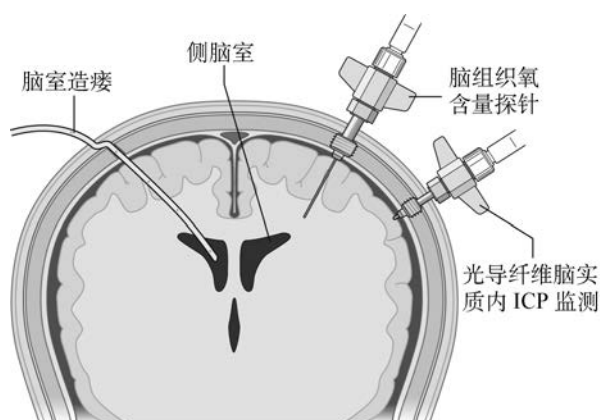


图 28-3 颅内压及脑组织氧监测

脑室切开脑脊液引流可治疗颅内压升高。光纤 ICP 和脑组织氧探头常固定在一个螺钉样的颅骨螺栓上。脑血流和脑微透析探针(未显示)可用类似方式安置

### 治疗颅内压升高

颅内压升高可见于多种疾病,包括颅脑创伤、脑出血、蛛网膜下腔出血合并脑水肿及爆发性肝衰竭。

由于脑脊液和血流量可在一定范围内自主调节,因此当颅内压升高时,颅内的顺应性已严重受损。这时,任何脑脊液容量小的变化、血流量的增加或脑实质的损伤可能导致显著的颅内压升高和脑灌注下降。上述过程是继发缺血性脑损伤的基本机制并且需要立即引起注意的急症。总体上,颅内压应保持在  $<20\text{mmHg}$ , 脑灌注压应保持在  $\geq 60\text{mmHg}$ 。

降低颅内压的措施应根据引起其升高的潜在机制进行选择(表 28-2)。如 SAH 引起的脑积水主要是由于脑脊液回流受阻而引起颅内压升高。在这种情况下,脑室引流对降低颅内压最为充分和恰当。对于颅脑创伤和卒中的病人,细胞毒性脑水肿可能最为主要,因此早期使用调节渗透压的药物如甘露醇和高渗盐水最为适合。如前所述,颅内压升高可引起组织缺血,如果脑自动调节机制尚未受损,其所导致的血管扩张可能会引起缺血加重。相反的,使用血管加压药物增加平均动脉压可通过增加灌注降低颅内压,因此,通过自动调节引起血管收缩可使缺血缓解并最终降低颅内血流量。

表 28-2 治疗颅内压升高步骤<sup>a</sup>

插入颅内压检测仪——脑室内或脑实质测压装置

总目标:保持  $\text{ICP} < 20\text{mmHg}$  及  $\text{CPP} \geq 60\text{mmHg}$

若  $\text{ICP} > 20 \sim 25\text{mmHg}$  在 5 分钟以上

- (1) 脑室切开引流 CSF
- (2) 抬高床头;头位正中
- (3) 调节渗透压—根据需要甘露醇 25~100g, 每 4 小时 1 次(保持血浆渗透压  $< 320\text{mmol}$ ) 或高渗盐水(30ml, 23.4% 氯化钠注射液)
- (4) 糖皮质激素—因肿瘤、脑脓肿引起的血管源性水肿可用地塞米松 4mg, 每 6 小时 1 次(脑外伤、缺血性及出血性卒中避免使用糖皮质激素)
- (5) 镇静(吗啡、丙泊酚或咪达唑仑);必要时可加用肌松药(在气管插管和机械通气状态下)
- (6) 过度通气— $\text{PaCO}_2$  30~35mmHg
- (7) 升压药物—肾上腺素、多巴胺或去甲肾上腺素保持足够 MAP 以保障  $\text{CPP} \geq 60\text{mmHg}$ (注意保持容量灌注以减少升压药物的全身不良反应)
- (8) 难治性颅内压升高考虑二线治疗方案:①大剂量巴比妥;②强化过度通气以使  $\text{PaCO}_2 < 30\text{mmHg}$ ;③亚低温;④去骨瓣减压术

<sup>a</sup> 在治疗 ICP 过程中,应考虑复查脑 CT 以发现外科治疗可解除的占位效应。CPP: 脑灌注压;CSF: 脑脊液;MAP: 平均动脉压; $\text{PaCO}_2$ : 动脉二氧化碳分压

颅内压升高的早期表现包括疲劳和意识水平的下降。神经影像学检查可发现水肿和占位效应。应避免静脉使用低渗液体,建议抬高床头。患者应密切观察防止误吸,当意识水平降低时应保持气道通畅。昏迷和瞳孔不对等是晚期表现并应立即采取处

理措施。应立即气管插管并提高通气量来使血管收缩并降低脑血流量。为避免加重脑缺血,过度通气最好短期使用直到开始更有针对性的治疗。而且,过度通气引起颅内压降低的效应是短期的,由于脑缓冲能力有限通常只持续几个小时,并可由于不连

续的过度通气造成颅内压反弹性的升高。当意识水平降至昏迷,患者难以配合神经系统检查,颅内压的监测就显得更为重要。如果脑室切开设备适当,直接引流脑脊液减轻颅内压是可行的。最后,大剂量的巴比妥类药物、去骨瓣减压或低温疗法有时也用于治疗顽固性颅内压升高,但这些治疗措施的不良反应明显且尚未证明可改善预后。

### 继发性脑损伤

无论是由于创伤或是卒中导致原发性脑损伤的患者均有发生继发性缺血性脑损伤的风险。由于继发性脑损伤可能是预后不良的主要因素,因此,尽可能减少继发性脑损伤是所有重症患者治疗的重要方面。由于颅内压升高可导致继发性缺血,多数继发性脑损伤通过其他临床事件所介导,并加速原发性脑损伤引起的缺血级联反应。继发性脑损伤通常不伴有明显的神经功能恶化。但是,其所导致的损伤累积可最终影响康复,并导致死亡率增高和长期功能恶化。因此,密切监测生命体征变化非常重要,是预防继发性缺血的早期措施。避免低血压和低氧非常重要,即使持续 10 分钟的显著的低血压(收缩压 $<90\text{mmHg}$ )可严重影响脑创伤后的预后。脑卒中或脑创伤不需要监测颅内压的患者中,也应密切关注脑灌注。低氧血症(指脉氧 $<90\%$ ),尤其是当合并了低血压也会导致继发性的脑损伤。相似的,高热和高血糖在实验中可加重缺血并且在临床上也证实可恶化卒中和脑创伤患者的预后。积极控制体温是可行的,但往往仅靠使用抗生素和冰毯而难以达到。针对顽固性高热的血管内降温的方法尚在研究中。静脉使用胰岛素控制高血糖较皮下注射胰岛素可更好控制血糖。血糖控制的目标是静脉血糖 $<7.8\text{mmol/L}$ ( $<140\text{mg/dl}$ ),虽然低血糖同样有害但合适的血糖目标值仍不清楚。新的脑监测措施允许持续评估脑组织的氧和、脑血流和代谢可进一步提高继发性脑损伤的治疗。

## 中枢神经系统重症

### 缺血缺氧性脑病

缺血缺氧性脑病通常由于低血压或呼吸衰竭引起的脑供氧不足所致。病因包括心肌梗死、心搏骤停、休克、窒息、呼吸肌麻痹、一氧化碳中毒及氰化物中毒。某些情况下以缺氧为主要原因。一氧化碳和氰化物中毒因其直接损伤呼吸链又称为组织中毒性缺氧。

### 临床表现

单纯中度低氧血症,如高海拔状态下,可出现判断力下降、注意力不集中、运动不协调以及偶有欣快感。然而,缺血缺氧同时发生时,如循环骤停时,可迅速出现意识丧失。如果循环可在 3~5 分钟恢复,多数可不留后遗症,但如果缺血缺氧持续超过 3~5 分钟,将会造成不同程度的永久性脑损伤。除一些极端情况,缺血缺氧的程度通常难以判断,有些患者甚至在全脑缺血 8~10 分钟后仍可几乎恢复正常。区分单纯缺氧和缺血缺氧非常重要,在循环稳定的情况下逐渐发展的缺氧即使氧分压达  $20\text{mmHg}$  机体仍可良好耐受,但短期的脑循环障碍却可能造成永久性损伤。

在缺血缺氧后的不同时间点进行检查对评估神经系统功能的长期预后是非常有用的。通常脑干功能未受损的患者预后较好,可表现为正常的瞳孔对光反射、头眼反射、眼前庭反射及角膜反射(图 28-4)。如果这些反射消失或表现为持续的瞳孔散大对光反射消失则预后极差。缺血缺氧性昏迷的不良预后标志是损伤后第 3 天瞳孔对光反射、伸肌反应及痛觉反应不能恢复。电生理检查 N20 双侧体感诱发电位(SSEP)消失也是不良预后的标志。血清中神经特异性烯醇化酶(NSE)升高( $>33\ \mu\text{g/L}$ )是心搏骤停复苏后脑损伤的标志,也提示了不良预后。然而,目前由于体感诱发电位需要专业解读而神经特异性烯醇化酶的测量尚未标准化,因此,上述两项检查的结果通常难以立即获得。心搏骤停后使用亚低温疗法(见治疗部分)是否会干扰临床和电生理的预后因子的判断目前尚不清楚。长期缺血缺氧性脑病的结果包括持续的昏迷或植物状态(参见第 17 章)、痴呆、视觉失认(参见第 18 章)、帕金森综合征、舞蹈症、小脑性共济失调、肌阵挛、癫痫及对海马的选择性损伤导致的遗忘状态。

### 病理

主要的病理改变包括广泛的多灶的或弥漫的皮层坏死及几乎难以避免的海马损伤(图 28-5)。海马的 CA1 神经元极不耐受缺血缺氧,这也解释了在短暂的心搏骤停会引起持久的记忆损害。小片状的梗死或神经脱失可出现在基底节、下丘脑或脑干。在某些病例中,广泛双侧的丘脑瘢痕可影响调控觉醒的神经通路,可能是持续植物状态的发病机制。一种特殊类型的缺血缺氧性脑病,又称为分水岭梗死,指发生在相邻供血动脉区之间的边缘带并可造成认知损害,包括视觉认知不能和近端重于远端的肢体乏力。

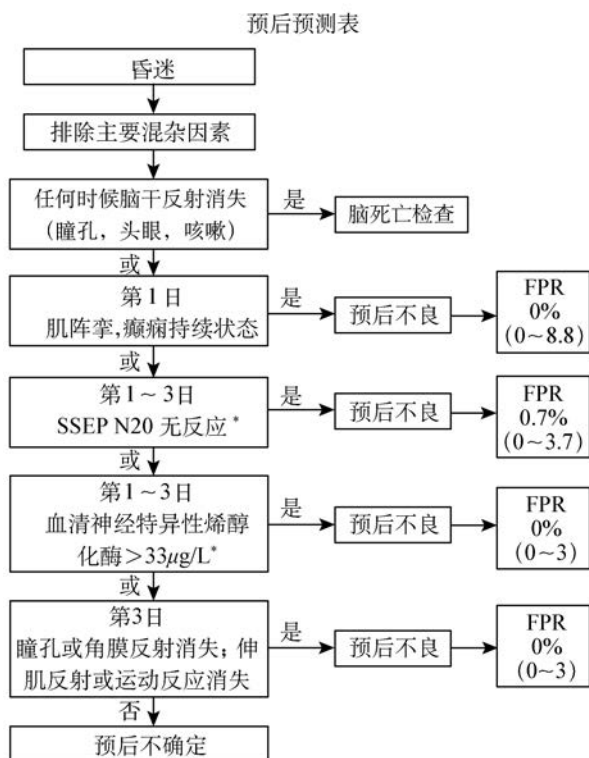


图 28-4 预后预测

心肺复苏后昏迷病人预后预测: 括号内数字为 95% 置信区间。混杂因素包括使用镇静或神经肌肉阻滞药, 低温疗法、器官衰竭或休克。\* 标注的检查可不按顺序进行。SSEP. 体感诱发电位; NSE. 神经特异性烯醇化酶; FPR. 假阳性率

## 诊断

诊断的确立应基于病史中缺血缺氧的具体临床事件, 如心搏骤停等。收缩压  $< 70 \text{ mmHg}$  或  $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$  通常是必要条件, 二者的程度和暴露时间都是细胞的损伤的重要决定因素。一氧化碳中毒可由碳氧血红蛋白浓度测定来确定, 皮肤的樱桃红色也可提示一氧化碳中毒的发生。

## 治疗 缺血缺氧性脑病

治疗应以保持正常的心肺功能为目标。具体措施包括: 通过心肺复苏、液体疗法、升压药物和心脏起搏来保持气道通畅、保证足够的氧供和通气及保持脑灌注。低温疗法目标在于延缓神经细胞损伤的级联反应, 在脑损伤的实验模型中有良好的神经保护作用。在两个临床试验中, 亚低温 ( $33^\circ\text{C}$ ) 可改善

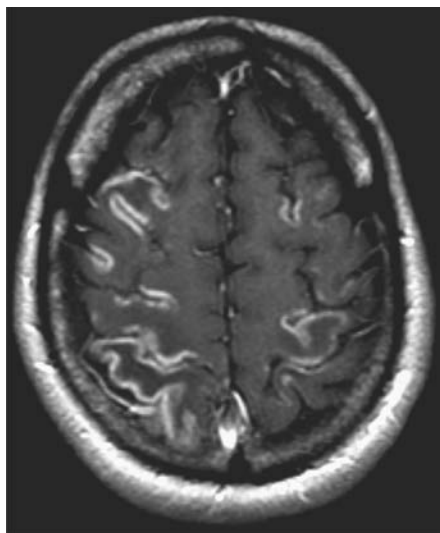


图 28-5 缺血缺氧性脑病脑皮质层状坏死  
MR T<sub>1</sub> 加权显示与分水岭区分布一致的皮质强化伴层状坏死

心搏骤停复苏后持续昏迷状态患者的预后。心肺复苏数分钟后即启动低温疗法, 其中一项试验持续 12 小时, 另一项持续 24 小时。低温疗法潜在的并发症包括凝血功能障碍和感染风险增加。基于这些研究, 国际心肺复苏联合会在 2003 年发表共识: “对于院外室颤后心搏骤停患者, 无意识但尚可保持自主循环时, 体温应降至  $32^\circ\text{C} \sim 34^\circ\text{C}$  达 12~24 小时。”

高压氧可治疗严重的一氧化碳中毒。可用抗癫痫药物控制抽搐, 但通常不推荐预防性抗癫痫。缺氧后肌阵挛可使用氯硝西泮每日  $1.5 \sim 10 \text{ mg}$  或丙戊酸每日  $300 \sim 1200 \text{ mg}$  分次服用。原发性循环骤停后 24 小时内出现肌阵挛性癫痫持续状态是预后不良的标志。

一氧化碳中毒和氰化物中毒也可造成迟发性脑病。当患者刚意识恢复时可能表现尚不明显, 但会逐渐进展为以行动缓慢、肌张力增高不伴震颤为表现的帕金森综合征。症状可经数月后恶化, 出现 CT 和 MRI 上可见的基底节损害。

## 代谢性脑病

在 ICU 的重症患者中意识状态的改变可描述为意识模糊、谵妄状态、定向障碍和脑病。老年病人易发生谵妄, 即一种以知觉错乱、频发幻觉、妄想和睡眠障碍的意识障碍。这种意识障碍多由药物作用、睡眠剥夺、疼痛和焦虑引发。在重症患者中谵妄

状态的出现与预后恶化有关,有时并不一定有明确的中枢神经系统病变如卒中或脑外伤。在这些患者中,出现谵妄的原因通常是多因素的,如器官功能衰竭、脓毒症及一些镇痛、镇静药物的使用。重症患者经常被使用多种镇静、麻醉类药物,如阿片类、苯二氮草类、神经松弛类药物和镇静麻醉类药物如丙泊酚等。近期的研究显示对于需要镇静的重症患者,使用中枢性 $\alpha_2$ 激动药右美托咪啶较使用苯二氮草类如劳拉西泮和咪达唑仑等,可减少谵妄状态的发生并缩短机械通气时间。在ICU允许家庭成员探视也可帮助焦虑患者稳定情绪,在某些重症患者中,小剂量的神经松弛类药物(如氟哌啶醇0.5~1mg)也可有效镇静。总之,目前的治疗策略是在尽可能限制镇静药物的使用。

在ICU,某些代谢性因素可造成意识状态的显著改变。高碳酸血症性脑病可表现为头痛、意识模糊、昏睡或昏迷。低通气综合征通常发生于肺气肿或慢性肺部疾病合并 $\text{CO}_2$ 潴留病史的患者。 $\text{PaCO}_2$ 升高可导致 $\text{CO}_2$ 麻醉和颅内压升高、脑血管扩张。肝性脑病可发生于慢性肝衰竭或急性爆发性肝衰竭,可表现为扑翼样震颤。高血糖或低血糖、高钠血症或低钠血症都可造成脑病。意识模糊、眼球运动损害和共济失调是急性Wernicke脑病的标志。

## 脓毒症相关脑病

### 病理机制

脓毒症的患者机体对感染的反应导致炎症介质释放,进而促使脑病形成。伴有全身炎症反应综合征(SIRS)重症可导致多器官功能衰竭。这种综合征可发生于具有明显的脓毒症、严重烧伤或创伤,甚至不明原因的感染。很多脓毒症、全身炎症反应综合征的重症患者在无明显诱因下可发展成脑病,称为脓毒症相关性脑病。虽然具体哪一种炎症介质导致了神经功能障碍尚不明确,但脑病并不仅是多脏器衰竭导致的代谢性脑病。肿瘤坏死因子、IL-1、IL-2和IL-6可能在其中发挥作用。

### 诊断

脓毒症相关性脑病临床上表现为无明显局灶症状体征的全脑功能异常。意识模糊、定向力障碍、烦躁和意识水平波动是较为典型的表现。在某些伴有血流动力学障碍的病例中,意识水平降低非常显著有时可导致昏迷。可见反射亢进和额叶释放症状/体征,如强握反射或吮吸反射等(参见第18章)及异常运动,如肌阵挛、震颤或扑翼样震颤。脓毒症相关

脑病在脓毒症和多脏器衰竭的患者中非常普遍。重症患者通常有多种潜在可导致神经功能障碍的病因,因此诊断脓毒症相关性脑病通常较为困难,需排除器质性、代谢性、中毒性和感染性病因。严重的可导致昏迷的脓毒症相关性脑病死亡率近50%,直接死因虽不是脑病所引起但可反应原发疾病的严重程度。严重的脓毒症和感染性休克患者血液中可发现脑损伤标志物S-100 $\beta$ 和神经凋亡、脑缺血损伤的标志物升高。成功治疗原发疾病后脑病多可完全康复,罕见长期遗留认知功能障碍。

## 脑桥中央髓鞘溶解症

该病变主要表现为严重的四肢瘫和假性延髓性麻痹。诱因包括严重的内科疾病或营养不良,大多数病例与快速纠正低钠或高渗状态有关。病理改变包括脑桥基底非炎症性的脱髓鞘,神经细胞和轴突相对完好。MRI有助于诊断(图28-6),部分表现为意识模糊、构音障碍和(或)不伴有四肢瘫痪的眼球协同运动障碍。有些病例表现为脑干外的损伤。纠正严重低钠血症时速度不应过快,以24小时内血钠上升 $\leq 10\text{mmol/L}$ ( $10\text{mEq/L}$ )、48小时内血钠上升不超过 $20\text{mmol/L}$ ( $20\text{mEq/L}$ )为目标。

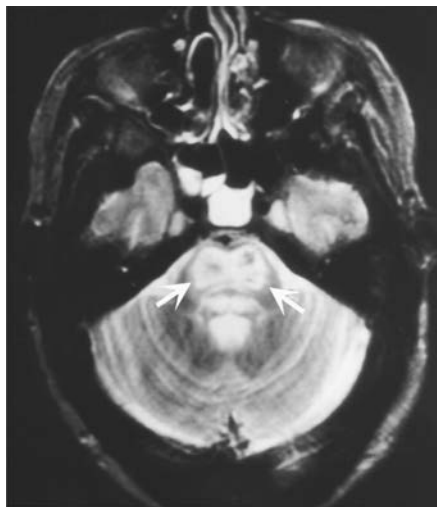


图28-6 脑桥中央髓鞘溶解  
轴位的MR T<sub>2</sub>加权扫描显示脑桥基底部对称的异常高信号区

## Wernicke病

Wernicke病是一种常见的、可预防的由于硫胺素缺乏导致的疾病。在美国,大多数病例为酗酒者,剧呕导致的营养不良、饥饿、肾透析、癌症、艾滋病或

胃部手术者都是危险人群。临床三组特征性症状主要包括眼肌麻痹、共济失调和泛发浑浊状态。然而，只有 1/3 的急性 Wernicke 病的患者具有上述经典的三组症状。大多数病人有显著的定向力障碍、淡漠和注意力不集中，有时与酒精戒断的谵妄难以区别。如果不给予治疗，可发生昏睡、昏迷和死亡。眼球运动异常包括侧视时水平眼震、双侧展神经麻痹、凝视麻痹，少数可有上睑下垂。共济失调是多神经病变的综合表现，包括小脑及前庭系统受累。瞳孔通常不受累，但当疾病进展可出现瞳孔缩小。

Wernicke 经常伴随营养性疾病的表现，如多发神经病。偶尔可发生弱视或脊髓病。心动过速和直立性低血压与自主神经功能受损或合并存在心血管系统脚气病有关。使用硫胺素后数小时可看到动眼神经功能改善，但水平眼震可持续存在。共济失调较眼球运动恢复更慢。约 50% 的患者可完全恢复但遗留宽基底步态和直线行走不能。情感淡漠、精神涣散和意识模糊改善更加缓慢。当这些症状缓解后，近记忆遗忘和学习困难变得更为显著 (Korsakoff 综合征)。Korsakoff 综合征通常持续存在，特征表现为记忆缺陷、虚构和对时间的定向障碍。

### 病理

病灶多位于第 3 脑室、导水管和第 4 脑室周围，在某些急性病例中可见点状出血，慢性病例中多见乳头体萎缩。病理改变常见内皮细胞增生、脱髓鞘和神经脱失，这些改变可在 MRI 上有所体现 (图 28-7)。记忆障碍与丘脑背内侧核团损伤有关。

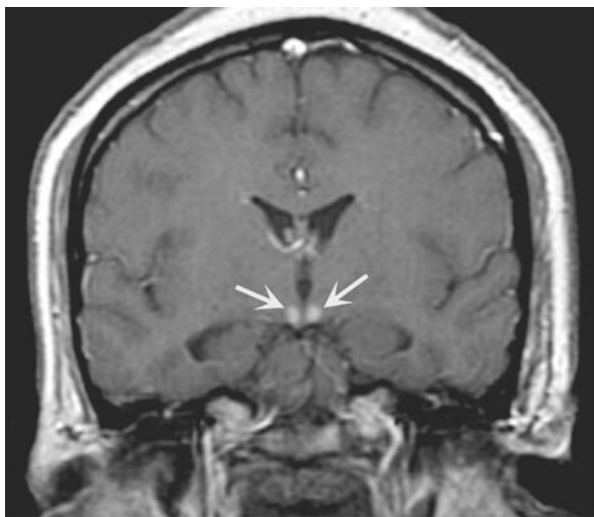


图 28-7 Wernicke 脑病

冠状位 MR T<sub>1</sub> 加权扫描显示乳头体区异常强化，典型急性 wernicke 脑病表现

### 病理机制

硫胺素是多个酶的辅酶，包括转酮醇酶、丙酮酸脱氢酶和 α-酮戊二酸脱氢酶。硫胺素缺乏可造成脑部弥漫性的葡萄糖利用减少和导致线粒体损伤。α-酮戊二酸脱氢酶活性降低导致谷氨酸累积并合能量缺乏可导致兴奋性毒性细胞损伤。

### 治疗 Wernicke 脑病

Wernicke 脑病是神经系统急症需要立即给予硫胺素治疗，用法为 100mg 静脉注射或肌肉注射。应保证每日给予硫胺素直至患者恢复正常饮食，并在使用静脉葡萄糖溶液前注射硫胺素。输注葡萄糖可加速 Wernicke 脑病形成或造成疾病的早期恶化。因此，所有酗酒但需要接受胃肠外葡萄糖的患者应使用硫胺素。

### 周围神经病相关重症

严重的周围神经系统疾病可见于以下两种情况：①原发性神经系统病变需要重症处理措施，如气管插管和机械通气；②系统性疾病继发的周围神经系统表现，常伴多器官衰竭。前者包括急性多发性神经病如吉兰-巴雷综合征 (参见第 46 章)，神经肌肉接头疾病包括重症肌无力 (参见第 47 章)、肉毒中毒和原发性肌肉疾病如多发性肌炎 (参见第 49 章)。后者主要源于系统性疾病本身或治疗措施所导致的并发症。

评估周围神经系统受累病人呼吸功能包括：评估肺动力学参数，如最大吸气力量 (MIF)、潮气量 (VC) 和延髓肌力量。无论任何原因造成的肌无力，当最大吸气力量降至  $< -25\text{cmH}_2\text{O}$  或潮气量  $< 1\text{L}$  时均应考虑气管插管。并且，合并严重软腭上抬无力的患者需行气管插管以防止急性上呼吸道梗阻或反流误吸。动脉血气和血氧饱和度监测可用于监测周围神经系统功能障碍患者的呼吸功能。然而，气管插管和机械通气应根据临床评估决定是否施行并非要等到血氧饱和度下降或低通气导致 CO<sub>2</sub> 潴留。非侵入性的机械通气也可考虑，但对于有严重延髓性麻痹和通气功能障碍合并高碳酸血症的患者通常是不够的。

### 神经病变

脑病是重症患者最显著的神经功能障碍，但周围神经系统功能障碍也非常普遍。当重症患者病程

持续数周并伴有脓毒血症,当原发病已控制但仍无法脱离机械通气时应怀疑存在周围神经病变。危重病多发神经病指与重症相关的周围神经系统并发症,常见于病程较长伴有脓毒血症和多脏器衰竭的重症患者。神经科查体发现肌无力、反射减弱和末梢型感觉障碍。电生理检查发现存在广泛的、对称的、远端感觉运动神经轴索变性。危重病多发神经病的具体发病机制仍不清楚,但脓毒血症和全身炎症反应综合征相关的细胞因子可能在其中发挥作用。据报道,约70%以上的脓毒综合征患者存在一定程度的神经病变,但只有少数表现为严重的呼吸肌麻痹,需要长期机械通气或脱机困难。静脉使用胰岛素控制血糖可减少重症多发性神经病的发病风险。其他治疗包括支持治疗和针对原发疾病的相关治疗措施。这种多发性神经病常可自发缓解,但时间长达数周至数月,原发疾病控制后仍需要长期的机械通气支持。

### 神经肌肉传递障碍

神经肌肉传递障碍可能是重症患者肌无力的原因之一。神经肌肉传递障碍导致的持续性肌无力,除要考虑重症肌无力外,药物也是常见原因。可损伤神经肌肉接头的药物有氨基糖苷类抗生素和 $\beta$ 受体阻滞药。在ICU,非去极化神经肌肉组织药(nd-NMBA),即肌松药物是导致神经肌肉传递障碍的最常见原因,主要包括泮库溴铵、维库溴铵、罗库溴铵和阿曲库铵。这些药物常用来辅助机械通气和和其他操作,但长时间使用可产生持续的神经肌肉阻滞,停药后可持续数小时或数天。发生这种延迟效应的危险因素,包括女性、代谢性酸中毒和肾衰竭。

延迟的神经肌肉阻滞并不会对周围神经系统产生永久损伤。一旦停用相关药物,数天后肌力可完全恢复。总的来说,应尽量减少神经肌肉阻滞药物的使用剂量,当在ICU里需要使用此类药物时,建议使用周围神经刺激器监测神经肌肉接头的功能。

### 肌病

重症患者尤其是有脓毒血症的患者,即使看似有足够的营养支持也常存在慢性的肌肉消耗。可能的解释是这是多种因素导致的肌肉分解代谢增加的结果,包括皮质激素、儿茶酚胺及其他由全身炎症反应综合征诱发的细胞因子升高引起。这种综合征称为恶病质肌病,肌酸激酶水平升高、肌电图(EMG)正常。肌肉活检提示II型肌纤维萎缩。在严重的脓毒血症患者中还可看到肌纤维坏死。这种所谓的脓

毒症性肌病在数天内进展至明显的肌无力为临床特征,可伴有血清肌酸激酶升高和尿肌红蛋白阳性。肌电图和肌肉活检可能开始为正常但最终可进展出现自发电位和伴炎症反应的肌纤维坏死。上述两种肌病综合征可归为广义的危重病性肌病范畴。

急性四肢瘫痪性肌病是一种在使用糖皮质激素和非去极化的神经肌肉阻滞药时发生的严重的肌无力综合征。最常见于需接受大剂量糖皮质激素治疗的哮喘患者和需要使用非去极化的神经肌肉阻滞药辅助机械通气的患者。这种肌肉疾病不是由于非去极化的神经肌肉阻滞药作用于神经肌肉接头的迟发反应,而是一种伴有肌纤维坏死的肌病,偶尔在单独使用大剂量的类固醇时也可出现。临床上,这种综合征通常在肺部情况已经稳定但仍无法脱离机械通气时才引起注意。病理改变主要包括伴有再生的I型和II型肌纤维坏死。急性四肢瘫痪性肌病通常预后良好,如果原发病得到有效控制,肌病多可改善,大部分患者可恢复正常。然而,由于肌肉损伤客观存在而非药物对神经肌肉接头的延迟效应,恢复过程通常需要数周或数月,有时需要辅助气管切开或延长机械通气时间。有些病人可遗留长期的肌无力伴肌萎缩和活动受限。目前,除尽量避免使用非去极化的神经肌肉阻滞药外尚无有效避免肌肉并发症的方法。使用周围神经刺激器进行监测可避免这些药物过量使用,但相比预防肌病,对预防药物对神经肌肉接头的延迟阻滞作用效果更佳。

### 蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(SAH)可造成原发性和继发性的脑损伤。除脑外伤外,最常见的SAH的病因是囊状动脉瘤。其他病因包括血管畸形导致的出血(动静脉畸形或硬膜动静脉瘘)及脑实质出血进入蛛网膜下腔。某些自发的SAHs局限于中脑周围池多属良性,可能来源于动脉或静脉但脑血管造影通常无阳性发现。

### 囊状动脉瘤

尸检和血管造影发现约2%的成人有颅内动脉瘤,在美国约400万人患病。每年因动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血的病例25 000~30 000。对于到达医院时仍存活的患者,在未来1个月的死亡率仍高达45%。在这些幸存者中,仍有超过一半由于首次出血、脑血管痉挛脑梗死或脑积水遗留严重的神经功能缺损。如果幸存的患者动脉瘤未经手术处

理,在发病初 2 周内的再出血率约 20%,1 个月内 30%,之后每年出血风险增加 3%。基于以上数字,SAH 治疗的重点在于预防早期并发症。

未破裂的无症状动脉瘤较之于新近破裂的动脉瘤危险减小很多。每年直径 <10mm 的动脉瘤破裂的风险约 0.1%,而直径 ≥10mm 的动脉瘤破裂的风险 0.5%~1%;而手术的致残率却远高于上述数字。由于年轻患者预期寿命长,动脉瘤破裂的风险随暴露时间增加,因此瘤体直径 >10mm 的年轻患者可能从预防性措施中获益。当合并有一侧颈内动脉狭窄时,风险和获益决定于治疗相关的并发症。

约 5% 的直径 >2.5cm 巨大动脉瘤与小动脉瘤可发生于同一部位(见后文)。3 个最常见的部位是颈内动脉中末端、大脑中动脉的分叉部和基底动脉顶端。这些动脉瘤在发现后第 1 年的破裂风险约 6%。它们可压迫周围的脑组织和颅神经从而产生相应症状。

霉菌性的动脉瘤通常位于大动脉与 Willis 环的分叉部。多数源于感染性心内膜炎菌栓造成动脉退化、扩张和破裂。目前关于感染性动脉瘤是否应在破裂前进行修复还是等待自发缓解仍有争议。

1. 病理生理 囊性动脉瘤发生在颅内大到中动脉的分叉处;破裂后血液常进入基底池的蛛网膜下腔及邻近脑实质内。大约 85% 的动脉瘤发生在前循环,绝大多数在 Willis 环上。大约 20% 的患者存在多发动脉瘤,很多在双侧镜像部位。随着动脉瘤的发展,可形成典型的瘤颈和瘤体。瘤颈的长度和瘤体的大小差异很大,也是决定行神经外科夹闭术或血管内栓塞术的重要因素。瘤颈基部动脉内弹力层消失。中层变薄,结缔组织代替了平滑肌细胞。在破裂部位(大多常在瘤体顶部)壁变薄,出血的裂口常达 80.5mm 长。动脉瘤大小和部位对于预测破裂风险很重要。直径大于 7mm、在基底动脉尖端及在后交通动脉起始处的动脉瘤破裂风险较高。

2. 临床表现 大多数未破裂的颅内动脉瘤是

完全没有症状的。临床症状经常由于动脉瘤破裂导致的 SAH 引起,而有些未破裂的动脉瘤只表现出压迫脑神经或脑实质的占位效应。严重的动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血的瞬间,颅内压骤然升高,导致近半数患者突发短暂性的意识丧失,之后伴随瞬间的难以忍受的头痛,但大多数患者只是主诉意识恢复后的头痛。10% 的病例中,动脉瘤出血可造成长达数天的意识丧失。近 45% 的患者主诉为严重的头痛。患者经常描述这种头痛为“此生最严重的头痛”,其最重要的特征为突然起病。偶尔,动脉瘤破裂也可表现为中度头痛或不同于平时的头痛模式变化。且头痛常伴颈部僵硬和呕吐。

虽然突发头痛不伴局灶性的神经系统症状是动脉瘤破裂的特点,但局灶的神经系统症状也可伴随出现。前交通动脉或 MCA 分叉部的动脉瘤破裂出血可进入周围脑组织或硬膜下隙并形成血肿产生占位效应,临床上出现偏瘫、失语和意识丧失。

偶尔,一些先驱症状提示了逐渐增大的未破裂动脉瘤的位置。第Ⅲ对脑神经麻痹,尤其是伴有瞳孔扩大、同侧对光反射消失和眼部疼痛可提示后交通和颈内动脉瘤。第Ⅵ对脑神经麻痹提示动脉瘤位于海绵窦,视野缺损可出现于颈内动脉床突上段动脉瘤或大脑前动脉瘤。枕部和后颈部疼痛可提示小脑后下动脉或小脑前下动脉瘤(参见 27 章)。MCA 动脉瘤可出现眼部、眼后部及太阳穴下部疼痛。偏头痛引起的突发剧烈头痛有时与 SAH 非常相像。因此,在诊断突发的偏头痛前应排除动脉瘤和颅内病变。

动脉瘤有时也可微小破裂并渗血入蛛网膜下腔,称为前哨出血。因此,任何部位突发的难以解释的头痛应怀疑 SAH 并进行进一步检查,否则可能继发严重的出血。

SAH 的首发临床症状可用 Hunt-Hess 分级或 WFNS 分级进行评估(表 28-3)。对于破裂动脉瘤,评级越高预后越差。如 Hunt-Hess 分级 1 级的患者较少发生死亡,而分级 4 级的患者死亡率则高达 80%。

表 28-3 蛛网膜下腔出血分级

分级	Hunt-Hess 分级	世界神经外科医师联盟(WFNS)委员会的蛛网膜下腔出血分级
1	轻微头痛,意识状态正常,无脑神经麻痹或运动症状	GCS 评分 15,无运动受累
2	严重头痛,意识状态正常,有脑神经麻痹症状	GCS 评分 13~14,无运动受累
3	嗜睡,意识混沌,轻度局灶神经体征	GCS 评分 13~14,有运动受累
4	昏迷、中或重度偏瘫,有早期去脑强直或自主神经功能紊乱	GCS 评分 7~12,伴或无伴运动受累
5	昏迷、去大脑强直、濒死状态	GCS 评分 3~6,伴或无伴运动受累

格拉斯哥(GCS)评分:见表 36-2

3. 迟发性神经损伤 SAH引起的迟发性神经损伤主要包括以下四种:动脉瘤再破裂、脑积水、血管痉挛和低钠血症。

(1)动脉瘤再破裂:发生SAH后未治疗的动脉瘤第1个月再破裂的风险约30%,最初7天为发病高峰。动脉瘤再破裂会导致近60%的死亡率和不良预后,早期治疗可减少该风险。

(2)脑积水:急性脑积水可导致昏睡或昏迷,脑室引流可缓解症状。通常,亚急性的脑积水可经数天或数月形成,导致进行性的意志减退、精神异常及尿失禁。脑积水与脑血管痉挛可经CT平扫、CTA、TCD或常规的血管造影检查进行鉴别。脑积水可自发缓解或经脑室引流缓解。SAH后数周或数月形成的慢性脑积水,表现为步态异常、尿失禁和精神异常。亚临床表现包括接触被动或难以恢复独立活动。

(3)血管痉挛:SAH后颅内血管狭窄可导致症状性脑缺血和近30%的患者脑梗死,也是导致死亡和残疾的主要晚期并发症。缺血症状大概出现在出血后第4~14天,通常是第7天。血管痉挛的严重程度和分布范围决定了是否发生脑梗死。

目前认为蛛网膜下腔内的血块及其分解产物作用于脑血管引起血管痉挛。血管痉挛的症状取决于血管分布区(参见第27章)。所有局灶症状可表现为突发、波动或经数日发展。大多数病例中,在局灶性的痉挛之前,多出现有精神状态的变化。

血管痉挛可被常规血管造影发现,但这种侵入性的检查比较昂贵并有发生卒中和其他并发症的风险。TCD的原理是当动脉管腔变窄时血流速度增快。每日或隔日探查MCA、大脑前动脉(ACA)近端、颈动脉末端和椎基底动脉可有效监测血管痉挛并及时启动治疗措施预防脑缺血(见后)。CTA是另一种检测脑血管痉挛的方法。

血管痉挛合并梗死可造成严重的脑水肿从而引起颅内压升高减少脑灌注。治疗包括甘露醇脱水、过度换气和去骨瓣减压,也可采用中度的低温疗法。

(4)低钠血症:在SAH后最初2周可发生快速而显著的低钠血症。这是由于尿钠排泄增加和容量缺乏引起,因此患者可同时出现低钠血症和低血容量。心房钠尿肽和脑钠尿肽共同作用导致“脑耗盐综合征”。典型的脑耗盐综合征发生在SAH后1~2周,因限水措施可增加卒中风险故应避免。

4. 实验室检查和影像学检查(图28-8) 动脉瘤破裂的标志之一是CSF中发现血液。超过95%

的病例在发病72小时内非增强CT上可见出血表现。如果CT未发现出血也未发现颅内占位和梗阻性脑积水,应进行腰椎穿刺检查明确有无蛛网膜下腔出血。6~12小时血细胞溶解和血红蛋白转变为胆红素可将脑脊液染为黄色。这种黄染的脑脊液在48小时浓度达到高峰并持续1~4周,具体时间取决于出血量。

在非增强CT上蛛网膜下腔出血的量和位置可帮助定位潜在的动脉瘤,解释神经功能缺损的原因及预测迟发的血管痉挛。当早期CT显示脚间池的血块 $>5\text{mm} \times 3\text{mm}$ 或脑裂出血层厚 $>1\text{mm}$ 。CT扫描对检测椎动脉、基底动脉或大脑后动脉的血管痉挛并不可靠。

只有当怀疑SAH却无法进行CT检查时才应考虑先行腰椎穿刺检查。一旦怀疑出血来源于动脉瘤破裂,应进行4条主要血管的常规血管造影检查确定动脉瘤的位置、形态以及明确有无合并未破裂动脉瘤(图28-8C)。在某些中心,可用在血管造影的同时进行血管内治疗以尽量避免有创操作。CTA是另一种定位动脉瘤的方法并可根据CTA的结果制定下一步治疗方案。

因SAH后最初2周低钠血症可突然发生,故密切监测电解质非常重要。

心电图经常提示类似心肌缺血的ST段和T波改变。QRS波时限延长、QT间期延长和显著的T波高尖或倒置多继发于颅内出血。有证据表明,SAH后交感神经过度释放儿茶酚胺导致循环中儿茶酚胺升高,可造成结构性的心肌损伤,进而导致心电图改变及可引起严重休克或心力衰竭的可逆性心肌损伤。心脏彩超多提示,按交感神经分布而非按主要冠状动脉血管分布的室壁活动异常。交感神经本身也显示出由于过量儿茶酚胺释放所导致的毒性损伤。无症状的肌钙蛋白升高较为常见。严重的室性心律失常并不常见。

## 治疗 蛛网膜下腔出血

动脉瘤的早期治疗包括预防再破裂及增加血流量(如高血压和高血容量)。动脉瘤可经外科手术夹闭或血管内栓塞。外科手段包括夹闭动脉瘤颈部防止再出血,手术本身需要开颅并可能造成一定的残疾。血管内治疗包括经股动脉穿刺导管放置弹簧圈或其他栓塞材料。瘤体局部血栓形成并逐渐与循环隔离开来(图28-8D)。目前唯一一对比破裂动脉瘤外



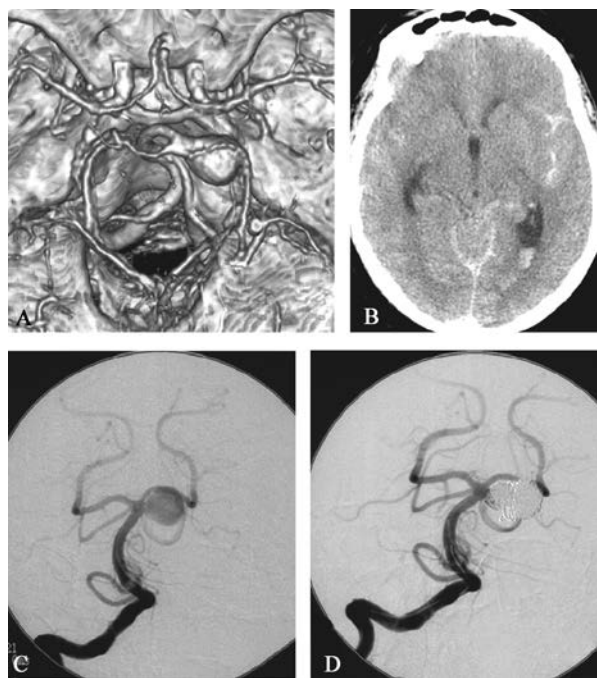


图 28-8 蛛网膜下腔出血

A. CTA 显示左大脑前动脉瘤; B. 非增强 CT 显示第 3 脑室水平左外侧裂和左侧脑室内蛛网膜下腔血液(亮色部分); C. 常规前后位 X 线血管造影显示右侧椎动脉和基底动脉巨大动脉瘤; D. 规血管造影随访栓塞后动脉瘤, 瘤体由通过股动脉到瘤颈的微导管释放弹簧圈进行栓塞

科手术和血管内治疗的前瞻性随机对照试验是国际蛛网膜下腔出血动脉瘤试验。该试验结果发现经血管内治疗的患者第 1 年死亡和致残率为 24%, 外科手术组为 31%, 该试验因血管内治疗的显著优势而早期停止继续收录患者。5 年后, 血管内治疗组的死亡风险更低, 但生活可自理的患者的比例两组相当。血管内治疗组更易并发再出血但发生率低。并且, 由于某些动脉瘤形态不适合血管内治疗, 外科手术仍然是重要的治疗方法。具备血管内治疗和外科治疗的中心可为患者带来更好预后, 有可靠数据显示专门的动脉瘤治疗中心可降低死亡率。

SAH 的治疗包括保持气道通畅、控制血压、预防再出血、防止血管痉挛、治疗脑积水、纠正低钠血症及预防肺栓塞。

动脉瘤破裂后的颅内压升高常继发于蛛网膜下腔的积血、脑实质的血肿、急性脑积水或血管自动调节能力丧失。昏迷患者应行脑室切开监测颅内压并积极治疗高血压以防止脑缺血。对抗颅内压升高的措施也可适当采用, 如过度换气、甘露醇和镇静等。

顽固的颅内压升高是不良预后的标志。

在针对破裂动脉瘤采取治疗措施之前, 应避免动脉压过度升高, 同时保持有足够的脑灌注。如果患者是清醒的, 可使用尼卡地平、拉贝洛尔或艾司洛尔控制血压至正常范围。如果患者意识存在意识障碍, 应监测颅内压并保持脑灌注压在 60~70mmHg。如果有严重的头痛或颈痛, 可给予适当镇静或镇痛治疗。但应避免过度镇静, 因其会掩盖神经系统症状。另外, 为预防脑缺血, 足够的水化也是必要的。

动脉瘤破裂导致癫痫发作并不常见。SAH 后意识丧失可伴有颤抖、痉挛和伸肌反射, 通常与颅内压瞬间升高有关而非癫痫。然而, 因癫痫理论上可加重再出血, 临床上有时也给予预防性的抗癫痫药。

糖皮质激素可帮助减轻蛛网膜下腔出血刺激引起的头、颈部疼痛。当尚无有效证据提示其可减轻脑水肿、神经保护或减少血管损伤, 因此一般不推荐常规使用。

降纤药物不常规使用, 但对于动脉瘤治疗不能马上进行的患者中可考虑使用。其可减少动脉瘤再破裂的发生率, 但可增加迟发性脑梗死和深静脉血栓形成(DVT)的风险。

血管痉挛是动脉瘤破裂 SAH 后主要的致死和致残原因。使用钙通道拮抗药尼莫地平(60mg 口服, 每 4 小时 1 次)可改善预后。对某些患者, 尼莫地平可造成严重的低血压, 从而加重血管痉挛患者导致脑缺血。通过扩容补充胶体液, 或适当使用升压药物(肾上腺素或去甲肾上腺素)从而增加平均动脉压进而增加脑灌注可用来治疗症状性颅内血管痉挛。灌注压升高可改善临床症状, 但也增加了动脉瘤再出血的风险。升高血压和增加容量时需注意监测动脉压和中心静脉压, 最好通过中心静脉输注升压药物。扩容后可预防低血压, 增加排血量并通过降低血细胞比容减慢血流速度。这种疗法称为“3H”疗法。

如果经治疗后症状性血管痉挛持续存在, 应考虑使用血管扩张药或经皮腔内血管成形术。血管成形术的效果是永久性的并且很快可减少“3H”疗法的药物用量, 而血管扩张药物(包括维拉帕米和尼卡地平)效果通常持续不超过 24 小时, 因此需要多种治疗的共同配合直至蛛网膜下腔的出血重新被吸收。虽然血管内使用的罂粟碱是一种有效的血管扩张药, 但有证据表明罂粟碱可能有神经毒性, 因此应尽量避免使用。

急性的脑积水可造成昏睡或昏迷。急性脑积水

有时可自发缓解或需要脑室引流。当形成慢性脑积水时,可考虑脑室分流手术。

SAH病人存在血管痉挛的风险时不应限水,因其可造成低血容量和低血压进而导致脑缺血。许多患者在胃肠外补生理盐水时仍出现血钠下降,口服补钠与生理盐水可缓解低钠血症,但通常仍需要补充高张盐水,应注意持续数天。低血钠的患者在纠正血钠时不应太快,易诱发脑桥中央髓鞘溶解。

所有患者都应接受下肢气压治疗预防肺栓塞。

在血管内治疗后或开颅夹闭数天后可开始皮下注射普通肝素预防深静脉血栓。肺栓塞的治疗取决于动脉瘤是否已经治疗并且是否做了开颅手术。用肝素抗凝对已破裂且未经治疗的动脉瘤是禁忌证。开颅后数天的患者使用肝素视为相对禁忌,对已栓塞的动脉瘤也会延迟栓塞效果。开颅后使用下腔静脉滤器可预防肺栓塞,而血管内治疗成功后更倾向于使用肝素抗凝。

(李 晖 译 秦海强 校)

## 第 29 章

### Chapter 29

## 阿尔茨海默病和其他痴呆症

William W. Seeley, Bruce L. Miller

### 痴呆

痴呆,多个原因引起的一类综合征,影响超过 400 万美国人口,导致每年大于 1000 亿美元的健康看护费用。痴呆是获得性认知能力恶化,损害日常生活能力。记忆力缺失是痴呆的最主要的认知能力缺失:10%大于 70 岁和 20%~40%的大于 85 岁个人有临床确诊的记忆力缺失。除了记忆力,其他精神也可以受到影响,包括语言、视空间能力、计算力、判断力和解决问题能力。许多痴呆综合征同样出现神经精神和社会功能障碍,引起忧郁、淡漠、幻觉、妄想、激越、失眠和脱抑制。痴呆多数形式是逐渐进展,但一些也是静止不变或每日或时时波动。阿尔茨海默病(AD)最多见的痴呆形式,患者多初始于记忆力损害,尽管其他痴呆如额颞叶痴呆,记忆力缺失不是首发症状。重点脑功能障碍已在第 18 章节讨论,并在第 19 章节里利用影像资料图解说明。

### 痴呆的功能解剖

痴呆综合征由特殊的大规模的神经网络破坏引起。位置突触和神经元丢失的严重程度和为止相结合导致临床特征(参见 18 章节)。行为和情绪受去甲肾上腺素能、血清素能和中脑多巴胺能通路调节,反之胆碱能信号对注意力和记忆功能极其重要。痴呆在相关的神经递质不足方面是不同的,因此,精确诊断指导药物治疗。

AD 起始于内嗅带区域,延伸至海马,随后移至颞叶侧面和后部及顶部新皮质,最后引起更加广泛的退化。血管性痴呆与随机的皮质和皮质下区域或白质束分布在网络内分离的节点有关。与解剖学一致,AD 特异性出现记忆力缺失伴随后期失语或定向力问题。相反,痴呆患者起始于额叶或皮质下区

域如额颞叶痴呆(FTD)或亨廷顿病(HD)很少可能首发记忆力问题,且较可能出现判断力、情绪和行为困难。皮质-纹状体路径损害对行为产生独特作用。背外侧前额叶皮质和尾状核的中央带连接。两个节点或连接白质途径病变导致组织和规划困难,减少认知适应性和工作记忆障碍。前额叶眶部外侧面连接腹内侧尾部。损害这个系统引起冲动性行为,注意力分散和脱抑制。前扣带回皮质投射至伏隔核,中断这些联接产生淡漠,言语贫乏、无动性缄默。所有皮质纹状体系统还包括地形结构突出物穿过苍白球、丘脑,损害这些节点同样产生皮质纹状体损害的临床综合征。

### 痴呆病因

年龄增长是痴呆独个最强的危险因素。50 岁以上,每过 10 年,致残性记忆丧失的患病率增加,通常与尸检的微观变化相关联。然而,一些百岁老人未有记忆功能受损并且没有临床特征性痴呆证据。痴呆是否是正常人类老化的不可避免的后果存在争议。

痴呆的多个病因,见表 29-1。每种状况的出现次数依赖年龄分组研究,分组数据依据医疗护理、国别、种族或种族背景。在西方国家,AD 时最常见的痴呆病因,超过所有患者的一半。血管性疾病认为是第二大痴呆病因,特别见于老年患者或医疗护理受限人口地区,在这些地方,血管危险因素未有效治疗。常常血管性疾病与其他神经变性障碍混合,造成对单独一个患者评估血管性疾病对认知障碍影响程度产生困难,甚至是神经病理学家。帕金森病(PD)相关痴呆是非常常见的,并且在时间上可以跟随帕金森病,如帕金森病相关痴呆(PDD),可同时或先前于运动障碍,如 Lewy 小体痴呆(DLB)。65 岁以下住院患者,FTD 和 AD 是最常见的痴呆病因。

慢性中毒,包括酒精和处方药引起也是一个重要的常常可以治疗的痴呆病因。其他表内列举的障碍不常见但也很重要,因为许多是可逆的。痴呆疾病分为可逆和不可逆障碍,这对鉴别诊断是有用的方法。当有效的治疗神经变性条件出现时,将会废弃这个二分类。

一项 1000 例患者参与的记忆障碍临床研究中,19%有潜在的可逆的认知损害病因,23%有潜在的可逆的伴随因素。3 个最常见的潜在可逆诊断是抑郁、脑积水、酒精依赖(表 29-1)。精细的累积性片段记忆下降是老化的自然部分。这个受挫经历,经常是笑话和幽默的素材,被指定为老年人健忘的开始。

表 29-1 痴呆的鉴别诊断

<p><b>多数痴呆常见病因</b></p> <p>阿尔茨海默病</p> <p>血管性痴呆</p> <p>多梗死</p> <p>弥漫性白质(Binswanger 病)</p> <p><b>少数痴呆常见原因</b></p> <p>维生素缺乏</p> <p>    硫胺素(维生素 B<sub>1</sub>):韦尼克脑病<sup>a</sup></p> <p>    维生素 B<sub>12</sub>(亚急性联合变性)<sup>a</sup></p> <p>    烟酸(烟酸缺乏症)<sup>a</sup></p> <p>内分泌及其他器官衰竭</p> <p>    甲状腺功能减退症<sup>a</sup></p> <p>    肾上腺皮质功能不全及库欣综合征<sup>a</sup></p> <p>    甲状旁腺功能亢进和减退症<sup>a</sup></p> <p>    肾衰竭<sup>a</sup></p> <p>    肝衰竭<sup>a</sup></p> <p>    肺衰竭<sup>a</sup></p> <p>慢性感染</p> <p>    HIV</p> <p>    神经梅毒<sup>a</sup></p> <p>    乳头(状瘤)多瘤空泡(形)病毒(JC 病毒) (进行性多灶性白质脑病)</p> <p>    肺结核,真菌和原虫<sup>a</sup></p> <p>    Whipple 病<sup>a</sup></p> <p>头部外伤和弥漫性脑损伤</p> <p>    拳击员痴呆</p> <p>    慢性硬膜下血肿<sup>a</sup></p> <p>    缺氧</p> <p>    脑炎后遗症</p> <p>    正常压力性脑积水<sup>a</sup></p> <p>肿瘤</p> <p>    原发性脑肿瘤<sup>a</sup></p> <p>    转移性脑肿瘤<sup>a</sup></p> <p>    副肿瘤性边缘叶脑炎</p>	<p>酒精中毒<sup>a</sup></p> <p>帕金森病</p> <p>药物/药物中毒<sup>a</sup></p> <p>毒性障碍</p> <p>    药物、药物和毒品中毒<sup>a</sup></p> <p>    重金属中毒<sup>a</sup></p> <p>    透析痴呆(铝)有机毒物</p> <p>精神病</p> <p>    抑郁性(假性痴呆)<sup>a</sup></p> <p>    精神分裂症<sup>a</sup></p> <p>    转化反应<sup>a</sup></p> <p>退行性疾病</p> <p>    亨廷顿病</p> <p>    路易体痴呆</p> <p>    进行性核上性麻痹</p> <p>    多系统萎缩</p> <p>    遗传性共济失调(一些形式)</p> <p>    运动神经元病[肌萎缩侧索硬化(ALS)形式]</p> <p>    额颞叶痴呆</p> <p>    皮质基底节变性</p> <p>    多发性硬化</p> <p>    成人唐氏综合征伴阿尔茨海默病</p> <p>    关岛 ALS 帕金森痴呆混合</p> <p>    朊病毒(克雅病和 Gerstmann-sträussler-Scheinker 疾病)</p> <p>其他</p> <p>    结节病<sup>a</sup></p> <p>    血管炎<sup>a</sup></p> <p>    CADASIL 等</p> <p>    急性间歇性卟啉病<sup>a</sup></p> <p>    非惊厥性癫痫发作<sup>a</sup></p> <p>儿童或青少年其他情况</p> <p>    泛酸激酶相关神经退行性疾病</p> <p>    亚急性硬化性全脑炎</p> <p>    代谢紊乱(如威尔逊和 Leigh 疾病、脑白质营养不良、脂肪储存疾病、线粒体突变)</p>
--	---

<sup>a</sup> 潜在可逆性痴呆;CADASIL. 血管病变与常染色体显性皮质下梗死性白质脑病

良性意味着不进展性或严重损害相当成功的和生产的日常功能,尽管良性与更显著的记忆力缺失之间的区别难以鉴别。在 85 岁时,一般患者能够学习和恢复大约一半数量的他(她)能够在 18 岁时做的项目(如目录上的单词)。适度的认知问题不会中断日常行为常认定为轻度认知功能障碍(MCI)。预测从 MCI 向 AD 进展因素包括突出的记忆力缺失、痴呆家族遗传史、载脂蛋白  $\epsilon 4$ (Apo  $\epsilon 4$ ) 等位基因存在,小海马容量和 AD 相似特征的皮层萎缩,低脑脊液

A $\beta$  和高 tau 水平或匹兹堡复合物-B(PiB)淀粉样蛋白影像阳性,尽管后者还仍没有用于临床常规用途,仍需进一步试验。主要的变性性痴呆包括 AD、DLB、FTD 和相关障碍 HD,朊病毒疾病包括克雅病(CJD)。这些障碍均与特异性蛋白异常聚集有关:AD 中的 tau 和 A $\beta 42$ ;DLB 中  $\alpha$ -突触核蛋白;FTD 中 tau, TAR DNA 结合蛋白 43 kDa(TDP-43),或者融合入肉瘤(FUS);HD 中的亨廷丁;CJD 中的缺失皱褶的朊蛋白(PrP<sup>sc</sup>)(表 29-2)。

表 29-2 退行性痴呆的分子基础

痴呆	分子基础	致病基因(染色体)	易感基因	病理
AD	A $\beta$	<2%携带这些突变 APP(21)、PS-1(14)、PS-2(1)(大多数突变是 PS-1)	APO $\epsilon 4$ (19)	淀粉样斑块、神经纤维缠
FTD	Tau	头外显子和内含子突变(17)(约 10%的家庭病例) 颗粒蛋白前体(17)(10%家族病例)	单倍型 H1Tau	Tau 蛋白包涵体, Pick 体, 神经纤维缠结
	TDP-43 FUS			TDP-43 包裹体 FUS 包裹体
DLB	$\alpha$ -突触核蛋白	非常罕见 $\alpha$ -突触核蛋白(4)(优势)	未知	$\alpha$ -突触核蛋白(Lewy 小体)
CJD	朊病毒蛋白	朊病毒(20)(最多 15%的病例携带这些显性突变)	蛋氨酸或缬氨酸密码子 129 纯合性	tau 蛋白包涵体, 海绵状改变, 胶质细胞增生

AD. 阿尔茨海默病;CJD. 克雅病;DLB. 路易体痴呆;FTD. 额颞叶痴呆

### 走近患者

#### 痴呆

必须在这之前说明 3 个主要内容:①什么是最准确的诊断?②痴呆有没有一种治疗方法或可逆成分?③医生能否帮助减轻照料者负担?一项针对痴呆探讨的大篇幅概述(表 29-3)。主要变性性痴呆经常能够通过初期症状、神经心理学、神经精神学和神经病学发现,以及神经影像特征鉴别(表 29-4)。

**病史** 病史必须注重起病、持续时间和进展速度。急性或亚急性意识障碍可能表现谵妄,必须着手查找中毒、感染或代谢紊乱因素。数年内老年人缓慢的进展性的记忆力缺失可能因 AD 引起。近 75%AD 患者初始伴记忆症状,但其他早期症状包括金钱管理、驾驶、购物、遵守制度、找词或操作困难。人格变化、脱抑制、体重增长或强迫性进食提示 FTD,而不是 AD。也可通过明显的淡漠、强迫性或逐渐进展言语流畅性或语言理解力缺失和通过相对

的记忆力或视空间能力不足提示 FTD。DLB 诊断也通过早期幻视、帕金森病类症状、生硬的谵妄倾向或对精神药物敏感;REM 行为障碍(RBD,做梦过程中骨骼肌麻痹缺失);或 Capgras 综合征,一个家庭成员被另一个冒牌者替代的一种妄想。

有卒中病史伴不规则阶梯进展提示血管性痴呆。血管性痴呆在高血压、心房纤颤、周围血管病和糖尿病患者常见。患有脑血管病患者,并且与血管性痴呆同样多危险因素患者,包括糖尿病、高胆固醇血症、高同型半胱氨酸,少运动,很难判断痴呆是由于 AD、血管性疾病或两者混合。伴运动强直和肌阵挛的快速进展表现提示 CJD。癫痫发作可能提示卒中或肿瘤,但 AD 也时有发生,特别是在血管性痴呆的发病初期。在血管性痴呆、PD/DLB 或正常压力脑积水(NPH),步态障碍是常见的。高危性行为或静脉吸毒史应提醒中枢神经系统(CNS)感染,特别是 HIV 或梅毒。反复头部外伤史可能表明慢性硬膜下血肿、拳击员痴呆或 NPH。亚急性严重的健忘症和内侧面 MRI T<sub>2</sub> 高信号应关注副肿瘤性边缘

表 29-3 痴呆患者评估

常规评价	选择性重点检查	偶尔帮助性检查
病史	心理测试	EEG
体格检查	胸部 X 线	甲状旁腺功能
实验室检查	腰椎穿刺	肾上腺功能
甲状腺功能(TSH)	肝功能	尿重金属
维生素 B <sub>12</sub>	肾功能	红细胞沉降率
全血细胞计数	尿毒素的屏幕图像	血管造影
电解质	艾滋病毒	脑活检
CT/MRI 显像	载脂蛋白 E	SPECT
	RPR 或 VDRL 宠物	PET
	诊断类别	
可逆性病因	可逆的/变性痴呆	精神障碍
例如	例如	抑郁
甲状腺功能减退症	阿尔茨海默病	精神分裂症
硫胺素缺乏	额颞叶痴呆	转化反应
维生素 B <sub>12</sub> 缺乏症	亨廷顿	
正常压力脑积水	Lewy 体痴呆	
硬膜下血肿	血管性	
慢性感染的脑白质病	脑白质病	
脑肿瘤	帕金森	
药物中毒		
	相关治疗条件	
	抑郁        躁动	
	癫痫发作  照顾者“倦怠”	
	失眠        药物不良反应	

PET. 正电子发射断层扫描;RPR. 快速血浆反应素试验(试验);SPECT. 单光子发射 CT;VDRL. 性疾病预防实验室(梅毒)

叶脑炎,尤其是长期吸烟或其他高危肿瘤患者。相关的非副肿瘤性自身免疫性疾病可以出现类似的节奏和影像特性。酒精中毒造成的营养不良风险和硫胺素缺乏。素食者、肠照射、自身免疫性疾病或既往胃手术病史可导致维生素 B<sub>12</sub> 缺乏症。某些职业,如在电池或化工厂工作,可能提示重金属中毒。仔细审查药物摄入,尤其是镇静药和镇痛药,可提高慢性药物中毒的问题。HD 和 AD、FTD、DLB 家族模式或朊病毒病存在常染色体显性遗传的家族史。近期亲人去世或抑郁症状,如失眠或减肥,引发抑郁症相关的认知障碍的可能。

**体格和神经系统检查** 描述痴呆,全面的神经系统检查是必不可少的,寻找其他神经系统受累的体征,并寻找线索阐明一种全身性疾病可能是认知障碍的原因。典型 AD 一般不影响运动系统直到病

程后期。相反,FTD 患者往往轴向性发展,核上性凝视麻痹或运动神经元疾病如肌萎缩侧索硬化症(ALS)。DLB,最初的症状可能包括帕金森综合征初期症状(静止性震颤、运动迟缓、肌强直、步态异常),但通常开始于视幻觉或痴呆。低位脑干症状(RBD,胃肠道或自主神经问题)可能会开始于帕金森病或老年痴呆症几年前。皮质综合征(CBS)特征的不对称性运动不能和强直,肌张力障碍,肌阵挛,异己肢现象和锥体系或皮质感觉障碍。相关的认知功能包括失语伴或不伴运动性言语障碍,执行功能,失用或行为障碍。进行性核上性麻痹(PSP)与不明原因的跌倒,轴向强直、吞咽困难有关和垂直注视障碍有关。CJD 由全面强直、运动不能缄默状态和显著的、常受惊吓敏感的肌阵挛表现出来。

表 29-4 主要痴呆的临床鉴别

疾病	首要症状	精神状态	神经精神	神经病学	影像
AD	记忆缺失	情景记忆缺失	最初正常	最初正常	内嗅皮质损失和海马萎缩
FTD	冷漠;判断力差/洞察力,演讲/语言;口欲亢进	额叶/执行,语言	冷漠,失控,口欲亢进,兴奋,抑郁	可能有垂直凝视麻痹,肌强直,肌张力障碍,异形手,或 NMD	额叶,岛叶和(或)颞叶萎缩,后顶叶
DLB	视幻觉、快速眼动睡眠障碍,谵妄, Capgras 综合征,帕金森病	图形及额叶执行;记忆力储备;容易发生的	视觉幻觉,抑郁,睡眠障碍,妄想	帕金森	后顶叶萎缩,海马大于 AD
CJD	痴呆,情绪,焦虑,运动障碍	变化,额叶执行,局部皮质,记忆	抑郁,焦虑	肌阵挛,强直,帕金森	弥散/FLAIR MRI 皮质环基底节或丘脑高信号
血管性痴呆	经常但不总是突然;变化;冷漠的,跌倒,虚弱	额叶/执行,认知减缓;储备记忆	冷漠,妄想,焦虑	通常运动迟缓,痉挛;可以正常	皮质和(或)皮质下梗死,融合性脑白质病

AD. 阿尔茨海默病;CBD. 皮质基底节变性;CJD. 克雅病;DLB. 路易体痴呆;FTD. 额颞叶痴呆;NMD. 运动神经元病;PSP. 进行性核上性麻痹

偏瘫等局灶性神经功能缺损认为血管性痴呆或脑肿瘤,偏瘫或其他局灶性神经功能缺损认为血管性痴呆或脑肿瘤,痴呆伴有脊髓和外周神经病变提示维生素 B<sub>12</sub> 缺乏。周围神经病变也可以表示另一种维生素缺乏、重金属中毒、甲状腺功能障碍、莱姆病或血管炎。干燥、发凉的皮肤、脱发、心动过缓提示甲状腺功能减退症。症状波动混乱与重复刻板动作相关提示边缘叶、颞叶或额叶癫痫。听力障碍或视力丧失可能产生混乱和迷惑误解为痴呆。这种感觉障碍常见于的老年人,但可以是线粒体疾病表现。

**认知和神经精神检查** 简短的筛选工具,如简易精神状态检查(MMSE)有助于确认存在认知功能障碍和跟踪痴呆的进展(表 29-5)。MMSE,一个简单的 30 个认知功能测试点,包含定向力、工作记忆(如向后拼世界)、情景记忆(定向力和三词复述)、语言理解力、命名和图形复制。

多数 MCI 患者和临床明显的 AD 患者,MMSE 可能是正常的,必须有一个更加严格的神经心理测试。当痴呆的病因仍有疑虑时,应进行一个专业的评估,包括工作任务和情节记忆、执行能力,语言、视空间和认知能力。在 AD 早期障碍涉及情景记忆,类别生成(1 分钟内尽可能多的动物名称)和视觉构建能力。通常口头或视觉情景记忆障碍是观察到首

个神经心理异常,大多数患者中要求病人回忆一长串的单词或一系列图片较预定延迟的任务提示存在障碍。在 FTD,认知测试最早期障碍涉及执行或语言(语音或命名)功能。DLB 患者视空间功能障碍更严重,但在情节记忆任务比 AD 患者做得更好。血管性痴呆患者经常表现出执行与视觉空间的混合障碍,具有突出的精神运动迟缓。在昏迷中,最突出的障碍包括注意力、工作记忆和执行功能,使得其他认知领域评价具有挑战性和缺乏信息。还应进行功能评估。医生应确定患者障碍对记忆、社区事务、爱好、判断、穿衣、饮食的日常影响。了解患者的日常功能将有助于临床医生和家庭组织一种治疗方法。神经精神评估对诊断、预后和治疗都是非常重要的。在 AD 的早期阶段,轻度抑郁特征、社会退缩、烦躁不安或焦虑是最突出的精神变化,但患者往往保持社会核心技能直到中后期阶段,那时妄想、激越和睡眠障碍可能会出现。在 FTD,戏剧性的人格改变、冷漠、暴饮暴食、强迫、去抑制、兴奋和失去同情心是早期常见的。DLB 与视幻觉,与人或地方身份有关的妄想,RBD 和日间过度嗜睡有关。戏剧性的波动不仅发生在认知,还有原始性兴奋,照顾者可能会怀疑卒中的而寻求急诊评估。血管性痴呆可出现精神症状如抑郁、焦虑、妄想、去抑制或冷漠。

表 29-5 简易精神状态检查

	分值
定向	
名称:季节/日期/天/月/年	5(每名 1)
名称:医院/地区/城市/州/国家	5(每名 1)
登记	
确定 3 个对象的名称并要求患者重复	3(每个对象的 1)
注意与计算	
从 100 按顺序减去 7:(如 93-86-72-65)	5(1)(每一个减法)
回忆	
记得早些时候出现 3 个对象	3(每个对象的 1)
语言	
命名铅笔和手表	2(1 为每个对象)
重复“没有如果,但是”	1
按照步骤的命令(如“拿这纸,把它折起来,把它放在桌子上”)	3(每个命令的 1)
写“闭上你的眼睛”,要求病人服从书面命令	1
请患者写一句话	1
请耐心复制一个设计(如相交的五边形)	1
总分	30

**实验室检查** 选择阿尔茨海默病的实验室检查是复杂的。医生必须采取措施避免遗漏可逆的或可治疗的病因,然而没有单个可治疗的病因是常见的,因此,一套检查必须采用多个测试,其中每一个有一个低的收益率。成本/效益比是难以评估,许多实验室的痴呆筛选程序阻碍多个测试。然而,即使测试只有 1%~2% 阳性率也有可能价值值得执行,如果另一种选择是缺少治疗痴呆的原因。表 29-3 列出大多数痴呆筛查测试。美国神经学会推荐改进甲状腺功能、维生素 B<sub>12</sub> 水平和影像学检查(CT 或 MRI)的常规测量。神经影像学检查有助于排除原发性和转移性肿瘤,定位梗死面积,发现硬膜下血肿,并提示 NPH 或弥漫性脑白质病。它们也有助于建立一个区域性萎缩的格局。对 AD 的诊断支持包括除了后部主要皮质萎缩,还有海马萎缩。额前和(或)前颞萎缩表明 FTD。DLB 往往较少突出的萎缩,杏仁核较海马参与明显。在 CJD,MR 弥散加权成像显示多数患者在皮质和基底节异常带。

广泛白质异常与痴呆的血管因素相关。在诊断功能代谢显像阿尔茨海默病的作用仍在研究中,尽管联邦药物管理局已批准使用正电子发射断层扫描(PET)在阿尔茨海默病的鉴别诊断。在 AD 和额颞叶障碍的 FTD 里,单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描显示颞顶叶血流灌注不足或低代谢,但这些变化往往反映萎缩,因此单

用 MRI 可以在许多患者检测到。最近,淀粉样蛋白成像显示确切的 AD 诊断,并且匹兹堡复合物-B(PIB)和 18F-AV-45 似乎是可靠的放射性检测脑淀粉样蛋白与淀粉样血管病、神经炎症斑块(图 29-1)。因为这些异常可见于认知正常的老年人,但淀粉样蛋白成像可以检测临床前期或散发 AD 患者,其缺乏 AD 样痴呆综合征。一旦强大的疾病修饰疗法可行,使用这些生物标志物可能有助于在不可逆的脑损伤已发生之前鉴别治疗待定对象。然而,同时,检测脑淀粉样蛋白在无症状的老年人的意义仍然是一个充满活力的调查主题。同样,MRI 灌注和功能连接方法正在探索作为潜在的治疗监测策略。

腰椎穿刺不需要作为阿尔茨海默病的常规评价,但它提示当中枢神经系统感染或炎症时是可信的诊断可能。脑脊液(CSF)tau 蛋白和 β42 水平显示不同痴呆不同模式。然而,这些措施的敏感性和特异性还没有足够高以保证日常使用。正规的心理测试,虽然不是每一个阿尔茨海默病患者所必要的,却有助于记录认知障碍的严重程度,提示精神因素,并对之后疾病过程提供一个更正规的方法。脑电图(EEG)除了提示 CJD(弥漫性高幅尖波,重复爆发或“周期性复合波”)或潜在的非惊厥性癫痫发作(癫痫样放电),很少有帮助。当诊断是不确定时脑活检(包括脑膜)除了诊断血管炎,潜在地可治愈的肿瘤或不寻常的感染是不建议的。中枢神经系统表现的



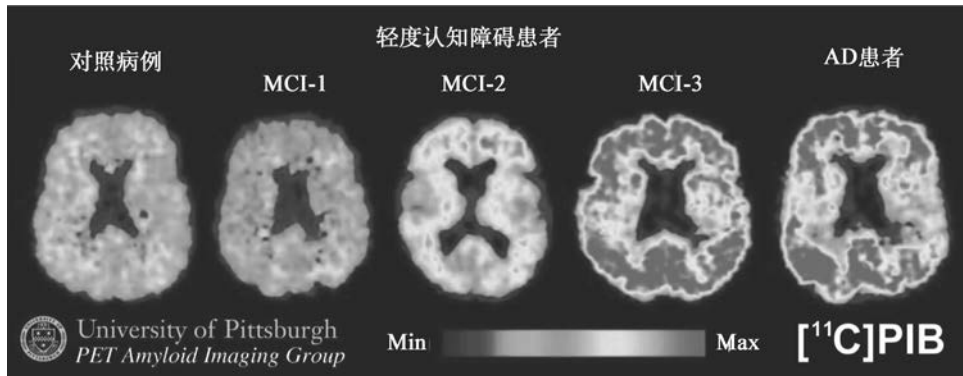


图 29-1 利用淀粉样蛋白成像剂匹兹堡复合物-b 获得 PET 图像([<sup>11</sup>C] PIB)

在正常对照(左);三种不同的患者轻度认知障碍(MCI,中间)及轻度 AD 患者(右)。一些 MCI 患者有与对照组相似的淀粉样蛋白的水平,有些人有中间水平。AD. 阿尔茨海默病; MCI. 轻度认知功能障碍; PET. 正电子发射断层成像

全身性疾病,如结节病,通常可以通过活检淋巴结或实体器官而不是大脑来确认。脑血管炎或脑静脉血栓形成是老年痴呆症的可能原因。

## 阿尔茨海默病

约 10% 的 70 岁以上的人有显著的记忆丧失, 50% 以上的原因是 AD。据估计,在疾病严重阶段的照顾单个 AD 病人的年度总费用大于 50 000 美元。AD 对家人和照顾者也需要付出沉重的情感代价。AD 可以出现在任何成年期,但它是阿尔茨海默病中最常见的原因。AD 最常见的表现是一种潜伏性的记忆丧失,随后数年缓慢恶化的痴呆。在病理上,萎缩是分布在整个内侧颞叶及外侧和内侧顶叶和外侧额叶皮质。显微镜下,在皮质和软脑膜,含  $\beta$  神经炎性斑、由过度磷酸化的 tau 蛋白组成的细丝的神经纤维缠结(NFT)和血管壁淀粉样蛋白的积累(见《病理学》)。对 AD 四种不同易感基因的鉴定,为了解该病障碍的生物学基础提供了快速发展的基础。

### 临床表现

AD 的认知的变化遵循一个有特色的模式倾向,开始有记忆障碍,扩散至语言和视觉空间障碍。然而,约 20% AD 患者表现非记忆主诉,如找词、组织或导航困难。在疾病的早期阶段,记忆丧失可能会无法识别或可归咎于良性健忘。一旦记忆损失对患者和配偶值得注意时,标准记忆测试降低标准差 1.5 倍,称为 MCI。这种概念能提供有用的预后信

息,因为约 50% 的 MCI 患者(每年约 12%)经过 4 年就会进展为 AD。慢慢地,认知问题开始干扰日常活动,如保持财务状况,对工作、驾驶、购物和家务管理遵照指示。有些患者没有意识到这些困难(病感失认症),而其他仍然急切地满足他们的缺陷。环境的变化(如休假或住院)可以迷失方向,患者可能在散步或开车的时候走丢了。在 AD 的中期阶段,患者是无法工作的,很容易迷失和困惑,需要日常监督。社交礼仪、日常行为和肤浅的谈话可能很完整。语言成为障碍,首先是命名,然后是理解,最后是流畅性。在一些患者中,失语是一个早期的突出特点。找词困难和迂回可能是一个问题,即使当正式测试表现出了完整的命名和流畅性。失用症的出现,使患者执行学习后续运动任务有困难。视觉空间障碍开始后干扰穿衣、吃饭,甚至走路,患者不能解决简单的谜题或复制几何图形,同时简单的计算和阅读时钟变得困难。

在疾病的后期阶段,有些人保持活动但漫无目的。判断和推理的丧失是不可避免的。妄想症是常见的,通常是简单的,与盗窃、不忠或误认有关。约 10% 的 AD 患者发展为 Capgras 综合征,认为保姆被骗子所取代。相反,DLB/Capgras 综合征是一种早期的特征,而 AD 这一综合征是后期出现。失去抑制和攻击发生,并随着被动和退缩而交替。睡眠-觉醒模式被打乱,夜晚徘徊让家庭变得不安。有些患者会出现拖沓步态伴全身肌肉强直,这与运动迟缓和笨拙有关。患者经常看似帕金森病(参见第 30 章),但很少有很高幅度、有节奏的静止性震颤。在 AD 患者的终末期,患者变得强直、迟钝,大小便失

禁,卧床不起。进食、穿衣、洗漱需要帮忙。腱反射亢进和肌阵挛(突然短暂肌肉或全身收缩)可以自发或由物理和听觉刺激反应而发生。全面发作也可能发生。死亡常因营养不良、继发感染、肺栓塞、心脏病或最常见的呼吸问题。典型的AD持续时间是8~10年,但也可以跨度1~25年。不知为何,一些AD患者显示持续性功能下降,而一些维持在稳定状态而没有重大恶化。

## 鉴别诊断

在病程的早期,应排除其他病因的痴呆(表29-1)。在疾病过程中,神经影像学研究(CT和MRI)没有表现出AD单一的特定模式,并且可能是正常的。随着AD的发展,伴随着内侧颞叶记忆结构萎缩,后部优势皮质萎缩变得明显(图29-2 A、B)。成像的主要目的是排除其他疾病,如原发性和继发肿瘤、血管性痴呆、弥漫性白质疾病和NPH;它也有助于区分AD与其他具有独特的成像模式的退行性疾病,如FTD或克雅病。AD的功能成像研究显示中后颞顶叶皮质低灌注或低代谢(图29-2 C、D)。AD的脑电图是正常的或显示非特异性缓慢的。常规脊柱液检查也正常。CSF  $A\beta_{42}$ 正在减少,而磷酸化蛋白水平升高,但在诊断正常老年人人口时限制了这些测量方法的有效性。病理学讨论血ApoE基因的使用。AD是在记忆和方向缓慢渐进下降,在实验室测试中常得正常结果,MRI或CT扫描显示仅分布的或后方的主要皮质和海马萎缩。仔细评估后达到AD的临床诊断,同时约90%的尸检后得到确认。误诊病例下面所描述的章节中描述,通常代表其他痴呆疾病,AD与血管病变或DLB的混合物。简单的临床线索的鉴别诊断是有用的。早期显著的仅有轻度的记忆丧失的步态障碍提示血管性痴呆或NPH(见后)。静止性震颤和运动迟缓,前倾姿势和面具脸提示PD(参见第30章)。当痴呆发生在网上诊断的PD后,PDD通常是正确的诊断。早期出现的帕金森的特征包括波动的认知障碍、视幻觉或误认妄想提示DLB。慢性酒精中毒提示寻找维生素缺乏。位置觉灵敏度和振动觉缺失伴巴宾斯基征阳性表明缺乏维生素 $B_{12}$ (参见第35章)。发病早期局灶性癫痫发作提示转移性或原发性脑肿瘤(参见第37章)。先前的或持续的抑郁引发抑郁症相关的认知功能障碍。失眠、焦虑、精神障碍、癫痫治疗病史提示慢性药物中毒。病情进展迅速,在几周或几个月发生强直和肌阵挛提示

CJD(参见第43章)。突出的行为变化伴完整的导航和影像学上局灶性前部主导的萎缩是典型的FTD。阳性痴呆家族史提出了家族性AD或其他遗传性疾病与阿尔茨海默病,如HD(见后文)、FTD(见后文)、朊病毒疾病(参见第43章),或罕见的遗传性共济失调(参见第31章)。

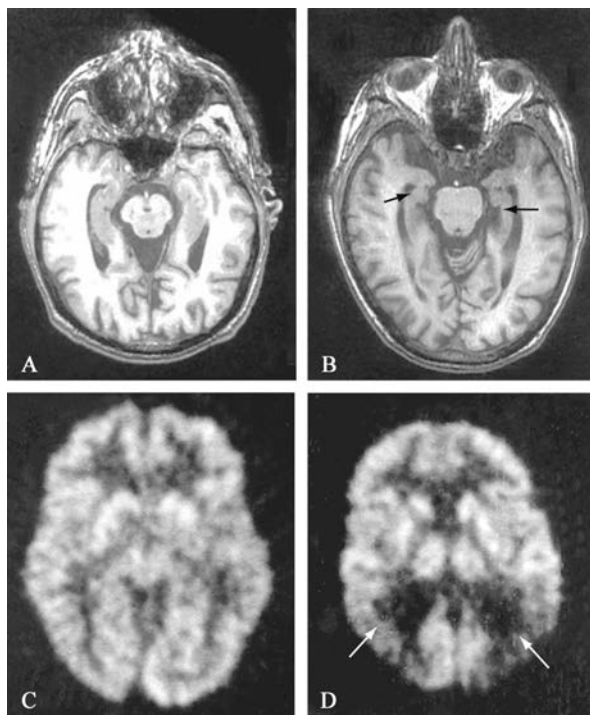


图29-2 一个正常的86岁的运动员中脑(A)和一个77岁患有AD的男子(B)进行轴位T1-MR图像检查。需要注意的是两人都有轻微的脑沟扩大的侧脑室颞角轻度扩张。然而,与正常年龄患者的海马体积比较,AD患者的海马体积减少。一个正常人(C)与一名AD患者(D)进行氟脱氧葡萄糖PET扫描检查。值得注意的是,结果显示AD患者的双侧后颞顶区葡萄糖代谢降低。阿尔茨海默病,正电子发射断层扫描提示维生素缺乏

## 流行病学

对于阿尔茨海默病(AD)而言,最重要的危险因素是高龄和阳性家族史。AD的发病率随着成人年龄每增长10岁而不断升高,对于85岁以上的老年人,AD的发病率会达到总人口的20%~40%。虽然只有2%的AD患者被发现有常染色体显性遗传,有阳性家族痴呆病史也是AD的遗传原因之一。女

性也更容易患有 AD 疾病,除了因女性的寿命更长之外,有些 AD 患者的头部曾遭受外伤,有过脑震荡的病史。AD 在中低学历群体中更常见,但教育影响的是应试能力,很明显 AD 可以影响所有智力水平的人。一项研究发现,在成年早期有能力表达复杂的书面语言的人可以减少患有 AD 疾病的风险。许多环境因素,包括铝、汞和病毒,也被认为是 AD 的病因之一,但没有一个被证明具有显著的影响。同样,一些研究表明,使用非类固醇抗炎药会降低 AD 的风险,但是在大型前瞻性研究中,这并没有得到证实。血管疾病,尤其是卒中似乎降低了 AD 临床表现的门槛。此外,在许多 AD 患者中,淀粉样血管病可导致微出血、脑叶出血或缺血性梗死。糖尿病患者患有 AD 的风险会增加 3 倍。同型半胱氨酸和胆固醇水平的升高;高血压;叶酸的血清水平降低;水果、蔬菜、红葡萄酒等低膳食摄入;以及缺乏运动锻炼都作为潜在的影响 AD 风险的因素,目前正处于研究探索中。

## 病理

在尸检中,最早和最严重的变性一般出现在颞叶内侧(内皮质/内嗅皮质和海马)、外侧颞叶皮质和迈内尔特(Meynert)的基底核。显微镜下最有特点的是神经炎斑和神经纤维缠结(NFTs)。随着正常的脑老化,这些病变少量积聚,而在 AD 患者的图像中,它们却占据了主导地位。有更多的证据表明,所谓生化聚缩合体(oligomers)的可溶性淀粉样蛋白物种可引起细胞功能障碍,并且代表了 AD 早期的有毒分子。最终,进一步淀粉样蛋白和聚合纤维的形成导致了神经炎斑(图 29-3),其中包含一个中心的淀粉样蛋白芯、蛋白聚糖、脂蛋白  $\epsilon 4$ 、 $\alpha$  抗糜蛋白酶和其他蛋白质。 $A\beta$  是 39~42 个氨基酸的蛋白质,从一个较大的跨膜蛋白和淀粉样前体蛋白(APP)水解衍生而来,APP 由  $\beta$  和  $\gamma$  分泌裂解。 $A\beta$  的正常功能是未知的。APP 具有神经营养和神经保护属性。该炎斑的周围有一圈晕状物,其中包含了营养不良的,tau 蛋白阳性神经突和活化的小神经胶质细胞。 $A\beta$  在脑动脉中的累积被称为淀粉样血管病。NFTs 是由银染神经纤维质组成,而它是由异常的磷酸化 tau( $\tau$ )蛋白所组成;在电子显微镜下,它们显示为成对螺旋丝。Tau 结合和稳定了微管,支持了细胞器、糖蛋白、神经递质和其他重要物质在神经元中的轴突运输。一旦被过度磷酸化,tau 就不再被正确地绑定到微管上,从而使其功能打乱。最后,AD 患者常

表现出 DLB 和血管病变等共存性疾病。

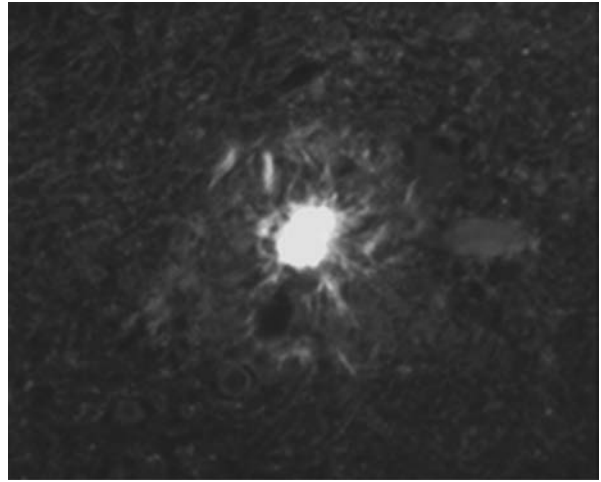


图 29-3 成熟神经炎斑块

带有密集的中心核心淀粉样蛋白,周围环绕着营养不良的轴突(硫黄素染色)

从生化角度来看,AD 与几种蛋白质和神经递质的皮质水平降低有关,尤其是乙酰胆碱,其合成的酶胆碱乙酰转移酶和烟碱胆碱能受体。乙酰胆碱的减少一部分与 Meynert 基底核的胆碱能神经元变性有关,它伸出了整个大脑皮质。蓝斑和中缝背核的脑干核变性等,也会导致去甲肾上腺素和血清素的消耗。

## 基因因素

几种基因至少在某些病人的阿尔茨海默病中扮演着重要的病原性角色。其中之一就是在染色体 21 上的 APP 基因。如果唐氏综合征成人能活过 40 岁,他们终究会出现典型的 AD 神经病理学特征。许多病例发展为一种叠加于基准智力迟缓上的渐进痴呆。APP 是一种可转化为更小单元的穿膜蛋白质,包括可沉淀为神经斑的  $A\beta$ 。通过  $\beta$  及  $\gamma$  分泌酶,从 APP 分裂而成的  $A\beta$  肽(图 29-4)。据推测,染色体 21 上的 APP 基因多余量是唐氏综合征 AD 触因,并导致超量脑淀粉样蛋白。此外,发现一些家族式阿尔茨海默病(FAD)早期发病家庭,具备 APP 基因点突变情况。尽管非常少,这些家庭是 AD 单基因常染色体显性遗传的首例。

通过对几代 FAD 大家族的调查,发现了两个额外的 AD 基因,即早老素。1 号早老素(PS-1)在第 14 对染色体上,蛋白质编码为 S182。该基因的突变

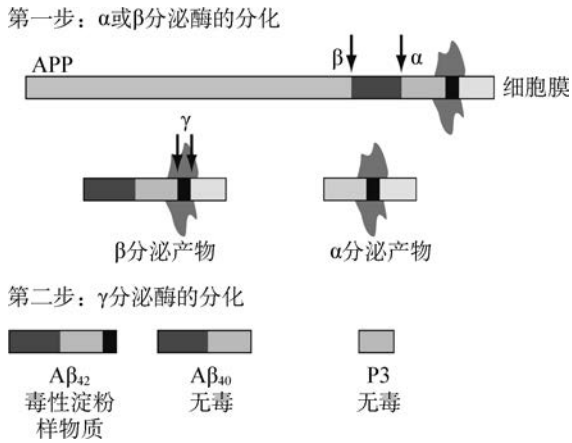


图 29-4 淀粉样前体蛋白(APP)被  $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$  分泌酶所异化

关键的第一步是通过  $\beta$  分泌酶(BASE)或  $\alpha$  分泌酶[ADAM10 或 ADAM17(TACE)]的消化作用,产生更小的无毒产物。通过  $\gamma$  分泌酶(第二步)对  $\beta$  分泌酶产物的分化,产生有毒的  $A\beta_{42}$  或无毒的  $A\beta_{40}$  肽,通过  $\gamma$  分泌酶的分化产生无毒 P3 肽。在阿尔茨海默病中,  $A\beta_{42}$  的过量产品是细胞损害的关键启动器。最新 AD 研究聚焦于通过抗诱变剂  $\beta$  或  $\gamma$  分泌酶,降低  $A\beta_{42}$  累积的发展治疗,提高  $\alpha$  分泌酶,或清除由于特别抗体使用而形成的  $A\beta_{42}$ 。

会引起 AD 早期发病(60 岁之前,甚至常常是 50 岁之前),以高度渗透的方式,常染色体显性传播。在各民族家庭的 PS-1 基因中,已发现 100 多种不同的突变。2 号早老素(PS-2)在第 1 对染色体上,蛋白质编码为 STM2。PS-2 基因突变首先发现于一群伏尔加德裔美国家庭。PS-1 突变要远远多于 PS-2 突变的情况。早老素高度同源,蛋白质编码类似,首先表现为具备 7 个跨膜域(因此标示为:STM),但后续研究表明为 8 个域及第 9 个子域。S182 和 STM2 都是细胞质神经蛋白,广泛分布于神经系统。它们同源于一种细胞交换蛋白(sel12),发现于秀丽隐杆线虫。这些基因突变的病人  $A\beta_{42}$  血浆水平有所提升;而细胞培养的 PS-1 突变可造成培养基中  $A\beta_{42}$  的增加。有证据表明,PS-1 在  $\gamma$  分泌酶的位置,参与了 APP 分裂,而且每种基因(PS-1 或 APP)都会影响此功能。至此,已经可以证实 PS-1 突变,是 40%~70% 的 FAD 类罕见症早期发病的最常见原因。与 PS-2 突变造成的疾病(平均发病年龄为 53 岁,持续时间为 11 年)相比,PS-1 突变更易于造成 AD 早期发病(平均为 45 岁),而且时间更短、更为快速的过程(平均持续年限为 6~7 年)。尽管某些非

正常 PS-2 突变携带者的痴呆在 70 岁之后才发作,然而早老素突变很少涉及普通人更常见的晚期 AD 偶发病例中。现在,可以在商业上,对这些非常规突变进行基因测试。此诊断方案应仅适用于早期家庭 AD,且应当在具备正式基因咨询的前体下进行,特别是当无临床症状人员处于危机时。

一个很重要的发现是:第 19 对染色体上的载脂蛋白基因,与晚期发病家庭发病机制及 AD 偶发形式有关。载脂蛋白 E 参与胆固醇运输,并具备 3 个等位基因:E2、E3 和 E4。载脂蛋白 E4 等位基因,在普通人群中增加了 AD 的风险,包括偶发及晚期发病家庭。24%~30% 的非精神错乱白种人至少携带一种 E4 等位基因(12%~15% 等位基因频度),约 2% 为 E4/E4 纯合体。AD 病人中,40%~65% 携带至少一种 E4 等位基因,跟防治相比具有很大的不同。相反的,许多 AD 病人不携带 E4 等位基因,而 E4 携带者也绝不能发展为 AD。因此,E4 并非导致 AD 的充分必要条件。尽管如此,载脂蛋白 E4 等位基因,特别是在纯合状态下,代表了 AD 最重要的基因风险因素,且发挥了剂量依赖疾病调节剂的作用,最早发病相关于 E4 纯合性。载脂蛋白 E4 导致 AD 风险,或加速发病的详细机制尚不明确,但是 E4 可能对淀粉体清除的效率很低。载脂蛋白 E 可在神经斑中加以辨识,也可卷入神经纤维纠缠状,因其与 tau 蛋白绑定在一起。载脂蛋白 E4 降低神经突在背面根部神经节神经元培养的增长,或许在大脑对伤害的反应上起着有害作用。有证据显示,E2 等位基因可减少 AD 危害,但是这一问题有待于进一步澄清。AD 诊断中,载脂蛋白 E 检测的使用仍然存在争议。它不能用于对正常人进行预测性检查,因其精确的预测价值尚不清楚,许多 E4 等位基因携带者从未发展为痴呆。正电子发射扫描(PET)显示,许多认知性普通 E4 杂合体和纯合体可导致大脑皮质新陈代谢降低,表明症状发生前的异常情况是由 AD 或 AD 目标网络遗传性脆弱所造成。符合 AD 临床标准的精神错乱人员中,可发现 E4 等位基因增加诊断可靠性,然而 E4 等位基因的缺失不能反证 AD。进一步说来,所有痴呆病人,包括携带 E4 等位基因者,需要一个可逆认知损害原因调查。然而,载脂蛋白 E4 仍是与 AD 风险相关的最重要的生物标记,E4 功能角色及其诊断应用上的研究进展迅速。尽管有证据显示,E4 等位基因可恶化非 AD 病变紊乱显性,但 E4 等位基因与 FTD、DLB 或 CJD 的风险无关。额外基因也容易与 AD 发生关联,特别是少数

风险等位基因对偶发疾病形式。最近的全基因组相关性研究已经涉及丛生蛋白(CLU),磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白(PLCALM),以及补体成分(3b/4b)受体 1(CR1)基因;同时研究人员也正努力理解这些基因在 AD 发病机制中的潜在作用。CLU 可能在突触转换中发挥作用;PICALM 参与网格蛋白介质的内噬作用;CR1 可能通过补充方式,在淀粉样蛋白清除中有所作用。

## 治疗 阿尔茨海默病

尽管缺乏治愈或有力的药物治疗方法,然而 AD 的管理却富有挑战性和鼓舞性。首要的关注是在有关行为和神经问题的长期改善上,同时提供护理支持。

建立与患者、家庭成员及其他护理者的友好关系,是成功管理的精髓。在 AD 的早期阶段,记忆助手(如笔记本和日常提醒张贴)都会有所帮助。家庭成员应当加强愉快活动,同时缩减不开心的活动。换言之,记忆游戏、猜谜等有难度的实践技巧,除了使患者感到挫败和沮丧外,没有任何益处。厨房、浴室、楼梯及卧室,需要有安全性,患者必须停止驾驶车辆。独立性缺失及环境改变,可能会导致困惑、焦虑和易怒。沟通及反复的安抚非常必要。护理者“精疲力尽”的情况会很普遍,经常会导致患者在疗养院,或护理者出现新的健康问题,并且护理者延期休息有助于维持长期成功的治疗环境。使用成人日托中心会有所帮助。当地和国家支持组织,如阿尔茨海默病协会及家庭护理员联盟,都是可贵的资源。近几年,对临床医生和家庭来说,通过互联网获取这些资源已变得很便利。

多奈哌齐(目标剂量:每日 10mg)、利凡斯的明(目标剂量:6mg,每天 2 次或每天 9.5mg)、加兰他敏(目标剂量:每天 24mg,缓释剂)、美金刚(目标剂量:10mg,每天 2 次)及塔克林都是目前获得食品药品监督管理局(FDA)批准,用来治疗 AD 的药物。由于肝毒性,塔克林已停用。必须在 4~6 周后,这些药物才可以增加,以减少不良反应。多奈哌齐、利凡斯的明及加兰他敏的药理反应都是通过提升大脑乙酰胆碱水平,来抑制胆碱酯酶,主要是乙酰胆碱酯酶。美金刚主要是阻止过度兴奋的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)谷氨酸盐受体。对抗胆碱酯酶剂和美金刚的盲、受控无效对照及交叉研究显示,他们对患者提高护理等级有关,在长达 3 年的认知测试

分数上有明显的等级降低。平均来说,患者通过抗胆碱酯酶合剂,能维持他(她)的 MMSE 分数在 1 年内接近,然而无效对照治疗的患者在相同期限内降低了 2~3 分。美金刚与抗胆碱酯酶剂联合使用,或单独使用,可减缓认知恶化,减少护理员在中度到严重 AD 患者上的负担,但未被批准用于轻度 AD。这些药物对 AD 仅具备一定效力。抗胆碱酯酶剂相对来说易于管理,其主要的不良反应是胃肠症状(恶心、腹泻和绞痛)、噩梦多梦、心动过缓(通常是良性的)及肌肉痉挛。

在一个前瞻性观测研究中,雌性激素替代治疗显示,对妇女 AD 具备防范作用(约 50%)。这一研究看起来进一步确证了此前两个控制研究的病例。很不幸,一项针对无临床症状绝经后的妇女,使用雌性激素-黄体酮结合治疗的前瞻性无效对照研究显示,痴呆情况是有所增加而非降低。这项研究显著抑制了通过激素治疗防止痴呆的热情。此外,在使用雌性激素单独治疗 AD 时,尚未发现任何效果。

一项随机、双盲、无效对照试验发现,银杏萃取物对 AD 和血管痴呆在认知功能上有适度改善。遗憾的是,一项历时 6 年、全面的多中心预防研究表明,银杏对痴呆治疗并没有缓慢进展效果。

对小白鼠的 AD 情况预防  $A\beta_{12}$  接种后,证明高度有效,有助于清除大脑淀粉样蛋白,并预防淀粉样蛋白进一步积累。在对人类临床试验时,这一方法能引起危及生命的并发症,包括脑膜脑炎。但是,采取单克隆抗体的被动免疫法,进行疫苗修复最近正处于第三阶段评估。在另一项针对 AD 治疗的试验中,使用可减少  $A\beta_{12}$  的  $\beta$  和  $\gamma$  分泌酶抑制药,但在头 2 个  $\gamma$  分泌酶抑制剂氟比洛芬(tarenflurbil)和司马西特(semagacestat)的对照试验中,显示为负面,而且司马西特可能会加速认知能力的丧失。目前,对修复 tau 磷酸化和聚合的药物,作为 AD 和 tau 有关的非 AD 紊乱(包括 FTD 和 PSD)可能的治疗方案,进行研究,几项可追溯研究表明,非类固醇消炎剂和  $\beta$ -羟- $\beta$ -甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制药(他汀类)可能具备对痴呆的预防效果,目前正在对照性研究。相似的是,在一项流行病学研究中发现,增加高半胱氨酸可加速痴呆进程,因此正在研究通过降低高半胱氨酸血清来减缓痴呆进程。最后,糖尿病和 AD 之间存在一种非常重要的关系,因此胰岛素调节的研究也正在进行中。

AD 早期阶段,轻度和中等抑郁都是很正常的,可能是使用抗抑郁药或抗胆碱酯酶剂后的反应。由于

选择性血清素再吸收抑制药(SSRIs)有较低的抗胆碱能不良反应,因此常被采用(艾司西酞普兰,每天5~10mg)。全身性癫痫应使用合适的抗痉挛药进行治疗,如苯妥英或卡马西平。对某些AD患者来说,易产生焦虑、失眠、幻觉以及好斗等不良性情,这些行为可在护理所发生。新一代非典型抗精神病药(如利培酮、喹硫平和奥氮平),可低剂量用于治疗这些神经精神病症状。通过药物与行为干预方式,对焦虑治疗的对照研究表明,其效果微小,而不良反应明显,涉及睡眠、步态和心血管并发症,包括增加的死亡危险。所有的抗精神病药物都有FDA黑色警告框,在精神错乱的老年人中,须谨慎使用;然而细心、日常的非药物治疗行为管理并非能常常到位,因此某些患者不得不使用药物治疗。最终,强烈抗胆碱能效果的药物治疗应当避免,包括处方药、非处方安眠药(如苯海拉明),或者尿失禁治疗(如奥昔布宁)。

## 血管性痴呆

脑血管疾病相关的痴呆,可被分为两大类:多重梗死痴呆和弥漫性脑白质病(也被称作脑白质疏松症、皮质下动脉硬化性白质脑病或动脉硬化性疾病)。亚洲的脑血管疾病引发的痴呆比欧洲和北美更普遍,或许是由于颅内动脉粥样硬化流行增加引起的。患过几次卒中的个体可能会发展为慢性认知不足,通常称之为多重梗死痴呆。卒中可大可小(有时腔隙),通常牵涉几个不同的大脑区域。痴呆的发作部分取决于受损皮质总量,而且更常见于左半球病变个人,与语言障碍无关。患者通常报告突然神经功能恶化之前的不连贯事件。许多多重梗死痴呆患者有以下病史:高血压、糖尿病、冠状动脉疾病或其他常见动脉粥样硬化表现。体检通常显示集中神经缺陷,如轻偏瘫、单侧巴宾斯基征、视野缺陷或假性延髓麻痹。复发性卒中导致疾病逐步发展。神经影像可显示梗死的各区域。因此,病史和神经影像发现将这种情况与AD区分开来;然而,AD和多重梗死都很普遍,甚至有时同时发作。正常衰老时,在脑血管中会有淀粉体积累,导致一种称之为脑淀粉样血管病(并非痴呆)的情况,易导致老年人脑叶大出血或脑部微出血。AD患者表现为淀粉样血管病风险加剧,这也能解释AD与卒中之间的关联。

有些痴呆患者在磁共振(MRI)上发现皮质下白质双边的异常,学界称之为弥漫性脑白质病,经常与

腔隙性脑梗死相伴发生(图29-5)。痴呆具有潜伏期,发作及进展缓慢,跟多重梗死痴呆有明显区别,但其他患者显示了更为典型的渐进恶化特征。早期症状为轻度困惑、冷漠、焦虑、不安,以及记忆力、空间感或执行力不足。判断和方向感方面的显著困难,以及日常生活对他人的依赖会在以后发展。随着疾病的发展,幸福感、得意感、沮丧或好斗行为都会变得正常。锥体束征和小脑体征都会出现。这些患者中至少一半出现步态障碍。患病晚期,尿失禁、发音困难伴有(或不伴有)其他假性延髓特征(如吞咽困难、情绪不稳定)都会变得频繁。少数患者会有癫痫和肌阵挛性痉挛。这种疾病是由于慢性缺血造成的,进一步的原因是脑动脉及微动脉闭塞性疾病(微血管病变)。尽管高血压是主要原因,任何导致小脑血管缩窄的疾病,都可成为关键诱发因素。Binswanger病这个术语应谨慎使用,因为它不能明确表明一个个体。

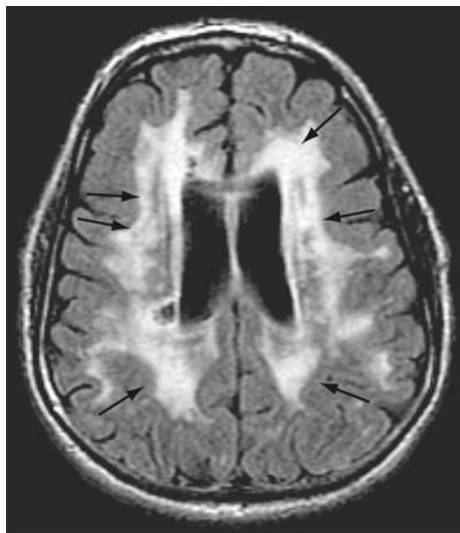


图29-5 弥漫性脑白质病轴向液体衰减反转恢复(FLAIR)MR图像

通过侧脑室显示脑室周围白质的高信号强度区域及电晕松和纹状体(箭头所指)。通过与正常认知能力人群观察比较,这一现象在血管病源的痴呆患者中更为显著

脑白质病的其他罕见原因也表现为痴呆症,如成人异染性脑白质营养不良(芳基硫酸酯酶A缺乏)和进行性多灶性白质脑病(JC病毒感染)。弥漫性脑白质病的显性遗传形式,也称之为脑病常染色体显性遗传性323,伴有皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)。临床上,有偏头痛和反复腔隙性脑梗

卒中无高血压病史的多重家庭成员,有 50 岁到 70 岁渐进式痴呆发展。在小动脉介质中,皮肤活检显示特异性渗颗粒。这种疾病是由 Notch3 基因突变引起的,可花钱进行基因检测。该疾病频度未知,且无效治疗方法。

线粒体失调可表现为卒中状况,且会选择性伤害基底神经中枢或大脑皮质。许多此类患者还显示了其他神经或全身性疾病,如眼肌麻痹、视网膜变性、耳聋、肌病变或糖尿病。诊断有困难,但血清(尤其是)乳酸脑脊液水平及丙酮酸会有异常,可对受影响组织(最好是肌肉)活检,可加以诊断。

血管性痴呆的治疗,必须将重点放在通过稳定或移除深层原因,来预防新的局部缺血伤害,如高血压、糖尿病、吸烟或缺乏锻炼。尽管会有周期性改善,但是认知功能失丧的恢复是不太可能的。

## 额颞痴呆、渐进性核上麻痹、皮质基底退化

### 额颞痴呆(FTD)

常发于 50~70 岁的人群,这一年龄段的普遍程度几乎与 AD 相当。早期研究表明男性 FTD 可能比女性更常见,但最新研究对此有所怀疑。与 AD 不同,FTD 的早期阶段是行为症状占主导地位。虽然痴呆症家族史较为常见,但所有 FTD 中约 10% 为常染色体显性遗传。家族与偶发 FTD 临床异质性显著,患者表现出各种行为混乱:语言、活动和运动神经元症状。导致 FTD 的最常见常染色体显性遗传突变,涉及 MAPT 或 GRN 基因,两者都在第 17 对染色体上。MAPT 基因突变导致 tau 交替拼接,或 tau 分子功能丧失。由于无意义介导衰败,GRN 基因编码颗粒蛋白翻译序列变异,导致 mRNA 恶化。颗粒蛋白是一种罕见常染色体显性突变病例,导致单倍剂量不足,进而影响近乎一半正常水平的颗粒蛋白。颗粒蛋白是一种生长因子,结合于肿瘤坏死因子(TNF)受体。颗粒蛋白变异导致 FTD 的原因尚不明确。MAPT 和 GRN 变异都与帕金森病有关,而 ALS 很少有这些变异。相比之下,伴有 ALS 的家族 FTD 与第 9 号染色体相关联。缬酪氨酸蛋白变异(9 号染色体)和带电多泡体蛋白 2b(CHMP2b)基因(3 号染色体)变异,也导致罕见家族 FTD 常染色体显性。TDP-43 和 FUS 基因突变(后述)会引起家族性 ALS,有时与 FTD 综合征相

关,尽管只有几个患者伴有 FTD。

FTD 早期症状有如下分类:行为、语言或运动异常,反映了前岛叶、额、基底神经中枢和运动神经的恶化。认知测试通常显示记忆力无碍,但规划、判断或语言都有损害。很差的商业决策和任务组织困难很常见,出现演讲和语言缺失。FTD 患者常表现为看不清自身状况。常见的行为特征,包括冷漠、抑制、体重增加、嗜食、强迫、情感远离、同情心缺失。

床边结果取决于患者解剖学定位。不对称的左额病例表现为失语症,左前额叶退化的特点是词义损失(词义性痴呆)。失语患者会迅速发展为不言症,语义痴呆患者发展为多种形态的失认症,失去辨认脸部、目标、词语、情感及其他能力。直到后期,视觉建设能力、计算和导航常还能保持正常。最新研究表明,许多失语症患者发展为临床综合征,与 PSP 和皮质基底退化(CBD)重叠,尸检中可见这些病理特征。FTD 左半球被称为非流利及语义变化原发渐进失语。相比之下,右额或太阳穴病例显示了社会行为的深刻变化,伴有同理心丧失、去抑制及反社会行为为主。FTD、PSP、CBD 中,有一个明显重叠,FTD 的体现或病情发作时,以下情况都很常见:运动神经元疾病、眼肌瘫痪、肌张力障碍、吞咽症状和肌束震颤。

FTD 解剖学显著标志是前额萎缩、变窄,同时颞叶皮质神经影像学研究往往是尸检基础(图 29-6 和图 29-7)。尽管 FTD 外观发达,但在蔓延到解剖关联区(包括底层神经中枢)之前,萎缩常常集中始于一个半球。所有 FTD 患者微观发现包括胶质增生、微观空泡、神经元的损失,但根据神经元蛋白质

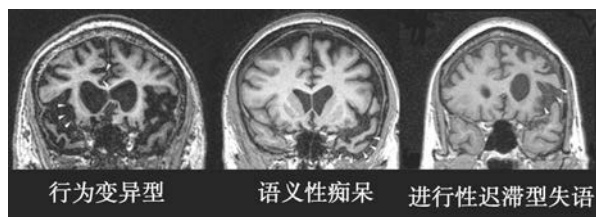


图 29-6 额颞痴呆(FTD)

典型 FTD(左)行为变异患者冠状位 MRI 部分,语义性痴呆(中)、渐进型失语症(右)。各综合征早期和严重萎缩区域突出显示(白色箭头)。此行为变异的特征是前扣带回和前额萎缩,蔓延到轨道和背外侧前额叶皮质。词义性痴呆明显表现在太阳穴萎缩,且往往在左边。渐进型失语症是与主导额颞盖和背侧脑退化相关

组成和胶质细胞包涵体,该疾病可细分,至少 90% 的患者有 tau 或 TDP-43,其余 10% 含有 FUS(图 29-8)。

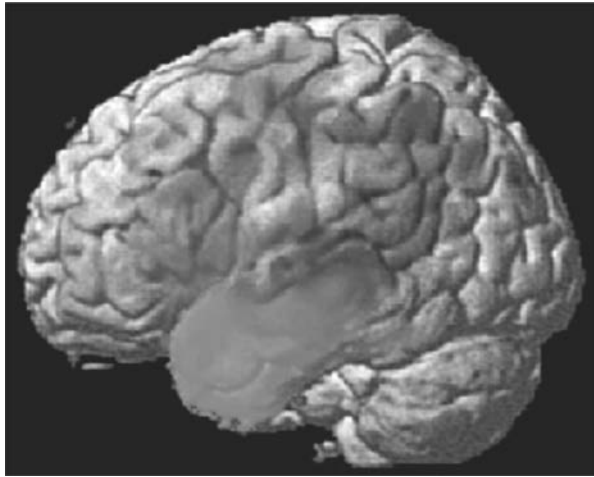


图 29-7 基于三维像素的形态测量

分析显示,渐进性失语的 3 个变体中,脑萎缩的不同模式,包括非流利(红色)、语义(绿色)和语言矫正亚型(蓝色)。三维像素形态测量可以对 MRI 患者组与对照组之间的灰质量进行比较,如本图所示(图片:M·戈尔诺·提姆皮尼,经加利福尼亚大学三藩分校许可)

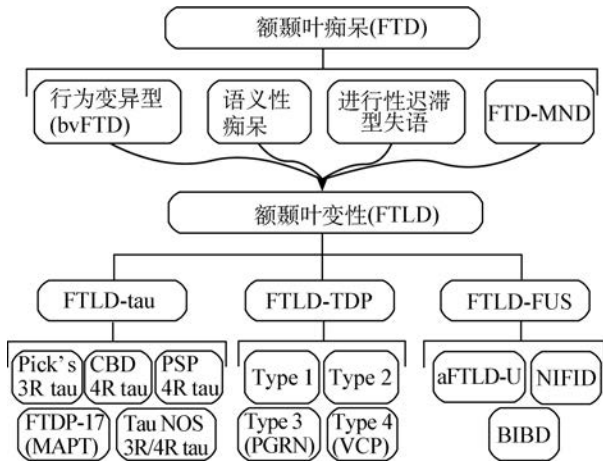


图 29-8 额颞痴呆综合征与前脑叶底层退化病理联合

tau、TDP-43 或肉瘤融合(FUS),包含神经细胞和神经胶质,临床综合征和主分子类别相关性如彩色阴影部分所示

与 tau 蛋白相关的一种有毒产物,成为很多家族病的发病机制,是偶发 tau 蛋白病的一个因素,尽管微观稳定功能的丧失可能也发挥了作用。TDP-43 和 FUS 相比,是 RNA/DNA 蛋白结合,其神经功

能的作用仍在积极探索中。许多病人会出现皮质素血清分布损失。相比于 AD,FTD 中的胆碱能性系统相对影响不大。

历史上,Pick 病被描述为选择性参与前额叶和颞叶新皮质,以及病理上神经元细胞质内含物(皮克体)逐步退化特征。典型的 Pick 体具有嗜银性,对 tau 积极进行银染色及免疫染色(图 29-9)。随后的病理学研究显示有相当一部分病人为银阴性、tau 阴性包裹体,此后被证明主要含有 TDP-43,尽管只有少数 FUS 染色。虽然该术语用于描述这些患者继续发展,FTD 正越来越多被用于临床综合征,而额颞叶退化(FTLD)指潜在的病变,含有 3 个主要亚型:FTLD-tau、FTLDTDP、和 FTLD-FUS。尽管进展显著,但现有数据还不能基于临床特征进行可靠的基础病理预测。因此,研究人员继续寻求血清、脑脊液或影像学标志物,按照神经病理学一致性定义,能提供更高的诊断准确率。

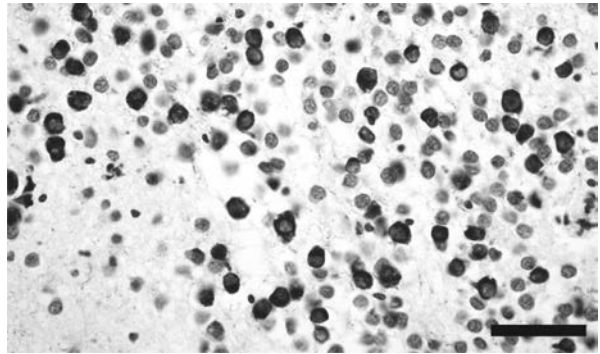


图 29-9 Pick 病,额颞叶退化子类型(FTLD)-tau 皮克体

如图所示,为一例晚期 bvFTD 型痴呆患者的海马齿状回,为松散排列双螺旋、直丝和高度磷化 tau 染色。典型皮克病患者只有 10%~20% 的额颞叶痴呆患者。图示单位长度为 50 $\mu$ m。(CP-13 抗体磷,戴维斯)

FTD 病人对护理员的压力非常大,因为该病扰乱了管辖所爱之人的核心情感及性格功能部分。根据病情进行治疗,目前没有办法减缓病情恶化或改善病情。FTD 伴有许多行为,如沮丧、高度口动、强迫以及易怒,可通过抗抑郁药改善,特别是 SSRIs。运动肌协同紊乱,如帕金森病必须小心使用抗精神病药物,该药物可能加剧问题。

### 进行性核上性麻痹(PSP)

是一种退化性疾病,包括脑干、基底神经中枢、边缘结构及皮质所选区域。临床上,该疾病初期表现为跌倒或细微的性格变化(如死板、冲动或冷漠)。



很快地,在成为渐进假性延髓性麻痹之前,渐进性动眼神经综合征随即发生,开始是方波抽搐,接下来是眼睛慢速跳动(垂直方向要恶于水平方向)。发音困难、吞咽困难和对称轴向死板,可在患病的任何时点成为突出特征。僵硬、颈部过伸的姿态不稳,以及慢速、抽搐倾倒步态也是其症状。轴向僵硬、不能向下看及很差的判断之后,频繁、原因不明、有时动作很大的跌倒会成为常见情况。甚至有时候患者会出现非常有限的自由眼睛运动,保持头眼反射(使用垂直娃娃的头演习);如此,动眼神经障碍为核上眼肌瘫痪。这种痴呆与 FTD 重叠,特征是冷漠、前额功能紊乱、很差的判断力、思考缓慢、损坏的语言速度、难以进行连贯动作及任务转换。这些特征常见于运动综合征。某些患者始于不流利的失语症,或是运动语言紊乱,并逐步发展为典型 PSP。对多巴的反应有限,或没有反应;无其他治疗方法。病情发作后,5~10 年死亡。尸检时,在神经元神经胶质见,可发现磷酸化 tau 的积累。在脑干眼球运动的控制系统神经元中,神经元内部经常采取神经元纤维缠结(NFTs)形式,可能会很大、球状、粗糙。这些特征的 tau 包裹体被称为球状纠结,可能会在多个皮质下结构中发现(包括丘脑底核、苍白、黑、蓝斑、灰质、上丘、动眼神经核和齿状核)。新皮质 NFTs,如同 AD 中的一样,往往采取更热烈的形态,但在电子显微镜看来,PSP 纠结显示为直管状,而非 AD 中发现的双螺旋丝状。此外,PSP 与阳性-tau 胶质病态有关,如簇绒和棘手的星形胶质细胞。

除与 FTD 和 CBD(后述)重叠外,PSP 经常与先天性帕金森病(PD)混淆。虽然 PD 老年患者向上看有困难,但他们向下看不会有问题,也不会出现其他 PSP 的典型眼部运动异常。有 20% 的 PD 患者会出现痴呆,往往是由于全面 DLB 综合征引起的。此外,DLB 行为综合征与 PSP(后述)有所不同。随着年龄增长,PD 痴呆更容易出现,锥体外系症状越发严重,病程长,伴有抑郁。发展为痴呆的 PD 患者,在大脑成像上也会出现皮质萎缩。神经病理学上说来,老年痴呆症在皮质上可能有所变化,DLB 相关的  $\alpha$ -突触核蛋白包裹体在边缘系统及皮质上,或许除了神经胶质瘤病和神经元损失外,没有任何具体的微观变化。帕金森病在第 30 章中详细讨论。

### 皮质基底退化(CBD)

是个缓慢渐进痴呆疾病,在皮质和基底神经中

枢(黑质和基底核)伴有严重的胶质和神经元的损失。一些病人出现单方面发病,伴有僵硬、肌张力障碍、一只胳膊和手失用,当它开始展现非受控活动时,也被称为外来肢体;其他情况下,疾病表现为渐进行为、管理或语言综合征;或如同渐进对称性帕金森综合征。有些患者在开始时,表现为逐渐失语或渐进运动言语障碍。最终,CBD 变为双边,且导致发音困难、步态缓慢、动作性震颤及痴呆。微观特征包括膨胀、无色、阳性神经元-tau,伴有星形胶质细胞斑块和其他营养不良神经胶质 tau-病理形态,与 PSP 所见重叠。最特别的是,CBD 在皮质下白质有一个严重的 tau-蛋白病变负担,包含线状物和小突神经瘤缠绕体。这种情况出现在很少家庭,原因未知,无特别的治疗手段。

### 帕金森病痴呆和路易体痴呆

有关帕金森病痴呆综合征的研究正逐渐增加,和路易体及路易突起病理一致,一些病例也从脑干下部向上移动,通过黑质、大脑边缘系统和皮质。路易体痴呆的典型临床症状是视幻觉、帕金森病、波动性认知障碍、跌倒,以及快速眼动睡眠行为障碍。痴呆症状可能在帕金森病之前或之后出现。因此,长期患帕金森病并且认知能力未受损的患者可能会逐渐患上痴呆症,伴有视幻觉和波动性认知障碍。当这些症状在帕金森病确诊后出现,很多人会使用帕金森病痴呆(PDD)这一术语。在其他情况下,痴呆和神经精神症状在帕金森病之前出现,这群人被称为路易体痴呆(DLB)。PDD 和 DLB 都会伴随或在之前出现相关的脑干黑质病变,许多研究人员把这些失调现象称这些障碍为  $\alpha$ -突触核蛋白病理谱中的一些点。

PDD 和 DLB 患者对代谢变化高度敏感,有些患者疾病最初表现为谵妄,感染、新药或其他系统性失调会促进这一症状出现。左旋多巴,帕金森综合征的处方药引起的幻觉性谵妄,有助于为 PDD 诊断提供初步线索。反之,轻度认知障碍和幻想症患者接受典型或非典型的抗精神病药物,这可导致典型帕金森病,一种隐性 DLB 相关的黑质多巴胺神经元缺失引起。

即使是没有潜在的理由,DLB 有典型的波动性,间断混乱或恍惚伴随片刻清醒。尽管有波动模式,DLB 临床症状存在时间很长时间,然而与谵妄不同,其随着激发因素逆转,能够纠正。从认知学角度来

看,和早期阿尔茨海默病患者相比,DLB患者有相关的记忆存储,但是有更严重的视觉空间和执行障碍。

DLB的关键病理特征是有路易体和路易突起表现,穿过脑干核团、黑质、杏仁核、扣带回,最终在大脑皮质。路易体是神经细胞胞质内包涵体,被周期性酸-Schiff(PAS)和泛素染色,但现在已经确定是突触前蛋白和 $\alpha$ -突触核蛋白的抗体。它们是由7~20 nm长的直神经丝与周围的无固定性质的物质组成,抗体识别磷酸化和非磷酸化的神经直丝蛋白、泛素和 $\alpha$ -突触核蛋白。路易体通常是在原发性PD患者黑质中发现的,在那里也很容易被苏木精和伊红染色发现。由于基底前脑和脑桥核的参与,许多DLB患者存在严重的胆碱能缺失,这也可能是造成波动、注意力不集中和视幻觉一个因素。若患者无其他病理特征,有时被称为弥漫性路易体病。对于大脑中含有大量的淀粉样斑块和神经纤维缠结的患者,有时被称为阿尔茨海默病的路易体变。

由于AD和DLB的胆碱能缺失的重叠,胆碱酯酶抑制剂通常提供显著的效益,减少幻觉,稳定妄想症状,甚至能帮助某些RBD患者。锻炼能最大限度地发挥运动功能,保护与跌倒有关的伤害。抗抑郁药通常是必要的。精神病可能需要非典型抗精神病药物,但会使锥体外系症状恶化,即使是低剂量,也会增加死亡的风险。如前所述,DLB患者对多巴胺能药物极其敏感,必须仔细滴定;同时使用一种胆碱酯酶抑制剂可以提高耐受性。

## 痴呆的其他原因

### 朊病毒疾病[如克雅病(CJD)]

是产生痴呆的罕见的神经退行性疾病(患病率为百万分之一)。克雅病是一种快速进展伴痴呆障碍、局灶性皮质的表现、强直和肌阵挛,首发症状出现不到1年后致人死亡。与AD不同,CJD的进展速度明显,因此两者之间的区别常常很直接。CBD和DLB,相对快速进展的退行性痴呆,伴明显的运动异常症状,更可能被误认为CJD。

CJD的鉴别诊断包括其他急性的痴呆疾病如细菌或病毒性脑炎、桥本脑病、中枢神经系统血管炎、淋巴瘤或副肿瘤综合征。典型周期性复合波异常脑电图和皮质边缘和基底核区磁共振(MR)扩散加权成像高信号是CJD高度特异的诊断特点,虽然少数

持续局灶性或全身性癫痫发作可以产生类似的影像学表现。朊病毒疾病(第43章)中详细论述。

### 亨廷顿病(HD)(第30章)

是一种常染色体显性遗传、脑退行性疾病。HD的临床特点包括舞蹈症、行为障碍和执行功能障碍。症状通常开始在第4或第5个10年,但有一个很宽的范围,从童年到70岁以上。记忆力通常在疾病晚期才会受损,但注意力、判断、意识和执行功能往往在早期阶段出现障碍。抑郁、冷漠、社交退缩、易怒和间歇性失控很常见。妄想和强迫性的行为可能发生。病程通常在15年左右,但变异很大。

### 正常压力脑积水(NPH)

是一种比较少见但可治疗的综合征。NPH的临床、生理和影像学特征必须与其他痴呆伴步态障碍的症状仔细区分开来。历史上,许多NPH患者被当成其他痴呆症进行治疗,特别是AD、血管性痴呆、DLB、和PSP。积水的临床三联征包括步态异常(共济失调或失用)、阿尔茨海默病(通常为轻度至中度,重点是执行功能障碍)、尿急或尿失禁。

神经影像学显示扩大的侧脑室(脑积水),很少或没有皮质萎缩,虽然可能外侧裂会出现撑开(所谓的“成批传送”),很容易被误认为裂萎缩。本综合征是一种专用导水管引起的交通性脑积水(图29-10),与中脑导水管硬化相比,后者导水管很小。腰椎穿刺压力在正常范围内下降,脑脊液蛋白、葡萄糖和细胞计数均为正常。NPH可能由正常脑脊液在大脑凸面受阻及延迟吸收进入静脉系统造成。这个惰性的过程,导致侧脑室的扩大与脑脊液压力相对较小的增加。假定拉伸和扭曲额下白质纤维束可能导致临床症状,但确切的病理生理机制仍不清楚。一些患者有产生脑膜瘢痕的病史(阻塞脑脊液的再吸收),如曾患过脑膜炎、蛛网膜下腔出血或头部外伤。其他长期但无症状的先天性脑积水的人可能有步态或记忆性恶化,会与NPH混淆。和AD相比,NPH患者早期有明显的步态障碍,但CT或MRI显示无皮质萎缩。

通过各种特殊的研究和预测已执行的侧脑室分流术能否成功,研究人员试图修正PH诊断。这些测试包括放射性核素脑池造影(显示脑脊液在凸面吸收延迟)和各种努力监控和改变脑脊液动力学,包括恒压灌注试验。没有一个被证明特异性或持续有用。随着腰椎穿刺(或反复穿刺),流出30~50ml的

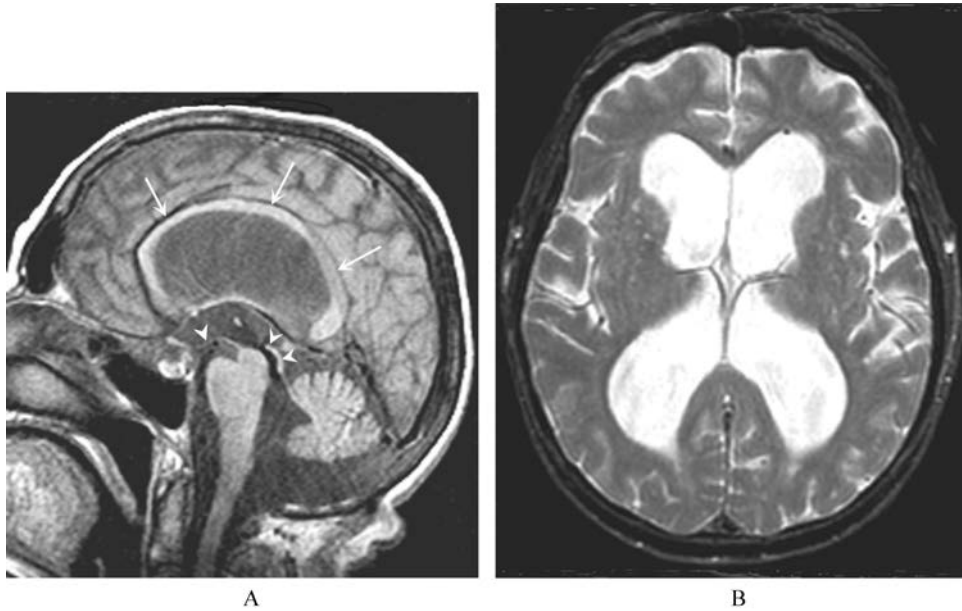


图 29-10 A. T<sub>1</sub> 加权 MR 矢状图像显示侧脑室扩张和伸展的胼胝体(箭头),第三脑室底部受压(单箭头)和扩大的导水管(双箭头)。请注意第 3、第 4 脑室的弥漫性扩张,具有专用的导水管,是典型的交通性脑积水。B. 磁共振 T<sub>2</sub> 加权横断图像显示侧脑室扩张。这患者成功进行了脑室-腹腔分流

脑脊液,可短暂的改善步态或认知功能,但这一发现还没有被证明对分流后改进有确切预测。也许最可靠的策略是在腰椎穿刺引流期间或引流后进行住院评估。

偶尔,当 AD 患者出现步态障碍(有时由于合并血管损伤),CT 或 MRI 中没有或仅轻度皮质萎缩时,鉴别 AD 和 NPH 患者就极具有挑战性。MRI 中的海马萎缩有利于判断 AD,而特有的外髌旋转,低脚间隙和短的步伐及突出的躯干摇摆或不稳定的“磁”步态,有利于判断 NPH。成像上未检测到脑积水,即使有适合的症状,也应该避免 NPH 的诊断。30%~50% 的患者经仔细诊断确定为 NPH 会通过脑室分流改善。步态可能比认知改善得更好,但许多报告显示认知改善的失败可能源于患者同时患有 AD。短期改善很常见。患者应慎重选择分流,因为已知的并发症有硬膜下血肿、感染和分流失败,可能导致老年患者在轻度阿尔茨海默病的早期就需要被安置在疗养院。

### 酒精中毒

阿尔茨海默病可伴慢性酒精中毒(参见第 56 章),并可能导致相关的营养不良,特别是 B 族维生素,尤其是维生素 B<sub>1</sub> 的缺乏。其他定义不明确的慢

性酒精中毒也产生脑损伤。报道显示,一个罕见的特发性综合征,有阿尔茨海默病与癫痫发作,主要是在意大利饮红葡萄酒男性中出现(Marchiafava-Bignami 病)。

### 硫胺素(维生素 B<sub>1</sub>)缺乏

可导致韦尼克脑病(参见第 28 章)。临床表现为营养不良患者(经常但不是必须饮酒者),由于脑周中线结构炎症和坏死,包括背内侧丘脑、乳头体、中线小脑、中脑导水管周围灰质及滑车神经和展神经核,出现混淆、共济失调和复视。丘脑背内侧损伤与记忆丧失最密切相关。如果在症状出现的第 1 天给予肠外硫胺素(100mg 静脉注射 3 天,其后每日口服剂量)可以逆转病情。然而,长期的未经处理的硫胺素缺乏可导致不可逆性痴呆/遗忘综合征(科萨科夫综合征)甚至死亡。

科萨科夫综合征的患者有正常的即时记忆、注意力和意识水平,但却无法回忆起新的信息。对新事件的记忆严重受损,而在患病之前获得的知识仍保持相对完整。患者很容易混淆,迷失了方向,并且存储信息不能超过几分钟。从表面上看,他们可能是熟悉的,可接触的,并能够执行简单的任务和遵循直接指令。虚构是常见的,虽然并不总是存在。因

为先前的硫胺素缺乏对丘脑内侧核和乳头体产生了不可逆的损伤,尚没有特效治疗方法。慢性期内, MRI 上可见乳头体萎缩(参见第 28 章,图 28-7)。

### 维生素 B<sub>12</sub> 缺乏

可能发生在恶性贫血中,导致巨幼红细胞性贫血,也可能损害神经系统(参见第 35 章)。从神经学上说,它通常产生脊髓综合征(脊髓病),影响后柱(振动和位置感的缺失)和皮质脊髓束(腱反射亢进和巴宾斯基征);它也损害周围神经(神经病变),导致感觉丧失与腱反射降低。有髓鞘的轴突损伤也可能导致痴呆。神经功能损伤的机制不清楚,但可能与 S-腺苷甲硫氨酸(髓鞘磷脂甲基化)缺乏有关,这是由于蛋氨酸合成酶的活性降低或甲基丙二酸、同型半胱氨酸和丙酸累积,使髓磷脂脂肪酸合成提供异常底物所导致。在血液系统表现缺乏时,维生素 B<sub>12</sub> 缺乏症已发生神经系统病变,因此,避免使用 CBC 和血涂片作为替代测量血液 B<sub>12</sub> 水平至关重要。注射维生素 B<sub>12</sub> 治疗(1000 $\mu$ g 肌内注射每日 1 次,注射 1 周或每周 1 次,注射 1 个月,治疗恶性贫血可每月 1 次,常年注射),若使用及时,可以阻止疾病恶化,但不能完全逆转晚期神经系统损害。

### 烟酸缺乏症(糙皮病)

与曝光部位皮肤出疹、舌炎和口角炎有关。严重的食物缺乏烟酸和其他 B 族维生素如吡哆醇烟酸(维生素 B<sub>6</sub>)可能会导致痉挛性瘫痪、周围神经病变、疲劳、易怒和阿尔茨海默病。这一综合征已在战俘和集中营里发生,任何营养不良的人都应该考虑这一可能。低血清叶酸水平是营养不良的一个粗略的指标,但单纯叶酸缺乏尚未被证明是阿尔茨海默病的诱因。

### 中枢神经系统感染

常引起精神错乱和其他急性神经系统综合征。然而,一些慢性中枢神经系统感染,特别是和慢性脑膜炎有关(参见第 41 章),可能会引发痴呆疾病。痴呆或行为异常综合征的患者,若伴有头痛、假性脑膜炎、脑神经病变和(或)神经根型颈椎病应怀疑慢性感染脑膜炎的可能性。20%~30%的晚期艾滋病患者成为痴呆(参见第 42 章)。基本特征包括精神运动迟缓、冷漠和记忆损害。这种综合征可能由继发性的机会感染导致,但也可能是由中枢神经系统直接感染艾滋病毒导致。在抗生素之前时代,神经梅

毒是痴呆的常见原因;现在不常见但仍然可以在多发性伴侣患者中出现,特别是 HIV 感染者。典型的脑脊液变化包括脑脊液细胞增多、蛋白升高和阳性的性病检测(VDRL)。

### 中枢神经系统原发性和转移性肿瘤(参见第 37 章)

通常会产生局灶性神经系统症状和癫痫发作,而不是痴呆症。但如果肿瘤生长开始在额叶或颞叶,最初的表现形式可能是记忆丧失或行为的变化。阿尔茨海默病的副肿瘤综合征伴随隐匿性癌(常小细胞肺癌)被称为边缘叶脑炎。在这种综合征中,混乱、躁动、癫痫发作、记忆力减退、情绪变化和明显的痴呆可能会发生。NMDA 受体抗体相关的副肿瘤性脑炎表现为进行性精神障碍与记忆丧失和癫痫发作;患者常为卵巢畸胎瘤的年轻女性(参见第 44 章)。

### 非惊厥性癫痫

发作可能提示混乱、意识模糊和语言含混不清这一综合征。这经常被怀疑为精神疾病,但脑电图可以表明其癫痫性疾病的性质。如果具有复发性或持续性,可被称为复杂部分性癫痫持续状态。抗惊厥治疗经常引发认知干扰。病因可能是以前的小卒中或头部外伤,有些病例是先天的。

### 其他系统疾病

识别间接影响大脑和产生慢性混乱或痴呆症的系统性疾病很重要。这些情况包括甲状腺功能减退症、血管炎和肝、肾或肺部疾病。肝性脑病开始时可能易怒、困惑,并逐步发展到烦乱、嗜睡和昏迷。

### 孤立性中枢神经系统(CNS 肉芽肿性血管炎)(参见第 27 章)疾病

偶尔会导致慢性脑病,伴随混乱、迷失方向和意识模糊。头痛是常见的,并可能发生卒中和脑神经病变。脑成像研究可能正常或非特异性异常。脑脊液(CSF)分析显示轻度细胞增多或蛋白升高。脑血管造影可能显示涉及中等直径血管的多灶性狭窄,但有些患者在血管造影里无显示,只有小血管疾病。血管造影表现不具有特异性,可能与由动脉粥样硬化、感染或其他原因引起的血管病相似。脑或脑膜活检显示血管内皮细胞的增殖和血管壁内单核细胞浸润。尽管该障碍可能自行缓解,但预后较差。一些患

者对糖皮质激素或化疗有效。

## 长期的金属接触

是阿尔茨海默病的罕见原因。诊断的关键是在工作或家中有接触史。未充分燃烧的釉陶导致慢性铅中毒已有报道。疲劳、抑郁和混乱可能与阵发性腹痛和周围神经病变有关。牙龈出现灰色的铅线，通常伴有嗜碱性点彩红细胞性贫血。临床表现为类似急性间歇性卟啉病，包括  $\delta$ -氨基酮戊酸脱水酶抑制导致的尿卟啉水平升高。治疗采用如乙二胺四乙酸(EDTA)等药剂的螯合疗法。慢性汞中毒产生痴呆、周围神经病变、共济失调、震颤，可能进展为小脑意向性震颤或舞蹈手足徐动症。慢性砷中毒引发的混乱和记忆丧失同时伴有恶心、体重减轻、周围神经病变、色素沉着、皮肤脱屑和指甲上出现横向白线(Mees线)。治疗方法为二巯基丙醇(BAL)螯合疗法。铝中毒是罕见的，但在透析痴呆综合征中有记载，由肾透析过程中使用的水被大量的铝污染所导致。这个中毒导致进展脑病，伴有混乱、非流利性失语，记忆力减退，焦虑，并在之后产生嗜睡和昏迷等症状。语音停滞和肌阵挛是常见的，伴有严重和广泛的脑电变化。透析时使用去离子水可消除这一状况。

## 职业拳击手

反复头部外伤可能导致阿尔茨海默病，有时被称为“东倒西歪”综合征，或拳击员痴呆。症状可能是渐进的，从一个拳击手的职业生涯后期，甚至退休很长时间以后才开始出现。该综合征的严重程度与拳击生涯的长度和击打数量有关。在早期，会出现社交不稳定等人格变化，有时出现偏执和妄想等症状。后来记忆丧失发展成完全性痴呆，常伴有帕金森症状、共济失调或意向性震颤。尸体解剖发现，大脑皮质会出现类似AD的改变，虽然NFTs通常比淀粉样斑块更突出(通常是弥漫性的而不是神经炎)。据报道，浅层NFT总量数值可以将其与更为典型的AD患者区分开。同时，也可能有黑质中的神经元丢失。慢性硬膜下血肿(参见第36章)也偶尔伴有痴呆，常在AD或HD的底层皮质萎缩状况下出现。

## 其他

短暂性完全遗忘(TGA)的特点是突发性的严重情节记忆障碍，通常发生在50岁以上的人群中。通常情况下，在情绪刺激或体力消耗时会发生遗忘。

发病时，患者变得警觉和健谈，一般认知是完整的，没有其他的神经系统症状或体征。病人可能会感到困惑，并一再询问他或她所处的地点和时间。几小时后，新的记忆能力形成，个体恢复正常状态，对发病时状况一无所知。这一疾病通常没有确定的原因，但和脑血管病、癫痫(一项研究表明占7%)、偏头痛或心律失常有关。梅奥诊所一项针对277例TGA患者的研究发现，14%的患者有过偏头痛病史，11%的患者有脑血管病病史，但这和TGA发作时间并不相关。约1/4的患者有反复发作史，但随后卒中的风险并没有增加。有报道过罕见的突然发病的永久性记忆丧失病例，通常表现为海马或内侧丘脑核双边缺血性梗死。

ALS/帕金森/关岛痴呆综合征是一种罕见的退行性疾病，患者是关岛岛上的土著查莫罗人。个体患者可能有帕金森、痴呆和运动神经元病的任何组合症状。虽然最近的再分析表明，某些患者也表现出共存TDP-43病理，但最典型的病理特征是在退化的神经皮质和黑质中存在NFTs，脊髓中的运动神经元损失。流行病学证据支持其可能存在环境因素，如暴露于某种神经毒素或长潜伏期感染。一个有趣的但未经证实的待定神经毒素，出现在错误的棕榈树的种子里，关岛人传统上用其来做面粉。ALS综合征已不再在关岛出现，但痴呆伴强直则不断出现。

成年起病的脑白质病、溶酶体贮积病和其他遗传性疾病极少表现在中年或晚年时表现痴呆。异染性脑白质病变(MLD)会导致一个渐进的精神病或痴呆综合征，伴有广泛的混合型额叶白质异常。MLD通过测量血液中的白细胞芳基硫酸酯酶的A酶活性诊断。曾有报道，女性携带者成年后患有肾上腺脑白质营养不良，这些患者往往具有脊髓和后部白质受累的特征。通过血浆极长链脂肪酸测定可诊断肾上腺脑白质营养不良。CADASIL是另一种与白质病变有关遗传综合征，往往额叶和颞叶明显。诊断是皮肤活检，小动脉出现高渗颗粒，越来越多地通过基因检测Notch3基因突变(见前面)。神经元蜡样脂褐质沉积症是一种遗传异质性障碍组，伴有肌阵挛、癫痫和渐进性痴呆。可通过白细胞或神经组织里的曲线内含物诊断。

可以见到对个人重要记忆的心因性失忆症。这一症状到底是源于刻意回避不愉快的记忆、直接装病，还是无意识的压抑仍然是未知的，也可能取决于患者个人。事件特异性遗忘更可能在暴力犯罪后发

生,如亲密的亲戚或朋友遇害或性虐待。也可能与严重的药物或酒精中毒有关,有时与精神分裂症有关。神游状态时发生的持续性心因性失忆症通常也源于严重的情绪压力。神游症患者会突然忘记个人身份,也可能被发现离家游荡。和神经性失忆相比,神游症的失忆与个人身份和与个人密切相关的事件有关。同时,其他近期事件的记忆和学习及使用新信息的能力依然保留着。这一状态通常持续数小时或数天,偶尔几周或数月,此时病人有一个新的身份。恢复后,神游时期残余失忆的缺口仍存在。极少有自传信息选择性损失反映参与这些功能的脑区有局灶性损伤。

精神疾病可以模仿痴呆。严重的抑郁或焦虑的人可能出现精神错乱的现象,有时被称为假性痴呆。经仔细测试,记忆和语言通常是完整的,一个显著的记忆障碍通常表明有潜在的阿尔茨海默病,即使病人只是抑郁。在这种情况下,患者可能会感到困惑和无法完成常规任务。营养症状,如失眠、缺乏能量、食欲不振和肠功能问题是常见的。发病往往更为突然,心理环境可能是抑郁症的显著原因。此类患者对潜在精神疾病的治疗方法有反应。精神分裂症通常不难和痴呆区分开来,但偶尔在区分的时候会存在问题。和大多数痴呆疾病相比,精神分裂症一般发病年龄更早(20~30岁),具有完整的记忆。精神分裂症的妄想和幻觉通常比痴呆更为复杂和怪异。一些慢性精神分裂症患者会在晚年发展成不明原因的渐进性痴呆,但不是AD。相反,FTD、HD、血管性痴呆、DLB、AD或脑白质病开始可能有精神分裂症类似的特征,致其被误诊为精神病。发病后期,认知测试有显著缺陷或针对退化有异常的神经影像学点表现。记忆丧失也可能是转换障碍的一部分。在这种情况下,患者普遍抱怨记忆丧失,但仔细的认知测试要么不能确认障碍,要么说明不一致或不寻常的认知问题模式。病人的行为和“错误”的回答往往表明,他(她)理解这个问题,并知道正确的答案。

通常由医生处方的慢性药物或药剂使用引起的认知模糊,是导致痴呆的重要原因。用于治疗失眠、疼痛、焦虑或烦乱的镇静药、安定药、镇痛药,会引起混乱、记忆力减退、嗜睡,尤其是对中老年人。停止用药通常能改善心理状态。

## 治疗 痴呆

老年痴呆症管理的主要目标是治疗可纠正的诱

因并对患者和护理人员提供安慰和支持。潜在诱因的治疗可包括甲状腺替代治疗甲状腺功能减退症;维生素治疗硫胺素或维生素B<sub>12</sub>缺乏症或血清同型半胱氨酸水平升高;抗菌药物治疗机会性感染或抗反转录病毒治疗HIV;脑室分流治疗NPH;或适当的手术、辐射和(或)化疗治疗中枢神经系统肿瘤。停用认知损害的药物或药剂是痴呆门诊最常见的有效方法。如果患者的认知诉求源于精神病障碍,积极的治疗应寻求消除认知抱怨或确认它仍然存在,尽管能充分分辨情绪或焦虑症状。退行性疾病的患者也可能是抑郁或焦虑,他们可能会对治疗有反应。抗抑郁药,如选择性5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs,参见第54章),具有抗焦虑作用却鲜有认知不良反应,可在必要时作为主要治疗方法。抗惊厥药物用来控制癫痫发作。

激越、幻觉、妄想和混乱是很难治疗的。这些行为问题是导致养老院和教养院安置的主要原因。在用药物治疗这些行为前,临床医师应积极寻求可改变的环境或代谢因素。饥饿、缺乏锻炼、牙痛、便秘、尿路感染或药物中毒都是容易纠正的原因,可以不通过精神药物治疗。药物如吩噻嗪类和苯二氮䓬类药物可以改善行为问题,但有不良反应,如镇静、僵硬、运动障碍和偶尔的矛盾的去抑制(苯二氮䓬类药物)。尽管有不良反应,第二代抗精神病药物如喹硫平(起始剂量,每日12.5~25mg)可以用于激越、攻击性和精神病患者,虽然这些复方药的风险很大。当患者对治疗无反应,使用更高剂量或使用抗胆碱药或镇静药(如巴比妥类或苯二氮䓬类药物)通常是错误的。识别和治疗抑郁症很重要,治疗可从低剂量的SSRI(如每日5~10mg的艾司西酞普兰)开始,同时监测疗效和毒性。有时候,冷漠、视幻觉、抑郁和其他精神症状会对胆碱酯酶抑制药有反应,尤其是DLB,从而排除其他更多有毒的疗法。

胆碱酯酶抑制药正被用于治疗AD(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏)和PDD(卡巴拉汀)。其他复方药,如抗炎症药,用于治疗或预防AD的研究正在进行。本章前面具体疾病的治疗部分谈到这些方法。美金刚治疗某些中度至重度AD患者有效;其主要获益是减少护理人员的负担,最有可能减少穿衣和梳洗护理的阻力。

一个积极的策略已被证明可以减少住院患者精神错乱的发生概率。这个策略包括频繁定位、认知活动、睡眠增强措施、视力辅助器和助听器及脱水纠正。

非药物行为疗法在痴呆管理中起重要作用。其主要目标是使患者的生活舒适、简单、安全。准备清单、时间表、日历和标签对早期痴呆症有所帮助。强调熟悉的日程、短期任务、散步和简单的体育锻炼也有用。对许多痴呆患者而言,对事件的记忆比日常活动难,他们仍有能力参加体育活动,如散步、跳舞、打保龄球和高尔夫球等。痴呆患者通常不愿失去对熟悉的工作的掌控权,如驾驶、烹饪和处理财务。若别人试图帮助或接管这些日常工作,患者可能会抱怨、抑郁或感到愤怒。对护理人员有敌意是无用的,有时是有害的。这种情况下,解释、保证、分心和平静正面的陈述更有效。最终,诸如财政和驾驶等工作必须由他人承担,患者也必须遵守和调整。安全是一个重要问题,不仅包括驾驶,也包括控制厨房、卫生间和睡眠区及楼梯的环境。这些领域需要进行

监视、监督,并尽可能安全。搬到养老院、辅助生活中心或疗养院在刚开始可能增加混乱和激越。再三保证、重新定位和细心地介绍新的人员将有助于这一过程的顺利过渡。为患者提供令其愉快的活动会有相当大的益处。临床医师必须特别注意家庭成员和护理人员是否有抑郁症和挫折感。护理人员产生内疚和倦怠感是常见的。家庭成员经常感到不知所措和无助,可能会对患者、相互之间或对医疗保健提供者发泄他们的挫折感。应鼓励护理人员利用日间护理设施和休息时间。阿尔茨海默病的教育和咨询是很重要的。地方和国家支持的团体,如阿尔茨海默病协会([www.alz.org](http://www.alz.org)),可以提供相当大的帮助。

(袁大华 译 潘小平 校)

## 第 30 章

### Chapter 30

# 帕金森病及其他锥体外系运动障碍性疾病

C. Warren Olanow, Anthony H. V. Schapira

## 帕金森病

帕金森病(PD)是第二常见的神经系统变性病,仅次于阿尔茨海默病,估计在美国约有 100 万帕金森病患者,而在全球范围内这个数目达到 500 万。PD 可以累及不同性别、职业及不同国籍的人。PD 的平均起病年龄约是 60 岁,但是也有患者在他们 20 多岁或更年轻的时候就已经发病。PD 的发病率随

着年龄的增长而增加,基于广泛的人口统计学调查,据估计在未来几十年中,PD 患者将会大幅度地增加。

临床上,PD 的主要特征是静止性震颤、强直、运动迟缓和步态异常,这也被认为是 PD 的“四主征”。其他的特点还包括冻结步态、姿势不稳、言语困难、自主神经功能紊乱、感觉异常、心境障碍、睡眠障碍、认知功能减退和痴呆(表 30-1)。这些症状因其多巴胺治疗反应不佳,故称为 PD 的非多巴胺能性症状。

表 30-1 帕金森病临床表现

主要临床特点	其他运动症状	非运动症状
运动迟缓	写字过小症	嗅觉缺失
静止性震颤	面具脸(表情缺乏)	感觉障碍(如疼痛)
肌强直	眨眼减少	心境异常(如抑郁)
步态异常/姿势不稳	声音变低(发音过弱)	睡眠障碍
	咽下困难	自主神经功能异常
	冻结步态	直立性低血压
		胃肠道功能紊乱
		泌尿功能异常
		性功能异常
		认知功能障碍/痴呆

从病理上来讲,PD 的主要特征是黑质多巴胺能神经元的退化,纹状体多巴胺减少和神经元内异常蛋白聚集体路易小体的形成(图 30-1)。目前人们主要关注多巴胺系统,由包涵体所致神经元变性也可以影响 Meynert 基底核的胆碱能神经元、蓝斑的去甲肾上腺素能神经元、脑中缝核的 5-羟色胺能神经元、嗅觉系统神经元及大脑半球、脊髓和周围神经系统。这种“非多巴胺能性”的病理改变可能是表 30-1 中所列的 PD 非多巴胺能性临床特征的原因。事实上,有证据指出 PD 的病理改变始于周围自主神经系统,嗅觉系统和低位脑干迷走神经的背侧运

动神经核,而后顺次累及脑干上部及大脑半球。这些研究都提示多巴胺能神经元在疾病的中期才受累。当然,也有几项研究认为反映 PD 非多巴胺能性变性的症状出现在疾病典型运动症状之前,包括便秘、嗅觉丧失、快速动眼睡眠行为障碍(REM)和心脏神经损伤等。

## 鉴别诊断

帕金森综合征是一组以运动迟缓、强直和(或)震颤为主要表现的症候群的统称,它的鉴别诊断范围广泛(表 30-2),这也反映了基底节不同部位的受



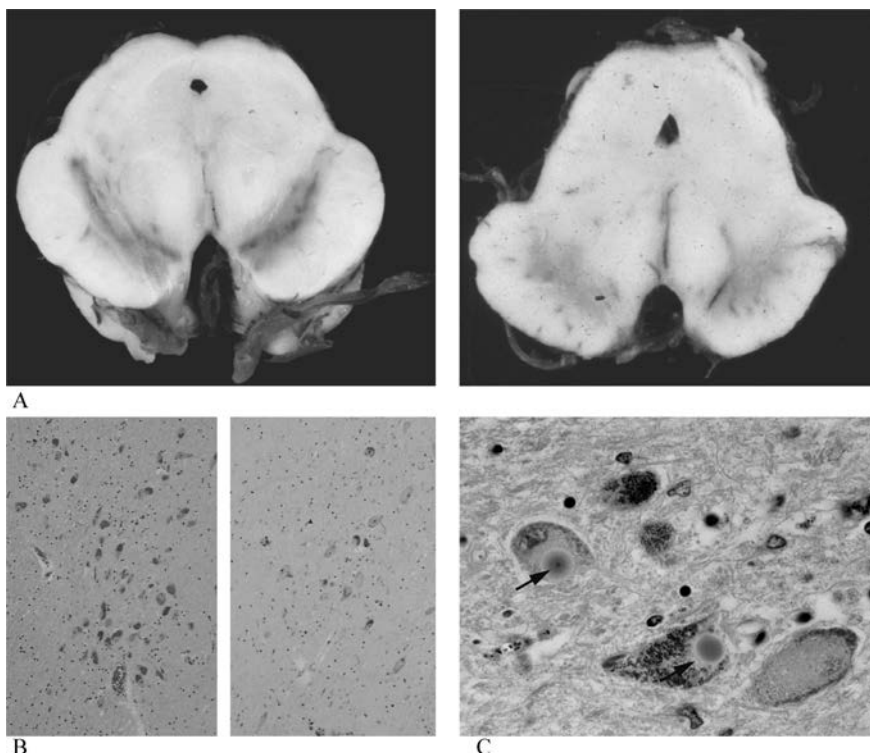


图 30-1 PD 患者的病理标本与正常人的对比

结果发现：①PD 患者(右)的黑质致密部颜色较对照(左)浅；②PD 患者(右)黑质致密部的细胞数目较对照(左)减少；③PD 患者的多巴胺神经元内出现路易小体(箭头)

表 30-2 帕金森综合征的鉴别诊断

帕金森病	非典型帕金森综合征	继发性帕金森综合征	其他神经退行性疾病
遗传性	多系统萎缩	药物诱导性	肝豆状核变性
散发性	橄榄-脑桥-小脑萎缩型(MSA-C)	肿瘤	亨廷顿病
路易体痴呆	帕金森型(MSA-C)	感染	脑内铁沉积性变性病 SCA3(脊髓小脑性共济失调)
	进行性核上性麻痹	血管性	脆性 X 相关震颤-共济失调帕金森综合征
	皮质基底节变性	正常颅压性脑积水	朊蛋白病
	额颞叶痴呆	外伤	肌张力障碍-帕金森综合征(DYT3)
		肝衰竭	伴有帕金森综合征的阿尔茨海默病
		毒物(如一氧化碳、锰、MPTP、氰化物、己烷、甲醇、二硫化碳)	

累情况。基底节是由一组皮质下核团构成,包括纹状体(壳核和尾状核)、丘脑底核(STN)、苍白球外侧部、内侧部和黑质致密度(图 30-2)。基底节在控制运动功能方面具有重要的作用,此外现在也认为其在调节情感和认知方面同样具有重要意义。在帕金森综合征的一系列病因中最常见的是帕金森病(约

占 75%)。既往 PD 的诊断主要是根据出现帕金森综合征“三主征”(震颤、强直、运动迟缓)的其中两个,但是尸检结果发现这种标准下的诊断错误率达到 24%。后来的临床病理研究发现有不称静止性震颤且对多巴反应良好的帕金森综合征更能预测最终正确的病理诊断。根据修订后的标准(也就是

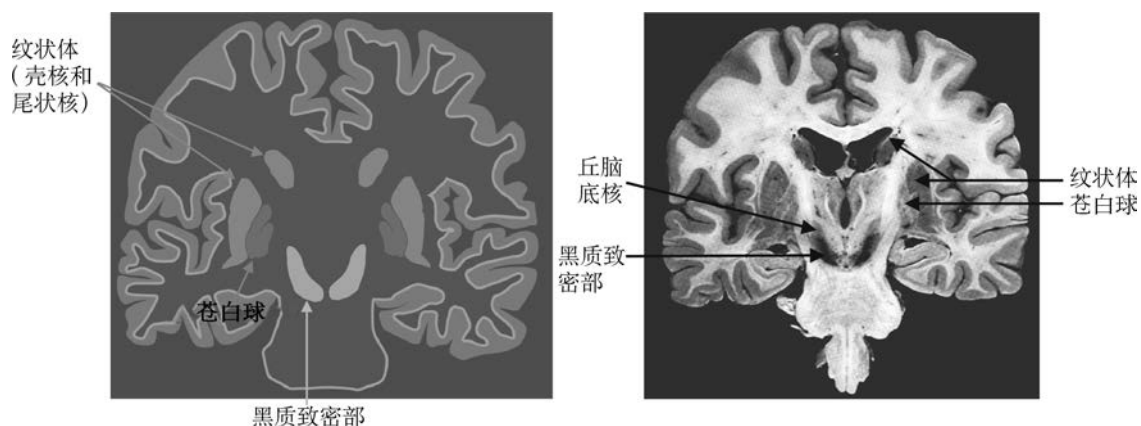


图 30-2 基底节神经核. 基底节模式图和冠状位解剖图谱描述了其不同的组成成分

英国脑库标准),99%临床诊断的 PD 得到了病理证实。

PD 脑多巴胺系统 PET 或 SPECT 影像提示纹状体多巴胺能标记物的摄取减少,特别是在壳核后部(图 30-3)。影像学检查有助于疑难病例的诊断和进行科研工作,但是在实际临床实践中却不太需要,因为一般仅通过临床诊断标准就可以做出 PD 的诊断。在未来,疾病修饰疗法的出现可能改变目前这种情况,尽可能地在疾病的早期就做出诊断就显得

极为重要。基因检测并未常规使用,但是在科研工作中它有助于确定 PD 的高危人群。LRRK2 基因突变受到了人们特别的关注,因为它不仅是家族性 PD 最常见的原因,而且约 1% 的散发性 PD 也与之有关。在犹太人和北非阿拉伯人中 LRRK2 基因的突变尤其常见。根据年龄的不同,其外显率为 28%~74%。发病年龄早于 40 岁的患者要考虑是否存在 Parkin 基因突变。

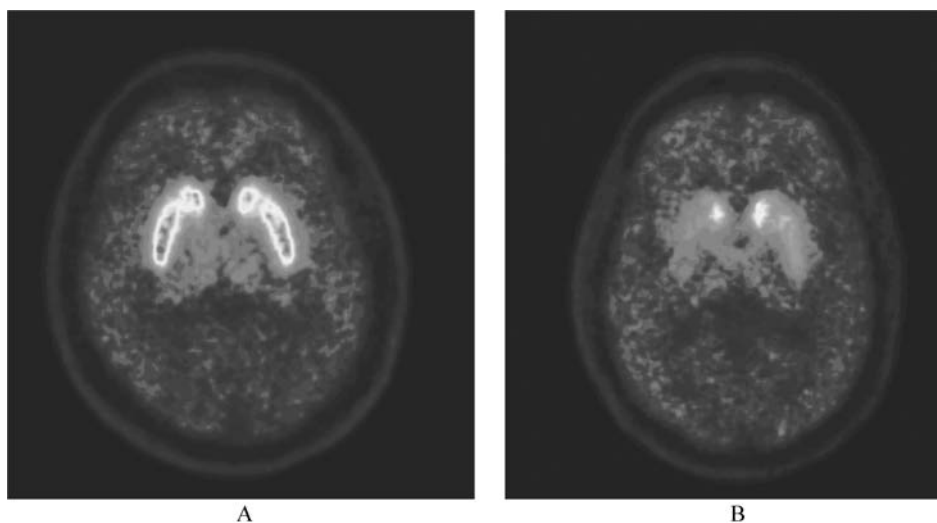


图 30-3 正常人(A)和 PD 患者(B)的 $[^{11}\text{C}]\text{DTBZ-PET}$ (VMat2 的一种标记物)影像结果

值得注意的是纹状体的示踪剂摄取减少,最明显的部位在壳核后部且存在双侧不对称的趋势(Dr. Jon Stoessl 提供)

1. 非典型帕金森综合征 非典型帕金森综合征是一组神经退行性疾病,通常比 PD 病变累及的范围更广,包括黑质、纹状体和(或)苍白球。总的来讲,虽然它可以表现为帕金森综合征的表现(强直

和运动迟缓)但是临床表现与 PD 还是略有不同,这也反映了其潜在病理基础的不同。帕金森综合征常见的特点是早期出现语言和步态损害,而没有静止性震颤,症状的不对称性,对左旋多巴反应差,临床

进展快。在疾病早期可能对左旋多巴有一定反应以至于难以与 PD 区分开来。多巴胺系统的影像学检查通常没有辅助诊断价值,因为有些非典型帕金森综合征也存在多巴胺神经元的变性。从病理角度讲,帕金森综合征的神经元出现退行性变但是没有路易小体的形成(后面会逐一单独介绍)。基底节/丘脑网络的代谢影像学有助于鉴别诊断,它反映的模式是苍白球内侧核(GPi)活动性降低、丘脑活性增加,但是 PD 却有相反的表现。

多系统萎缩(MSA)可以有帕金森综合征、小脑及自主神经系统受累的综合表现,从而可以分为帕金森综合征为主型(MSA-p)和小脑为主型(MSA-c)。在临床上,当患者出现非典型帕金森综合征的表现且有小脑的体征和(或)早期典型的自主神经功能障碍(常见的是直立性低血压)时应当疑诊 MSA。MSA 的病理特点是黑质、纹状体、小脑下橄榄核神经元变性并胞内包涵体形成,后者的主要成分是  $\alpha$ -突触核蛋白。MRI 的 T<sub>2</sub> 序列可以显示 MSA-p 型的病理性铁沉积,即在其壳核外表面(壳核边缘)出现高信号,或是显示 MSA-c 型的小脑及脑干的萎缩[脑桥的“十字征”参见第 33 章(图 33-2)]。

进行性核上性麻痹(PSP)是非典型帕金森综合征的另一种形式,它的主要特点是眼球慢扫视、眼睑失用、眼动受限,可表现为向下凝视。患者常感觉颈部僵硬感,早期出现步态异常和跌倒。在晚期将会出现明显的语言和吞咽困难及痴呆。MRI 检查提示特征性表现,即中脑萎缩明显而脑桥相对保留(矢

状位可见“蜂鸟征”)。从病理上来讲,PSP 的特点是黑质和苍白球神经元变性并胞内神经纤维缠结、包涵体形成,后者的主要成分是 tau 蛋白。

皮质基底节变性并不常见,常表现为不对称的肌张力障碍,单手笨拙及皮质感觉功能异常,包括失用、失认、局灶性肌阵挛或是异己肢体现象(患者难以感知肢体在空间的位置)。痴呆可能出现在疾病进程的任何一个阶段。MRI 通常可以显示皮质的不对称性萎缩。病理发现包括无色神经元变性并 tau 蛋白聚集,这和 PSP 的表现类似。

2. 继发性帕金森综合征 可能与药物、脑卒中、肿瘤、感染或是一氧化碳、锰等毒物暴露有关。精神安定药等多巴胺拮抗剂的使用是继发性帕金森最常见的原因。虽然这些药物在精神科广泛应用,但是医生应该意识到这些药物也是精神安定药并且能引起继发性帕金森综合征和迟发性运动障碍,如主要被用来处理胃肠道不适的甲氧氯普胺、氯丙嗪。其他能够引起继发性帕金森综合征的药物还包括丁苯那嗪、胺碘酮、锂制剂等。

最后,帕金森综合征也有其他很多变性病的特点,如肝豆状核变性、亨廷顿病(特别是青少年型,也就是 Westphal 变异型)、多巴反应性肌张力障碍,还有脑内铁沉积性变性病,如泛酸激酶(PANK)相关神经变性病(既往称为哈勒沃登-施帕茨病)。

提示非 PD 性帕金森综合征的相关病因,见表 30-3。

表 30-3 不支持 PD 诊断的特征

症 状	需考虑的其他替代诊断
病史	
早期出现语言和步态异常	非典型帕金森综合征
抗精神病药物使用史	药物诱导性帕金森综合征
40 岁之前发病	遗传性 PD
肝病变	肝豆状核变性,非威尔逊病肝豆状核变性
早期出现幻觉	路易体痴呆
复视	PSP
左旋多巴充分试验性治疗反应差或无反应	非典型或继发性帕金森综合征
查体	
首发症状为痴呆	路易体痴呆
突出的直立性低血压	MSA-p
突出的小脑体征	MSA-c
下视障碍	PSP
高频(8~10Hz)对称性姿势性震颤(有明显的意向性震颤的成分)	特发性震颤

MSA-c, 多系统萎缩橄榄-脑桥-小脑萎缩型;MSA-p, 多系统萎缩帕金森型;PSP, 进行性核上性麻痹

## 病因和发病机制

大多数 PD 是散发性的(85%~90%),且病因不明。双胞胎的相关研究显示在年龄超过 50 岁的 PD 患者中环境因素起着更重要的作用,而在年轻患者中遗传因素更重要。流行病学研究显示接触杀虫剂、生活在农村和饮用井水增加 PD 发病的风险,而吸烟和咖啡则降低了 PD 的发病风险。但是,还没有哪种环境因素是 PD 明确的病因。20 世纪 80 年代, MPTP(1-甲基 4-苯基 1,2,3,6-四氢吡啶)的出现促进了“环境论”假设的发展,它是一种海洛因类似物非法制造的副产品,导致北加州一些吸毒者出现了类似 PD 的症状。MPTP 被转运到中枢神经系统后代谢为 MPP<sup>+</sup>,后者具有线粒体毒性,选择性地损伤多巴胺神经元。但 MPTP 或是 MPTP 类似物与散发性 PD 关系不大。然而, MPTP 能诱导产生 PD 的动物模型。10%~15% 的 PD 患者是家族遗传性的,有大量特异性的突变和基因被证实与之有关(表 30-4)。有学者提出大多数 PD 是由于受到“双重打击”所致,如此说来,即基因突变所致的易感性与环境毒物接触,两者对 PD 的发生都是必不可少的,而仅存在其中之一是不够的。

表 30-4 PD 的遗传因素

名称	染色体	位点	基因	遗传方式
Park 1	Chr 4	q21-23	$\alpha$ -Synuclein	AD
Park 2	Chr 6	q25-27	Parkin	AR
Park 3	Chr 2	p13	Unknown	AD
Park 4	Chr 4	q21-23	$\alpha$ -Synuclein	AD
Park 5	Chr 4	p14	UCHL-1	AD
Park 6	Chr 1	p35-36	PINK-1	AR
Park 7	Chr 1	p36	DJ-1	AR
Park 8	Chr 12	p11-q13	LRRK2	AR/Sp
Park 9	Chr 1	p36	ATP13A2	AR
Park 10	Chr 1	p32	Unknown	Sp
Park 11	Chr 2	q36-37	GIGYF2	AD
Park 12	Chr X	q21-25	Unknown	Sp
Park 13	Chr 2	p13	Omi/HtrA <sub>2</sub>	AD
Park 14	Chr 22	q13	PLA2G6	AR
Park 15	Chr 22	q12-13	FBX07	AR
Park 16	Chr 1	q32	Unknown	SP

与细胞死亡发病机制有关的因素包括氧化应激、兴奋性毒性所致的胞内钙超载、炎症、线粒体功能障碍、蛋白水解应激等。不管发病机制是什么,通过信号介导的细胞凋亡或是“自杀”程序导致出现了细胞死亡,至少是部分死亡。每种机制都为神经保

护药物提供了潜在的靶点,但是目前还不清楚哪个因素是最重要的,每个患者的病因是否是一样的,又或者这些因素都只能代表偶然现象而与细胞死亡的真正原因无关,这些都还是未知的(图 30-4)。

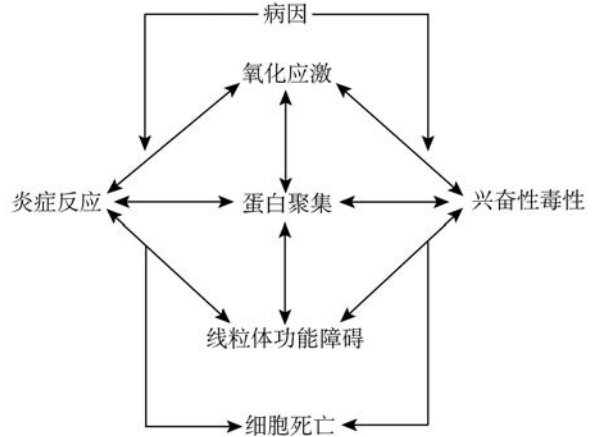


图 30-4 PD 的各致病因素如何通过网络模式相互作用最终导致细胞死亡

此图说明干扰致病因素中的任何一个对于阻止细胞死亡级联反应过程并非必需的

神经变性进程中最重要的就是其特异的发病机制,对于此,基因突变自发现至今已经发挥了重要作用。在这些机制中看起来最重要的是就是蛋白错误折叠、异常聚集和线粒体功能异常。PD 的发病机制与蛋白质异常有关的观点并不使人感到惊奇,因为 PD 的病理特点就是路易小体和路易神经突的形成,两者都是由错误折叠和异常聚集的蛋白质构成(图 30-1)。蛋白的异常聚集既可能是因为其生成增加也可能是因为其清除障碍。 $\alpha$ -突触核蛋白的突变导致蛋白的错误折叠和寡聚体、聚集体的形成,而后者被认为与细胞死亡进程有关。重要的一点是野生型  $\alpha$ -突触核蛋白编码基因双倍或三倍复制时均可以导致 PD 的发生,这也提示即使是正常蛋白的增加也可以产生 PD。异常蛋白的增加也可能是清除机制异常所致。正常情况下蛋白是通过泛素蛋白酶体系统和自噬/溶酶体途径进行清除的。这些清除系统在散发性 PD 患者中是有缺陷的。而有趣的是在这些患者的路易小体中的主要成分是  $\alpha$ -突触核蛋白,此外, parkin(一种泛素蛋白连接酶,可以将泛素与错误折叠的蛋白连接起来从而促进其转运至蛋白酶体进行降解)和 UCH-L1 基因(将泛素与错误折叠的蛋白切割开从而使其进入蛋白酶体)突变则是其他家族性 PD 的重要原因。总的来说,这些发现提示了

异常蛋白聚集与 PD 病因有关。事实上,在实验室模型中, $\alpha$ -突触核蛋白的过度表达和蛋白酶清除系统异常都可以导致多巴胺神经元变性、包涵体形成。

线粒体功能障碍也与家族性 PD 有关。几个致病基因(parkin,PINK1,and DJ1)可以存在于线粒体上和(或)引起转基因动物的线粒体功能障碍。尸检研究发现散发性 PD 患者黑质中线粒体呼吸链复合体 I 存在缺陷。

LRRK2 基因有 6 种不同的突变形式均与 PD 有关,其中最常见的是 Gly2019Ser(2019 位甘氨酸突变为丝氨酸)。虽然这种基因突变导致细胞死亡的机制还未可知,但是人们普遍认为它与酶活性的改变有关。

葡糖脑苷脂酶(GBA)基因与戈谢(Gaucher)病有关,也与出现散发性 PD 的高风险相关。同样这一发病机制也不明确,但是值得注意的是它与自噬作用和溶酶体功能相关,也就说明这一基因突变也可能导致蛋白清除异常从而出现 PD。

全基因组关联分析提出了相互矛盾的结果。就在最近,有研究证实了 PD 患者 HLA 基因存在连锁突变,这也提示免疫性改变和炎症也可能是病因或影响因素。然而基因突变仅能解释一小部分的 PD

病例,对于更加常见的散发性病例,希望通过对细胞死亡机制的研究,使人们更深刻地理解细胞死亡进程的本质。这些突变也使得更多 PD 相关动物模型得到发展,而后者可在检测各种可能的神经保护药物研究方面发挥作用。

## PD 的病理生理学

正常人及 PD 患者基底节功能的经典模型,见图 30-5。一系列连接基底神经核和相应皮质运动区的神经环路协助控制运动功能。纹状体是基底节主要的输入区,而 GPi 和 SNr 则是主要的输出区。输入区和输出区通过直接和间接通路相连,这两条通路在输出通路上存在交互影响。基底节的输出对丘脑和脑干神经元是抑制作用,而后与皮质运动系统和脊髓相关联来控制运动功能。SNc 神经元的多巴胺能投射可以调整神经元放电、稳定基底节网络。

在 PD 中,多巴胺能神经变性导致 STN 和 GPi 神经元放电增加,从而使得丘脑过抑制,皮质运动系统活动减少,进而出现帕金森病(图 30-5)。PD 治疗中外科手术的角色就是基于这个模型而来的,预计通过手术造成 STN 或是 GPi 的损伤或是高频刺激可能减少这种神经元的过度激活从而改善 PD 症状。

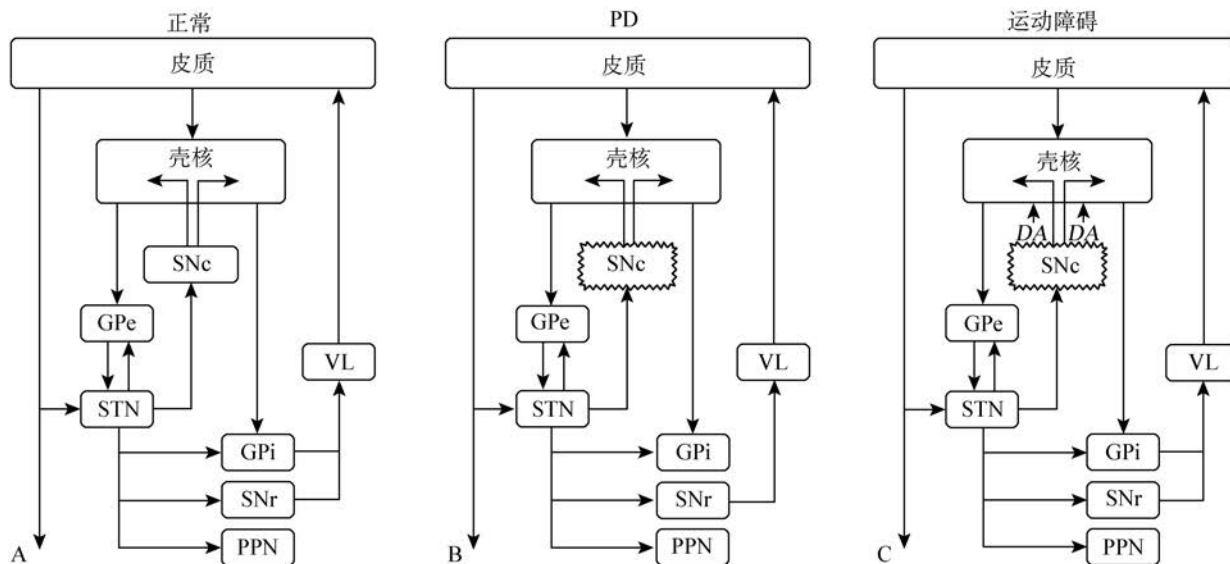


图 30-5 基底节的结构

在正常、PD、左旋多巴诱发运动障碍状态下的基底节结构经典模型。蓝色箭头标示抑制性连接,红色箭头标示兴奋性连接。纹状体是主要的传入区,主要接受来自皮质的传入。GPi 和 SNr 是主要的传出区,投射到丘脑皮质和脑干运动区。纹状体与 GPi/SNr 通过直接和间接通路连接。这个模型预测了帕金森样症状是由于 STN 和 GPi 的神经元兴奋增加引起的,因此这些靶点的病变或者 DBS 可能带来获益。这个概念为 PD 的外科治疗提供了理论基础。这个模型还预测了传出区兴奋减少引起的运动障碍,可导致丘脑对皮质的过度激活。模型中的这一部分并不完全正确,因为 GPi 的病变会改善而非加重 PD 的运动障碍,提示兴奋频率只是导致产生运动障碍的一个方面。DBS. 深部脑刺激;GPe. 苍白球外侧部;GPi. 苍白球内侧部;SNr. 黑质,网状部;SNc. 黑质,致密部;STN. 底丘脑核;VL. 丘脑腹外侧核;PPN. 脑桥核

治疗 帕金森病

药物治疗

1. 左旋多巴 自从20世纪60年代末左旋多巴问世以来,左旋多巴是目前治疗PD最重要和有效的方法。20世纪50年代末Carlsson的实验证实使用利血平阻断兔子多巴胺的摄取可以让兔子产生帕金森样症状,这种情形能够被多巴胺的前体——左旋多巴扭转。随后,Hornykiewicz证实PD患者纹状体多巴胺缺乏,建议多巴胺能替代治疗可以获得治疗效果。由于多巴胺不能透过血-脑屏障(BBB),因此,临床研究使用左旋多巴,它是多巴胺的一种前体。之后十几年的研究证实了左旋多巴的价值,掀开了PD治疗革命性的篇章。

左旋多巴通常与外周的多巴胺脱羧酶抑制药合用,目的是预防左旋多巴在外周代谢,从而激活不被BBB保护的脑干最后区上的多巴胺受体,引起恶性、呕吐等不适症状。在美国,左旋多巴与多巴胺脱羧酶抑制药卡比多巴联合使用(即息宁),而在很多其他国家,都是与苄丝肼联合使用(即美多巴)。左旋多巴也制成了控释片剂型,与COMT抑制药联合使用(见后文)。左旋多巴是治疗PD改善PD症状最有效的药物,也是新的药物疗效对比的金标准。目前没有任何一种药物或手术治疗方法获益能够超过左旋多巴。左旋多巴能够改善PD典型的运动症状,延长就业能力,改善生活质量,增加寿命。几乎所有的PD患者服用左旋多巴都能获益,如果患者对左旋多巴没有反应,那么其PD的诊断需要值得商榷。

但是,左旋多巴治疗存在局限性。急性左旋多巴的不良反应包括恶心、呕吐、直立性低血压。但是通常是一过性的,并且可以通过持续滴定给药而避免。如果不良反应持续存在,可以通过加量外周的多巴胺脱羧酶抑制药(如卡比多巴)或外周多巴胺拮抗药,如多潘立酮(在美国不推荐)。长期应用左旋多巴可出现运动并发症,并且PD患者出现的跌倒、冻结步态、自主神经障碍、睡眠障碍、痴呆等症状不能被左旋多巴改善。而这些非多巴胺能特征的症状是导致晚期PD患者残疾和需要看护的主要原因。

左旋多巴所致的运动并发症有运动波动及异动症。在疾病的早期,患者应用左旋多巴的药效可持续数小时(图30-6),虽然左旋多巴的半衰期只有60~90分钟。随着治疗,药物的疗效逐渐缩短直到接近半衰期。这种疗效减退,称为剂末现象。与此同时一部分患者出现异动症。异动症通常出现在临床疗效最大并且血药浓度最高的时候(即剂峰异动),通常表现为舞蹈样动作,但也表现为肌张力障碍、肌阵挛和其他运动障碍。轻度异动症可不影响生活,重度可致残疾并且影响左旋多巴的应用。病情严重的患者,可出现开-关现象,在关期常有严重的无动症,突然又转为开期,出现明显的异动症,并且开期、关期不能预测的循环出现。一部分患者存在双相异动症,即在药物的剂峰和剂末均可出现。可以增加单次左旋多巴的剂量,但是可导致更加严重的剂峰异动症。

左旋多巴所致的运动并发症的病因并不清楚,更容易出现在年轻患者,疾病严重程度较高以及药物用量较高的患者。经典的基底节模型对于PD患

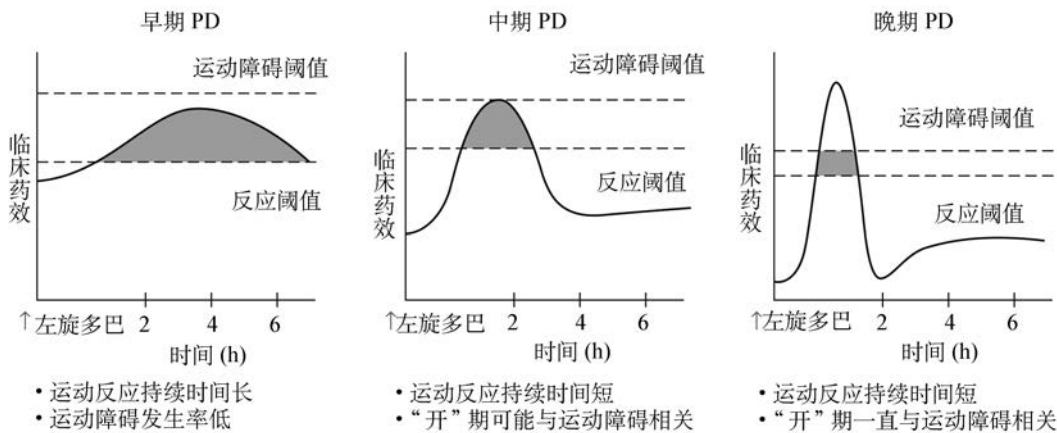


图 30-6 慢性左旋多巴治疗相关的运动反应的变化

左旋多巴诱发的运动并发症。左旋多巴有益的运动反应持续时间逐渐缩短以及在“开”期伴发的运动障碍的示意图

者运动症状的发生可以提供依据,但是并不能很好的解释左旋多巴所致的异动症的机制。该模型推断多巴胺替代可以抑制苍白球的输出系统,使丘脑皮质兴奋,从而增加运动皮质的兴奋性,导致异动症的发生。然而,苍白球损毁术虽然完全摧毁了它的传出,但是只能改善异动症,而不能阻止异动症的产生,就如经典模型所提示的那样。现在的研究发现左旋多巴所致的异动症与Gpi神经元放电模式有关(如暂停、爆发、同步等),而不是单纯的放电频率所致。这种情形导致苍白球到丘脑或皮质的信息传输错误,产生异动症。苍白球切开术可通过阻断异常模式的发电,使错误传输中断,从而改善异动症。

近期研究表明非生理性的左旋多巴的替代治疗可以改变神经元的放电模式和运动并发症。纹状体多巴胺水平在正常情况下是保持在一个相对稳定的水平。而在PD患者,多巴胺神经元进行性变,纹状体的多巴胺主要依赖于外周的左旋多巴。这种间断性的脉冲样给药,导致多巴胺受体暴露在高浓度和低浓度的多巴胺中,导致纹状体及苍白球神经元的分子改变,从而发生运动并发症。持续性的滴定给药可以预防运动并发症的发生。事实上,这种给药方式不仅能改善晚期PD患者的关期症状还能改善异动症。但是并没有临床试验能够证明其能避免异动症的发生。

对于应用左旋多巴治疗的患者可出现行为方式的改变。多巴胺调节异常综合征表现为患者渴求左旋多巴,服用次数增多或服用不必要的剂量,类似毒品的成瘾性。PD患者服用大剂量的左旋多巴可出现无意义的收集、处理物品的行为,我们称为“punding”,这个名词最先由瑞典人提出,用于形容长期服用苯丙胺的人群其出现的无意义的行为。性欲增强以及冲动控制障碍也常见于左旋多巴服用者,也多见于多巴胺激动剂服用的患者。

2. 多巴胺受体激动药 多巴胺受体激动药是一类药物直接作用于多巴胺受体。不同于左旋多巴,它不需要氧化代谢作用。早期的多巴胺受体激动药为麦角生物碱(包括培高利特、溴隐亭等),有心血管的不良反应。目前应用广泛的是非麦角生物碱(包括普拉克索和罗匹尼罗)。一般来讲,多巴胺受体激动药没有与左旋多巴相当的作用。他们最初是用于辅助左旋多巴增强运动改善作用,减少运动波动患者的关期。但是随后的研究发现多巴胺受体激动药较左旋多巴不易发生异动症,可能是因为它的半衰期较左旋多巴长。由于这个原因,起始治疗多

选择多巴胺受体激动药,尽管患者最终仍需应用左旋多巴。罗匹尼罗和普拉克索都可以做成即时口服制剂(Tid)和缓释剂(Qd)。罗替戈汀是每日1次的透皮贴剂。阿扑吗啡也是一种多巴胺受体激动药,其疗效与左旋多巴相当,但是它必须持续给药,因为它的半衰期非常短,只有短短的45分钟。通常SC作为严重关期患者的治疗药物。阿扑吗啡也可以持续的泵入,并且已被证实能够减少进展期患者的关期和异动症。然而,持续泵入非常麻烦,而且这种给药方式并没有在美国被批准。

多巴胺受体激动药的急性不良反应包括恶心、呕吐和直立性低血压。与左旋多巴类似,缓慢逐渐滴定可避免不良反应。相比左旋多巴,幻觉及认知障碍在多巴胺受体激动药中更加常见。其他不良反应有白天思睡和睡眠发作。应当注意提醒患者发生睡眠发作,有导致交通事故的报道。应避免疲劳驾驶。注射阿扑吗啡和罗替戈汀透皮贴剂可导致局部皮肤受损。近期报道多巴胺受体激动药可出现冲动控制障碍,包括病理性嗜赌、性欲亢进、强制性饮食和购物。至于以上问题为什么多巴胺受体激动药较左旋多巴出现率更高,仍有待进一步研究。但是有研究表明奖赏机制与腹侧纹状体及多巴胺的改变有关。

3. 单胺氧化酶B抑制药(MAO-B抑制药) MAO-B抑制药阻断中枢性多巴胺的代谢并且增加突触间神经递质的浓度。司来吉兰和雷沙吉兰是常见的MAO-B抑制药。临床上,在帕金森病早期运用单一疗法时MAO-B抑制药具有轻微的抗帕金森病疗效,在伴有症状波动的患者中,MAO-B抑制药联合左旋多巴可以缩短“关期”(或加重期)的时间。MAO-B抑制药通常是安全的并且耐受性好。在左旋多巴治疗的患者中,左旋多巴也许会加重运动障碍,但通过降低左旋多巴的滴定剂量,这种作用通常可以被控制。MAO-A亚型的抑制药可以阻断肠道中酪胺的代谢,导致一种潜在的致死性的高血压反应,被称为“奶酪效应”,因为它可以被富含酪胺的物质如奶酪、熟肉、红酒沉淀下来。在临床实践中所运用剂量的司来吉兰和雷沙吉兰不能功能性抑制MAO-A并且与“奶酪效应”无关。在同时使用选择性血清素再吸收抑制剂抗抑郁药物的患者,理论上有一种血清素效应的风险,但是实际上这些很少遇到。

对于MAO-B抑制药的兴趣也是人们关注于MAO-B抑制剂缓解病情作用的潜力。通过MAO-B抑制药的合用可以阻止MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)的毒性,MAO-B抑制药可以阻止

MPTP 转化为强毒性的 1-甲基-4-苯基-吡啶。MAO-B 也可以阻止多巴胺的氧化代谢和氧化应激。除此之外,司来吉兰和雷沙吉兰在它们的分子结构内都包含有炔丙基环并在试验模拟中具有抗凋亡效应。DATATOP 的研究显示在未经治疗的帕金森病患者中,司来吉兰可以延迟残疾出现的时间,促使左旋多巴的引入。然而,它不能证实是否这是由于可以延缓疾病进展的神经保护效应或仅仅掩盖了正在进行的神经变性的症状效应造成的。最近,ADAGIO 研究证实用每日 1mg 而不是每日 2mg 的雷沙吉兰的早期疗法不能达到与运用同样药物的延迟疗法的效果,这与缓解病情效应是一致的。然而,这些发现所产生的长期的重要性是不确定的。

4. 儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂 (COMT 抑制剂) 当左旋多巴与脱羧酶抑制剂联合使用时,它主要通过儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制剂 (COMT) 进行代谢。COMT 抑制剂会延长左旋多巴的消除半衰期,并且加强其在大脑中的可用性。在伴有症状波动的患者中左旋多巴与 COMT 抑制剂联合使用会缩短“关期”时间,延长“开期”时间,进而提高运动得分,有两种 COMT 的抑制剂已经得到证实,即托卡朋和恩他卡朋。也有一种左旋多巴、卡比多巴和恩他卡朋的联合制剂(即达灵复)。

COMT 抑制剂的不良反应主要是多巴胺效应(恶心、呕吐和加重的运动障碍),并且通常将左旋多巴的滴定剂量降至原来的 20%~30%,这种效应可以被控制。在 5%~10% 的个体中严重的腹泻与托卡朋有关,在较小程度上与恩他卡朋有关,并且需要停止药物治疗。已经被报道的致死性肝毒性案例与托卡朋有关,并且要求周期性监测肝功能。这个问题在使用恩他卡朋时还没有遇到。运用 COMT 抑制剂时由于代谢物的堆积会见到尿液变色,但是它不是临床所关注的。

已经被证实启动左旋多巴与 COMT 抑制剂的联合治疗会延长左旋多巴的消除半衰期,将提供更多的持续的左旋多巴的释放并降低了运动并发症的风险。然而这个结果还没有在帕金森猴子身上得到证实,并且在晚期患者中持续的输注会缩短“关期”时间,减轻运动障碍,在 STRIDE-PD 研究中,在早期的帕金森病患者中启动左旋多巴与 COMT 抑制剂联合使用相比较于单独使用左旋多巴并没有益处,并且在目前,COMT 抑制剂的主要价值持续存在于经历过症状波动的患者中。

5. 其他药物治疗 抗胆碱药物如苯海索和苯

托品,用于治疗 PD 历史悠久,但是随着多巴胺能制剂的发展,它们逐渐失去了治疗优势。它们主要的临床作用在于控制震颤,但是这种控制震颤的作用是否优于其他药物如左旋多巴和多巴胺受体激动药,还不明确。然而,它们仍旧对某些患者有效。但是老年人慎用。因为它有一系列的不良反应,包括排尿障碍、青光眼,特别是认知障碍。

金刚烷胺也是重要的药物之一,它是抗病毒剂被发现的。目前发现它也具有抗帕金森病的作用,可能与其抗 NMDA-受体相关。一些医生把金刚烷胺用于早期症状较轻的患者,也可用于晚期患者异动症的治疗。事实上,临床对照研究证实金刚烷胺是唯一一种口服制剂可以在改善帕金森症状同时减轻异动症,虽然这种作用是相对短暂的。它的不良反应是网状青斑、体重增加、认知障碍。金刚烷胺需要逐渐减量,以防戒断症状。

表 30-5 列举了常见的主要药物和适用剂量。

6. 神经保护作用 尽管 PD 有多种治疗方法,但是随着病程及疾病的进展,PD 患者仍会出现不能忍受的残疾以及跌倒、痴呆等药物不能控制的症状。研究发现一些药物比如雷沙吉兰、司来吉兰、辅酶 Q10、普拉克索及罗匹尼罗有神经调控的作用。但是能否延缓疾病进展,具有神经保护作用还不明确。如果能够证实该药物能够延缓疾病的进展,将有望成为进展期 PD 患者的主要治疗手段。

手术治疗 外科手术用于治疗 PD 已有一个世纪之久。运动皮质的毁损术可治疗震颤,但是会引起运动缺陷而被停止应用。之后,丘脑腹中间核(VIM核)的毁损术可改善对侧肢体的震颤而不造成偏瘫。但是对于 PD 的其他症状无改善。Gpi 毁损术除了可以改善僵直及运动迟缓外,还可以改善震颤,尤其是损毁核团的后腹部。更重要的是,苍白球切开术可以改善异动症。这个术式也对 PD 的病理生理学有了更多认识。但是这个术式对于双侧病变的患者,双侧同时毁损,可出现吞咽困难、构音障碍及认知障碍。

目前最常用的手术方式为 DBS。它是通过电极置入靶点来进行调控的。DBS 不损伤脑组织。电刺激可通过调节电极排列、电压、频率及脉冲间隔来最大化功效,最小化不良反应。如果不能忍受不良反应,可停止刺激,并可将电极移除。DBS 的优点是创伤小,并且对于双侧的治疗,相对安全。

DBS 对于治疗 PD 的靶点是 STN 或 Gpi。对于异动症和关期,它能出现戏剧化的变化。但是对于



表 30-5 常用治疗 PD 的药物

药物种类	有效剂量	常用剂量
左旋多巴 <sup>a</sup>		
卡比多巴/左旋多巴	10/100,25/100,25/250mg	每日 200~1000mg 左旋多巴,每日 2~4 次
苄丝肼/左旋多巴	25/100,50/200mg	
卡比多巴/左旋多巴 CR	25/100,50/200mg	
苄丝肼/左旋多巴 MDS	25/200,25/250mg	
卡比多巴-左旋多巴口腔速溶片	10/100,25/100,25/250mg	
卡比多巴/左旋多巴/恩他卡朋	12.5/50/200mg 18.75/75/200mg 25/100/200mg 31.25/125/200mg 37.5/150/200mg 50/200/200mg	
多巴胺受体激动药		
普拉克索	0.125,0.25,0.5,1.0,1.5mg	每日 0.25~1.0mg,每日 3 次
普拉克索 ER	0.375,0.75,1.5,3.0,4.5mg	每日 1~3mg
罗匹尼罗	0.25,0.5,1.0,3.0mg	每日 6~24mg
罗匹尼罗 XL	2,4,6,8mg	每日 6~24mg
罗替戈汀透皮贴	2-,4-,6-mg 贴剂	每日 4~10mg
阿扑吗啡 SC		2~8mg
COMT 抑制药		
恩他卡朋	200mg	200mg
托卡朋	100,200mg	100~200mg,每日 3 次
MAO-B 抑制药		
司来吉兰	5mg	5mg,每日 2 次
雷沙吉兰	0.5,1.0mg	10mg,每日晨

<sup>a</sup> 治疗应当个体化。总的来说,药物应从低剂量起始,逐渐滴定至理想剂量

注意:不应突然停药,而应当逐渐减量,适时停药

COMT: 儿茶酚胺氧位甲基转移酶;MAO-B: 单胺氧化酶 B 型

药物治疗无效的症状如冻结、跌倒、痴呆等,以及阻止疾病的进展也无明显效果。DBS 主要用于药物治疗不能控制的运动并发症患者。主要不良反应有手术过程中的(出血、感染、栓塞)、DBS 方面的(感染、皮肤破溃、电极移位)和刺激方面的(视觉及言语障碍、肌肉痉挛、感觉异常、抑郁、自杀)。近期对于 STN 与 Gpi 靶点的比较,Gpi 抑郁的发生率较低,两者对于 PD 患者均是有效的治疗方式。近期的研究集中在发现新的靶点来改善 PD 患者的步态障碍、抑郁、认知障碍。

**对 PD 患者进行试验性的手术治疗** 目前很多科学家及大众对 PD 患者可能具有作用的新颖治疗方法很感兴趣,包括细胞水平的治疗(如胎儿黑质多巴胺细胞移植或干细胞中多巴胺神经元移植)、基因治疗和营养治疗。移植治疗是基于将多巴胺细胞移植到纹状体来替代退化的 SN 核团中的多巴胺能神

经元。胎儿中脑的黑质细胞移植已经被证实是有效的,对 PD 患者来说可以重新刺激纹状体发挥器官功能,并改善 PD 患者的运动症状。一些开放性研究报道了治疗有效的结果。但是在双盲试验中胎儿中脑的黑质细胞移植术比空白对照组(假装行手术治疗)没有明显的疗效。Post hoc 分析提示对于小于 60 岁的患者且症状较轻的可能疗效。目前发现胎儿黑质细胞移植可产生异动症,即使减小多巴胺药量或是停用后仍存在。另外,有证据显示即使移植健康胎儿的多巴胺能神经元多年后可出现 PD 病理学改变,提示在某种程度上是疾病进展所致。最重要的是,对于只是替代多巴胺细胞是否能改善非多巴胺能的特征表现(如跌倒、痴呆),而这些表现是疾病中晚期患者致残的最重要因素,在干细胞多巴胺能神经元移植也同样存在这样的关注点,这些还没在 PD 患者中进行

测试过,而且还有产生意料之外的不良反应如震颤。所以就目前的形势来看,这项技术作为对帕金森病的治疗在短期内是不可行的。

基因治疗是指病毒载体将治疗蛋白的基因运输到特定的目标区域。治疗蛋白的基因可以整合到宿主细胞的染色体上,原则上是可以长期编码治疗蛋白分子。AAV2 病毒是常用的病毒载体,因为它不产生免疫反应,可以整合到宿主基因上,并能长期表达。目前研究已经显示这种治疗可以将左旋芳香氨基酸脱羧酶伴或不伴酪氨酸羟化酶转移到纹状体从而促进多巴胺的产生;将谷氨酸脱羧酶转移至 STN 核团抑制神经元的活化;并且运输神经营养因素如神经胶质源神经营养因子和神经生长因子到纹状体以增强和保护退化的 SNc 中残留的多巴胺神经元。明确的治疗效果已经在开放式研究中报道了,但是在双盲试验中还未证实。尽管基因治疗是很有潜力的,但是这种方法仍有一些不能预测的风险,而且目前这种方法也未能解决帕金森病中非多巴胺能的临床表现。

**管理 PD 患者中的非运动症状和非多巴胺能的临床表现** 尽管很多注意力放在 PD 患者的多巴胺能特征表现,但是对于疾病中的非多巴胺能表现也不应被忽视。一些非运动症状尽管不能直接反映多巴胺能的病理学改变,但是多巴胺能药物可改善这些症状。如焦虑、恐慌、抑郁、多汗、感觉异常、冻结步态、便秘在“关期”比较重,而服用多巴胺药物处于“开期”状态时症状可以改善。约 50% 的 PD 患者在疾病过程中有抑郁症状,而该症状经常没有诊断和治疗。抗帕金森药物可能会改善症状,但是抗抑郁药物也应给予患者,尤其是伴有重型抑郁的患者。5-羟色胺综合征理论上考虑与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和 MAO-B 抑制剂联合应用有关,但是很少碰到这种情况。焦虑可以短期服用苯二氮䓬类药物。精神错乱在 PD 中是严重的症状。相比于 AD, PD 中比较常见的幻觉为不具有威胁性的有形的视幻觉,幻觉的出现限制了能有效控制 PD 运动症状的多巴胺制剂的应用。PD 中的精神错乱对小剂量的抗精神药物氯氮平反应是有效的,但是该药物可导致粒细胞缺乏症,必须进行合理的监测。因为这个原因,很多内科医生一开始使用喹硫平,尽管它对症状的控制没有氯氮平有效。PD 患者中出现幻觉经常是进展为痴呆的先驱症状。PD 痴呆(PDD)发生于 80% 的患者中。年龄越大,风险越大,并且和 AD 相比,主要影响执行功能和注意力,还有相对贫乏的语言、记忆力和计算力。PDD 是使 PD 患者居住在养老院的最常见原因。当痴呆症状发生于运动障

碍之前或是其发生 1 年以内的这类患者,按照惯例会被认为是路易体痴呆(DLB 参见第 29 章)。这些患者更易有幻觉和昼夜变化。DLB 病理显示路易小体分布于大脑皮质(特别是海马和杏仁核)。也许 DLB 和 PDD 都属于 PD 疾病谱,而不是分属两种不同疾病。左旋多巴和其他多巴胺能药物可以加重痴呆患者的认知障碍,应该停止服用这种药物或是权衡一下抗帕金森治疗和保护认知功能之间的利弊。停止药物的顺序如下:抗胆碱类药物、金刚烷胺、多巴胺激动药、COMT 抑制药、MAO-B 抑制药。最后有认知障碍的患者应该给予能起到抗帕金森病症状而又不会加重精神症状的最小剂量的左旋多巴。但是抗胆碱类的药物像卡巴拉汀、多奈哌齐可以降低认知功能恶化的程度,并且可以提高注意力。同时,这种药物对 PDD 也同样有效。

自主神经症状也是常见的,同样需要关注。直立性低血压可导致跌倒,初步治疗应该在饮食中增加盐的摄入,晚上可抬高床头防止夜间尿钠的排泄,低剂量的氢氟可的松或盐酸米多君可控制多数患者的症状。在较重的患者中可用抗利尿激素、促红细胞生成素、去甲肾上腺素前体 3-0-甲基 DOPS。如果直立性低血压在疾病早期症状比较突出,要考虑 MSA 的可能。昔多芬或他达拉非可以改善性功能障碍。泌尿系问题,尤其是男性,需要由泌尿系专科医生排除前列腺的问题,抗胆碱类的药物如盐酸羟丁宁对解决泌尿系问题可能有帮助。便秘是困扰 PD 患者的很重要的问题。温和的通便药即可帮助解决该问题,可是内科医生需要首先保证患者摄入了足量的液体,饮食中摄入充足的绿色蔬菜和五谷杂粮,胃动力药对便秘也是有帮助的。

睡眠障碍在 PD 患者中很常见,晚上易醒,白天容易瞌睡。不宁腿综合征、睡眠呼吸暂停和其他睡眠障碍应该酌情治疗。快速眼动行为障碍(RBD)可能早于运动症状出现,该综合征包括在快速睡眠期出现暴力运动和大声喊叫,也许是由于对快速眼动睡眠常伴随的运动症状的抑制作用失调而在睡眠中表现出来,低剂量的氯硝西洋通常可以有效地控制该症状。咨询睡眠专家和做睡眠监测对于鉴定和制定治疗睡眠障碍最佳方案也是很有必要的。

**其他治疗** 姿势步态异常伴发的跌倒是引起 PD 患者残疾的最重要原因。多巴胺能药物可以改善患者“关期”状态下的症状,可是通常没有特效疗法。拐杖是需要的辅助工具。

冻结步态是指患者在原地僵住约持续数秒到数分钟,这是引起跌倒的另一种原因。“关期”中出现

的冻结步态可以应用多巴胺能药物治疗,但是“开期”中的这种步态没有特殊治疗办法。一些患者通过想象进入一个地方、唱首歌或是迈过一条假想线都可能改善症状。

一系列的积极锻炼和被动锻炼都可以改善和维持 PD 患者的功能。常规的躯体治疗是否必须,这一点还不是很清楚,除非是有特定的指征。让患者尽可能地保持参与社交和脑力活动是非常重要的。教育、财政资助、社交活动、在家安全性的关注是整个关怀计划中的重要部分。很多信息都可在 PD 基金会和互联网上获得,但是为确保安全性还是应该看专业医师。照料者的需求也是不能忽视的。照顾一个 PD 患者是需要做大量工作的,这将会增加照料者患抑郁症的风险。对患者及其照料者设立支援团也许是有帮助的。

**PD 患者的管理** 对 PD 患者的管理需要因人而异,没有任何一种治疗方法是普遍适用的。明确的是,如果一种方法被证实是有改善症状的作用的,那么就应该在诊断的同时开始实施。事实上便秘、REM 行为障碍和嗅觉减退也许是 PD 先驱表现,所以可以在特征性运动障碍出现前开始治疗。但是,还没有治疗方法被证实是能改变疾病进展。目前,内科医师需要根据自己经验判断是否在疾病早期服用雷沙吉兰或其他药物来改善症状。

还有个问题是什么时候开始针对症状治疗。目前一些研究建议为了保护代偿机制和功能最好在诊断疾病的同时就开始治疗,即便是在疾病的早期阶段。左旋多巴是治疗 PD 症状最有效的,一些观点认为开始发病就从小剂量应用这种药物,但还有很多人更倾向于延迟使用左旋多巴治疗,尤其是在年轻患者中,主要是为了降低发生运动并发症的风险。另一种治疗方法是发病一开始使用 MAO-B 抑制药和(或)多巴胺激动药,直到这些药物在疾病后期达不到满意的控制效果时开始使用左旋多巴制剂,在做这种决策时,患者的年龄、疾病程度和药物的不良反应都必须考虑进去。有较重残疾、年龄稍大、有认知损害的或是诊断不明确的,大多数医生会选择左旋多巴开始治疗。不管首选哪种治疗方案,有一点是非常重要的,就是在其他替代药物不能很好控制症状的时候要选择左旋多巴制剂治疗。

如果出现运动并发症,可以首先调整左旋多巴的剂量和服用次数或是服用小剂量的左旋多巴联合多巴胺受体激动药、COMT 抑制药或是 MAO-B 抑制药治疗。金刚烷胺被证实可以治疗异动症而不会

使帕金森症状恶化的唯一一种药物,但是其疗效持续的时间可能短,并且有严重的不良反应。对于病情严重的患者并且有手术适应证的通常可以考虑外科治疗,如 DBS 手术,但是据报道,这种治疗方法也有自己的并发症。目前正在研究一种能反映药物动力学的口服长效的或经皮输注左旋多巴的方法。这种设想也许可以实现服用左旋多巴也不会产生运动并发症并且可以避免复方用药和手术治疗。

在树状图中包括针对 PD 患者管理的不同治疗观点和决策点(图 30-7)。

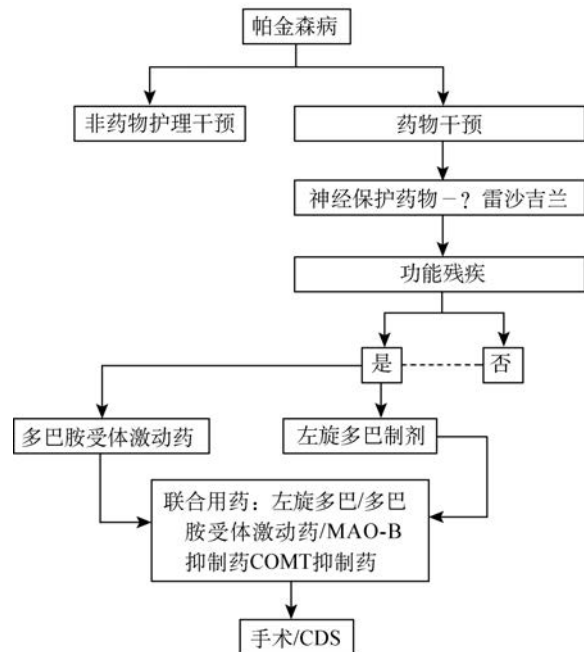


图 30-7 帕金森病管理的治疗流程

决策点包括以下几个方面。①神经保护治疗的介绍:没有药物已经确定或是目前支持神经保护或是改变疾病的,但是有些药物经过实验室研究和前期临床工作中有这种作用(如雷沙吉兰每日 1mg,辅酶 Q10 每日 1200mg,多巴胺受体激动药罗匹尼罗和普拉克斯)。②什么时候开始针对症状治疗:有一种趋势就是在诊断疾病的同时就开始治疗或是在疾病的早期,因为在初期患者也是有可能有症状的,而且早期治疗有可能有利于保护代偿机制;但是,一些专家认为应该等出现功能残疾了再开始治疗。③最初治疗方案:很多专家最初选用温和制剂 MAO-B 抑制药,因为这类药物有改变疾病的潜在可能性;多巴胺受体激动药应用于有明显功能障碍的年轻患者可以减少出现运动并发症的风险;左旋多巴用于处于中晚期、年长的、有认知功能损害的患者。④运动并发症的治疗:运动并发症通常是采用联合治疗的方法以尽可能减少运动障碍的时间和延长“开期”。当药物治疗疗效不佳时,应考虑外科治疗。⑤没有药物护理干预:这种干预方法如锻炼、教育、支援应该贯穿整个疾病进展过程

## 运动过多障碍性疾病

运动过多障碍性疾病特征性表现孤立性或组合

性的不自主运动(表 30-6)概括了属于这部分的主角运动过多障碍性疾病。

表 30-6 运动过多障碍性疾病

疾病	临床表现
震颤	由于间歇性的肌肉收缩引起的身体的某部分有节律摆动
肌张力障碍	不自主的持续性或重复性的肌肉收缩导致扭转性运动和反常姿势
手足徐动症	通常是远端上肢和手不自主的缓慢、扭转性运动
舞蹈症	躯体近端或远端肌肉群发生一些不自主的快速、无目的、优雅的动作
肌阵挛	快速短暂(<100 毫秒)的无节律的肌肉颤搐
痉挛抽搐	可以被抑制的短暂、重复、固定的肌肉收缩。可以简单地累及一组或多组肌群而影响一系列活动

## 震颤

### 临床表现

震颤是指收缩肌和拮抗肌有节律的交替收缩。它可以在安静的时候比较突出(静止性震颤),做出姿势时出现(姿势性震颤),或是活动时出现(动作性震颤)。震颤也可以根据分布的范围、发生的频率和相应的神经功能缺损来评估。

PD 是以静止性震颤为特征表现,特发性震颤(ET)是以姿势性震颤为主,小脑性疾病主要是意向性震颤。正常人可以有生理性震颤,主要表现为轻微的、高频率、姿势性或动作性震颤。通常没有临床意义,只有幅度、频率加快时才有临床意义。这种加强的生理性震颤在人群达 10%,与焦虑、疲乏、潜在的代谢紊乱(如甲状腺功能亢进、电解质紊乱)、药物(如丙戊酸钠、锂盐制剂)或是有毒物质(如酒精)有关。治疗方案主要是以控制病因为主, $\beta$ 受体阻滞药可以改善这种震颤。

ET 是最常见的运动障碍性疾病,在美国约影响 5000 万至 1 亿的人。可以在童年时出现,但是在 70 岁以上的人群中戏剧性的增加。ET 特征表现为高频率震颤(达到 11Hz),主要影响上肢。通常是姿势性或动作性震颤。典型的是双侧对称性,也有很多单侧起病并持续不对称性。严重的 ET 患者有意向性震颤伴运动过度和动作迟缓。震颤中头部占 30%、声音占 20%、舌头占 20%、脸/下颌占 10%、下肢占 10%。饮酒可以改善症状,紧张时震颤加重。可能出现轻微的共济失调或是走路不协调。有报道说,这类患者可出现听力、认知、甚至嗅觉障碍,但是

神经科查体除了震颤外无明显异常,这不同于肌张力障碍性震颤或是 PD 震颤。PD 通常可以通过运动迟缓、肌强直、写字过小和其他帕金森综合征的表现与 ET 区分。但是,检查者需知道 PD 患者也可能有姿势性的震颤,而且 ET 患者也可出现静止性震颤。典型的表现总是在延迟几秒后出现震颤,检查者必须注意区分开 ET 患者检查中出现的震颤与 PD 患者中出现的齿轮样肌强直。

### 病因学和病理生理学

目前 ET 的病因学和病理生理学还不清楚。约 50% 的患者有家族史,常染色体显性遗传。基因链所分析已发现染色体 3q13(ETM-1)、2p22-25(ETM-2)和 6p23(ETM-3)与 ET 有关。最近基因组学研究发现 LINGO1 基因与 ET 有关联性,特别是年轻的 ET 患者,可能还有很多其他没被发现的相关基因。候选基因包括多巴胺 D3 受体和构建小脑的蛋白。基于在部分患者中小脑和下橄榄核出现的小脑指征、代谢活动增强和血流速度加快提示这两部位可能是“震颤的启动者”。最近的病理学研究描述了该病患者小脑的浦肯野细胞的丢失及轴突的破损。但是,ET 直接相关的病理学还没明确。

### 治疗

许多患者症状较轻,不需要治疗。偶尔震颤加重并且影响吃饭、写字和日常生活活动,这种通常可能随着患者年龄增长而出现,并且震颤频率会减少。 $\beta$ 受体阻滞药或是去甲苯巴比妥可以用于 ET 治疗,有效率达 50%。普萘洛尔(每天 20~80mg,分开服用)通常小剂量有效,但是大剂量对某些患者也可能有效。有心动过缓和哮喘的患者禁用这种药物。手

震颤通常可以被改善,但是头震颤具有难治性。扑米酮对其治疗是有帮助的,但是必须从小剂量开始(12.5mg)逐渐增量(125~250mg,每天3次),防止出现镇静作用。加巴喷丁和托吡酯也有治疗效果。肉毒杆菌注射可能有利于控制肢体或声音震颤,但是这种治疗可能会有肌无力的不良反应。对于病情严重且药物控制不佳的进行外科治疗,以丘脑的VIM核为靶点是有效的。

## 肌张力障碍

### 临床表现

肌张力障碍是一种特征性表现为随意肌持续和重复收缩导致的扭转或重复动作及姿势异常。肌张力障碍可以由单一肌肉群轻度收缩到多个肌肉群参与下的严重收缩、运动不能。有报道称在美国约有300 000人,但是可能会比这更多,因为有些人还未能诊断。肌张力障碍通常是在自主活动时发生(动作肌张力障碍),可以保持在某种状态或是发展至身体其他部位。压力和疲惫都可以加重症状,放松和感觉调节如接触患病处(手势调节)可以改善症状。肌张力障碍可以根据起病年龄(儿童 vs 成人)、分布特点(单灶性、多灶性、部分性还是广泛性)或是根据病因学(原发性还是继发性)来分类。

### 分类

#### 主要的肌张力障碍

肌张力障碍与某些基因突变有关。先天扭转性肌张力障碍(TD)或是奥本海姆式肌张力障碍是一种常染色体显性遗传,主要可发生于德系犹太人家庭,通常在儿童时期即可出现肌张力障碍。大部分患者发病年龄小于26岁(平均年龄14岁)。在年轻起病患者中,肌张力典型先起始于足或上肢,60%~70%会进展涉及其他肢体包括头与颈。在重症患者中,患者会出现姿势障碍性残疾而限制活动,在一个家庭中,严重程度也是不同的,有些患者可出现严重残疾,有些患者轻微的肌张力障碍甚至没有临床意义。很多儿童期患病的与DYT1基因突变有关,其位于染色体9q34,可导致编码存在于扭转蛋白A的谷氨酸的三核苷酸GAG缺失。DYT1基因突变在伴有ITD的德系犹太人中发生率达90%,第1个发生突变的人有可能是在350年前。外显率是不同的,仅有30%基因携带者表达出临床表型。为什么

有些基因携带者表现出肌张力障碍而有些患者不表达的机制还不清楚。扭转蛋白A的功能还不清楚,但是它是AAA+(ATP酶)的成员之一,类似于热休克蛋白,可能与蛋白质调节有关。肌张力障碍的病理学改变还不清楚。

多巴反应性肌张力障碍(DRD)或Segawa变异体(DYT5)主要是在儿童期发病的遗传性疾病,它是由编码GTP环化水解酶-I的基因发生突变,它是四氢生物嘌呤的合成限速酶。这种基因突变导致酪氨酸羟化酶的生物合成障碍,其是多巴胺合成的限速酶。DRD通常在儿童早期出现(1~12岁),足部出现肌张力障碍影响走路。患者症状有昼夜变化,白天姿势步态比较严重,夜间睡眠会好转。DRD具有对小剂量左旋多巴持续有效性的特点。一些患者可以有帕金森病的症状,但是通过PET检查纹状体是否有氟多巴性吸收降低并且出现左旋多巴不足所致的运动障碍是可以与青年型帕金森病相区别的。DRD偶尔可能会与大脑性麻痹相混淆,因为有些患者可能出现痉挛状态、反射增强、巴氏征阳性(可能是由于肌肉强直收缩而不是上运动神经元损伤),任何被怀疑是童年型肌张力障碍的患者都应该行左旋多巴的一系列试验来排除这种情况。在孟诺教派家族中已确定位于染色体8p21q22 THAP1基因(DYT6)的突变,这是非DYT1基因突变的年轻型患者表现出扭转性肌张力障碍的主要原因(占25%)。这类患者更可能首先出现臀部及颈部的肌张力障碍,后可能发展为言语障碍。肌阵挛(DYT11)是位于染色体7q21的肌聚糖基因发生突变所致,其特征性的表现为同时出现肌张力障碍和肌阵挛,经常伴有精神障碍。

### 局部肌张力障碍

这是肌张力障碍中最普遍存在的形式。这种疾病通常在出现肌张力障碍的第4~6年出现,而且女性多于男性。主要有以下几种形式:①眼睑痉挛——眼睑收缩所致的肌张力障碍使得眨眼次数增加,影响读书、看电视和驾驶。严重时会出现功能上的失明。②口与下颌肌张力障碍(OMD)——下面部、嘴唇、舌和口角处(张嘴或闭嘴)肌肉障碍性收缩。Meige综合征是指包含OMD和眼睑痉挛的一组症状,主要发生在大于60岁的女性患者。③痉挛性发音障碍——主要是发生时声带肌肉痉挛引起的说话困难。很多患者主要影响的是内侧肌群,引起说话声音哽咽或紧张。特殊情况下,外侧肌群受累,导致

说话声音透着喘息或耳语音。④颈部肌张力障碍——颈部肌肉肌张力障碍性收缩引起头向一侧偏斜(斜颈),向前倾斜(垂颈症)、向后倾斜(颈后倾)。这些肌肉收缩会产生痛苦,引起继发性的颈神经根病。⑤肢体肌张力障碍——可发生在上肢也可发生在下肢,通常在执行某种任务时出现,如书写(作家的书写障碍)、弹奏乐器(音乐家的弹奏障碍)或是投掷(打高尔夫球时紧张状态)。局部肌张力障碍还包括其他部位的肌肉收缩障碍(约占30%),并且在刚开始时经常被误诊为精神疾病和整形外科的疾病。这类疾病发病机制不清,但是一般认为遗传因素、自身免疫及外伤对其有影响。局部肌张力障碍经常表现出类似于ET的高频率震颤。肌张力障碍性的震颤是能与ET震颤区分开的,因为前者震颤是与肌张力障碍同时出现,当这种障碍缓解时,震颤消失。

### 继发性的肌张力障碍

这类疾病发生于服用药物或者是有其他神经功能紊乱之后。引起的肌张力障碍的药物最常见于神经安定类的药物或PD患者中长期服用的左旋多巴制剂。继发性的肌张力障碍还可见于下面不同部位的损伤:纹状体、苍白球、丘脑、皮质和脑干,多是由梗死、缺氧、外伤、肿瘤、感染或毒物如猛或一氧化碳中毒引起的损伤。这类患者的肌张力障碍具有节段性分布的特点。比较少见的是肌张力障碍可以发展为周围神经损伤,引起长期慢性的局部疼痛症状。

### 肌张力障碍叠加综合征

肌张力障碍可能是神经变性病的一种症状,如HD、PD、Wilson疾病、CBGD、PSP、Lubag引起的帕金森综合征中的肌张力障碍(DYT3)和线粒体脑病。不同于主要的肌张力障碍性疾病,这种肌张力障碍在以上这些疾病中不是主导的神经特征性症状。

### 肌张力障碍的病理生理学

肌张力障碍的病理生理学基础还不清楚。这种症状主要以收缩肌群和拮抗肌群同时收缩为特征。这与神经系统多水平抑制作用缺失及大脑皮质兴奋性增加和重组有关。人们开始把关注点放在基底节区,基底节区结构血流和代谢发生改变是某些类型的肌张力障碍的起源点。深一层来说,切除苍白球或是刺激苍白球都可以诱导改善肌张力障碍。多巴胺系统被证实也涉及这种疾病的发生,因为应用多巴胺制剂治疗可以诱导治疗某些肌张力障碍。

## 治疗 肌张力障碍

肌张力障碍的治疗主要是针对症状治疗,除了仅有的少数患者可以针对潜在病因治疗。Wilson病应该排除有肌张力障碍的年轻患者。左旋多巴应尽可能地在所有儿童型的肌张力障碍患者中应用,以排除DRD的可能。大剂量的抗胆碱药物(如苯海索每日20~120mg)可能对儿童有治疗效果,但是成人很少能耐受大剂量抗胆碱类药物,因为会引起认知损害、出现幻觉。口服巴氯芬(20~120mg)可能也有效,但是这种效果会因有镇静、疲乏、健忘的不良反应而遭到质疑。鞘内注射巴氯芬很可能是有意义的,尤其是腿部和躯干肌张力障碍,但是这种疗效通常是不持续的,而且会带来一些并发症包括感染、癫痫和昏迷。丁苯那嗪(通常起始剂量每日12.5mg,平均治疗剂量为每日25~75mg)对某部分患者是有用的,但是可能因为其镇静作用及可引发帕金森综合征而使用受限。精神安定类药物诱导改善肌张力障碍,但是这类药物并不提倡用,是因为这种药物可引起锥体外系不良反应,包括运动迟缓。氯硝西泮和地西泮对肌张力障碍基本无疗效。

肉毒杆菌毒素是治疗局部肌张力障碍的常用方法,尤其是只涉及较小的肌肉群时,如眼睑痉挛、斜颈、痉挛性发音困难。肉毒杆菌毒素主要是通过阻断乙酰胆碱在神经肌肉接头的释放,使得肌张力下降,从而达到治疗效果,但是过度的肌肉张力下降,如颈和咽喉肌,就可能会产生比较棘手的问题。肉毒杆菌毒素分两种(A和B)。这两种都是有治疗效果的,目前还不清楚哪一种更有优势。这种治疗方法在安全剂量下没有遇到系统性的不良反应,但是疗效比较短,通常要间隔2~5个月重复注射。一些患者再次治疗时效果不佳,这是因为已形成抗体,但前提是要排除不合理的肌肉选择、注射技术和不足剂量引起的。

对于有严重肌张力障碍并且对其他治疗办法无效的患者可以选择外科治疗,外科手术方法像神经根切断术和肌切开术在过去是治疗斜颈的,但现在已经很少使用。对苍白球行DBS术可以让DYT1型的肌张力障碍出现戏剧性的改善。这代表着治疗方法的巨大发展,因为先前没有治疗方法是持续有效的,尤其是对有严重残疾的患者。低频刺激是有治疗趋势的,相比于PD,这种治疗效果是需要经过一个较长时间的潜伏期(数周)。越年轻的患者疗效

越好。最近的研究表示 DBS 可能对局部肌张力障碍和继发性肌张力障碍也是有疗效的,尽管这种结论很少。一些支持治疗如物理治疗和教育也是很重要的,应该将其作为治疗的一部分。

内科医师应该知道急性的肌张力障碍,虽然很少见却是有致命风险的,它可以发生在应激状态下,如已存在肌张力障碍的患者做手术的情况。它包括一些常见的稳定存在的肌张力障碍急性发作,像声带或喉肌收缩导致气道狭窄。肾衰竭的患者可能出现横纹肌溶解。如果需要的话患者应进入 ICU 治疗,保护气道通畅。治疗可以是单联用药,也可以是将抗胆碱类、苯海拉明、巴氯芬、苯二氮革类和多巴胺受体激动药联合用药。肌痉挛可能比较难控制,可能需要麻醉使得肌肉瘫痪。

## 舞蹈症

### 亨廷顿病(HD)

HD 是一种慢性进展性、致命性、常染色体显性遗传的疾病,主要症状为舞蹈样动作和进行性认知行为障碍。这种疾病是以乔治·亨廷顿命名的,他是一位家庭医师,在 19 世纪描述了在美国长岛的第一位患者。典型症状出现是在 25~45 岁(范围,3~70 岁),流行病学统计每 100 000 人有 2~8 个这样的患者,去世平均年龄在 60 岁。在欧洲、美国的南北部和澳大利亚比较流行,但是在非洲和亚洲比较少见。HD 特征表现为快速、无画面感、无目的的不随意舞蹈样运动。在疾病早期,舞蹈症通常是局部或是部分性的,随着疾病进展可累及躯体的多个部位。构音障碍、步态异常和眼球运动障碍是该病共同特征。随着疾病进展,舞蹈症的表现可能减少,开始出现肌张力障碍、肌强直、运动迟缓、肌阵挛和痉挛状态。尽管摄入充足能量,但体重进行性下降并导致功能下降。在年轻患者中(约占 10%),HD 可以表现为运动不能-肌强直或帕金森综合征(韦斯特法尔变异)。HD 患者最终会出现行为和认知障碍,严重时可出现痴呆。有自杀倾向的抑郁情绪、攻击行为和精神错乱可称为突出表现。HD 患者可能出现糖尿病和神经内分泌疾病,如下丘脑功能障碍。有明显的阳性家族史时临床上要高度怀疑这种舞蹈症的可能。该病主要病变发生在纹状体。位于侧脑室侧缘的尾状核进行性萎缩,通过 MRI 可看到(图 30-8)。在疾病中晚期可以看到广泛的皮质萎缩。支持这一

点的是尾状核和壳核的代谢活动减低。基因检测可以用来证实诊断来发现在家庭中有这种风险的人是不是这种疾病,但是这必须和训练有素的顾问一起谨慎的做这件事,因为阳性结果可能恶化抑郁情绪而做出自杀行为。HD 的神经病理学包括神经元明显丢失和在尾状核、壳核中胶质细胞增生;在大脑皮质也广泛出现类似病理变化。在受损的神经元细胞内容物中发现有泛素蛋白聚集和突变的亨廷顿蛋白。

### 病因学

HD 是由位于第 4 染色体短臂 huntingtin 基因上多聚谷氨酰胺(即 CAG 三核苷酸)重复序列扩增所致(>40)。CAG 重复序列越多,发病年龄越早。CAG 重复序列扩增次数增加常在男性 HD 患者中发生,导致其后代有更多的 CAG 重复序列、发病年龄提前,这种现象称为早现(anticipation)。该基因所编码的 huntingtin 蛋白是一种高度保守的细胞膜蛋白,广泛分布于中枢神经系统神经元,但其功能尚不清楚。细胞毒性物质(如红藻氨酸,3-硝基丙酸)可诱导出具备类似纹状体病理改变的 HD 模型,这些毒性物质促进钙离子进入细胞内并产生细胞毒性。在已表现临床症状或尚未表现临床症状的 HD 患者个体的纹状体、骨骼肌中已证实存在线粒体功能障碍。突变的 Huntingtin 蛋白片段可能转位至细胞核内、干扰转录调节蛋白的负转录调控,因而也可具有细胞毒性。而在受累部位发现的神经包涵体可能反映了一种隔离及清理毒性蛋白的保护机制。

### 治疗 Huntington 病

Huntington 病的治疗涉及多学科,包括医学、神经精神病学,社会学、患者及家庭的基因咨询。多巴胺能阻滞药可控制舞蹈症症状。丁苯那嗪在美国已获得批准用于 HD 治疗,但可能导致继发帕金森综合征。抗精神病药可能导致其他更加严重的运动障碍,同时因 HD 舞蹈症状趋于自限性且通常不致残,故通常不推荐使用抗精神病药。抑郁、焦虑障碍可能是更为重要的病情,患者应予以抗抑郁、焦虑药物并监测躁狂状态和自杀倾向。精神症状可由非典型抗精神病药物控制,如氯氮平(每日 50~600mg)、喹硫平(每日 50~600mg)、利培酮(每日 2~8mg)。对于认知和运动障碍尚缺乏有效治疗。HD 急需一种有效的、可减缓或停止疾病进展的神经保护治疗。

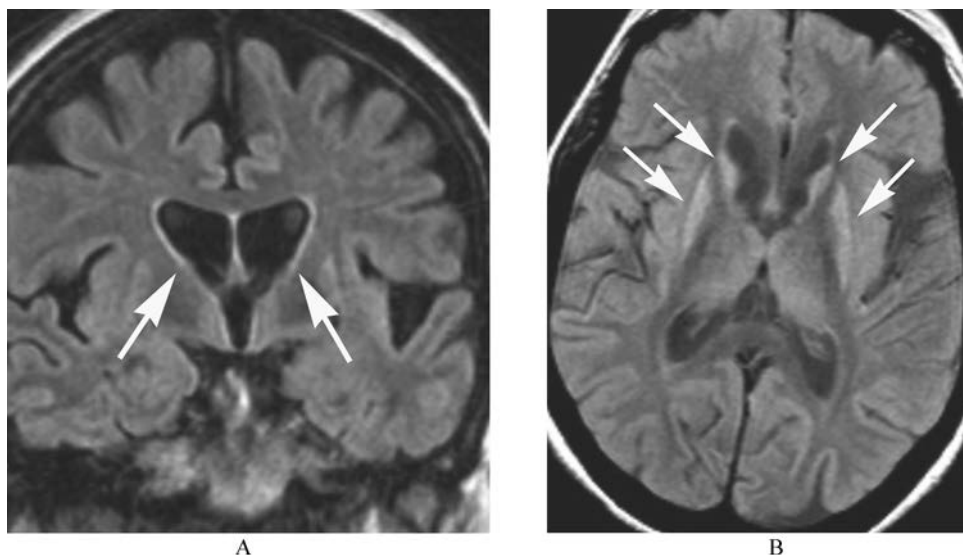


图 30-8 亨廷顿舞蹈症

A. MRI 中冠状 FLAIR 显示侧脑室扩大反映出典型萎缩(箭头);B. FLAIR 轴向位显示在尾状核和壳核异常高信号(箭头)

线粒体前驱剂如泛醌、肌酸可能作为疾病调控治疗手段,目前正在研究中。抗谷氨酸药物、酶联反应抑制剂、蛋白聚集抑制药、神经营养因子及纹状体胚胎细胞移植目前正是研究热点,但尚未证明相应的疾病调控作用。

## Huntington 病样 1(HDL1), Huntington 病样 2(HDL2)

Huntington 病样 1(HDL1)是一种罕见的遗传疾病,由 20p12 染色体编码的蛋白突变所致。患者表现为 30~40 岁发生人格改变,伴随舞蹈症、肌强直、肌阵挛、共济失调和癫痫。Huntington 病样 2(HDL2)是一种常染色体显性遗传病,表现为 30~40 岁发生的运动障碍,包括舞蹈症、肌张力障碍、帕金森综合征及痴呆。大部分患者为非裔后代。这些患者有时可有棘红细胞增多表现,需与神经棘红细胞增多症鉴别。HDL2 是由 junctophilin-3 (JPH3) 基因上的 CTG/CAG 三核苷酸重复序列异常扩增所致,该基因位于 16q24.3 染色体上。HDL2 的病理已证实存在泛素阳性核内包涵体及多聚谷氨酰胺重复序列。

### 其他舞蹈症

许多疾病可表现为舞蹈症症状。Sydenham 舞

蹈症(最初称为圣维特斯舞蹈症,St. Vitus' dance)是一种在女性中更为常见的舞蹈症,一般发生在儿童(5~15 岁),常在感染 A 组溶血性链球菌后发生,其本质被认为是一种自身免疫性疾病。随着风湿热发病率减少,Sydenham 舞蹈症的发病率也下降,但在发展中国家仍可发生。Sydenham 舞蹈症常表现为突发的舞蹈样动作、行为异常及偶尔发生的其他运动障碍。多巴胺能阻滞药、丙戊酸和卡马西平对舞蹈症状的治疗有效,但舞蹈症状常具有自限性,药物治疗仅在症状严重的患者中使用。舞蹈症可日后复发,尤其与妊娠(妊娠性舞蹈症)、性激素替代治疗有关。

舞蹈症-棘红细胞增多症(神经棘红细胞增多症)是一种进展的、常常致死的常染色体隐性疾病,表现为舞蹈症及外周血红细胞涂片异常(棘红细胞)。该舞蹈症症状可较为严重,且可有自残行为、肌张力障碍、抽动、癫痫表现和多神经病改变。位于 9q21 染色体上、编码 chorein 蛋白的 VPS13A 基因突变可能与该病发病有关。McLeod 综合征与其具有类似疾病表型,是一种 X 连锁疾病,在较为年长的个体中发生,患者与 kell 血型抗原具有反应性。发生在儿童期的良性遗传性舞蹈症(benign hereditary chorea, BHC1)是由编码甲状腺转录因子-1 的基因突变所致。还存在一种老年人良性舞蹈症(BHC2),其发病较晚。确保这些舞蹈症患者并非 HD 是非常



重要的。

一系列与大脑铁沉积有关的神经退行性疾病(neurodegenerative diseases with brain iron accumulation, NBIA)也可表现为舞蹈症和肌张力障碍,包括常染色体显性遗传的神经铁蛋白病、常染色体隐性遗传的泛酸激酶相关神经退行性疾病(pantothenatekinase-associated neurodegeneration, PKAN; 又称 Hallervorden-Spatz 病)及遗传性铜蓝蛋白缺乏症(aceruloplasminemia)。这些疾病在 MRI 上具有过量的铁沉积表现,特征性的“虎眼征”就是由于苍白球铁沉积所致。

舞蹈症也可在血管相关疾病、低血糖、高血糖、感染性及退行性疾病中发生。系统性红斑狼疮是一种最常见的导致舞蹈症的系统性疾病,其导致的舞蹈症可以持续数日至数年。舞蹈症还可在甲状腺功能亢进、自身免疫性疾病(如干燥综合征)、感染性疾病(如 HIV 感染)、代谢改变、真性红细胞增多症(儿童接受心脏直视手术后)中发生,且与多种药物治疗(尤其是抗惊厥药、可卡因、中枢兴奋剂、雄激素、锂剂)有关。舞蹈症也可发生在具有抗 crmp-5 或抗 Hu 抗体抗的副肿瘤综合征中。

发作性运动障碍(Paroxysmal dyskinesias)是一组罕见的疾病,其特点为阵发性,短暂的自主运动,包括舞蹈症、肌张力障碍和投掷症。发作性运动诱发运动障碍(Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)是一种儿童期发病的家族性疾病,该疾病的舞蹈症或舞蹈症-肌张力障碍可由突然运动或跑步诱发。症状发作可能影响身体的一侧,每次数秒至数分钟,一天内多次发生。预后通常较好,日后可自发缓解。若需要药物治疗,低剂量抗癫痫药物治疗(如卡马西平)通常有效。发作性非运动诱发运动障碍(Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PNKD)表现的异常运动可由酒精、咖啡因、精神压力或疲劳诱发。与家族性 PKD 类似,PNKD 也具有家族性、儿童期起病及舞蹈症或肌张力障碍为主要表现的特点,但其发作持续时间较长(数分钟到数小时)、频率较低(1~3天)。

## 治疗 发作性非运动诱发运动障碍

条件允许情况下,诊断和对症治疗应是第一位。丁苯那嗪、抗精神病药、多巴胺能阻滞药、普萘洛尔、氯硝西泮和巴氯芬可能有效。在病情较轻或趋于自限的情况下常不建议药物治疗。多数发作性非运动

诱发性运动障碍对抗癫痫药物无反应,但部分对氯硝西泮可有反应。

## 偏侧投掷症

偏侧投掷症是一种强烈的舞蹈样动作,表现为身体一侧的剧烈、甩动样、大振幅运动,往往主要影响肢体近端肌肉。这个动作可能严重到引起疲惫、脱水、局部损伤,并在极端情况下,可能引起死亡。最常见的病因是丘脑底核的局部病变(梗死或出血),但罕见的情况下,也可以发生在壳核病变的患者中。幸运的是,偏侧投掷症通常是自限性,往往在数周或数月后自发缓解。多巴胺能阻滞药可以帮助改善运动症状但其本身也可以导致运动障碍。在极端的情况下,手术治疗如苍白球切除术可能非常有效。有趣的是,帕金森病患者丘脑底核 DBS 引起的局部损伤并不引起偏侧投掷症的发生。

## 抽动症(Tics)及肌阵挛

### Tourette 综合征(Tourette's syndrome, TS)

抽动秽语综合征(TS)是一种神经行为疾病,以法国神经学家 Georges Gilles de la Tourette 命名。它主要影响男性,其患病率为 0.03%~1.6%,但病情较轻的患者往往并不就诊。其特点是多种形式运动性抽动并常伴有异常发声(发声性抽搐)。抽动是一种简单、快速、反复、看似没有目的、刻板动作收缩。运动性抽动可以是简单的运动,只影响一个人患者某一部位的肌肉群(如眨眼、鼻子抽动、颈部抽动),也可是复杂的、累及多肌肉群的协调抽动(如跳跃、嗅、撞头、模仿动作症)。发声性抽动也可以是简单的(如哼鸣)或复杂的[如模仿言语症(重复别人的话)、语言重复症(重复自己的话)和秽语症(表达秽语秽字)]。病人还可能出现感觉性抽动,表现为脸、头或颈局部不愉快的感觉。患者特征性地表现为可以短期抑制抽搐,但是随后会经历急于抽动的欲望。抽搐的频次不同,可数天或数周才不出现,偶尔具有不同的模式。抽动秽语综合征往往发生在 2~15 岁(平均 7 岁),成年期往往发作次数减少甚至消失。相关的行为障碍包括焦虑症、抑郁症、注意力缺陷多动障碍和强迫症。患者可能经历人格障碍、自残行为、就学困难和人际关系受损。成年发生的抽动症状可在其他多种疾病中发生,包括 PD、HD、创伤、肌张力障碍、药物不良反应(如左旋多巴、抗精神病药)和中毒。

## 病因和病理生理

TS是一种遗传性疾病,但特定的基因突变尚未确定。目前的证据支持其可能是一种复杂的遗传模式,与一个或多个主要基因、多个基因位点、低外显率以及环境影响有关。一个有TS儿童的家庭其第二胎患病概率约25%。TS的病理生理学改变尚不清楚,但可能与多巴胺神经传递、阿片类系统和第二信使系统有关。一些TS的病例中发现,TS可能是一种 $\beta$ 溶血性链球菌感染诱发的自身免疫反应的结果(与球菌感染相关的小儿自身免疫性神经精神障碍);然而,这种说法仍存在争议。

## 治疗

轻症患者仅需教育和疏导治疗(包括患者自身及其家庭成员)。药物治疗仅在严重抽动障碍及影响生活质量的患者中进行。初始药物常为 $\alpha$ 受体激动药可乐定,以小剂量开始,逐渐增加剂量至症状控制满意。胍法新(每日0.5~2mg)也是一种 $\alpha$ 受体激动药,因其仅需一日一次服用,常在临床上优先选用。若该类药均无效,可选用抗精神病药,优先选用非典型抗精神病药(利培酮,奥氮平,齐拉西酮),因其锥体外系不良反应较小。若非典型抗精神病药无效,可试用低剂量典型抗精神病药,如氟哌啶醇、氟奋乃静或匹莫齐特。肉毒毒素注射可有效控制小肌群的局部抽动。行为异常,尤其是焦虑和冲动行为,可能导致患者严重的功能障碍,需予以治疗。内囊前部的脑深部电刺激治疗可能具有潜在的治疗价值,目前正处于研究阶段。

## 肌阵挛

肌阵挛是一种简单、快速(小于100毫秒)、电击样的急促肌肉运动,一次或重复的肌肉放电形成。肌阵挛可为局灶性、多灶性、节段性或全面性,且可有自发性,与随意运动(动作性肌阵挛)或外部刺激(反射或惊吓肌阵挛)有关。负性肌阵挛是指由于肌肉活动的简短的丧失引起的抽动(如扑翼样震颤肝衰竭)。肌阵挛性的抽动与抽动症不同,表现在前者干扰正常的动作执行,且不可抑制。肌阵挛的发生与皮质、皮质下、脊髓区域的病理改变、缺氧损伤(特别是心搏骤停)、脑病和神经退行性疾病有关。可逆性肌阵挛(Reversible myoclonus)可在代谢障碍(肾

衰竭,电解质代谢紊乱,低钙血症)、毒素中毒和许多药物反应中见到。原发性肌阵挛(Essential myoclonus)是一种相对良性的家族性疾病,以多灶性的、闪电般的动作为特点。当肌阵挛干扰正常的动作执行时,其可能致残。在正常人醒来或入睡(睡前抽动)是可发生肌阵挛,但这是正常的。

## 治疗

治疗时主要是对症治疗和去除诱因治疗。药物治疗包括一种或多种药物联合治疗,其中,GABA能药物如丙戊酸(每日800~3000mg)、吡拉西坦(每日8~20g),氯硝西泮(每日2~15mg),或扑痫酮(每日500~1000mg)。最近的研究表明,左乙拉西坦可能有独特的疗效。

## 药物相关的运动障碍

这类重要的运动障碍主要与药物阻断多巴胺受体(地西泮;抗精神病药)或者阻断中枢性的多巴胺转运有关。此类药物主要用于精神科,但应认识到用于治疗恶心或呕吐(如甲哌氯丙嗪)或胃食管功能障碍(如甲氧氯普胺)时使用的药物也是抗精神病药。继发于抗精神病药物的运动增多性运动障碍目前可以被分为急性、亚急性、药物长期作用(迟发性综合征)。与可逆性帕金森综合征相关的多巴胺的阻断药常常与抗胆碱能药同时使用,但是要关注的是这种联合用药也许会增加迟发性综合征的风险。

## 急性

肌张力障碍是最常见的急性运动增多性药物反应。在儿童常为广泛性,而成人常为局灶性(如眼睑痉挛、斜颈、口-下颌肌张力障碍)。该药物反应可在用药后数分钟内发生,通过注射抗胆碱能药物(苯扎托品或苯海拉明)或地西泮(劳拉西泮或地西泮)有效治疗大多数病例。舞蹈症、刻板行为和抽动症也可发生,尤其在中枢神经系统兴奋药如哌甲酯、可卡因或安非他明的急性用药期间。

## 亚急性

在这类药物相关运动障碍中,静坐不能是最常见的反应。它主要表现为不停地运动和运动需求,并可通过前者满足后者。治疗包括消除致病因素。当致病因素不能消除时,症状也许可以通过使用苯

二氮草类、抗胆碱能药、 $\beta$ 受体阻滞药或多巴胺受体激动药得到缓解。

## 迟发综合征

此类运动障碍在首次应用抗精神病药物治疗后数月甚至数年发生。迟发性异动症是最常见的症状，典型表现为涉及口、唇、舌的舞蹈样运动。在严重的病例中，躯干、肢体、呼吸肌也会受到影响。在约1/3的患者中，迟发性异动症在停药3个月之内减轻，并且大多数患者若干年后症状逐渐改善。然而，停用相关药物也可能导致异常运动的发生。停药后发生的异常运动症状通常较轻，家属比患者更为烦恼，但是在一些情况下也可能是严重并且致残的，尤其是在有潜在的精神障碍的患者中。非典型抗精神病药物（如氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮和阿立哌唑）和传统的抗精神病药物相比，发生迟发性异动症的风险较低。年轻患者发生抗精神病药物导致的迟发性异动症的风险比较低，而研究发现老年人、女性和那些伴有潜在器质性脑功能紊乱的患者的风险较高。除此之外，长期使用也会增加风险，特别是食品及药物管理局已经警示甲氧氯普胺使用超过12周会增加迟发性异动症的风险。因为迟发性异动症可为永久性且治疗无效，应辩证地使用抗精神病药物，条件允许的情况下，非典型抗精神病药物应该作为首选，并且对于是否有持续使用的需求应规律监测。

治疗主要是消除致病因素。如果患者给予的是传统的抗精神病药物，不可撤药，应该尝试替换为非典型抗精神病药物。因急性撤药可能导致症状恶化，应避免抗精神病药的突然停止。撤药后，迟发性异动症可以持续存在且治疗困难。使用丙戊酸、抗胆碱能药或者输注肉毒毒素也许会获得一定效果。在顽固性（难治性）病例中，儿茶酚胺耗竭药如丁苯那嗪也许有帮助。丁苯那嗪可能引起剂量依赖性的镇静作用和直立性低血压。其他治疗包括巴氯芬（每日40~80mg）、氯硝西洋（每日1~8mg）或丙戊酸（每日750~3000mg）。

长期抗精神病药物的使用也与轴向肌肉优先参与的迟发性肌张力障碍和躯干与骨盆的摇摆运动有关。即使停止药物治疗，迟发型肌张力障碍仍持续存在，且药物疗效不佳。丙戊酸、抗胆碱能药和肉毒毒素也许偶尔有效。迟发性静坐不能、迟发性抽动秽语综合征和迟发性震颤这些症状较少见，但在长期抗精神病药物使用后也可发生。

抗精神病药也可与神经阻滞药恶性综合征有关。神经阻滞药恶性综合征主要表现为肌肉强直、体温升高、精神状态改变、高热、心动过速、血压不稳定、肾衰竭和肌酸激酶水平的明显升高。典型症状在开始用药后几天或几周内发生。在帕金森病患者中，抗帕金森病药物的突然撤药也会导致神经阻滞药恶性综合征发生。治疗方法包括停用相应抗精神病药物并且引入多巴胺制剂（如多巴胺受体激动药或左旋多巴）、丹曲林或苯二氮草类。治疗也许需要在监护室中进行，治疗包含支持疗法如控制体温（退热剂和冰毯）、补充血容量、补充电解质、控制肾功能和血压。

5-羟色胺活性药物（色氨酸、“摇头丸”、哌替啶）或5-羟色胺再吸收抑制药会导致一种罕见、但具有潜在致命性的5-羟色胺综合征，这种综合征以混乱、高热、心动过速、昏迷，以及强直、共济失调、震颤为特征。在与它相类似的神经阻滞药恶性综合征相比，肌阵挛经常是5-羟色胺综合征一个突出的特点。患者可以用普萘洛尔、地西洋、苯海拉明、氯丙嗪或赛庚啶等药物及支持疗法进行治疗。

各种各样的药物也与帕金森病（详见前述）和运动增多性运动障碍有关，包括苯妥英（舞蹈症、肌张力障碍、震颤、肌阵挛）、卡马西平（抽动症和肌张力障碍）、三环类抗抑郁药（异动症、震颤、肌阵挛）、氟西汀（肌阵挛、舞蹈症、肌张力障碍）、口服避孕药（运动障碍）、 $\beta$ 肾上腺素（震颤）、丁螺环酮（静坐不能、异动症、肌阵挛）、地高辛、西咪替丁、二氮嗪、锂、美沙酮和芬太尼（异动症）。

## 不安腿综合征

不安腿综合征是一种神经功能障碍性疾病，大约影响10%的成年人（亚洲罕见），且在某些地区具有较高的发病率。该病由一名英国的内科医生（Thomas Willis）在17世纪首次报道，但最近才被认定为真正的运动障碍。诊断所需的4个核心症状如下：强烈活动双腿的愿望，常伴有腿部不适的感觉症状；症状于静息时出现或加重；活动后部分或完全缓解；傍晚或夜间加重。

通常大部分症状始于下肢，但是可以蔓延或者甚至开始于上肢。不适的感觉症状通常被描述为蠕动感、皮肤异常感觉、烧灼感。在约80%的不安腿综合征患者中，睡眠时或偶尔在清醒下可伴有周期性肢体运动。这些不自主运动通常是短暂的，持续

数秒,每5~90秒重复出现。不安腿综合征和周期性肢体运动是引起患者睡眠障碍的一个重要原因,会导致睡眠质量差和白天嗜睡。

不安腿综合征是一种异质性疾病。原发性不安腿综合征是遗传性的,并且发现若干个基因位点与常染色体显性遗传模式有关,虽然外显率不同。具有遗传特点的不安腿综合征平均发作年龄是27岁,但儿童病例也有发现。症状的严重程度不同。继发性不安腿综合征也许与妊娠或一系列诱发疾病有关,包括贫血、铁缺乏、肾衰竭和周围神经病。发病机制也许涉及周围性或中枢性多巴胺功能障碍,与铁代谢异常有关。诊断基于临床表现,多导睡眠图监测周期性肢体运动可以支持和证实诊断。神经系统检查正常。应通过检测铁水平、血糖及肾功能排除继发性不安腿综合征。

大部分不安腿综合征患者症状轻,不需要特殊治疗。应首先改善睡眠卫生和质量。如果症状仍然加重,可以在睡前1~2小时给予低剂量多巴胺受体激动药,如普拉克索(0.25~0.5mg)和罗匹尼罗(1~2mg)。左旋多巴是有效的,但是可能导致增强现象(不安腿症状的发展与恶化出现于一天的早期)或反弹现象(与药物半衰期相符时间后的不安腿症状的再现并伴有恶化)。其他有效的药物包括抗痉挛药、镇痛药甚至是阿片制剂。继发性不安腿综合征的治疗应该直接治疗原发病,如贫血患者行补铁治疗。对于严重的原发性不安腿综合征,补铁也许也是有用的,但是要求专业监测。

## 帕金森症和多动的运动障碍

### 威尔逊病(Wilson's disease)

威尔逊病(Wilson's disease)是一种铜代谢障碍的常染色体隐性遗传病,表现为神经症状、精神症状、肝疾病,可单独或联合出现。该病是由编码P型ATP酶的基因突变引起的。它由英国神经病学专家Kinnear Wilson在20世纪初首次全面阐述。但是大约与此同时德国内科医生Kayser和Fleischer分别指出了与肝和神经系统相关的角膜色素沉着的典型特征。威尔逊病全世界普遍的发病率约1/30 000,通常在90个人中就有一个基因携带者。约50%的威尔逊病患者(尤其年轻患者)表现为肝异常。其余患者表现为神经系统疾病(有或没有肝异常),并且小部分人在发病时同时伴有血液和精神

异常。

20~30岁发病患者常表现为震颤和强直。震颤通常发生在双侧上肢、不对称,可以是意向性,有时为静止性,并且在疾病的晚期,可能发生扑翼样震颤。其他特征包括帕金森综合征的运动迟缓表现、肌张力障碍(扮鬼脸多见)、构音障碍和吞咽困难。具有神经症状的患者中,超过50%有精神障碍的病史,包括抑郁、情绪波动和明显的精神病。存在肝脏症状的患者中,80%可以见到K-F环,且基本上都具有神经症状。K-F环反映铜沉积在角膜附近的角膜后弹力层组织,表现为一个典型的浅灰色边缘或在角膜缘的1圈。裂隙灯可以最好地发现K-F环。神经病理检查以神经变性和胶质化为特点,尤其是在基底节。

在儿童病例中,威尔逊病应经常被作为运动障碍疾病的鉴别诊断。可有低水平的血清铜和血浆铜蓝蛋白以及高水平的尿铜,但是其正常水平不能排除诊断。在确诊病例中脑CT扫描显示脑广泛萎缩,并且在50%患者中尾状核头、苍白球、黑质和红核呈现低信号。 $T_2$ 加权像上在壳核、尾状核和苍白球呈现对称性高信号。然而影像学的变化与临床表现的相关性不强。具有神经症状的威尔逊患者没有K-F环的非常少见。虽然如此,肝活检显示铜增高仍然是诊断的金标准。

若不进行治疗,疾病逐渐进展并且会导致严重的神经功能紊乱和早期的死亡。治疗直接针对于减少组织铜水平,并行维持治疗预防铜的再积累。关于治疗方案尚未达成清晰的共识,所有的患者都应在具有专业的威尔逊病专家的单元进行治疗。青霉胺经常用于增加铜的排泄,但是在治疗的初始阶段它也许会导致症状的恶化。不良反应常见,与维生素B<sub>6</sub>同时服用可在某些程度上减轻不良反应。四巯钼酸胺会阻止铜的吸收,在许多治疗中心经常被用来代替青霉胺。三乙基四胺和锌剂对于维持治疗是有效的药物。在大多数患者中有效的治疗方案可以逆转神经症状,尤其当疾病发病比较早时。一些患者病情稳定,一些也许病情仍然进展,尤其那些伴有肝脑疾病的患者。K-F环往往在治疗3~6个月后缩小,在2年内消失。坚持维持治疗在长期护理中是一个重要难题。

### 其他疾病

与泛酸激酶相关的神经变性性疾病,棘红细胞增多症,和亨廷顿病也可以出现与帕金森病相关的

不自主运动。

## 心因性障碍

基本所有的运动障碍,包括震颤、抽动症、肌张力障碍、肌阵挛、舞蹈症、投掷症和帕金森病,都可由心理因素产生。影响上肢的震颤是最常见的心因性运动障碍。心因性运动可能由躯体形式障碍或转换障碍,诈病症(如想寻求经济获益)或装病症(如寻求心理安慰)引起。心因性运动障碍是常见的(运动障碍的门诊患者中有 2%~3%),女性更为常见,可能使患者和家属失去正常功能,对于社会代价也是昂贵的(约每年 200 亿美元)。临床表现提示心因性运动障碍包括急性发作和与已知的运动障碍不一致的异常运动模式。诊断应基于无实质性运动、无器质性发现、存在阳性特征特别提示为精神疾病如多样性和可分散性。如心因性震颤的幅度会随着注意力集中和增加,当患者被要求执行一个不同任务或没有意识到他(她)正在被观察时幅度会减小甚至

消失。其他阳性特征提示心因性问题的包括震颤频率是可变的,或者与对侧肢体运动的频率联动,和对安慰剂治疗的积极反应。相关特征包括无具体解剖部位的感觉异常,让路无力(give-way weakness),站立-行走异常(一种奇怪的旋转步态,参见第 13 章)。患者也可能出现共存的精神问题如焦虑、抑郁、情感创伤,但这对于心因性运动障碍的诊断时并不是必需的。心因性运动障碍可以作为一个独立的疾病发生也可以联合一些器质性疾病出现。诊断可以仅根据临床表现,避免不必要的测试和药物。患者可能存在潜在的精神问题,应该被确认和治疗,但是心因性运动障碍的许多患者并没有明显的精神病理改变。精神疗法和催眠疗法也许对于转换障碍的患者是有价值的,认知行为疗法也许对于躯体形式障碍的患者是有用的。疑病症、装病症、诈病症患者预后差。

(杨雅琴 王 展 王雪梅 马凌燕 译  
冯 涛 校)

# 第 31 章

## Chapter 31

### 共济失调性疾病

Roger N. Rosenberg

#### 走近患者

#### 共济失调性疾病

共济失调的症状和体征包括步态障碍、言语不清(“断续言语”)、眼球震颤造成的视物模糊、手不协调、运动性震颤。这些症状源于小脑及其传入和传出通路受累,包括脊髓小脑束,来自前喙额叶的额桥小脑束。真正的小脑性共济失调需与前庭神经或迷路疾病相关的共济失调相区分,因为后者可导致伴随严重程度的眩晕、头晕或运动觉缺失的步态障碍(参见第 11 章)。真正的小脑性共济失调不存在这

些眩晕症状,而是由于失去平衡所造成的步态不稳。感觉障碍偶尔也会造成类似于小脑病变引起的失衡症状;对于感觉性共济失调,当视觉输入被阻断后,失衡症状将显著恶化(Romberg 征阳性)。罕见情况下,近侧腿部肌肉无力可出现类似于小脑疾病症状。在共济失调的患者中,小脑症状的发生率和发生模式有助于缩小诊断选择范围(表 31-1)。进行性双侧和对称性症状的出现提示存在某种遗传性、代谢性、免疫性或中毒性等病因。相反,局灶性、单侧头痛和意识水平下降伴随身体同侧脑神经麻痹和对侧无力则提示小脑占位性病变。

表 31-1 小脑性共济失调病因

对称性和进行性体征			局灶性和同侧小脑体征		
急性 (数小时至数天)	亚急性 (数天至数周)	慢性 (数月数年)	急性 (数小时至数天)	亚急性 (数天至数周)	慢性 (数月数年)
中毒:酒精、锂盐、苯妥英、巴比妥类药物(阳性历史和毒物学筛查)	中毒:汞、溶剂、汽油、胶水;细胞毒性化疗药物、血液治疗药物	副肿瘤综合征 抗谷蛋白抗体综合征 甲状腺功能减退	血管:小脑梗死、出血或硬膜下血肿 感染:小脑脓肿(MRI/CT 发现肿块病灶、病史支持)	肿瘤:小脑神经胶质瘤或转移性肿瘤(MRI/CT 检查肿瘤阳性) 脱髓鞘:多发性硬化(病史, CSF 和 MRI 检查结果相一致)	稳定性神经胶质增生:继发于血管病变或脱髓鞘斑块(MRI/CT 检查发现数月之久的稳定性病变)
急性小脑炎(CSF 支持急性病毒性感染诊断)感染后综合征	酒精营养性(维生素 B <sub>1</sub> 和维生素 B <sub>12</sub> 缺乏)莱姆病	遗传性疾病 脊髓痨(三期梅毒) 苯妥英、胺碘酮毒性		AIDS 相关性多灶性白质脑病(HIV 检测阳性, AIDS CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> 细胞计数)	先天性病灶:Chiari 或 Dandy-Walker 畸形(MRI/CT 发现畸形)

CSF. 脑脊液;CT. 计算机断层摄影;MRI. 磁共振成像

可将进行性和对称性共济失调划分为急性(数小时或数天)、亚急性(数周或数月)或慢性(数月至数年)。急性及可逆性共济失调包括由酒精、苯妥英、锂盐、巴比妥类药物或其他药物中毒引起的共济失调。长期暴露于甲苯、汽油、胶水、喷漆及暴露于甲基汞或铊盐所造成的中毒是引发急性或亚急性共济失调的其他因素,细胞毒性化疗药物如氟尿嘧啶和紫杉醇亦可成为诱因。感染后综合征(尤其是水痘感染后)的患者可能出现步态共济失调和轻度构音障碍,两者均可逆(参见第 39 章)。获得性共济失调的罕见感染性诱因包括脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、艾柯病毒、EB 病毒、弓形虫病、军团菌和莱姆病。

数周至数月期间步态共济失调的亚急性发展(小脑蚓部退变)可能是酒精中毒和营养不良(尤其是维生素 B<sub>1</sub> 和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏)共同影响的结果。低钠血症也与共济失调相关。副肿瘤性小脑性共济失调牵涉多种不同的肿瘤(以及自身抗体),如乳腺癌和卵巢癌(抗-Yo)、小细胞肺癌(抗-PQ 型电压门控性钙通道)及霍奇金淋巴瘤(抗-Tr)(参见第 44 章)。另一种涉及肌阵挛和眼肌阵挛的副肿瘤综合征可见于乳腺癌(抗-Ri)、肺癌及神经母细胞瘤等的患者。血清抗-谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体升高与一种影响言语和步态的进行性共济失调综合征有关。对于所有这些副肿瘤性共济失调来说,神经系统症状可能是癌症的主要临床表现。另一种免疫介导的进行性共济失调则与抗-麦角蛋白(以及抗-肌内膜)抗体以及人白细胞抗原(HLA)DQB1\*0201 单体型有关;一些受累患者中,小肠活检发现符合谷蛋白敏感性肠病特征的绒毛萎缩。最后,亚急性进行性共济失调也可能是由朊病毒感染引起的,尤其是当涉及感染性病因,如被污染的人生长激素可能传播因素(参见第 43 章)。

慢性对称性步态共济失调提示遗传性共济失调(讨论见下文),代谢性疾病或某种慢性感染。需将甲状腺功能减退视为一种容易治疗且可逆的引起共济失调步态的疾病。可与共济失调并存的感染性疾病包括脑膜血管梅毒和脊髓痨,后者可导致后柱和

脊髓小脑通路退行性变。

局灶性共济失调 急性局灶性共济失调通常源于脑血管疾病,通常为缺血性梗死或小脑出血。这些病灶一般情况下可产生小脑症状,还可伴随脑干压迫和颅内压升高造成的意识水平下降;还可能出现身体同侧脑桥体征,包括第Ⅵ和第Ⅶ对脑神经麻痹。局灶性共济失调和急性共济失调程度加重则提示颅后窝硬膜下血肿,细菌性脓肿及原发性或转移性小脑肿瘤。CT 或 MRI 检查可发现这种类型的具有临床意义的改变。许多上述病变直接提示神经系统急症,如急性脑疝形成,可发生通过小脑幕切迹的小脑幕裂孔疝或通过枕骨大孔的小脑扁桃体疝,通常会带来灾难性后果,可能需要实施紧急手术减压(参见第 28 章)。AIDS 继发淋巴瘤,或进行性多灶性白质脑病(PML)患者,可能同时存在急性或亚急性局灶性小脑综合征。进行性共济失调的慢性病因包括多发性硬化(参见第 39 章)和先天性疾病如 Chiari 畸形(参见第 35 章),或颅后窝先天性囊肿(Dandy-Walker 综合征)。

## 遗传性共济失调

这些可能表现为常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传或母体模式(线粒体)遗传。现在基因组分类(表 31-2)已在很大程度上取代了既往单独基于临床表达的分类方法。

虽然这类疾病的临床诊治过程以小脑疾病的临床表现和神经病理学结果为主导,但是,基底神经节、脑干、脊髓、视神经、视网膜和外周神经也可能存在特征性改变。显性遗传共济失调家族中,从纯粹性小脑病变到混合性小脑和脑干病变、小脑和基底神经节综合征、脊髓或外周神经病变中均观察到存在很多过渡阶段。罕见情况下,还同时存在痴呆。同一个显性遗传共济失调家族内部的临床表现有可能具有均质性,但是,有时病情最严重的家族成员表现出某种特征性综合征,而一个或几个成员具有完全不同的表型。

表 31-2 脊髓小脑性共济失调分类

名称	位点	表型
SCA1(常染色体显性遗传 1 型)	6p22-p23, CAG 重复序列(外显子); 富亮氨酸酸性核蛋白(LANP), 区域特异性相互作用蛋白质 Ataxin-1	共济失调伴眼肌轻瘫, 锥体束和锥体外束结果; 遗传学检测可用; 6% 全部常染色体显性遗传(AD)小脑性共济失调
SCA2(常染色体显性遗传 2 型)	12q23-q24.1, 含 CAG 重复序列(外显子) Ataxin-2	共济失调伴缓慢眼扫视, 极少锥体束和锥体外系表现; 遗传学检测可用; 13% 的全部 AD 小脑性共济失调
Machado-Joseph 疾病/SCA3 (常染色体显性遗传 3 型)	14q24.3-q32, 含 CAG 重复序列(外显子); 编码泛素蛋白酶(无活性, 多聚谷氨酰胺扩增); 细胞蛋白质周转因蛋白酶功能障碍而发生改变 MJD-ataxin-3	共济失调伴眼肌轻瘫和程度不同的锥体束、锥体外系和肌萎缩性体征; 痴呆(轻度); 23% 的全部 AD 小脑性共济失调; 遗传学检测可用
SCA4(常染色体显性遗传 4 型)	16q22.1-ter; 含 pleckstrin 同源性域蛋白质, G 家族, 成员 4 (PLEKHG4; puratrophin-1; 浦肯野细胞萎缩蛋白-1, 包括血影蛋白重复序列和鸟嘌呤-核苷交换因子, GEF, Rho GTPases)	共济失调伴正常眼运动, 感觉轴突神经病和锥体束体征; 遗传学检测可用
SCA5(常染色体显性遗传 5 型)	11p12-q12; p-III 血影蛋白突变(SPTBN2); 稳定谷氨酸盐转运蛋白 EAAT4; 亚伯拉罕林肯总统的后代	共济失调伴构音障碍; 遗传学检测可用
SCA6(常染色体显性遗传 6 型)	19p13.2, $\alpha_{1A}$ -电压-依赖性钙通道基因(外显子)中的 CAG 重复序列; CACNA1A 蛋白质, P/Q 类别钙通道亚单位	共济失调伴构音障碍, 眼球震颤, 本体感觉丧失; 遗传学检测可用
SCA7(常染色体显性遗传 7 型)	3p14.1-p21.1, CAG 重复序列(外显子); ataxin-7; GCN5 亚单位, 含组蛋白乙酰转移酶; ataxin-7 结合蛋白; Cbl 相关蛋白(CAP; SH3D5)	眼肌轻瘫、视觉丧失、共济失调、构音障碍、伸性足底反射、色素视网膜退化; 遗传学检测可用
SCA8(常染色体显性遗传 8 型)	13q21, CTG 重复序列; 非编码; 转录 RNA 的 3' 未翻译区域; KLHL1AS	步态共济失调、构音障碍、眼球震颤、腿部肌肉痉挛和振动感减弱; 遗传学检测可用
SCA10(常染色体显性遗传 10 型)	22q13; 五核苷酸重复序列 ATTCT 重复序列; 非编码, 内含子 9	步态共济失调、构音障碍、眼球震颤; 部分复杂性和全身性运动癫痫; 多发性周围神经病; 遗传学检测可用
SCA11(常染色体显性遗传 11 型)	15q14-q21.3 连锁	缓慢进行性步态和四肢共济失调、构音障碍、垂直性眼球震颤
SCA12(常染色体显性遗传 12 型)	5q31-q33 连锁; CAG 重复序列; 蛋白质磷酸酶 2A, 调控亚单位 B(PPP2R2B); 蛋白质 PP2A, 丝氨酸/苏氨酸磷酸酶	震颤、运动下降、反射增强、肌张力障碍、共济失调、自主神经功能异常、痴呆、构音障碍; 遗传学检测可用



续表

名 称	位 点	表 型
SCA13(常染色体显性遗传 13 型)	19q13.3-q14.4	共济失调,腿>臂;构音障碍;水平性眼球震颤;运动神经发育延迟;智力发育延迟;腱反射增强;MRI显示小脑和脑桥萎缩;遗传学检测可用
SCA14(常染色体显性遗传 14 型)	19q-13.4;蛋白激酶 C $\gamma$ (PRKCG),错义突变 包括框内缺失和剪切位点突变等;丝氨酸/ 苏氨酸激酶	步态共济失调;腿>臂共济失调;构音障碍;晚期发病的纯共济失调;肌阵挛;头和四肢震颤;跟腱反射增强;偶尔肌张力障碍和感觉性神经病;遗传学检测可用
SCA15(常染色体显性遗传 15 型)	3p24.2-3pter	步态和四肢共济失调,构音障碍;眼球震颤;MRI显示小脑上蚓部、半球和扁桃体萎缩
SCA16(常染色体显性遗传 16 型)	8q22.1-24.1	纯小脑性共济失调伴头部震颤,步态共济失调和构音障碍;水平凝视诱发眼球震颤;MRI显示小脑萎缩;无脑干改变
SCA17(常染色体显性遗传 17 型)	6q27;TATA 结合蛋白(TBP)基因中的 CAG 扩增	步态共济失调、痴呆、帕金森病、肌张力障碍、舞蹈症、癫痫;腱反射亢进;构音障碍和吞咽困难;MRI显示大脑和小脑萎缩;遗传学检测可用
SCA18(常染色体显性遗传 18 型)	7q22-q32	共济失调;运动/感觉性神经病;头部震颤;构音障碍;一些患者出现足底伸性反应;感觉轴突性神经病;EMG去神经支配;MRI显示小脑性萎缩
SCA19(常染色体显性遗传 19 型)	1p21-q21	共济失调、震颤、认知障碍、肌阵挛;MRI显示小脑萎缩
SCA20(常染色体显性遗传)	11p13-q11	构音障碍;凝视诱发眼扫视;腭震颤;CT显示齿状钙化;MRI显示脑萎缩
SCA21(常染色体显性遗传)	7p21.3-p15.1	共济失调、构音障碍、锥体外系特征运动不能、僵直、震颤、认知缺陷;腱反射减弱;MRI显示小脑性萎缩、基底神经节和脑干正常
SCA22(常染色体显性遗传)	1p21-q23	纯小脑性共济失调;构音障碍;吞咽困难;眼球震颤;MRI显示小脑性萎缩
SCA23(常染色体显性遗传)	20p13-12.3	步态共济失调;构音障碍;四肢共济失调;眼球震颤,辨距不良;腿部颤动丧失;足底伸性反应;MRI显示小脑萎缩

续表

名称	位点	表型
SCA25(常染色体显性遗传)	2p15-p21	共济失调,眼球震颤;脚振动觉丧失;一些患者痛觉丧失;恶心呕吐可能比较显著;踝反射缺失;感觉神经活动电位缺失;MRI显示小脑萎缩,脑干正常
SCA26(常染色体显性遗传)	19p13.3	步态共济失调;四肢共济失调;构音障碍;眼球震颤;MRI显示小脑萎缩
SCA27(常染色体显性遗传)	13q34;成纤维细胞生长因子14蛋白;突变F145S;蛋白质稳定性减弱	四肢和头部震颤,口面运动障碍;臂>腿部共济失调,步态共济失调;构音障碍;眼球震颤;精神症状;认知障碍;MRI显示小脑性萎缩;遗传学检测可用
SCA28(常染色体显性遗传)	18p11.22-q11.2	四肢和步态共济失调;构音障碍;眼球震颤;眼肌轻瘫;下肢腱反射亢进和足底伸性反应;MRI显示小脑萎缩
SCA30(常染色体显性遗传)	4q34.3-q35.1	候选基因ODZ3;步态共济失调构音障碍,眼扫视;眼球震颤,下肢腱反射活跃;MRI显示小脑萎缩
SCA31(常染色体显性遗传)	16q22.1	五核苷酸(TGGAA) <sub>N</sub> 重复序列插入;以往被称为SCA4;步态共济失调;肢体辨距不良;MRI显示小脑萎缩
齿状核红核苍白球路易体萎缩(常染色体显性遗传)	12p13.31,CAG重复序列(外显子)Atrophin 1	共济失调,舞蹈手足徐动症,肌张力障碍,癫痫,肌阵挛,痴呆;遗传学检测可用
Friedreich共济失调(常染色体隐性遗传)	9q13-q21.1,内含子GAA重复序列,外显子1末尾内含子中Frataxin缺陷;线粒体铁代谢调控异常;酵母突变株线粒体铁积聚	共济失调,无反射,足底伸性反应,位置觉缺失,心肌病,糖尿病,脊柱侧弯,足畸形;视神经萎缩;晚期发病者可晚至50岁,保留腱反射,缓慢进展,骨骼畸形减少,涉及一个frataxin等位基因中的中等数量的GAA重复序列和错义突变;遗传学检测可用
Friedreich共济失调(常染色体隐性遗传)	8q13.1-q13.3(a-TTP缺乏)	表型相同,定位于9q,但涉及维生素E缺乏;遗传学检测可用
感觉性共济失调神经病和眼肌轻瘫(SANDO)伴构音障碍(常染色体隐性遗传)	15q25;DNA聚合酶γ(POLG)基因突变,导致mtDNA缺失	年轻成人发病的共济失调,感觉性神经病,眼肌轻瘫,听力丧失,胃部症状;进行性眼外肌瘫痪的一种变体;MRI显示小脑和丘脑异常;乳酸盐和肌酸激酶轻度升高
Von Hippel-Lindau综合征(常染色体显性遗传)	3p26-p25	小脑血管母细胞瘤;嗜铬细胞瘤

续表

名称	位点	表型
波罗的海肌阵挛 (Unverricht-Lundborg) (隐性遗传)	21q22.3; 朊抑素 B; 12 对额外串联重复序列	肌阵挛癫痫; 晚发型共济失调; 丙戊酸, 氯硝西洋, 苯巴比妥有效
Marinesco-Sjogren 综合征 (隐性遗传)	5q31; SIL 1 蛋白, 热休克蛋白 70 (HSP70) 核苷交换因子; 伴侣 HSPA5; 外显子 6 中的纯合子 4 核苷重复序列; 也出现复合杂合子	共济失调, 构音障碍; 眼球震颤; 运动神经和智力发育迟滞; 病毒性疾病后发生的横纹肌溶解; 虚弱; 肌张力减退; 反射缺失; 儿童白内障; 身材矮小; 脊柱后侧弯; 挛缩; 性腺功能减退
Charlevoix-Saguenay 常染色体隐性遗传痉挛性共济失调 (ARSACS)	染色体 13q12; SACS 基因; saccin 肽活性丧失	童年发病的共济失调, 肌肉痉挛, 构音障碍, 远端肌肉萎缩, 足畸形, 视网膜条纹, 二尖瓣脱垂
Kearns-Sayre 综合征 (零星发生)	mtDNA 缺失和重复突变	眼睑下垂, 眼肌麻痹, 色素视网膜退化, 心肌病, 糖尿病, 耳聋, 心脏传导阻滞, CSF 蛋白质水平升高, 共济失调
肌阵挛性癫痫和破碎红纤维综合征 (MERRF) (母体遗传)	8344 处 tRNA <sup>lys</sup> 的 mtDNA 突变, 也见 8356 处突变	肌阵挛性癫痫, 破碎红纤维肌病, 共济失调
线粒体脑病, 乳酸性酸中毒, 脑卒中综合征 (MELAS) (母体遗传)	3243 处 tRNA <sup>leu</sup> 突变; 也见 3271 和 3252	头痛, 脑卒中, 乳酸性酸毒症, 共济失调
周围神经病; 共济失调; 色素性视网膜炎 (NARP)	ATPase6 (复合体 5); 8993 处 mtDNA 点突变	周围神经病; 共济失调; 色素性视网膜炎; 痴呆; 癫痫
阵发性共济失调, 1 型 (EA-1) (常染色体显性遗传)	12p13; 钾电压-门控通道基因, KCNA1; Phe249Leu 突变; 易变综合征	阵发性共济失调持续数分钟; 惊恐或运动诱发; 面部和手部肌纤维颤动; 非进行性小脑性体征; 舞蹈手足徐动样运动; 苯妥英有效; 遗传学检测可用
阵发性共济失调, 2 型 (EA-2) (常染色体显性遗传)	19p-13 (CACNA1A) (SCA6 等位基因) (α1A-电压-依赖性钙通道亚单位); 点突变或小缺失; SCA6 等位基因和家族性偏瘫型偏头痛	阵发性共济失调持续数天; 由应激, 疲劳所诱发; 向下凝视眼球震颤; 眩晕; 呕吐; 头痛; 小脑萎缩; 进行性小脑病变表现; 乙酰唑胺有效; 遗传学检测可用
阵发性共济失调, 3 型 (常染色体显性遗传)	1q42	阵发性共济失调; 持续 1 分钟至 6 小时以上; 由运动诱导; 头痛; 乙酰唑胺有效
阵发性共济失调, 4 型 (常染色体显性遗传)	未定位	阵发性共济失调; 眩晕; 复视; 眼球缓慢移动缺陷; 乙酰唑胺无效
阵发性共济失调, 5 型 (常染色体显性遗传)	2q22-q23; CACNB4β4 蛋白	阵发性共济失调; 数小时至数周; 癫痫
阵发性共济失调, 6 型	5p13; SLC1A3; 星形胶质细胞中的谷氨酸盐转运蛋白	阵发性共济失调; 癫痫; 认知障碍; 24 小时以内

续表

名称	位点	表型
阵发性共济失调,7型(常染色体显性遗传)	19q13	阵发性共济失调;眩晕,虚弱,24小时以内
阵发性共济失调伴癫痫,偏头痛,交替性偏瘫(常染色体显性遗传)	SLC1A3;5p13;EAAT1 蛋白质;错义突变;神经胶质谷氨酸盐转运蛋白(GLAST);1047 C 变为 G;脯氨酸变为精氨酸	共济失调,持续时间 2~4 天;阵发性肌张力减退;运动功能延迟;癫痫;偏头痛;交替性偏瘫;轻度躯干共济失调;昏迷;发热可为触发因素;MRI 显示小脑萎缩
易碎 X 震颤/共济失调综合征(FXTAS)X 交联显性遗传	Xq273;FMR1 基因 CGG 前突变扩增;扩增子 55~200 个 FMR-1 mRNA5' UTR 内重复序列;推测为显性遗传毒性 RNA 效果	晚发型共济失调伴震颤,认知障碍,帕金森病少见;一般情况下累及男性,女性累及少有报道;如果受累男性的孙子出现智力迟钝(脆性 X 综合征),则需要高度关注该综合征;MRI 显示小脑中足 T <sub>2</sub> 信号增强,小脑萎缩,偶见普遍大脑萎缩;遗传学检测可用
共济失调毛细血管扩张(常染色体隐性遗传)	11q22-23;ATM 基因调控细胞周期;促有丝分裂信号传导和减数分裂重组	毛细血管扩张,共济失调,构音障碍,肺部感染,淋巴系统肿瘤;IgA 和 IgG 缺乏;糖尿病,乳腺癌;遗传学检测可用
早期发病小脑性共济失调伴深腱反射保留(常染色体隐性遗传)	13q11-12	共济失调;周围神经病;腱反射保留;认知和视觉空间功能障碍;MRI 显示小脑萎缩
共济失调伴动眼运用不能(AOA1)(常染色体隐性遗传)	9p13;蛋白质是组胺酸超家族成员,DNA 修复作用	共济失调;构音障碍;肢体辨距不良;肌张力障碍;运动性神经病;晚期感觉缺失(振动);遗传学检测可用
共济失调伴动眼运用不能 2(AOA2)(常染色体隐性遗传)	9q34;senataxin 蛋白质,参与 RNA 成熟和终止;解旋酶超家族 1	步态共济失调;舞蹈手足徐动症;肌张力障碍;眼球运动不能;周围神经病;振动觉、位置觉和轻轻触觉丧失;下肢腱反射缺失;足底伸性反应;遗传学检测可用
小脑性共济失调伴肌肉辅酶 Q10 缺乏症(常染色体隐性遗传)	9p13	共济失调;张力减退;癫痫;智力迟滞;腱反射增强;足底伸性反应;约 25% 患者的辅酶 Q10 水平下降,电子-复合体 3 转运阻滞;辅酶 Q10 治疗可能有效
Joubert 综合征(常染色体隐性遗传)	9q34.3	共济失调;眼睑下垂;智力迟滞;眼球运动不能;眼球震颤;视网膜病;间歇性舌伸出;阵发性呼吸过度或呼吸暂停;手腕和肘部凹痕;内眦间距过宽;小颌畸形

续表

名称	位点	表型
铁粒幼细胞性贫血和脊髓小脑性共济失调(X-连锁隐性遗传)	Xq13;ATP结合盒子7(ABC7;ABC7)转运蛋白;线粒体内膜;铁代谢平衡;基质输出至膜间隙	共济失调;游离红细胞原卟啉水平升高;骨髓中出现环形铁粒幼细胞;杂合子女性可能患有轻度贫血,但无共济失调
婴儿期发作脊髓小脑性共济失调,Nikali等(常染色体隐性遗传)	10q23.3-q24.1;闪烁蛋白质(基因);Tyr508Cys错义突变纯合子	婴儿期共济失调;感觉性神经病;手足徐动症;听力缺陷;腱反射减弱;眼肌麻痹,视神经萎缩;癫痫;女性原发性性腺功能减退
低铜蓝蛋白血症伴共济失调和构音障碍(常染色体隐性遗传)	血浆铜蓝蛋白基因;3q23-q25(trp 858 ter)	步态共济失调和构音障碍;腱反射亢进;MRI发现小脑萎缩;小脑、基底神经节、丘脑及肝脏铁沉积;30~40岁发病
脊髓小脑性共济失调伴神经病(SCAN1)(常染色体隐性遗传)	酪氨酰-DNA磷酸二酯酶-1(TDP-1)14q31-q32	10~20岁发病;步态共济失调,构音障碍,癫痫,辨距不良;MRI发现小脑蚓部萎缩

CSF. 脑脊液;EMG. 肌电图;MRI. 磁共振成像

## 常染色体显性遗传共济失调

常染色体脊髓小脑性共济失调(SCA)包括SCA1~28型,齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)及阵发性共济失调(EA)1型和2型(表31-2)。不同的基因中的三核苷酸重复片段扩增导致了SCA1、SCA2、SCA3[Machado-Joseph疾病(MJD)],SCA6、SCA7和SCA17。SCA8是由未翻译的CTG重复扩增片段所造成的,SCA12与未翻译的CAG重复片段有关,SCA10是由未翻译的五核苷酸重复片段所导致。这些是SCA重叠的临床表型。基因型已成为诊断和分类的黄金标准。CAG编码谷氨酸,这些扩增的CAG三核苷酸重复片段扩增导致了被称为ataxins的多聚谷氨酰胺蛋白的扩增,使得常染色体显性遗传获得毒性功能。虽然任何给定的疾病基因的表型是可变的,但是,产生了一种神经元丧失伴神经胶质增生模式,这种模式在各种共济失调中具有相对独特性。免疫组织化学和生物化学研究表明,细胞质(SCA2)、神经元(SCA1、MJD、SCA7)和核仁(SCA7)中积聚含特异性突变型的多聚谷氨酰胺蛋白。含40余个谷氨酰胺的扩增多聚谷氨酰胺ataxins对神经元具有潜在毒性,具体涉及下列多种原因:受累神经元中的突变型多聚谷氨酰胺ataxin的高水平基因表达;聚集蛋白质构型改变为某种 $\beta$ 褶皱结构;ataxin异常运输进入核内(SCA1、MJD、

SCA7);结合其他多聚谷氨酰胺蛋白,包括削弱它们功能的TATA结合转录蛋白及CREB-结合蛋白,改变了蛋白质周转的蛋白泛素-蛋白酶体系统的效率以及诱导神经元细胞凋亡。早期发病(预期)及后代发病更具有侵袭性的原因在于CAG三核苷酸重复序列的进一步扩增并增加了突变型ataxin中的多聚谷氨酰胺数量。最常见疾病的讨论见下文。

## SCA1

SCA1以往被称为橄榄脑桥小脑萎缩,但是,基因组数据显示,该类型代表了若干不同的基因型,具有重叠临床特征。

### 症状及体征

SCA1的临床特征表现为早期或中年期间躯干和肢体出现进行性小脑性共济失调、平衡和步态损伤、随意运动缓慢、断续言语、眼球震颤和头躯干震颤。还可能发生构音障碍、吞咽困难、眼球运动及面部麻痹。锥体外系症状包括僵直、面无表情和帕金森样震颤。腱反射通常是正常的,但膝和踝关节反射有可能丧失,可能发生足底伸性反应。此外还有可能存在痴呆,但通常为轻度。括约肌功能损伤通常表现为尿失禁,有时出现大便失禁。MRI检查可发现小脑和脑干萎缩明显(图31-1)。

验尸结果发现,脑桥腹侧显著缩小,延髓腹部表面橄榄形凸起消失,小脑萎缩明显。组织学检查发

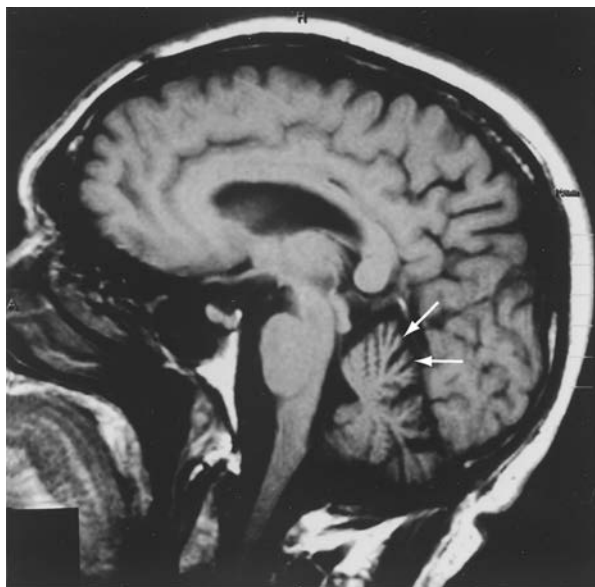


图 31-1 1 例 60 岁 SCA1 步态共济失调和构音障碍男性患者的矢状 MRI 图,显示小脑萎缩(箭头)

MRI. 磁共振成像;SCA1. 脊髓小脑性共济失调 1 型

现存在程度不同的浦肯野细胞丧失,分子层和颗粒层中的细胞数量减少,小脑中脚和小脑半球脱髓鞘,桥脑核和橄榄核细胞大量丧失。具有锥体外系特征的病例中,可以见到纹状体(尤其是核部)变性改变及色素细胞丧失。其他中枢神经系统(CNS)中的分布通常也很广泛,包括累及后柱及脊髓小脑。

#### 遗传方式

SCA1 编码一种被称为 ataxin-1 的基因产物,它是一种功能未知的新型蛋白。突变型等位基因编码区域内具有 40 个 CAG 重复序列,然而,未受影响个体的重复序列数量 $\leq 36$ 。目前所描述的具有 38~40 个 CAG 重复序列的患者数目很少。大量重复序列与幼年发作 SCA1 之间存在直接关联。青少年患者具有较大数量的重复序列,预计他们的后代也存在这些重复序列。携带 SCA1 的转基因小鼠发生共济失调伴随浦肯野病理改变。ataxin-1 的局限化而非聚合化,似乎为突变型蛋白启动的细胞死亡所需。

#### SCA2

##### 症状和体征

另一种临床表型 SCA2,在古巴和印度患者中曾经描述过。古巴患者很可能拥有共同祖先,并且,该人群还有可能是迄今为止描述过的最大的同基因组共济失调患者。发作年龄范围介于 2~65 岁,不同

家族之间存在着相当大的临床变异性。尽管神经病理学和临床结果符合 SCA1 诊断,包括缓慢的扫视眼运动、共济失调、构音障碍、帕金森病性僵直、视盘苍白、轻度肌肉痉挛及视网膜退变。SCA2 是小脑变性性疾病的一种独特形式。

##### 遗传方式

SCA2 家族中的基因也含有编码含多聚谷氨酰胺蛋白的 CAG 重复序列扩增的 ataxin-2。正常等位基因包含 15~32 个重复序列;突变型等位基因拥有 35~77 个重复序列。

#### MACHADO-JOSEPH 疾病/SCA3

首先在葡萄牙人及其在英国和加利福尼亚的后代中描述了 MJD。随后,在葡萄牙、澳大利亚、巴西、加拿大、中国、英国、法国、印度、以色列、意大利、日本、西班牙、中国台湾及美国的家族中发现了 MJD。多数人群中,常染色体显性遗传共济失调最常见。

##### 症状和体征

MJD 被划分为 3 个临床类型。I 型 MJD 中(肌萎缩性脊髓侧索硬化-帕金森病-肌张力障碍类型),神经缺陷出现在最初 20 年内,涉及四肢,尤其是腿部无力和肌肉痉挛,经常伴随面部、颈部、躯干和四肢的肌张力障碍。髌骨和踝关节肌阵挛,足底伸性反应均较常见。步态缓慢、僵硬、足基底略微增宽,从一侧倾斜至另一侧;这种步态源于肌肉痉挛,而非真正的共济失调。无躯干摇摆。咽部虚弱和肌肉痉挛引起言语和吞咽困难。值得注意的是水平和垂直眼球震颤,快速眼扫视运动丧失,过度分辨不良性眼扫视,向上垂直注视障碍。面部肌束震颤、面部肌纤维颤动、不伴随萎缩的舌肌束震颤、眼肌轻瘫和眼球突出均为常见的早期临床表现。

II 型 MJD 中(运动失调型),真正的小脑性构音障碍、步态和四肢共济失调开始于 10~40 岁,伴随皮质脊髓束和锥体外系损害:肌肉痉挛、僵直和肌张力障碍。II 型是 MJD 最常见形式。还同时存在眼肌轻瘫、向上垂直注视麻痹、面部和舌肌束震颤。II 型 MJD 可与相似疾病 SCA1 和 SCA2 相区分。

III 型 MJD(共济失调性-肌萎缩类别)发病于 40~70 岁,出现全小脑病变症状,包括构音障碍和步态及四肢共济失调。涉及远端疼痛、触觉、颤动、位置感觉缺失和远端肌萎缩较为显著,提示存在周围神经病。腱反射减弱或缺失,同时,无皮质脊髓束或锥体外系症状。

MJD 症状发作时的平均年龄为 25 岁。神经系统损害常常发生进展,并导致发病 15 年内因虚弱而死亡,尤其是在 I 型和 II 型疾病患者中。通常情况下,患者可保持全部智力功能。

主要病理学表现为纹状体中程度不同的神经元丧失和神经胶质替代,黑质致密带中神经元的大量丧失。小脑齿状核和红核中出现中等程度的神经元丧失。小脑皮质中出现浦肯野细胞丧失和小粒细胞丧失。细胞丧失还出现在齿状核和脑神经运动核中。下橄榄核的缩小将 MJD 与其他显性遗传共济失调区分开来。

#### 遗传方式

MJD 基因定位于 14q24.3-q32。不稳定的 CAG 重复序列扩增存在于编码一种被称为 ataxin-3 或 MJD-ataxin 的含多聚谷氨酰胺蛋白的 MJD 基因中。早期发作涉及较长的重复序列。正常个体的等位基因拥有 12~37 个 CAG 重复序列,而 MJD 等位基因拥有 60~84 个 CAG 重复序列。发生退化的神经元核中描述过含多聚谷氨酰胺的 ataxin-3 (MJD-ataxin) 聚集体。MJD-ataxin 编码一种泛素蛋白酶,这种酶由于扩增的多聚谷氨酰胺而无活性。蛋白酶体功能受损,导致蛋白清除改变及小脑神经元丧失。

#### SCA6

针对其他常染色体显性遗传共济失调及振动觉和本体感觉丧失家族中的 CAG 重复序列基因组筛查发现了另一个基因位点。值得关注的是,编码  $a_{1A}$  电压依赖性钙通道亚单位的同一基因(CACNL1A4; 也被称为 CACNA1A 基因)在 19p13 位点的不同突变导致了不同的临床疾病。CAG 重复序列扩增(患者中 21~27 个,正常个体中 4~16 个三联体)导致晚期发作进行性共济失调伴随小脑退化。该基因的错义突变导致了家族性偏瘫型偏头痛。无义突变导致该基因产物的蛋白合成终止,产生了遗传突发性小脑性共济失调或 EA。一些家族偏瘫型偏头痛患者出现了进行性共济失调伴随小脑性萎缩。

#### SCA7

这种疾病与所有其他 SCA 疾病的区分点在于前者存在视网膜色素退化。视觉异常首先表现为蓝色-黄色色盲,后继进展为完全的视觉丧失伴随黄斑变性。在几乎所有其他方面,SCA7 类似于多种其他 SCA,其中,共济失调伴随各种各样的非小脑性结果,包括眼肌轻瘫和足底伸肌反应。遗传缺陷为

SCA7 基因 3p14-p21.1 处出现 CAG 重复序列扩增。SCA7 中的该扩增重复序列量高度易变。与此一致,临床结果的严重程度也多种多样,包括基本无症状,轻度晚期发作症状,儿童中发生的快速进展的重度、侵袭性疾病。曾经记录到显著提前发作,尤其是父系遗传。该疾病蛋白 ataxin-7,在受累神经元细胞核中形成了聚集体,这在 SCA1 和 SCA3/MJD 中已有描述。

#### SCA8

这种形式的共济失调是由染色体 13q21 上一个基因的未翻译区域中的一个 CTG 重复序列扩增所引起。遗传中存在着显著的母体偏倚,可能反映了精子发生期间重复序列的缩减。这种突变非完全渗透。症状包括缓慢进行性构音障碍及开始于 40 岁左右的步态共济失调,具体年龄范围介于 20~65 岁。其他特征包括眼球震颤、腿部肌肉痉挛和振动感减弱。严重受累个体 30~70 岁将无法行走。MRI 检查显示小脑萎缩。疾病机制可能涉及某种发生于 RNA 水平上的显性遗传“毒性”效果,如强直性肌营养不良中所见到的那样。

#### 齿状核红核苍白球路易体萎缩

DRPLA 具有多种症状,包括进行性共济失调、舞蹈手足徐动症、肌张力障碍、癫痫、肌阵挛和痴呆。DRPLA 是由于染色体 12p12ter 位点上一种被称为 atrophin 基因的开放阅读框中存在不稳定 CAG 三联体重复序列造成的。早期发病患者中出现大量扩增。DRPLA 患者中的重复序列数量为 49,正常个体中的重复序列数量  $\leq 26$ 。后代的发病时间将提前,早期发病涉及从他们的父亲遗传此病的儿童中的 CAG 重复序列数量增加。美国北卡罗来纳州的一个经过详细研究的家族具有一种被称为 Haw River 综合征的表型变异体,目前公认为是 DRPLA 突变所致。

#### 阵发性共济失调

1 型和 2 型 EA 是两种罕见的显性遗传疾病,其中,1 型定位于染色体 12p(一种钾通道基因),2 型定位于染色体 19p。EA-1 患者可发生短暂共济失调伴随肌纤维颤动和眼球震颤,持续仅数分钟。惊恐,姿势忽然改变和运动可诱发该事件。乙酰唑胺或抗惊厥药物可能具有治疗价值。EA-2 患者可发生共济失调伴随眼球震颤,持续数小时或数天之久。

应激、运动或过度疲劳有可能成为诱因。乙酰唑胺可能具有治疗价值,可逆转磁共振谱检出的相对细胞内碱中毒。编码  $\alpha_1A$  电压依赖性钙通道亚单位的 CACNA1A 基因中发现了造成了 EA-2 的终止密码子和无义突变(见“SCA6”)。

## 常染色体隐性遗传共济失调

### Friedreich 共济失调

这是最常见形式的遗传性共济失调,占全部遗传性共济失调的一半。它包括一种经典形式或一种遗传性维生素 E 缺乏综合征;这两种形式在临床上无法区分。

症状以及体征:Friedreich 共济失调发生于 25 岁以前,症状包括进行性蹒跚步态、频繁跌倒和摇摇晃晃。下肢累及情况较上肢严重。偶尔出现构音障碍;罕见情况下,进行性脊柱侧弯、足畸形、眼球震颤或心脏病为初始体征。

神经病学检查可发现眼球震颤、快速扫视眼运动、躯干摇晃、构音障碍、辨距不良和躯干以及肢体运动共济失调。通常可观察到足底伸肌反应(躯干和四肢反射正常),腱反射缺乏和无力(远端比近端严重)。振动觉和本体感觉丧失。死亡中位年龄为 35 岁。女性的预后显著优于男性。

90% 的患者的病情累及心脏。有报道心脏扩大、对称性心肌肥厚、心脏杂音和传导障碍。少部分患者存在中等程度智力迟钝或精神综合征。发现糖尿病发生率较高(20%),涉及胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能障碍。肌肉骨骼畸形常见,包括弓形足,马蹄内翻足和脊柱侧弯。MRI 检查显示脊髓萎缩(图 31-2)。

病理改变主要部位为脊髓、背根神经节细胞和外周神经。小脑和大脑可能发生轻微萎缩。硬化和退化主要发生于脊髓小脑束、皮质脊髓侧束和后柱。舌咽神经、迷走神经、舌下神经和小脑深部核团退化已有描述。除了中央前回 Betz 细胞丧失以外,脑皮质组织学检查基本正常。外周神经广泛累及,大髓鞘纤维丧失。心肌病理学改变包括心肌肥大和纤维化、局灶性血管纤维肌层发育不良伴内膜下层或中层的高碘酸-Schiff(PAS)-阳性材料沉积,心肌病变伴异常多形性细胞核,神经和心脏神经节局灶性退化。

### 遗传方式

Friedreich 共济失调的经典形式定位于 9q13-q21.1,突变型基因 frataxin 第一个内含子中含扩增



图 31-2 1 例 Friedreich 共济失调患者脑和脊髓 MRI 矢状图,显示脊髓萎缩

GAA 三联体重复序列。>95% 的患者具有扩增 GAA 重复序列纯合子。正常人具有 7~22 个 GAA 重复序列,患者具有 200~900 个 GAA 重复序列。frataxin 基因中拥有一个 GAA 扩增拷贝和一个点突变拷贝的复合杂合子患者中,临床综合征种类更为广泛。当该点突变位于编码 frataxin 的氨基末端基因区域时,表型为轻度,通常包含痉挛性步态,保留反射或过度反射,无构音障碍,轻度或无共济失调。

与携带者和不相关个体相比,Friedreich 共济失调患者的 frataxin mRNA 水平无法检测出来或过低;因此,疾病似乎是由 frataxin 蛋白表达丧失所引起。Frataxin 是一种参与铁代谢平衡的线粒体蛋白。突变型 frataxin 基因编码的铁转运蛋白的丧失所致的线粒体铁蓄积,导致氧化型线粒体内铁的形成。反过来,过多的氧化型铁导致了细胞组分氧化和不可逆转的细胞损伤。

涉及维生素 E( $\alpha$ -生育酚)与极低密度脂蛋白(VLDL)相互作用的两种形式的遗传性共济失调已有描述。存在无脂蛋白血症(BassenKornzweig 综合征)和共济失调伴维生素 E 缺乏症(AVED)。无脂蛋白血症是由编码微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP)大亚单位的基因突变所引起。MTP 缺陷导致了肝脏中的 VLDL 形成及分泌障碍。这种缺陷导致了维生素 E 组织输送缺乏,包括中枢和外周神经系统,因为 VLDL 是维生素 E 和其他脂肪可溶性替



代品的运输分子。AVED 是由编码  $\alpha$ -生育酚转运蛋白( $\alpha$ -TTP)基因变异所造成的。这些患者体内的维生素 E 结合肝脏所产生和分泌的 VLDL 的能力下降,导致外周组织中的维生素 E 缺乏。因此,VLDL 缺乏(无脂蛋白血症)或维生素 E 结合 VLDL 能力下降(AVED)均可造成共济失调综合征。同样,基因型分类已被证明对于整理各种各样的 Friedreich 疾病综合征至关重要,这些综合征在临床上是无法区分的。

### 共济失调毛细血管扩张

■ 症状以及体征 共济失调毛细血管扩张(AT)出现在患者生命的第 1 个 10 年内,表现为进行性毛细血管扩张病灶伴随小脑功能障碍和眼球震颤。神经病学表现相当于 Friedreich 疾病的各项表现,应纳入鉴别诊断中。可能发生躯干和肢体共济失调、构音障碍、足底伸性反应、肌阵挛性抽搐、腱反射消失和末梢感觉减退。AT 患者中,复发性肺部感染和淋巴及网状内皮系统肿瘤的发生率较高。胸腺发育不全伴细胞和体液(IgA 和 IgG2)免疫缺陷、提前衰老和内分泌疾病如 1 型糖尿病等疾病已有描述。淋巴瘤、霍奇金病、T 细胞急性白血病和乳腺癌发生率增高。

最引人关注的神经病理学改变包括小脑皮质中的浦肯野细胞、粒细胞、蓝细胞丧失及小脑深部核团中的神经元丢失。延髓下橄榄核可能也存在神经元丢失,以及脊髓前角神经元丢失和伴随脊髓后柱脱髓鞘的背根神经节细胞丢失。胸腺发育不良或未发育是最一致的淋巴系统缺陷。

### 遗传方式

AT 基因(ATM 基因)编码一种蛋白,该蛋白类似于参与促有丝分裂信号传导、减数分裂重组和细胞周期控制的多种酵母和哺乳动物磷脂酰肌醇-3'-激酶。暴露于紫外线的 AT 成纤维细胞中的缺陷性 DNA 修复已获得证明。ATM 的发现将使得确认具有癌症风险(如乳腺癌)的杂合子患者成为可能,以利于早期诊断。

### 线粒体共济失调

脊髓小脑综合征中存在线粒体 DNA(mtDNA)突变。目前已知 30 个致病性 mtDNA 点突变和 60 个不同类型的 mtDNA 缺失,其中多种突变涉及共

济失调(参见第 48 章)。

## 治疗 共济失调性疾病

共济失调患者最重要的管理目标是确认可以治疗的疾病个体。需迅速地确认病变性质并给予适当治疗。通常可利用副肿瘤性疾病所产生的临床表现、特异性自身抗体检测以揭示原发性癌症,并对其确认;这些疾病通常为难治性疾病,但是,一些患者在肿瘤切除或免疫治疗后病情获得改善(参见第 44 章)。伴抗谷蛋白抗体和谷蛋白敏感性肠病的共济失调,可利用不含谷蛋白的日常饮食予以改善。吸收不良导致维生素 E 缺乏可能会导致共济失调,需考虑维生素 E 缺乏症形式的 Friedreich 共济失调,并测量血清维生素 E 水平。维生素 E 治疗适用于这些罕见患者,应测量其血清中的维生素 B<sub>1</sub> 和维生素 B<sub>12</sub> 水平,水平不足的患者需补充维生素。甲状腺功能减退患者容易治疗。应对进行性共济失调伴有脊髓痲特征的患者脑脊液中的梅毒感染进行检测。同样,应测量莱姆病和军团菌抗体效价,应在抗体阳性患者中启动适当抗生素治疗。氨基酸代谢缺陷疾病、脑白质营养不良、尿素循环异常和线粒体脑肌病均可诱发共济失调,对于这些疾病,可给予一些饮食治疗或代谢性治疗。众所周知苯妥英和酒精对小脑的有损害作用,任何病因的共济失调患者均应避免这些因素。

任何常染色体显性遗传共济失调(SCA1 至 SCA28)尚无有效治疗。初步证据表明,一种自由基清除剂艾地苯醌可改善典型 Friedreich 共济失调患者的心肌肥大;然而,目前并无证据表明它可改善神经系统功能。在不同遗传性共济失调混合人群中开展了一项小型初步研究,该研究提出谷氨酸盐拮抗剂利鲁唑可使患者在一定程度上获益。铁螯合剂和抗氧化剂在 Friedreich 患者中具有潜在危害,因为它们可能会加大心肌损伤。乙酰唑胺可缩短阵发性共济失调症状的持续时间。目前,高风险人群的基因型确认及适当的家族和遗传咨询,可减少后代中上述小脑综合征的发生率。

(张国华 译 王玉凯 校)

## 第 32 章

### Chapter 32

# 肌萎缩侧索硬化及其他运动神经元病

Robert H. Brown, Jr.

## 肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化(ALS)是最常见的进展性运动神经元病,是神经退行性疾病中典型病种,可以说是最具破坏性的神经退行性疾病。

### 病理

运动神经元病的病理特点是下运动神经元的死亡(包括脊髓前角细胞及支配延髓肌肉的脑干部位相似细胞),以及上运动神经元或皮质脊髓运动神经元(起源于运动皮质的第5层,通过锥体束下行与低级神经元直接或通过中间神经元间接连接)。虽然在ALS发病初期,可能只是选择性损伤上或下运动神经元,但是最终都会引起两种运动神经元的进行性丢失。事实上,在上下运动神经元均受累之前,ALS的诊断是有争议的。

其他运动神经元疾病涉及的都是运动神经元的特定亚型(表32-1,表32-2)。在延髓麻痹及脊肌萎缩(SMA,也称为进行性肌萎缩)患者中脑干及脊髓的下运动神经元受累最严重。相反,假性延髓、原发性脊髓侧索硬化、遗传性痉挛性截瘫只影响支配脑干和脊髓的上级运动神经元。

在每种运动神经元病中,所有受累的运动神经元均会皱缩,常同时伴随年龄增长而出现在细胞内的脂褐素的沉积。在ALS中,运动神经元的细胞骨架在疾病早期就已经受累,局部病灶的扩大往往发生在轴突的近端。超微结构显示这些“球状体细胞”由聚集的神经纤维及其他蛋白质组成。同样能看到星形和小胶质细胞的扩增,这在中枢神经系统的神经退行性疾病中都可以看到。

脑干和脊髓外周运动神经元的死亡可以导致相对应的肌纤维去神经化和萎缩。免疫组化和电生理

证据表明在疾病早期,肌肉的去神经化可通过远端运动神经末梢芽生来恢复神经支配,虽然与其他有运动神经元受损的疾病相比,通过芽生方式恢复神经功能的范围在ALS中要小得多(如脊髓灰质炎、周围神经病)。随着去神经的进展,肌肉的萎缩可以通过肌肉组织活检及临床查体得到证实。这就是“肌萎缩”这个词的由来。皮质运动神经元的丢失使通过内囊和脑干到达脊髓外侧和前角白质的皮质脊髓束变细(图32-1)。外侧纤维的丢失及原纤维神经胶质增生,使侧索纤维硬度变的尤其高(即侧索硬化)。ALS一个特别显著的特征是选择性的神经细

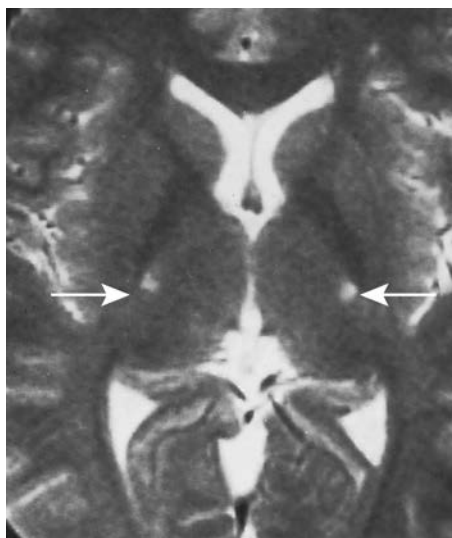


图 32-1 肌萎缩侧索硬化

轴位 T<sub>2</sub> 加权侧脑室磁共振成像(磁共振)扫描大脑皮质脊髓束的异常高信号(箭头)。此磁共振功能成像代表脑脊液增加在髓鞘束发生华勒变性,然后导致皮质运动神经元丢失。这是ALS的普遍特征,但在与艾滋病有关的脑病,梗死,或其他疾病过程中也可产生皮质神经元对称丢失

胞死亡。通过光学显微镜,可以观察到全部的感觉器官,运动控制及协调的调节系统,认知功能所需的脑部结构均未受累。然而,免疫组化显示非运动系统神经元存在泛素化表现,而这种泛素化是神经退

行性病变的标志。而且,对疾病的糖代谢研究也发现运动系统之外也有神经元的损伤。运动系统中神经元是选择性受累的。动眼神经及支配直肠和膀胱括约肌的骶髓副交感神经(奥奴弗罗维奇核)未受累。

表 32-1 运动神经元病病因

诊断分类	检查
结构损害 旁矢状面及枕骨大孔肿瘤 颈椎关节强直 夏科畸形瘘管 脊髓动静脉畸形	脑 MRI 检查(包括枕骨大孔及颈髓)
感染 细菌——破伤风,莱姆菌螺旋体 病毒——脊髓灰质炎,带状疱疹 反转录病毒——脊髓病	CSF 检查、培养;Lyme 滴度检查;抗病毒抗体;HTLV-1(人类 T 细胞亲淋巴病毒)滴度
中毒、物理因素 毒物——铅、铝、其他 药物——土的宁、苯妥英钠 电休克,X-辐射	24 小时尿重金属检查;血浆欠水平
免疫机制 浆细胞病 自身免疫性多发性神经病 有传导阻滞的运动神经病 副肿瘤 癌旁组织	全血计数;沉降率;总蛋白;抗-GM1 抗体;抗-Hu 抗体;MRI 扫描,骨穿
代谢性 低血糖 甲状旁腺功能亢进 甲状腺功能亢进 叶酸、维生素 B <sub>12</sub> 、维生素 E 吸收不良 铜、锌缺乏 吸收不良 线粒体功能异常	空腹血糖 常规生化包括 Ca、PTH 甲状腺功能监测 叶酸、维生素 B <sub>12</sub> 、维生素 E 血浆铜、锌 24 小时粪便脂肪、胡萝卜素、凝血酶原时间 空腹乳酸盐、丙酮酸盐、氨检测,考虑 mtRNA
高甘氨酸尿	尿及血浆氨基酸、CSF 氨基酸
遗传性疾病 超氧化物歧化酶 TDP43 FUS/TLS 雄激素受体缺陷(肯尼迪病) 己糖胺酶缺陷 婴儿 α-糖苷酶缺陷(Pompe's)	白细胞 DNA 突变分析

CSF. 脑脊液;FUS/TLS. 融合肉瘤/易位脂肪肉瘤;HTLV-1. 人类 T 细胞亲淋巴病毒;PTH. 甲状旁腺

表 32-2 散发性运动神经元病

慢性	本质
上及下运动神经元	ALS
显著上运动神经元	原发性侧索硬化
显著下运动神经元	有传导阻滞的多灶性运动神经病
	有肿瘤或病变蛋白血症的运动神经病
	运动异常为主的周围神经病
其他	
和其他神经系统变性病相关	
继发性运动神经元病(表 32-1)	
急性	
脊髓灰质炎	
带状疱疹	
柯萨奇病毒	

## 临床表现

ALS 的临床表现是多种多样的,取决于受累的神元主要是脑干和脊髓中的皮质脊髓神经元还是下位运动神经元。如果是下运动神经元早期出现损伤及去神经化,则典型表现是隐匿起病,逐渐进展的非对称性肌无力,通常一侧肢体远端无力感最早出现。详尽的病史询问可发现患者最近出现了痛性痉挛,尤其是在早上发生(如早上起床时)。去神经引起的无力感与逐渐进展的肌萎缩有关,尤其在疾病早期,会出现运动单位自发颤搐及束颤。ALS 患者手部伸肌无力比屈肌无力更常见。当去神经化最初受累的是延髓肌肉而不是肢体肌肉时,发病初期的主要表现则是咀嚼、吞咽,脸部运动和舌肌运动困难。早期呼吸肌的受累可以导致在疾病还未广泛发展时患者就死亡。皮质脊髓束明显受累时,可导致肌牵张反射(腱反射)亢进,而且通常会出现受累肢体肌张力增高。反射活跃的患者主诉肌肉僵硬的比率远大于肌肉无力。支配脑干的皮质延髓束的退行性变造成构音困难及夸张的情绪运动表达。后者常表现为强哭强笑(假性球麻痹的原因)。

事实上,任何肌肉群都可能是疾病的首发表现,但是随着时间的推移,越来越多的肌肉受累,最终导致疾病在各个区域的对称分布。ALS 的特征即不论最初受累的是上运动神经元还是下运动神经元,最终两种运动神经元均会受累,即使在疾病的晚期,感觉、胃肠、泌尿系统,以及认知功能都仍保留。即使是严重的脑干部位病变,在疾病晚期,眼球运动仍

可保留。痴呆不是散发型 ALS 的表现。但在一些家族型 ALS 患者中,ALS 常合并额颞叶痴呆,表现为早期出现行为异常,提示额叶存在受损。

世界神经内科联邦委员会制定了 ALS 的诊断标准。诊断的必备的条件是上下运动神经元的同时受累并且出现进展性肌无力,并且排除其他可能诊断。同时出现以下 3~4 个神经元受累时 ALS 的诊断基本可明确:包括延髓、颈部、胸部、腰骶运动神经元。当其中两个受累时,诊断是“很可能的”ALS。只有一个受累时则诊断“可能”ALS。唯一例外的是只有一个区域出现上、下运动神经元同时受累,同时被证实有编码超氧化物歧化酶基因(SOD1 基因;详见下文)突变。

## 流行病学

ALS 是一种无情进展的疾病,最终因呼吸麻痹而死亡,中位生存期是 3~5 年。极少有报道 ALS 病情平稳甚至好转。大多数国家 ALS 的发病率是(1~3)/10 万,患病率大概是(3~5)/10 万。有些地方发病率较高,如西太平洋(如在关岛和巴布亚新几内亚的一些地区)。美国和欧洲男性发病率比女性高。流行病学研究发现 ALS 发病的危险因素包括接触农药和杀虫剂、吸烟,有一例报道称军队服役也是其中一个危险因素。虽然 ALS 大多数是散发病例,但有 5%~10% 的病例是常染色体显性遗传的。

## 家族性 ALS

一些选择性运动神经元病是遗传性的(表 32-

3)。家族型 ALS 涉及皮质脊髓束及下运动神经元。除了是常染色体显性遗传,其在临床表现上与散发型 ALS 很难区分。基因学研究证实了编码超氧化物歧化酶的 SOD1 基因突变, RNA 结合蛋白 TDP43 (TAR DNA 结合蛋白编码基因), FUS/TLS (融合蛋白/RNA 结合蛋白质), 是家族型 ALS 最常见的 3 个基因突变型。其中 SOD1 基因突变占家族型 ALS 发生的 20%, TDP43 和 FUS/TLS 各占家族性 ALS 发生的 5%。

其他罕见的基因突变也出现在 ALS 样的疾病中。一些家族性显性遗传运动神经元病 ALS 表型, 是由表达囊泡结合蛋白的基因突变引起。该类型其

下运动神经元显著受累, 早期出现咽喉部运动不良、声音嘶哑, 这些是由于表达细胞动力蛋白的基因突变引起。突触融合蛋白突变, 即一种 DNAB 解旋酶基因突变可引起成人早发病, 其引起 ALS 突变型进展非常缓慢。而肯尼迪综合征是一种 X 染色体连锁的成人发病的疾病, 可与 ALS 临床表现相似(下文述及)。

基因分析同样关注儿童期发病的运动神经元病。如 10 岁以内发病的缓慢进展主要累及上运动神经元的疾病是由编码新型信号分子(与鸟嘌呤交换因子性质相似的一种分子, 叫作 alsin) 基因突变引起。

表 32-3 遗传性运动神经元病

疾病	位点	基因	遗传特性	发病	基因功能	特异症状
I. 上及下运动神经元(家族性 ALS)						
ALS1	21q	超氧化物歧化酶	AD	成人	蛋白抗氧化	
ALS2	2q	Alsin	AR	青少年	GEF 信号系统	严重的皮质延髓及皮质脊髓症状
ALS4	9q	Senataxin	AD	晚发型青少年	DNA 解螺旋酶	晚发型儿童发病
ALS6	16p	FUS/TLS	AD	成人	DNA、RNA 结合	
ALS8	20q	囊泡相关蛋白 B	AD	成人	囊泡运输	
ALS9	14q	血管生成因子	AD	成人	核糖核酸酶, 血管生成	
ALS10	1q	TARDBP	AD	成人	DNA、RNA 结合	
ALS	2p	动力蛋白激活蛋白	AD	成人	轴突转运	有些病例声带喘鸣
ALS	17q	二乙基对硝基苯磷酸酯酶 1-3	AD	成人	毒物解毒	
ALS	mtDNA	细胞色素 C 氧化酶		成人	ATP 生成	
ALS	mtDNA	异亮氨酸 tRNA		成人	ATP 生成	
II. 下运动神经元						
脊肌萎缩	5q	运动神经元存活	AR	婴儿期	RNA 代谢	
GM2-神经节苷脂剂量						
1. Sandhoff disease	5q	己糖胺酶 B	AR	儿童	神经节苷脂再循环	
2. AB 变异体	5q	GM2-激活蛋白	AR	儿童	神经节苷脂再循环	

续表

疾病	位点	基因	遗传特性	发病	基因功能	特异症状
3. 成人 Tay-Sachs 病	15q	己糖胺酶 A	AR	儿童	神经节苷脂再循环	
X-连锁延髓肌萎缩	Xq	雄激素受体	XR	成人	核信号系统	
Ⅲ. 上运动神经元(选择性 FSPs)						
SPG3A	14q	Atlastin	AD	儿童	鸟苷三磷酸酶囊泡再循环	一些周围神经病
SPG4	2p	Spastin	AD	儿童早期	三磷酸腺苷酶家族微管相关	精神迟滞运动神经病
SPG6	15q	NIPA1	AD	成人早期	膜转运体或受体	Prader-Willi 综合征及 Angelman 综合征中缺失
SPG8	8q	Strumpellin	AD	成人早期	泛素,膜收缩样蛋白	
SPG10	12q	驱动蛋白重链 KIF5A	AD	20~30 岁	运动相关蛋白	周围神经病,精神发育迟滞
SPG13	2q	热休克蛋白 60	AD	成人早期	伴侣蛋白	
SPG17	11q	银(BSCL2)	AD	可变	内质网膜蛋白	手足肌萎缩
SPG31	2p	REEP1	AD	早期	线粒体蛋白	罕见,肌萎缩
SPG33	10q	ZFYVE27	AD	成人	和巴氯芬相互作用	马蹄样足
SPG42	3q	乙酰辅酶 A 转运体	AD	可变	溶质携带	
SPG5	8q	细胞色素 P450	AR	可变	内源性物质降解	感觉缺失
SPG7	16q	Paraplegin	AR	可变	线粒体蛋白	罕见,视神经萎缩,共济失调,神经病变
SPG11	15q	Spatacsin	AR	儿童	细胞溶质? 膜相关	一些感觉缺失,胼胝体变薄
SPG15	14q	Spastizin	AR	儿童	锌指蛋白	一些肌萎缩,一些 CNS 特点包括胼胝体变薄
SPG20	13q	Spartin	AR	儿童	内涵体转运蛋白	小脑锥体外系症状,身高矮,MR
SPG21	15q	Maspardin	AR	儿童	内涵体转运蛋白	小脑锥体外系症状,身高矮,MR
SPG35	16q	脂肪酸 2 水解酶	AR	儿童	膜蛋白	多种 CNS 特征
SPG39	19p	神经病变靶标酯酶	AR	儿童早期	酯酶	
SPG44	1q	连接蛋白 47	AR	儿童	缝隙连接蛋白	可能有轻微 CNS 特征

续表

疾病	位点	基因	遗传特性	发病	基因功能	特异症状
SPG2	Xq	蛋白酯酶	XR	儿童早期	髓磷脂蛋白	有时有多种 CNS 特征
SPG1	Xq	L1-CAM	XR	婴儿期	细胞黏附分子	可能有肾上腺素缺乏, CNS 炎症
	Xq	肾上腺素萎缩	XR	成人早期	ATP 结合转运蛋白	
IV. ALS 叠加综合征						
肌萎缩伴行为异常	17q	Tau 蛋白				
帕金森综合征						

ALS. 肌萎缩侧索硬化症; BSCL2. 先天性脂肪代谢障碍 2; AD. 常染色体显性遗传; AR. 常染色体隐性遗传; CNS. 中枢神经系统; FSP. 家族性痉挛性截瘫; FUS/TLS. 融合肉瘤/易位脂肪肉瘤; TDP43. TAR DNA 结合蛋白 43 kD; XR. X-连锁隐性遗传

## 鉴别诊断

由于 ALS 目前尚不可治愈, 所以那些引起运动神经元功能异常的可控因素急需被清除(表 32-1)。尤其是在一些不典型的病例中: 由于①局限在上或下运动神经元; ②除了运动神经元还累及其他神经元; ③电生理显示有运动传导阻滞证据。颈髓压迫或因颈部、枕骨大孔部髓样癌, 或者骨赘长入椎管的颈椎病, 同样可引起上肢无力感、肌肉消瘦、肌束震颤、下肢痉挛, 与 ALS 的临床表现极其相似。尽管一些枕骨大孔处病变可能压迫第 12 对脊神经, 从而引起舌肌的瘫痪, 但是脑神经不受累、无疼痛或感觉变化、消化和泌尿系统功能正常、X 线片显示脊柱正常、脑脊液正常都有助于与 ALS 鉴别诊断。如有诊断上的疑惑, MRI 扫描及脊髓造影可有助于显示颈髓结构。

另一种很重要的鉴别 ALS 的方法是多聚焦光子显微镜检查(MMCB), 下文述及。与 ALS 相似的一种弥散的、轴突性下运动神经病进展时一般会出现造血干细胞异常的疾病如淋巴瘤, 多发性骨髓瘤。此时, 骨髓组织活检有助于鉴别血清中 M 蛋白的存在。虽然神经莱姆病近端肢体疼痛明显、脑脊液细胞数增多, 但是其可引起轴突、下运动神经元病变。

其他一些与 ALS 相似但可治愈的神经系统疾病是慢性铅中毒及甲状腺功能亢进。这些疾病可通过询问患者社会史及职业史或特殊临床特征来确定。当患者有阳性家族史时, 必须排除是否存在疾病相关的编码基因 SOD1、TDP43、FUS/TLS, 以及

己糖苷酶 A 和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的缺乏的突变。可通过实验室检查来识别这些突变。良性震颤也是需要被考虑的一种疾病, 因为检查时可发现其有类似运动神经元变性导致的束颤。电生理检查显示如果没有无力、萎缩、失神经改变可以排除 ALS 或其他严重的神经系统疾病。已痊愈的脊髓灰质炎患者可能会出现迟发性运动神经元恶化, 临床上表现为进行性肌无力, 肌萎缩及肌束震颤。具体原因尚不清楚, 但是反映了脊髓灰质炎病毒引起的非致死性运动神经元损伤在前。

ALS 发生的同时伴随一些更广泛的神经系统退行性病变极其罕见。因此除非是典型的患者, 我们很少能在 ALS 患者中观察到帕金森样运动障碍或痴呆的表现。目前尚不清楚这是否反映了这两种疾病不可能同时发生, 或者说一种主要的病理缺陷不能引起两种形式的神经系统退行性改变。多系统萎缩可以是遗传性的能说明一种主要的病理缺陷不能引起两种形式的神经系统退行性改变。如突出的肌萎缩曾被描述为有怪异的行为, 类似帕金森样运动的患者中出现的显性遗传性病, 许多这种疾病归因为脑中基因突变导致的 TAU 蛋白表达的改变(参见第 29 章)。在另一些病例中, ALS 发生的同时可出现显著的额颞叶痴呆。这种疾病往往是显性遗传的, 尽管确切的基因缺陷还不详, 但在一些家系中, 可发现 9 号染色体短臂位点的改变。在一些慢性外伤性脑损伤的患者中发现有 ALS 样的表现, 这与运动神经元中 TDP43 沉积及神经纤维缠结有关。

## 发病机制

散发 ALS 的确切病因还不详,在大鼠和小鼠的实验中可以推测运动神经元活性损伤的机制可能与 ALS 相关的 SOD1 基因突变引起运动神经元病相关。证据确凿的是兴奋性神经毒素如谷氨酸参与 ALS 中运动神经元的死亡。这可能是由于星形胶质细胞谷氨酸转运体 EAAT2 突触摄取减少引起。令人震惊的是,细胞防御毒性的机制之一即通过 SOD1 酶,能解毒超氧化物阴离子的自由基。尽管人们知道这种机制绝不仅仅是清除超氧阴离子,但是 SOD1 基因突变为什么对运动神经元有毒性尚无精确的证据。突变的蛋白结构上非常不稳定,容易发生异常催化反应。反之,这些特性导致 SOD1 蛋白的聚集,损伤轴突运输,减少 ATP 产生及损伤其他线粒体功能,导致 ALS 脊髓中神经炎症的级联扩大反应激活,最终通过或者只是部分依赖细胞凋亡从而导致细胞死亡。

最近发现 TDP43 和 FUS/TLS 基因突变同样可引发 ALS。这些多功能的蛋白质结合 DNA 和 RNA,在细胞核和细胞质中穿梭,起到控制细胞增殖,DNA 修复、转录、基因翻译等多个功能,其不仅在细胞质还在树突脊神经突中响应生物电活动。尽管 FUS/TLS 基因突变可能表现为细胞核中 FUS/TLS 功能丧失,或者突变蛋白具有胞质毒性作用,但是其基因突变引起细胞死亡的具体机制尚不清楚。

最近多项研究显示非神经元细胞对 ALS 的发生发展中具有重要作用,至少在 ALS 转基因模型小鼠中可以观察到这一作用。神经退行性疾病另一个重要的研究发现是家族型遗传病中基因缺陷引起的异常蛋白质在散发型疾病中也可以观察到。例如编码  $\beta$  淀粉样蛋白和  $\alpha$ -synuclein 的基因突变可引起家族性 AD 和 PD,而在散发型 PD 和 AD 中也可以发现转译后非遗传性的上述异常蛋白。同样类似的,近来有报道认为 SOD1 的非遗传性转录后修饰可能是散发 ALS 的病因。

## 治疗 ALS

目前没有治疗方法能够阻止 ALS 的病理进展。利鲁唑(每日 100mg)被批准用于治疗 ALS 中,它能在一定程度上延长生存时间。在一项试验中,利鲁唑的生存率为 18 个月,与安慰剂的 15 个月相似。利鲁唑可能通过减少谷氨酸的释放减少兴奋性毒

性,但此作用机制是不确定的。利鲁唑一般耐受性良好;偶尔会出现恶心、头晕、体重减轻、肝酶升高。许多 SOD1 突变型 ALS 小鼠的病理生理研究也提示了多样的标靶治疗,因此,有多种针对 ALS 的治疗方法正在进行临床试验。这些研究包括了头孢曲松,它能够通过增加星形胶质细胞谷氨酸转运,从而抗兴奋毒性,还有具有神经保护作用的普拉克索和他莫昔芬。其他一些方法如反义寡核苷酸(ASO),它能借由减少突变 SOD1 蛋白的表达延长转基因的 ALS 小鼠和大鼠生存时间,且目前在进行 SOD1-介导的 ALS 临床试验研究中。

在 ALS 缺乏基本治疗方法的情况下,各种康复手段能够很好地帮助 ALS 患者。足下垂夹板通过减少髋关节过度的弯曲及防止无力腿的足绊倒来协助行走;手指牵引夹板可增强抓握能力。呼吸支持可作为生命维持。对于长期气管切开通气的患者,经口或鼻正压通气可临时(几周)缓解高碳酸血症和低氧血症。一些人工咳嗽的呼吸装置(咳痰机)的对患者也是极为有利的,咳痰机装置能有效清理气道,并防止吸入性肺炎。当延髓病变妨碍了正常的咀嚼和吞咽功能时,胃造瘘术通常有助于恢复患者正常的营养和水分。幸运的是,当延髓严重麻痹时,越来越多的语音合成器现在可增强语音,有助于口头交流并可利于电话的使用。

与 ALS 不同的是,许多与 ALS 相似的疾病是可治愈的(表 32-1 和表 32-3),因此,需要仔细探究运动神经元病的继发性病因。

## 其他运动神经元病

### 选择性下运动神经元病

在这些运动神经元病中,只有周围运动神经元的受累而无皮质脊髓运动系统受累(表 32-1 至表 32-3)。

#### X 连锁脊髓延髓肌肉萎缩症 [(Kennedy's disease)肯尼迪病]

一种 X 连锁的下运动神经元疾病,通常在中年男性中发病,以四肢及延髓的进行性肌无力、肌萎缩为主要表现,可伴有乳房女性化和生殖功能减退等雄激素不敏感的表现。除乳房女性化外,两种细微的差别可用于与 ALS 相鉴别,包括锥体束征的缺失(肌肉痉挛)及部分患者存在轻微感觉神经病变。分子缺陷是在 X 染色体上雄激素受体基因的外显子 1



号中-CAG-三核苷重复扩增。可经 DNA 检测出来,且 CAG 重复数似乎与发病年龄呈负相关。

### 氨基己糖苷酶缺乏症

一些报告描述为一种成人发病,主要是因  $\beta$ -氨基己糖苷酶(HexA)缺乏引起的下运动神经病变。此病易与 ALS 鉴别,因为其病情进展非常缓慢;且构音障碍和影像学上小脑萎缩的表现非常明显。通常不存在肌肉痉挛,在罕见情况下也可能出现肌肉痉挛。

### 脊肌萎缩

脊肌萎缩是选择性家族性早发性下运动神经元病。尽管一些表型多变(多为发病年龄),但多数家族性 SMA 都存在第 5 条染色体上编码 SMN 蛋白基因的缺陷(SMN,运动神经元存活基因)。SMN 蛋白在 RNA 复合物的构成及核膜的转运起着重要的作用。这些疾病的神经病理学特点是运动神经元广泛、大量的损失;肌肉组织活检显示失神经萎缩的证据。SMA 有许多临床的分型。婴儿型 SMA(SMA I, Werdnig-Hoffmann disease)是发病最早且大多迅速致命。在一些病例中,甚至在出生前就已经出现了,表现在妊娠后期胎动减少。虽然及早警惕,但患儿仍有全身迟缓、肌张力降低及肌腱反射消失的表现,通常在出生后 1 年内死亡。慢性儿童型 SMA [Chronic childhood SMA (SMA II)],在儿童后期发病,进展缓慢。少年型 SMA(SMA III, Kugelberg-Welander disease)在儿童后期发病且进展缓慢,病情变化不大。不同于多数失神经支配疾病,SMA 的肌无力以近端最重,肌无力的表现可提示原发性肌病如肢带型营养不良症。电生理检查及肌肉组织活检可将 SMA III 与其他肌病相鉴别。目前 SMA 尚无有效治疗方法,尽管最近有试验数据显示,在出生后即给予静脉注射腺相关病毒(如 AAV9),有可能将缺失的 SMN 基因运送至运动神经元。

### 多灶性运动神经病

此病是下运动神经元的功能因局灶性的传导阻滞引起慢性、区域性的损害。许多病例中单-和多克隆血清抗神经节苷脂 GM1 抗体滴度升高;推测由于抗体使运动神经元发生选择性局灶性节旁脱髓鞘。MMCB 通常无典型皮质脊髓束的体征。有别于 ALS,MMCB 对静脉注射免疫球蛋白或化疗效果反应显著;因此当诊断考虑 ALS 时,必须排除 MMCB。

### 其他形式的下运动神经元病

曾有报道,在一些个别的家族中,有出现类似 SMA 样症状的选择性下运动神经元病。均是罕见的 X-连锁和常染色体显性遗传性的 SMA。有种青

少年发病的变异型 ALS,称 Fazio-Londe syndrome,主要累及受脑干支配的肌肉。下运动神经元功能障碍也可见于变性疾病中,如马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease, MJD)和橄榄脑桥小脑相关变性(参见第 31 章)。

## 选择性上运动神经元病

### 原发性侧索硬化

这种极为罕见的疾病偶发于中年或更晚。PLS 的临床特点是四肢进行性痉挛性无力,可在痉挛性构音障碍及吞咽困难之前或之后出现,提示皮质脊髓束和皮质延髓束均受累。无肌束震颤、肌萎缩及感觉变化;肌电图和肌肉活检均无失神经支配的表现。在神经病理检查中可见中央前回的大锥体细胞选择性缺失,以及皮质脊髓束和皮质延髓束的变性。周围运动神经元和其他神经系统不受累。PLS 的进程不一,有长期生存的记录,病程可像 ALS 一样具有侵袭性,从发病到死亡约 3 年。在 PLS 早期,易与多发性硬化症或其他脱髓鞘疾病如肾上腺脑白质营养不良(参见第 39 章)混淆。脊髓病提示 PLS 多见于人类嗜 T 细胞病毒(HTLV-I)感染后(参见第 35 章)。临床病程及实验室检查可鉴别这些疾病的可能。

### 家族性痉挛性截瘫

单纯型 FSP 通常是常染色体显性遗传,成年发病的病例大多为显性遗传。症状通常在第 30 年或第 40 年出现,表现为下肢远端开始的进行性痉挛性无力;然而,也有发病很早的变异类型,诊断时需于脑瘫等相鉴别。典型的 FSP 有较长的生存期,可能是由于呼吸功能未受累。在疾病的晚期可有尿急、尿失禁及排便失禁;性功能往往不受影响。

单纯型 FSP 的痉挛性下肢无力常伴有脊髓后角(振动觉和位置觉)异常与肠道和膀胱功能紊乱。一些家庭成员可能有痉挛但无临床症状。

相较之下,当隐性遗传时,PSF 可能出现复杂型,影响皮质脊髓束及后索的功能,并伴有其他神经系统的受累,包括肌萎缩、智力低下、视神经萎缩和感觉神经病。

FSP 有皮质脊髓束的变性,病理学显示在脑干处几乎正常但在脊髓处越靠近尾部萎缩的越明显,病理图片则显示在中枢神经系统中神经纤维轴突背部或远端的萎缩。

显性及隐性遗传的 FSP,存在许多基因位点缺陷(表 32-3)。超过 20 种 FSP 基因已经被识别。显性遗传的 FSP 中最常见的基因是 spastin 基因,它负

责编码微管相关蛋白。最常见的儿童期发病的显性遗传类型是 atlastin 基因位点上的突变型。在不同发病年龄的显性遗传 FSP 中,已经发现具有微管运动功能的驱动蛋白重链有缺陷。

婴幼儿起病类型的 FSP 属于 X 连锁隐性遗传,是由于髓鞘蛋白脂质蛋白的基因突变。这是一个惊人的等位基因变异的例子,这个基因上大多数的突

变是不会导致 FSP,而是造成佩梅病,这是种中枢神经系统髓鞘广泛受累的疾病。另一个隐性变异型是因为截瘫蛋白基因(Paraplegin 基因)缺陷引起的。Paraplegin 与金属蛋白酶同源,在酵母中的线粒体功能起着重要的作用。

(毛成洁 熊康平 译 刘春风 校)

## 第 33 章

### Chapter 33

# 自主神经系统功能障碍

Phillip A. Low, John W. Engstrom

自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 支配整个神经轴并贯穿所有的器官系统, 具有支配和调节血压 (blood pressure, BP)、心率、睡眠、膀胱和肠道的功能。自主神经系统相对独立, 当其功能受损时, ANS 的作用才得以充分体现, 表现出自主神经功能紊乱。下丘脑功能障碍引起的稳态失调将在第 38 章讨论。

### 自主神经系统解剖结构

中枢神经元接受不同的传入信号而调节自主神经系统活性。传入信息经中枢整合后, 自主神经传出信号进行调整、使主要器官系统的功能适应整体的需要。大脑皮质与脑干自主神经中枢的连接使自主神经传出与更高级的精神活动相协调。

第 3、7、9、10 对脑神经及第 2 和第 3 骶神经的副交感神经的节前神经元起自中枢神经系统 (central nervous system, CNS), 而交感神经的节前神经元起自第 1 胸椎和第 2 腰椎节段之间的脊髓 (图 33-1)。这些神经纤维都为薄髓鞘有髓神经纤维。位于中枢神经系统以外的神经节内的节后神经元发出无髓自主神经支配整个机体的器官和组织。交感神经和副交感神经兴奋的反应通常是相互拮抗的 (表 33-1), 反映了中枢神经系统的高度协调的相互作用; 相对于单一神经系统的调制, 副交感神经系统和交感神经系统活动的相互协调更精确地调控了自主神经系统。

乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh) 是交感和副交感神经节前神经元的神经递质, 也是副交感神经节后神经元的神经递质。节前递质的受体为烟碱型, 节后递质的受体是毒蕈碱型。去甲肾上腺素 (Norepinephrine, NE) 是交感神经节后神经元的神经递质, 也是除胆碱能神经元外支配汗腺的神经递质。

表 33-1 正常情况下自主神经系统兴奋的影响

影响	交感神经系统	副交感神经系统
心率	增加	降低
血压	升高	降低
膀胱	括约肌紧张	排泄 (括约肌舒张)
肠蠕动	减少	增加
肺	支气管扩张	支气管收缩
汗腺	发汗	— (不支配汗腺)
瞳孔	扩张	缩小
肾上腺	释放儿茶酚胺类激素	—
性功能	射精, 性高潮	勃起
泪腺	—	泌泪
腮腺	—	分泌涎液

### 临床评价

#### 分类

中枢神经系统和外周神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 病变可能引起 ANS 的障碍 (表 33-2)。其症状可能是由于控制自主神经效应器的反射弧中传入神经、神经中枢, 或传出神经的中断引起的。如病变的颅后窝肿瘤造成的髓质损伤可造成血压对体位变化的反应障碍, 导致直立性低血压 (orthostatic hypotension, OH)。这种症状也可以由于脊髓或外周血管运动神经纤维病变引起 (如糖尿病性自主神经病变)。传出神经损伤导致最持续、严重的直立性低血压。临床上, 自主神经功能异常通常是导致反射弧中断的原因, 需结合自主神经测试和神经影像学研究。是否有中枢神经系统症状、相关感觉性或运动性多神经病变, 其他疾病、临床用药及家族史往往都是重要的考虑因素。有些综合征还不能轻易归入任何分类方案。

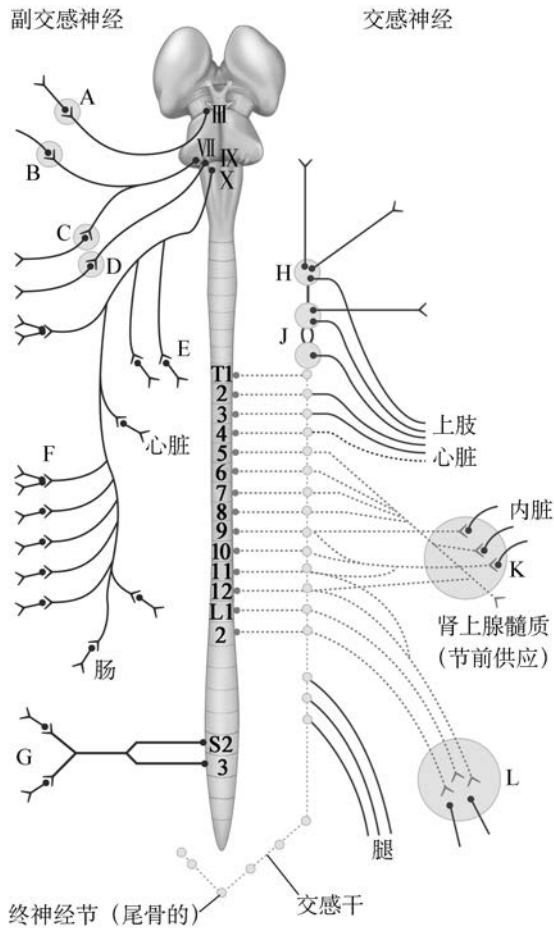


图 33-1 自主神经系统

副交感神经系统:第Ⅲ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经和第2、3骶神经。A. 睫状神经节;B. 翼腭神经节;C. 下颌下神经节;D. 耳神经节;E. 心脏壁层的迷走神经节细胞;F. 肠壁的迷走神经节细胞;G. 盆神经节

交感神经系统:从T<sub>1</sub>~L<sub>2</sub>的节前纤维(虚线表示)和节后纤维(实线表示)

H. 颈上神经节;J. 颈中神经节和颈下神经节,包括了T<sub>1</sub>神经节;K. 腹腔和其他腹部神经节;L. 下腹部的交感神经节

### 自主神经功能障碍的症状

自主神经通路的功能丧失、过度兴奋、调节异常均可能造成不同的临床表现。患者出现不明原因的晕厥、直立性低血压、睡眠障碍、出汗异常(多汗或少汗)、便秘、上消化道症状(恶心、腹胀、进食旧食物而呕吐)、性能力减弱或膀胱疾病(尿频率、犹豫,或尿失禁),都应考虑自主神经功能的紊乱。症状可能表现为全身性或是局限性的,包括自主神经支配的全身性的功能障碍(血压、心率、睡眠、发热、出汗)和个

别器官系统受累(瞳孔、肠、膀胱、性功能)。自主症状概况是一个自我报告的调查问卷,可用于正式评估。年龄的差异可引起不同的症状,如直立性的低血压在年轻患者中多表现为头晕,而在老年人较常见的表现是认知障碍。直立位不耐受的具体症状有多样性(表 33-3)。由于自主神经系统对内稳态的动态性调节,自主神经障碍引起的症状可突然发作。如直立性低血压也许只在清晨、餐后、运动中或环境温度升高时发生,其取决于受自主神经功能障碍影响的局部血管床。

早期自主神经症状可能被忽视。如性功能减退,虽然不是自主神经障碍的典型症状,但其往往预示着男性自主神经功能衰竭,可能先于其他症状数年出现。晨间阴茎自然勃起的频率下降通常发生在夜间阴茎勃起障碍和阳痿发展的数月之前。膀胱功能障碍可能会出现在男性和女性患者的病程早期,特别是那些中枢神经系统受累的患者。足寒可能提示外周血管过度收缩。脑和腰椎水平以上的脊髓病变首先表现为尿频、膀胱容积减小,最终表现为尿失禁(上运动神经元痉挛性膀胱)。与之相比,周围神经系统自主神经纤维的病变导致膀胱容量变大、尿频、溢出性尿失禁(下运动神经元弛缓性膀胱)。膀胱容积测量是临床区分上、下运动神经元性膀胱功能障碍早期阶段的有效方法。胃肠道自主神经功能紊乱的典型症状为严重的便秘。偶尔,可能由于胃肠道内容物的快速转运、不协调的小肠运动或小肠淤阻引起细菌过度增殖,发生渗透压改变,进而导致腹泻(如糖尿病)。腺体分泌功能受损可能引起以流涎为病因的进食困难和泪液分泌减少引起的眼刺激症状。由于汗液对于散热有重要的作用,有时可能由于无汗症引起体温的升高和血管的扩张。洗热水澡后、锻炼或天气炎热时出汗不足提示支配汗腺的神经功能障碍。

体位性低血压(也称直立性低血压)可能是自主神经功能紊乱最明显的特征,年龄大的糖尿病患者直立性低血压的发病率相当高(表 33-4)。直立性低血压可以引起一系列的临床表现,包括视物模糊、失明、头晕、出汗、听力下降、皮肤苍白和乏力。血压下降使脑灌注不足会导致晕厥。压力感受器受损的其他表现包括仰卧位高血压,不受体位影响的固定心率,餐后低血压和夜间血压过高。许多直立性低血压的患者都有高血压病史或伴有仰卧位高血压,说明压力感受性反射在维持直立性和仰卧位正常血压中发挥重要作用。接受降压治疗的患者出现直立性

低血压时提示过度治疗或自主神经功能障碍。引起直立性低血压最常见的原因并非神经源性,这些必

须与神经源性的病因相鉴别(表 33-5)。神经心源性和心源性晕厥将在第 10 章讨论。

表 33-2 临床自主神经功能障碍的分类

<p><b>1. 脑相关自主神经功能障碍</b></p> <p>(1)与多系统变性有关</p> <p>①多系统变性:临床显著的自主神经功能衰竭</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 多系统萎缩(MSA)</li> <li>b. 伴有自主神经功能障碍的帕金森病</li> <li>c. 弥漫性 Lewy 体病(某些情况下)</li> </ol> <p>②多系统变性:临床上通常不显著的自主神经功能障碍</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 帕金森病</li> <li>b. 其他锥体外系疾病(遗传性脊髓小脑萎缩、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、Machado-Joseph 病、脆性 X 线综合征)</li> </ol> <p>(2)与多系统病变无关(局灶性中枢神经系统疾病)</p> <p>①主要与大脑皮质相关的病变</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 额叶皮质病变引起尿/大便失禁</li> <li>b. 部分复杂性发作(颞叶或前扣带回)</li> <li>c. 岛叶的脑梗死</li> </ol> <p>②边缘和旁边缘系统病变</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Shapiro 综合征(胼胝体发育不全、多汗、低温)</li> <li>b. 自主癫痫发作</li> <li>c. 边缘性脑炎</li> </ol> <p>③下丘脑病变</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Wernicke-Korsakoff 综合征</li> <li>b. Diencephalic 综合征</li> <li>c. 神经安定剂恶性综合征</li> <li>d. 5-羟色胺综合征</li> <li>e. 致死性家族性失眠症</li> <li>f. 抗利尿激素综合征(糖尿病尿崩症,异常抗利尿激素分泌)</li> <li>g. 体温调节紊乱(高温,低温)</li> <li>h. 性功能障碍</li> <li>i. 食欲障碍</li> <li>j. 血压/心率和胃功能紊乱</li> <li>k. Horner 综合征</li> </ol> <p>④脑干和小脑病变</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 颅后窝肿瘤</li> <li>b. 延髓空洞症和 Arnold-Chiari 畸形</li> <li>c. 血压调节紊乱(高血压,低血压)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>d. 心律失常</li> <li>e. 中枢型睡眠呼吸暂停综合征</li> <li>f. 压力反射失调</li> <li>g. Horner 综合征</li> <li>h. 椎-基底动脉和延髓背外侧综合征</li> <li>i. 脑干脑炎</li> </ol> <p><b>2. 脊髓相关自主神经功能障碍</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1)外伤性四肢瘫痪</li> <li>(2)脊髓空洞症</li> <li>(3)亚急性联合变性</li> <li>(4)多发性硬化症、脊髓炎</li> <li>(5)肌萎缩侧索硬化</li> <li>(6)破伤风</li> <li>(7)僵人综合征</li> <li>(8)脊髓肿瘤</li> </ol> <p><b>3. 自主神经病变</b></p> <p>(1)急性,亚急性自主神经病变</p> <p>亚急性自身免疫性自主神经功能紊乱</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 亚急性副肿瘤性自主神经病变</li> <li>b. Guillain-Barré 综合征</li> <li>c. 肉毒杆菌中毒</li> <li>d. 卟啉症</li> <li>e. 药物引起的自主神经病变——神经兴奋药、停药、血管扩张药,<math>\beta</math>受体拮抗药,<math>\beta</math>受体激动药</li> <li>f. 中毒性自主神经系统病变</li> <li>g. 亚急性胆碱能神经病变</li> </ol> <p>(2)慢性周围自主神经病变</p> <p>①远端小纤维神经病变</p> <p>②交感神经和副交感神经的混合性病变</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 淀粉样蛋白</li> <li>b. 糖尿病自主神经病变</li> <li>c. 自身免疫性自主神经节病(副肿瘤性和特发性)</li> <li>d. 感觉神经元病伴自主神经衰竭</li> <li>e. 家族性自主神经功能障碍(赖利综合征)</li> <li>f. 糖尿病、尿毒症或营养缺乏症</li> <li>g. 老年卒中</li> </ol> <p>③直立不耐受减轻——反射性晕厥的障碍、POTS(直立性心动过速综合征),与长期卧床、太空飞行、慢性疲劳有关</p>
--	---

表 33-3 直立不耐受症状

症状	发生率
头晕	88%
疲劳虚弱	72%
认知困难	47%
视物模糊	47%
发抖	38%
眩晕	37%
(脸色等的)苍白,灰白	31%
焦虑	29%
心悸	26%
湿冷的感觉	19%
恶心反胃	18%

表 33-4 不同疾病中直立性低血压的发生率

障碍	发生率
老年人	14%~20%
糖尿病性神经病	10%
其他自主神经病	10~50/100 000
多系统萎缩	5~15/100 000
完全自主神经功能障碍	10~30/100 000

表 33-5 非神经源性直立性低血压的病因

心泵功能障碍	代谢性
心肌梗死	肾上腺皮质功能不全
心肌炎	嗜铬细胞瘤
缩窄性心包炎	严重的失钾
主动脉瓣狭窄	静脉池
快速性心律失常	乙醇
失盐肾病	内脏血管床餐后的扩张
肾上腺功能不全	剧烈运动时骨骼血管床扩张
尿崩症	热:热环境、热水淋浴或泡澡、发热
静脉阻塞	长时间躺着或站着
血容量减少	脓毒血症
过度或过量的排便、排尿	药物
脱水	利尿药
腹泻、呕吐	血管扩张药:硝酸盐、胍屈嗪
出血	$\alpha$ 、 $\beta$ 受体拮抗药
烧伤	中枢神经系统镇静药:巴比妥类药物、阿片类药物、三环类抗抑郁药、吩噻嗪类药物

**走近患者**

**直立性低血压和其他 ANS 障碍**

症状性直立性低血压诊断的第一步是排除可治疗的病因。病史回顾中包括可能影响自主神经功能的用药史回(表 33-6)。可引起直立性低血压的最典型药物包括利尿药、降压药、抗抑郁药、吩噻嗪类药物、乙醇、麻醉药、胰岛素、多巴胺激动药、巴比妥类药物和钙通道阻断药。但是,药物治疗引起的直立性低血压可能也是潜在的自主神经功能障碍的第一个迹象。患者的病史可能提示导致症状的原因(如糖尿病、帕金森病)或特定的机制(如心泵功能障碍、

血容量减少)。直立性低血压与饮食(腹腔灌注增加)、晨醒时直立(血管内容量不足),环境变暖(血管扩张)或运动(肌肉小动脉血管舒张)之间的关系有待进一步的探究。患者出现初发症状和晕厥前都应该进行处理。

体格检查包括仰卧位和站立位的脉搏和血压,直立性低血压被定义为在站立位 3 分钟内收缩压持续下降( $\geq 20\text{mmHg}$ )或舒张压持续下降( $\geq 10\text{mmHg}$ )。在非神经源性直立性低血压(如低血容量),血压下降伴随着心率代偿性增加,增加速率 $>15$ 次/分。直立性低血压加重或是自主应激(如进食、洗热水澡、锻炼)时出现症状的患者提示神经源性直立性低血压。神经系统检查应该包括对患者的精神状态(神经退行

性疾病)、脑神经功能(进行性核上性麻痹时神经轴受损、Horner's or Adie's 综合征合并瞳孔异常)、马达音(帕金森病或帕金森综合征)、感觉传导和神经反射(多发性神经病)等的检查。对最初没有明确诊断的

患者进行随访可能揭示病因。

患者出现出汗异常(如多汗或少汗)、胃轻瘫(腹胀、恶心、呕吐)、便秘、性功能减退、膀胱功能障碍(尿频、排尿不畅或尿失禁)应考虑自主神经功能障碍。

表 33-6 影响自主神经功能的药物

症状	药物分类	代表药物
性功能下降	阿片类药物	泰诺#3
	合成代谢类固醇药物	—
	某些抗心律失常的药物	哌唑嗪、可乐定
	某些抗高血压药	贝那普利、文拉法辛
	某些利尿药	
	某些选择性 5-HT 再摄取抑制药	
尿潴留	减轻充血的药物	溴苯那敏、苯海拉明
	阿片类药物	芬太尼
发汗	某些抗高血压的药物	氨氯地平、西酞普兰
	某些选择性 5-HT 再摄取抑制药	吗啡
	阿片类药物	
低血压	三环类抗抑郁药	阿米替林
	$\beta$ 受体阻滞药	普萘洛尔
	利尿药	HCTZ
	钙拮抗药	维拉帕米

**自主神经功能测试** 自主神经功能测试在患者病史和检查得不出确定结论时能提供有效的帮助。可以检测亚临床表现或追踪自主神经功能紊乱的病变过程。

**深呼吸心率变化** 这是对由迷走神经支配的心血管反射的副交感组分的测试。测试结果受到受测者的体位(斜靠、站立、坐)、呼吸速率和深度(每分钟呼吸 6 次和用力肺活量  $FVC > 1.5L$  是最理想的)、年龄、药物、体重和低碳酸血症的程度等多种因素影响。测试结果的分析需要与年龄匹配、同样测试条件下的对照人群的测试数据进行比较。如  $< 20$  岁的人其深呼吸时正常心率变化的下限大于  $15 \sim 20$  次/分,而  $> 60$  岁的人则是  $5 \sim 8$  次/分。深呼吸心率变化(呼吸性窦性心律失常)可以被 ACh 拮抗剂阿托品所抑制但不会受到交感神经的节后纤维传导阻滞的影响(如普萘洛尔)。

**瓦氏试验** 此反应(表 33-7)可以用来评估调控心率(副交感神经)和血压(肾上腺素)的压力感受性反射的完整性。正常情况下,血压上升刺激颈动脉球压力感受器导致心率的下降(迷走神经兴奋),血

压下降则会引起心率的上升(迷走神经兴奋性降低)。瓦氏测试时受试者仰卧位,紧闭声门进行持续呼气 15 秒(呼气压力保持在  $40\text{mmHg}$ ),同时测量心率和心搏的变化。此测试中,血压和心率的反应分 4 个阶段。第 I 阶段和第 III 阶段是与胸腹腔压力相关、压力反射性变化。第 II 阶段早期,静脉回心血量减少所致的心排血量和血压的下降被反射性心动过速和总外周阻力的增加而抵消。测试开始  $5 \sim 8$  秒后,总外周阻力的下降阻止了血压的下降。第 II 阶段后期,血压开始逐步上升至接近或高于基线。第 IV 阶段,静脉回流和心排血量恢复到正常。外周小动脉血管的持续收缩和心脏肾上腺素能神经兴奋增加会导致暂时性的血压过高、出现第 IV 阶段的心动过缓(通过压力感受器介导的反射)。

瓦氏测试中,自主神经功能可以通过逐拍血压和心率变化检测来判断。瓦氏比值定义为 II 期心动过速时的最大心率除以 IV 期心动过缓时的最小心率(表 33-8)。该比值反映了整个压力感受性反射弧和调控血管的交感传出神经的完整性。

表 33-7 瓦氏试验中正常血压和心率的变化

阶段	操作	血 压	心 率	评 价
I	关闭声门、呼气	上升,主动脉压力来自升高的胸内压	减少	压力反射
II 早期	继续呼气	下降,回心血量减少	增加(反射性的心动过速)	迷走神经紧张性降低
II 后期	继续呼气	上升,外周血管阻力反射性增加	低速增加	完整的交感传出神经反射
III	停止呼气	下降,肺部血管床容积增加	进一步增加	压力反射
IV	恢复	上升,持续的血管收缩和心排量增加	代偿性心动过缓	完整的交感传出神经反射

表 33-8 与神经通路相关的部分标准化自主神经功能测试

评估测试	步 骤	自主神经功能
HRDB	每分钟 6 次深呼吸	心迷走神经功能
瓦氏试验	40mmHg 呼气压力,持续 10~15 秒	心迷走神经功能
QSART	轴突反射试验,4 个肢体位点	节后汗腺调节神经功能
BP <sub>BB</sub> to VM	BP <sub>BB</sub> 对 VM 的反应	肾上腺素能神经功能;迷走神经和血管收缩功能的肾上腺素能压力反射性调节
HUT	BP <sub>BB</sub> 和心率对 HUT 的反应	心迷走神经及肾上腺素能神经对 HUT 的反应

逐拍血压(beat-to-beat blood pressure, BP<sub>BB</sub>);深呼吸心率反应(heart rate response to deep breathing, HRDB);直立倾斜试验(head-up tilt, HUT);定量催汗轴突反射试验(quantitative sudomotor axon-reflex test, QSART);瓦氏试验(Valsalva maneuver, VM)

**促汗腺分泌功能** 交感神经节后纤维释放的乙酰胆碱控制汗腺的分泌。定量催汗神经轴突反射试验(The quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)是对乙酰胆碱诱发发汗的局部自主神经功能的定量测试。反应减弱或消失提示催汗轴突的神经节后纤维的病变。如末梢的多发性神经病变可能导致足部出汗减少(如糖尿病)。温控排汗试验(thermoregulatory sweat test, TST)是对可控范围内体温升高诱导局部发汗的定性测量。体温升高而出汗时,身体表面的指示剂可随之发生颜色变化,其颜色变化可指示局部汗腺的分泌功能。如果 QSART 和 TST 均显示没有出汗提示节后纤维病变。QSART 正常、但 TST 显示无汗则提示节前纤维病变。

**直立位血压测量** 仰卧位、70°倾斜位和背侧位分别记录逐拍血压,能有助于评估直立位血压调控障碍。让患者进行 20 分钟的仰卧位休息后进行倾斜位血压变化的测量。结合心率监测的血压变化适用于对疑似直立性低血压或不明原因晕厥患者的评估。

**晕厥患者的倾斜台试验** 绝大多数晕厥患者没

有自主神经功能的障碍。倾斜台试验用于诊断血管迷走性晕厥,其敏感性、特异性和重现性好。该试验的标准化要求包括特定的倾斜设备、倾斜角度和持续时间及引起的血管舒张的措施(如舌下含服或雾化吸入硝酸甘油)。硝酸甘油测试阳性能预测晕厥的复发。目前,对晕厥患者进行倾斜台试验的建议已是得到公认的临床指导原则。

### 自主神经功能障碍特异性综合征

#### 多系统萎缩(multiple System Atrophy, MSA)(参见第 30 章)

MSA 包括自主神经功能障碍(直立性低血压或神经性膀胱功能障碍),以及帕金森综合征(MSA-p)或小脑的综合征(MSA-c)。MSA-p 是其中较常见的形式,这种帕金森综合征的临床表现不典型,通常无严重的震颤或对左旋多巴无反应。帕金森综合征发病 1 年内出现症状性直立性低血压的患者,75% 可最终发展为 MSA-p。虽然自主神经功能异常在晚期帕金森综合征中常见(参见第 30 章),但 MSA 中自主神经系统的障碍更严重、更普遍。脑部磁共



振是一种有效的辅助诊断方法。MSA-p 患者的纹状体显示  $T_2$  低信号、提示铁沉积。MSA-c 小脑萎缩患者的脑桥有特征性的  $T_2$  高信号(热十字面包征象)(图 33-2)。正电子发射断层扫描测量荧光标记的多巴胺摄取量可用于检测支配心脏的肾上腺素能神经节后纤维的功能,帕金森综合征患者表现出明显的自主神经功能异常,而 MSA 患者通常表现正常。

MSA 通常在发病后持续性发展 7~10 年直至死亡。其神经病理学变化是在众多中枢神经系统的区域包括脑干、小脑、纹状体、脊髓胸腰段中间外侧柱等出现神经元损失和神经胶质细胞增多。对神经源性直立位低血压(见后章节)、胃肠道和泌尿功能障碍的治疗都是对症处理。胃肠道功能障碍的治疗包括少量多餐、进软食、使用大便软化剂和发胀剂。胃轻瘫很难治疗;甲氧氯普胺可以刺激胃排空,但是因阻断中枢多巴胺受体而加重帕金森综合征。多潘立酮已被美国以外的其他国家广泛应用。

自主神经功能障碍也是 Lewy 小体痴呆患者(参见第 29 章)的共有特征,但功能障碍的严重程度通常小于 MSA 和帕金森综合征患者。在多发性硬化症(multiple sclerosis, MS;参见第 39 章)患者,自主神经功能障碍的并发症反映了中枢神经系统病变的位置,并且会随着疾病的进程和残疾而恶化。

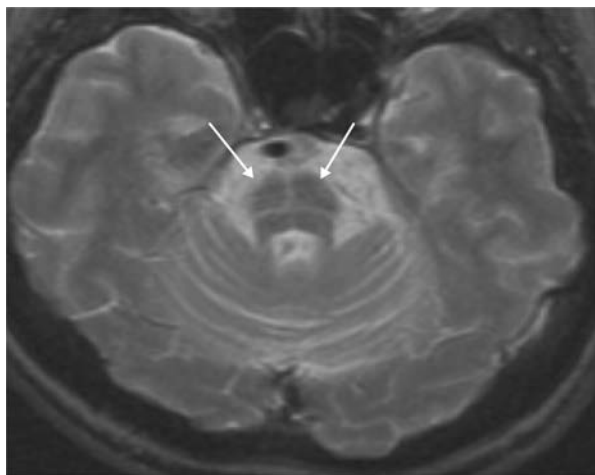


图 33-2 多系统萎缩,小脑型(MSA-c)  
脑桥有特征性的轴向  $T_2$  高信号(热十字面包征象)

## 脊髓

许多原因引起的脊髓损伤可能导致自主神经功能受损或自主神经反射亢进(如脊髓横断或脊髓半

切术),进而影响肠道、膀胱、生殖、温度调节及心血管功能。四肢瘫痪的患者同时表现出仰卧位的高血压和向上倾斜后的直立位低血压。自主神经反射异常的表现是:刺激  $C_6$  水平以上外伤性脊髓损伤患者的膀胱、皮肤或这肌肉,其血压急剧上升。耻骨上膀胱触诊、膀胱充盈、插入导尿管、导尿管阻塞或尿路感染是常见的诱因。其相关症状表现为面红、头痛或汗毛竖立。潜在的并发症包括颅内血管痉挛或出血、心律失常和死亡。治疗急性或慢性脊髓损伤过程中,察觉这些综合征和监测患者血压至关重要。仰卧位的高血压患者可向上方倾斜头部降低血压。血管舒张药物可用于治疗血压急性升高。可乐定可预防性降低膀胱刺激引起的高血压。对热或冷感知无能或不能控制外围血管收缩或不能调节脊髓损伤水平以下的发汗,均可能造成危险的体温过高或过低。

## 周围神经和神经-肌肉接头障碍

周围神经病变(参见第 45 章)是造成自主神经功能障碍的最常见的原因。影响交感和副交感细小髓和无髓纤维的多发性神经病变在糖尿病、淀粉样变、慢性酒精中毒、卟啉症,吉兰-巴雷综合征很常见。累及自主神经的神经肌肉接头障碍包括肉毒素中毒和 Lambert-Eaton 肌无力综合征(参见第 47 章)。

### 糖尿病

自主神经的病变通常发生于糖尿病发病约 10 年之后,呈缓慢进行性发展。

### 淀粉样变性

在散发性和家族性淀粉样变中均存在自主神经病变。AL(免疫球蛋白轻链)类型与原发性和继发性淀粉样变性或多发性骨髓瘤的继发性淀粉样变性有关。其中 ATTR 类型,以甲状腺素运载蛋白作为主要的蛋白组成,是遗传性淀粉样变性最常见的类型。尽管患者通常表现伴有感觉丧失的末梢疼痛的神经病变,但自主神经功能障碍可以先于多神经病变的发生或单独发生。可以通过血液和尿液蛋白质电泳、组织活检(腹部脂肪垫、直肠黏膜或腓神经)检测淀粉样蛋白沉积来进行诊断。在家族性病例中,还可以通过对甲状腺素运载蛋白突变基因的检测来诊断。肝移植可治愈家族性病例。美法仑和干细胞移植治疗原发性淀粉样变性的反应褒贬不一。累及心或肾通常是造成死亡的原因。尸检结果显示淀粉样蛋白沉积在许多器官内,包括神经内的血管和自主神经

节这两个导致自主神经功能障碍的部位。病理检查显示无髓鞘的和有髓神经纤维的缺失。

### 酒精性神经病变

酒精性多神经病变患者的副交感迷走神经和交感神经功能异常通常较轻微。副交感神经(迷走神经)和交感神经纤维和神经节都可发生病理性变化。直立性低血压通常由于脑干的病变引起。副交感神经系统异常是阳萎的主要原因,但同时存在的激素异常可能掩盖副交感神经系统异常。自主神经功能障碍的临床症状通常出现在严重的多神经病变中,而且通常是与韦尼克脑病共存(参见第 28 章)。酗酒相关的高死亡率也可能与自主神经功能障碍相关(参见第 56 章)。

### 血卟啉病(卟啉症)

卟啉症均会引起自主神经功能障碍,其中急性间歇性的卟啉症是最受广泛研究的类型。自主神经功能障碍的症状包括心动过速、出汗、尿潴留、高血压或低血压(较少)。其他突出症状包括焦虑、腹痛、恶心和呕吐等。自主神经功能异常可能在卟啉症急性发作期和缓解期发生。急性发作期儿茶酚胺水平的升高会导致心动过速和高血压。

### 吉兰-巴雷综合征(参见第 46 章)

吉兰-巴雷综合征患者有严重的血压波动和心律失常。据估计,2%~10%的严重吉兰-巴雷综合征患者有致命的心血管病变。该疾病还有胃肠道自主神经功能障碍、括约肌障碍、异常出汗和瞳孔功能障碍。该综合征患者的迷走神经、舌咽神经、交感神经干和白交通支等有脱髓鞘现象。有趣的是,自主神经功能障碍的程度似乎与运动和感觉神经病变的严重程度无关。

### 自身免疫性自主神经病变(Autoimmune autonomic neuropathy, AAN)

这种病变出现在伴直立性低血压的自主神经功能障碍、胃肠道自主神经病变(如胃轻瘫、肠梗阻、腹泻/便秘)和胆碱能神经功能的障碍(包括失汗、干燥综合征、埃迪瞳孔综合征)的亚急性发展期。许多患者的血清中存在抗神经节 ACh 受体的自身抗体(A3 乙酰胆碱受体),现在认为这种自身抗体检测可用于诊断吉兰-巴雷综合征。一般而言,抗体效价与自主神经功能障碍的严重程度相关。胆碱能神经障碍的症状也与高效价的抗体相关。其中约一半的神经病变病例是由于病毒性感染所致。吉兰-巴雷综合征发展几乎总是单相性的;高达 1/3 的未经治疗的患者功能随时间推移会有明显的改善。血浆或静脉

注射免疫球蛋白对个别病例有效,但尚无临床试验系统地评估免疫调节治疗的有效性。直立性低血压、胃轻瘫和干燥综合征的对症治疗至关重要。目前,自身免疫性自主神经病变的发病比原先想象的更广泛;一些抗体阳性病例常起病隐袭、以单一的自主神经障碍表型缓慢进展(见后文)。一位长期的自身免疫性自主神经病变患者经多次血浆置换结合免疫抑制药治疗后出现了引人注目的临床反应。

自身免疫性自主神经病变常有副肿瘤病因(参见第 44 章)。尽管在多数情况下,副肿瘤综合征有一些其他的特征性症状,如可能出现小脑的病变或痴呆(参见第 44 章表 44-1,表 44-2 和表 44-3),但自主神经病变的临床特征可能很难与副肿瘤综合征相区分。肿瘤可能真正隐匿性发病,并能被自身抗体抑制。

### 肉毒杆菌中毒

肉毒杆菌毒素结合在突触前胆碱能神经元末端,被摄取进入神经元内可阻止乙酰胆碱释放。临床表现包括运动瘫痪和视物模糊、口干、恶心、无瞳孔反射或者反射缓慢、便秘、尿潴留等自主神经功能障碍。

### 单纯自主神经功能障碍

这个散发综合征表现为:直立性低血压、阳萎、膀胱功能障碍和出汗障碍。单纯自主神经功能障碍好发于中年,且女性较男性多发。这种疾病可能会致残但不会缩短寿命。临床和药理特性提示其主要为节后交感神经元病变。交感神经节神经元的严重降低导致低水平的仰卧位血浆去甲肾上腺素水平和去甲肾上腺素超敏。有一些研究质疑 PAF 作为一种确定的临床疾病的特异性。某些神经节抗体检测阳性的病例提示是自身免疫性自主神经病变,但有 10%~15%的病例演变为多系统萎缩。

### 直立位心动过速综合征

这种综合征的表现为症状性直立不耐受(不是直立位低血压)、每分钟心率增加超过 120 次,或在站立位时每分钟心率增加 30 次、但坐位和仰卧位时心率可下降。女性该综合征的发病率约为男性发病率的 5 倍,好发年龄段为 15~50 岁。约 50%的患者有病毒的感染史。常见晕厥(头晕,虚弱,视物模糊)和自主神经过度兴奋的症状(心悸、发抖、恶心)。也会有反复发作的不明原因的神经功能障碍和疲劳。大多数病例的发病机制还不清楚;血容量减少、去适

应作用、静脉淤积、脑干调节功能受损,或 $\beta$ 受体超敏可能在其中有一定的作用。个别的患者由于去甲肾上腺素转运体突变导致突触间隙去甲肾上腺素的清除障碍而引起直立位心动过速综合征。有一些患者的病因是潜在的局限性自主神经病变。虽然 80% 患者的症状可得到改善,但只有 1/4 的患者最终能恢复日常活动(包括锻炼和体育运动)。扩容和体位训练(见“治疗:自主神经功能障碍”)是常规治疗方法。如果这些方法没有明显的成效,米多君、氟氢可的松、镇静安眠药、 $\beta$ 受体阻滞药或可乐亭可能有效。调理和持续的锻炼计划也是非常重要的。

## 遗传疾病

现已有 5 种已知遗传性感觉-自主神经病变(hereditary sensory and autonomic Neuropathies, HSAN I-V)。最常见的是 HSAN I 和 HSAN III(Riley-Day 综合征;家族性神经异常)。HSAN I 是显性遗传,常表现为神经纤维末梢的病变(灼热足综合征)。SPTLC1 由 9 号染色体上的特定基因 SPTLC1 编码,SPTLC1 是神经酰胺的调节中一种重要的酶。HSAN I 患者由于 SPTLC1 突变导致细胞产生高于正常水平的葡萄糖基神经酰胺而可能引发细胞凋亡。HSAN III 是一种常染色体隐性遗传性疾病,见于德系犹太人的婴幼儿和儿童,患病率远低于 HSAN I。HSAN III 可能表现为泌泪减少、少汗,疼痛的敏感性下降、反射消失、舌菌状乳头缺失和血压不稳定。常见突发性腹痛和发热。神经病理检查显示细小有髓和无髓神经纤维的丢失现象。IK-BKAP 是一种有缺陷的基因,也位于 9 号染色体的长臂。该基因的致病性突变可能阻断神经发育过程中的重要分子的转录。

## 原发性多汗症

原发性多汗症表现为手掌和足底的过度出汗,患病率为 0.6%~1.0%;病因尚不清楚,但可能有遗传因素。虽然该病并非危重疾病,但可能带来一些社交尴尬(如握手)或功能限制(如书写时弄脏纸张)。通常在青春期出现症状,随着年龄增长而好转。局部应用止汗剂偶尔会有效,强效抗胆碱能药物如格隆溴铵(1~2mg,口服,每日 3 次)效果更佳。 $T_2$  神经节切除术或交感神经切除术对 90% 以上的手掌多汗综合征患者有效。内镜辅助  $T_2$  交感神经切除术可降低手术并发症的发生率。常见的术后并发症是代偿性多汗,该并发症术后数月后可自行缓

解。其他可能的并发症包括复发性多汗(16%)、霍纳综合征( $<2\%$ )、味觉性出汗、伤口感染、血胸和间歇性神经痛。局部注射肉毒杆菌毒素也被用于阻断调节汗腺分泌的节后交感胆碱能神经纤维,治疗手掌多汗综合征患者。但这种方法局限性为:需要重复注射(效果通常持续 4 个月),注射时疼痛,费用高及存在造成暂时性手部肌无力的风险。

## 急性自主神经综合征

内科医生可能偶见急性自主神经综合征,包括急性自主神经衰竭(急性自身免疫性自主神经病变综合征)和交感神经过度兴奋的状态。自主神经风暴是一种交感神经持续兴奋的急性状态,可导致血压、心率、体温、呼吸和发汗功能的变化。导致自主神经风暴的原因包括大脑和脊髓损伤、毒素和药物、自主神经病变和化学感受器瘤(如嗜铬细胞瘤)。

严重的头颅外伤和缺氧缺血性脑损伤的复苏后的脑病是导致自主神经风暴的主要原因。自主神经风暴也可能与其他急性颅内病变如出血、脑梗死、迅速生长的肿瘤、蛛网膜下腔出血、脑积水,或者急性脊髓损伤(较少见)等一起发生。间脑的病变可能更倾向于表现为自主神经功能异常,但其共同之处是足够大的急性颅内病变引起儿茶酚胺的急剧增加,从而导致癫痫发作、神经源性肺水肿和心肌损伤。临床表现包括发热、心动过速、高血压、呼吸急促、多汗、瞳孔散大、脸红。压力感受反射传入神经的病变可能导致轻度复发性的自主神经风暴,这其中大多继发于颈部辐射。

药物和毒素也可能是急性自主神经综合征的原因,包括拟交感神经药物如苯丙醇胺、可卡因、安非他明、三环类抗抑郁药、破伤风毒素;注射肉毒杆菌偶见引发。苯丙醇胺是过去引起该综合征的一种重要的原因,如今已停用该药。可卡因包括“clark”可能导致高血压状态和中枢神经系统过度兴奋。过量的三环类药(如阿米替林)会导致脸红,高血压,心动过速,发热,瞳孔散大,无汗症和中毒性精神病。恶性精神抑制药综合征是指用吩噻嗪类药物治疗的精神病患者表现出的肌肉强直、高热和高血压等症候群。

肾上腺素能神经亢奋的吉兰-巴雷综合征患者可出现轻度的自主神经风暴。嗜铬细胞瘤患者表现为阵发性或持续性肾上腺素能亢进、头痛、多汗、心悸、焦虑、战栗和高血压。

自主神经风暴的治疗需排除其他引起自主神经

功能不稳定的原因如恶性高热、卟啉症和癫痫。败血症和脑炎需经过合适的检测才能被排除。脑电图(electroencephalogram, EEG)用于检测癫痫的发作;经常需要进行大脑和脊柱MRI检查。这类患者应在重症监护病房进行治疗。硫酸吗啡(每4小时10mg)和拉贝洛尔(每日100~200mg,每日2次)有相当好的治疗效果,治疗可能需要持续几周。普萘洛尔和(或)可乐定对慢性和较轻度的自主神经风暴有效。

## 其他

其他与自主神经功能障碍相关的情况包括感染、中毒(有机磷)、恶性肿瘤和衰老。下丘脑功能的紊乱可影响自主神经功能并导致在体温调节、饱腹感、性功能和昼夜节律等方面的异常(参见第38章)。

## 反射性交感神经营养不良和灼痛

因为尚不明确自主神经系统在这些疾病病理机制中的作用,所以命名有所改变。复杂性区域性疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS) I型和II型分别代替反射性交感神经营养不良(reflex sympathetic dystrophy, RSD)和灼痛。

CRPS I型是一种通常发生在组织创伤后的区域性疼痛综合征。组织损伤如心肌梗死、肩膀的轻微损伤、肢体创伤和卒中。疼痛包括痛觉超敏(将无痛刺激感知为疼痛)、痛觉过敏(一种对疼痛性刺激产生过度的疼痛反应)和自发性疼痛。这些症状与原发性创伤的严重程度无关,且并不局限于单一周围神经的分布范围。CRPS II型是一种发生在特定外周神经损伤后的区域疼痛综合征,通常是主要的神经干损伤后发生。最初仅在损伤神经的分布范围内发生自发性疼痛,但是最终会扩展到神经分布以外的区域。

疼痛是CRPS主要的临床特征。血管舒缩功能障碍、发汗异常或局部水肿可能同时或单独出现,但必须有这些症状出现才能诊断为CRPS。不符合这些标准的肢体疼痛综合征最好列为“肢体疼痛——非特定型”。在CRPS中,局部出汗(休息时出汗量增加)和血流量的改变可能导致受累肢体和非受累肢体间的体温差异。

CRPS I型(RSD)被分为3个经典的临床阶段,但现在被认为是多变的。第一阶段表现为促发事件发生后数周到3个月内肢体远端的疼痛和肿胀。疼

痛具有弥散性和自发性,疼痛可能是灼烧感、搏动感或酸痛感。所累的肢体局部温度升高、水肿,关节疼痛,多汗多毛。第二阶段(发病后3~6个月)出现皮肤变薄、有光泽、皮肤温度降低。再过3~6个月(第三阶段)则表现为皮肤和皮下组织的萎缩,以及关节屈曲挛缩,形成整个临床病程。

临床常见的CRPS或许比文献中描述的症状要轻。临床有多种疗效有争议的外科和内科治疗手段。临床试验表明进行早期动员物理治疗或短期的糖皮质激素治疗可能有助于CRPS I型患者。其他的内科治疗包括肾上腺素能拮抗药、非甾体类抗炎药、钙通道阻滞药、苯妥英、阿片类药物、降钙素的使用。星状神经节阻滞是一种常用的有创治疗,通常可以暂时缓解疼痛,但是重复阻滞的疗效尚不明确。

## 治疗 自主神经功能障碍

自主神经功能障碍的治疗主要是针对病因的针对性治疗和缓解症状。最重要的是某些药物的停用或改善导致/加重自主神经症状的基础病因,尤其是老年人。如血管紧张素转化酶抑制药、钙通道阻滞药、三环类抗抑郁药、左旋多巴、乙醇或胰岛素可引起或加重直立性低血压。引起直立性低血压药物的种类,公认的机制及血压下降幅度的总结见表33-6。

**患者教育** 只有一小部分直立性低血压患者需要药物治疗。所有患者都应该学习维持体位正常血压的机制(血容量、血管阻力和血管容量、自身调整)和直立性压力诱发因素的类型(每天发作的时间,饮食、高温、站立及锻炼的影响)。患者需要学会早期识别直立性低血压症状(尤其是轻微的认知障碍、虚弱和疲劳),改变或避免能引起发作的活动。坚持记录血压和健康饮食教育(盐/液体)可能也是有益的方法。学习身体压力对抗练习、进行姿势和对抗训练有助于减缓直立性低血压。

**对症治疗** 表33-9总结了非药物治疗的方法:适当摄入盐和水使24小时尿量达1.5~2.5L(钠离子含量>170mEq/L)。睡觉时将床头抬高能减轻夜间仰卧位高血压的影响。患者尽可能避免长时间平躺。建议患者在早晨起床站立前先在床边沿悬空腿坐几分钟;其他体位变化也应同样地逐步改变。有一种可以减轻直立性低血压的方法是:双腿交叉并维持下肢肌肉收缩30秒,此方法可压缩腿部静脉、增加外周阻力。紧身服装如弹力袜和腹带有时有用

但有些患者感觉不舒服。促红细胞生成素用于纠正贫血(25~75U/kg,每周3次皮下注射)。治疗2~6周后血细胞比容增加,需要每周维持量继续治疗。血容量和血细胞比容增加会加重仰卧位高血压。

表 33-9 直立性低血压的初步治疗

患者教育:直立性低血压的发生机制及应激源
高盐饮食(每日10~20g)
高流体摄入(2L/D)
床头抬高10cm(4 in.)
保持体位刺激
学习身体对抗训练
紧身衣
纠正贫血

如果这些措施无法控制症状,需要进行必要的药物治疗。米多君治疗有效(一种不能透过血-脑屏障的直接作用于 $\alpha_1$ 受体的激动药)。它作用持续时间为2~4小时,常规剂量为5~10mg口服,每天3次。但是,一些患者对递减剂量服药反应更好(如觉醒时口服15mg,中午10mg,下午5mg)。米多君不能在下午6时之后服用。不良反应包括瘙痒、立毛、仰卧位高血压,较高剂量时更容易发生。吡斯的明通过促进神经节传导可在不加重仰卧位性高血压的情况下改善直立性低血压(立位作用最大,卧位作用最小)。氟氢可的松可改善直立性低血压但会加重仰卧位高血压。氟氢可的松在每日0.1mg和每日

0.3mg、每日2次口服的剂量范围内给药时,能加强肾的储钠能力、提高小动脉对去甲肾上腺素敏感性。敏感患者可能发生水肿、充血性心力衰竭、卧位高血压或低钾血症,所以在对长期使用氟氢可的松治疗的患者常需要补钾。还应避免出现卧位血压持续升高超过180/110mmHg。

以下措施可能对餐后直立性低血压有效:少而多次的低糖类饮食可能降低餐后腹腔脏器血流量、减缓餐后直立性低血压。前列腺素抑制药(布洛芬、吲哚美辛)或米多君(10mg)餐时服用有效。生长激素类似物奥曲肽(皮下注射剂量范围为25 $\mu$ g每日2次到200 $\mu$ g每日3次)可抑制具有扩张血管和降血压作用的胃肠肽释放,因而对餐后晕厥有效。

患者需学习自己应对直立性低血压突然恶化。饮250ml装的两杯水可在20分钟后使直立位血压上升20~30mmHg,并维持2小时左右。患者可增加水盐的摄入(清汤治疗),增加身体对抗压力练习,短时使用全身性紧身衣(收缩压力为30~40mmHg),或增加米多君的使用剂量。仰卧位高血压(>180/110mmHg)可通过避免仰卧位和减少氟氢可的松用量等自我处理。对于每天要喝杯酒的患者,应在临睡前饮用。如果这些简单的措施效果不明显,可考虑服用药物,如口服胍屈嗪(25mg,每日睡前)、硝苯地平(10mg,每日睡前)或1片硝酸甘油。

(鲁明译 孙秀兰校)

## 第 34 章

### Chapter 34

# 三叉神经痛、贝尔麻痹和其他脑神经疾病

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

脑神经病变所致症状和体征在神经内科很常见。脑神经病变往往会进一步发展成广泛的神经紊乱,在这些情况下,脑神经侵犯可能是疾病的早期表现。而其他疾病,受累的脑神经大多局限于一条或几条;本章主要讨论这些特异性脑神经障碍性疾病。眼球运动障碍、听力障碍、眩晕和前庭功能障碍分别已在第 21 章、第 24 章和第 11 章讨论。

## 面部疼痛或麻痹

### 解剖学要点

三叉神经(第 V 对脑神经)支配面部、头前半部的感觉(图 34-1)和咀嚼肌、翼状肌的运动。

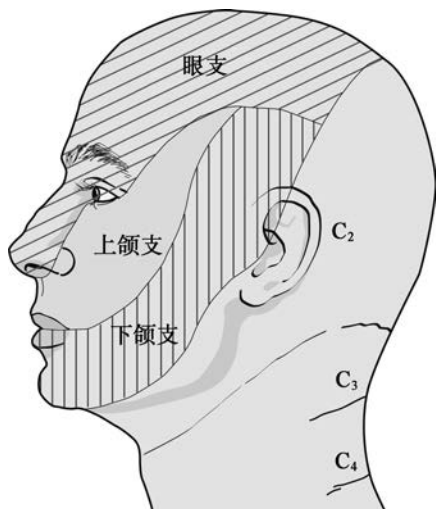


图 34-1 三叉神经由三个主要分支

## 三叉神经痛(痛性抽搐)

### 临床表现

三叉神经痛的特点是难以忍受的发作性痛苦,

主要出现在唇、牙龈、脸颊或下颌,少数会出现在眼支配的区域。疼痛很少持续超过数秒或 1~2 分钟,但是可因疼痛强烈而使患者出现面部抽搐,因而得名 tic(术语“抽动”)。疼痛可单次或成串出现,发作逐渐频繁,一次发作可昼夜不停、持续数周。疼痛可自发,也可由说话、咀嚼或微笑等动作诱发。

三叉神经痛另一典型特征是触发区的存在,通常位于脸、嘴唇或舌头,刺激这些区域能诱发疼痛。患者自述在洗脸、刷牙或空气通风时出现剧烈疼痛。查体时无客观的感官丧失是三叉神经痛的基本特征。

三叉神经痛比较常见,年发生率约 4.5 人/10 万人。好发于中老年人,约 60% 的病例为女性。通常突然发病、阵发性、持续几周或几个月,可自行缓解。尽管有可能持续缓解,但多数患者会再次发作。

### 病理生理

第 V 对脑神经的痛觉传入纤维在进入脑桥外侧面时产生异位动作电位,从而导致三叉神经痛的临床症状。粗大的有髓神经纤维本身并不传递痛觉,但在压迫或其他神经病理改变时产生脱髓鞘变性,因而变得高敏,并与邻近小的无髓或少髓纤维产生短路,这就是为何通过大的有髓纤维传导的触觉刺激能够引起疼痛发作的原因。有相当比例患者的三叉神经痛来源于压迫其根部的血管,多为小脑上动脉或偶为扭曲的静脉。随年龄增长而增加的脑下垂发生率、血管的厚度和迂曲度导致中老年人好发三叉神经痛。

### 鉴别诊断

三叉神经痛需与其他原因造成的头面部疼痛(参见第 8 章)及由颌、牙或鼻窦疾病引起的疼痛加以鉴别。偏头痛或丛集性头痛的疼痛在深部稳定存在,不同于三叉神经痛的表浅刺痛;极个别情况下,丛集性头痛与三叉神经痛相关,称之为 cluster-tic 综合征。颞动脉炎会引起浅表性面部疼痛,但并不具

有阵发性,患者常伴有肌痛和其他全身症状,并出现红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)的增加。当年轻人出现三叉神经痛或表现为双侧痛时,需考虑多发性硬化的可能性。第 V 对脑神经在进入脑桥处出现神经脱髓鞘斑块可引起类似表现,此时应能通过仔细的体格检查发现面部感觉的缺失。动脉瘤、神经纤维瘤、听神经或脑膜瘤这些肿块能导致继发性疼痛,通常会在三叉神经痛分布区出现感觉丧失(见本章稍后的三叉神经痛)。

### 实验室检查

怀疑颞动脉炎时可检测 ESR。影像学检查在诊断典型的三叉神经痛时并非必需,但可用于 MS 的鉴别诊断或在减压手术前评估血管损伤。

## 治疗 三叉神经痛

卡马西平对 50%~75% 的患者有效。卡马西平起始用量为每天 100mg,与食物同服,逐渐增量(每 1~2 天增加 100mg,分次服用)直至疼痛(>50%)缓解。多数患者需要 200mg,每日 4 次的维持剂量。剂量高于每天 1200mg 并不能增加治疗效果。头晕、共济失调、镇静和罕见的粒细胞缺乏症是卡马西平最重要的不良反应。如果治疗有效,不良反应通常持续 1 个月,逐渐耐受后减弱。奥卡西平(300~1200mg,每日 2 次)是卡马西平的替代物,它具有相同的效果,骨髓毒性更小。如果这些药物不耐受或无效,可选用拉莫三嗪每日 400mg 或苯妥英每日 300~400mg。巴氯芬可单用或与其他抗惊厥药物合用,起始剂量为 5~10mg,每日 3 次,逐渐增量至 20mg,每日 4 次。

如果药物治疗无效,应给予手术治疗。目前最常用的方法是微血管减压术,减轻血管对脑桥对三叉神经的压力。此手术需要枕下开颅。基于有限的的数据,该手术有效率高于 70%、疼痛的复发率较低;手术对经典的 tic 样症状的效果要好于非刺痛性疼痛。在少数情况下,手术会损伤第 VIII 对、第 VII 对脑神经或小脑,或出现术后脑脊液渗漏综合征。高分辨磁共振血管造影可帮助在术前可视化第 V 对脑神经根部与邻近血管的解剖关系。

伽马刀也被用来治疗三叉神经痛,超过 2/3 的患者可完全缓解疼痛,降低持久性面部麻木的风险。治疗效果有时可持续较长时间,但 50% 的患者在 2~3 年后会复发。与手术减压相比,伽马刀治疗有效率低但严重并发症少。

另一种方法是用射频神经切断术造成三叉神经(半月)节或神经的热损伤。这种方法现在使用已减少。95% 以上的患者可短暂的缓解疼痛,但长期研究发现有多达 1/3 的患者会复发。术后,常见面部局部麻木;可出现咀嚼肌(颌)无力,多见于双侧手术后;三叉神经第 1 支切断术后还可出现角膜去神经化伴继发性角膜炎。

## 三叉神经疾病

很多疾病会影响到三叉神经(表 34-1)。这些疾病常伴有面部的感觉丧失或咀嚼肌无力。张口时,下颌歪斜提示歪斜侧翼状肌收缩力减弱。舍格伦(Sjögren's)综合征或胶原血管疾病,如系统性红斑狼疮、硬皮病或混合性结缔组织病,也能引起三叉神经病。在感染性疾病中,应考虑带状疱疹和麻风病。位于颅中窝(脑膜瘤)、三叉神经(神经鞘瘤)或颅底(转移性肿瘤)的肿瘤,可引起运动和感觉症状。海绵窦病变可影响三叉神经的第 1、2 支;眶上裂病变可影响第 1 支(眼支);角膜麻醉会增加溃疡(神经角膜炎)的风险。

表 34-1 影响三叉神经疾病

核(脑干)损伤	周围神经病变
多发性硬化	鼻咽癌
卒中	创伤
延髓空洞症	吉兰-巴雷综合征
脑胶质瘤	舍格伦综合征
淋巴瘤	胶原血管疾病
节前病变	结节病
侧听神经瘤	麻风病
脑膜瘤	药物(替巴眯,三氯乙烯)
转移瘤	特发性三叉神经病变
慢性脑膜炎	
颈动脉海绵窦	
动脉瘤	
半月节损伤	
三叉神经瘤	
带状疱疹	
感染(中耳炎或乳突炎)	

下颚感觉丧失(精神神经病变)可能是全身恶性肿瘤的唯一表现。特发性三叉神经病罕见。一般表现为单侧或双侧的麻木和感觉异常,伴有三叉神经的感觉丧失但无咀嚼肌无力。常能逐渐缓解。咀嚼肌强制痉挛即牙关紧闭,是破伤风的主要症状,或可

出现在吩噻嗪药物治疗的患者。

## 面瘫

### 解剖学要点

第Ⅶ对脑神经(面神经)支配所有与面部表情有

关的肌肉(图 34-2)。面神经的感觉根非常小(中间神经);它传递舌前 2/3 的味觉和来自于外耳道前壁的皮肤冲动。第Ⅶ对脑神经的运动核位于展神经核的前侧部。离开脑桥后,第Ⅶ对脑神经进入外耳道内部,与听神经伴行。神经通过面神经管,经茎乳孔入口到达骨面。然后,面神经穿过腮腺,支配面部肌肉。

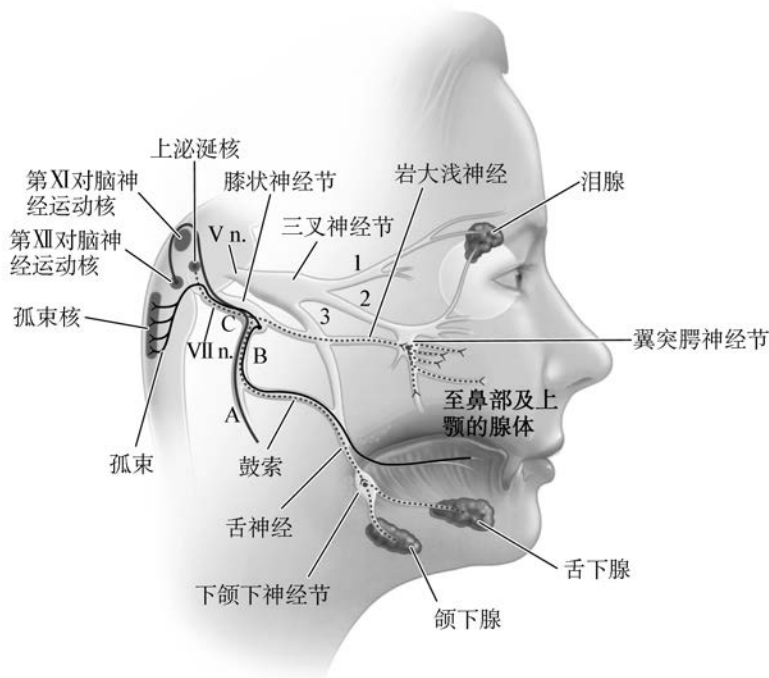


图 34-2 面神经

A、B 和 C 分别表示位于茎乳孔,远端和近端膝状神经节的面神经病变。绿色线表示副神经纤维,红线表示运动纤维,紫线表示内脏传入纤维(味觉)

面神经在茎乳孔的完全阻滞将导致全部表情肌的瘫痪,出现嘴角下垂、面部沟折消失、前额皱纹消失、眼睑无法关闭等症状。当尝试闭眼时,麻痹侧眼角向上弯斜(贝尔现象)。下眼睑向结膜凹陷,使眼泪易沿脸颊溢出。进食时,涎液可从嘴角流出。患者可感面部沉重或麻木,但感觉和味觉往往正常。

如果病变位于中耳部分,同侧前 2/3 舌的味觉将丧失。如果邻近镫骨肌的神经中断,则引起听觉过敏(对声音的敏感性)。外耳道内的病变会影响相邻的听觉和前庭神经,造成耳聋、耳鸣或头晕。脑桥内损伤会影响展神经核和皮质脊髓和感官束,造成面部麻痹。

如果周围性面神经麻痹持续存在较长时间,运动功能将无法完全恢复,面部肌肉可能出现持续性弥漫性收缩。睑裂缩小,鼻唇沟加深。局部面部肌

肉的运动牵动所有面部肌肉的收缩(关联运动或联带运动)。面部运动可能发展成面部痉挛(面肌痉挛)。第Ⅶ对脑神经的异常再生能引起其他异常现象。若最初连接眼轮匝肌的纤维支配了口轮匝肌,闭眼可能导致会牵动唇;或连接面部肌肉纤维支配了泪腺,任何面部肌肉的活动如进食,都会引起异常流泪(“鳄鱼的眼泪”)。另一个面部联带运动是张口触发面瘫侧眨眼反应(颌动瞬目)。

### 贝尔麻痹

最常见的面部麻痹是贝尔麻痹,这种特发性疾病的年发病率是每年每 10 万人约 25 人,或者在一生中每 60 人有 1 人发病。

#### 临床表现

贝尔麻痹通常急性起病,48 小时内达到高峰。



面瘫前 1~2 天可出现耳后痛。单侧味觉丧失,出现听觉过敏。在某些情况下可有轻度脑脊液淋巴细胞增多。MRI 检查可见膝状神经节和面神经水肿和均匀强化,有时可见颞骨部神经水肿卡压。约 80% 的患者可在数周或数月内恢复。采用肌电图可评估面瘫的预后;有证据显示失神经支配后 10 天,面神经会出现有轴索变性,再生将会延迟(一般为 3 个月),可能再生不完全。首周不完全面瘫是评估预后的重要标志。

### 病理生理

在急性贝尔麻痹中,可发现面神经炎症和单核细胞,提示病因为感染或免疫因素。神经内膜的液体和耳后肌中经常可检出单纯疱疹病毒(HSV)1 型的 DNA,表明疾病多数与这种病毒在膝状神经节的激活有关。水痘带状疱疹病毒再激活与 1/3 的贝尔麻痹相关,这可能是第二种常见的原因。其他病毒少见。也有报道,鼻内接种灭活的流感疫苗,可能因作为佐剂的大肠埃希菌肠毒素或潜伏病毒的再激活而增加贝尔麻痹发病率。

### 鉴别诊断

贝尔面瘫应和其他引起面部麻痹的疾病加以鉴别。莱姆病(Lyme disease)能引起单侧或双侧面部麻痹;在流行地区,10% 以上的面部麻痹是由于感染了伯氏疏螺旋体。膝状神经节部位带状疱疹激活引起的拉姆齐亨特综合征(Ramsay Hunt syndrome)会导致严重的面部麻痹,伴有外耳道、咽部等部位出水疱;可累及第Ⅷ对脑神经。结节病和吉兰-巴雷综合征中面部往往表现为双侧麻痹(参见第 46 章)。累及面神经的疾病还包括麻风病、糖尿病、结缔组织疾病如舍格伦综合征和淀粉样变性。罕见的梅尔克逊综合征(Melkersson-Rosenthal syndrome)可见反复的面部麻痹发作,最终形成永久性面部(尤其是唇)水肿;少见结舌。其原因未知。听神经瘤常压迫面部神经。脑梗死、多发性硬化的脱髓鞘病变和肿瘤是常见的引起脑桥处面神经阻滞的原因;其他脑干损伤同样会导致面神经阻滞。肿瘤侵入颞部(颈动脉体、胆脂瘤、皮样囊肿)也可产生面神经麻痹,但起病隐匿、逐渐加重。

所有这些核或周围性面神经麻痹必须与核上性麻痹加以鉴别。因为面上半部肌肉由双侧运动皮质通过皮质脑干通路支配,而面下半部肌肉仅由对面大脑半球支配。因此,核上性面麻痹中,额肌和眼轮匝肌受累程度低于面下半部肌肉。核上性损伤可出现情绪和面部表情的分离,同时伴有一定程度的四

肢瘫痪或失语(优势半球病变)。

### 实验室诊断

患者出现以上临床指征时可诊断为贝尔麻痹:①典型症状;②无其他造成面神经麻痹的风险因素或前驱症状存在;③无外耳道皮损性带状疱疹;④且神经系统检查正常,除面神经外无其他异常。由于在桥延交界处和颞骨处毗邻面神经,需特别注意第Ⅷ对脑神经有无异常,同样应注意其他脑神经。在不典型或不确定的情况下,ESR、糖尿病检测、莱姆病抗体滴度、血管紧张素转化酶、疑似结节病胸部 X 线片、疑似吉兰-巴雷综合征腰椎穿刺或 MRI 等检查可提示病变。在特发性贝尔麻痹中,磁共振成像往往显示面神经肿胀和增强(图 34-3)。

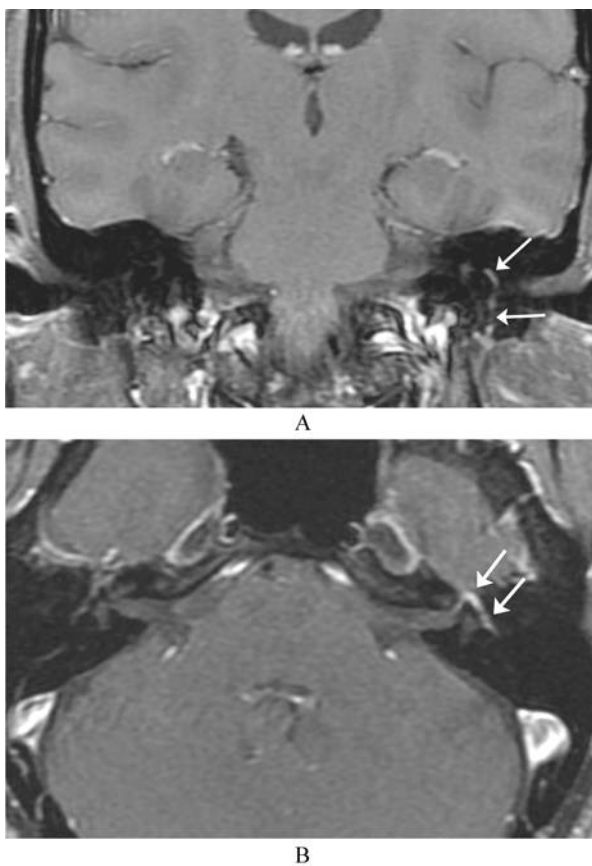


图 34-3 横轴位和冠状面脂肪抑制 T<sub>1</sub> 加权成像显示,左面部神经弥漫性平滑线性增强,累及颞骨膝、鼓膜和乳突段(箭头所指),无肿块性病变。虽然高度提示贝尔麻痹,但注意其他病因如莱姆病、结节病和恶性肿瘤神经周转移也可见类似表现

## 治疗 贝尔麻痹

对症措施包括:①使用纸胶带在睡眠时拉低上眼睑,防止角膜干燥;②按摩麻痹肌肉;③糖皮质激素治疗(在开始的5天中,每天给予泼尼松60~80mg,随后5天逐渐减量)可适度缩短恢复期,并改善功能恢复。尽管最近的两个大的随机试验发现抗病毒药物伐昔洛韦(每天1000mg,持续5~7天)或阿昔洛韦(400mg,每天5次,持续10天)与单独糖皮质激素治疗相比并没有明显的益处,但大量证据表明,与泼尼松联合伐昔洛韦联合治疗可能稍优于泼尼松单用,尤其是当患者临床表现严重时。

## 其他面部运动障碍

1. 面肌痉挛 痉挛主要表现为一侧面部规则、无痛性不自主收缩。大多情况下由脑桥部面神经受血管压迫所致。其他因素包括贝尔麻痹后遗症、继发于肿瘤压迫神经和(或)脱髓鞘、感染或多发性硬化等。轻度患者可以用卡马西平、加巴喷丁予以治疗;如这些药物无效,可使用巴氯芬。局部注射肉毒杆菌毒素可缓解肌肉痉挛3~4个月,可重复使用。由血管压迫引起的难治性病例可予以面神经减压术。眼睑痉挛是双眼睑无意识的反复发作性痉挛,常见于老年人,可单独出现,也可与其他面部肌肉的痉挛同时出现。严重持久的眼睑痉挛可经眼轮匝肌局部注射A型肉毒毒素予以治疗。面部抽搐是指面部肌肉的轻微抽动,一般由多发性硬化或吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre综合征)引起(参见第46章)。

2. 面单侧萎缩 好发于女性,其特点为面部一侧真皮和皮下组织脂肪消失。它通常在青春期或成年早期开始,缓慢进行性萎缩。晚期可出现患侧的面部消瘦、皮肤变薄、起皱和发黑。面部毛发变白、脱落,皮脂腺萎缩。有时可见双侧病变。局限性系统性硬化症(硬皮病)可能是引起上述病症的原因之一。治疗方法是移植皮肤和皮下脂肪的美容手术。

## 其他脑神经疾病

### 舌咽神经痛

这种神经痛涉及第IX对脑神经(舌咽神经),有时还包括部分的第X对脑神经(迷走神经)。它在许多方面类似于三叉神经痛,但不常见。疼痛剧烈,呈发作性;疼痛位于喉部一侧的扁桃体窝。在某些情

况下,由于舌咽神经鼓室支受累,疼痛可起源于耳或从喉部放射到耳。痛性痉挛可由吞咽或咳嗽诱发,无明显的运动或感觉障碍;舌咽神经,连同迷走神经,传导舌后1/3的味觉至后咽。心脏症状——有心动过缓或停搏、低血压和晕厥的报道。药物治疗与三叉神经痛的治疗相似,一般首选卡马西平。如果药物治疗失败,有明显血管压迫的可行血管减压术,或可切断颈静脉球处舌咽和迷走神经纤维予以治疗。

带状疱疹感染在极少情况下可累及舌咽神经。颅后窝或颈静脉孔区肿瘤或动脉瘤也可引起舌咽神经痛合并交感和副神经麻痹。颈静脉孔综合征主要表现为声带麻痹导致的声音嘶哑、吞咽困难、软腭向健侧偏斜、咽后壁麻痹、患侧斜方肌和胸锁乳突肌上部无力(表34-2)。

### 吞咽困难和发音障碍

迷走神经颅内段(第X对脑神经)阻滞导致患侧软腭下垂、无法在发声时上升。从而造成患侧咽反射消失和咽侧壁的“窗帘运动”,即当说“啊”时,咽柱和咽壁一起上升。声音沙哑而略带鼻音,声带卡在外展和内收之间。也可出现外耳道和后耳郭的感觉丧失。

白喉可影响迷走神经的咽支;声音带鼻音,出现吞咽时液体反流至鼻腔。

肿瘤和感染可累及脑膜的迷走神经,肿瘤、血管病变(如延髓背外侧综合征)和运动神经元病变可累及髓质的迷走神经。水痘-带状疱疹病毒感染也可引起迷走神经病变。多发性肌炎和皮肌炎直接影响喉和及咽肌,可引起声音嘶哑和吞咽困难,可能与迷走神经疾病混淆。吞咽困难也是强直性肌营养不良患者的症状之一。

喉返神经,尤其是左侧,常因胸腔疾病而致损伤。与颅内疾病相比,主动脉弓的动脉瘤、左心房扩大和纵隔支气管肿瘤是更常见的引起声带麻痹的原因。然而,大部分复发性麻痹是特发性的。

诊断喉麻痹时,医生必须确定病变部位。如果在髓内,通常有其他症状,如患侧小脑功能障碍、同侧面部和同侧四肢丧失痛觉和温度觉、同侧Horner综合征。如果在髓外,舌咽神经和副神经常受累(颈静脉孔综合征)。如果在颅外后髁突或腮腺,可能会引起第IX、X、XI、XII对脑神经混合性麻痹和Horner综合征(表34-2)。如果无腭咽感觉丧失、腭无力或吞咽困难,则损伤位于咽支起始部以下、迷走神经颈部,病变通常在后纵隔。

表 34-2 脑神经综合征

部位	脑神经	常见原因
眶上裂	第Ⅲ对、第Ⅳ对、第Ⅴ对的第1分支及第Ⅵ对	蝶骨浸润性肿瘤;动脉瘤
海绵窦外侧壁	第Ⅲ对、第Ⅳ对、第Ⅴ对的第1分支、第Ⅵ对,常伴有眼突	感染、血栓形成、动脉瘤、海绵窦或瘘;来自于窦和蝶鞍的侵袭性肿瘤;糖皮质激素反应性良性肉芽肿
蝶骨后间隙	第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ和第Ⅵ对	颅窝大肿瘤
岩骨尖	第Ⅴ、Ⅵ对	岩锥炎;岩骨肿瘤
内耳道	第Ⅶ、Ⅷ对	岩骨肿瘤(皮样囊肿,等);感染过程;听神经瘤
脑桥小脑角	第Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ对,有时涉及第Ⅸ对	听觉神经瘤;脑膜瘤
颈静脉孔	第Ⅸ、Ⅹ和第Ⅺ对	肿瘤与动脉瘤
髁突后间隙	第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和第Ⅻ对	腮腺及颈动脉肿瘤和转移瘤
腮腺后间隙	第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对和 Horner 综合征	腮腺肿瘤,颈动脉体,淋巴结转移性肿瘤;结核性淋巴结炎

## 颈无力

副神经(第Ⅻ对脑神经)任何部位的损伤均可导致部分或完全的胸锁乳突肌和斜方肌麻痹。最常见的是在颈静脉孔或颅骨出口合并第Ⅸ和第Ⅹ对脑神经麻痹(表 34-2)。一种类似于贝尔麻痹的特发性副神经病变;某些病例可复发,但大多数患者而非所有患者可恢复。

## 舌麻痹

舌下神经(第Ⅻ对脑神经)支配舌侧肌。该神经核或传出纤维可因髓内病变如肿瘤、小儿麻痹症或最常见的运动神经元病所累及。基底脑膜和枕骨(扁后脑、枕髁内陷和 Paget 病)病变可压迫髓外或舌下神经管的舌下神经。也存在不明原因的损伤病灶。神经损伤后数周到数月可出现舌肌萎缩和肌束震颤。

## 多发性脑神经麻痹

某些病变可累及数个脑神经。在这种情况下,临床的主要问题是确定病变的位置在脑干内还是在脑干外。位于脑干表面的病变涉及毗邻的脑神经(通常序列发生),产生感觉及运动长通路和脑干内部节段变化晚而轻微。脑干的原发病灶与之恰恰相反。髓外病变更易引起骨侵蚀或脑神经出孔扩大。累及脑神经的髓内病变常发生交叉感觉或运动性瘫

痪(一侧的脑神经信号引起对侧的症状)。

损伤常引起脑干外多条脑神经受累,包括局部感染水痘-带状疱疹病毒、肿瘤导致的感染和非感染(尤其是癌性脑膜炎)(参见第 40 和第 41 章)、肉芽肿性疾病如肉芽肿性血管炎(Wegener's)、Behçet 病、血管病(包括与糖尿病相关的)、扩大囊性动脉瘤或局部浸润性肿瘤。肿瘤包括鼻咽肿瘤、淋巴瘤、神经纤维瘤、脑膜瘤、脊索瘤、胆脂瘤、癌和肉瘤等都观察到一系列轻微的脑神经症状。由于其解剖关系,多条脑神经麻痹形成若干各具特色的症候,见表 34-2。结节病、慢性腺结核、扁平颅底、颅底凹陷和 Chiari 畸形均可引起多种脑神经病变。不伴有萎缩的纯运动障碍则提示重症肌无力(参见第 47 章)。如前所述,吉兰-巴雷综合征常见双侧面神经麻痹。吉兰-巴雷综合征的 Fisher 变异可见动眼神经麻痹、共济失调和四肢反射消失(参见第 46 章)。Wernicke 脑病可引起严重的眼外肌麻痹联合其他脑干症状(参见第 28 章)。

海绵窦综合征(图 34-4)是一个独特的、常危及生命的疾病。它常表现为眼眶或面部疼痛;眼静脉闭塞引起的眼眶肿胀和水肿;发热;动眼神经病变累及第Ⅲ、Ⅳ和第Ⅵ对脑神经;三叉神经病变累及三叉神经眼支(V1)和上颌支(V2)。海绵窦血栓形成后往往继发感染,最常见的感染源来自于眼眶蜂窝织炎(常为金黄色葡萄球菌)、面部皮肤感染或鼻窦炎(特别是糖尿病患者的霉菌感染);其他病因包括颈动脉瘤、颈动脉海绵窦瘘(可存在眼眶杂音)、脑膜

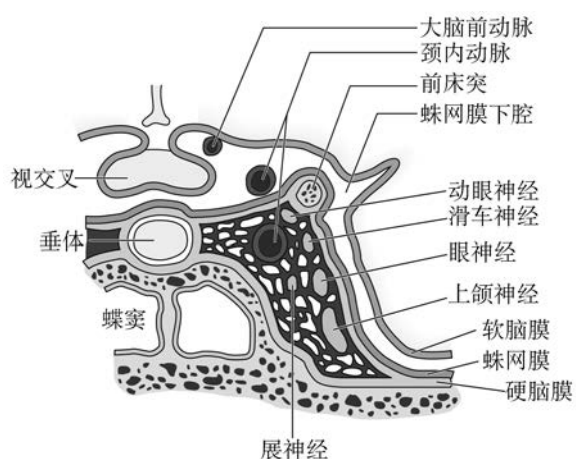


图 34-4 海绵窦冠状切面解剖关系

说明脑神经与血管窦、颈内动脉(其中环前方的部分)及周围结构的解剖关系

瘤、鼻咽癌等肿瘤或特发性肉芽肿性疾病(Tolosa-Hunt综合征)。两侧海绵窦直接相通,一侧发生病变可引起双侧病变。因此,早期诊断非常必要,尤其是在感染时;应根据潜在的病因决定后续治疗。

感染时,给予广谱抗生素、脓腔引流与感染微生物鉴定十分重要。原发性血栓形成可抗凝治疗。瘘或动脉瘤可给予行颈动脉修补或闭塞。糖皮质激素治疗对 Tolosa-Hunt 综合征一般都有效。通常在几天内可有效地改善疼痛;口服泼尼松(每日 60mg)通常持续 2 周,然后逐渐减量;如果疼痛复发,该过程可持续超过 1 个月或更长。

累及单侧或双侧面部的特发性多脑神经病变很少见。该综合征包括亚急性起病的面部疼痛,随之运动脑神经麻痹。临床特征与 Tolosa-Hunt 综合征类似,由硬脑膜的特发性炎症引起,MRI 检查可观察到病变。该综合征常对糖皮质激素治疗敏感。

(范 益 译 孙秀兰 校)

# 第 35 章

## Chapter 35

### 脊髓疾病

Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

脊髓疾病常导致全瘫、截瘫和感觉功能丧失等极严重的后果。因为脊髓传导了躯干与四肢几乎所有的下行运动与上行感觉信息,所以脊髓疾病所产生的影响远超损伤局部而累及整个神经系统。很多脊髓疾病如在早期能得到及时的诊治,那结果是可

逆的(表 35-1)。因此,他们是最危急的一类神经系统急症。按照脊髓疾病的解剖学基础与临床特性,高效地对脊髓疾病进行规范化诊疗,是获得较好预后的基础。

表 35-1 可治疗的脊髓疾病

压迫性	Sjögren 相关脊髓病
硬膜外、硬膜内或髓内肿瘤	系统性红斑狼疮
硬膜外脓肿	脉管炎
硬膜外出血	传染性
颈椎病	病毒:VZV、HSV-1、HSV-2、CMV、HIV、HTLV-1、其他
椎间盘突出	细菌和分枝杆菌:疏螺旋体属、利斯特菌属、梅毒、其他
由骨折或移位的椎骨或出血所致的创伤后压迫	肺炎支原体
血管性	寄生虫:血吸虫病,弓形虫病
动静脉畸形	发育性
抗磷脂综合征或其他高凝态	脊髓空洞症
炎性	脊髓脊膜膨出
多发性硬化	脊髓拴系综合征
视神经脊髓炎	代谢性
横贯性脊髓炎	维生素 B <sub>12</sub> 缺乏(亚急性联合变性)
结节病	铜缺乏

CMV. 巨细胞病毒;HSV. 单纯疱疹病毒;HTLV. 人嗜 T 淋巴细胞病毒;VZV. 水痘带状疱疹病毒

#### 走近患者

#### 脊髓疾病

### 与临床征象相关的脊髓解剖

脊髓是位于骨性椎管内的中枢神经系统的薄而呈管状的延伸部分(图 35-1)。它起自延髓向尾侧延伸至腰段的脊髓圆锥,末端的纤维组织结构成终丝,附

于尾骨。成人脊髓约 46cm(18in)长,呈前后略扁的圆柱形,有颈与腰两处膨大,这两处神经元发出纤维分别支配上下肢。脊髓内部的白质纤维位于周围,组成感觉上行及运动下行传导通路,而成簇的神经元胞体组成灰质,位于脊髓内部,形如 4 叶草般围绕中央管(解剖上,此为第 4 脑室的延伸部分)。覆盖在脊髓表面有软膜、蛛网膜及硬膜三层被膜,均与脑内对应结构相延续。

每对腹侧的运动神经根与背侧感觉神经根相连

的脊髓区域为一个脊髓节段,故脊髓共有 31 个节段。胚胎发育中,脊髓的增长速度落后于脊柱,故成人脊髓下端约平第 1 腰椎体水平。低位的脊神经在通过相应椎间孔前,在椎管内下行了一段逐渐增加的距离,形成马尾。第 1~7 对脊神经经同序数颈椎上方的椎间孔出椎管,因为颈椎只有 7 块而颈髓有 8 个节段(颈神经有 8 对),故其他所有的脊神经都从同序数椎体下方的椎间孔出椎管。脊髓节段与相应

序数椎体的位置关系,见表 35-2。这种位置关系对于定位脊髓压迫的损伤平面具有特别重要的意义。如脐平面以下的感觉丧失,对应的是第 10 胸髓节段损伤,提示邻近的第 7 或 8 胸椎体损伤(图 15-2,图 15-3)。另外,在每个节段具有板层状分布的主要上下行传导束,在躯体皮质的相应定位可反应传导束的起止部位。

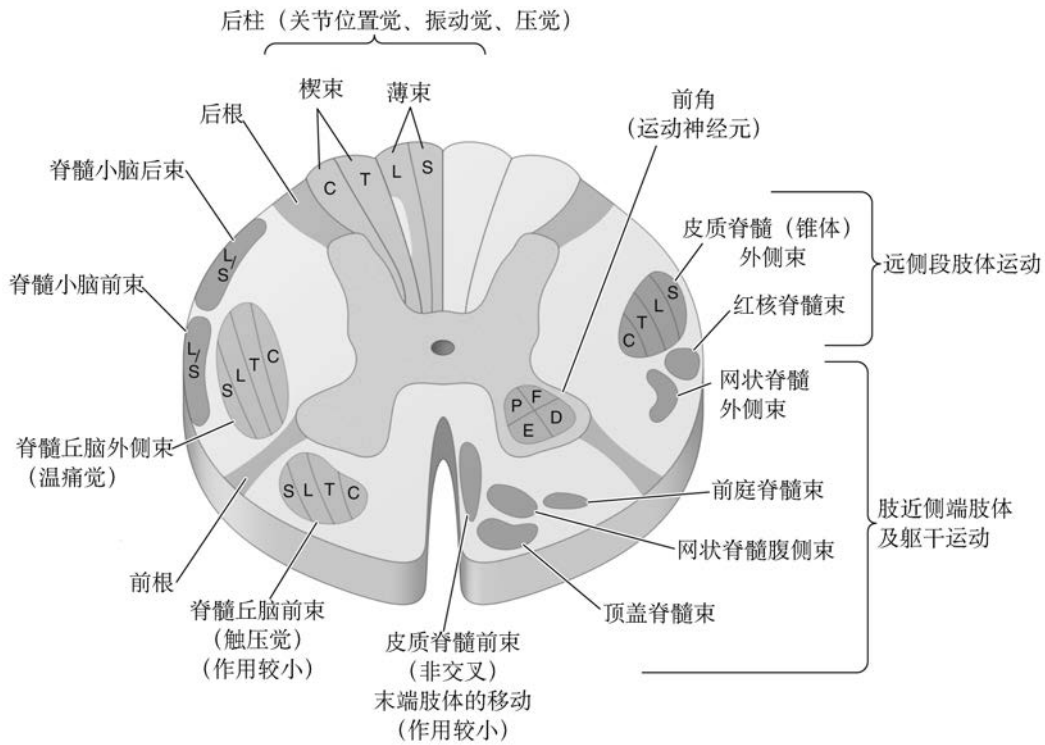


图 35-1 脊髓横断面合成示意图

此图显示脊髓内主要的上行(左侧)和下行(右侧)传导通路。脊髓丘脑外侧束与腹侧束上行交叉到其支配的躯体的对侧。C. 颈部的;D. 远侧端的;E. 伸肌;F. 屈肌;L. 腰部的;P. 近侧端的;S. 骶部的;T. 胸段的

表 35-2 脊髓节段与椎体的对应关系

脊髓节段	对应的椎体
上颈髓	相同序数的椎体
下颈髓	高 1 个节段
上胸髓	高 2 个节段
下胸髓	高 2~3 个节段
腰髓	第 10~12 胸椎
骶髓	第 12 胸椎,第 1 腰椎

### 判断损伤平面

在某一水平面以下的感觉、运动及自主神经功能受损是脊髓疾病的标识。感觉水平的检测可采用针刺或冷刺激,从病人双侧下肢近侧端及躯干的下部逐渐向颈部上行。低于此平面的感觉丧失是由于脊髓半横断时,比此平面高出 1~2 个脊髓节段的对侧脊髓丘脑束受损;或在相同平面的双侧脊髓丘脑束损伤所致。单侧损伤时感觉丧失平面与脊髓损伤平面不一致的原因是因为起源于脊髓后角的二级感觉神经纤维上升 1~2 个节段,同时经过中央管前方交叉后,加入对侧的脊髓丘脑束。脊髓损伤横断了

下行的皮质脊髓束及其他运动传导通路,导致截瘫或全瘫并伴有深反射亢进、巴宾斯基征,以及最终的痉挛性瘫痪(上运动神经元症候群)。脊髓的横断性损伤也可导致自主神经功能紊乱,包括损伤平面以下的无汗症及膀胱、直肠和性功能障碍。

脊髓损伤最主要的平面也可由对应于单个脊髓节段所支配的节段性运动与感觉功能障碍来判断。在一个或多个损伤节段的支配区可出现感觉紊乱及随后的一组感觉改变(痛觉过敏或痛觉性触觉过敏),以及肌颤或肌萎缩,深部腱反射减弱或消失。但这些症状在局部神经根或周围神经损伤时也可出现。所以,判断脊髓损伤最有效的方法是上述症状同时伴有长上行或下行传导束损伤症状。在严重的急性脊髓横断伤的起始阶段,肢体并不痉挛而是迟缓性瘫痪。这个阶段称为“脊休克”期,可持续数天,极少数可延至数周。注意不能将此误以为是损伤已扩大至多个节段的前角运动神经元,或一种急性多神经病变。脊髓各个水平的横断性损伤的主要症状总结如下。

**颈髓** 上部颈髓损伤可导致四肢瘫痪与膈肌无力。颈4到颈5节段损伤可导致四肢瘫痪;颈5到颈6节段损伤,可致肱二头肌肌无力及反射消失;颈7节段损伤,可导致伸腕与伸指能力下降及肱三头肌功能减弱;颈8节段损伤,可致屈腕与屈指的能力下降。颈髓任何节段的损伤都可能出现 Horner 综合征(瞳孔减小、上睑下垂及面部少汗)。

**胸髓** 胸髓损伤可通过躯体感觉丧失平面及可能伴有并发症的背部中线的疼痛点来定位。常用的定位标志有:乳头对应第4胸髓节段,脐对应第10胸髓节段。瘫痪同时,常出现下肢肌力下降及膀胱、排便功能的减弱。胸9到胸10节段损伤可导致下半腹壁肌的瘫痪,而不影响上半腹壁肌,从而导致当腹壁肌收缩时,脐上移(Beevor's 症)。

**腰髓** 腰2至腰4节段损伤可致大腿肌屈与内收功能丧失,伸膝功能下降及髌反射消失。腰5至骶1节段损伤仅导致踝关节及足的运动功能丧失,伸髋屈膝功能缺失及踝反射消失。

**骶髓/脊髓圆锥** 脊髓圆锥是脊髓末端逐渐变细的部分,由低位的骶髓及一个尾髓节段组成。脊髓圆锥综合征包括双侧鞍区感觉丧失( $S_3 \sim S_5$ ),严重的排尿及排便功能障碍(尿滞留及肛门失禁),以及勃起功能障碍。球海绵体肌( $S_2 \sim S_4$ )及肛门( $S_4 \sim S_5$ )反射消失(参见第1章),而肌力无显著影响。与之不同的是,脊髓马尾(即连于低位脊髓的神

经根)损伤后,出现腰部及神经根痛,不对称性的下肢无力与感觉丧失,下肢的多种反射消失,以及膀胱及直肠功能相对受限。低位椎管多发性损伤常导致同时出现脊髓圆锥及马尾综合征的临床表现。马尾综合征已在第9章中将进一步讨论。

**典型的脊髓疾病模型** 表35-1显示了脊髓中主要的上行及下行传导通路的位置。包括后柱、脊髓小脑束及锥体束在内的绝大部分神经纤维传导束,位于其支配的躯体的同侧。然而,脊髓丘脑束中传导温痛觉的传入纤维则位于其支配的躯体的对侧。这些传导束的解剖构筑对于理解疾病的内在过程提供了线索。

#### 布朗-塞卡尔(Brown-Sequard)半横断综合征

患者出现损伤同侧肢体瘫痪(皮质脊髓束受损),关节位置觉与震动觉消失(脊髓后柱损伤),对侧损伤平面1~2个节段以下的痛觉与温度觉消失(脊髓丘脑束损伤)。另外,还伴有部分节段性损伤体征,如单侧的神经根痛、肌萎缩或深部腱反射消失。多数患者仅出现部分,而非全部上述症状。

**脊髓中心压迫综合征** 脊髓中心压迫综合征归因于选择性的损伤中央管周围的灰质神经细胞和交叉的脊髓丘脑束纤维。颈段脊髓中心压迫症导致上肢出现与下肢不成比例的肌力下降,以及“感觉分离”,即肩部以上、下颈部,以及躯干上部(披肩状分布)的温痛觉缺失,而轻触觉、关节位置觉、及振动觉存在。脊髓创伤,脊髓空洞症,以及髓内肿瘤是导致脊髓中心压迫症的常见原因。

**脊髓前动脉缺血综合征** 脊髓前动脉阻塞或血流减小常引起脊髓梗死,可导致双侧脊髓后柱广泛的组织损坏。引起损伤平面以下,包括运动、感觉和自主功能在内的所有脊髓功能丧失,但令人吃惊的是振动觉与位置觉可得以保留。

**枕骨大孔综合征** 枕骨大孔处损伤可中断支配下肢的锥体交叉的神经纤维,损伤位于支配上肢的神经纤维的下方,可导致下肢肌力下降(下肢轻度瘫痪 crural paresis)。靠近枕骨大孔的压迫性损伤可引起同侧的肩部及臂部的肌力下降,随之出现同侧下肢的肌力下降,继而影响对侧下肢,最后影响对侧臂部,这种在四肢不同部分循环出现肌力下降的模式可起始于四肢任何部分。同时伴有典型的枕骨下方并扩散至颈部及肩部的疼痛。

**髓内综合征及髓外综合征** 髓内综合征的病因起源于脊髓本身,而髓外综合征源于脊髓或其血供受周围结构压迫而致。两者区分的特征可作为相应

的临床诊断指南。髓外的损伤,常伴有明显的神经根痛,早期即有骶部感觉丧失(脊髓丘脑束损伤)及下肢的痉挛性瘫痪(皮质脊髓束损伤,因为支配下肢的皮质脊髓束纤维接近脊髓的表层)。而髓内的损伤,可出现定位不明确的烧灼痛,而非神经痛。由于支配骶部的脊髓丘脑束纤维位于最外层,所以会阴及骶部的感觉可得以保留(骶部回避,sacral sparing)。皮质脊髓束受损症状出现相对较晚。髓外损伤可进一步分为硬膜外和硬膜内起源,前者多为恶性而后者多为良性(神经纤维瘤为常见原因)。因此,如症状持续较长的时间多提示为髓内起源。

## 急性与亚急性脊髓疾病

急性与亚急性脊髓疾病的始发症状为持续数天到数周的局部颈及背部疼痛,继发各种持续数小时到数天的综合症状,如感觉异常、感觉丧失、运动能力下降和括约肌功能障碍。有时仅有轻微的感觉症状但也可能表现为严重的脊髓功能横断。局部损伤灶有时仅局限于后柱,或脊髓丘脑前束,或单侧脊髓。典型的感覺异常或麻木感常起始于足,再呈对称或不对称性的上升。这些症状最初类似于 Guillain-Barre 综合征,但受累的躯干可出现明确的脊髓定位,显示脊髓病的进程。在突发的严重病例,可能出现脊休克的反射消失现象,但并发的反射亢进可持续数天至数周;如果伴有感觉定位(a sensory level)的无反射性瘫痪持续存在则提示出现了累及数个节段的脊髓坏死。

### 走近患者

#### 压迫性与非压迫性脊髓病

压迫性与非压迫性脊髓病的区别,首要的是去除可治疗的外源性压迫物。压迫物多见肿瘤、硬膜外脓肿或血肿、突出的椎间盘或椎骨的病变。由恶性肿瘤或脓肿引起的硬膜外压迫常导致颈、背部疼痛,排尿功能障碍和在瘫痪之前出现的感覺异常等预兆症候。而脊椎半脱位、出血及如梗死等非压迫性病因所致脊髓病则可能不出现上述症状。磁共振结合钆显影是首要的区别临床可疑病例的检测手段。对于某些临床症状不明显的病例可适当进行从颈段至骶部的全脊柱扫描。一旦排除压迫性损伤,就必须考虑一些位于脊髓内部的可导致急性脊髓病的非压迫性病因,如原发血管性、感染、传染等病因。

## 压迫性脊髓病

### 肿瘤引起的脊髓压迫症

引起成人脊髓压迫的肿瘤,绝大多数为转移至邻近椎骨的硬膜外的肿瘤。实体瘤易转移至脊柱的特性可能与中轴骨具有高比例的骨髓有关。几乎所有的恶性肿瘤都可以转移至脊柱,尤其是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肾癌、淋巴瘤及浆细胞病。除了前列腺癌或卵巢癌,其他肿瘤最易转移至胸段脊柱。前列腺癌或卵巢癌可不对称性地转移至骶部和腰部椎骨,可能与肿瘤从巴特森静脉丛(沿硬膜外隙的前部分布的静脉丛)转移有关。腹膜后肿瘤(尤其是淋巴瘤或肉瘤)经椎间孔进入椎管,在产生脊髓压迫前出现神经根痛及神经根功能减弱的征象。

疼痛经常是脊柱转移的始发症状。可能是局限性的酸痛,或是急剧的放射性痛,并可随运动、咳嗽或打喷嚏而加剧,患者在夜间可因疼痛而惊醒。尤其是在胸椎新近出现的持续性背部疼痛(此处不常出现椎关节僵硬),因考虑有肿瘤的椎骨转移。但偶尔,疼痛会很弱甚至没有。脊柱 X 线片和放射性骨核素扫描在诊断上的作用较为局限,对于 15%~20% 的肿瘤转移性椎骨损伤易漏诊,且不能发现通过椎间孔抵达硬膜外隙的椎旁组织。而磁共振(MRI)可非常清晰地显示脊柱肿瘤的解剖学范围(图 35-2),并能鉴别是肿瘤引起的损伤或其他外形类似结构引起的损伤,包括硬膜外脓肿,硬膜外血肿等。在 MRI 扫描的 T<sub>1</sub> 加权像,相对于正常骨髓信号,椎骨的肿瘤转移灶常为低信号;在注射钆后,通过对比增强效应,增加了肿瘤灶的信号强度,使得其与正常骨髓具有相同的正常表象。通过此法可鉴别与肿瘤不同表象的脊柱感染(骨髓炎及相关疾病),他们可通过椎间盘间隙而累及邻近的椎体。

如果脊髓压迫较为可疑,因尽早进行影像学检查。如果有神经根症状而无脊髓病证据,可推迟 24~48 小时再行影像学检查。约 40% 的患者存在某一节段的脊髓压迫但无任何硬膜外转移灶的症状;因此,怀疑有硬膜外恶性肿瘤的患者,应进行脊柱全长的影像学检查。

### 治疗 肿瘤所致脊髓压迫症

肿瘤所致脊髓压迫的治疗方法包括使用糖皮质激素减轻脊髓水肿,尽早使用局部放射线疗法对治疗局部损伤,以及针对不同类型的肿瘤采用特殊



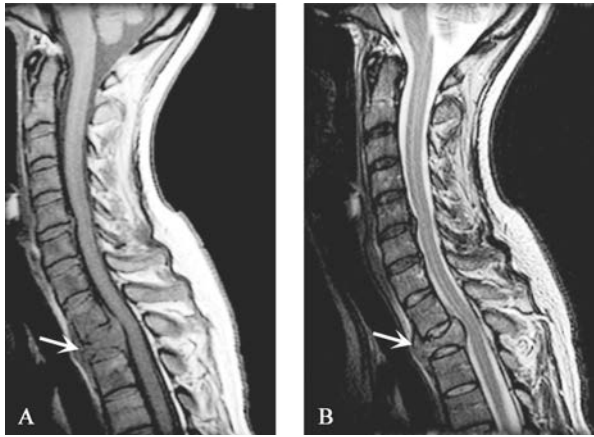


图 35-2 由乳腺癌转移导致的硬膜外脊髓压迫

经过颈胸联合处的矢状位  $T_1$  加权像(A)和  $T_2$  加权像(B)磁共振扫描图像,显示因肿瘤浸润而坍塌的第 2 胸椎椎体以及受压而向后移位的上胸段脊髓。A 图中低密度的骨髓信号显示其为肿瘤所代替

的治疗方法。如果临床症状强烈提示有脊髓压迫,可以在影像学检查确诊前使用糖皮质激素(地塞米松,最大剂量为每日 40mg),并使用小剂量维持治疗直到放射治疗结束(一般 15 天为 1 个疗程,照射总剂量为 3000cGy)。放疗甚至对于绝大部分传统认为放疗耐受的转移灶都是有效的。对于非卧床患者放疗的效果较好。放疗通常可防止出现新的运动功能障碍,最多约有 1/3 接受放疗的患者运动功能可得到部分恢复。运动功能障碍(截瘫或四肢瘫痪)一旦超过 12 小时,通常不能得到改善;若超过 48 小时,实质性运动功能恢复的预后很差。虽然绝大部分患者在接受放疗后数月内不能再次放疗,但对于存活超过 2 年的患者,再次接受放疗的比例在不断增加。包括强度可调的放射疗法(IMRT)在内的一些新的技术可进行高精度的局部定点大剂量放疗,前期数据显示这些方法可获得与传统放疗相似的应答比例。对于原发性肿瘤已明确的患者,不必要再行硬膜外肿块的活检,但对于原发性肿瘤不明确的患者是有必要进行的。当患者在局部已接受最大耐受剂量的放疗,但脊髓压迫症状仍越来越恶化;或出现椎体压缩性骨折或脊柱不稳定而导致脊髓受压时,可考虑采用椎板切除减压术或椎体切除术等外科手术治疗。最近一项随机临床试验对放疗在治疗绝大部分恶性脊髓压迫症的一线治疗方案中的安排程序提出了质疑。调查研究结果显示对于由硬膜外肿瘤引起的某一区域脊髓压迫,手术后再行放疗的疗效明

显优于单用放疗的疗效。脊髓压迫复发的患者,脑转移,辐射敏感的肿瘤,以及严重运动功能障碍持续 48 小时以上的患者均排除在本研究之外。

与硬膜外肿瘤不同,大部分硬膜内肿块生长缓慢且为良性,多数为脊膜瘤或神经纤维瘤,偶有脊膜瘤、脂肪瘤、皮样瘤或肉瘤。尽管脊膜瘤可以起源于脊髓全程各处的脊膜,但主要还是位于胸髓的后部及靠近枕骨大孔处(图 35-3)。神经纤维瘤是典型的起自脊神经后根的良好神经鞘瘤;如果是多发性的,那可能起源于多发性神经纤维瘤病。一般首先出现神经根的感觉异常症状,继而出现不对称,渐进性的脊髓症状。可以外科切除来治疗。

原发于脊髓的髓内肿瘤较为少见,常位于颈部,可出现脊髓中央压迫综合征或脊髓半横断综合征。患者可出现四肢定位不精确的烧灼痛及骶部回避。成人的这类肿瘤多为室管膜瘤、血管网状细胞瘤、低级别星形细胞瘤(图 35-4)。显微外科手术可基本完整切除髓内的室管膜瘤。因为髓内星形细胞瘤生长较缓慢,所以行斑块切除术对治疗也是有帮助的。辅助性放疗及化疗的价值仍未确定。继发(转移性)髓内肿瘤也有发生,尤其是在晚期转移性疾病的患者(详见第 37 章),但发生率没有脑转移高。

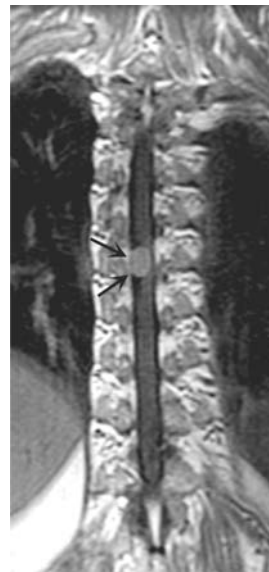


图 35-3 胸段脊膜瘤的磁共振成像(MRI)

通过胸段脊髓的冠状位  $T_1$  加权增强成像显示一边界清晰、显著而均一增强的髓外肿块(箭头所示),压迫脊髓向左侧移位



图 35-4 髓内星形细胞瘤的磁共振成像(MRI)

通过颈段脊髓的矢状位 T<sub>1</sub> 加权增强成像显示在颈髓-延髓交界处生成于脊髓内的肿块引起上颈髓扩张。肿块周围有不规则的增强影(箭头所示)

### 硬脊膜外脓肿

硬膜外脓肿呈现临床三联征,即背部后正中疼痛、发热及渐进性肢体无力。对于大多数患者而言,如能尽早识别这一特殊的疾病发展过程可预防永久性后遗症。患者常出现脊柱上方或神经根型的酸痛。患者在出现脊髓炎症状前经常有持续小于 2 周的疼痛,有时可延至数月或更久。患者常有发热,伴白细胞计数及沉降率及 C 反应蛋白的增高。如果脓肿扩散,由于静脉充血以及血栓形成,将加剧脊髓损伤。一旦出现肢体无力和其他脊髓病的症状,疾病的进展可能会加剧。急性硬膜外感染经治疗后,有时也可更多地转归为脓肿所致的慢性无菌性肉芽肿。

硬膜外感染的危险因素包括免疫状态低下(糖尿病、肾衰竭、酒精中毒、恶性肿瘤等),静脉内毒品注射和皮肤或其他组织的感染等。2/3 的硬膜外感染起源于皮肤(如疔病)、软组织(如咽或牙的脓肿)或脏器(如细菌性心内膜炎)的细菌性血源传播。其余的来自局部感染直接扩散至硬膜下腔,如椎骨骨髓炎、压疮、腰椎穿刺、硬膜外麻醉或脊柱手术等。绝大多数感染为金黄色葡萄球菌;其次为革兰阴性杆菌,链球菌,厌氧菌及真菌感染也可导致硬膜外脓肿。在不发达国家由邻近椎骨的脊柱结核(卜德病, Pott's disease)所致的硬膜外脓肿也较多见(图 35-5)。

磁共振可定位脓肿并排除脊髓病的其他致病因素。仅当脑病或其他临床症状提示可能合并有脑脊膜炎的时候(这些病情发生率 $<25\%$ 总病例),才需腰穿刺。腰穿刺节段的选择应尽量减少穿刺针经过感染组织而导致脊膜炎的风险。选用一种高颈丝锥的穿刺针往往是最安全的方法。硬膜下脓肿可致脑脊液异常,包括脑脊液细胞增多伴多形核细胞比例增高,蛋白水平增高,葡萄糖含量下降,除非有相关的脊膜炎,不然相应组织不进行培养。血培养的阳性率低于 25%。

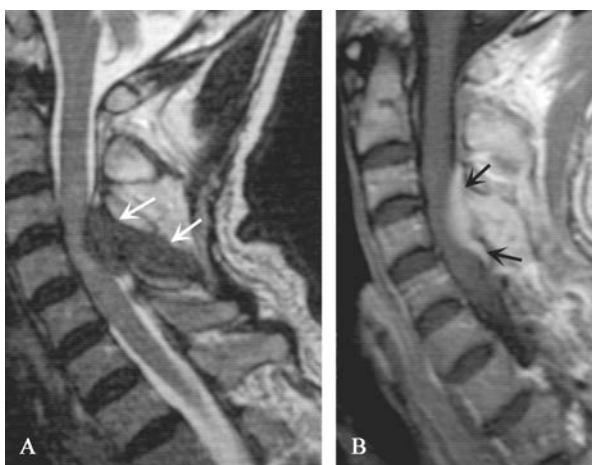


图 35-5 结核所致的硬脊膜外脓肿的磁共振成像(MRI)

A. 矢状像 T<sub>2</sub> 加权游离自旋回波 MR 层序。一低信号结构替代第 3 颈椎后部组织并向硬膜外延伸压迫脊髓(箭头所示)。B. 矢状位 T<sub>1</sub> 加权对比增强像显示一弥散增强的硬膜外突起物(箭头所示)延伸入硬膜外隙

### 治疗 硬膜外脓肿

硬膜外脓肿治疗包括减压性椎板切除术、清创术及长期使用抗生素治疗。外科引流减压可防止瘫痪的发生及改善或逆转瘫痪的发展,但病程已超过数日的患者外科手术基本无法改善其预后。术前应进行广谱抗生素的经验性用药,再结合培养结果进行改良,药物使用至少维持 4 周。如有手术禁忌证或手术无法改善已有的截瘫及四肢瘫痪时,可给予全身或口服抗生素的长期治疗。对于这些病例,应基于血培养结果选择使用抗生素。但在抗生素治疗期间,瘫痪可能会出现或进一步发展。因此,除非脓肿范围极其局限,或几乎没有神经症状,此类疾病最初还是应首选手术治疗。

硬膜外脓肿如能得到恰当的诊断与治疗,约2/3的患者预后较好。

### 硬脊膜外血肿

进入硬膜外隙或硬膜下隙的出血,可导致急性局灶性痛或神经根痛,随后出现脊髓病变或脊髓圆锥病变的多种症状。抗凝治疗、创伤、肿瘤或血液病等为其主因。极少病例由腰穿或硬膜外麻醉所致。磁共振或CT扫描可确诊并确定出血范围。治疗包括尽早改善内在的凝血障碍及外科减压术。当患者出血基本恢复后,尤其是在术前仍保留有部分运动功能的患者,可考虑再行手术治疗。对于有严重的血小板减少症或其他凝血疾病的患者,因有出血的风险,如可能,应尽量避免行腰穿检查。

### 脊髓出血

创伤、脊髓内血管畸形(本章后详)、多发性动脉炎或系统性红斑狼疮(SLE)所致脉管炎、出血障碍或脊髓肿瘤偶尔会导致脊髓实质内出血。脊髓出血

表现为急性疼痛性横贯性脊髓病(acute painful transverse myelopathy)。如出血量大可扩散至蛛网膜下腔导致蛛网膜下腔出血(参见第28章)。可由MRI或CT扫描确诊。治疗以支持治疗为主,外科手术一般无效。但如髓内出血是由脊髓内血管畸形所致,应首选选择性脊髓血管造影,再行手术清除血肿及处理髓内血管损伤。

### 非压迫性脊髓病

急性非压迫性横贯性脊髓病(ATM)的最常见病因有:①脊髓梗死;②系统性红斑狼疮(SLE)和结节病等的全身炎性疾病;③多发性硬化(MS)的脱髓鞘病变;④视神经脊髓炎(NMO);⑤感染后或自发性横贯性脊髓炎(普遍认为这与急性弥漫性脊髓炎的免疫状态改变相关,详见第39章);⑥主要由病毒所致的感染等。排除脊髓压迫后,一般需行腰穿以评估,并检查内在系统疾病(表35-3)。

表 35-3 急性横贯性脊髓病的评估

(1)一般及增强脊髓磁共振扫描(排除压迫因素)
(2)脑脊液(CSF)检测:细胞计数、蛋白、葡萄糖、IgG 指数/合成率、寡克隆带、VDRL;革兰染色、抗酸杆菌、印度墨汁染色;针对 VZV、HSV-2、HSV-1、EBV、CMV、HHV-6、肠道病毒群和 HIV 的 PCR 检测;针对 HTLV-1、伯氏疏螺旋体、肺炎支原体及肺炎衣原体的抗体检测;病毒、细菌、分枝杆菌和真菌培养
(3)感染的血液学检查:HIV;RPR;肠道病毒的 IgG 和 IgM 抗体;流行性腮腺炎 IgM,针对麻疹、风疹、B 组虫媒病毒、布鲁杆菌、鹦鹉热衣原体、巴尔通体和血吸虫的抗体;布氏杆菌培养;鼻、咽、肛门处肠道病毒群的培养;血吸虫卵的粪便培养
(4)免疫介导性疾病:ESR;ANA;ENA;dsDNA;类分湿因子;抗-SSA;抗-SSB;补体水平;抗磷脂抗体和抗心脂抗体;p-ANCA;抗微粒体和抗甲状腺球蛋白抗体;Sjögren 综合征疑似患者行希尔默(Schirmer test)试验,涎腺核素扫描和涎腺/泪腺活检。
(5)结节病:血清血管紧张素转化酶;血清钙;24 小时尿钙含量;胸部 X 线摄片;胸部 CT;全身镓扫描;淋巴结活检
(6)脱髓鞘病:脑磁共振,诱发电位,脑脊液寡克隆带,视神经脊髓炎抗体(抗水通道蛋白 4[NMO]抗体)
(7)血管源性病变:CT 脊髓造影片;脊柱血管造影片

ANA. 抗核抗体;CMV. 巨细胞病毒;EBV. 非洲淋巴细胞瘤病毒(EB 病毒);ENA. 上皮中性粒细胞激活剂;ESR. 红细胞沉降率;HHV. 人疱疹病毒;HSV. 单纯疱疹病毒;HTLV. 人 T 细胞白血病/淋巴瘤病毒;O 和 P. 卵细胞和寄生虫;p-ANCA. 核周抗中性粒细胞胞质抗体;PCR. 聚合酶链反应;RPR. 快速血浆反应素环状卡片试验;VDRL. 性病研究实验室;VZV. 水痘-带状疱疹病毒

### 脊髓梗死

脊髓由 3 条垂直走行于其表面的动脉供血:一条脊髓前动脉及一对脊髓后动脉。脊髓前动脉源自椎动脉,另外,从第 6 颈髓,上胸髓,以及连贯地从胸 11 至腰 2 节段(亚当凯维奇动脉,artery of Adamkiewicz)发出根动脉的节段性分支加入其中。在每个脊髓节段,脊髓前动脉发出成对的穿支供应脊髓前

2/3 的血供;脊髓后动脉供应脊髓后部血供,但在中胸髓以下已基本不明显。

脊髓梗死可发生在脊髓任何节段;但在上胸段,由于存在亚当凯维奇动脉,使得边缘动脉的血流存在了分水岭。当全身低血压或大动脉钳闭时,由脊髓局灶性缺血而引发的梗死通常最可能发生在胸 3 或胸 4 节段及脊髓前、后动脉的交界区。在数小时

内可能会出现一种快速发展的痉挛性瘫痪而几乎不伴感觉变化的综合征。

脊髓前动脉供血区急性梗死可导致截瘫或四肢瘫痪、感觉分离(痛觉与温度觉消失,而震动及位置觉保留)及括约肌功能丧失(“脊髓前索综合征”)。与脑血管卒中不同,脊髓梗死可突发且迅猛起病,但最典型的脊髓梗死一般进展可持续数分钟乃至数小时。缺血区沿中线或背部放射状剧烈疼痛较为多见。在起病初期由脊休克导致的反射消失较为多见,随着病程进展,逐渐出现反射亢进及痉挛性瘫痪。脊髓后动脉供血区的梗死形成相对较为少见,一旦发生,可导致脊髓后柱功能丧失。

脊髓梗死可起因于主动脉粥样硬化、主动脉夹层瘤(指征为胸或背痛伴下肢脉搏减弱)颈部椎动脉堵塞或剥离、主动脉手术或由任何疾病所致的严重的低血压;也可起源于心源性栓子及胶原血管病相关的脉管炎[尤其是 SLE, Sjögren 综合征及抗磷脂抗体综合征(详见后续)];偶尔可由局部脊柱创伤致髓核成分栓子进入脊髓血管所致。大量的临床案例中,未见由支路动脉导致脊髓栓塞的报道。尤其是在栓塞第 1 天,磁共振可能无法发现较小的脊髓栓塞,但在损伤节段经常已有病变的表现。

除了较罕见的短暂性脊髓缺血发作及间断性或进展性不完全性梗死外,脊髓梗死一般不采用急性抗凝治疗。抗磷脂抗体综合征可采用抗凝治疗。有报道称脑脊液分流术可成功应用于治疗某些脊髓梗死病例,但仍缺乏系统的研究。

### 炎性及免疫性脊髓病(脊髓炎)

这一大类疾病包括 MS 脱髓鞘病变, NMO, 感染后脊髓炎, 以及结节病和结缔组织病。

约 1/4 的脊髓炎无法找到病因。有些后续可出现一些其他的免疫介导疾病的症状。脊髓炎反复发作通常是由一种免疫介导疾病或 II 型单纯疱疹病毒感染(详见本章后续)所致。

1. 多发性硬化 多发性硬化(MS, 见第 39 章)可表现为急性脊髓炎症状, 尤其多见于亚裔及非洲裔患者。在白色人种, MS 很少导致完全性横贯性脊髓病(如急性双侧体征), 但却是引起部分综合征的最常见原因。MS 相关脊髓炎行 MRI 检查在 T<sub>2</sub> 加权序列像可见脊髓呈典型的中度肿胀及水肿, 弥散或多病灶的髓内异常信号。对比增强可显示许多急性病例出现炎症所致的血-脑屏障的破坏。脑 MRI 对于判断脊髓炎病例是否原发于 MS 极有帮助。普通 MR 扫描对于 MS 发病的风险评估率较

低, 5 年以上的 10%~15%; 但如果 T<sub>2</sub> 像在室周有多发的高亮损伤影, 可提示更高的风险率, 5 年以上的大于 50%, 14 年左右的大于 90%。MS 患者的脑脊液可没有异常, 但更多的可见脑脊液中单核细胞数轻度增多, 蛋白水平正常或轻度增高; 寡克隆带不定存在, 但一旦出现, 则更倾向于诊断为 MS。

对于 MS 相关性横贯性脊髓炎, 至今尚无确切的治疗试验。在发病早期, 可静脉注射甲泼尼龙(每天 500mg, 持续 3 天), 继之口服泼尼松(每天 1mg/kg, 持续数周, 再逐渐减量)。对于严重病例, 当甲泼尼龙治疗无效时, 可考虑选择血浆置换术。

2. 视神经脊髓炎 视神经脊髓炎(Neuromyelitis optica, NMO)是一种免疫介导的脱髓鞘病变, 患者脊髓可出现纵向延伸, 平均累及 3 个或更多节段的严重脊髓病。NMO 同时伴发的视神经炎多为双侧发病, 可在数周或数月内早于或继发于脊髓炎, 有时可累及脑干或下丘脑。但 NMO 也有不伴有视神经病变而仅出现脊髓炎的复发病例, 此类病例多为亚裔, 女性居多。脑脊液检查可见单核细胞含量增多, 最多每毫升中可含数百单核细胞; 与 MS 不同, 基本不存在寡克隆带。60%~70% 视神经脊髓炎患者血清中均存在抗水通道蛋白-4 的自身抗体。视神经脊髓炎和系统性红斑狼疮(SLE)、抗磷脂抗体(见后文), 以及其他结缔组织病相关; 极少为癌旁起源。治疗可采用糖皮质激素, 对于顽固疾病可采用血浆置换术(与前述的 MS 治疗相似)。已有治疗结果显示硫唑嘌呤、霉酚酸酯或抗-CD20(抗-B 细胞)单克隆抗体对于后续复发病例具有保护作用; 可持续使用 5 年或更长时间。视神经脊髓炎将在第 39 章进行讨论。

3. 全身性免疫介导疾病 有一小部分脊髓炎病人伴有系统性红斑狼疮(SLE), 其中大部分均与抗磷脂抗体相关。脑脊液一般正常或有轻度的淋巴细胞增多; 寡克隆带多变。有报道糖皮质激素和(或)环磷酰胺有效, 但尚缺乏系统研究资料。其他免疫介导的脊髓炎包括 Sjögren 综合征相关病例、混合性结缔组织病、Behcet 综合征、核周抗中性粒细胞胞质抗体相关脉管炎(p-ANCA), 以及原发性中枢神经系统血管炎。

脊髓肉芽肿(肉瘤样脊髓病)是此类疾病中另一类要重点考虑的进展缓慢或复发的病例。磁共振显示脊髓出现一类似肿瘤般的水肿样隆起; 一些病例经钆增强磁共振显示在邻近脊髓的表面通常可出现活化的损伤灶; 损伤灶为单发或多发, 在轴位像上常呈现增强的脊髓中央部。典型的脑脊液改变包括淋

巴细胞不定量增多及蛋白水平轻度上调;极少数病例可出现葡萄糖含量降低及寡克隆带。如果结节病的全身性表现不明显或消失(约 50% 的病例),或其他典型的神经病变症状(如脑神经病变、下丘脑相关病变、磁共振显示脑膜增强影)缺失时,该病诊断极为困难。其他如裂隙灯检查眼葡萄膜炎,胸部 X 线或 CT 检查以判断肺有无受累;纵隔淋巴结病,血清或脑脊液血管紧张素转化酶(ACE,仅出现在极少数病例中),血清钙及镱扫描等辅助检查可协助诊断该疾病。脑脊液中 ACE 的作用尚不明确。早期治疗包括口服糖皮质激素;耐受患者可采用免疫抑制药治疗。

4. 感染后脊髓炎 感染或疫苗接种后继发的脊髓炎,命名为感染后或接种后脊髓炎。许多病原体与之有关,如 EB 病毒、巨细胞病毒、支原体、流感、麻疹、水痘、风疹和腮腺炎病毒等。与之相关的疾病为急性散播性脑脊髓炎(参见第 39 章)。感染后脊髓炎最初经常表现为病人处于急性发热性感染的恢复期,或发热后数天或数周内,神经系统或脑脊液中不能检出感染源。可能因为脊髓炎是由感染诱发的自身免疫性疾病而非由感染直接导致。该疾病至今尚无随机对照实验性治疗的报道;通常用糖皮质激素治疗,暴发性病例可采用血浆置换术。

5. 急性感染性脊髓炎 许多病毒实际上不仅与感染后脊髓炎相关,而且可直接导致具有感染性的急性脊髓炎。但是,这两者通常不易区分。其中,最具特征的是带状疱疹脊髓炎,另外,1 型与 2 型单纯疱疹病毒、EB 病毒、巨细胞病毒及狂犬病病毒也可导致病毒性脊髓炎。2 型单纯疱疹病毒(1 型相对较少)引发的脊髓炎可出现一类复发性骶部脊髓炎,并伴类似于 MS 的爆发性生殖器疱疹的综合征。脊髓灰质炎是一类典型的病毒性脊髓炎,主要侵犯脊髓灰质。慢性病毒性脊髓炎(如由 HIV 感染所致)将在后文讨论。

细菌及分枝杆菌性脊髓炎(主要为脓肿)远比病毒性脊髓炎罕见,也比细菌性脑脓肿少发。几乎所有病原体都可导致此病,包括单核细胞增生利斯特菌、伯氏疏螺旋体(莱姆病),以及苍白密螺旋体(梅毒)。肺炎支原体也可导致脊髓炎,但其分类不很明确,大部分病例更多地归类于感染后脊髓炎。

血吸虫病是一类在疫区导致寄生虫性脊髓炎的重要病因。由寄生虫(典型的如曼氏血吸虫)卵产生组织消化酶,引起机体局部出现剧烈的炎症反应及肉芽肿。弓形虫病偶尔可导致局部的脊髓病,一般多见于 AIDS 患者。

一旦怀疑有病毒性脊髓炎,在实验室检查确诊

前即可适当采用抗病毒治疗。带状疱疹、单纯疱疹和 EB 病毒性脊髓炎的治疗可采用静脉注射阿昔洛韦(10mg/kg,每 8 小时 1 次)或口服泛昔洛韦(2g,每日 3 次),疗程 10~14 天;巨细胞病毒性脊髓炎可采用更昔洛韦(5mg/kg 静脉注射,每日 2 次)加膦甲酸(60mg/kg,静脉注射,每日 3 次),或者西多福韦(每周 5mg/kg,共 2 周)。

## 慢性脊髓病

### 脊柱炎性脊髓病

脊柱炎性脊髓病是一类导致慢性脊髓压迫和老年人步履艰难的最常见的病因。患者早期可出现颈肩部疼痛与僵硬的症状;骨撞击和神经根软组织的过度生长可导致臂部(尤其在颈 5 和颈 6 神经分布区域)神经根痛。少于 1/3 的患者可出现颈髓压迫病变,呈缓慢进展的对称或不对称的痉挛性瘫痪,常伴有手足感觉异常。腿部振动觉减弱,闭目难立征(罗姆伯格征)阳性,偶尔上胸部可出现震动觉。部分患者可因咳嗽或使劲而诱发腿部无力或肩臂部的放射性疼痛。臂部皮肤感觉丧失,手部固有肌群萎缩,下肢深反射亢进,以及巴宾斯基征阳性较为常见。晚期患者可出现尿急与尿失禁,但老年患者有诸多其他病因也可导致此问题出现。上肢腱反射在一定水平可能消失,最多发生在肱二头肌水平(颈 5 至颈 6 水平)。个别病例的神经根症状、脊髓病症状,或复合症状可能较为突出。可结合进展性颈部脊髓病、手足感觉异常,或手部萎缩消瘦等体征进行诊断。

通常可由磁共振检查确诊,CT 扫描图像有时无法确诊,X 线片对诊断帮助很小。磁共振轴向图可很好地显示外源性脊髓压迫或变形, $T_2$  加权像显示压迫点附近脊髓内部的高强度信号。佩戴护颈圈对轻症患者有一定的帮助,但外科减压术仍是最主要的治疗方法。手术入路有后路椎板切除术或切除突出的椎间盘及骨组织的前入路方式。颈部椎关节僵硬及相关椎骨的退行性疾病已在第 9 章中讨论。

### 脊髓和硬脊膜的血管畸形

脊髓和硬脊膜的血管畸形是导致进行性脊髓病的可治疗的病因。最常见为脊髓后表面或硬脊膜内的瘘。绝大部分硬脊膜内的动静脉瘘位于或低于中胸髓水平,经常为一条在神经根囊内的神经根营养

动脉与硬脊膜静脉直接相连。该病典型表现为中年男性出现进行性脊髓病,可缓慢或间歇性加剧,也可能出现阶段性缓解,与 MS 表现相类似。有时也可罕见因出血进入脊髓或蛛网膜下隙而导致病情突然加剧。因静脉充血而导致局部缺血及水肿而导致病情跳跃式的进展较为普遍。绝大部分患者有不完全性的感觉、运动及膀胱功能障碍。运动功能障碍较为显著,呈上运动神经元及部分下运动神经元受损表现,与肌萎缩性侧索硬化症(ALS)相类似。患者可出现背侧脊柱区的疼痛、感觉迟钝或神经根痛。其他提示动静脉畸形的相关症状有间歇性跛行、随姿势或用力(耗能)(如唱歌、月经或发热)而出现改变的症状。相对于较为常见的硬脊膜 AVM,髓内 AVM 较为少发。髓内 AVM 的典型症状为进行性胸段脊髓病伴延续数周或数月的下肢轻度截瘫,典型的病理改变为髓内血管呈异常增厚与透明化改变(亚急性坏死性脊髓炎, Foix-Alajouanine syndrome)。

虽然脊髓血管杂音相对少见,但对于可疑病例,还是应在患者休息或运动后进行检测。皮肤表面的

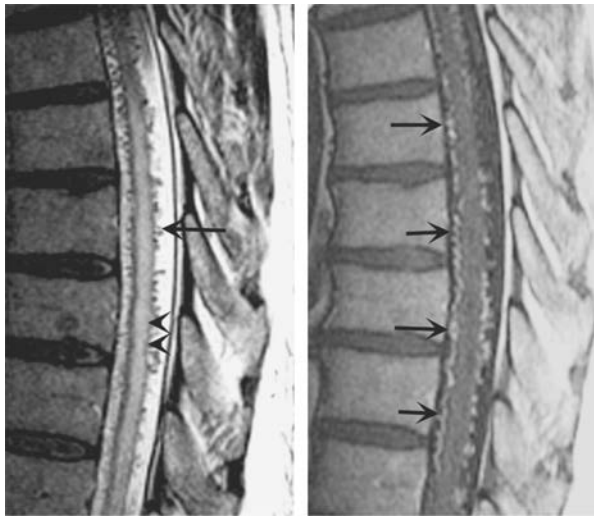


图 35-6 动静脉畸形

胸段脊髓 MR 矢状位像: T<sub>2</sub> 快速自旋回波技术(左侧) T<sub>1</sub> 增强后图像(右侧)。在 T<sub>2</sub> 加权像(左),脊髓的中央位面可见异常的高强度信号(箭头所示)。脊髓背腹侧表面出现无数点状无信号(点状流空)构造(punctate flow voids)(箭头所示)。这些结构代表因硬脊膜动静脉瘘所致的异常扩张的静脉丛。增强显影后(右),在胸段脊髓背腹侧表面出现许多扩张迂曲蛇形的增强静脉影(箭头),即可诊断为动静脉畸形。此图像来自一进行性下肢瘫痪 4 年的 54 岁男性患者

血管痣提示其下方可能存在血管畸形(Klippel-Trénaunay-Weber 综合征)。高分辨率磁共振结合增强造影可显示大部分但非所有 AVMs(图 35-6)。对于 MRI 检查不能明确的病例,有时可通过 CT 脊髓造影术观察到沿脊髓表面走行的增大的血管。该病确诊需行选择性脊髓造影术,以明确营养血管及血管畸形的范围。对绝大部分营养性血管行血管内栓塞术可使得进行性神经缺损得以稳定甚或逐渐恢复。

## 反转录病毒相关脊髓病

I 型人类 T 细胞嗜淋巴细胞病毒(HTLV-I)相关脊髓病,过去曾命名为热带痉挛性下肢截瘫,呈缓慢进展的痉挛性瘫痪可伴有感觉与膀胱功能障碍。约 50% 的患者出现轻度的背部或下肢疼痛。神经体征可为非对称的,一般没有境界明确的感觉变化;反射亢进是在患病数年后上肢仅可能出现的症状。该病起病较隐匿,病程进展较缓慢;绝大部分患者在起病 10 年内出现行走障碍。此症状与原发进展性多发性硬化(MS)或胸段 AVM 类似。酶联免疫吸附试验(ELISA)在血清中检出 HTLV-I 特异性抗体可作为该病的诊断指标,可进一步通过放射免疫沉淀反应或 wernern-blot 试验以确诊。该病暂无有效治疗方法,可针对痉挛性瘫痪及膀胱功能障碍行对症治疗。

HIV 感染也可导致进展性脊髓病(参见第 42 章)。该病特征性改变为脊髓后外侧索出现空泡样退行性变,与亚急性联合变性相类似(详见后叙)。

## 脊髓空洞症

脊髓空洞症是一类在发育过程中于颈段脊髓内形成的空洞,并易于扩大而产生进展性脊髓病。一般在青春期或成年早期隐匿起病,病程进展不定,也可能在数年内自发停止。许多年轻患者常伴有颈胸脊柱侧弯。超过 50% 的患者伴 I 型 Chiari 畸形,患者小脑扁桃体突入枕骨大孔并进入颈部椎管。空洞扩张产生的病理生理学改变至今仍有争议,但对正常脑脊液循环的影响可能与 Chiari 畸形有关。在脊髓坏死区产生的后天获得性空洞也命名为瘘腔(syrinx cavities);这类空洞可继发于创伤、脊髓炎、坏死性脊髓肿瘤,以及由结核或其他原因所致的慢性蛛网膜炎等疾病。

脊髓中心综合征的表现包括分离性感觉丧失(温痛觉消失而触觉与振动觉保留)和上肢反射消失。感

觉障碍区位于项、肩、上臂(“披肩样”分布)或在手部。绝大部分患者起病不对称,呈单侧手部感觉丧失,故患者不能感知手部的创伤或烫伤。当下颈部、肩、臂及手部出现不对称的肌萎缩或反射消失时,提示空洞已扩展至脊髓灰质。空洞继续扩大继而压迫长上下行传导束时,患者将出现下肢肌痉挛、肌无力、排尿与排便功能障碍,以及霍纳综合征(Horner's syndrome)。当空洞累及三叉神经的下行传导束(C<sub>2</sub>或以上水平),患者将出现面部麻木、感觉消失。有报道,伴有 Chiari 畸形的患者,咳嗽可诱发头痛,颈、臂及面部疼痛。当空洞延伸至延髓,产生延髓空洞症,可导致腭及声带麻痹,构音困难,水平或垂直性眼球震颤,发作性头晕或眩晕,舌肌无力及萎缩。

磁共振扫描可精确的判断先天或后天获得性空洞以及伴发的脊髓扩张(图 35-7)。脑及全脊髓磁共振扫描应显示空洞的纵向全长范围,观察颅后窝结构是否存在 Chiari 畸形,以及明确是否存在脑积水。



图 35-7 磁共振扫描显示脊髓空洞症合并 Chiari 畸形

经颈椎与上胸椎的矢状位 T<sub>1</sub> 加权像显示小脑扁桃体与蚓部下降低于枕骨大孔水平(黑箭头)。在颈髓与胸髓实质内,CSF 在中央管内积聚并导致其扩张(白箭头)

## 治疗 脊髓空洞症

脊髓空洞症至今仍无特效疗法。Chiari 小脑扁桃体疝可进行手术减压治疗,常用术式有枕骨下颅骨切除术、上颈段椎板切除术以及硬脊膜移植替代术。第 4 脑室流出孔堵塞可通过此方法(by this

procedure)重建。对于较大的空洞,一些医生建议直接减压或引流,但此术式的疗效仍不确切,患者症状无显著改善(and morbidity is common)。对于 Chiari 畸形,脑积水引流术比任何的空洞修补术更为重要。引流术可稳定神经功能的缺损,部分患者可得以一定改善。

继发于损伤或感染的脊髓空洞症可采用减压及引流术进行治疗。在空洞及蛛网膜下腔间插入引流管进行分流,或行脊髓切开术(空洞穿通术)(the cavity can be fenestrated)。由髓内肿瘤导致的脊髓空洞症治疗一般行肿瘤切除术。

## 多发性硬化所致慢性脊髓病

慢性进展性脊髓病是原发及继发性多发性硬化患者致残的最常见病因。典型表现为双侧但非对称性运动、感觉、排尿及排便功能障碍。皮质脊髓束轴突的广泛性丢失可导致运动功能障碍。视神经炎等早期症状可协助该病的诊断。磁共振,脑脊液和诱发反应试验可行确诊。对于出现进行性脊髓病的 MS 复发患者可采用 β 干扰素、格拉默醋酸盐或那他珠单抗治疗。虽然目前尚无确切证据证实这些治疗对于无复发的患者是否有效,但临床有时也会采用上述治疗方法。对于首发的进展性 MS 患者行抗 B 细胞治疗的效果尚在研究调查中。MS 将在第 39 章讨论。

## 亚急性联合变性(维生素 B<sub>12</sub> 缺乏症)

此类可治疗性脊髓病患者表现为手足部亚急性感觉异常、振动觉及位置觉丢失,并出现进展性痉挛性瘫痪及共济失调。伴发的周围神经病变可导致反射消失,此类患者同时出现巴宾斯基症阳性,可作为诊断的重要线索。进展期患者偶可出现显著的视神经萎缩及易激惹或其他精神症状。亚急性联合变性的脊髓病趋向于散发而非局限病灶;一般主要为脊髓后索及外侧索受累而出现相应双侧对称的症状,包括龙伯格症(Romberg's sign)。当血中出现大红细胞、低水平维生素 B<sub>12</sub> 含量及血清中增高的半胱氨酸及甲基丙二酸含量时,可确诊该疾病。治疗主要为补充疗法,首先进行 1000 μg 维生素 B<sub>12</sub> 肌内注射,后续可按固定周期反复注射或改口服治疗。

## 低铜性脊髓病

低铜性脊髓病实质上与亚急性联合变性(见前述)相类似,也可以解释前述许多维生素 B<sub>12</sub> 含量正常的病例。此类患者血清中铜含量较低,常伴有血清中血浆

铜蓝蛋白水平降低。铜含量降低的病因,有部分患者为接受胃肠道手术后影响了铜的吸收、部分患者与服用保健品摄入过量的锌有关;直至最近,人们才发现使用一种含锌的义齿乳剂可诱导产生金属硫蛋白,此为一种铜结合蛋白,可影响铜的吸收。大部分低铜脊髓病为特发病例。治疗上主要采用通过口服补充铜剂,以达到改善,或至少维持重组的铜储量。特发性低铜脊髓病的病理生理学及病理学暂不详。

## 脊髓痨

相较以前,现脊髓痨和脊膜血管性梅毒的典型综合征极为少见,但在鉴别诊断时仍应考虑。脊髓痨的特征性症状主要为短暂的阵发性刀刺样痛,好发于腿部,有时可发生在背、胸、腹、臂及脸部。50%病人可因位置觉缺失出现腿及步态的共济失调。有15%~30%的患者可出现感觉异常、排尿障碍和伴呕吐的急性腹痛(内脏危象)。脊髓痨的主征为腿部反射消失、位置觉和振动觉受损、龙伯格症(Romberg's sign),以及在绝大部分患者可出现双侧阿·罗瞳孔(Argyll Robertson pupils,即患者对光反射消失,调节反射存在)。糖尿病性多神经根病症状与脊髓痨相类似。

## 家族性痉挛性截瘫

许多缓慢进展性脊髓病都具有遗传性(参见第32章)。至今已鉴定出超过20种包括常染色体显性、常染色体隐性及X连锁遗传形式的致病位点。绝大部分患者可出现几乎不能察觉的,通常但不一定对称的下肢进展性痉挛及无力。无或仅有轻微改变的感觉异常症状,但可能出现括约肌功能障碍。在一些家系,神经系统其他体征较为明显,包括眼球震颤、共济失调或视神经萎缩。早的在生后第1年即可起病,晚的可至中年。目前治疗仅有针对痉挛状态的对症治疗可行。

## 肾上腺髓质神经病

肾上腺髓质神经病属X连锁遗传病,是肾上腺脑白质营养不良的一类变异病变。男性患者常在儿童期开始出现肾上腺功能不全病史,而后在成年早期开始发展为进行性痉挛性(或共济失调性)截瘫;部分患者可出现轻度的周围神经病征。女性携带者可能在成年过后出现缓慢隐匿进展的痉挛性脊髓病,不伴有肾上腺功能不全。该病诊断通常依据血浆或培养的成纤维细胞中极长链脂肪酸含量增高。

致病基因为编码ADLP[一种过氧化氢酶膜转运体,是ATP-结合盒(ABC)家族的一成员]的基因。当患者出现肾上腺功能降低时,可采用类固醇替代治疗。骨髓移植及营养支持疗法现已作为尝试性治疗,但疗效尚不确切。

## 其他慢性脊髓病

原发性侧索硬化症(参见第32章)是一类退行性疾病,特征性病变包括进展性痉挛与肌无力,最后伴发构音困难及发声困难;约50%病人具膀胱功能障碍。感觉功能无变化。病征与ALS相类似,被认为是变异的运动神经元退行性病变,但没有特征性的下运动神经元障碍。一些患者可存在家族性痉挛性瘫痪的表现,尤其是常染色体隐性或X连锁遗传类型,此类患者有时无家族史。

脊髓拴系综合征是一类低位脊髓与神经根发育障碍性疾病,成年少见,表现为下腰部疼痛伴进展性低位脊髓和(或)神经根综合征。部分患者出现小腿与足的畸形表现为不能长期站立,部分患者在下腰部皮肤出现小凹陷、毛发斑或皮肤窦道,提示为先天性发育缺陷。MRI是诊断该疾病的首选方法,可清晰显示脊髓圆锥低置及增厚的终丝。MRI也可显示脊髓纵裂(低位脊髓分为两部份)、脂肪瘤、囊肿或其他与脊髓拴系并发的低位椎骨先天性发育畸形。治疗主要依靠手术进行松解。

有诸多但罕发的毒物因素可导致痉挛性脊髓病,如主要在发展中国家发生的因摄入含有兴奋性毒素B-N-草酰氨-L-丙氨酸(BOAA)的鹰嘴豆而导致山豆中毒,氧化亚氮吸入麻醉导致的与亚急性联合变性相同表现的脊髓病。SLE、SjÖren综合征及结节病,上述每种疾病均可导致不伴有显著全身性症状的脊髓病。除了前述的肿瘤压迫性脊髓病外,肿瘤所致慢性脊髓病的病因包括反射性损伤(参见第37章)及罕发的癌旁脊髓病。后者最主要与肺癌、乳腺癌及抗羟基脲抗体(anti-Hu antibodies)相关(参见第44章);NMO也可作为癌旁起源(参见第39章)。这些肿瘤患者的脊髓转移较为普遍。一般来说,内源性脊髓病的病因只有通过定期反复评定方能明确。

## 脊髓疾病的康复

急性破坏性脊髓损伤在发生6个月后,其恢复前景较为暗淡。当前仍无有效措施促进脊髓损伤组织的恢复;有希望的试验学治疗手段包括采用能恢



复皮质脊髓束轴突再生支配的因子、神经及神经鞘移植桥接术,以及局部引入神经干细胞等。由不可逆性的脊髓损伤所致的残疾程度主要是根据损伤的水平及对功能的影响程度来判断(表 35-4)。即使是高位颈髓的完全性损伤也可能不严重影响其生活质量。所以,脊髓损伤后的康复治疗首要目标是根据现实的期望制定一套康复计划,并关注脊髓损伤后普遍可能发生的神经病学的、内科学的,以及心理学

方面的并发症。

许多与疾病相关的普通症状,尤其是躯体及内脏痛,可能因为痛觉传入神经通路受损而消失。而不明发热、痉挛状态加剧,或神经功能退化的出现提示应检查有无感染、血栓性静脉炎或腹腔内病变的发生。尽管绝大部分发热是由尿路、肺、皮肤或骨的感染所致,但正常温度调节功能及正常体温维持功能的缺失将导致回归热(四肢瘫痪热)的出现。

表 35-4 完全性脊髓损伤后保留的神经功能

损伤程度	自我护理	移动	最大的活动性
高位四肢瘫痪(C <sub>1</sub> ~C <sub>4</sub> )	依靠他人,需呼吸机支持	依靠他人帮助	依靠动力轮椅
低位四肢瘫痪(C <sub>5</sub> ~C <sub>8</sub> )	非完全独立,需适当器械支持	独立或非独立	可使用手动轮椅,驾驶特殊装备的自动挡汽车
下肢截瘫(低于 T <sub>1</sub> )	独立进行	独立进行	在适当帮助下可行短距离行走

膀胱功能障碍一般是由膀胱壁的逼尿肌及括约肌群失去棘上神经支配(supraspinal innervation)所致。逼尿肌痉挛可采用抗胆碱药(奥昔布宁,2.5~5mg,每日4次)或具有抗胆碱效能的三环抗抑郁药(丙米嗪,每日25~200mg)治疗。膀胱排空时出现的括约肌松弛障碍(泌尿协同障碍),可采用 $\alpha$ -肾上腺素能阻滞药盐酸特拉唑嗪(1~2mg,每日3次或每日4次),结合间歇性导管插入术治疗,如患者存在导管插入障碍,可选用阴茎套导尿管(男性)或永久性留置导尿管。手术包括分离一段小肠建立人工膀胱,以间歇性插入导管(肠膀胱形成术)或可持续性将尿液引流至体外容器(尿路改道术,urinary conduit)。由脊休克或圆锥损伤所致的膀胱反射消失最适于采用导管插入术治疗。绝大部分患者都要关注规则排便及解除便秘,要保证每周至少两次排便,以避免结肠膨胀及堵塞。

急性脊髓损伤患者均有静脉血栓形成及肺栓塞的危险。损伤后2周内,推荐采用腓肠压迫器及肝素(每12小时,5000U,皮下注射)或华法林(INR为2~3)抗凝。对于永久性瘫痪患者,抗凝治疗可能需要持续3个月。

为预防压力性溃疡,患者应经常改变坐姿或卧床的体位,使用特殊床垫,以及在经常发生压力性压疮的骶隆凸或足跟处使用局部弹性垫。压疮的早期治疗包括细心进行局部清洁护理,采用手术或酶类行坏死组织清创术,适当的包扎及引流术,以预防周围软组织或骨组织发生感染。

肢体痉挛可采用牵张训练以维持关节的活动

性。药物治疗也是有效的,但可能会降低肢体的运动功能,因为部分患者需依靠痉挛状态以协助站立、移位及行走。巴氯芬(每日15~20mg)可通过促进 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)介导的抑制运动反射弧的作用而起效。地西洋也通过相似机制以缓解下肢痉挛,但该药会影响睡眠,故在睡前服用(2~4mg)。作为另一种选择的替扎尼定(2~8mg 每日3次)是一种 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动药,可通过增加对运动神经元的突触前抑制作用而起效。对于不能行走的患者,可采用直接肌肉抑制剂丹曲林(25~100mg,每日4次),但其有潜在的肝毒性。对于严重病例,可采用置入泵行鞘内巴氯芬注射、肉毒杆菌毒素注射或背侧神经根切断术,以控制痉挛。

尽管感觉功能已丧失,但很多脊髓损伤患者都伴有慢性痛而降低了生活质量。随机对照试验显示加巴喷丁或普瑞巴林均可有效缓解此类慢性痛。对于慢性痛的治疗已在第7章中讨论。

对于部分脊髓损伤节段高于主要的内脏交感神经传出节段,即T<sub>6</sub>以上水平的患者,可能发生突发性自主反射亢进征。主要症状包括在损伤节段以上水平出现头痛、潮红、出汗及短暂性严重的高血压伴心动过缓或心动过速。一些有害刺激为该征的主要诱因,如膀胱或直肠膨胀、尿道感染或压疮溃疡。治疗主要包括去除不愉快刺激、神经节阻滞药(美卡拉明,2.5~5mg)或其他短效降血压药物。

关注这些细节对于完全性横断性脊髓病患者可延长寿命并提高生活质量。

(张永杰 译 肖明 校)

## 第 36 章

### Chapter 36

# 脑震荡及其他头部损伤

Allan H. Ropper

每年美国约有 1000 万起头部损伤发生,其中约 20% 的严重损伤可导致脑损伤。在小于 35 岁的男性中,交通事故(通常是机动车碰撞)是死亡的主要原因,而其中 70% 涉及头部损伤。此外,轻微的头部损伤非常普遍,几乎所有的医生都治疗过头部损伤的患者或看到过患有各种后遗症的患者。

医护人员照顾头部损伤患者必须注意:①头部损伤常伴有脊髓损伤,由于脊柱损伤的存在,处理患者时必须避免压迫脊髓;②创伤性脑损伤往往伴有中毒,必要时应进行毒品和酒精测试;③其他损伤,包括腹部脏器破裂,可能产生血管破裂或呼吸窘迫,应予以重视。

## 头部损伤类型

### 脑震荡

这种头部损伤比较轻微,表现为即刻发生短暂的意识丧失,伴有短时的遗忘。多数患者受伤后不会失去意识,而是表现为茫然和困惑,或感到震惊或“头晕”。剧烈震荡可导致短暂的抽搐或自主神经症状,如面色苍白、心动过缓、晕厥伴轻度低血压或瞳孔反应迟钝,但多数患者神经功能正常。

典型脑震荡的力学基础是头部被钝性物体击中时突然减速。这种撞击导致颅骨内的大脑半球由于惯性和旋转在相对固定的上位脑干之上产生前后运动。脑震荡意识丧失被认为是由于旋转部位的中脑上部网状激活系统出现短暂的电生理障碍所引起的(参见第 17 章)。

脑震荡通常无大体和光镜下的病理改变,但会出现生化和超微结构的变化,如线粒体 ATP 的耗竭和局部血-脑屏障的破坏,但这些变化是暂时性的。CT 和 MRI 检查无明显异常,但少数患者可有颅骨

骨折、颅内出血或脑挫伤。

脑震荡的特性是短暂的逆行和顺行性遗忘,而且这种遗忘在清醒患者会很快消失。一般丧失的是受伤前的记忆,可能是几天或几周(很少几个月)。逆行性遗忘的程度大致与损伤的严重程度一致。记忆恢复的顺序由远及近,偶尔有部分记忆无法恢复。遗忘的机制不清。颅脑损伤后引起癡症性创伤后遗忘并不罕见,当出现令人费解的异常行为时提示此症,如不能复述之前回忆、奇怪行为、忘记姓名或超过损伤程度的持续性遗忘。健忘症已在第 18 章讨论。

那些原来没有精神和神经问题的单一、简单的脑震荡患者很少出现永久性的神经行为改变。尽管如此,遗留的记忆和注意力问题可能与微观脑损伤存在解剖上的联系(将在以后的章节讨论)。

### 挫伤、脑出血和轴索剪切损伤

脑表面擦伤,即挫伤,表现为不同程度的点状出血、水肿和组织破坏。着力点处(冲击伤)或在着力的对侧对冲部位(对冲伤),运动的头部碰撞到内部颅骨而突然减速静止,位移和挤压力导致了挫伤和深部出血。导致长期昏迷的外伤一般伴有不同程度的挫伤。钝性减速,如撞击汽车仪表板或掉落到一个坚硬的表面,都会导致额叶、颞叶前部和基底部分的挫伤。横向撞击,如撞击车门框架,将会导致脑半球外侧挫伤。挫伤的临床体征取决于损伤的位置和大小;通常无局灶性神经功能异常,但后期这些受伤部位可因瘢痕形成诱发癫痫。典型的中等程度挫伤表现为偏瘫或注视偏好。大面积双侧挫伤可导致昏迷、并伴有四肢强直性伸展,而局限于额叶时则导致缄默状态。颞叶挫伤可引起谵妄或攻击性好斗症状。

挫伤在 CT 和 MRI 扫描下清晰可见的,CT 可

见不均匀高密度影,而 MRI 可见血液的高密度显影;通常伴有局部脑水肿(图 36-1)和蛛网膜下腔出血。因外伤进入脑脊液的血液可引起轻微的炎症反应。几天后,挫伤周围出现的对比度增强和水肿可能被误诊为肿瘤或脓肿。胶质细胞和巨噬细胞反应可在皮质逐渐形成含铁血黄素的瘢痕(陈旧性皮质挫伤),这可能是引起外伤性癫痫的主要原因。

扭转或剪切力可在基底神经节和大脑其他区域深部引起出血。轻微外伤后大出血提示有出血或脑血管淀粉样变。一些未知原因可能导致深部脑出血在损伤几天后才出现。如昏迷患者突然出现神经功能恶化(intracranial pressure, ICP)或颅内压增高,提示深部出血可能,应及时给予 CT 扫描。

一种特殊类型的深部脑白质病变可由轴突在损伤时大范围机械性中断或剪切而引起。最典型的是胼胝体和背外侧脑桥小面积的组织损伤。两个大脑半球的弥漫性轴索损伤被称为弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI),这可能是植物状态闭合性颅脑损伤后持续昏迷的原因之一(参见第 17 章),但中脑和丘脑的轻微缺血-出血性病变也能引起。只有出血性严重剪切灶 CT 扫描才能看到,通常位于胼胝体和半卵圆中心(图 36-2);然而, MRI 的选择性成像序列可显示这种病变累及整个白质。

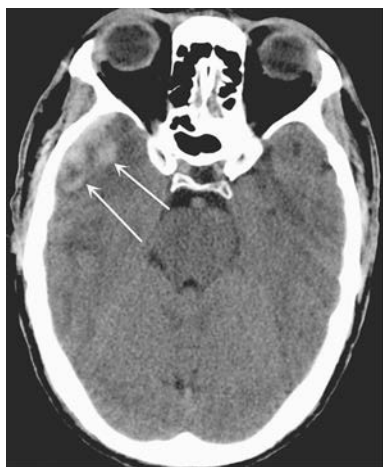


图 36-1 外伤性脑挫裂伤

增强 CT 扫描显示前颞叶出现高密度的出血区

## 颅骨骨折

当颅骨受到暴力打击、并超过骨的弹性耐受力时就会发生颅骨骨折。约 2/3 的颅骨骨折伴有颅内损伤,颅骨骨折大大增加了发生硬膜下血肿或硬膜

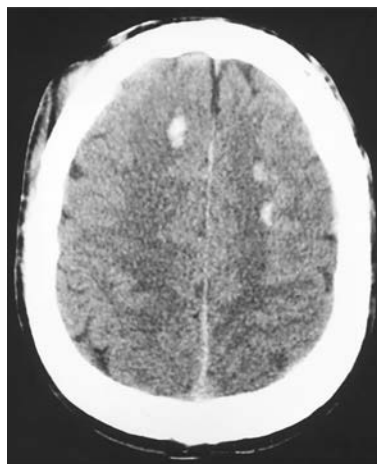


图 36-2 非增强 CT 扫描显示额叶白质处多个小区域出血和组织破坏

这些是闭合性头部损伤时一种极端类型的弥漫性轴索剪切病变的表现

外血肿的可能。因此,骨折反映了损伤的部位及其严重性。骨折还给细菌提供了潜在的进入脑脊液途径,增加了脑膜炎的风险,并可造成脑脊液外漏。脊髓管压力降低可引起严重的直立性头痛。

大多数骨折是线性的,并向颅底延伸。颅底骨折常沿骨面向邻近颅骨线性扩展,但如果外力作用于颅中窝或枕骨附近骨折可能不扩展。颅底骨折通常平行于颞骨岩部或沿蝶骨,向蝶鞍和筛骨沟延伸。尽管大多数颅底骨折并不复杂,但它们可造成脑脊液漏、颅内积气和海绵窦颈内动静脉瘘。血鼓室(鼓室积血)、乳突迟发性瘀斑(Battle 标志)或眶周瘀斑(“浣熊征”)都与颅底骨折相关。由于常规的 X 线检查可能无法观察到颅底骨折,所以一旦有以上临床症状应怀疑颅底骨折。

脑脊液通过筛板或相邻窦泄漏引起脑脊液鼻漏(鼻腔流出水样分泌物)。持续性鼻漏和复发性脑膜炎是硬脑膜下骨折修复手术的适应证。泄漏的部位往往难以确定,有效的诊断方法包括脑脊液灌注水溶性造影剂后行不同位置的 CT 扫描、注射放射性核素化合物或荧光素进入脑脊液和插入可吸收性鼻纱布。间歇性泄漏的位置相当难以确定,但多数可自愈。

蝶鞍骨折可引起严重的神经内分泌功能紊乱,影像检查中难以观察到或仅见蝶窦内气-液平面。鞍背骨折可造成第 VI 或第 VII 对脑神经麻痹或视神经损伤。

岩骨骨折,特别是那些沿着长轴的骨折,可能与面神经麻痹、听小骨破坏和脑脊液耳漏相关。横岩骨骨折不常见;他们多数损伤耳蜗或迷路及面部神经。外耳道出血通常来自于外耳道局部损伤,但也可能来自于颞骨岩部骨折。

额骨骨折通常是凹陷性的,涉及额叶、鼻窦和眼眶。凹陷性颅骨骨折是典型的混合性骨折,但由于冲击力因额骨碎裂而消散,往往症状不明显;可伴有潜在的脑挫伤。为避免感染,可行骨折清理和探查;单纯骨折不需要手术。

## 脑神经损伤

头部创伤中,最常累及的脑神经是嗅神经、视神经、动眼神经、滑车神经;三叉神经的第1分支和第2分支;面和听神经。约10%的严重头部损伤患者,尤其是累及后脑时,出现嗅觉和部分味觉(芳香觉丧失,保留基本味觉)丧失。这是由于大脑移位、累及通过筛骨的嗅神经的细小纤维所致。嗅觉和味觉功能有望部分恢复,但若双侧嗅觉丧失持续数月则预后差。闭合性损伤中视神经损伤可致视物模糊,出现中央或旁中心暗点或部分失明。直接的眼眶损伤因可逆性虹膜麻痹导致视近物时出现短暂的视物模糊。滑车神经(第IV对脑神经)损伤可导致头部向受损对侧倾斜、目光向下时出现复视。这种症状常在轻微头部损伤后独立出现,或损伤数天后不明原因地发生。基底骨折引起的面神经损伤有高达3%为严重损伤,一般在受伤后5~7天出现。经岩骨骨折,尤其是不太常见的横向型,容易产生面瘫。延迟性麻痹的作用机制尚不清楚,一般预后良好。颞骨岩部骨折可引起第Ⅷ对脑神经损伤,迅速引起听力丧失、眩晕和眼球震颤。第Ⅷ对脑神经损伤引起的耳聋比较罕见,必须与中耳出血或中耳小骨骨折相鉴别。耳蜗震荡时常见头晕、耳鸣和听力损失。

## 癫痫

头部受伤后罕见立即抽搐,但碰撞瞬间会出现短暂的肢体伸展性强直和少量阵挛性运动。然而,挫伤引起的皮质瘢痕极易引起癫痫样发作,甚至表现为损伤几个月或几年后的癫痫(参见第26章)。损伤的严重程度大致决定了未来癫痫发作的风险。据估计,脑挫裂伤、硬膜下血肿或长期意识丧失的患者中有17%发展为癫痫,而且这种风险长期存在,而轻度损伤后癫痫的发生率小于2%。后者多数在5年内出现抽搐,也可推迟至数十年。穿透伤易继

发癫痫。

## 硬膜下和硬膜外血肿

硬脑膜下(硬膜下)或在硬脑膜和颅骨之间(硬膜外)出血有特征性的临床和影像学表现。他们一般伴有潜在的挫伤和其他损伤,造成临床表现的原因比较复杂。出血引起的占位效应和颅内压增高可危及生命,必须迅速通过CT或MRI扫描确诊并予以有效处理。

### 急性硬膜下血肿(图36-3)

急性硬膜下出血可无明显外伤史,尤其是老年人和那些服用抗凝血药物的患者。有时,来自于颈部的加速度本身就足以产生硬膜下出血。多达1/3的患者在意外昏迷前会出现持续数分钟至数小时清醒期,但多数是从受伤的那一刻开始昏睡或昏迷。常出现血肿侧头痛和瞳孔轻微扩大。木僵或昏迷、偏瘫和单侧瞳孔放大往往提示患者有较大血肿。急性恶化的患者,需进行钻孔(引流)或紧急开颅手术。小的硬膜下血肿可无症状,如无扩大可不进行引流。

硬膜下血肿发生几天或几周后可出现以嗜睡、头痛、混乱或轻度偏瘫为主,亚急性进展的综合征状,常见于酗酒者和中老年人,一般损伤较轻。影像学检查发现硬膜下血肿在一个或两个大脑半球呈新月形出现,最常见于颞区,少数在中下窝和枕部(图36-3)。纵裂、颅后窝或双侧凸面血肿罕见,虽然临床上可从困倦症状和根据各脑区损害可能引起的神经症状加以推断,但还是难以诊断。尽管手术中偶可发现动脉出血点,但导致大面积血肿的出血主要来自于静脉,少数大血肿也可来自于动脉。

### 硬膜外血肿(图36-4)

这类血肿的进展比硬膜下血肿更迅速,也更危险。10%以上的严重颅脑损伤可出现硬膜外血肿,颅脑损伤与皮质损伤的相关性较硬膜下血肿小。多数患者首先表现为意识丧失。硬膜外出血最大的特点是昏迷前可有几分钟至数小时的“清醒期”,但并不常见,且并非只在硬膜外出血时发生。通常原因是骨折的颅骨刺破脑膜中动脉,需快速开颅引流和结扎损伤血管。

### 慢性硬膜下血肿(图36-5)

慢性硬膜下血肿不一定有外伤史,即使有也可能非常轻微、甚至已经被遗忘,尤其是老年人和凝血障碍患者。常见头痛,但并非唯一症状。其他症状包括思维缓慢、性格改变、癫痫发作或昏迷、轻度偏瘫。头痛的严重程度,有时与头部位置的变化相关。



图 36-3 急性硬膜下血肿

非增强 CT 扫描显示高密度血块,边界不规则,产生比预期厚度更大的水平位移(占位效应);血肿头-尾范围决定了占位效应的不对称性,与图 36-4 比较

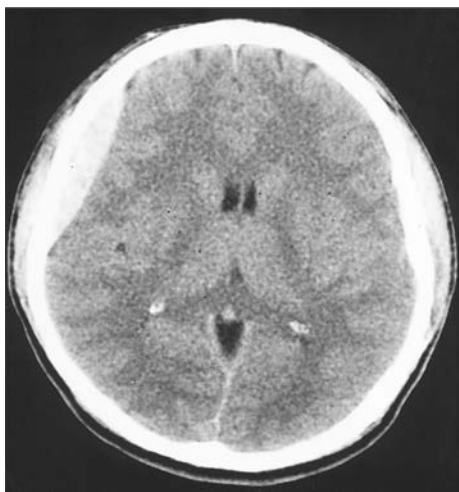


图 36-4 急性硬膜外血肿

紧紧附着的硬膜从颅骨内板剥离,在非增强 CT 扫描下产生特征的透镜状出血;硬膜外血肿通常是由于颞骨骨折使脑膜中动脉破裂所致

双侧慢性硬膜下血肿的临床综合征可产生复杂的临床症状,起病可能表现为类似卒中、脑肿瘤、药物中毒、抑郁或痴呆的症状。嗜睡、注意力不集中和思维不连贯等症状比局灶性症状如偏瘫表现得更为显著。与暂时性脑缺血发作相比,慢性血肿很少引起偏瘫或失语。未检测到、有双侧硬膜下血肿的患者表现出对手术、麻醉和神经抑制药的耐受力低;且术

后可出现较长时间的嗜睡或意识模糊。

最初,非增强 CT 可显示患者大脑半球凸面低密度占位(图 36-5)。但出血 2~6 周后,由于出血区密度逐渐转变成与周边脑组织密度相近,可能无法检出。数周后,很多硬膜下血肿中出现一些含有血和混合浆液的区域。由于缺乏横向组织的变化,双侧慢性硬膜下血肿可能无法检出;在这种情况下,老年患者建议进行“超常”CT,扫描整个皮质沟和脑室。灌注造影剂能够更好地显示观测区域的血管周围纤维囊。MRI 可确认亚急性期和慢性期血肿。

临床观察结合影像学检查对一些只有轻微症状的患者如仅有头痛和少量慢性硬膜下积液时是有效诊断的主要方法。应用糖皮质激素治疗慢性硬膜下血肿是临床上常用的治疗方法,但手术更为有效。清除硬脑膜上的纤维膜和囊结节可防止复发性液体积聚。小血肿可自行吸收,只留下组织膜。影像学检查很难区分慢性硬膜下血肿和淋巴瘤,后者是从蛛网膜产生的结节。



图 36-5 不同时期慢性双侧硬膜下血肿的 CT 表现

血肿起初为急性血肿,在一段时间之后,与邻近脑组织相比呈低密度,而在这期间呈等密度,难以鉴别。左侧一些出血吸收的区域中含有新近形成的出血(箭头)

## 临床症状与治疗

### 轻微损伤

轻微头部外伤的患者往往短暂意识丧失或昏迷几分钟后变得极度警觉和专注,但出现头痛、头晕、眩晕、恶心、呕吐、注意力不能集中、短暂遗忘或轻微

的视物模糊。这种典型的脑震荡综合征预后较好，恶化风险不大。轻微损伤后，儿童易出现嗜睡、呕吐和烦躁不安，有时会延迟几个小时后发生。损伤可导致血管迷走性晕厥。随后几天内，常见整个或额叶头痛。可能是偏头痛(搏动及半颅)或双侧疼痛。观察期过后，轻微损伤患者可回家由家庭成员或朋友继续观察，书面医嘱告知若症状恶化应及时就医。

持续性严重头痛和反复呕吐，但意识正常、无局灶性神经系统体征，通常预后良好，但应予以较长时间观察。是否进行影像学检查取决于临床症状的严重程度(如持续时间较长的脑震荡、眶周或乳突血肿、反复呕吐、可触及的颅骨骨折)、身体其他部位损伤的严重性和出院后的监护水平。有两项研究表明：老年人、两次或多次呕吐发作、大于 30 分钟的逆行或持续顺行性遗忘症、癫痫和同时有药物或酒精

中毒是颅内出血行 CT 扫描的敏感(但不特异)指征。儿童即使不失去意识，也可有颅内病变，故儿童建议进行 CT 扫描。

### 运动性脑震荡

尽管目前还没有足够的证据支持，但是，轻度运动性脑震荡至少数天内应避免运动、严重的运动性脑震荡或有长期的神经症状应更长时间避免运动，这是常规处理方法。患者应遵循以下(表 36-1)分级运动指南，直至不再出现运动后症状。这些指南是为了避免极罕见的二次冲击综合征，它是指第二次即使很轻微的头颅损伤可能会引起危及生命的脑水肿。有一些证据表明，反复震荡与认知功能累积性损伤相关，但其与后续发生阿尔茨海默病和帕金森病的相关性还存有争议。

表 36-1 运动脑震荡处理指南

<p><b>严重程度</b></p> <p>1 级:短暂精神错乱,无意识丧失(LOC),所有的症状在 15 分钟内消失</p> <p>2 级:短暂精神错乱,无 LOC,但脑震荡症状或精神状态异常的持续时间超过 15 分钟</p> <p>3 级:意识丧失,持续短暂的(数秒)或长时间(数分钟)</p> <p><b>现场评估</b></p> <p>(1)心理测试</p> <p>    定向——时间、地点、任务、损伤环境</p> <p>    注意力——数字回数、反向月份</p> <p>    记忆力——队伍名称、比赛细节、最近事件、5 分钟词物回忆</p> <p>(2)指鼻睁眼和闭眼</p> <p>(3)瞳孔对称性和反应</p> <p>(4)Romberg 和串联步态</p> <p>(5)激发试验——40 码冲刺,5 次俯卧撑,5 次仰卧起坐,5 次膝弯曲(出现头晕、头痛或其他症状为异常)</p> <p><b>处理指南</b></p> <p>1 级:停止比赛。立即检查,每间隔 5 分钟复查。如果症状在 15 分钟内消失,可返回比赛。次 1 级脑震荡运动员消除期 1 周,休息和运动时神经系统评估正常可恢复运动</p> <p>2 级:停止比赛,至少 1 周不能运动。反复检查。次日进行正式的神经系统检查。如果头痛或其他症状持续 1 周或更长时间,则进行 CT 或 MRI 扫描。如持续 1 周无症状,休息和运动时神经系统评估正常可恢复运动。次 2 级脑震荡运动员完全消除症状至少需要 2 周。如果影像学检查显示异常,运动员不能继续参加该赛季比赛</p> <p>3 级:若无意识或出现危险迹象,应使用救护车送至急诊科的运输。进行神经系统检查,必要时使用 CT 或 MRI 协助诊断治疗。有病理表现或精神异常时应给予留院观察。如检查结果正常,在初步医疗评估后,运动员可被送回,但应作为门诊病例记录。一个短暂的(LOC 数秒)3 级震荡消除期为 1 周,长时间(LOC 数分钟)3 级震荡消除期需 2 周时间。一个次 3 级脑震荡运动员应该停止运动至少 1 个月,治疗相应症状。CT 或 MRI 异常的运动员应立即停止本赛季比赛,并建议不再参加今后的任何比赛</p>
---

## 中等程度损伤

患者若出现不完全清醒或持续昏迷、行为异常、极度头晕和偏瘫等局灶性神经体征应及时入院行 CT 扫描。可见脑挫伤或血肿。常见的症状包括：①谵妄、不愿被检查或移动、爆粗口和打扰时抗拒（前颞叶挫伤）；②安静、意志缺失、迟钝的心理状态（丧志症）和易怒（下额叶和额极挫伤）；③局灶性神经功能障碍如失语或轻度偏瘫（由于硬膜下血肿或挫伤，或不常见的颈动脉夹层）；④混乱、注意力不集中、简单心理测试表现不佳和选择波动（相关的损伤类型包括前述的各种损伤和内侧额叶挫裂伤、半球间硬膜下血肿）；⑤反复呕吐、眼球震颤、嗜睡和躯体不稳定（迷路震荡，但有时可能是颅后窝硬膜下血肿或椎动脉夹层所致）；⑥尿崩症（损伤正中隆起或垂体柄）。这种损伤常伴有药物或酒精中毒，也可能存在隐性颈椎损伤。

血肿清除术后，多数患者数周内症状得以改善。在第 1 周，警觉、记忆和其他认知功能症状可有波动，易激惹。与其他脑病相似，行为异常多发生在夜间，可给予小剂量抗精神病药物治疗。注意力、智力、自发行为和记忆的轻度异常，在受伤后的数周或数月内可恢复正常，有时可突然恢复。持久的认知功能障碍见后文讨论。

## 严重损伤

受伤初始即昏迷的患者应予以立即处理和复苏。气管插管后，注意固定颈椎，并对昏迷程度、瞳孔大小和反应性、肢体动作和 Babinski 反应进行评估。一旦条件允许并进行颈椎 X 射线和 CT 扫描后，患者应该被送至重症监护病房。纠正缺氧，生理盐水优先于白蛋白用于复苏抢救。出现硬膜外或硬膜下血肿或大量脑出血，应及时手术和实施颅内减压术挽救患者。抢救中推荐预防性使用抗癫痫药物，但此举缺乏支持证据。重型颅脑损伤常见颅内压升高，其处理方法见第 28 章。

## 分级与诊断

在严重头部损伤中，将睁眼、肢体运动反应和语言表达作为大致判断预后的指标。这 3 个反应根据 Glasgow 昏迷量表评估；得分 3~15（表 36-2）。得分小于 5 的患者超过 85% 在 24 小时内死亡。然而，其中有一些得分略高，如瞳孔无对光反应的患者仍能存活下来，这表明早期采取积极措施对大多数患者

表 36-2 头部损伤 Glasgow 昏迷量表

睁眼反应 (E)		运动反应 (V)	
可自主	4	定向	5
口头命令	3	失定向	4
疼痛刺激	2	不适当词汇	3
无反应	1	含混发音	2
		无反应	1
口语反应 (M)			
服从口头命令		6	
对疼痛的局部反应		5	
对疼痛的逃避反应		4	
屈曲反应		3	
伸展反应		2	
无反应		1	

昏迷评分 = E + M + V。得分 3 或 4 的患者有 85% 死亡或成为植物状态，初始高于 11 分的患者仅有 5%~10% 死亡或成为植物状态，85% 的患者会中度残疾或预后良好。得分与预后相关

是合理的。<20 岁的患者，特别是儿童，即使早期有严重的神经系统障碍，仍可能很好地恢复。在一项严重头部损伤的大样本量研究中发现，55% 的儿童在 1 年时有一个良好的恢复，而成年人仅为 21%。老年人、颅内压增高、早期缺氧、低血压、CT 或 MRI 显示脑干受压和颅内大出血清除延迟则提示预后不良。

## 脑震荡后综合征

脑震荡后综合征是指轻微头部损伤出现疲劳、头晕、头痛和注意力难以集中等症状。综合征可引起焦虑抑郁。试验性研究提示这可能是由于细微的轴索剪切病变或尚未明确的认知障碍相关的生化改变所引起。中度和严重创伤患者会出现包括注意力、记忆和其他认知功能障碍在内的神经精神变化，有时还很严重，但有很多经正规测试鉴定出的问题并不影响日常功能。受伤后的前 6 个月的测试得分趋于快速提高，随后数年内得分上升速度较缓慢。

脑震荡后遗症的处理需要识别和治疗抑郁症、失眠、焦虑、头痛和头晕。明确指出可能会出现脑震荡的问题可减少继发性疾病。注意避免长期使用药物产生依赖性。头痛可给予对乙酰氨基酚和小剂量阿米替林治疗。前庭习服训练（参见第 11 章）和小剂量的前庭抑制药如异丙嗪（非那根）有助于缓解头痛。轻度或中度损伤后的患者在工作中会面临记忆或复杂认知作业障碍，这些问题通常在 6~12 个月

得以改善。系列量化的神经心理测试有助于调整工作环境以适应患者的工作能力和逐渐提高记忆力。认知训练是否比休息和减少心理应激更有益尚不确定。以前精力充沛和适应力强的患者通常恢复最

好。在症状持久的患者中存在装病或因为诉讼而延长的可能性。

(范 益 译 孙秀兰 校)



# 第 37 章

## Chapter 37

### 神经系统原发性及转移型肿瘤

Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

#### 介绍

在美国,每年约有 52 000 人被诊断为原发性脑瘤。其中至少 50% 为恶性肿瘤,且相关死亡率很高。神经胶质瘤约占所有原发性脑瘤的 60%,而其中 80% 为恶性肿瘤。脑膜瘤占 25%,神经鞘瘤 10%,中枢神经系统淋巴瘤则占 2%。脑转移瘤比一般原发性脑瘤更为常见,前者的发生率约为后者的 3 倍,每年约有 150 000 例确诊病例。全身性癌症患者中有 3%~5% 会出现肿瘤转移到软脑膜和脊髓硬膜外腔的情况,而也是这个人群发生神经功能障碍的主要成因。

#### 走近患者

#### 神经系统原发性和转移型肿瘤的检查方法

#### 临床特征

任何脑瘤的症状和体征都可分为两类:一般性的和病灶局部的。患者通常兼有两类症状(表 37-1)。一般性或非特异性症状包括头痛、认知困难、人格改变以及姿势步态异常。增大的肿瘤及附近水肿造成颅内压升高或直接压迫脑脊髓液循环导致脑积水时,就会出现一般症状。脑瘤相关的典型头痛在清晨最为严重,白天有所改善,但这种特定模式只在小部分患者身上真正出现过。颅内压升高时的头痛可能伴随着恶心或呕吐。疼痛通常遍布整个头部但也可能发生在肿瘤同侧。偶尔,头痛有典型偏头痛的特点,与视觉盲点有关的单侧搏动性疼痛。人格改变则可能包括社交冷漠和退避,与抑郁症类似。局灶性或偏向一侧的表现包括轻偏瘫、失语或视野缺损。偏向一侧的症状,如偏瘫通常是亚急性和渐进性的。视野缺损经常不能被患者本人察觉,通常只有视野缺损导致受伤(如发生在视力盲区的车祸)之后才能发现。语

言障碍可能被误认为是暂时的思路混淆。癫痫是脑瘤的普遍表现,在约 25% 的脑转移瘤或恶性胶质瘤的患者中出现,但 90% 的轻度胶质瘤患者会出现癫痫症状。大多数癫痫有病灶标记,会反映出肿瘤在脑内的位置,其中许多会发展为继发性全身发作。所有源于脑肿瘤的全身性发作都会有局灶性发作的表现,不论这个临床表现是否明显。

表 37-1 脑瘤的症状和体征

	高级别胶质瘤(%)	低级别胶质瘤(%)	脑膜瘤(%)	转移瘤(%)
总体症状				
认知功能损伤	50	10	30	60
轻偏瘫	40	10	36	60
头痛	50	40	37	50
局灶性表现				
癫痫	20	70+	17	18
失语症	20	<5		18
视野缺损	—	—	—	7

#### 神经影像学

脑磁共振(MRI)为任何怀疑患有脑肿瘤患者的首选诊断方法,并且应该使用钆类对比造影剂。CT 扫描则针对无法承受 MRI(如使用心脏起搏器)的病人。恶性脑肿瘤——无论是原发性或转移型的——通常在钆类对比造影剂的作用下都能呈现强信号,且可能出现中央区域的坏死,它们被水肿白质特征性包围。低级别胶质瘤通常不会被钆类造影剂增强,更适合于液体衰减反转恢复(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)的磁共振成像。脑膜瘤在磁共振上有特征性表现:因为肿瘤脑膜基地部受压形成脑膜尾征,但不侵入大脑。硬脑膜转移瘤或淋巴瘤可以有相似的表现。典型状态下,在液体衰减

反转恢复 (FLAIR) MR 成像中能清晰地观察到, 低级别胶质瘤并不在钆的作用下增大。脑膜瘤在 MR 成像下有明显外部特征, 以硬脑膜为基本成分并具有一个硬膜尾征, 压迫但不入侵大脑。硬脑膜转移瘤或硬脑膜淋巴瘤可能在外形上相类似。许多原发性或转移型肿瘤的影像都是特征性的, 但仅仅基于影像偶尔也会出现诊断不确定性。对于这对于这些患者, 脑组织活检可以帮助明确诊断。然而, 当强烈怀疑肿瘤时, 在最终切除前可做术中冷冻切片活检。

功能性 MRI 对于术前规划和确定感觉、运动及语言皮质区很有用。正电子断层扫描 (positron emission tomography, PET) 则用于确定 MRI 下病灶区的代谢活动情况。MR 灌注和光谱学能提供血流和组织成分的信息。这些技术可帮助区分进行性肿瘤和由于放射、化学治疗造成的坏死组织, 或者可以识别高级别肿瘤呈低级别胶质瘤表现的病灶。

神经影像学检查是诊断脑肿瘤唯一必要的测试。实验室检查很少有帮助, 尽管患有转移型肿瘤的病人血清中肿瘤标志物 (如来自睾丸癌的人类绒毛膜促性腺激素, human chorionic gonadotropin,  $\beta$ hCG) 水平升高确实可表明脑转移的存在。附加检查如脑血管造影、脑电图 (EEG) 或腰椎穿刺很少能真正起帮助作用。

## 治疗 脑肿瘤

任何颅内恶性肿瘤的疗法都应该包括针对症状的对症治疗及针对肿瘤的根治性治疗。针对肿瘤的根治性治疗基于具体的肿瘤类型, 包括手术、放射疗法 (RT) 和化学疗法。

对症治疗适用于任何类型的脑肿瘤。大多数高等级恶性肿瘤都伴有大量的周围实质水肿, 会导致神经功能障碍和颅内压升高。糖皮质激素可以在数小时内有效降低病灶周围的水肿, 改善神经功能非常有效。地塞米松是推荐选择的糖皮质激素, 因为它的盐皮质激素活性相对较低。起始剂量一般为 12~16mg 每天分剂量口服或静脉注射 (两者是等价的)。尽管糖皮质激素能很快改善症状, 长期使用该药物会产生毒性作用包括失眠、体重增加、糖尿病、类固醇肌病和人格改变。因此, 患者在达到根治性治疗并好转后, 应当逐渐递减糖皮质激素的用量。

20%~30% 的高级别胶质瘤和脑转移瘤患者会发生静脉血栓栓塞性疾病。因此在住院治疗期间对于不能行走的患者需要预防性使用抗凝血药。有深度静脉血栓或肺栓塞的患者可以接受安全的治疗剂量, 这并不增加肿瘤出血的风险。对抗凝血药物彻底禁忌的患者 (如近期有开颅手术的患者) 则推荐使用下腔静脉过滤器。

## 原发性脑肿瘤

### 发病机制

大多数原发性脑肿瘤还没有发现根本原因, 唯一确定的危险因素是暴露于电离辐射 (脑膜瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤) 和免疫抑制 (原发性中枢神经系统淋巴瘤)。暴露于电磁场 (包括移动电话)、头部损伤、含 N-亚硝基成分的食物或职业性危险因素都没有得到证实。小部分患者有脑肿瘤家族史。其中的一些家族性病例与遗传有关 (表 37-2)。

表 37-2 原发性脑瘤相关的遗传综合征

综合征	遗传	基因/蛋白	相关的肿瘤
考登综合征	AD	PTEN 突变 (ch10p23)	发育不良小脑神经节细胞瘤 (莱尔米特-杜克洛病), 脑膜瘤, 星形细胞瘤, 乳房、子宫内膜、甲状腺肿瘤, 毛膜瘤
家族性神经鞘瘤	偶发遗传	INI1/SNF5 突变 (ch22q11)	神经鞘瘤, 神经胶质瘤
加德纳综合征	AD	APC 突变 (ch5q21)	髓母细胞瘤, 胶质母细胞瘤, 颅咽管瘤, 家族性息肉病, 多发性骨瘤, 皮肤和软组织肿瘤
Gorlin 综合征 (痣样基底细胞癌综合征)	AD	Patched1 基因突变 (ch9q22.3)	髓母细胞瘤, 小细胞癌
利弗劳梅尼综合征	AD	p53 突变 (ch17p13.1)	神经胶质瘤、髓母细胞瘤、肉瘤、乳腺癌、白血病及其他

续表

综合征	遗传	基因/蛋白	相关的肿瘤
多发性内分泌瘤(沃纳综合征)	AD	Menin 突破(ch11q13)	垂体瘤、恶性髓母细胞瘤、甲状腺和胰岛细胞瘤
多发性神经纤维瘤病 1 (NF1)	AD	NF1/神经纤维瘤蛋白突变(ch17q12-22)	髓母细胞瘤、星形细胞瘤、视觉神经胶质瘤、脑膜瘤神经纤维瘤、神经纤维肉瘤,其他
多发性神经纤维瘤病 1 (NF2)	AD	NF2/merlin 突变(ch22q12)	双向前庭髓母细胞瘤、星形胶质细胞瘤、多发性脑膜瘤、室管膜瘤
结节性硬化症(TSC)(布尔尼维利病)	AD	TSC1/TSC2 突变(ch9134/16)	室管膜下大细胞星形细胞瘤、室管膜瘤、神经胶质瘤、神经节瘤、错构瘤
Turcot 综合征	AD	APC <sup>a</sup> 突变(ch5)	神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、腺瘤结肠息肉、腺癌
胶质瘤息肉病综合征	AR	hMLH1(ch3p21)	
Von Hippel-Lindau 综合征	AD	VHL 基因突变(ch3p25)	成血管细胞瘤、视网膜血管瘤、肾细胞癌、嗜铬细胞瘤、胰腺肿瘤和囊肿、中耳内淋巴囊肿瘤

<sup>a</sup>. 各种 DNA 错配修复基因突变可能导致类似的临床表型,也称为蒂尔克特综合征,其中一个倾向是非肉性结肠癌和脑瘤。AD. 常染色体主导;APC. 腺瘤性结肠息肉病;AR. 常染色体隐性遗传;ch. 染色体;PTEN. 磷酸酶和张力蛋白同源物;TSC. 结节性硬化症

与其他肿瘤一样,脑肿瘤的出现是连续获得性遗传改变、多步骤过程驱动的结果。这些包括抑癌基因的丢失[如位于 10 号染色体上的 p53、磷酸酶和张力蛋白 10 (phosphatase and tensin homolog on chromosome 10, PTEN)],以及原癌基因的过表达及功能亢进,[如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)]和血小板源性的生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGFR)。这些基因的异常积累导致细胞生长失控,肿瘤形成。

目前在理解几种脑瘤,包括胶质母细胞瘤和髓母细胞瘤的分子机制上人们已经取得了重大进步。基于遗传和生物学差异,可将恶性胶质瘤分成两个主要亚型(图 37-1)。大多数是原发性胶质母细胞瘤。这些肿瘤出现时,特征性伴随着 EGFR 的扩增和变异,以及 PTEN 的丢失或变异。次级肿瘤多发生在年轻患者身上,肿瘤级别较低,经过几年时间可转变为恶性胶质瘤。这些肿瘤的 p53 抑癌基因失活,而 PDGFR 过度表达,异柠檬酸脱氢酶基因 1 和 2 发生突变。尽管存在这些遗传性差异,原发性和继发性胶质母细胞瘤在形态上是无法区分的,但它们对分子治疗的反应可能不同。人们已经弄明白了髓母细胞瘤的分子亚型。约 25% 成髓母细胞瘤的 sonic hedgehog (Shh) 信号通路存在激活性突变,因此针对该通路的阻断药可能拥有很大的治疗

潜力。

成人神经系统中含有能够自我更新、增殖和分化成特定类型成熟细胞的神经干细胞。越来越多的证据表明,神经干细胞或相关的祖细胞可以转化为肿瘤干细胞并引起原发性脑肿瘤,包括神经胶质瘤和髓母细胞瘤。这些干细胞相比肿瘤细胞本身似乎对标准治疗更有抵抗力,因而增加了根除这些肿瘤的难度。发展有效靶向肿瘤干细胞的治疗策略因此看起来非常有吸引力。

## 固有的“恶性”肿瘤

### 星形细胞瘤

有假设认为:星形胶质细胞瘤是来自于胶质细胞的侵袭性肿瘤。世界卫生组织根据星形细胞瘤组织学特征将其划分为 4 个预后等级:I 级,毛细细胞型星形细胞瘤,室管膜下巨细胞星形细胞瘤;II 级(弥漫性星形细胞瘤);III 级(间变型星形细胞瘤);和 IV 级(胶质母细胞瘤)。I、II 级考虑为低级别肿瘤,III、IV 级考虑为高级别肿瘤。

1. 低级别星形细胞瘤 这些肿瘤主要发生在儿童和青少年。

(1) I 型星形细胞瘤:毛细细胞型星形细胞瘤(WHO I 级)是儿童最常见的肿瘤。它们通常发生

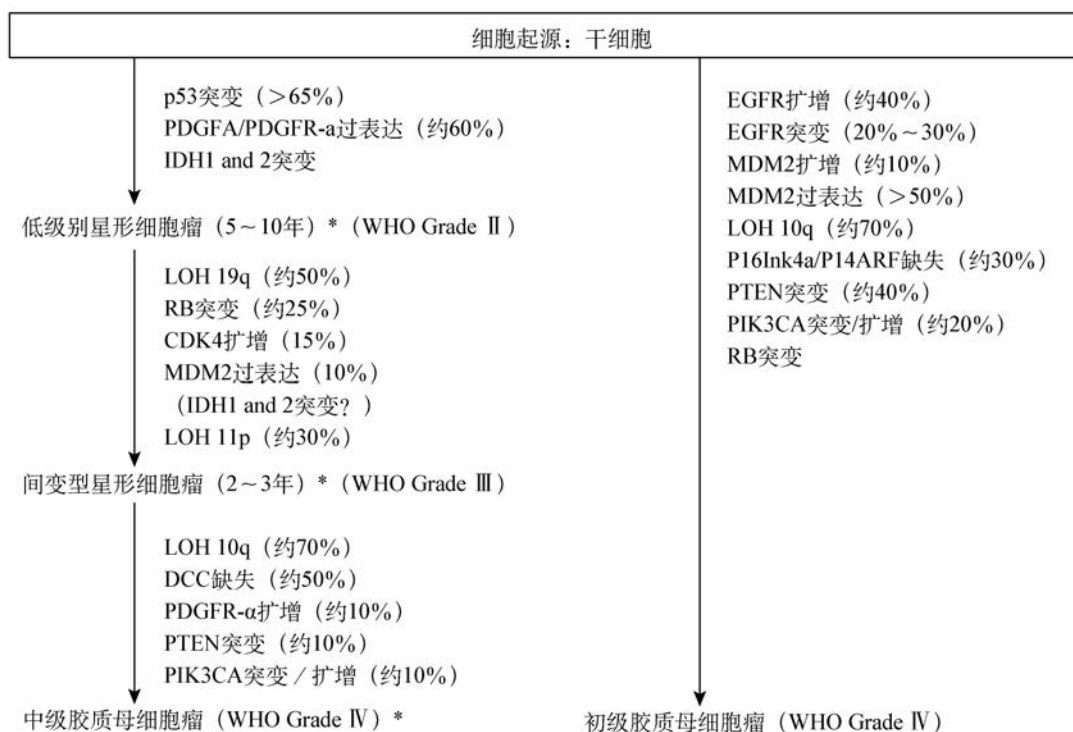


图 37-1 基因和染色体改变参与原发性和继发胶质母细胞瘤的发展(斜杠表示一种或另一种或两种)

DCC. 在大肠癌中删除;EGFR. 表皮生长因子受体;IDH. 异柠檬酸脱氢酶;LOH. 杂合性缺失;MDM2. 鼠双微 2;PDGF. 血小板衍生的生长因子;PDGFR. 血小板衍生的生长因子受体;PIK3CA. 磷脂酰肌醇 3-激酶催化;PTEN. 磷酸酶和张力蛋白同源物;RB. 视网膜母细胞瘤;WHO. 世界卫生组织

于小脑,但也可出现于包括视神经和脑干在内的神经轴索的其他部位。他们经常出现瘤壁强化的囊性病变。如果彻底切除,这种肿瘤是可以治愈的。室管膜下巨细胞型星形细胞瘤通常在结节性硬化症患者的心室壁发现。通常不需要干涉但能够通过手术或 mTOR 抑制药治疗。

(2) II 级星形细胞瘤: II 级星形细胞瘤是浸润性肿瘤,通常以青少年癫痫发作为表现。它们表现为 T<sub>2</sub>/FLAIR 信号加强的非增强性肿瘤(图 37-2)。情况允许的话,患者需要接受最大程度的手术治疗,但因为肿瘤的浸润特性,彻底切除几乎是不可能的。放疗是有益的,但在术后进行放疗或滞后到肿瘤进展再进行放疗,两种放疗的总体生存率并没有区别。有越来越多的证据表明化学药物如替莫唑胺(一种口服烷化剂)对一些患者有所帮助。

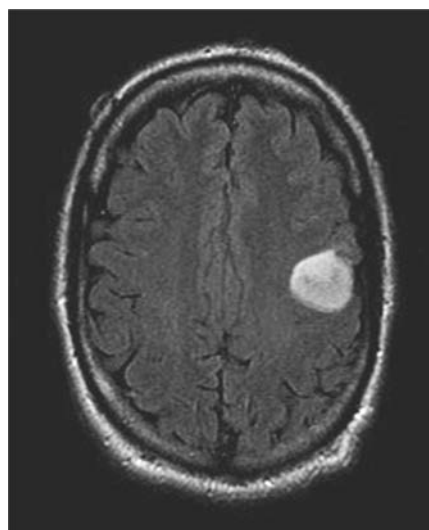


图 37-2 左边正面低级别星形细胞瘤液体衰减反转恢复(FLAIR)MRI 这种病灶没有增强

## 2. 高级别星形细胞瘤

(1) III级(间变型)星形细胞瘤:这些肿瘤占据高级别星形细胞瘤的 15%~20%。作为多变的强化性肿瘤,多发生于 40~50 岁人群。与胶质母细胞瘤的治疗相同,包括最大安全的手术切除后进行放疗并辅以替莫唑胺化疗,或单独放疗同时应用替莫唑胺化疗。

(2) IV级星形细胞瘤(胶质母细胞瘤):胶质母细胞瘤占星形细胞瘤的大多数。他们是恶性原发性脑肿瘤最常见的原因,在美国每年有超过 10 000 个病例被确诊。好发于六七十岁人群,表现为头痛、癫痫发作或局灶性神经功能缺失。肿瘤出现大量的环状强化并有病灶中央坏死及周围水肿(图 37-3)。胶质母细胞瘤是高度侵袭性肿瘤,在肿块周围  $T_2$ /FLAIR 信号增强的区域含有浸润的肿瘤细胞。治疗包括最大范围手术切除后局部放射治疗(6000 cGy 分为 30 次,每次 200cGy)并同时应用替莫唑胺化疗,其后辅以 6~12 个月替莫唑胺辅助化疗。与仅 12 个月的单独放疗相比,用此方案中位生存期增加至 14.6 个月,与 10% 的单独用放射治疗相比,2 年存活率增加至 27%。肿瘤中含有 DNA 修复酶 O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)的患者相对来说对替莫唑胺抗性更强,相比于其他患者(启动子甲基化造成 MGMT 基因沉默)预后较差。肿瘤切除后,移植含有化疗药物卡莫司汀的可生物降解聚合物到肿瘤床上,也能适度提高生存率。

尽管治疗最佳,胶质母细胞瘤复发是不可避免的。针对复发性疾病的治疗可选择再次手术,卡莫司汀片或交替化疗。再次放疗很少是有帮助的。贝

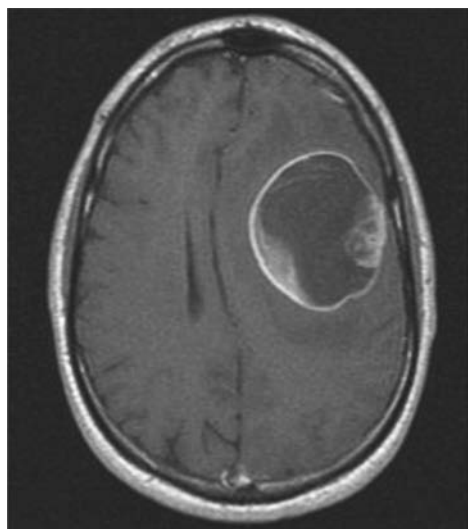


图 37-3 大囊左额叶的钆类造影剂  $T_1$  MRI 胶质母细胞瘤

伐单抗,一种人源的血管内皮细胞生长因子(VEGF)单克隆抗体,在复发性恶性胶质瘤中有活性,可提高无进展生存率并减少瘤周水肿和糖皮质激素的使用(图 37-4)。对复发性恶性胶质瘤患者进行治疗决策时,需要充分顾及个体独特性,需要考虑的因素有以往治疗方案、复发的时间、体力状态和生存质量。只要切实可行,有复发疾病的患者都应该加入到临床试验中。针对恶性胶质瘤患者的,正在

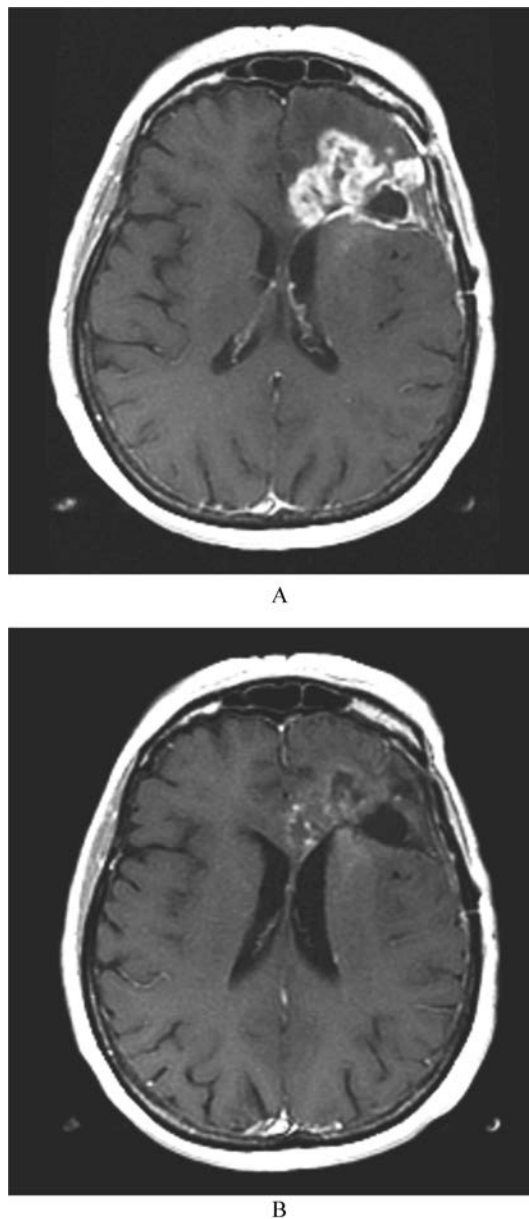


图 37-4 复发性胶质母细胞瘤钆类造影剂  $T_1$  MRI 扫描图治疗前(A)和贝伐单抗治疗后(B) 请注意增强作用的减弱和体积的影响

进行评估的新型疗法包括:①靶向分子药物,尤其是那些直接针对 VEGF 受体的;②相比当前药物穿越血-脑屏障效率更高的化疗药物;③基因治疗;④免疫疗法;⑤通过加强对流输注的方法将放射性标记药物或靶向毒素输入到肿瘤及周边大脑。

高级别星形细胞瘤患者最重要的不良预后因素是高龄、胶质母细胞瘤的组织学特征、全身情况卡氏评分较差及肿瘤不能切除。MGMT 启动子未甲基化导致肿瘤细胞表达修复酶的患者及对替莫唑胺耐药的患者也会有预后较差。

3. 脑胶质瘤 很少有病人会出现多于 2 个分叶的非强化的高度浸润性肿瘤。这些肿瘤不符合胶质母细胞瘤的病理学诊断,但是与胶质母细胞瘤的表现一致且有相似的不良预后。治疗包括放疗和替莫唑胺化疗。

(1)少突神经胶质瘤:少突神经胶质瘤占胶质瘤的 15%~20%。WHO 将其分为高分化的少突胶质细胞瘤(Ⅱ级)或间变型少突胶质细胞瘤(AOS)(Ⅲ级)。含有少突神经胶质的肿瘤有特异性特征,如核周空变,表现为“荷包蛋”样外观及血管网状生长模式。有些肿瘤既有少突神经胶质细胞也有星形胶质细胞组分。这些混合肿瘤,或称少突星形细胞瘤(OAs),也分成高分化的少突星形细胞瘤(OA)(Ⅱ级)或间变性少突星形细胞瘤(AOAs)(Ⅲ级)。

Ⅱ级的少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤与完全的星形细胞瘤相比,对治疗一般比较敏感且预后较好。这些肿瘤表现的与年轻成年人的Ⅱ级星形胶质细胞瘤很相似。该肿瘤是非增长型的且通常有部分钙化。应该用手术治疗,必要时加上放射疗法和化疗。少突神经胶质瘤患者的生存中值超过 10 年。

间变性少突胶质瘤和间变性少突星形细胞瘤是发生于 40~50 岁人群的多变强化性肿瘤。与Ⅲ级星形细胞瘤相比,他们对治疗更敏感。19 号染色体短臂至染色体 1 号染色体长臂的不平衡易位介导了 1 号染色体短臂与 19 号染色体长臂的联合缺失,61%~89%的间变性少突胶质瘤和 14%~20%的间变性星形细胞瘤患者会发生此情况。1 号染色体短臂与 19 号染色体长臂联合缺失的肿瘤对丙卡巴肼、洛莫司汀(CCNU)和长春新碱(PCV)或替莫唑胺,以及放疗特别敏感。间变性少突胶质瘤和间变性星形细胞瘤生存中值为 3~6 年。

(2)室管膜瘤:室管膜瘤是起源于脑室表面排列的室管膜细胞的肿瘤。约占儿童期肿瘤的 5%,多见于颅后窝第四脑室室壁。虽然成人也可有颅内室

管膜瘤,但多见于脊髓,好发于有黏液乳头状组织结构的脊髓终丝部位。室管膜瘤完全切除是有可能治愈的。部分切除会复发且需放疗。少见的间变性室管膜瘤侵袭性更强,但与室管膜瘤的治疗方法相同。室管膜下瘤是出现于脑室壁上生长缓慢的良性病变,往往不需要治疗。

(3)其他少见的胶质瘤:神经节细胞胶质瘤和多形性黄色星形细胞瘤发生于青壮年。它们表现更似进展缓慢的Ⅱ级神经胶质瘤,且治疗方法也相同。脑干胶质瘤通常发生于儿童和青壮年。尽管用放疗和化疗治疗,但预后差且生存中值只有 1 年。胶质肉瘤由星形细胞及肉瘤组织两种成分构成,且和胶质母细胞瘤的治疗方法相同。

## 原发性中枢神经系统淋巴瘤

原发性中枢神经系统淋巴瘤(Primary central nervous system lymphoma, PCNSL)是一种罕见的非霍奇金淋巴瘤,在原发性脑肿瘤中占不到 3%。由于一些尚不明确的原因,该疾病的发病率逐年上升,尤其是在具有免疫力的个体中。

有免疫活性患者的原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)通常为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。PCNSL 也可发生于免疫功能不全的患者,通常是那些感染了人类免疫缺陷病毒(HIV)或接受免疫抑制治疗的器官移植接受者。免疫功能低下的 PCNSL 患者通常具有大细胞型免疫母细胞和侵袭性更强的特征。这些患者通常免疫功能严重低下伴有 CD4 细胞计数 < 50/ml。EB 病毒(The Epstein-Barr virus, EBV)在艾滋病病毒有关原发性中枢神经系统淋巴瘤的发病机制中起重要作用。

与艾滋病病毒有关原发性中枢神经系统淋巴瘤患者(平均 30 岁)相比,有免疫活性患者年龄较大(平均 60 岁)。PCNSL 通常表现为肿块,伴有神经精神症状、颅内高压症状、偏侧性的症状或癫痫发作。在对比增强 MRI 显像上,PCNSL 通常表现为肿瘤密集性强化(图 37-5)。相对于免疫抑制患者,具有免疫功能的患者多为单发性肿瘤。常侵犯的部位有基底节、胼胝体或脑室周围的区域。尽管有典型的影像学特征,PCNSL 有时很难与高级别胶质瘤、感染病或脱髓鞘区分。立体定向活检术对获取组织学诊断很有必要。在获取组织活检前应尽可能停止糖皮质激素的使用,因为糖皮质激素对淋巴细胞有细胞溶解作用,会导致组织学的错误诊断。另外,患者应做 HIV 检查并通过身体的正电子发射断层扫描

(PET)或计算机断层扫描(CT)、脊柱磁共振(MRI)、脑脊液分析和眼睛的裂隙灯检查对疾病范围做出评估。偶尔也会做骨髓活检和睾丸超声检查。

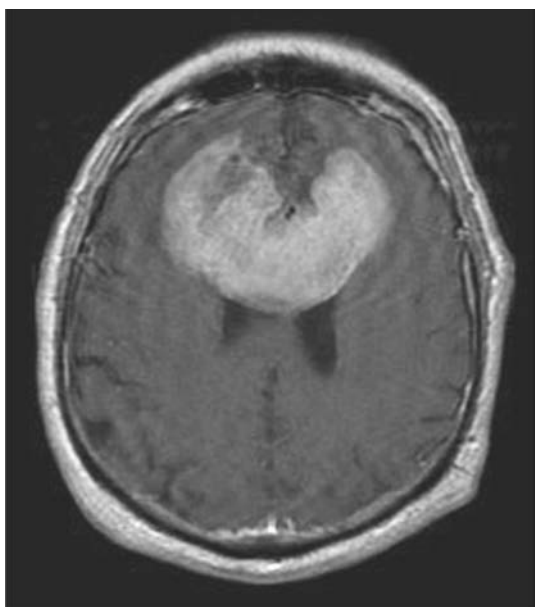


图 37-5 钆类造影剂 T<sub>1</sub> MRI 显示出一个大的双侧原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL) 脑室周围的位置和弥漫性增强模式是淋巴瘤的特征

### 治疗 原发性中枢神经系统淋巴瘤

与其他原发性脑瘤不同,PCNSL 对糖皮质激素、化疗和放疗都相对更敏感。采用这些治疗方法有可能实现持久的全响应和长期生存。高剂量甲氨蝶呤,一种可阻断 DNA 合成的叶酸拮抗剂,产生的应答率为 35%~80%,生存中值高达 50 个月。甲氨蝶呤结合其他化疗药物如阿糖胞苷或与全脑放射性治疗结合,能将反应率提高到 70%~100%。然而,放射性治疗与延迟神经毒性有关,尤其在 60 岁以上的 PCNSL 患者身上。因此在高龄患者身上经常省略放射治疗。有最新的证据表明,抗 CD20 单克隆抗体利妥昔可能对 PCNSL 有作用,但对于该药物能否穿过血-脑屏障仍有疑虑。对于一些患者,高剂量化疗结合自体干细胞移植是目前预防复发的最佳选择。

最终至少有 50% 的患者会出现肿瘤复发。治疗方案包括对之前没有放疗的病人进行放射治疗,甲氨蝶呤、利妥昔单抗、甲基苄肼、拓扑替康和培美曲塞再处理。高剂量化疗和自体干细胞移植对肿瘤复发的部分患者可能有效。

### 免疫功能低下患者的原发性中枢神经系统淋巴瘤

PCNSL 在免疫功能低下患者常会产生多形环状强化病变,很难与转移瘤和感染性疾病如弓形虫病区别。诊断通常是通过脑脊髓液的细胞学、EB 病毒 DNA 检测,弓形虫病血清学检查,以及与肿瘤高代谢病变相一致而不是由感染引起的脑部 PET 成像来确立;必要时还需要大脑活体组织检查。由于高活性抗反转录病毒药物的出现,HIV 相关的 PCNSL 发病率有所下降。这些病人可采用全脑放疗,高剂量甲氨蝶呤和高活性抗反转病毒治疗。对器官移植的患者,减少器官移植接受者的免疫抑制药可改善预后。

### 髓母细胞瘤

髓母细胞瘤是儿童中最常见的恶性脑肿瘤,约占儿童中所有原发性中枢神经肿瘤的 20%。它们起源于原始颗粒细胞或脑室区的多能祖细胞。约 5% 的儿童有基因种系突变的遗传性疾病,使得它们更倾向于发生髓母细胞瘤。戈尔林综合征,是最常见的这类遗传性疾病,来源于 PTCH-1 基因(sonic hedgehog 通路的关键成分,patched-1 基因)变异。胶质瘤息肉病综合征(Turcot 综合征)是由腺瘤性结肠息肉病和家族性腺瘤性息肉病基因(adenomatous polyposis coli,APC 基因)突变引起,与髓母细胞瘤的发病率增加有关。组织学上,髓母细胞瘤表现为大量肿瘤细胞高度深染、核圆,形成玫瑰花环(Homer-Wright rosettes)。患者表现为头痛、共济失调和脑干受累征象。在磁共振上,表现为颅后窝密度增高的强化性肿瘤,有时伴有脑积水。经脑脊液播种转移比较常见。治疗包括最大范围手术切除、全脑脊髓放疗,以及药物化疗如顺铂、洛莫司汀、环磷酰胺和长春新碱。约 70% 的患者能够长期生存,但通常会出现认知损伤的不良反应。目前研究的一个主要目标是提高生存率的同时尽量减少长期并发症。

### 松果体肿瘤

松果体区可出现很多肿瘤,典型表现有头痛、视觉症状和脑积水。患者可有上视和调节受损为特征的帕瑞诺综合征(Parinaud 综合征)表现。一些松果体肿瘤,如松果体细胞瘤和良性畸胎瘤可简单地通过手术切除治疗。生殖细胞瘤对放疗有反应,而松果体母细胞瘤和恶性生殖细胞肿瘤则需要全脑脊髓放疗和化疗。

## 脑外“良性”肿瘤

### 脑膜瘤

因各种征象接受神经影像学检查的人们越来越多,使得脑膜瘤的确诊频率越来越高。脑膜瘤是现在最常见的原发性脑肿瘤,约占其总量的32%。其发病率随着年龄增长而增加。脑膜瘤在女性和2型神经纤维瘤患者中比较常见,还常发生于过去有颅脑照射病史的患者。

脑膜瘤是起源于硬脑膜由脑膜上皮肿瘤(蛛网膜帽)细胞组成的肿瘤。它们最常位于大脑凸面,尤其邻近于矢状窦,但也可发生在颅底和沿着脊髓的背部。

世界卫生组织将脑膜瘤依据侵袭性的逐渐增加分成3种组织学分级:I级(良性脑膜瘤)、II级(非典型性脑膜瘤)、III级(恶性脑膜瘤)。许多脑膜瘤是因非相关性原因进行的神经影像检查后偶然发现的。也可表现为头痛、癫痫发作或局灶性神经功能障碍。在影像学检查上脑膜瘤有一个特征性的表现:通常会有部分钙化和起源于硬脑膜的密集强化性脑外肿瘤(图37-6)。偶尔会有脑膜尾征,由增厚、强化的硬脑膜组成,像肿块的尾巴一样延伸。脑膜瘤的主要鉴别诊断是硬脑膜的转移瘤。

如果脑膜瘤小且无症状,且通过串行磁共振检查获得病灶,则无须进行干预。大而有症状的病灶则应手术切除。如果能够完全切除,患者是能治愈的。非完全切除的肿瘤有复发的倾向,但I级肿瘤的复发速度非常缓慢。肿瘤不能切除,或只能部分切除时,体外放射治疗或立体定位性放射外科手术(SRS)是有益的。这些治疗方法对于手术后肿瘤复发的患者也是有帮助的。激素疗法和化疗的作用目前尚未证实。

类似于脑膜瘤的罕见肿瘤有血管外皮细胞瘤和孤立性纤维瘤。这些肿瘤可以通过手术和放疗的方法治疗,但有较高的复发倾向。

### 神经鞘瘤

神经鞘瘤通常是来源于脑神经根和脊神经根部施万细胞的良性肿瘤。最常见的神经鞘瘤,被称为前庭神经鞘瘤或听神经瘤,来源于第Ⅷ对脑神经的前庭部,约占原发性脑肿瘤的9%。2型神经纤维瘤患者有很高的前庭神经鞘瘤发病率,两者常伴发。起源于其他脑神经的神经鞘瘤,如三叉神经(第Ⅴ对

脑神经),发生率很低。1型神经纤维瘤与脊神经根的神鞘瘤发病率增加有关。

前庭神经鞘瘤可因神经影像检查或单侧听力逐渐损失、眩晕、耳鸣或较不常见的脑干和小脑受压症状等表现而偶然被发现。MRI上表现为密集的强化病灶,内听道扩大,病灶常延伸到桥小脑角(图37-7)。鉴别诊断包括脑膜瘤。非常小的、无症状的病

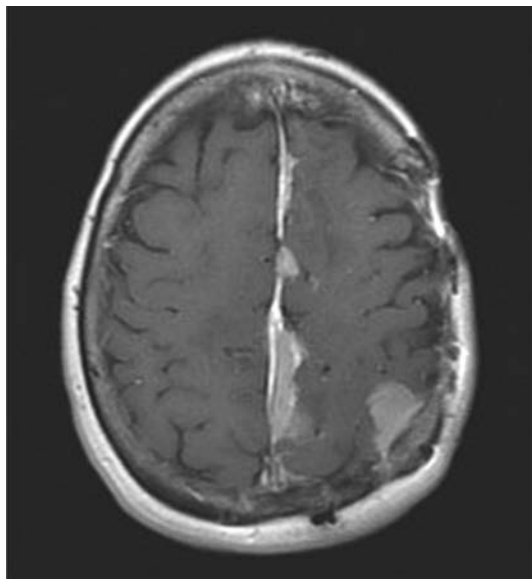


图 37-6 钆类造影剂 T<sub>1</sub> MRI 显示出沿大脑镰和左顶叶的多发性脑膜瘤

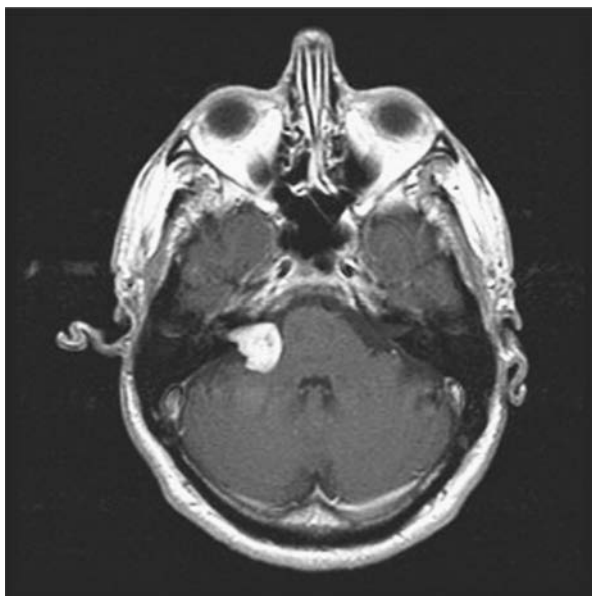


图 37-7 一个右前庭神经鞘瘤的钆类造影剂 MRI 图像可以看出肿瘤已涉及内耳道



灶可用串行磁共振成像检查出。较大的病灶应以手术或立体定向放射外科手术治疗。最佳的治疗方案取决于肿瘤的大小及患者倾向。对于患有较小的前庭神经鞘瘤而听力相对完好的病人,早期手术干预可提高保存听力的可能性。

### 垂体瘤(参见第 38 章)

垂体瘤约占原发性脑肿瘤的 9%。可分为功能性和非功能性肿瘤。功能性肿瘤通常是微腺瘤(直径<1cm),分泌激素并产生特定的内分泌综合征(如生长激素分泌瘤造成的肢端肥大症、促肾上腺皮质激素分泌瘤造成的库欣综合征及催乳激素分泌肿瘤造成的乳漏、闭经和不孕症)。无功能性垂体瘤往往是大腺瘤(直径>1cm),通过占位效应产生症状,引起头痛、视力障碍(如双颞偏盲)及垂体功能低下。催乳素瘤对多巴胺受体激动药如溴隐亭和卡麦角林反应较好。其他垂体瘤通常需要手术治疗,有时需放疗或放射外科手术和激素治疗。

### 颅咽管瘤

颅咽管瘤很少见,好发于鞍上,是部分钙化的固体或混合型囊实性良性肿瘤,起源于颅口腔囊。该肿瘤具有双峰分布现象,主要好发于儿童,也发生于 55~65 岁的人群。患者表现为头痛、视力障碍,儿童出现生长障碍,成人表现为垂体功能低下。治疗包括手术、放疗或两者联合应用。

## 其他良性肿瘤

### 胚胎发育不良的神经上皮肿瘤(Dysembryoplastic neuroepithelial Tumors, DNTs)

胚胎发育不良性神经上皮肿瘤是良性的幕上瘤,通常发生在大脑颞叶。好发于有长期癫痫病史的儿童和年轻成人中。如果是难治性癫痫发作,手术切除可获得良好效果。

### 表皮样囊肿

表皮样囊肿是由鳞状上皮包绕角蛋白形成的囊肿。通常在桥小脑角、鞍内及鞍上区域发现。患者可出现头痛、脑神经异常、癫痫发作或脑积水。影像学检查提示脑外病变类似于脑脊液但其弥散性较弱。治疗主要是手术切除。

### 皮样囊肿

类似于表皮样囊肿,皮样囊肿起源于神经管闭合期间残留的上皮细胞。它们同时包含表皮和真皮的结

构如毛囊、汗腺和皮脂腺。与表皮样囊肿不同的是,这些肿瘤通常位于中线附近的位置。它们最经常发生在颅后窝,尤其是小脑蚓部、第四脑室及鞍上池。放射影像学上,皮样囊肿与脂肪瘤相似,显示 T<sub>1</sub> 高信号和 T<sub>2</sub> 上可变信号。有症状的皮样囊肿可以通过手术治疗。

### 胶样囊肿

胶样囊肿通常发生在第三脑室前端,伴着头痛、脑积水和非常罕见的猝死。手术切除可产生较好的疗效,或者第三脑室造瘘术也可梗阻性脑积水且疗效显著。

## 神经皮肤综合征(斑痣状错构瘤)

许多遗传性疾病以皮肤损伤和脑肿瘤发病风险增加为特征。这些疾病大多数有一个常染色体支配的可变显性遗传。

### 神经纤维瘤病 1 型(NF1)(冯·雷克林豪森病)

神经纤维瘤病 1 型(Neurofibromatosis Type 1, NF1)是一种常染色体显性遗传疾病,发病率 1/2600~3000。约 50% 的病例是家族性的;其余的患者是不受父母影响所产生的新的基因突变。NF1 致病基因位于常染色体 17q11.2,编码神经纤维瘤蛋白,一种鸟苷三磷酸酶(GTP 酶)-激活蛋白(GAP),通过 Ras 通路调节信号。NF1 基因的突变导致了很多神经系统肿瘤,包括神经纤维瘤、丛状神经纤维瘤、视神经胶质瘤、星形细胞瘤和脑膜瘤。除了神经纤维瘤的多发、质软和弹性皮肤肿瘤表现外,其他 NF1 皮肤表现包括咖啡牛奶斑和腋窝出现雀斑。NF1 也与称之为 Lisch 结节的虹膜错构瘤、嗜铬细胞瘤、胫骨假关节、脊柱侧弯、癫痫及智力迟钝有关。

### 神经纤维瘤病 2 型(NF2)

NF2 较 NF1 少见,发病率在 1/(25 000~40 000)。是一种完全外显的常染色体显性遗传病。与 NF1 类似,约 50% 的病例是源于基因突变。NF2 致病基因位于常染色体 22q 上,编码一个称之为“梅林”的细胞骨架蛋白(moesin, ezrin, radixin-like protein, merlin),其功能是一种肿瘤抑制因子。NF2 以双侧前庭神经鞘瘤(超过 90% 的患者)、多发性脑膜瘤、脊髓室管膜瘤和星形细胞为特征。双侧前庭神经鞘瘤的治疗是很有挑战性的,因为我们的目标是尽可能长时间的保留听力。这些患者也可能出现后囊下晶状体混浊和视网膜错构瘤。

## 结节性硬化症(BourneVILLe 病)

这是一种常染色体显性遗传疾病,每 5000~10 000 个出生的婴儿中就有一人发病。

结节硬化症可由 TSC1 基因变异引起,该基因定位于 9q34 染色体上,编码 Hamartin 蛋白;也可以由 TSC2 基因突变引起,其对应 16 号染色体 p13.3,编码 tuberin 样蛋白。Hamartin 蛋白可以 tuberin 样蛋白形成结节球蛋白复合体,通过哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制细胞信号,并作为细胞周期的负调节物。结节性硬化症患者会具有癫痫发作、智力低下、皮脂腺瘤(面部血管纤维瘤)、鲨鱼皮状斑、色素脱失斑、甲周纤维瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤和心脏横纹肌瘤等表现。这些患者的室管膜下结节,皮质块茎和室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant cell astrocytomas, SEGA)的发生率也会增加。患者需要频繁使用抗痉挛药。SEGA 通常不需要治疗,但有时可以进行手术切除。有最新证据表明,越来越多的证据提示 mTOR 抑制药可能对 SEGAs 患者有效。

## 脑转移瘤

脑转移瘤源于血行播散,通常与肺的原发灶或转移灶有关。大部分转移灶位于大脑内部的灰、白质交界处,其中血管内肿瘤细胞寄居在终末小动脉处。

转移瘤在脑部的分布与血流比例近似,因此约 85% 的转移灶位于幕上,约 15% 发生于颅后窝。脑转移瘤最常见的来源是肺和乳腺癌;黑色素瘤转移到脑部的倾向性最强,80% 的患者在尸检中被发现(表 37-3)。其他类型的肿瘤如卵巢和食管癌极少转移到大脑。前列腺和乳腺癌也可能转移到硬脑膜,

表 37-3 普通原发性肿瘤神经系统转移的频率

	脑(%)	软脑膜(%)	硬膜外脊髓压迫(%)
肺	41	17	15
胸	19	57	22
黑色素	10	12	4
前列腺	1	1	10
胃肠道	7	—	5
肾	3	2	7
淋巴瘤	<1	10	10
肉瘤	7	1	9
其他	11	—	18

与脑膜瘤类似。脑膜转移瘤通常是源于血液系统恶性肿瘤,也可以是乳腺癌和肺癌。脊髓压迫主要发生于前列腺癌和乳腺癌患者,这两类肿瘤具有较强的转移至中轴骨的倾向。

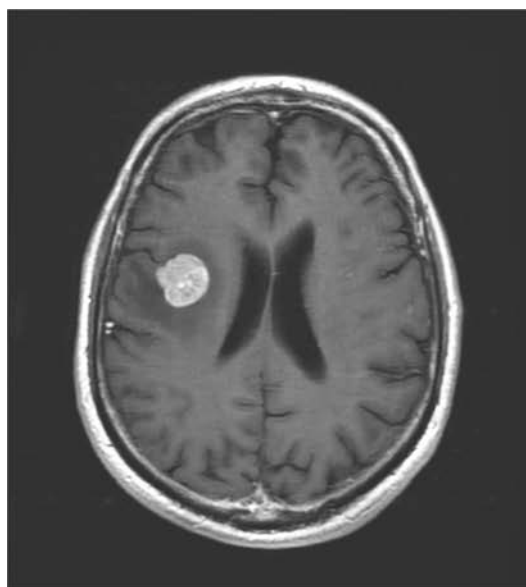
## 脑转移瘤的诊断

脑转移瘤在 MRI 下最直观,通常表现为边界清晰的病变(图 37-8)。病灶周围水肿量变化度很高,大的病变可引起非常少的水肿,有时非常小的病变可引起大范围的水肿。病灶强化可以是环形的,也可以是分散型的。偶尔,颅内转移瘤会出血;虽然黑色素瘤、甲状腺癌、肾癌有最大的倾向出血,但最常见的转移瘤出血原因是肺癌,因为它占脑转移瘤的大多数。脑转移瘤的放射影像学是非特异性的,与其他病变可出现相似的表现,包括脑脓肿、脱髓鞘病变、结节病,以往治疗患者出现的放射性坏死,或可能继发于系统性癌症的原发性恶性脑肿瘤。然而,大多数患者并不需要活组织检查,因为对于大多数患者单独的影像学检查通常就足够了。因为大多数脑转移瘤患者有已知的全身性肿瘤。然而,约 10% 的系统性癌症患者可能会出现脑转移瘤,如果没有一个方便的系统性活检部位,那么为了诊断需要,必须切除部分脑部病灶用于诊断。

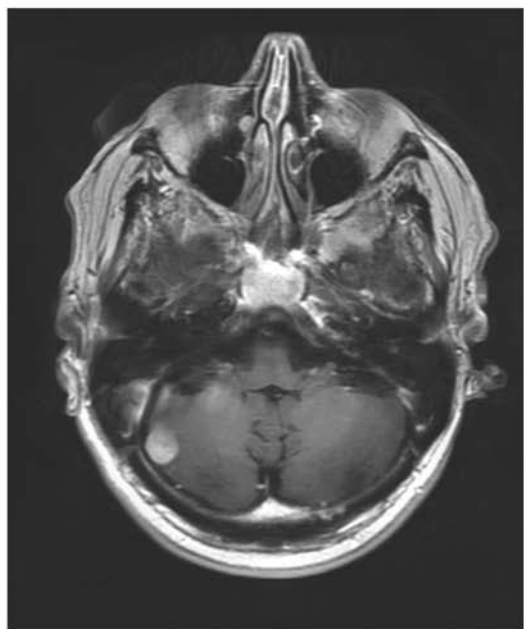
## 治疗 脑转移瘤

**根治性治疗** 脑转移瘤的数量和位置往往决定了治疗方法的选择。患者的整体状况及全身性疾病目前或潜在控制情况也是主要决定因素。约 50% 的患者中脑转移瘤是单独出现的,另一半中则以多重肿瘤形式出现。

**放射治疗** 脑转移的标准治疗一直都是全脑放疗(whole-brain radiotherapy, WBRT),总剂量为 3000cGy 分 10 次进行。该方法可快速缓解癌症,约 80% 的患者在糖皮质激素和放射治疗下病情有所好转,但并不是治愈。生存中值只有 4~6 个月。最近,立体定位放射手术(stereotactic radiosurgery, SRS)包括  $\gamma$  刀、直线加速器、质子束和射波刀都能产生高度集中的放射治疗。立体定向放射外科(SRS)可有效地剔除可见病变,使得 80%~90% 的患者局部病变得得到控制。另外,有部分患者通过使用 SRS 治愈了脑转移瘤,而这对于全脑放疗(WBRT)而言,成功率极低。然而,SRS 仅适用于病灶直径  $\leq 3$ cm 的病变,病灶个数为 1~3 个的患者。



A



B

图 37-8 从非小细胞肺癌多发性脑转移瘤累及右额叶(A)和右小脑(B)半球的钆类造影剂 T<sub>1</sub> MRI 图像

注意中央坏死的弥漫性增强模式和缺失

将 WBRT 与 SRS 联合使用,可以提高对神经系统相关肿瘤的控制,但不延长生存期。

**手术** 随机对照试验已经证明,单个转移肿瘤 WBRT 之后进行手术治疗效果优于单独采用 WBRT。清除两个病变或单一有症状的肿块,尤其是压迫脑室系统时,也是有用的。这对高抗辐射病变患者,如肾细胞癌,尤为有益。手术切除能迅速缓

解症状和延缓存活期。脑转移瘤完全切除后给予放疗可改善病情控制情况,但不会延长生存期。

**化疗** 化疗对脑转移瘤患者很少有帮助。来源于确定类型、对化疗高度敏感的转移瘤,如生殖细胞肿瘤或小细胞肺癌,根据潜在的恶性程度选择可能有反应的化疗方案。有越来越多的数据表明脑转移瘤对化疗(当损伤有特定靶标时包括小分子靶标治疗)能做出一定反应,如有 EGFR 变异的肺癌患者对 EGFR 抑制药很敏感。抗血管生成物质如贝伐单抗在 CNS 转移瘤的治疗中也有一定效果。

## 脑膜转移瘤

脑膜转移瘤也被认为是癌性脑膜炎、脑膜癌病,或特定情况下的肿瘤,如白血病或淋巴瘤的脑膜炎。在恶性血液病中,急性白血病转移至蛛网膜下腔最常见;在淋巴瘤中,侵袭性弥漫淋巴瘤转移至蛛网膜下腔也较常见。在实体瘤中,乳腺癌、肺癌和黑色素瘤也经常以这种方式传播。肿瘤细胞通过沿着脊柱或颅骨的动脉循环或偶尔通过静脉系统的逆行血流到达蛛网膜下腔进行血行转移。此外,软脑膜转移瘤可能会直接发展为前脑转移瘤,在小脑转移瘤切除的患者中发生率近 40%。

## 临床特点

脑膜转移瘤以沿神经轴的多重临床症状和体征为特征。腰椎及颈椎神经根病、脑神经病变、癫痫发作、意识模糊、脑积水或颅内压升高的颅内病变可合并存在。局灶性神经功能障碍,如偏瘫或失语很少是因脑膜转移瘤引起,除非有直接的脑部浸润且多与并存的脑损伤有关。新发生肢体疼痛的乳腺癌、肺癌或黑色素瘤患者应及时考虑肿瘤脑膜扩散的可能性。

## 实验室和影像学诊断

脑膜转移瘤的诊断极具挑战性,因为在蛛网膜下腔中明确鉴定出肿瘤细胞很难实现。只有在磁共振成像中,有明确的肿瘤结节附着于马尾或脊髓、增强的脑神经或脑成像上蛛网膜下腔强化(图 37-9),这些患者才可以确诊。只有约 75% 的患者,影像学可作为诊断依据,且更多时候呈阳性的是实体瘤患者。证明脑脊液中肿瘤细胞的存在是决定性的证据,通常被认为是金标准。然而,脑脊液细胞学检查只在 50% 患者的第一次腰椎穿刺中有效,但在 3 次



图 37-9 钆类造影剂 MRI 图像显示从乳腺癌广泛转移至脑膜

可以看见沿着脊髓(A)和马尾(B)背表面的小瘤

脑脊液取样后仍有 10% 的遗漏。脑脊液细胞学检查对恶性血液病是最有效的。伴随脑脊液异常的,可能有蛋白浓度升高和白细胞计数的上升。脑脊液糖分过少只在少于 25% 的患者发生,但出现时很有帮助。利用某些分子技术,如细胞流式术,对脑脊液

中进行筛查,以确认脑脊液中是否存在肿瘤标记物或代表克隆性增殖的分子,对于肿瘤的明确诊断也有帮助。肿瘤标记物对实体瘤通常是特异性的,染色体或分子标记物筛查对恶性血液病患者有用。

### 治疗 脑膜转移瘤

脑膜转移瘤的治疗是姑息性,因为没有治愈性的治疗方法。对症状相关区域如脑神经病变的脑底进行放疗,能缓解疼痛有时还可改善功能。全神经轴放疗,会产生广泛的毒性,包括骨髓抑制和胃肠刺激且效用有限。用可穿透血-脑脊液屏障的药物进行全身化疗可能有效。可替代的鞘内化疗也有可能有效,尤其是对恶性血液系统肿瘤。

该方法通过脑室内套管系统(奥马耶贮器)而非腰椎穿刺完成。几乎没有药物可以安全送达蛛网膜下腔,其抗癌谱也非常有限,这可能部分解释了肿瘤对这种治疗方案反应差的原因。此外,脑脊液流动力学受损会阻碍鞘内药物输送。手术治疗脑膜转移瘤收效甚微,但放置脑室腹膜分流器能缓解颅内压的升高。但这会阻碍化疗药物向脑脊液的传送。

### 硬膜外转移

3%~5% 的全身性恶性肿瘤患者会发生硬膜外转移,通过压缩脊髓或马尾导致神经损伤。最常见的转移到硬膜外隙的癌症是那些骨转移的恶性肿瘤,如乳腺癌和前列腺癌。淋巴瘤可导致骨受累和压缩,但它也可以在没有骨质破坏的情况下侵略椎间小孔造成脊髓压迫。胸椎受累最为常见,其次是腰椎,然后是颈椎。

### 临床特征

事实上,几乎所有硬脑膜外转移瘤患者的主要症状都是背痛。疼痛可先于神经病学发现肿瘤前的数周或数月出现。躺下通常会加重这种疼痛。相反,躺卧会缓解关节疼痛。因为是感觉障碍,约 50% 的患者可见下肢无力。约 25% 的患者在确诊时出现括约肌问题。

### 诊断

全脊髓 MRI 成像是确定诊断的最佳方法(图 37-10)。鉴定脊髓或硬膜外损伤不需要做对比。任

何有严重背痛的癌症患者都应做 MRI 检查。X 线片、骨扫描,甚至 CT 扫描可显示骨转移,但只有 MRI 能可靠地描绘硬脑膜外肿瘤的轮廓。对不能进行 MRI 的患者,脊髓 CT 造影可帮助显示硬膜外区域。诊断硬脑膜外肿瘤是,还应该注意与硬膜外脓肿、急性或慢性血肿,以及罕见的髓外造血急性区分。

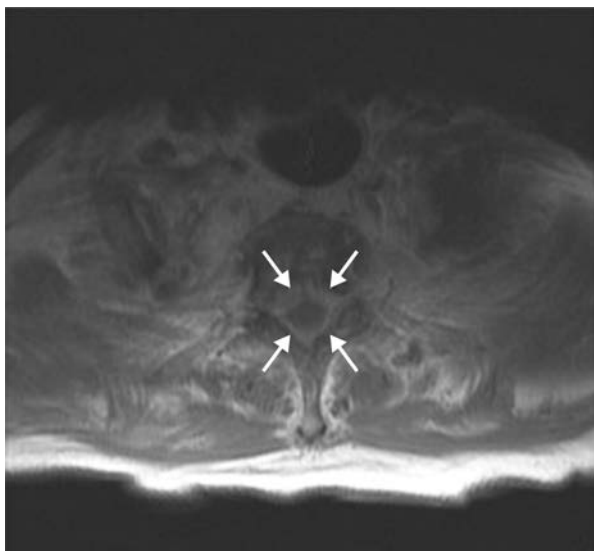


图 37-10 钆类造影剂 T<sub>1</sub> MRI 显示来自食管癌分布于胸髓周硬膜外的肿瘤

## 治疗

硬膜外转移需要立即治疗。一项随机对照试验证明手术切除后进行放疗优于单纯放疗。然而,患者必须能够耐受手术,且手术过程能完全移除肿瘤块。典型的手术方案是椎管前路手术,需要一个扩张和手术切除。除此以外,放疗是主要的治疗方法,适用于患有放射性敏感肿瘤如淋巴瘤的患者或无法承受手术的患者。

硬膜外转移很少采用化疗,除非该患者神经受累的程度极低,或患有的是化学敏感性肿瘤如淋巴瘤或生殖细胞瘤。在发生严重神经障碍前得到治疗的患者,一般恢复情况良好。

手术后,截瘫的恢复优于单纯放疗,但由于广泛的肿瘤转移,生存期往往很短。

## 放化疗引起的神经毒性

### 放疗引起的神经毒性

放疗能引起各种各样的神经系统毒性。毒性通

常与放疗处理的时间长短有关。如可能是急性毒性(发生于放疗期间的几天内)、早期延迟毒性(数月内),或晚期延迟毒性(数年内)。一般而言,急性和早期延迟综合征可自愈,且不会导致持久性缺陷,而晚期延迟毒性通常是永久性的,有时是渐进的。

### 急性毒性

急性脑毒性通常发生于大脑放疗期间。放疗可引起血-脑屏障的短暂破坏,导致水肿增多和颅内压升高。通常表现为头痛、嗜睡、恶心和呕吐,以上症状能够利用糖皮质激素进行预防和治疗。急性放疗毒性一般不影响脊髓。

### 早期延迟毒性

早期延迟毒性通常在头颅放疗完成后数周至数月显现,可能由于局灶神经脱髓鞘引起。临床上,它可能没有症状或仅表现为已有的神经缺陷加重或再现。偶尔,在 MRI/CT 下可以看到对比强化的损伤,类似于肿瘤。对患有恶性神经胶质瘤的患者,该现象被称为“假性进展”,因为它在磁共振上模拟了肿瘤复发,但事实上代表的是有效治疗产生的炎症和坏死残片。化学治疗尤其是放疗同时给予替莫唑胺时,这种情况发生频率升高。假性进展可以自行消解,但在症状非常严重时需要接受切除。早期延迟毒性有一种极罕见的形式是嗜睡综合征,主要发生在儿童中。

脊髓中,早期延迟放疗毒性表现为 Lhermitte 症状:低头诱发的自颈部向肢体或(和)躯干放射的触电样感觉异常。尽管症状令人恐惧,但是这种毒性仍是良性的,可自行消解,并不意味着会有更严重的问题出现。

### 晚期延迟毒性

晚期延迟毒性的危害性最大,因为它通常不可逆转且会造成严重的神经障碍。大脑中,晚期毒性有好几种表现形式,其中最常见的是放射性坏死和脑白质病。放射性坏死是坏死组织的局部集合,在 CT/MRI 下对比增强,可能与重度水肿有关。这可能与假性进展有一致性,但在 RT 后几个月到几年才显现,且总伴有症状。临床症状和体征包括癫痫发作和与坏死物质位置有关的受大脑一侧支配的症状。坏死是由放疗对脑血管造成的纤维素样坏死和血管闭塞引起的。它可以模仿肿瘤影像学但又不像肿瘤,坏死在 PET 扫描上呈典型的低代谢,在灌注磁共振序列上灌注减少。除非可以用糖皮质激素处理,否则为了诊断和治疗可能需要手术切除。

在大脑中,晚期毒性可以有多种形式,其中最常

见的包括放射性坏死和脑白质病。放射性坏死是一种局灶的坏死组织团块,在 CT/MRI 上呈对比增强,可能与明显的水肿有关。在放疗后的数月甚至数年可能会出现相同的假性进展,并且总是伴有症状的。临床症状和体征包括癫痫发作和与坏死物质位置有关的受大脑一侧支配的表现。坏死是由放疗对脑血管造成的纤维素样坏死和血管闭塞引起的。它可以模仿肿瘤影像学但又不像肿瘤,坏死在 PET 扫描上呈典型的低代谢,在灌注磁共振序列上灌注减少。除非可以用糖皮质激素处理,否则为了诊断和治疗可能需要手术切除。目前很少有用高压氧或抗凝改善晚期延迟毒性的报道,但这些方法的有效性是值得怀疑的。有少数报道称高压氧或抗凝作用可改善毒性,但这些方法是否真的有用仍值得怀疑。

脑白质病最常见于全脑放疗后而不是局部放疗。在 T<sub>2</sub> 或 FLAIR 磁共振序列上可见整个半球白质往往呈双边和对称性弥散信号增强。主要倾向于出现在脑室周围,这可能与脑萎缩和脑室扩大有关。临床上患者出现认知障碍,步态紊乱,后期出现尿失禁,这些症状都会随着时间进展。这些症状与常压脑积水很相似,放置脑室与腹膜的分流器能改善一些患者的功能,但不可能完全逆转这些缺陷。年龄增长是脑白质病的一项危险因素,但不是放射性坏死的危险因素。坏死似乎依赖于一个至今尚未明确的诱因。

其他晚期神经毒性包括内分泌紊乱,如果放疗范围包括了脑垂体和下丘脑。放疗治疗中枢神经系统肿瘤或头颈部肿瘤多年后,可能诱发放射引起的肿瘤;准确的诊断需要手术切除或病理活检。此外,放疗引起动脉粥样硬化加速,造成源于颅内血管病

变或颈部照射来源的颈动脉斑块引起的卒中。

外周神经系统对放疗毒性有一定的抵抗力。外周神经很少受到放疗的影响,但神经丛是例外。产生于臂丛神经分布的神经丛病变比腰骶神经丛分布更为常见。这必须与神经丛中的肿瘤进展区分开来,后者在 CT/MR 区域成像或 PET 扫描下可出现肿瘤浸润范围。临床上,肿瘤进展通常是伴有剧痛的,而放疗引起的神经丛病变是无痛的。放疗神经丛损伤一般伴随着受累肢体的淋巴肿大。可同时出现感觉缺失和无力。

### 化疗引起的神经毒性

作为化疗药物的剂量限制性毒性,神经毒性仅次于骨髓抑制(表 37-4)。许多常用化疗药物可造成外周神经病变,且依赖于使用的药物,神经病变的类型是不同的。长春新碱导致感觉异常,但很少有感觉缺失,且与运动功能障碍、自主神经功能障碍(经常性肠梗阻)有关,而且很少合并脑神经损伤。顺铂引起大纤维感觉缺失,导致感觉性共济失调,但很少有皮肤感觉缺失,也没有虚弱无力。紫杉烷类也可以导致主要的感觉神经病变。药物如硼替佐米、沙利度胺,也可以引起神经病变。

脑病和癫痫发作是化疗药物常见的毒性作用。异环磷酰胺可引起严重的脑病,停止用药后可逆转,严重影响的人可使用亚甲蓝逆转。氟达拉滨也能造成严重的全球性脑病并且可能是永久性的。贝伐单抗和其他抗血管内皮生长因子剂可引起后路可逆性脑病综合征。顺铂会导致听力丧失和间歇前庭功能障碍。

表 37-4 肿瘤患者常用药引起的神经系统标记

急性脑病(精神错乱)	癫痫发作
甲氨蝶呤(高浓度静脉注射,鞘内)	甲氨蝶呤
顺铂	依托泊苷(高浓度)
长春新碱	顺铂
门冬酰胺酶	长春新碱
丙卡巴肼	门冬酰胺酶
氟尿嘧啶(±左旋咪唑)	氮芥
阿糖胞苷(高浓度)	卡莫司汀
亚硝基脲类(高浓度或动脉)	达卡巴嗪(动脉内或高浓度)
异环磷酰胺	白消安(高浓度)
依托泊苷(高浓度)	脊髓病(鞘内药物)
贝伐珠单抗(可逆性后部脑病综合征)	甲氨蝶呤

续表

慢性脑病(痴呆)	阿糖胞苷
甲氨蝶呤	塞替哌
卡莫司汀	外周神经病
阿糖胞苷	长春碱
氟达拉滨	顺铂
视觉缺失	丙卡巴肼
他莫昔芬	依托泊苷
硝酸镓	替尼泊苷
顺铂	阿糖胞苷
氟达拉滨	紫杉烷类
小脑功能障碍/共济失调	舒拉明
氟尿嘧啶(±左旋咪唑)	硼替佐米
阿糖胞苷	
丙卡巴肼	

(刘文涛 译)

# 第 38 章

## Chapter 38

### 垂体与下丘脑相关神经疾病

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

垂体前叶是机体内分泌系统的“指挥中枢”(master gland)和下丘脑共同调控其他各内分泌腺的功能。垂体前叶分泌 6 种重要激素:①催乳素(prolactin, PRL);②生长激素(growth hormone, GH);③促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH);④促黄体生成素(luteinizing hormone, LH);⑤促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH);⑥促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)(表 38-1)。垂体激素在大量的特异性下丘脑释放因子的刺激下以脉冲的形式释放。每

种垂体激素都可作用于某个周围靶组织引起其特异性反应。周围腺体产生的激素又可反馈性作用于下丘脑与垂体以调控垂体的功能(图 38-1)。垂体肿瘤可导致特征性激素增多综合征。垂体激素缺乏症可为先天性或后天获得性。令人欣慰的是,无论是垂体激素增多或缺乏综合征,目前均有有效的治疗方法。但是,这类疾病的诊断相对比较困难,因此识别各种细微的临床表现并采用合适的实验室辅助检查显得尤为重要。

表 38-1 垂体前叶激素的表达及调控

细胞	促肾上腺皮质激素细胞	生长激素细胞	垂体催乳素细胞	促甲状腺素细胞	促性腺激素细胞
组织特异性转录因子	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
胎儿期出现时间	6 周	8 周	12 周	12 周	12 周
激素	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
蛋白	多肽	多肽	多肽	糖蛋白 $\alpha, \beta$ 亚基	糖蛋白 $\alpha, \beta$ 亚基
氨基酸	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210, 204
激活因子	CRH、AVP、gp-130 细胞因子	GHRH, 胃饥饿素	雌激素, TRH, VIP	TRH	GnRH, 激活素, 雌激素
抑制因子	糖皮质激素	生长激素抑制素, IGF-1	多巴胺	$T_3, T_4$ , 多巴胺, 生长激素抑制素, 糖皮质	性甾体, 激素抑制素
靶器官	肾上腺	肝, 其他组织	乳腺, 其他组织	甲状腺	卵巢, 睾丸
营养效应	产生类固醇	产生 IGF-1, 诱导生长, 胰岛素抵抗	产生乳汁	$T_4$ 合成与分泌	产生性类固醇, 卵泡生长, 生殖细胞成熟



续表

细胞	促肾上腺皮质激素细胞	生长激素细胞	垂体催乳素细胞	促甲状腺素细胞	促性腺激素细胞
正常值	ACTH, 4~22pg/L	<0.5μg/L <sup>a</sup>	M < 15; F < 20μg/L	0.1~5mU/L	男: 5~20U/L; 女: (基值), 5~20U/L

<sup>a</sup>. 24 小时激素分泌总量

## 解剖与发育

### 解剖

垂体位于蝶鞍内鞍膈的腹侧,重约 600mg;根据解剖学及功能特点,可分为垂体前叶与后叶。骨性鞍区与脉管及神经组织相邻,包括海绵窦、脑神经和视交叉。因此,蝶鞍内结构的扩张性病变除了对内分泌产生影响外,还可能导致显著的中枢质量效应(central mass effects)。

下丘脑的神经细胞产生特异的释放激素和抑制激素,直接分泌至垂体柄的门脉系统。垂体所需的血液由垂体上、下动脉提供(图 38-2)。下丘脑-垂体门脉系统主要向垂体前叶供血,以保证下丘脑肽脉冲的稳定传递,维持其在体内的正常浓度。最终表现为垂体细胞在释放因子或抑制因子的作用下以离散脉冲的模式释放相应激素(图 38-3)。

垂体后叶由垂体下动脉供血。与垂体前叶不同,垂体后叶由下丘脑神经元(视上垂体神经束和结节垂体神经束)通过垂体柄对其直接支配。因此,垂体后叶加压素(抗利尿激素,ADH)及催产素的生成对垂体柄或下丘脑相关性神经元损伤特别敏感。

### 垂体发育

人们对垂体前叶细胞的胚胎分化及成熟已有了相当详尽的论述。垂体由拉特克囊(Rathke's pouch)发育而来,多能前体细胞表达的种系特异性转录因子与局部分泌的生长因子间复杂的相互作用参与对该发育过程的调控(表 38-1)。转录因子 Prop-1 诱导 Pit-1 垂体细胞系及促性腺激素细胞的发育。转录因子 Pit-1 决定了生长激素细胞,催乳素细胞及促甲状腺素细胞分别特异性表达生长激素(GH)、催乳素(PRL)及促甲状腺素(TSH)。高表达雌激素受体的 Pit-1 阳性细胞倾向于分泌 PRL 的,而促甲状腺细胞胚胎因子(TEF)可诱导 TSH 的表达。Pit-1 与 GH, PRL 和 TSH 基因调控元件及自身启动子识别区域相结合,可维持垂体特异性表

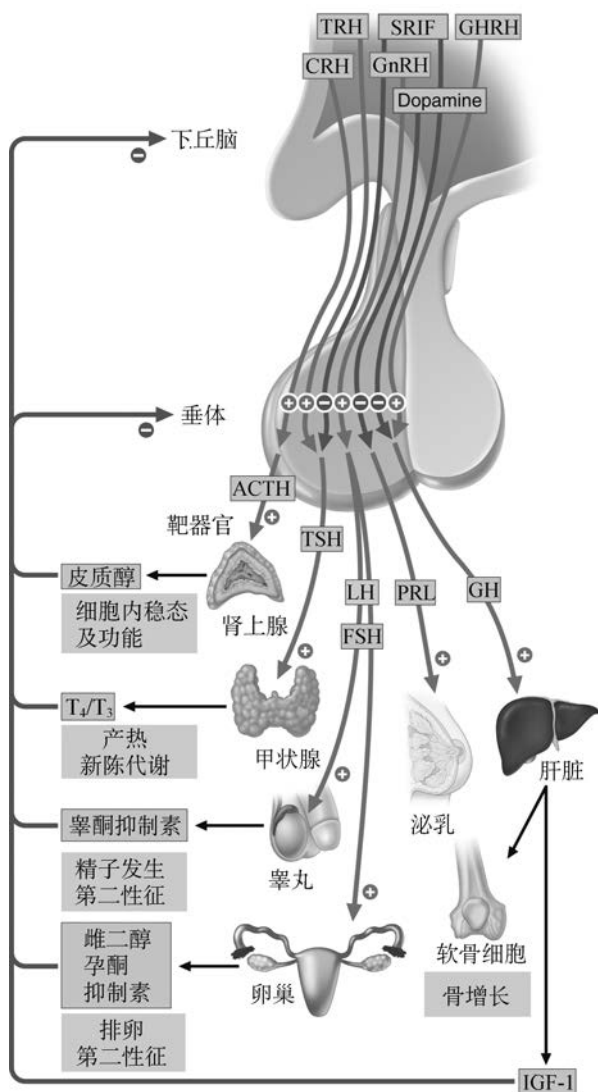


图 38-1 下丘脑轴示意图

下丘脑激素调节垂体前叶促激素的释放,后者可调控靶腺体的激素释放。周围靶腺体释放的激素反馈性调控下丘脑和垂体激素的释放(缩写请见正文)

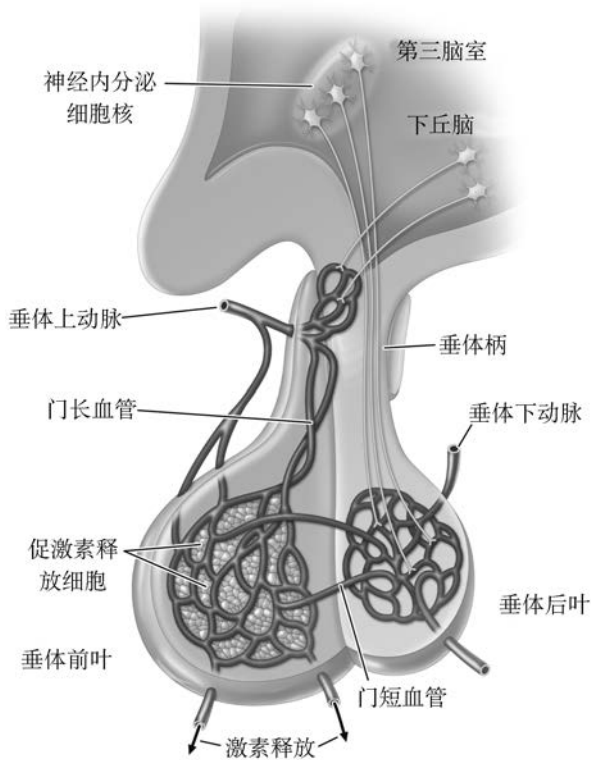


图 38-2 下丘脑-垂体门脉系统

下丘脑核团产生的激素通过门脉系统作用于垂体前叶细胞调控垂体激素的释放。垂体后叶激素由神经部直接产生

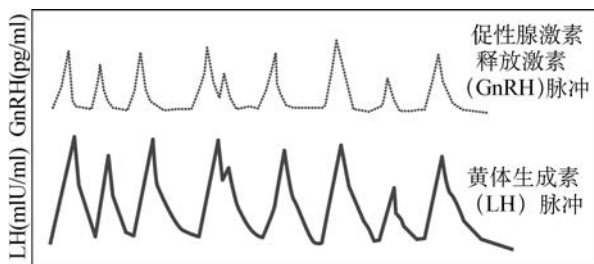


图 38-3 下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲诱导黄体生成素(LH)的脉冲式分泌

型的稳定性。核受体-类固醇生成因子(SF-1)和位于 X 染色体的剂量敏感的性反转-肾上腺发育不良基因 1(DAX-1)在细胞内的特异性表达则影响着促性腺激素细胞的发育。表达阿黑皮素原(POMC)基因的促肾上腺皮质激素细胞其发育需要 T-Pit 转录因子的参与。由 Pit-1、Prop-1、SF-1、DAX-1 及 T-Pit 基因变异导致的垂体发育异常可引发一系列罕见的选择性或混合性垂体激素缺乏症。

## 下丘脑与垂体前叶功能不全

一种或多种垂体前叶促激素的生成不足可导致垂体功能减退。垂体功能减退症可为先天性疾病，但后天获得性疾病更为常见，可源于肿瘤组织的压迫或继发于炎症或血管性损伤。这些病变也可影响下丘脑激素的合成与释放进而导致垂体功能不全(表 38-2)。

### 垂体功能减退症的发育学与遗传学病因

#### 垂体发育不良

垂体发育不良包括不发育、发育不全或异位垂体。因为垂体是从鼻咽部拉特克囊的中线细胞迁移发育而来，所以颅面部中线发育障碍可能伴随垂体发育不全。新生儿产伤，包括脑出血、窒息及臀位分娩等也可能导致后天获得性垂体功能障碍。

■ 透明隔-视神经发育不良：透明隔或胼胝体发育不全可导致下丘脑功能障碍或垂体功能减退。患儿 HESX1 基因发生突变，此基因参与前脑腹侧的早期发育。患儿可能出现腭裂、并指、耳畸形、双眼眶距过宽、视神经萎缩、小阴茎和嗅觉丧失等征。垂体功能障碍可导致尿崩症，生长激素不足及身材矮小症，偶见 TSH 不足。

#### 组织特异性因子突变

一些垂体细胞特异性转录因子如 Pit-1 和 Prop-1 对于垂体前叶细胞分化后的发育及功能定向具有决定性作用。常染色体显性或隐性 Pit-1 突变可导致 GH、PRL 或 TSH 的缺乏。患者表现为生长不足及不同程度的甲状腺功能减退。MRI 检查可显示垂体发育不全。

Prop-1 在垂体发育早期表达且为 Pit-1 发挥功能所必需的。家族性或散发性的 PROP1 基因突变可导致 GH、PRL、TSH 或促性腺激素缺乏。超过 80% 的患者生长迟缓；成年患者均出现 TSH 和促性腺激素不足，少数人后期还可出现 ACTH 不足。缺乏促性腺激素的患者不能自然进入青春期。部分患者的垂体可增大。TPIT 基因突变可导致肾上腺皮质功能减退相关的 ACTH 缺乏症。

#### 发育性下丘脑功能障碍

1. 卡尔曼综合征(Kallmann syndrome) 卡尔曼综合征源于下丘脑促性腺素释放素(GnRH)合成障碍，伴有因嗅球不发育或发育不全导致的嗅觉消失或减退。患者也可伴有色盲、视神经萎缩、神经性

表 38-2 垂体功能减退的病因学<sup>a</sup>

发育或结构	垂体转移性瘤(乳腺癌、肺癌、结肠癌来源)
转录因子不足	淋巴瘤和白血病
垂体发育不良(或不发育)	脑膜瘤
先天性 CNS 肿块,脑疝	浸润性或炎症
原发性空泡蝶鞍	淋巴细胞性垂体炎
先天性下丘脑疾病[透明隔-视神经发育不良、帕-魏二综合征(Prader-Willi syndrome)、劳伦斯-穆恩-别德尔综合征(Laurence-Moon-Biedl syndrome)、卡尔曼综合征(Kallmann syndrome)]	血色沉着病
损伤	结节病
外科切除术	组织细胞增多症 X
辐射损伤	肉芽肿性炎垂体炎
头部损伤	血管源性
肿瘤	垂体卒中
垂体腺瘤	妊娠相关(糖尿病性脑梗死、产后坏死)
蝶鞍旁肿块(生殖细胞瘤、室管膜瘤、神经胶质瘤)	镰状细胞贫血
拉特克囊	动脉炎
颅咽管瘤	感染
下丘脑错构瘤,神经节细胞瘤	真菌(组织胞浆菌病)
	寄生虫(弓形虫病)
	肺结核
	卡氏肺囊虫

<sup>a</sup>垂体受压或损伤导致促激素衰竭的发生顺序通常为:GH>FSH>LH>TSH>ACTH;儿童期主要表现为成长迟缓,成人的早期症状为性腺功能减退症

耳聋、腭裂、肾脏畸形、隐睾症和神经系统发育异常如镜像运动。X 连锁 KAL 基因缺陷影响 GnRH 神经元由下丘脑嗅基板向下丘脑的胚胎期迁移。除了 KAL 基因突变外,其他的遗传缺陷也可导致单纯的 GnRH 不足。该病既可发生常染色体显性遗传(如 GPR54, KISS1)也有隐性遗传(如 FGFR1)模式,越来越多的基因被发现与 GnRH 不足有关,如 GN-RH1、PROK2、PROKR2、CH7、PCSK1、FGF8、TAC3、TACR3。GnRH 不足影响患者的青春期发育,男性患者青春期延迟伴随显著的性腺功能减退如小阴茎,可能为婴儿期低睾酮水平所致。女性患者表现为原发性闭经和第二性征发育受阻。

卡尔曼综合征及其他先天性 GnRH 缺乏症均会出现 LH 和 FSH 水平的降低及性甾体(睾酮或雌二醇)浓度偏低。对单一性促性腺激素缺乏症散发病例的诊断需逐一排除其他可导致下丘脑-垂体功能障碍的病因。对于下丘脑缺陷所致该病的患者,可通过 GnRH 反复给药重建正常的垂体促性腺激素应答反应。

对男性患者长期给予人绒毛膜促性腺素(hCG)或睾酮可恢复青春期发育及第二性征;对女性患者可周期性给予雌激素和孕激素。采用促性腺激素治

疗或采用便携式输液泵皮下脉冲式注射 GnRH,有望恢复患者的生育能力。

2. 巴-比二氏综合征(Bardet-Biedl syndrome)  
这是一类罕见的遗传异质性疾病,主征为智力低下、肾脏畸形、肥胖、六指(趾)、短指(趾)或并指(趾)。有时可伴有中枢性尿崩。约 75% 的男性患者及 50% 的女性患者伴 GnRH 不足。幼童时期即可出现视网膜变性,绝大部分患者不到 30 岁即失明。目前已发现诸多的巴-比二氏综合征(BBS)亚型,至少已鉴定出 9 个不同的连锁基因位点。其中部分位点的编码基因与基体纤毛功能有关,可依此解释该病诸多的临床病征。

3. 瘦素和瘦素受体突变 瘦素或瘦素受体缺陷可导致多种下丘脑异常症状,如摄食过度、肥胖和中枢性性腺功能减退。这些患者的 GnRH 生成减少导致垂体 FSH 和 LH 合成及分泌降低。

4. 帕-魏二氏综合征(Prader-Willi syndrome)  
帕-魏二氏综合征是一种由于 15 号染色体长臂的 SNRPN 印记基因、NECDIN 基因和其他可能基因的父母缺失而导致的相邻基因综合征。症状包括低促性腺素性功能减退症、摄食过度型肥胖、慢性肌张力低下、智力迟钝和成年型糖尿病。患者可出现累及

颅骨、眼、耳、手、足的多处身体发育缺陷。有报道显示患者下丘脑内产生催产素和加压素的核团变小。患者可能有 GnRH 合成障碍, GnRH 长期给药治疗可恢复垂体 LH 和 FSH 的释放水平。

### 获得性垂体功能减退症

垂体功能减退症致病因素有:①外伤或神经外科手术创伤;②卒中等血管病变;③下丘脑或垂体肿瘤、颅咽管瘤、淋巴瘤或转移性肿瘤;④淋巴细胞性垂体炎等炎性疾病;⑤结节病、血色素沉着症、肺结核等浸润性病变或辐射。

越来越多的证据提示由运动性创伤、蛛网膜下腔出血和辐射所致的脑外伤病人,可出现短暂性垂体功能减退症,其中 25%~40% 的患者会发展为长久性下丘脑和垂体功能障碍,所以需长期间断性随访其内分泌功能。

#### 下丘脑浸润性病变

结节病、组织细胞增多症 X、淀粉样变性和血色素沉着症等病变经常可累及下丘脑和垂体的神经元及神经化学传导束,因此,约 50% 的患者可发生尿崩症。青春期骨骺闭合前出现 GH 分泌不足的患者表现为生长迟滞。促性腺激素分泌不足型性腺功能减退症及高催乳素血症也较为常见。

#### 炎性病变

结核、AIDS 或三期梅毒相关的条件性真菌感染等慢性感染均可引起垂体损伤及继发性功能障碍。肉芽肿和结节病等其他炎性病变与垂体腺瘤的病征类似。这些病变可引起下丘脑及垂体的广泛性损伤而导致促激素分泌不足。

#### 颅脑辐射

颅脑辐射可导致长期的下丘脑与垂体功能障碍,儿童与少年对全脑或头颈部放疗所产生的伤害更加敏感。激素水平出现异常与辐射剂量及放疗间隔时间紧密相关。接受 50 Gy(5000 拉德)中等剂量的颅底定向辐射后,高达 2/3 的患者会出现激素分泌不足。放疗后 5~15 年患者均可出现垂体功能减退症,一般下丘脑的损伤比垂体细胞的原发性损伤更常见。激素的缺乏是因人而异的但以 GH 不足最为常见,其次为促性腺激素和 ACTH 不足。当患者出现一种或多种激素不足后,其他激素的体内储备量也可能在减少。因此,接受放疗的患者在相当一段长的时间内应不断评估其垂体前叶的功能,适当时应进行激素替代治疗(见后叙)。

### 淋巴细胞性垂体炎

淋巴细胞性垂体炎最常见于产后女性;通常表现为高催乳素血症, MRI 检查提示有明显的类似于腺瘤的垂体肿块,伴有 PRL 水平轻度增高。弥散性淋巴细胞浸润所致的垂体功能障碍可为一过性或永久性,但均需及时评估与治疗。罕见针对垂体特定细胞的选择性自身免疫病变所致的单一性垂体激素缺陷征。绝大部分淋巴细胞性垂体炎患者出现头痛、视力障碍等进行性垂体压迫症群。红细胞沉降率常有所增高。由于 MRI 影像可能无法将垂体炎与垂体腺瘤相区分,所以对于产后妇女如新出现垂体肿块,在进行不必要的手术治疗前,应先考虑垂体炎的可能。垂体炎患者接受糖皮质激素治疗数月后,炎症常可消退,能否重建垂体功能常取决于垂体损伤的程度。

#### 垂体卒中

急性垂体内出血可导致垂体及周围鞍区结构的严重损伤。垂体卒中病因可能为原有腺瘤或产后希恩综合征(Sheehan's syndrome)引起的自发性出血;或与糖尿病、高血压、镰状细胞贫血、急性休克有关。妊娠期通常可发生增生性垂体肥大而增加出血与梗死的风险。垂体卒中是内分泌系统急症,可导致严重的低血糖、低血压以及休克、中枢神经系统(CNS)出血甚至死亡。急性期症状可能包括伴脑膜刺激征的严重头痛、双侧视力障碍、眼肌麻痹、严重病例可出现心血管性虚脱及意识丧失。垂体 CT 或 MRI 可显示瘤内或鞍区出血征伴随垂体柄移位和垂体受压迫。

无视觉丧失或意识障碍的患者可继续观察并适当使用大剂量的糖皮质激素治疗。对于出现显著的或进行性视觉丧失或意识障碍的患者需紧急行外科减压术。鞍区手术后视力的恢复情况与急性期持续的时间成反比。因此,严重的眼肌麻痹或视觉缺损是早期手术的指征。垂体卒中后普遍伴有垂体功能减退症。

#### 空泡蝶鞍

部分或完全性空泡蝶鞍常为 MRI 检查偶然发现。这些患者通常具有正常的垂体功能,说明其垂体边缘区组织功能良好。但垂体功能减退症可隐匿发生。垂体组织也可能发生临床无症状性梗死及退化,伴有因脑脊液(CSF)冲入硬脑膜疝而引起的部分或完全性空泡蝶鞍。偶有发生在垂体边缘区的功能性小垂体腺瘤,但未必总能被 MRI 所发现。

## 临床表现与诊断

垂体功能减退症的临床表现与激素缺失的种类及程度有关。生长激素(GH)不足可导致儿童生长发育紊乱,成人身材比例异常(见后叙)。促性腺激素不足可导致女性月经不调及不孕;男性性功能低下、不育和第二性征缺失。TSH 和 ACTH 不足常在垂体功能障碍的后期出现。TSH 不足导致儿童生长迟缓,儿童与成人均会出现甲状腺功能减退。由 ACTH 不足引起的继发性肾上腺功能减退可导致低皮质醇症,而盐皮质激素的产生相对正常。PRL 不足导致泌乳障碍。当损伤累及垂体后叶时会出现由加压素缺失导致的多尿与多饮。流行病学调查研究显示长期垂体病变的患者,由于心脑血管疾病发病率增加,其死亡率亦有所提高。头颈部放疗史也是垂体功能减退症患者死亡率增高的一个决定性因素。

## 实验室检查

在靶激素水平偏低的情况下,促激素的分泌

如仍处于较低浓度,则可从生化水平诊断为垂体功能不全。如低游离甲状腺素和低 TSH 并存提示继发性甲状腺功能减退。类似地,低睾酮而不伴有高表达的促性腺激素提示促性腺激素分泌不足性腺功能减退。垂体激发试验可用于评估垂体的储备功能(表 38-3)。GH 对胰岛素诱导的低血糖症的应答反应、精氨酸、左旋多巴、生长激素释放激素(GHRH)或生长激素释放肽(GHRPs)均可用于评估 GH 的储备能力。给予促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)可诱导 ACTH 释放,合成的 ACTH(替可克肽)诱导的肾上腺皮质醇的释放可用作垂体 ACTH 储备能力的间接指示剂。在胰岛素诱导的低血糖症期间检测 ACTH 与皮质醇的水平是评估 ACTH 储备的最可靠方案。但对于疑似有肾上腺功能不全的患者,因其对低血糖与低血压的易感性增高,故需谨慎行此方案。而对于冠心病活跃期或癫痫发作患者应禁用胰岛素诱导的低血糖试验。

表 38-3 垂体功能不全的测试

激素	测 试	血液样本	结果说明
生长激素	胰岛素耐量试验:普通胰岛素(0.05~0.15U/kg,静脉注射)	-30、0、30、60、120 分钟分别采样,检测葡萄糖和 GH	葡萄糖<40mg/dl;生长激素>3μg/L
	GHRH 试验:1μg/kg,静脉注射	0、15、30、45、60、120 分钟分别采样,检测 GH	正常应答为 GH>3μg/L
	左旋精氨酸负荷试验:30g,静脉注射,持续 30 分钟	0、30、60、120 分钟分别采样,检测 GH	正常应答为 GH>3μg/L
	左旋多巴试验:500mg,口服	0、30、60、120 分钟分别采样,检测 GH	正常应答为 GH>3μg/L
催乳素	TRH 试验:200~500μg,静脉注射	0、20、60 分钟分别采样,检测 TSH 和 PRL	催乳素正常值>2μg/L 和比基值增加 2 倍以上
ACTH	胰岛素耐量试验:普通胰岛素(0.05~0.15U/kg,静脉注射)	-30、0、30、60、90 分钟分别采样,检测葡萄糖和皮质醇	葡萄糖<40mg/dl;皮质醇增加量>7μg/dl,或总含量>20μg/dl
	CRH 测试:8:00 给予 1μg/kg 羊 CRH,静脉注射	0、15、30、60、90、120 分钟分别采样,检测 ACTH 和皮质醇	ACTH 基础值增加 2~4 倍,峰值 20~100 pg/ml;皮质醇>20~25μg/dl
	美替拉酮试验:夜间给予美替拉酮(30mg/kg)	8:00 检测血浆 11-脱氧皮质醇及皮质醇,也可检测 ACTH	血浆皮质<4μg/dl 表示已充分反应;11-脱氧皮质醇 > 7.5μg/dl 或 ACTH>75pg/ml 为正常

续表

激素	测试	血液样本	结果说明
	标准 ACTH 刺激试验: ACTH 1~24(替可克肽), 0.25mg 肌肉注射或静脉注射	0、30、60 分钟分别采样, 检测皮质醇与醛固酮	皮质醇 > 21μg/dl, 醛固酮超过基值 4ng/dl 以上
	低剂量 ACTH 测试: ACTH 1~24(替可克肽), 1μg, 静脉注射	0、30、60 分钟分别采样, 检测皮质醇	皮质醇 > 21μg/dl
	ACTH 持续 3 天刺激试验: 0.25mg ACTH 1~24, 静脉注射每天持续 8 小时		皮质醇 > 21μg/dl
TSH	甲状腺基础功能测试: T <sub>4</sub> 、T <sub>3</sub> 、TSH	基础测定	低游离甲状腺素水平不伴有 TSH 的适当增高, 提示垂体功能低下
	TRH 测试; 200~500μg, 静脉注射	0、20、60 分钟分别采样, 检测 TSH 和 PRL <sup>a</sup>	除非甲状腺激素有所增加, 否则 TSH 应增加 5mU/L 以上
LH, FSH	LH、FSH、睾酮、雌激素	基础测定	绝经后妇女 LH 和 FSH 基础值应增高; 低睾酮水平伴低 LH 和 FSH, 提示垂体功能低下
	GnRH 测试: GnRH(100μg) IV	0、30、60 分钟分别采样, 检测 LH 和 FSH	绝大部分成年人, LH 增加 10U/L, FSH 增加 2U/L, 正常应答反应因人而异
多种激素	垂体前叶复合试验: GHRH (1μg/kg)、CRH (1μg/kg)、GnRH (100μg)、TRH (200μg), 静脉注射	-30、0、15、30、60、90、120 分钟分别采样, 检测 GH、ACTH、皮质醇、LH、FSH 和 TSH	必然会出现单个或数个释放激素的应答反应有所增高, 可能无法做出一致性的诊断(见正文)

<sup>a</sup> 激活的 PRL 应答, 检测垂体催乳素细胞的完整性; 缩写, 请见正文

### 治疗 垂体功能减退症

包括糖皮质激素、甲状腺素、性激素、生长激素和加压素在内的激素替代治疗通常是安全的且无并

发症可能。治疗过程可模拟激素的生理产生过程以使机体内稳态维持在较佳状态。表 38-4 罗列出了药物的有效剂量。采用糖皮质激素替代治疗的患者在如急性病、牙科手术、创伤和紧急住院等应激情况下, 应谨慎调整药物剂量。

表 38-4 成人垂体功能减退症的激素替代治疗<sup>a</sup>

营养激素缺乏	激素替代
ACTH	氢化可的松(10~20mg A. M. ; 5~10mg P. M. ) 醋酸可的松(25mg A. M. ; 12.5mg P. M. ) 泼尼松(5mg A. M. )
TSH	左旋-甲状腺素(0.075~0.15mg, 每天)
FSH/LH	男性: 庚酸睾酮(200mg 肌肉注射, 每 2 周 1 次); 睾酮皮肤贴片(每日 5mg) 女性: 结合雌激素(0.65~1.25mg, 每日 1 次, 共 25 天); 黄体酮(5~10mg, 每日 1 次)在第 16~25 天使用; 雌二醇皮肤贴片(0.5mg, 隔天使用) 生育所需: 绝经期促性腺激素、人绒毛促性素

续表

营养激素缺乏	激素替代
GH	成人:生长激素(0.1~1.25mg 皮下注射每日1次) 儿童:生长激素(0.02~0.05mg/kg,每天)
加压素	鼻内去氨加压素(5~20 $\mu$ g,每天2次)口服,300~600 $\mu$ g 每日1次

<sup>a</sup>所有药物使用的剂量都需个性化,在应激、手术或怀孕条件下均需重新安排药量。缩写,请见正文

## 下丘脑、垂体和其他鞍区肿块

### 垂体瘤

垂体腺瘤是成人垂体激素分泌增多或不足综合征的最常见病因。垂体肿瘤约占颅内肿瘤的15%,其发生率约80/100 000。尸检发现高达1/4的垂体都有不易察觉的微腺瘤(直径<10mm)存在。同样垂体影像学检查也显示至少10%的个体存在微小的临床症状不明显的垂体病变。

#### 发病机制

垂体腺瘤是起源于五种垂体前叶细胞之一的良

性肿瘤。垂体腺瘤的临床与生化特性与其起源的细胞类型相关。因此,起源于催乳素细胞(PRL)、促生长激素细胞(GH)、促肾上腺皮质激素细胞(ACTH)、促甲状腺激素细胞(TSH)或促性腺激素细胞(LH、FSH)的腺瘤均会过量分泌各自对应的激素(表38-5)。能分泌GH、PRL、TSH、ACTH和糖蛋白激素 $\alpha$ 或 $\beta$ 亚基中两种以上的多激素垂体腺瘤需经仔细的免疫细胞化学检测而确诊,或通过临床表现结合激素分泌亢进综合征的特点予以明确。从形态学上分析,这些肿瘤可能起源于某一多分泌细胞亚型或包含了具有混合功能的细胞。

表 38-5 垂体腺瘤的分类<sup>a</sup>

腺瘤细胞来源	产生的激素	临床症候
催乳素细胞	PRL	性腺功能减退症、溢乳
促性腺细胞	FSH、LH 及其亚基	性腺功能减退或缺失
生长激素细胞	GH	肢端肥大症/巨人症
促皮质激素细胞	ACTH	库欣(Cushion's)综合征
生长激素及催乳素混合分泌型细胞	GH、PRL	肢端肥大症、性腺功能减退、溢乳
其他多激素细胞	多种	多种表型
嗜酸细胞	PRL、GH	性腺功能减退、溢乳、肢端肥大症
催乳素生长激素细胞	PRL、GH	性腺功能减退、溢乳、肢端肥大症
促甲状腺激素细胞	TSH	甲状腺功能亢进症
裸细胞	无	垂体功能衰竭
嗜酸粒细胞腺瘤	无	垂体功能衰竭

<sup>a</sup>表中所列激素分泌型肿瘤按发生率排列。所有肿瘤均可能导致局部压迫效应,包括视觉障碍、脑神经麻痹和头痛。缩写请见正文

活跃分泌激素的肿瘤具有自主分泌激素的特性,且对机体反馈抑制通路的应答反应减弱。激素的生成并不总与肿瘤的大小相关。小型激素分泌腺瘤可能导致显著的临床症状紊乱,而大腺瘤亦可能因产生的激素量少无临床症状而无法被诊断(出现中枢压迫症状者除外)。约1/3的腺瘤是无功能的,临床上不会出现显著的激素分泌亢进症状。这类肿

瘤绝大部分起源于促性腺激素细胞,可能分泌少量的糖蛋白激素 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚单位,极少数可分泌血液循环中完整的促性腺激素。真正的伴颅外转移的恶性垂体肿瘤极其罕见。

几乎所有垂体腺瘤都为单克隆起源,因一个或多个体细胞发生突变而获得选择性生长优势。因其为单克隆起源,小垂体腺瘤被完全切除后通常可纠

正激素分泌亢进的症状。然而,GHRH 和 CRH 等下丘脑激素除了可调节垂体激素的分泌外,也可增强垂体靶细胞的有丝分裂活性。因此一些患罕见的能异位表达 GHRH 或 CRH 的胸腹腔肿瘤可能会引发生长激素细胞或促皮质激素细胞的增生,进而导致 GH 或 ACTH 的分泌亢进。

目前人们已阐明了一些垂体瘤发生的遗传学机制。散发性肢端肥大症的发病机制作为肿瘤发生的模型更具有显著的教学意义。GHRH 与生长激素细胞的 G 蛋白偶联受体结合后,通过 cAMP(环状腺苷一磷酸)第二信使介导,促进 GH 的分泌与生长激素细胞的增殖。部分(约 35%)分泌 GH 的垂体肿瘤的 G 蛋白  $\alpha$  亚基(Gs $\alpha$ )会发生突变[201 位精氨酸(Arg)突变为半胱氨酸(Cys)或组氨酸(His);227 位谷氨酰胺(Gln)突变为精氨酸(Arg)]。这些突变削弱了内源性 GTP 酶的活性,导致胞内 cAMP 蓄积及 Pit-1 对 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)的诱导激活,进而促进生长激素细胞的增殖与 GH 的分泌。

有研究表明大型或侵袭性巨腺瘤存在多条染色体的杂合性缺失(LOH),这些缺失位点可能存在肿瘤抑制基因。高达 20%的散发性垂体肿瘤(包括产生 GH、PRL、ACTH 分泌型腺瘤及一些无功能的肿瘤)存在 11 号染色体长臂 1 区 3 带,13 号染色体和 9 号染色体的杂合性缺失。

另有有力证据显示生长因子可促进垂体肿瘤的增殖。垂体内含量丰富的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)可刺激垂体细胞的有丝分裂。其他启动或促进垂体肿瘤细胞生长的因素有:负反馈抑制作用丧失(如原发性甲状腺功能减退或性腺功能减退),雌激素的介导或旁分泌血管生成。垂体肿瘤细胞的生长特性及肿瘤发展倾向也可能与 RAS 和垂体肿瘤转化基因(PTTG)等癌基因的激活或 MEG3 等生长抑制基因的失活有关。

### 垂体瘤相关的遗传综合征

若干家族综合征与垂体肿瘤相关,其中部分机制已被阐明(表 38-6)。

多发性内分泌瘤病(Multiple endocrine neoplasia, MEN)1 是一种常染色体显性遗传病,表现为甲状旁腺腺瘤、胰岛腺瘤和垂体腺瘤的发生具有遗传倾向。MEN1 由 MENIN 基因发生生殖系的失活突变所致, MENIN 是肿瘤抑制基因,位于 11 号染色体长臂 1 区 3 带。MENIN 中另一条正常的等位基因如发生杂合性缺失或体细胞突变则会导致肿瘤发生。约 50%此类患者会患有泌乳素瘤;而肢端肥大症与库欣综合征相对发生较少。

卡奈综合征(Carney syndrome)的特点包括皮肤出现斑点状色素沉着、黏液瘤和包括睾丸。肾上腺及垂体腺瘤在内的内分泌肿瘤。约 20%的患者有肢端肥大症。部分患者的蛋白激酶 A R1 $\alpha$  调节亚基(R1 $\alpha$  regulatory subunit of protein kinase A, PRKAR1A)出现突变。

麦-奥二氏综合征(McCune-Albright syndrome)主要表现为多发性骨纤维发育不良、皮肤色素沉着斑及一系列内分泌功能紊乱如肢端肥大症、肾上腺腺瘤和卵巢出现自主功能。发生机制为 G 蛋白  $\alpha$  亚基突变使得 GTP 酶失活,进而引发 cAMP 在细胞内的积累,最终导致激素过度分泌。 $\alpha$  亚基的突变于合子形成后发生,最终得到嵌合型突变体。

家族性肢端肥大症(Familial acromegaly)较为罕见,家系成员可表现为肢端肥大症或巨人症。该病与 11 号染色体长臂 1 区 3 带(不同于 MENIN 位点)的杂合性缺失(LOH)有关。研究发现具有家族性垂体肿瘤尤其是肢端肥大症发生倾向的家系携带有 AIP 基因(编码芳香烃受体相互作用蛋白)的失活突变体。

表 38-6 家族性垂体肿瘤综合征

	基因突变	临床表现
多发性内分泌瘤病 1(MEN1)	MEN1(11q13)	甲状旁腺功能亢进、胰腺神经内分泌肿瘤、前肠肿瘤、肾上腺腺瘤、皮肤病变、垂体腺(40%)
多发性内分泌瘤病 4(MEN4) Carney 综合征	CDKN1B(12p13) PRKAR1A 17q23-24	甲状旁腺功能亢进、垂体腺瘤、其他肿瘤 垂体增生和腺瘤(10%)、心房黏液瘤、神经鞘瘤、肾上腺增生、痣
家族性垂体腺瘤	AIP (11q13.3)	肢端肥大症/巨人症(15%)



## 其他鞍区肿块

颅咽管瘤是发生在蝶鞍上方的良性囊性肿块,患者表现为头痛、视野缺损和不同程度的垂体功能减退。颅咽管瘤衍生自拉特克囊(Rathke's pouch),发生自垂体柄附近,通常可延伸入鞍上池。颅咽管瘤通常巨大,呈囊性,具有局部浸润性。多数出现局灶性钙化,在颅骨 X 线和 CT 片上具特征性表现。50%以上患者于 20 岁前发病,常表现为颅内压增高如头痛、呕吐、视盘水肿和脑积水。关联性症状包括视野异常、人格改变和认知衰退、脑神经损伤、睡眠困难以及体重增加。约 90% 的患者伴有垂体功能减退症,约 10% 的患者出现尿崩症。约 50% 患儿出现生长迟滞。对于检测颅咽管瘤的囊性结构与组织成分, MRI 效果优于 CT。CT 可用于确定钙化灶及肿瘤侵入周围骨组织与鼻窦的状况。

颅咽管瘤的治疗通常为经颅或经蝶骨的手术切除术及残余瘤的术后放疗。单纯靠手术治愈的患者不超一半,因为粘连在重要结构上的残余瘤组织可引起复发,另外下丘脑或脑实质还存在有小的肿瘤。手术目的就是切除尽可能多的肿瘤组织,避免因尽力移除附着牢固或很难达到的肿瘤组织而出现并发症的风险。如不接受放疗,约 75% 的颅咽管瘤会复发,10 年生存率不到 50%。而对于接受不完全性手术切除的患者,放疗可使其 10 年生存率提高至 70%~90%,但出现继发性恶性肿瘤的风险增高。绝大部分患者需要终身接受垂体激素替代治疗。

发育中的拉特克囊(Rathke's pouch)退化不全可导致拉特克囊肿(Rathke's cysts)。拉特克囊肿是被覆鳞状上皮的小囊肿(<5mm),尸检显示约 20% 的个体有拉特克囊肿。虽然拉特克囊肿一般不长大,只是偶然被检出,但 1/3 的成年患者可出现压迫症状,尿崩症及由于垂体柄受压而出现的高催乳素血症。罕见脑积水出现。MRI 检查显示有囊壁存在且可与颅咽管瘤区分,即可做出术前诊断。囊内容物稀稠不定,可为脑脊液(CSF)样液体,亦可为黏液样物。蛛网膜囊肿(acachnoid cysts)较罕见, MRI 图像显示其内含均质的脑脊液样液体。

鞍区脊索瘤(Sella chordomas)常出现斜坡骨质侵蚀、局部浸润,偶见钙化。MRI 检查可见正常的垂体组织,由此将其与侵袭性垂体腺瘤区分。细针穿刺活检可见黏蛋白样物质。

脑膜瘤(Meningiomas)鞍区的脑膜瘤与无功能垂体腺瘤较难区别。MRI 检查脑膜瘤显示为增强

影,可出现钙化或骨侵蚀。脑膜瘤可导致压迫症候。

组织细胞增多症 X(Histiocytosis X)包括一系列与嗜酸性肉芽肿病灶相关的症状。如尿崩症、眼球突出和溶骨性病变(韩-雪-柯病)、MRI 可视的肉芽肿损伤及腋区皮疹。病变极少累及垂体柄。

垂体转移性肿瘤(Pituitary metastases)约 3% 的癌症患者可发生肿瘤的垂体转移。经血液途径转移的肿瘤灶基本都集中在垂体后叶。因此源自肺癌、胃肠道肿瘤、乳腺癌及其他肿瘤的垂体转移瘤均会伴随尿崩症的出现。大约 50% 的垂体转移肿瘤源于乳腺癌,约 25% 的转移性乳腺癌患者可发生垂体转移。罕见转移灶累及垂体柄而出现的垂体前叶功能不全。MRI 检查有时很难区分垂体转移瘤和侵袭性垂体腺瘤;需依靠离体肿瘤组织的病理学检测以确诊。有时鞍区也可发生原发或转移性淋巴瘤,白血病及浆细胞瘤。

下丘脑错构瘤和神经节细胞瘤(Hypothalamic hamartomas and gangliocytomas)可起源于星形胶质细胞,少突胶质细胞和神经元的不同分化阶段。这些肿瘤可过表达下丘脑神经肽,包括 GnRH、GHRH 和 CRH。GnRH 分泌型肿瘤患儿表现为性早熟、精神运动性迟滞和痴笑性癫痫。采用长效 GnRH 类似物可有效抑制促性腺激素的分泌,控制性早熟的出现。罕见错构瘤与颅面部畸形,肛门闭锁,心、肾及肺部疾病及垂体功能不足相关。垂体功能不足是 Pallister-Hall 综合征的特征之一, Pallister-Hall 综合征由 GLI3 基因的羧基端突变所致。下丘脑错构瘤常与垂体相连,但术前 MRI 诊断未必可行。如病理结果显示在经蝶骨手术切除的组织中有下丘脑神经元的存在,即可作为原发性下丘脑损伤的首要指征。

下丘脑神经胶质瘤和视神经胶质瘤(Hypothalamic gliomas and optic gliomas)以儿童较多见,常表现为视力丧失。成年人发病其肿瘤侵袭性更强;约 1/3 患者伴有多发性神经纤维瘤。

脑生殖细胞肿瘤(Brain germ cell tumors)可起源于鞍区。其中无性细胞瘤常伴随尿崩症与视力丧失。该类肿瘤很少发生转移。生殖细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和绒毛膜癌可起源于鞍旁区并分泌 hCG。这些生殖细胞肿瘤的常见症状包括性早熟、尿崩症、视野缺损和口渴症。许多患者因 GH 不足而出现身材矮小症。

## 下丘脑损伤的代谢效应

下丘脑前部及视前区的损伤可导致血管反常收

缩,心动过速和过高热。急性过高热通常由出血性损伤所致,但也可能发生变温。下丘脑后部损伤可导致中枢性体温调节紊乱。周期性体温过低综合征(periodic hypothermia syndrome)表现为肛温间断性低于 30℃(86°F)、发汗、血管舒张、呕吐和心动过缓。由颅咽管瘤、下丘脑创伤或炎症导致的下丘脑腹内侧核群的损伤可能与摄食过度及肥胖有关。该区域含有一个能量-饱食中枢,(中枢内神经元表达的)黑皮质素受体在此受瘦素、胰岛素、POMC 产物和胃肠肽影响。多饮或渴感减退与视前核的中枢渗透压感受器受损相关。缓慢进展的下丘脑病变可导致嗜睡和睡眠周期紊乱及肥胖、低体温和情感暴发。下丘脑中央部的损伤可兴奋交感神经元,导致血清中儿茶酚胺和皮质醇水平增高。这些患者易发生心律失常、高血压和糜烂性胃炎。

## 评估

### 局部压迫效应

鞍区病变的临床表现很多样化,主要与肿块的解剖学定位及延伸的方向有关(表 38-7)。背侧的鞍膈对鞍区软组织扩张的抵抗力最为薄弱,因此垂体腺瘤常常向蝶鞍上方延伸。骨质侵犯也常发生于此。

头痛为蝶鞍内微小肿瘤的常见症状,即使肿瘤没有明显向蝶鞍上方延伸,头痛也可发生。因为垂体周围区域狭窄,蝶鞍内微小的压力变化就可紧张拉伸硬脑膜而引起头痛。但头痛的剧烈程度与肿瘤大小及延伸几乎没有相关性。

肿瘤向蝶鞍上方扩展可通过数个机制导致视觉丧失,最常见的原因因为视交叉受压迫,但肿瘤直接侵犯视神经或阻碍脑脊液(CSF)循环而引起的继发性视觉障碍也偶有发生。由激素分泌活跃或静默的鞍内肿块引起的垂体柄压迫可导致垂体门脉受压,影响了下丘脑激素及多巴胺向垂体的转运;患者早期出现高催乳素血症,随后并发其他垂体激素的缺失。此“垂体柄横断(stalk section)”现象也可由创伤,挥鞭伤(颈椎过度屈伸损伤)合并后床突柄压迫或颅底骨折引起。外侧肿块扩张可侵入海绵窦而压迫内部的脑神经,导致第 I、IV、VI 对脑神经麻痹及第 V 对脑神经的眼神经及上颌神经分支受压迫(参见第 34 章)。患者可出现复视、上睑下垂、眼肌麻痹及面部感觉减弱等症状,具体视神经损伤程度而定。如肿块延伸至蝶窦则提示垂体肿瘤已侵蚀通过蝶鞍底部。侵袭性垂体瘤很少侵犯腭顶而导致鼻咽部梗

阻、感染和 CSF 渗漏。如肿瘤侵犯到颞叶和额叶偶尔可导致钩回癫痫发作、人格障碍和嗅觉丧失。扩张的垂体肿瘤直接侵犯至下丘脑可导致严重的代谢紊乱后遗症,包括性早熟或性腺功能减退、尿崩症、睡眠障碍,体温调节障碍和食欲障碍。

表 38-7 鞍区肿块的病变特征<sup>a</sup>

受损结构	临床症状
垂体	性腺功能减退 甲状腺功能减退 生长不足和成年生长激素不足 肾上腺功能减退
视交叉	红色色盲 双颞侧偏盲 上部或双颞侧视野缺损 暗点 失明
下丘脑	体温调节异常 饮食紊乱 肥胖症 尿崩症 睡眠障碍 行为功能障碍 自主神经功能障碍
海绵窦	神经鞘瘤可能伴有上睑下垂或复视 面肌麻痹
额叶	人格障碍 嗅觉丧失
脑	头痛 脑积水 精神病 痴呆 笑性癫痫发作

<sup>a</sup>当蝶鞍内肿块扩大时,首先压迫鞍区内垂体组织,然后通常从背侧透过硬膜侵入,使得视交叉位置抬高,或从外侧侵入海绵窦。因其直接压迫脑组织,故很少发生骨侵蚀,微腺瘤可伴有头痛出现

### MRI

钆注射前后的 MRI 矢状位与冠状位 T<sub>1</sub> 加权图像可精确显影垂体、下丘脑、垂体柄、垂体组织及周围的鞍上池、海绵窦、蝶窦和视交叉。儿童垂体高度约 6mm,成人约 8mm;孕期与青春期的垂体高度可达 10~12mm。成年人垂体上缘为扁平状或略有凹陷,但青春期与孕期的垂体表面可因生理性增生而呈凸起状。垂体柄应垂直位于中线。必要时可行

CT 扫描以确定骨侵蚀的程度及是否有钙化。

垂体前叶软组织在 MRI 图像上显示出轻度的异质性,其信号强度在  $T_1$  加权图像上与脑组织相类似(图 38-4)。而腺瘤的密度在  $T_1$  加权图像上一般低于周围的正常组织,在  $T_2$  加权图像上的信号强度增加。垂体后叶由于磷脂含量较高而呈现一“垂体亮斑(pituitary bright spot)”。



图 38-4 垂体腺瘤

MRI 冠状位  $T_1$  加权对照增强像显示蝶鞍及鞍上区内与垂体腺瘤相一致的信号均匀增强的肿块(箭头所示);小箭头示意颈动脉

鞍区肿块通常在 MRI 检查时被偶然发现,绝大部分为垂体腺瘤(偶发瘤)。如不伴有激素的过度分泌,这些鞍区部位的小病变只需行 MRI 定期检查即可,最初可为每年 1 次,如没有继续增长的迹象可逐渐降低检查频率。但如偶然发现的是巨腺瘤,因 1/3 的巨腺瘤具有侵袭性,或可引起局部压迫,应行肿瘤切除术。如伴有明显的激素分泌过度,应进行对应

的治疗。对于更大的肿块(直径  $>1\text{cm}$ ),应与其他非腺瘤性肿瘤相区分。脑膜瘤常伴随骨质增生;颅咽管瘤可出现钙化且通常为低密度影,而神经胶质瘤在  $T_2$  加权图像上呈高密度影。

#### 眼科检查

由于视神经束可能与增生的垂体肿块相邻,所以对于所有存在毗邻视交叉的鞍区肿块的患者应通过视野测量技术对其视野进行重复性评估(参见第 21 章)。典型症状包括双颞侧偏盲或双颞侧上部视野缺损,说明受压迫的视觉传导束位于视交叉的下部及后部。同向性偏盲(homonymous cuts)反映存在视交叉以后通路的受损,而单眼视野缺损则反映为视交叉之前的损伤。视觉传导束受压迫的早期症状表现为红色色盲。早期诊断可降低患者发生失明、暗点或其他视觉障碍的风险。

#### 实验室检查

功能性垂体腺瘤(如肢端肥大症、泌乳素腺瘤或库欣综合征)已出现的临床症状可用作指导实验室水平的检查(表 38-8)。但对于无明显激素过度分泌等临床表型的鞍区肿块,实验室检查意在明确肿瘤的性质及评估垂体功能减退症存在的可能。对 MRI 显示的疑似垂体腺瘤,通常需要优先评估的指标包括:①PRL 基础值;②胰岛素样生长因子(IGF)I 水平;③24 小时尿游离皮质醇(UFC)水平和(或)过夜地塞米松(1mg)抑制试验;④ $\alpha$  亚基、FSH 和 LH 水平;⑤甲状腺功能测试。根据上述检查结果,必要时需增加其他激素水平的评估。在对垂体功能减退症进行更全面的评估之前应先了解患者的月经史、睾酮水平和早晨 8 时的皮质醇水平及甲状腺功能等情况,这些指标可在更深入的检查或手术执行前判断出患者是否存在垂体激素分泌缺陷及行激素替代疗法的必要性。

表 38-8 功能性垂体腺瘤的筛选试验

试 验		注 释
肢端肥大症	血清 IGF-I	与年龄,性别相关的对照组比较后对 IGF-I 结果做出解释
	口服葡萄糖耐量试验并于 0、30、60 分钟检测 GH 值	正常受试者的生长激素应被抑制在 $1\ \mu\text{g/L}$ 以下
催乳素瘤	血清 PRL	排除药物影响 如促乳素水平增高应进行鞍区 MRI 检查
库欣综合征	24 小时尿游离皮质醇	确保尿液采集完整且方法正确

续表

试验	注释
晚11时服用地塞米松(1mg),晨8时检测空腹血浆皮质醇水平	正常受试者的皮质醇水平应被抑制在5 μg/dl以下
ACTH 测试	区分肾上腺腺瘤(ACTH 受抑制)与异位 ACTH 或库欣综合征(ACTH 正常或增加)

### 组织学检测

对激素水平检查结果不确定或临床无功能的肿瘤,可行经蝶骨入路的垂体瘤切除术并将切除的肿瘤样本进行免疫组化染色,为确诊提供组织学依据。必要时可对肿瘤组织行电镜超微结构分析以方便确诊。

## 治疗 下丘脑、垂体和其他鞍区

### 肿块的治疗

**概述** 成功治疗鞍区肿块依赖于精确的诊断及最佳治疗方案的选择。绝大部分垂体瘤为良性且生长缓慢。其临床表现来源于肿块的局部压迫效应以及由腺瘤本身或治疗导致的激素不足或过度分泌综合征。患者均需终身接受治疗并随访。

钆增强 MRI 垂体成像技术的采用,经蝶骨手术及立体定向放疗(包括伽马刀放疗)技术的改进,以及新型药物的使用都极大地改善了垂体肿瘤的治疗方法。垂体肿瘤治疗的目的包括使得垂体分泌激素的能力正常化,改善由垂体激素分泌过多导致的症状,缩小或去除大型肿瘤组织以缓解其对邻近结构的压迫。治疗中应保留残余的垂体前叶功能,有时可通过切除肿瘤组织而重建前叶功能。如能避免垂体腺瘤的复发将更为理想。

**经蝶骨入路手术** 经蝶入路的垂体瘤切除术比经额入路更理想,对于罕见的侵袭性蝶鞍上肿瘤(可围绕颅前窝、颅中窝或视神经,或向后侵入斜坡后部)除外。手术显微镜的使用便于直观地区别腺瘤与正常垂体组织,且可显微切除在 MRI 下不易发现的微小肿瘤(图 38-5)。经蝶入路也避免了经额下部入路所造成的与颅骨及脑组织的接触。术中三维内镜定位技术的采用更方便了对肿瘤组织的观察及定位。

除了纠正激素的过度分泌外,垂体肿瘤切除术意在解除肿瘤对周围结构的侵犯。当增大的垂体肿瘤引发持续性头痛、进行性视野缺损、脑神经麻痹、

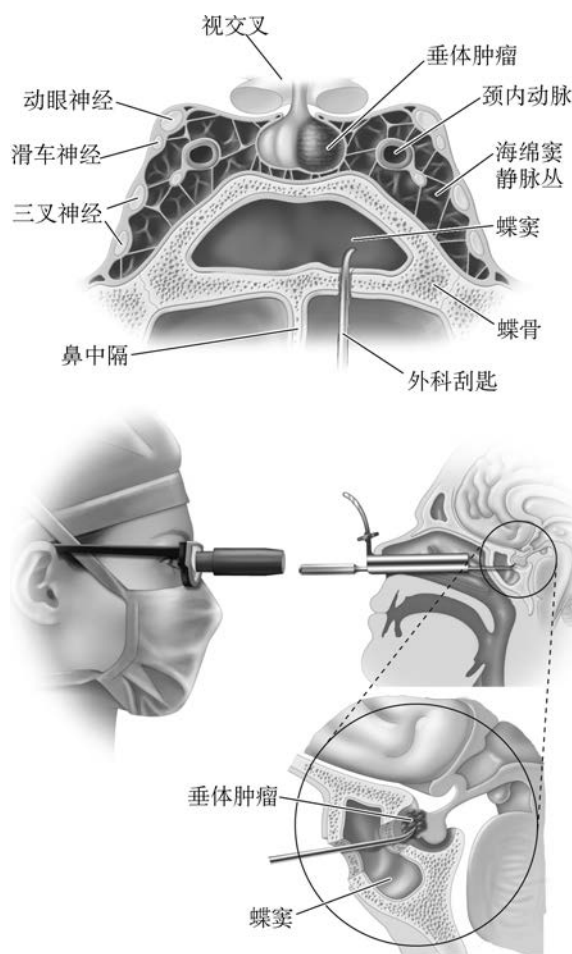


图 38-5 鼻内入路经蝶骨行垂体肿瘤切除术

脑水肿,以及少见的垂体内出血与卒中时,提示需行垂体瘤减压或切除术。经蝶手术有时也可用于进行垂体组织活检以实现组织学水平的诊断。

垂体肿瘤手术应尽可能地进行选择性切除;仅可在肿瘤的边界处切除部分正常垂体组织。只有对边界不清的高分泌型肿瘤组织、多发性肿瘤灶或出现明显坏死的残余非肿瘤组织,方可行非选择性的垂体半切或全切术。但该手术策略增加了垂体功能减退症的发生风险,患者可能需终身行激素替代

治疗。

术前由肿瘤所致的视野缺损和垂体功能减退可能在术后得以恢复,如上述病症出现时间不长则手术效果更佳。对于巨大的浸润性肿瘤,应在尽量切除肿瘤组织的同时保护好垂体前叶功能,尤其应保留年轻患者的生长与生殖功能。同样,由于鞍区外的浸润性肿瘤很难通过手术治愈,手术医生需在权衡利弊的基础上最大限度地切除肿瘤。

**手术并发症** 手术并发症的发生概率在很大程度上取决于肿瘤尺寸、侵袭程度和手术医生的经验。该手术死亡率约 1%。高达 20% 的患者会发生暂时性尿崩症和垂体功能减退症。高达 10% 的患者会发生永久性尿崩症、脑神经损伤、鼻中隔穿孔或视力障碍。CSF 渗漏的发生率约 4%。其他并发症如颈动脉损伤、视力丧失、下丘脑损伤和脑膜炎等均较为罕见。微腺瘤手术很少引发永久性并发症。

**放疗** 放疗可作为垂体或鞍旁肿瘤的首选疗法,更多的是作为手术或药物的辅助疗法。借助 MRI 的精确定位,利用高压直线加速器和精密的等中心旋转电弧,可实现聚焦化的巨电压放疗。确保放疗精准性的一个决定性因素是患者在多次治疗过程中头部均置于固定的位置,且维持绝对静止状态。放疗疗程约为 6 周,患者每次接受 180cGy(180rad)的放疗剂量,最终的总放疗剂量不超过 50Gy(5000rad)。钴 60 放疗机(伽马刀)和直线加速器或回旋加速器可给予患者单次高能剂量的放疗,以实现立体定位放疗的目的。伽马刀的长期疗效尚不明确,目前看似与传统放疗手段相仿。

放疗对垂体肿瘤的治疗效果取决于多种因素,如肿瘤特性、患者年龄及外科医生与放疗专家的经验。由于放疗的起效慢,故通常用作手术后辅助治疗手段。放疗主要用于治疗残余的肿瘤以防其复发。放疗是消除术后明显残余的无功能性肿瘤组织的唯一手段。但 PRL 和 GH 分泌型垂体瘤组织对药物治疗的反应更好。

**放疗并发症** 放疗的短期不良反应包括暂时性恶心和体弱。脱发、味觉和嗅觉的丧失可持续更长时间。接受头颈或垂体定向放疗的患者普遍会出现垂体激素合成障碍。50% 以上的患者因下丘脑损伤导致失去 GH、ACTH、TSH 和(或)促性腺激素的分泌能力长达 10 年。故接受放疗的患者需终身随访并检查垂体前叶的激素储备水平。约 2% 接受垂体的患者可因视神经炎而导致视神经受损和视力下降。由于任何单次放疗的剂量均不超过 2Gy

(200rad)且累积最大剂量小于 50Gy(5000rad),所以脑神经损伤并不常见。立体定位放疗还可减小对邻近结构的损伤。垂体肿瘤患者接受放疗后其死亡率有所增高,主要源于脑血管疾病。传统放疗有出现继发性肿瘤的风险,10 年发生率为 1.3%,20 年发生率为 1.9%。

**药物治疗** 垂体肿瘤的药物与肿瘤类型相关且具有高度特异性。催乳素瘤可选用多巴胺激动药给予治疗。肢端肥大症可使用生长激素抑制素类似物和 GH 受体拮抗药给予治疗。分泌 TSH 的肿瘤可使用生长激素抑制素类似物治疗,偶尔也可用多巴胺激动药。分泌 ACTH 的肿瘤及无功能性肿瘤一般无合适的治疗药物,需选择手术治疗和(或)放疗。

## 催乳素

### 催乳素合成

催乳素(PRL)含 198 个氨基酸,分子量为 21 500 kDa;与 GH 及人胎盘催乳素(hPL)部分同源,说明这 3 种激素有共同的前体基因 GH-PRL-hPL,通过 DNA 复制和后续不同的加工方式分别得到 3 种蛋白产物。PRL 由垂体催乳素细胞(约占垂体前叶细胞的 20%)合成。垂体催乳素细胞与生长激素细胞来源于共同的前体细胞,源自该细胞的肿瘤能同时分泌 PRL 与 GH。孕期与泌乳期的初始数月可发生垂体催乳素细胞的显著性增生。催乳素细胞群的这种暂时性的功能转变由雌激素诱导产生。

### 分泌

血清 PRL 含量在正常成年女性中为 10~25 $\mu$ g/L,男性中为 10~20 $\mu$ g/L。PRL 的分泌为脉冲式,分泌高峰出现在快速眼动睡眠期。PRL 的血清峰值(高达 30  $\mu$ g/L)在凌晨 4:00~6:00 出现。血液 PRL 的半衰期约 50 分钟。

与其他垂体激素不同,中枢系统对垂体 PRL 分泌的调控是抑制性的,即多巴胺介导抑制 PRL 的分泌。因此,当颅底肿瘤压迫垂体柄断裂时,可出现 PRL 自发性分泌增高。垂体多巴胺 2 型(D<sub>2</sub>)受体介导抑制 PRL 的合成与分泌。靶向干扰(基因敲除)小鼠 D<sub>2</sub> 受体可导致高催乳素血症与垂体催乳素细胞增生。所以多巴胺激动药在治疗高催乳素血症过程中起关键作用(后叙)。

促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH) (pyro Glu-His-Pro-NH<sub>2</sub>)是一种下丘脑三肽,静脉注射 TRH 15~30 分钟后可诱发催乳素的释放。TRH 对 PRL 的生理性调控机制尚不明确,其主要参与对 TSH 的调节。血管活性肠肽(Vasoactive intestinal peptide, VIP)也可诱导 PRL 的释放,而糖皮质激素与甲状腺激素则对 PRL 的分泌有轻度抑制作用。

运动、进餐、性交、小型外科手术、全身麻醉、胸壁损伤、急性心肌梗死和其他类型的急性应激后,血清 PRL 水平可短暂性升高。妊娠期间 PRL 水平会显著升高(约 10 倍)并于分娩后 2 周内急速下降。如果选择母乳喂养,PRL 会维持在较高的基础水平;吸吮刺激反射可升高 PRL 水平并使其维持 30~45 分钟。乳房的吸吮激活了下丘脑神经传入通路进而诱导了 PRL 的释放。随着时间的推移,吸吮诱发的应答反应逐渐减弱,PRL 水平恢复至正常值。

## 效应

PRL 受体是 I 型细胞因子受体家族成员,该家族还包括 GH 和白介素 6(IL-6)受体。配体的结合会诱导受体形成二聚体,激活胞内 JAK 信号通路,诱导信号转导蛋白与转录激活蛋白(signal transduction and activators of transcription, STAT)家族成员进入细胞核激活靶基因。在乳腺中,PRL、胎盘催乳素、雌激素、黄体酮和局部旁分泌的生长因子,如包括 IGF-I 可诱导乳腺小叶上皮细胞增生。

PRL 可诱导与维持泌乳,降低生殖能力和抑制性冲动。PRL 的这些功能可确保母亲的哺乳行为不被妊娠所中断。PRL 可通过抑制下丘脑 GnRH 和垂体促性腺激素的释放及破坏男性与女性体内性腺类固醇激素的合成而达到抑制生殖能力的目的。PRL 可阻断卵巢内的卵泡生成和抑制颗粒细胞芳香酶的活性,从而导致雌激素生成过少,排卵停止。PRL 还具有黄体溶解效应从而缩短月经周期的黄体期。在男性体内,LH 分泌的减弱导致睾酮水平下降和精子发生减少。这些激素水平的变化使得高催乳素血症患者的性欲降低,生殖能力下降。

## 高催乳素血症

### 病因学

高催乳素血症(PRL 的正常浓度为 30~100 μg/L)是在男性与女性中最常见的垂体激素分泌亢进综

合征。有 PRL 分泌功能的垂体腺瘤(催乳素瘤)是导致 PRL 浓度 > 200 μg/L 的最常见原因(稍后讨论)。小催乳素瘤也能升高 PRL 浓度,但效果不够明显,且多由药物、垂体柄压迫、甲状腺功能减退或肾衰竭引起(表 38-9)。

妊娠和哺乳是引起高催乳素血症的重要生理原因。睡眠相关性高催乳素血症通常在觉醒后 1 小时内恢复正常。乳头刺激和性高潮也能增加催乳素的水平。胸壁刺激或创伤(包括胸外科手术和带状疱疹)能通过激发吸吮反射弧而引起高催乳素血症。

慢性肾衰竭患者由于代谢降低而导致体内 PRL 的积累。原发性甲状腺功能减退症患者所表现出的轻度高催乳素血症可能与 TRH 代偿性升高有关。

下丘脑-垂体区域的受损会干扰下丘脑多巴胺的合成及垂体门脉系统或垂体催乳素细胞的应答作用,进而引发高催乳素血症。因此,下丘脑肿瘤、囊肿、浸润性病损或辐射损伤等均可导致 PRL 水平升高。多激素细胞腺瘤(包括生长激素和促肾上腺皮质激素腺瘤)均可直接刺激腺垂体分泌 PRL,使其水平升高。一些垂体肿瘤,包括临床上无功能性的垂体瘤等,可以通过压迫垂体柄而引起高催乳素血症。

药源性多巴胺能受体功能的抑制或破坏也可以升高催乳素浓度(表 38-9)。因此,抗精神病药和抗抑郁药是导致轻度高催乳素血症的常见原因之一。大多数服用利培酮的患者,其催乳素水平会有所升高,有时甚至超过 200 μg/L。甲基多巴能够抑制多巴胺的合成,维拉帕米能够阻断多巴胺的释放,这两者也能导致高催乳素血症。一些激素如雌激素和促甲状腺激素释放激素也能升高 PRL 水平。

### 临床表现和诊断

闭经、溢乳和不孕是女性高催乳素血症患者的典型临床表现。如果女性在初潮前患有高催乳素血症则导致原发性闭经。但临床上更常见的是中年女性发病进而出现月经稀少,最终导致闭经。与同龄人相比,长期患有高催乳素血症的患者的椎体骨密度降低,患者同时伴有低雌激素血症时上述改变更为显著。高达 80% 的女性高催乳素血症患者会出现溢乳的症状,通常表现为双侧自发性溢乳,但有时也会出现单侧或手指按压后出现溢乳。患者会出现性欲降低、体重增加和轻度多毛等症状。

表 38-9 高催乳素血症的病因

(1)生理性分泌过量	甲状腺功能减退
妊娠	肝硬化
哺乳	假妊娠
胸壁刺激	癫痫发作期
睡眠	(5)药源性分泌过量
应激	多巴胺受体阻断药
(2)下丘脑-垂体柄损伤	非典型抗精神病药:利培酮
肿瘤	吩噻嗪类:氯丙嗪、奋乃静
颅咽管瘤	丁酰苯类:氟哌啶醇
蝶鞍上垂体肿瘤	噻吨
脑膜瘤	甲氧氯普胺
未分化胚细胞瘤	多巴胺合成抑制药
转移瘤	$\alpha$ -甲基多巴
空蝶鞍	儿茶酚胺耗竭药
淋巴细胞性垂体炎	利血平
压迫垂体柄的腺瘤	阿片类药物
肉芽肿	H <sub>2</sub> 受体拮抗药
拉特克囊肿	西咪替丁,雷尼替丁
放射线	丙米嗪
创伤	阿米替林,阿莫沙平
垂体柄切断术	5-羟色胺再摄取抑制药
蝶鞍手术	氟西汀
(3)垂体性分泌过量	钙通道阻滞药
催乳素瘤	维拉帕米
肢端肥大症	雌激素
(4)全身性疾病	促甲状腺素释放激素
慢性肾衰竭	

200 $\mu$ g/L 以上的高泌乳素血症患者一般都合并有催乳素分泌型垂体腺瘤。诊断时应排除生理性、药源性、甲状腺功能减退症等因素

男性高催乳素血症患者主要表现为性欲减退、不育和视力下降(由视神经受压迫所致)。促性腺激素分泌受抑制导致睾酮水平降低、阳痿、精子减少等症状。男性高催乳素血症患者很少出现溢乳症状。长期患高催乳素血症的男性患者会出现男性性功能减退的继发性表现如骨质疏松、肌肉消瘦和体毛脱落等症状。

垂体 MRI 检查正常且病因不明的高催乳素血症被称为特发性高催乳素血症。有些患者可能携带的垂体微腺瘤很小,以至常规 MRI(敏感度 $\sim$ 2mm)探测不到。

## 溢乳

溢乳指不合时宜的乳汁分泌现象,如分娩或停

止哺乳后,该现象持续 6 个月以上则视为异常。伴随闭经现象的产后溢乳是一种自限性疾病,通常与 PRL 水平适度升高有关。溢乳可自发产生或通过按压乳头引起。男性和女性患者出现溢乳症状时,乳汁的性状因人而异(乳汁可能是透明的、乳白色或血性),可以是单侧或双侧溢乳。当出现血性溢乳(尤其是单侧乳头出现该症状)时,患者需行乳房 X 线检查或超声检查以排除乳腺癌的可能性。溢乳通常由高催乳素血症有关,表 38-9 列出了高催乳素血症的一些病因,约有 1/3 的溢乳症患者同时患有肢端肥大症。在治疗溢乳症的同时需要综合考虑到其他基础疾病(如甲状腺功能减退症的患者应给予 T<sub>4</sub> 治疗,正在服用其他药物的患者需要暂停某些药物,合并催乳素瘤的患者应同时治疗催乳素瘤等)。

## 实验室检查

上午空腹测量 PRL 基础水平(通常 $<20\mu\text{g/L}$ )可以评估垂体分泌情况,但会出现假阳性或假阴性结果。由于试纸的测量范围有限,当患者 PRL 水平显著升高( $>1000\mu\text{g/L}$ )时,检测结果反而可能偏低,因此需要将样品稀释后再进行检测;而外周循环中无生物活性的 PRL 聚集体(见于巨催乳素血症)则可能导致检测结果偏高。患者还应测定 TSH 和 T<sub>4</sub> 水平以排除甲状腺功能减退症。

## 治疗 高催乳素血症

根据引起 PRL 升高的原因进行治疗。治疗应以恢复 PRL 的正常水平、减轻其对性腺功能的抑制作用、消除溢乳现象并维持正常骨密度为原则。多巴胺受体激动药对多种病因引起的高催乳素血症均有效(见本章有关催乳素瘤的治疗)。

患者应尽量避免服用已知能引起高催乳素血症的药物。精神病患者需要服用地西洋时,应监控给药剂量或同时给予多巴胺受体激动药,以维持催乳素正常血液水平,减轻生殖系统症状。但多巴胺受体激动药尤其在高剂量时可能会加重患者已有的精神病症状。甲状腺功能减退症患者给予足量的甲状腺激素替代治疗后或肾透析患者进行肾移植后,其高催乳素血症的症状会有所缓解。下丘脑或鞍区占位病变切除术可以有效治疗由于垂体柄受到压迫及多巴胺分泌减少引起高催乳素血症。给予糖皮质激素治疗偶有可能导致肉芽肿性浸润性病变。如果患者的下丘脑出现不可逆性损伤,治疗效果通常不佳。超过 30% 的高催乳素血症患者没有明显的垂体微腺瘤,这部分患者的病情可自行缓解。

## 催乳素瘤

### 病因及发病率

源于垂体催乳素细胞的肿瘤约占功能性垂体瘤的 50%, 男性发病率为 1/10 000, 女性发病率为 3/10 000。一些混合性肿瘤能同时分泌 GH 和 PRL 或 ACTH 和 PRL, 极少同时分泌 TSH 和 PRL。通常, 这些多激素瘤可通过免疫组化来进行鉴别, 尽管可以产生过多的激素, 但患者的临床表现有时并不明显。直径 $<1\text{cm}$  的肿瘤被称为微腺瘤, 一般不累及鞍区。直径 $>1\text{cm}$  的肿瘤被称为大腺瘤, 可局部浸润和侵犯邻近组织。小催乳素瘤在女性和男性中

的比例为 20:1, 而大腺瘤的发病率几乎没有性别差异。一般来说肿瘤大小与 PRL 水平成正比, 大腺瘤患者的 PRL 水平一般 $>250\mu\text{g/L}$ 。男性患者的肿瘤一般大于女性患者的肿瘤, 可能因为男性性腺功能减退症的表现不是很明显。大多数患者的 PRL 水平相对稳定, 这反映了这些患者的肿瘤生长缓慢。约 5% 的微腺瘤在较长一段时间后会发展成大腺瘤。

### 临床表现和诊断

女性患者常表现为闭经、不孕和溢乳。如果肿瘤侵犯到蝶鞍之外, 即会出现视野缺损或其他严重表现。男性患者常表现为阳痿、性欲减退、不育或中枢神经系统受压迫, 包括头痛和视力缺陷等。排除生理性和药源性高催乳素血症(表 38-9), 当患者的 PRL 水平 $>200\mu\text{g/L}$  时即可诊断为催乳素瘤。PRL 水平 $<100\mu\text{g/L}$  可见于微腺瘤、其他鞍区病变(表现为对多巴胺的抑制作用削弱)以及非肿瘤性的高泌乳素血症等。因此, 所有的高催乳素血症患者均应进行 MRI 检查。切记, 多巴胺受体激动药对于一些继发于非催乳素细胞损伤的高催乳素血症也有效, 但该药并不能缩小原发性病灶。因此, 能被多巴胺受体激动药抑制的 PRL 未必由催乳素瘤引发。

## 治疗 催乳素瘤

由于微腺瘤极少发展成为大腺瘤, 如无生育需要一般无须治疗。雌激素替代疗法主要用于预防骨质疏松和其他低雌激素血症的症状, 且无刺激肿瘤增大的风险, 此类患者应定期检测 PRL 水平和行 MRI 检查。对于有临床表现的微腺瘤, 治疗应以控制高催乳素血症、缩小肿瘤体积、恢复月经及生育能力、抑制溢乳为目的。多巴胺激动药的药物剂量应能够最大限度地抑制 PRL 水平并恢复生殖功能(图 38-6)。PRL 水平恢复正常不代表肿瘤体积缩小。然而如果患者的 PRL 水平不降低, 肿瘤一般不会缩小。对于大腺瘤患者, 在给予多巴胺激动药之前应先进行视野检查。在肿瘤缩小之前, 每 6 个月至 1 年进行一次 MRI 和视野检查, 肿瘤显著缩小后, 改为每年 1 次 MRI 和视野检查。

**药物治疗** 口服多巴胺激动药(卡麦角林和溴隐亭)是微腺瘤和大腺瘤的主要疗法。多巴胺受体激动药能抑制 PRL 的合成和分泌及垂体催乳素细胞的增殖。对于血催乳素水平恢复正常且腺瘤显著缩小的微腺瘤患者可于 2 年后停止用药。这部分患



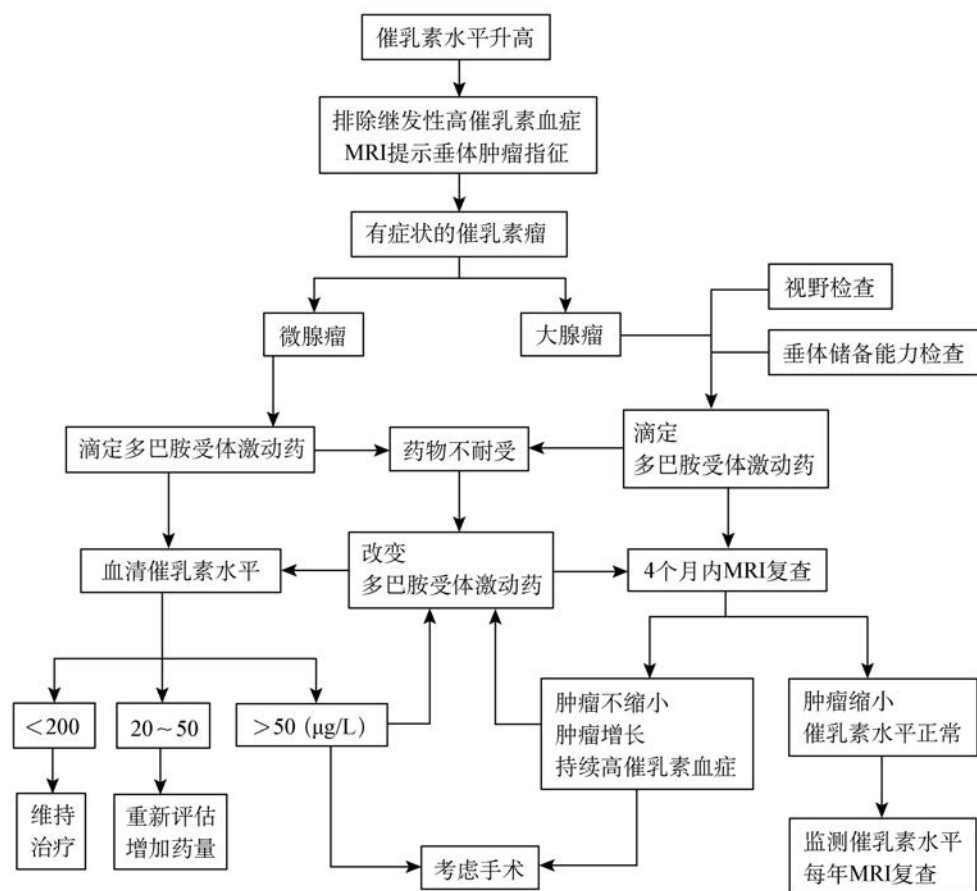


图 38-6 催乳素瘤的治疗方案

者应定期随访以防催乳素瘤复发。多巴胺受体激动药对约 20% 的患者(尤为男性)的疗效不佳,这些患者的腺瘤一般会表现出  $D_2$  型多巴胺受体数目减少或受体后缺陷。目前尚无垂体  $D_2$  受体基因突变的报道。

1. 卡麦角林 麦角林衍生物,是长效的多巴胺受体激动药,对  $D_2$  受体有较高的亲和力。口服一次该药物对 PRL 的抑制效应长达 14 天,并能使大多数患者的催乳素瘤缩小。卡麦角林(每次 0.5~1.0mg,每周 2 次)能使约 80% 微腺瘤患者的血清催乳素水平及性腺功能恢复正常,能治愈或改善 90% 的患者的溢乳症状。卡麦角林能恢复 PRL 水平,使 70% 巨催乳素瘤患者的肿瘤缩小。服用麦角卡琳几天后,头痛、视力障碍等症状即有明显改善;性功能的改善需要几周的治疗时间,一般在催乳素水平完全正常前可发生。PRL 水平最初得到控制时,卡麦角林应减至最低有效剂量。约 5% 的微腺瘤患者在

高催乳素血症治愈后,即使长期停止服用多巴胺受体激动剂也不会再复发。一些对溴隐亭耐药的患者服用卡麦角林也有效,并且该药的不良反应和耐药性比溴隐亭少。

2. 溴隐亭 麦角生物碱溴隐亭甲磺酸,是一类多巴胺受体激动药,能够抑制 PRL 的分泌。由于其药效时间短,因此该药是有妊娠需求的患者的首选。70% 的微腺瘤患者在服用溴隐亭后血清 PRL 水平迅速恢复到正常水平,肿瘤缩小、性腺功能恢复。70% 的巨催乳素瘤患者服用该药后 PRL 水平能恢复正常且大多数患者的肿瘤缩小了 50% 以上。

用量及用法:起初为低剂量(0.625~1.25mg),药物可于睡前伴随一些食物服用,逐渐增量。大多数患者会将药量控制在 7.5mg 以内(每次 2.5mg,每日 3 次)。

药物不良反应 多巴胺受体激动药的不良反应包括便秘、鼻塞、口干、噩梦、失眠、眩晕等,减少药量

通常能缓解上述症状。25%的患者在首次服药后会  
出现恶心、呕吐和直立性低血压、眩晕等症状。部分  
患者在用药期间会一直存在这些症状。卡麦角林的  
不良反应通常较少。约15%对溴隐亭不耐受的患者  
可以更好地接受卡麦角林。对于一些胃肠道反应严  
重的患者可以采用阴道给药。高达5%的患者出现  
幻听、妄想及情绪波动等症状,可能与多巴胺激动药  
的药性或该复合物的麦角酸衍生物相关。其他罕见  
的不良反应包括白细胞减少、血小板减少、胸膜纤维  
化、心律失常和肝炎等。每日服用3mg以上卡麦角  
林的帕金森病患者有发生心脏瓣膜反流的风险。一  
项对于超过500例催乳素瘤患者的调查显示,患者服  
用推荐剂量的卡麦角林(每周不超过2mg)其心脏瓣  
膜疾病的发生率并没有增加。然而,由于缺乏前瞻  
性的对照研究,为谨慎起见,在给予患者标准剂量的  
卡麦角林治疗前应进行超声心动图检查。

**手术** 腺瘤减压术的手术适应证:多巴胺受体  
激动药抵抗或不耐受的患者、浸润性垂体大腺瘤合  
并药物无法改善的视力受损患者。约70%的小催  
乳素瘤患者在手术切除肿瘤后其PRL能够恢复正  
常水平,但仅有30%的大腺瘤患者的肿瘤可以被成  
功切除。对患者的随访调查显示,高达20%的患者  
在术后1年内高催乳素血症复发,而大腺瘤患者的  
远期复发率超过50%。对于浸润性肿瘤患者,如最  
大耐受剂量的多巴胺受体激动药或手术治疗效果不  
佳,可考虑放射治疗。

**妊娠患者的治疗** 妊娠期间垂体增大是由于雌  
激素或其他生长因子对垂体血管和垂体催乳素细胞  
具有刺激增生的作用。妊娠期间约有5%的微腺瘤  
患者,15%~30%大腺瘤患者的肿瘤会显著增大。  
溴隐亭已经在临床应用超过30年,该药能帮助患有  
高催乳素血症的女性恢复生育能力,且无致畸作用。  
尽管如此,专家仍建议妊娠期间尽量减少药物对胎  
儿的作用。对于服用溴隐亭的女性患者,如有妊娠  
需求应先人工避孕,经过3个规律的月经周期后方  
可受孕。确定妊娠后应停止服用溴隐亭,并定期随  
访PRL水平,如患者出现头痛或视觉受损时更应当  
及时就诊。垂体大腺瘤女性患者应定期进行视野检  
查,如果肿瘤增长迅速应恢复给药。尽管在妊娠期  
间进行垂体MRI检查是安全的,但这项检查仅用于  
出现严重头痛和(或)视野缺损的患者。对于视力受  
损的患者可进行肿瘤减压手术。尽管有数据表明溴  
隐亭对妊娠女性有效且安全,医生仍应告知患者其  
潜在在未知的毒性反应及肿瘤会在妊娠期间增大的风

险。卡麦角林是长效的D<sub>2</sub>受体激动药,因此,不建  
议有生育需求的女性患者使用。

## 生长激素

### 合成

生长激素是表达量最丰富的垂体前叶激素,分  
泌生长激素的促生长激素细胞占垂体前叶细胞总量  
的50%。能够同时分泌生长激素和催乳素的 Mam-  
mosomatotroph 细胞可以通过免疫双染技术进行鉴  
定。促生长激素细胞的发育和生长激素的转录受细  
胞特异性 Pit-1 核转录因子表达的调控。编码生长  
激素及其相关蛋白的基因有5种。垂体生长激素基  
因(hGH-N)能生成两种剪接产物:22-kDa的生长激  
素(含191个氨基酸残基)和20-kDa的生长激素分  
子,后者表达量相对较少,且与生长激素的生物活性  
相似。胎盘合体滋养层细胞表达生长激素变异  
(hGH-V)基因;相关激素人绒毛膜生长素由该基因  
簇的其他成员编码。

### 分泌

生长激素的分泌受下丘脑和外周因素的复杂调  
控。生长激素释放激素是由下丘脑分泌的44个氨  
基酸组成的多肽,可促进生长激素的合成和释放。  
胃饥饿素是一种脑肠肽,它是生长激素促分泌素受  
体的内源性配体,可以促进生长激素释放激素的释  
放,也可以直接刺激生长激素的释放。生长激素抑  
制素(生长激素释放抑制因子SRIF)由下丘脑内侧  
视前区细胞合成,能够抑制生长激素的分泌。生长  
激素释放激素会激发生长激素的脉冲式释放,而  
SRIF则负责调节生长激素维持在基础水平。下丘  
脑以外的一些组织也能分泌SRIF,包括中枢神经系  
统、胃肠道和胰腺等组织,由胰腺分泌的SRIF还能  
抑制胰岛素的分泌。生长激素还可以作用于胰岛素  
样生长因子I(IGF-I),后者可负反馈抑制生长激  
素的释放;雌激素可以促进生长激素的释放,而慢性  
糖皮质激素增多则会抑制生长激素的释放。

促生长激素细胞膜表面的受体能调节生长激素  
的合成和释放。生长激素释放激素受体是一类G  
蛋白偶联受体(GPCR),可通过细胞内cAMP信号  
通路刺激促生长激素细胞的增殖及生长激素的合  
成。生长激素释放激素受体基因的突变失活可导致  
严重的侏儒症(稍后讨论)。在下丘脑和垂体还表达

有胃饥饿素的表面受体,胃饥饿素是胃部分泌的生长激素促分泌素。生长激素抑制素的受体有 5 种不同的亚型(生长抑素受体 1~5);其中生长抑素受体 2 和生长抑素受体 5 主要抑制生长激素(及促甲状腺激素)的分泌。

生长激素呈脉冲式分泌,分泌高峰在晚间,与睡眠的发生有关。生长激素的分泌水平随着年龄的增长而骤减,中年时期生长激素的水平约为青春期的 15%。生长激素分泌减少的同时伴随着肌肉量的减低。尽管肥胖人群的胰岛素样生长因子 IGF-I 水平没有减少,但他们普遍表现出生长激素的分泌水平降低,可能与负反馈调控发生改变有关。深睡眠 1 小时内,或者运动、肌肉紧张、创伤过后,以及败血症期间,生长激素的水平都会有所升高。女性 24 小时内分泌的生长激素总量高于男性,给予雌激素替代治疗的患者生长激素水平升高。随机抽样调查显示,约 50% 的健康受试者的白天血液样品中检测不到生长激素,在大多数肥胖和老年受试者样品中也很难检测到生长激素。因此,单次随机地进行生长激素测量结果并不能用于诊断生长激素缺乏症。

营养因素能显著影响生长激素的分泌。新型超敏生长激素试纸的敏感度可达到  $0.002\mu\text{g/L}$ ,该试纸检测结果发现葡萄糖能使女性的生长激素水平降低到  $<0.7\mu\text{g/L}$ ,男性的生长激素水平降低到  $<0.07\mu\text{g/L}$ 。慢性营养不良或长期禁食能增加生长激素的脉冲释放频率和峰值。静脉注射 L-精氨酸,多巴胺和阿扑吗啡(多巴胺受体激动剂),可通过  $\alpha$  肾上腺素通路刺激生长激素的分泌。阻断  $\beta$  肾上腺素能刺激基础水平的生长激素分泌,并对生长激素释放激素和胰岛素诱导的生长激素的释放有增强作用。

## 作用

生长激素的分泌模式可能会影响组织的反应性。男性生长激素的脉冲模式更强,而女性生长激素呈持续性分泌,这种差异可能是决定机体线性增长和肝脏内生物酶激活的重要生物学因素。

分子量为 70 kDa 的外周生长激素受体蛋白在结构上与细胞因子/造血因子超家族具有同源性。该受体胞外结构域的一个片段可形成与可溶性生长激素结合的蛋白(GHBP),能与血液循环中的生长激素结合。肝脏和软骨中的生长激素受体最多。生长激素与受体二聚体结合后通过激活胞内的 JAK/STAT 通路发挥信号传导作用。激活的 STAT 蛋白进入细胞核,调节受生长激素调控的靶基因的表达。

生长激素类似物可以与生长激素受体结合,但不能介导后续的信号传导作用,可用作生长激素的拮抗药。现已证明生长激素受体拮抗药(培维索孟)可以用来治疗肢端肥大症。

生长激素可促进蛋白质的合成和正氮平衡,并通过拮抗胰岛素的作用导致糖耐量下降。生长激素还可促进脂肪分解,从而增加血液循环中脂肪酸水平,减少网膜的脂肪量,增加瘦体重。生长激素可促进水、钠和钾的潴留,增加血清无机磷酸盐浓度。另外骨的线性生长也受包括 IGF-I 在内的激素和生长因子的综合调控,生长激素可刺激骨骺前体软骨细胞的分化。这些前体细胞能在局部产生 IGF-I,前体细胞的增殖也受生长因子的调控。

## 胰岛素样生长因子

尽管生长激素可以直接调节靶组织,但它的很多生理作用是通过胰岛素样生长因子-I(IGF-I)来介导的,后者是一类生长分化因子。血液循环中的 IGF-I 主要由肝产生。在外周组织中,IGF-I 主要以旁分泌的形式发挥作用,这种作用既可以是生长激素依赖性的,也可以是生长激素非依赖性的。因此,给予生长激素既会导致血液循环中的 IGF-I 水平增加,也会刺激很多局部组织的 IGF-I 增多。

IGF-I 和 IGF-II 均与血液循环中的胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBPs)具有高亲和力,后者可以调节 IGF 的生物活性。胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP3)的水平是生长激素依赖性的,它是血液循环中 IGF-I 的主要载体蛋白。生长激素缺乏和营养不良人群的 IGFBP3 水平降低。胰岛素样生长因子结合蛋白 1(IGFBP1)和胰岛素样生长因子结合蛋白 2(IGFBP2)主要调节局部组织中的 IGF-I,很少和循环中的 IGF-I 结合。

血清 IGF-I 浓度受生理因素的显著影响。于青春期时升高,16 岁时达到峰值,然后随年龄增长而下降 80% 以上。女性的 IGF-I 浓度高于男性。由于生长激素是肝脏合成 IGF-I 的主要决定因素,当生长激素合成或作用异常时(如垂体功能衰竭、促生长激素释放激素受体缺陷、生长激素受体缺陷),IGF-I 的水平也会降低。低热量状态常伴随生长激素抵抗,因此在恶病质、营养不良或败血症的情况下 IGF-I 水平降低。肢端肥大症患者的 IGF-I 水平很高,并与生长激素浓度呈对数线性关系。

### 胰岛素样生长因子-I 的生理作用

IGF-I 已经被批准用于治疗生长激素抵抗综合

征。注射 IGF- I (100 $\mu$ g/kg 体重)可产生低血糖,低剂量 IGF- I 可改善严重胰岛素抵抗和糖尿病患者对胰岛素的敏感性。恶病质患者 IGF- I (12 $\mu$ g/kg 体重/小时)输液可增强其正氮平衡并降低其胆固醇水平。长期皮下注射 IGF- I 能促进蛋白质合成,且 IGF- I 可以被机体代谢。另外,IGF- I 既能诱导骨形成标志物的生成,也可能刺激骨转化。IGF- I 的不良反应与使用剂量有关,过量可导致低血糖、低血压、液体滞留、颞下颌疼痛和颅内压增高,所有这些症状都是可逆的。缺血性股骨头坏死亦有报道。慢性过量 IGF- I 给药可能会出现肢端肥大症的表现。

## 生长和发育紊乱

### 骨骼成熟和躯体生长

很多激素包括生长激素、胰岛素样生长因子-I、性激素、甲状腺激素、旁分泌生长因子和细胞因子均可刺激生长板。促生长过程还需要热量、氨基酸、维生素及微量元素,会消耗人体自身产生能量的约 10%。营养不良会损害软骨细胞的活性,降低血液循环中 IGF- I 和 IGFBP3 的水平。

婴幼儿时间骨骼快速生长且具有垂体依赖性。儿童期后期的平均生长速度每年为 6cm,通常保持在标准化百分图表上一个给定的范围内。青春期中期即骨龄为 12(女)或 13(男)岁时生长速度达到峰值。性激素水平升高,出现第二性征,骨骺生长板闭合。生长激素绝对缺乏或生长激素受体功能障碍都会导致患者骨龄推迟。

一些先天性因素或外在损害生长的因素都可以导致身材矮小。一般情况下,身材矮小骨龄延迟的儿童往往是由于激素或系统性紊乱导致的,而身材矮小骨龄正常的儿童常常是由于遗传软骨发育不良或生长板障碍所致。

### 儿童期生长激素缺乏

1. 生长激素缺乏 单纯的生长激素缺乏症患者表现为身材矮小、阴茎小、脂肪增多、嗓音尖锐及由于抗胰岛素作用减弱而导致的低血糖倾向。约 1/3 的患者具有家族遗传性,可能是常染色体显性、隐性或 X-连锁遗传。约 10% 缺乏生长激素的患儿携带生长激素基因 GH-N 突变,如基因缺失或大范围的点突变。转录因子 Pit-1 和 Prop-1 参与调控促生长激素细胞的发育,其突变后会导致生长激素及其他脑垂体激素不足,但患儿在成年后才会出现明显表型。只有在严格排除已知分子缺陷后才能对先天性生长激素缺乏症(IGHD)做出诊断。

2. 促生长激素释放激素受体突变 携带生长激素释放激素(GHRH)受体基因隐性突变的侏儒症患者,其生长激素基础水平低,且对外源性生长激素释放激素、生长激素释放肽的刺激无反应,其他表型包括胰岛素诱导的低血糖及垂体前叶发育不全。该综合征反映了生长激素释放激素受体在促生长激素细胞增殖和激素应答中的重要作用。

3. 生长激素不敏感 生长激素不敏感是由生长激素受体结构或信号转导机制缺陷引起的。生长激素受体突变型的纯合子或杂合子会出现完全或部分生长激素不敏感伴随着生长延迟(莱伦综合征或垂体性侏儒症 III 型)。当患者的生长激素水平正常或升高,并伴有血液循环中生长激素结合蛋白 GH-BP 和 IGF- I 水平降低时即可诊断为此病。极少数患者是由于 IGF- I 或 IGF- I 受体缺陷,或 IGF- I 信号转导异常所导致的。STAT5B 基因突变可以导致免疫缺陷,伴随生长激素信号转导失效,该类患者身材矮小、生长激素水平正常或升高、IGF- I 水平降低。

4. 营养不良性身材矮小 热量耗竭、营养不良、严重的糖尿病、慢性肾衰竭是影响生长激素受体功能的第二大类病因。上述因素还会刺激生成促炎性细胞因子,从而更进一步阻断生长激素介导的信号通路。此类患儿会出现典型的获得性身材矮小、生长激素水平正常或升高、IGF- I 水平降低。罕见血液循环中的生长激素受体抗体导致的外周组织对生长激素不敏感。

5. 心理性矮小症 情感和社会性剥夺可导致生长发育迟缓,患者常伴有言语迟缓、摄食过量等症状,并对外源性生长激素反应减弱。改善成长环境会促进患者生长发育。

### 临床表现和诊断

临床常见症状是身材矮小,但是该病的临床诊断需要综合考虑患者的生长发育数据和家族史。如果患者的身高低于此年龄段身高均值的 3 个标准差以上或生长速度减慢则可诊断为身材矮小。通过放射手段检测骨龄是评价骨骼成熟度的最好方法,该方法的评判依据主要是根据腕骨生长板的融合程度。最终身高可依据标准化量表(Bayley-Pinnea 法或 Tanner-Whitehouse 法)进行预测,或者用父母身高平均值加(男孩)减(女孩)6.5cm 推断。

### 实验室检查

由于生长激素的分泌模式呈脉冲式,诊断生长激素缺乏症的最佳方法是检测其对运动、胰岛素诱

导的低血糖及其他药物刺激等的反应性,这些刺激一般可使儿童的生长激素增加到  $7\mu\text{g/L}$  以上。随机性地检测生长激素并不能真正区分正常儿童和生长激素缺乏症患者。在检测生长激素之前应排除患者在接受肾上腺或甲状腺激素替代治疗。与年龄和性别相关的 IGF-I 水平由于缺乏特异性和敏感性,仅可用于生长激素缺乏症的辅助诊断。垂体 MRI 检查可以显示垂体肿块或结构缺陷。对于原因不明或临床特征表明是遗传所致的身材矮小,应对一些已知的基因突变进行分子生物学筛查。

## 治疗 生长发育紊乱

对于生长激素缺乏症患者给予重组生长激素(每日  $0.02\sim 0.05\text{mg/kg}$  体重,皮下注射)替代疗法可使患者的生长速度恢复到每年  $10\text{cm}$ 。对于垂体功能不全的患者,还应该补充其他相关激素,尤其是肾上腺类固醇激素。对于特纳综合征和慢性肾衰竭的患者,给予生长激素治疗也可适度提高生长速度。对生长激素不敏感或由于生长激素受体突变引起的生长发育迟缓的患者,应选择不通过生长激素受体发挥作用的药物,如 IGF-I。

## 成人生长激素缺乏症

该病主要由下丘脑或垂体的促生长激素细胞的病变引起。获得性垂体激素缺乏症的典型表现是生长激素储备不足进而导致生长激素缺乏。会依次出现生长激素 $\rightarrow$ 卵泡刺激素/黄体生成素 $\rightarrow$ 促甲状腺激素 $\rightarrow$ 促肾上腺皮质激素的缺乏。

### 临床表现和诊断

成人生长激素缺乏症的临床症状主要包括身体组成、脂质代谢、生活质量的改变和出现心血管功能紊乱(表 38-10)。身体组成的改变最常见,包括瘦体重降低、脂肪组织增加、内脏脂肪堆积及腰臀围比增大。其他症状包括高血脂、左心室功能紊乱、高血压、血浆纤维蛋白原水平升高等。患者骨矿物质含量降低,因此容易出现骨折。有些患者会表现出社交受限、抑郁等症状,甚至难以正常工作。垂体功能减退的成年患者其心血管疾病死亡率是同年龄同性别正常人的 3 倍。因为这些患者已经接受了其他垂体激素的替代治疗,所以这种高死亡率可能是由于生长激素缺乏引起的。

### 实验室检查

成人生长激素缺乏症非常罕见,由于该病的临

床表现没有特异性,需严格按照标准选择测试患者。除个别情况外,测试仅限于有以下诱发因素:①垂体手术;②垂体或下丘脑肿瘤或肉芽肿;③颅脑放射史;④已有影像学证据的垂体病变;⑤儿童期接受生长激素替代疗法;⑥与同龄同性别人相比,不明原因的 IGF-I 水平降低(罕见)。青春期生长激素缺乏症患者成年之后需重新进行检查,再对成人生长激素缺乏症做诊断。高达 20% 的儿童期生长激素缺乏症患者成年后其生长激素水平表现正常。

表 38-10 成人生长激素缺乏症

<b>临床表现</b>
生活质量下降
缺乏生活动力
注意力不集中
自卑
社会隔离
身体构成的变化
体脂增加
中心脂肪堆积
腰臀比率增大
瘦体重下降
运动能力下降
最大摄氧量降低
心脏功能受损
肌肉减少
心血管危险因素
心脏结构和功能受损
血脂异常
纤溶系统活性降低
动脉粥样硬化
网膜肥胖
<b>影像学检查</b>
垂体:占位性病变或结构损伤
骨:骨矿物质密度降低
腹部:网膜脂肪堆积
<b>实验室检查</b>
激发试验:生长激素 $< 3\text{ng/ml}$
胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 的值降低或正常
低密度脂蛋白胆固醇水平升高
可能伴有促性腺激素、促甲状腺激素和(或)促肾上腺皮质激素储备不足

约有 25% 的成人生长激素缺乏症患者其 IGF-I 水平低于正常值。因此,辅助检测年龄/性别相关的 IGF-I 水平可更好地评估生长激素缺乏症儿童

的疗效,但由于该指标的敏感性低,故不将其作为直接诊断依据。胰岛素诱导(0.05~0.1U/kg 体重)的低血糖反应是区分成人生长激素缺乏症和垂体激素正常患者的最有效的检验方法。当葡萄糖降低到2.22mmol/L(40mg/dl)后,大多数患者会出现神经性低血糖症状,60分钟时患者生长激素的释放达到峰值,并保持在高浓度水平长达2小时。大约90%的健康成人在低血糖时其生长激素分泌峰值达到5 $\mu$ g/L以上,如生长激素峰值不足3 $\mu$ g/L则被确诊为患有成人生长激素缺乏症。尽管在规范监测状态下进行胰岛素诱发的低血糖反应是安全的,但该检查禁用于糖尿病、缺血性心脏疾病、脑血管疾病、癫痫和老年患者。其他类似测试包括精氨酸(30g)静脉注射,生长激素释放激素(1 $\mu$ g/kg 体重)、生长激素释放肽-6(90 $\mu$ g)和胰高血糖素(1mg)。对于单一药物刺激不能引起生长激素分泌增加的患者,可以联合应用上述药物。

### 治疗 成人生长激素缺乏症

成人生长激素缺乏症确诊后可以进行治疗。禁忌证包括肿瘤活跃期、颅内高压症、严重的糖尿病合并视网膜病变。生长激素替代疗法的起始剂量是每日0.1~0.2mg(每日最多1.25mg),需保证IGF-I维持在同龄同性别正常范围的中间水平(图38-7)。女性患者生长激素的使用剂量高于男性患者,而老年患者应适当降低使用剂量。长期使用生长激素治疗可以维持IGF-I正常水平,并引起身体构成的持续改变(如瘦体重增加及脂肪量减少)。高密度脂蛋白水平升高,但是总胆固醇和胰岛素水平没有明显变化。腰椎骨矿物质密度增加,但这种改变很缓慢,通常在治疗1年后才出现。在进行标准化问卷调查时,许多患者反映生活质量显著提升。关于生长激素替代疗法对成人生长激素缺乏症患者死亡率的影响,尚有待更长远的研究。

约30%的成人生长激素缺乏症患者在使用生长激素替代疗法后会出现可逆的,剂量依赖性的体液滞留、关节疼痛和腕管综合征,高达40%的患者在治疗时出现肌痛和感觉异常。由于生长激素能拮抗胰岛素的作用,因此需要对同时使用胰岛素的患者给予严密监测以及时调整胰岛素的用量。2型糖尿病患者进行生长激素替代疗法初期会出现更强的胰岛素抵抗,但随着治疗的进行患者腹部脂肪堆积减少,对血糖的控制也随之改善。罕见头痛、颅内压

增高、高血压、耳鸣等症状。有关患者在治疗时是否出现垂体肿瘤复发、皮肤损伤或发生其他肿瘤等情况,正处于长期研究调查阶段。但迄今为止,尚无上述不良反应的相关报道。

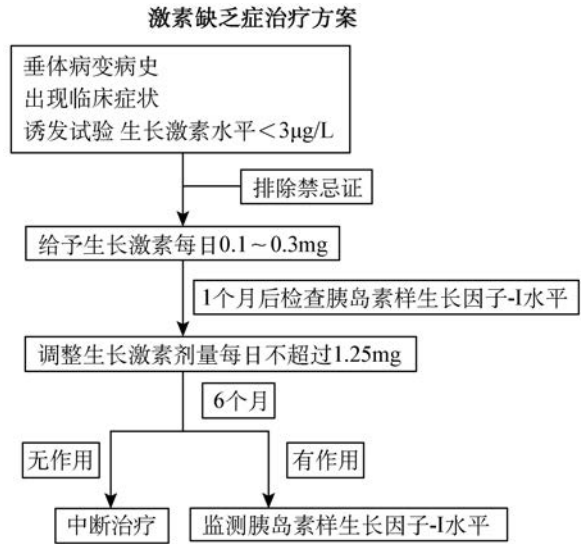


图 38-7 成人生长激素缺乏症的治疗方案

## 肢端肥大症

### 病因

生长激素分泌过旺一般是由促生长激素细胞瘤引起的,极少患者是由垂体外病变引起的(表38-11)。除了常见的促生长激素细胞瘤外,混合性mammosomatotrope瘤和嗜酸性干细胞腺瘤则能同时分泌生长激素和催乳素。与肢端肥大症相比,高泌乳素血症(性腺功能低下和溢乳)在嗜酸性干细胞腺瘤患者身上表现更为明显。偶见混合型多激素细胞腺瘤分泌促肾上腺皮质激素、糖蛋白激素 $\alpha$ 亚基、促甲状腺激素和生长激素。局部空泡蝶鞍综合征患者,由于其萎缩的垂体组织边缘内存在有分泌生长激素的小腺瘤,也会出现生长激素分泌过旺;有些小腺瘤可能是原先的大肿瘤自发性坏死的产物。极少数生长激素分泌型肿瘤起源于鼻咽部或中线鼻窦的异位垂体组织。

在一些病例中,胰腺、卵巢、肺和起源于造血干细胞的肿瘤可以异位分泌生长激素。偶有慢性刺激生长激素细胞使其分泌过量生长激素释放激素,进而导致肢端肥大症。此类患者表现出典型的肢端肥大症,生长激素水平升高,MRI影像显示垂体增大,垂体出现病理性增生。生长激素释放激素介导的肢

表 38-11 肢端肥大症的病因

	患病率(%)
<b>生长激素分泌过量</b>	
垂体瘤	98
密集或散发型生长激素颗粒细胞腺瘤	60
混合型生长激素和催乳素细胞腺瘤	25
催乳生长素细胞腺瘤	10
多激素细胞腺瘤	
生长激素细胞癌或转移瘤	
多发性内分泌肿瘤 1(生长激素细胞腺瘤)	
多发性骨纤维发育不良伴性早熟综合征	
异位蝶窦或咽旁窦垂体腺瘤	
垂体外肿瘤	
胰岛细胞瘤	<1
淋巴瘤	
<b>生长激素释放激素分泌过量</b>	
中枢性	<1
下丘脑错构瘤、迷离瘤、神经节细胞瘤	<1
外周性	<1
支气管瘤、胰岛细胞瘤、小细胞肺癌、肾上腺腺瘤、状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤	

肢端肥大症通常起源于胸腔或腹腔的良性肿瘤。尽管这些肿瘤显示为生长激素释放激素免疫阳性,仅有少数肿瘤患者具有明显的肢端肥大症临床表现。下丘脑肿瘤如迷芽瘤或神经瘤也可导致生长激素释放激素水平的升高。

#### 临床表现和诊断

生长激素和 IGF- I 过量分泌不会带来疼痛,因此往往 10 年甚至更久都不会被发现。肢端骨骼增生导致前额突出,手和足尺寸增大,下颌拉长突出,下门牙齿缝变宽。儿童和青少年骺长骨闭合之前出现生长激素分泌过多可导致垂体性巨人症(图 38-8)。软组织肿胀导致患者的足跟垫增厚、鞋或手套尺寸增大、手指变粗、五官粗大。其他常见临床特征包括多汗、声音低沉、油性皮肤、关节病变、驼背、腕管综合征、近端肌无力及疲劳、黑棘皮症和皮赘等。常见内脏肥大如心肌肥大、巨舌和甲状腺增大。

生长激素分泌过多对心血管系统的影响最大。如不予以治疗,多数患者会发生冠心病、伴心律失常的心肌病、左心室肥厚、舒张功能不全、高血压等疾病。由于喉部软组织阻塞气管及中枢睡眠功能失调,超过 60% 的患者会因上呼吸道阻塞出现睡眠呼吸暂停。由于生长激素可拮抗胰岛素的降糖作用,25% 的肢端肥大症患者会患糖尿病,绝大多数患者

会出现糖耐量下降。肢端肥大症患者罹患结肠息肉或死于结肠癌的风险增加,高达 1/3 的患者被诊断出患有结肠息肉。由于心脑血管和呼吸系统疾病,肢端肥大症患者的总体死亡率是正常人的 3 倍。如果不能很好地控制生长激素水平,肢端肥大症患者的平均寿命比同龄正常人少 10 年左右。

#### 实验室检查

与同龄同性别正常人群相比,肢端肥大症患者的 IGF- I 水平升高。因此,IGF- I 水平是临床诊断肢端肥大症的一个非常重要的筛查指标。由于生长激素呈脉冲式分泌,所以单次随机测得的生长激素水平并不能用于该病的诊断和严重性分析。如患者口服葡萄糖(75g) 1~2 小时,生长激素水平未能降低到  $0.4\mu\text{g/L}$  以下时即可确诊为肢端肥大症。最新超敏生长激素试纸显示,正常人的生长激素水平下限甚至可达到更低( $<0.05\mu\text{g/L}$ )。约 20% 的肢端肥大症患者口服葡萄糖后生长激素水平反而会升高。约 25% 的肢端肥大症患者催乳素水平有所升高,因此催乳素也该被列为检测指标。由于肿瘤的压迫作用,肢端肥大症患者的甲状腺功能降低、促性腺激素和性激素水平下降。因为大多数患者接受手术治疗时会应用糖皮质激素,所以无症状患者如有需要则应在术后检测促肾上腺皮质激素水平。

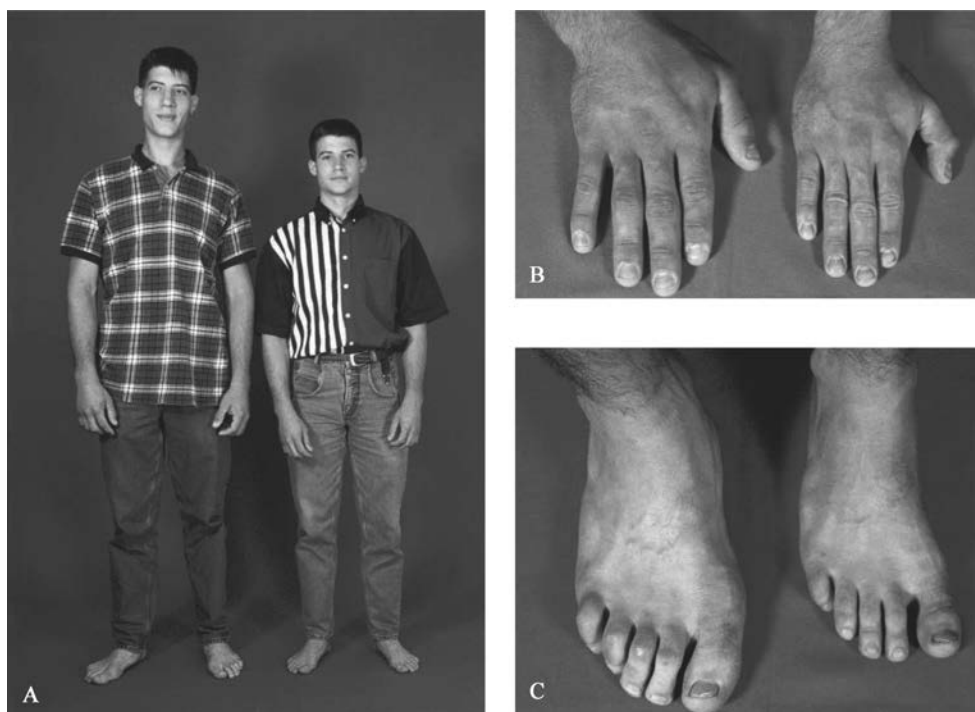


图 38-8 肢端肥大症/巨人症的临床症状

因生长激素过量导致巨人症的 22 岁患者(左侧)与其同卵双胞胎兄弟(右侧)。身高显著增高且下颌突出(A),手(B)和足(C)显著增大。约 13 岁起出现明显临床症状

## 治疗 肢端肥大症

肢端肥大症的治疗目标是控制生长激素和 IGF- I 的分泌,切除肿瘤或抑制其生长,改善并发症,降低死亡率,保留垂体功能。

生长激素腺瘤切除术是大多数患者的首选治疗方案(图 38-9)。生长激素抑制素类似物作为术前辅助治疗药物可以使浸润性大腺瘤缩小,快速消除衰竭症状及抑制生长激素分泌。此类药物可用于身体虚弱不宜手术、拒绝手术或手术失败的患者,以达到控制生长激素分泌的目的。对药物不能耐受或对药物反应性弱的患者需进行放疗或再次手术。放疗的主要不良反应是迟发性垂体功能减退症和长期(5~15 年)不良生化反应。放疗对 IGF- I 水平的恢复效果也相对较差。伽马刀立体定向消除生长激素腺瘤是一种很有前景的治疗方法,但目前的报告显示该疗法的长期效果和不良反应与传统放疗法类似。在放疗法完善以前,患者还是需要借助生长激素抑制素类药物的作用。治疗还应包括控制肢端肥大症患者的一系列后遗症如心血管疾病、糖尿病和关节炎

等。有些患者还需进行下颌的外科修复术。

**手术治疗** 由经验丰富的外科医生主刀的经蝶鞍切除手术是治疗微腺瘤(治愈率约为 70%)和大腺瘤(治愈率<50%)的首选方案。肿瘤切除后软组织肿胀可立即消除。生长激素水平在 1 小时内恢复正常,IGF- I 水平在 3~4 天恢复正常。约 10%的患者在手术成功实施几年后复发,高达 15%的患者术后会出现垂体功能减退。

**生长激素抑制素类似物** 生长激素分泌瘤会表达抑制素受体 2(SSTR2)和 5(SSTR5),生长激素抑制素类似物可通过作用于这两种受体发挥治疗作用。醋酸奥曲肽是一种人工合成的八肽生长激素抑制素类似物。与天然的生长激素抑制素相比,醋酸奥曲肽不易被降解。该药的血清半衰期为 2 小时,对生长激素的抑制作用比天然生长激素抑制素高 40 倍。奥曲肽由皮下注射给药,起始剂量为 50 $\mu$ g,每天 3 次;可逐渐加量至每日 1500 $\mu$ g。奥曲肽对超过 90%的肢端肥大症患者有效,约 75%的患者使用该药后生长激素水平下降,IGF- I 水平恢复正常。



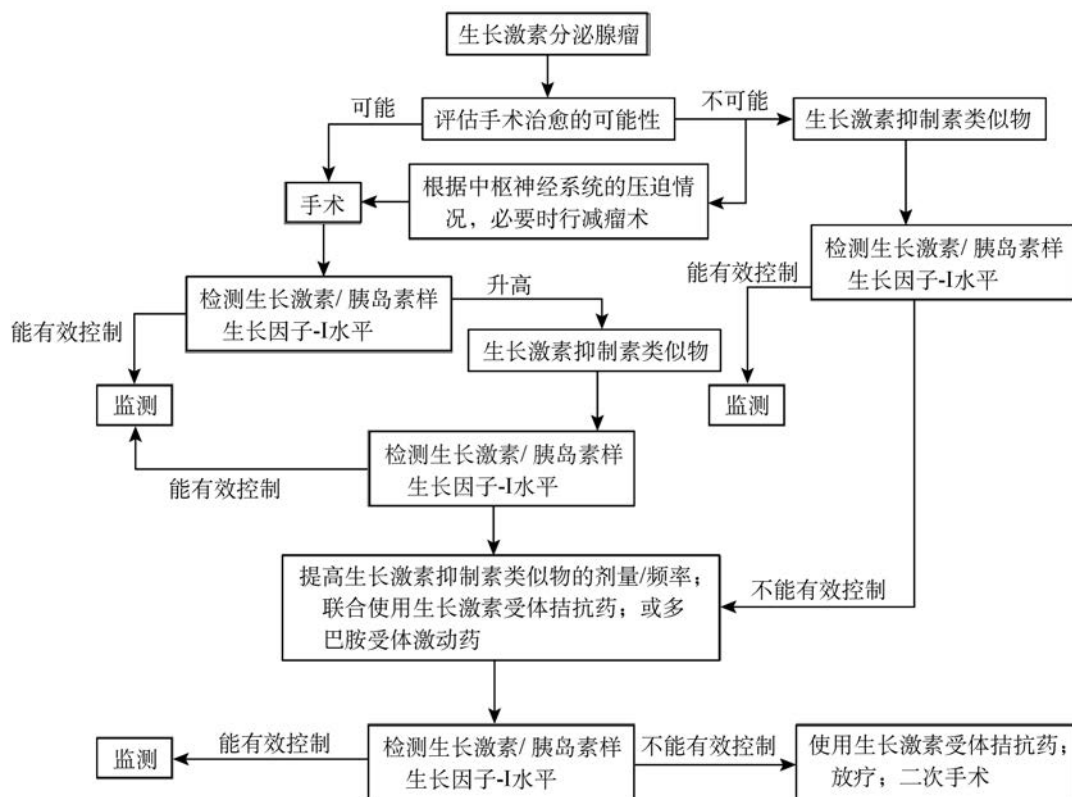


图 38-9 肢端肥大症的治疗方案

长效生长激素抑制素类药物奥曲肽和兰瑞肽是治疗肢端肥大症的首选药物。善宁-LAR 是奥曲肽的一种长效缓释微球,可在肌内注射后几周内维持药物水平。肌内注射 30mg 该药物对生长激素的抑制作用长达 6 周;长期每月应用该药可持续抑制生长激素和 IGF-I,并使 50% 左右垂体瘤患者的肿瘤缩小。缓释兰瑞肽,是一类药性持久的缓释药物,是八肽生长激素抑制素类似物,皮下注射 60mg 该药后能有效抑制生长激素和 IGF-I 的过量分泌。长期每月使用兰瑞肽能使 2/3 患者的生长激素分泌得到控制,由于该药注射间隔时间长,所以患者的依从性较好。生长激素抑制素类药物能在几天或数周内使 75% 患者的头痛和软组织肿胀等症状快速缓解。多数患者的头痛、出汗、阻塞性呼吸暂停及心力衰竭等症状得到改善。

**不良反应** 大多数患者对生长激素抑制素类药物的耐受性良好。该类药物的不良反应是暂时的,主要与抑制胃肠道运动和消化液分泌有关。约有 1/3 的患者会出现恶心、腹部不适、脂肪吸收不良、腹泻、胃肠胀气等不良反应,上述症状通常在 2 周内

缓解。奥曲肽能抑制餐后胆囊收缩及延迟胆囊排空,高达 30% 的患者会出现长期泥沙样回声或无症状胆固醇结石。其他不良反应主要包括由于对胰岛素的短暂抑制作用而导致的轻度葡萄糖不耐受、无症状性心动过缓、低甲状腺素血症及注射部位不适。

**生长激素受体拮抗药** 培维孟索通过阻断外周生长激素与其受体结合而发挥拮抗内源性生长激素的作用。因此该药可抑制血清 IGF-I 水平,减少生长激素过多所致的毒性作用。每天一次皮下注射培维孟索(10~20mg)能使超过 90% 患者的 IGF-I 水平恢复正常。因为该药物无抗肿瘤作用,所以患者的生长激素水平仍然很高。培维孟索的不良反应包括可逆性肝功能异常、脂肪代谢障碍和注射部位疼痛。患者应定期进行 MRI 检查肿瘤大小。

生长激素抑制素类似物(每月 1 次)及培维孟索(每周或每两周 1 次)的联合疗法对耐药患者是有效的。

**多巴胺受体激动药** 对部分患者而言,溴隐亭和卡麦角林可以适度抑制生长激素的分泌。高剂量

的溴隐亭(每日 $\geq 20\text{mg}$ )或卡麦角林(每日 $0.5\text{mg}$ )通常能对抑制生长激素起到一定的疗效。奥曲肽和卡麦角林的联合疗法则比单一用药效果更佳。

**放射治疗** 外照射或高能立体定位技术是治疗肢端肥大症的辅助疗法。放疗的优点是疗程短。肿瘤减小后生长激素水平随之降低。然而,50%的患者需要至少8年才能使生长激素水平降低至 $5\mu\text{g/L}$ 以下;18年后约90%的患者生长激素水平能达到此程度,但这并非最佳效果。患者仍需要进行几年的药物治疗才能达到最佳放疗效果。大多数患者在10年的治疗过程中会出现下丘脑-垂体的损伤,导致促性腺激素、促肾上腺皮质激素和(或)促甲状腺激素缺乏。

总之,手术是治疗生长激素分泌微腺瘤的首选措施(图38-9)。大腺瘤手术后生长激素分泌过多仍常有发生,因此需要对这些较大的肿瘤辅以药物治疗。对单一药物不敏感的患者可进行联合药物治疗或放疗。

## 促肾上腺皮质激素

### 合成

分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)的促肾上腺皮质激素细胞约占垂体细胞总数的20%。促肾上腺皮质激素(由39个氨基酸残基组成)的前体是阿黑皮素原(POMC)蛋白(由266个氨基酸残基组成),该前体蛋白还能生成其他多肽激素,包括 $\beta$ -促脂解素、 $\beta$ -内啡肽、脑啡肽、 $\alpha$ -黑素细胞刺激激素( $\alpha$ -MSH)和促肾上腺皮质激素样中叶肽(CLIP)。糖皮质激素可以抑制阿黑皮素原基因表达,而促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、精氨酸后叶加压素(AVP)和炎性细胞因子(包括白介素-6)及白血病抑制因子等可诱导阿黑皮素原基因表达。

促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)是由下丘脑室旁核神经元合成的由41个氨基酸残基组成的多肽,高位脑区也可以合成CRH。CRH的主要作用是刺激促肾上腺皮质激素(ACTH)的合成和释放。CRH受体是表达于促肾上腺皮质激素细胞上的G蛋白偶联受体,可通过信号转导诱导阿黑皮素原基因转录。

### 分泌

ACTH呈脉冲式释放,具有昼夜节律性,6:00

达到分泌高峰,午夜分泌最低。肾上腺糖皮质激素的分泌受ACTH驱动,分泌模式与ACTH相近。不同因素主要影响ACTH脉冲释放的幅度,对其频率的影响较小。生理和心理压力、体育锻炼、急性病及胰岛素引起的低血糖等均可促进ACTH分泌。

在原发性肾上腺功能减退症中,肾上腺糖皮质激素对ACTH的抑制作用减弱导致ACTH水平显著升高。糖皮质激素介导的对下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)的负反馈调节抑制了下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的释放并直接减少了垂体阿黑皮素原基因的表达和ACTH的释放。

急性炎症或感染能通过释放炎症因子、细菌毒素或通过神经调节等机制激活HPA轴。ACTH诱导的细胞因子(如肿瘤坏死因子TNF、白介素-1、白介素-2、白介素-6、白血病抑制因子)级联反应激活了下丘脑CRH和AVP的分泌,垂体POMC基因的表达及垂体旁分泌细胞因子网络,最终使皮质醇分泌增多发挥抗炎作用以保护机体。同时,细胞因子介导的中枢糖皮质激素受体抵抗能破坏糖皮质激素对HPA轴的抑制。因此,神经内分泌系统对应激的反应是下丘脑、垂体、外周激素和细胞因子高度整合的结果。

### 作用

HPA轴的主要功能是维持代谢平衡和调节神经内分泌应激反应。ACTH通过维持肾上腺细胞的增殖和功能促进肾上腺皮质激素的合成。ACTH受体——即黑皮素受体-2——是G蛋白偶联受体,能通过激活神经垂体合成代谢酶诱导垂体激素的合成。

## 促肾上腺皮质激素缺乏症

### 临床表现与诊断

垂体ACTH缺乏会导致继发性肾上腺功能不全。患者的主要临床症状有疲劳、乏力、厌食、恶心、呕吐及偶见低血糖。与原发性肾上腺功能减退不同,垂体功能不全相关的肾上腺功能不全通常不伴有色素沉着或盐皮质激素缺乏。

ACTH缺乏症通常是由停用糖皮质激素后糖皮质激素对HPA轴的抑制作用尚未恢复所致。分泌ACTH的垂体腺瘤可以抑制HPA轴,单一的ACTH缺乏症可见于手术切除ACTH腺瘤的患者,是一种术后反应。其他垂体腺瘤或蝶鞍区病变也可能导致ACTH缺乏,但通常合并其他垂体激素的缺

乏。急性药物治疗或手术时会出现局部 ACTH 缺乏,当临床出现明显的肾上腺皮质功能减退症状时则提示机体 ACTH 储备不足。罕见 TPIT 或 POMC 基因突变引起的原发性 ACTH 缺乏症。

#### 实验室诊断

机体 ACTH 储备不足的特点是当皮质醇水平下降时 ACTH 水平异常降低。血清基础皮质醇水平降低通常与皮质醇对 ACTH 刺激的反应性下降以及皮质醇对胰岛素诱导的低血糖或对美替拉酮或 CRH 测试刺激反应能力降低有关。

### 治疗 促肾上腺皮质激素缺乏症

糖皮质激素替代治疗能改善绝大多数 ACTH 缺乏症患者的症状。氢化可的松替代治疗的每日总剂量不应超过 25mg,可分 2~3 次服用。泼尼松(每天早晨 5mg)的药效持续时间长,且与氢化可的松相比,该药的盐皮质激素作用少。一些专家主张降低维持剂量以避免出现库欣综合征样不良反应。但在疾病急性期或应激期时药物剂量需增加几倍。

### 库欣综合征(促肾上腺皮质激素腺瘤)

#### 病因和患病率

70%的库欣综合征患者携带垂体细胞腺瘤,这是该病发生的内因。然而,应该引起人们注意的是医源性皮质醇增多症是库欣综合征最常见的原因。其他因素包括异位肿瘤产生的 ACTH,能分泌皮质醇的肾上腺腺瘤、肾上腺癌及肾上腺增生等疾病。罕见异位肿瘤分泌 CRH 而导致的库欣综合征。

ACTH 腺瘤占垂体肿瘤的 10%~15%。由于临床上库欣综合征症状明显,早期即可被诊断,因此大多数 ACTH 分泌型垂体瘤为相对较小的微腺瘤。然而,也有一临床症状不明显的患者表现为大腺瘤。库欣综合征在女性中的发病率为男性的 5~10 倍。垂体腺瘤带来的 ACTH 过量分泌,导致肾上腺皮质醇增多症。给予高剂量的糖皮质激素会部分抑制 ACTH 的分泌,这也为区分垂体性/非垂体性的库欣综合征提供了依据。

#### 临床表现与诊断

库欣综合征的诊断主要面临两大挑战:①明确患者是病理性皮质醇过量,还是生理性或其他因素干扰激素生成所导致的皮质醇过量;②明确皮质醇过量的病因。

慢性皮质醇增多症的典型症状包括皮肤变薄、向心性肥胖、高血压、满月脸、皮肤出现紫纹和瘀斑、葡萄糖不耐受或糖尿病、性腺功能障碍、骨质疏松症、近端肌肉无力、高雄激素症(痤疮、多毛症)和心理障碍(抑郁症、躁狂症和精神病)(表 38-12)。血液系统的改变主要包括白细胞增多、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞减少。对免疫系统的抑制作用包括迟发型超敏反应。这些多样但又很常见的特点,使得定义一个典型的皮质醇增多症患者变得尤为困难。患者出现向心性肥胖、皮肤变薄、紫纹和瘀斑及近端肌肉无力等症状时罹患病理性皮质醇增多症的可能性大。儿童和年轻女性患者早期骨质疏松症状明显。库欣综合征患者死亡的主要原因是心血管疾病,患者出现感染和自杀的风险也明显增大。

表 38-12 库欣综合征的临床特点(所有年龄段)

症状/体征	出现频率(%)
肥胖或体重增加(>115%理想体重)	80
皮肤变薄	80
满月脸	75
高血压	75
皮肤紫纹	65
多毛	65
月经失调(通常为闭经)	60
多血症	60
糖耐量异常	55
阳痿	55
近端肌无力	50
躯干性肥胖	50
痤疮	45
淤血	45
精神异常	45
骨质疏松	40
下肢水肿	30
色素过度沉着	20
低钾性碱中毒	15
糖尿病	15

皮质醇增多症患者的皮肤色素沉着和肌肉病变等症状发展迅速时表明存在异位来源的 ACTH。这些患者的高血压、低血钾性碱中毒、葡萄糖耐受不良及水肿等症状也比较明显。约 70%异位分泌 ACTH 的患者血清钾水平明显低于 3.3mmol/L,但仅不到 10%的垂体依赖性库欣综合征患者有此表型。

### 实验室检查

对库欣综合征的诊断基于实验室关于内源性皮质醇增多症的记录。24 小时尿游离皮质醇(UFC)测定是一种精确度高且成本低的筛选测试。此外,还可进行地塞米松抑制试验,如 1mg 地塞米松作用过夜后无法抑制血浆皮质醇水平,则可判定为皮质醇增多症患者。由于皮质醇在午夜处于最低水平,如果患者午夜皮质醇水平升高则提示为库欣综合征。检测血浆基础 ACTH 水平可鉴别诊断患者为 ACTH 非依赖性(肾上腺或外源性糖皮质激素)或 ACTH 依赖性(垂体或异位 ACTH)库欣综合征。异位分泌 ACTH 的患者其平均基础 ACTH 水平约

为垂体 ACTH 腺瘤患者的 8 倍。然而,由于这两类患者的 ACTH 数值范围存在很大的重叠,因此无法通过检测 ACTH 来区分这两类患者。因此,基于患者对糖皮质激素负反馈的敏感性或 ACTH 对 CRH 或皮质醇减少的反应性的动态检测可将异位分泌 ACTH 的患者和垂体 ACTH 腺瘤患者区分开来(表 38-13)。罕见患者血液循环中 CRH 水平升高,说明存在异位肿瘤分泌的 CRH 和 ACTH。

多数 ACTH 分泌型垂体瘤的直径 < 5mm,约 50% 的肿瘤在进行 MRI 检查时不能被发现。由于垂体微腺瘤的发病率高,因而无法以此区分 ACTH 分泌型垂体瘤和无分泌能力的偶发瘤。

表 38-13 促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征的鉴别诊断<sup>a</sup>

	促肾上腺皮质激素垂体瘤	异位性促肾上腺皮质激素
病原学	垂体促肾上腺皮质激素腺瘤 多激素细胞腺瘤	支气管、腹腔肿瘤 小细胞肺癌 胸腺瘤
性别	女性多于男性	男性多于女性
临床特点	起病缓慢	起病急骤 色素沉着 严重的肌病
血钾 < 3.3 μg/L	< 10%	75%
24 小时尿游离皮质醇(UFC)	高	高
基础促肾上腺皮质激素水平	异常高	非常高
地塞米松抑制剂试验		
1mg 过夜		
低剂量(0.5mg,每 6 小时 1 次)	皮质醇 > 5 μg/dl	皮质醇 > 5 μg/dl
高剂量(2mg,每 6 小时 1 次)	皮质醇 < 5 μg/dl	皮质醇 > 5 μg/dl
UFC 抑制超过 80%	微腺瘤:90% 大腺瘤:50%	10%
岩下窦取血(IPSS)基础值		
IPSS:外周		
促肾上腺皮质激素释放激素进行诱导	> 2	< 2
IPSS:外周	> 3	< 3

<sup>a</sup>. 当患者在皮质醇水平升高的情况下出现促肾上腺皮质激素水平降低及肾上腺肿瘤时可诊断为促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征。需根据病历排除医源性库欣综合征

### 岩下窦静脉采血

由于异位分泌 ACTH 的肿瘤和 ACTH 分泌型垂体瘤具有相似的临床症状和生化特征,而钆增强垂体 MRI 对直径 < 2mm 的 ACTH 分泌型垂体瘤不够敏感,因此在给予 CRH 前后进行双侧岩下窦采血检测 ACTH 对于区分这两类损伤是非常必要的。

同时检测岩下静脉和外周循环中的 ACTH 是确定 ACTH 是否由垂体产生的重要方法。在基础状态下和静脉注射牛 CRH(1 μg/kg 体重)后 2 分钟、5 分钟和 10 分钟时采样分析。岩下 ACTH/外周静脉 ACTH 的比值增长率 > 2 则可证实为垂体库欣综合征。CRH 注射后,岩下 ACTH 峰值/外周静脉

ACTH 的比值在 3 以上则可诊断为 ACTH 分泌型垂体瘤。该试验的敏感性在 95% 以上, 偶见假阳性结果。异常静脉回流的患者可能会出现假阴性结果。岩下窦静脉置管术技术难度高, 约 0.05% 的患者会出现神经血管并发症。高血压或 MRI 可见的垂体腺瘤患者禁用此法。

## 治疗 库欣综合征

选择性经蝶鞍切除术是治疗库欣综合征的方案之一(图 38-10)。手术能改善约 80% 的微腺瘤和 50% 以下的大腺瘤患者的症状。大多数患者会在术后 1 年内出现 ACTH 缺乏症状。由于患者存在戒断症状且 HPA 轴受抑制, 所以通常给予患者低剂量的皮质醇激素替代治疗。约 5% 的患者在初次手术成功后出现生化复发。

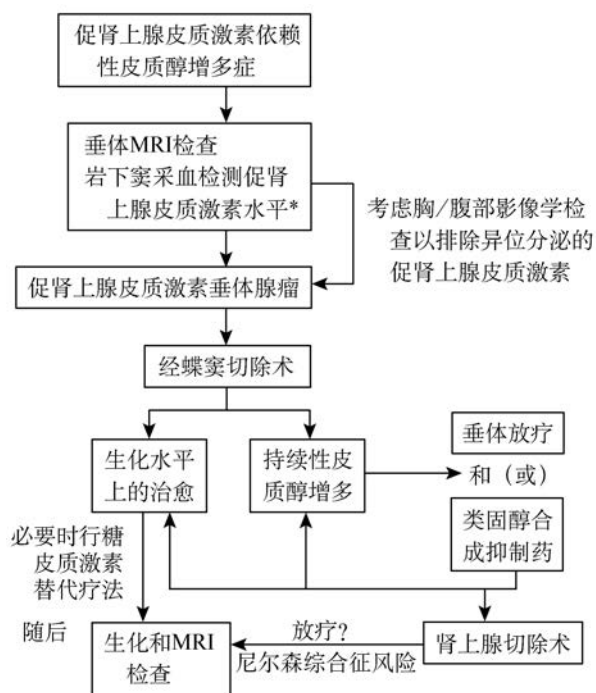


图 38-10 库欣综合征的治疗方案

\* 非必需的检查

对于垂体源性 ACTH 增多的患者, 如果初次手术不成功可再次手术。对于生长及生育要求不高的老年患者, 针对无法判定的散发性垂体腺瘤可进行垂体全切或半切术。手术失败的患者可进行垂体放疗, 但放疗仅对 15% 的患者有效。由于放疗起效慢且仅对部分成年患者有效, 因此在放疗时可以联合

应用类固醇激素合成抑制药来抑制高水平的 ACTH 对肾上腺的作用。

酮康唑是一种咪唑类抗真菌药物, 能抑制多种 P450 酶, 每天服用 2 次(每日 600 ~ 1200mg)能有效降低多数库欣病患者的皮质醇水平。酮康唑常见的不良反应包括肝转氨酶升高、男性乳房发育、阳痿、胃肠不适和水肿。甲吡酮(每日 2~4g)能抑制 11 $\beta$ -羟化酶的活性, 使超过 75% 患者的血浆皮质醇恢复至正常水平。甲吡酮常见的不良反应包括恶心、呕吐、皮疹及痤疮或多毛症的加重。米托坦(每日 3~6g, 分 4 次口服)可通过抑制 11 $\beta$ -羟化酶和胆固醇侧链裂解酶及破坏肾上腺皮质细胞来抑制皮质醇的过量分泌。米托坦的不良反应包括胃肠道症状、头晕、男性乳房发育、高脂血症、皮疹和肝功能异常, 也可能导致醛固酮减少症。其他药物包括氨鲁米特(250mg, 每天 3 次), 曲洛斯坦(每日 200~1000mg), 赛庚啶(每日 24mg)和 IV 依托咪酯(每小时给药 0.3mg/kg 体重)。甾体合成抑制剂的潜在不良反应是导致患者出现糖皮质激素不足的症状。

甾体合成抑制剂能使患者免于双侧肾上腺的切除。双侧肾上腺切除术能有效抑制皮质醇增多症, 但实施该手术的患者死亡率高, 患者需终身使用糖皮质激素和盐皮质激素替代疗法。肾上腺切除术能诱发残余的促肾上腺皮质激素腺瘤组织发生 Nelson 综合征, 该病特征是垂体瘤迅速增大和高 ACTH 水平带来的继发性色素沉着。肾上腺切除术后进行放疗可预防 Nelson 综合征的发生。

## 促性腺激素: 尿促卵泡素和黄体生成素

### 合成和释放

促性腺素细胞约占垂体前叶细胞的 10%, 能产生两类促性腺激素——黄体生成素(LH)和尿促卵泡素(FSH)。与促甲状腺激素和人绒毛膜促性腺激素类似, LH 和 FSH 也是糖蛋白激素, 由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成。其中  $\alpha$  亚基是通用的, 不同糖蛋白激素的特异性取决于  $\beta$  亚基。

机体会动态调节促性腺激素的合成和释放的。尤其是对于女性, 在整个月经周期中, 性激素会发生快速的波动。下丘脑合成和释放由 10 个氨基酸残基组成的促性腺激素释放激素(GnRH), 后者能调

节 LH 和 FSH 的合成和分泌。GnRH 以离散脉冲的形式,每 1~2 小时分泌 1 次,继而引发 LH 和 FSH 的脉冲式释放(图 38-3)。GnRH 的脉冲式输入模式对其发挥作用非常关键,可激发促性腺激素细胞的脉冲式应答;而该细胞对持续分泌的 GnRH 不敏感。长效 GnRH 激动药能降低性早熟儿童及前列腺癌男性的促性腺激素水平,并在促排卵时降低内源性促性腺激素水平。雌激素可作用于下丘脑和垂体进而调节促性腺激素的分泌。长期的雌激素暴露会出现抑制作用,而排卵前的雌激素水平上升则能发挥正反馈作用,增加促性腺激素的脉冲频率和振幅。黄体酮会降低 GnRH 的脉冲频率,但能增强促性腺激素对 GnRH 的反应。男性体内的睾酮也能对下丘脑和垂体进行反馈调节,部分是通过转化为雌激素来发挥作用的。

GnRH 是调节 LH 和 FSH 分泌的主要因素,此外 FSH 的合成还受性腺肽抑制素和激活素的调控,性腺肽抑制素和激活素是转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 家族成员。抑制素会选择性地抑制 FSH,而激活素则促进 FSH 的合成。

## 作用

促性腺激素各自与卵巢和睾丸中表达的 G-蛋白偶联受体相互作用,激发生殖细胞的发育成熟及性激素的合成。对女性而言,FSH 可促进女性的卵泡发育和刺激卵巢雌激素的生成,LH 能介导排卵和黄体的生成;对男性而言,LH 诱导男性睾丸间质细胞合成和分泌睾酮,FSH 则刺激生精小管的发育和调节精子发生。

## 促性腺激素缺乏症

性腺功能减退是成人垂体功能减退症的最常见特征,也会合并其他激素的缺乏。性腺功能减退往往提示下丘脑或垂体病变导致 GnRH 的生成或经由垂体柄的传递出现异常。如前所述,低促性腺激素型性腺功能减退症是高泌乳素血症常见的表现。

很多遗传性和获得性紊乱与单纯性低促性腺激素型性腺功能减退症(IHH)相关。与 GnRH 不足相关的下丘脑缺陷包括两个 X-染色体连锁疾病分别为卡门综合征(如前所述)和 DAX1 基因突变,以及 FGFR1 显性突变。GPR54、神经激肽 B、GnRH 受体及 LH 或 FSH  $\beta$  亚基突变也可导致选择性促性腺激素缺乏。引起低促性腺激素症的获得性 GnRH

不足常与神经性厌食症、应激、饥饿和运动过度有关,但也可能是自发产生的。消除应激性刺激或补充热量能有效缓解低促性腺激素型性腺功能减退症患者的症状。

## 临床表现与诊断

低促性腺激素型性腺功能减退症的未绝经女性患者会出现卵巢功能衰退,进而导致月经稀少或闭经、不孕、阴道分泌物减少、性欲减退和乳房萎缩等症状。成年男性患者会出现继发性睾丸功能衰竭所致的性欲和性功能降低、不育、肌肉量下降伴随肌无力、胡须和体毛生长速度降低、阳痿和面部出现特征性细纹等症状。男性和女性患者如不经治疗均会发生骨质疏松症。

## 实验室检查

中枢性性腺功能减退症与血清促性腺激素及性激素(男性为睾酮,女性为雌二醇)水平降低相关。由于促性腺激素呈脉冲式分泌,因此患者需要进行多次采血或混合几次血清样本以得到可靠的数值。男性患者还会出现精子数量减少。

静脉注射 GnRH(100 $\mu$ g)可刺激促性腺激素细胞分泌 LH(30 分钟内达到峰值)和 FSH(随后的 60 分钟内持续高峰)。患者的反应会随月经周期、年龄及性别而有所不同。LH 水平一般可升高约 3 倍,而 FSH 的反应稍弱。对于促性腺激素缺乏症患者,如果促性腺激素对 GnRH 反应正常则表明垂体促性腺激素细胞的功能完整,提示病变部位可能位于下丘脑。但即使没有反应也不能准确判断究竟是垂体还是下丘脑病变引起的性腺功能减退。正此除了单纯性 GnRH 缺陷症(如卡门综合征),GnRH 试验对于评估下丘脑-垂体-性腺轴的意义不大。

中枢性性腺功能减退症患者通常应进行蝶鞍区 MRI 检查及垂体其他功能的评估。

## 治疗 促性腺激素缺乏症

对于男性患者应给予睾酮替代疗法以维持外生殖器正常生长发育、第二性特征、男性性行为 and 雄激素的合成作用,以及维持肌肉功能和骨质量。睾酮可 1~4 周肌肉内注射 1 次,或使用皮肤斑贴需每天更换,亦可使用睾酮凝胶。注射促性腺激素(人绒毛膜促性腺激素 hCG 或人绝经期促性腺激素 hMG)12~18 个月以上可恢复患者的生育能力。如下丘脑性腺功能减退症患者有生育需求,可通过皮下微量注射泵脉冲式给予 GnRH(每 2 小时注射 25~150ng/

kg 体重)以达到有效的治疗。

对于未绝经的女性患者,周期性补充雌激素和孕激素能维持女性的第二性征及泌尿生殖道黏膜的完整性并预防骨质疏松症的过早出现。促性腺激素疗法可用于促排卵;起初使用 hMG 或重组 FSH 促进卵泡的生长和成熟;接着注射 hCG 或 hLH 诱导排卵。对于男性患者,GnRH 的脉冲疗法可用于治疗下丘脑源性的促性腺激素缺乏症。

## 无功能性垂体腺瘤和促性腺激素分泌型垂体瘤

### 病因学和发病率

无功能垂体腺瘤主要是一些不分泌垂体激素或分泌的垂体激素不足以引起临床症状的肿瘤。它们是垂体腺瘤的最常见类型,当患者的临床症状明显时通常已经发展为垂体大腺瘤。免疫组化结果显示,临床上大多数无功能腺瘤来源于促性腺激素细胞。这些肿瘤通常会分泌少量完整的促性腺激素(常为 FSH)及游离  $\alpha$  亚基、LH  $\beta$  亚基和 FSH  $\beta$  亚基。肿瘤分泌会导致  $\alpha$  亚基及 FSH $\beta$  亚基水平的升高,但很少会升高 LH  $\beta$  亚基水平。一些腺瘤只分泌  $\alpha$  亚基,不分泌完整的 FSH 或 LH。给予促甲状腺激素释放激素(TRH)通常可导致肿瘤分泌的促性腺激素或其亚基水平异常升高。

### 临床症状和诊断

临床无功能性垂体腺瘤常表现为视交叉压迫及因局部占位引起的其他症状,也可能是因其他症状(偶发瘤)行在 MRI 检查时被偶然发现。罕见女性患者的垂体大肿瘤分泌 FSH 和 LH 进而导致月经紊乱或卵巢过度刺激综合征。通常肿瘤会压迫垂体柄或垂体周围组织导致 LH 分泌减少和性腺功能减退。由于垂体柄受压迫,PRL 水平通常略有增加,但要注意与催乳素瘤区分,对无功能性垂体瘤患者给予多巴胺受体激动药治疗后肿瘤不会发生萎缩。

### 实验室检查

实验室检查无功能性垂体瘤的目的是确定肿瘤的类型和能代表肿瘤活性的激素指标,并预测出现垂体功能减退症的可能性。10%~15%的患者其游离  $\alpha$  亚基水平升高。对于围绝经期或绝经后的女性患者,很难判定其基础 FSH 浓度的升高是

否为肿瘤所致。未绝经女性患者血液循环中存在 FSH,应避免武断诊断为由肿瘤分泌的 FSH。对于男性患者,引起促性腺激素水平略有增加(FSH > LH)的肿块可被诊断为促性腺激素分泌瘤。尽管男性患者的 LH 水平正常或有所升高,但其睾酮水平通常降低,可能是由于 LH 的生物活性降低或 LH 的脉冲式节律发生异常。由于原发性性腺功能不全患者也会出现类似检测结果,该结果在某种程度上还与衰老相关,因此单纯的促性腺激素水平升高不足以作为促性腺激素分泌瘤的诊断依据。对于多数促性腺激素细胞腺瘤的患者,给予 TRH 能刺激 LH  $\beta$  亚基的分泌,但正常人无此反应。GnRH 测试对于诊断此病无太大意义。对于无功能性垂体瘤和促性腺激素分泌瘤而言,由于其大小提示需要手术,一般会在术后对切除的瘤体组织进行免疫组化分析以确诊。

虽然肢端肥大症或库欣综合征患者有典型的临床表现,但对于临床症状不明显的促生长激素腺瘤或促肾上腺皮质激素腺瘤患者,只能通过对术中切除的瘤体组织进行免疫组化染色来进行确诊。如果垂体瘤患者的 PRL 水平低于  $100\mu\text{g/L}$ ,应考虑无功能性垂体瘤压迫垂体柄的可能。

## 治疗 无功能性垂体微腺瘤

对于无症状的无功能性垂体微腺瘤,如未对视力造成影响,可进行 MRI 随访和定期视野检查,不必立即采取干预措施。对于大腺瘤患者应实施经蝶鞍切除术,以缩小肿瘤体积和减轻肿瘤压迫(图 38-11)。尽管手术通常不能将肿瘤组织全部切除,但可以改善 70% 患者视野缺陷的症状。手术还可能改善或彻底治愈肿瘤所致的垂体功能减退症状。术后 6 个月起,患者应每年进行 MRI 扫描以观察肿瘤生长情况。约 15% 的无功能性垂体瘤会在术后 5~6 年复发。如术后仍有大量肿瘤组织残余,患者在术后应辅助放疗以抑制肿瘤的生长。对于术后残留肿瘤组织不明显的患者可推迟放疗。

无功能性垂体瘤对多巴胺受体激动药治疗的反应性差,且生长激素抑制素类似物对缩小肿瘤普遍无效。选择性 GnRH 拮抗药 Nal-Glu GnRH 可以抑制 FSH 的过量分泌,但对腺瘤的大小没有作用。

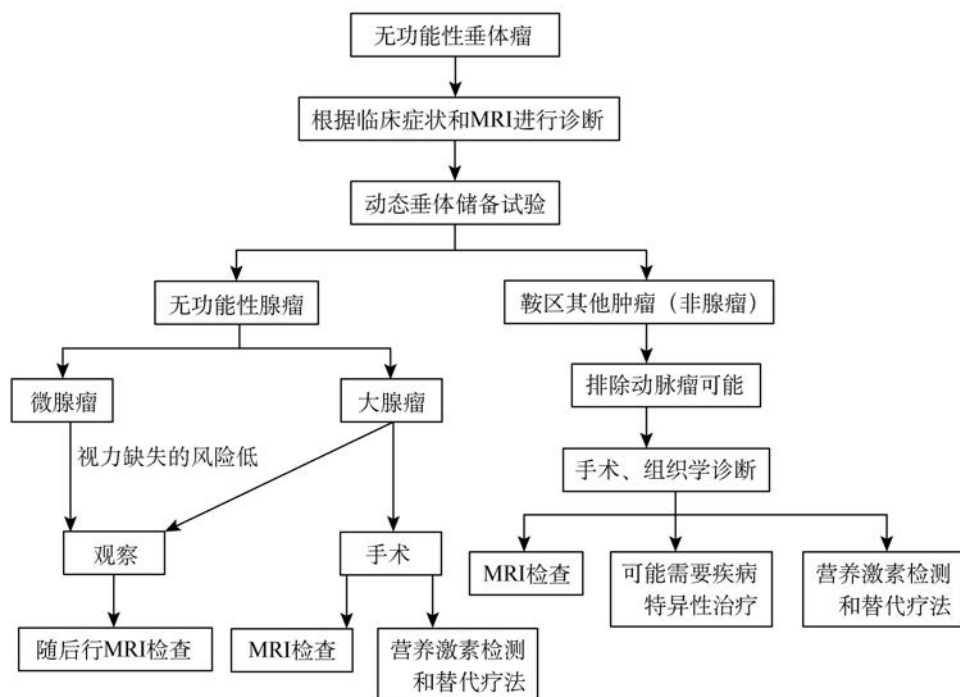


图 38-11 无功能性垂体瘤的治疗方案

## 促甲状腺激素

### 合成和释放

分泌促甲状腺激素(TSH)的细胞占垂体前叶细胞的5%。TSH与LH和FSH的结构相似,都有一个共同的 $\alpha$ 亚基,但其 $\beta$ 亚基是TSH特有的。促甲状腺激素释放激素(TRH)是下丘脑分泌的三肽(焦谷氨酰-组氨酰-脯氨酰胺),通过G蛋白偶联受体GPCR刺激TSH的合成和分泌,它还能刺激垂体催乳素细胞分泌PRL。TRH能促进TSH的分泌,而甲状腺激素、多巴胺、生长激素抑制素和糖皮质激素则通过抑制TRH进而抑制TSH的分泌。

甲状腺激素可以负反馈抑制促甲状腺激素细胞的生长和TSH的释放。因此,甲状腺损伤(包括甲状腺切除术)、辐射所致的甲状腺功能减退、慢性甲状腺炎及长时间接触致甲状腺肿因子均会引起TSH的升高。甲状腺功能减退症若长期不予以治疗会出现MRI影像上的促甲状腺激素细胞增生及垂体增大。

### 作用

TSH呈脉冲式分泌,与其他垂体激素相比作用

相对平和,可能因为其脉冲振幅低、半衰期相对较长所致。因此,单次TSH检测足以评估其在血液循环中的浓度。TSH与甲状腺滤泡细胞上的G蛋白偶联受体结合后会刺激甲状腺激素的合成和释放。

### 促甲状腺激素缺乏症

TSH缺乏导致的中枢性甲状腺功能减退与原发性甲状腺功能减退的症状类似但病情相对缓和。垂体甲状腺功能减退症的特点是在游离甲状腺激素浓度低的情况下,基础TSH水平偏低。与之相反,下丘脑源性的甲状腺功能减退症患者(可能源于缺乏内源性TRH)TSH水平可能正常甚至略有升高,但患者的TSH由于糖基化作用改变而表现出较弱的生物活性。

静脉注射TRH(200 $\mu$ g)导致TSH(和PRL)水平在30分钟内增加2~3倍。尽管TRH测试可用于评估TSH的储备水平,但对游离四碘甲状腺原氨酸 $T_4$ 和TSH基础水平的检测常用于发现甲状腺轴的异常,这是TRH测试无法比及的。

当患者的肾上腺功能正常后可以给予甲状腺激素替代治疗。应该根据甲状腺激素水平而不是TSH水平并结合其他临床参数来调整药物剂量。



## 促甲状腺激素分泌腺瘤

能分泌 TSH 的垂体大腺瘤很罕见,发生时肿瘤的瘤体一般较大且侵袭性强。由于 TSH 的过量分泌,患者常出现甲状腺肿和甲状腺功能亢进的症状。如果患者血清游离  $T_4$  水平升高,TSH 分泌过量结合 MRI 影像学上观察到的垂体腺瘤即可确诊为促甲状腺激素分泌腺瘤。

要注意排除其他原因导致的 TSH 分泌异常,如甲状腺激素抵抗,由甲状腺激素  $\beta$  受体突变导致的常染色体显性遗传病等。当患者出现垂体肿瘤并伴有  $\alpha$  亚基水平升高时提示患有 TSH 分泌瘤。由血清甲状腺激素结合蛋白突变导致的白蛋白异常性高甲状腺素血症患者会出现甲状腺激素水平升高,但其 TSH 水平是正常而非降低的。另外,绝大多数家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症患者游离甲状腺激素的水平也是正常。

## 治疗 促甲状腺激素分泌腺瘤

经蝶窦的手术切除术是治疗促甲状腺激素分泌腺瘤的最初方案。由于肿瘤普遍较大且具有局部侵袭性,通常不能被彻底切除。术后约 2/3 患者的甲状腺激素血液浓度能恢复正常。甲状腺切除术或抗甲状腺药物(甲巯咪唑和丙基硫氧嘧啶)可降低甲状腺激素水平。服用生长激素抑制素类似物后 50% 的患者能有效改善 TSH 和  $\alpha$  亚基的过量分泌并使肿瘤体积得以缩小;75% 的患者能提高视力水平;多数患者的甲状腺功能恢复正常。对于生化水平的甲状腺功能减退症,由于生长激素抑制素类似物能显著抑制 TSH 的分泌,故需要联合使用甲状腺激素替代疗法以进一步控制肿瘤生长。

(张永杰 陈蕾 译 高隽 校)

## 第 39 章

### Chapter 39

# 多发性硬化和脱髓鞘性疾病

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

脱髓鞘疾病是免疫介导的中枢神经系统(CNS)脱髓鞘为主要特征性疾病。周围神经系统(PNS)脱髓鞘罕见,且大多数患者并不伴随系统性疾病。多发性硬化(MS),是脱髓鞘性疾病的常见类型,仅次于外伤所致的青少年早期神经功能障碍。

## 多发性硬化

多发性硬化是以炎症、脱髓鞘、胶质增生(瘢痕形成)以及神经元缺失为主要特点的一种慢性疾病,病程可呈复发-缓解或进展,其典型病灶可呈时间及空间多发性。多发性硬化在美国约 35 万人,在全球约有 250 万人,其表现多种多样,可从良性病程缓慢进展甚至恶化,临床上的各种神经功能损害不同程度影响着患者的生活方式和质量。

## 发病机制

### 解剖

本病的病灶多分布于中枢神经系统白质,沿小静脉周围(以 T 细胞、巨噬细胞为主的)炎症细胞袖套样浸润;因此血-脑屏障受到破坏,但其血管壁保持相对完整,这一点与脉管炎的损伤有所区别。研究表明,体液免疫参与了疾病发生机制,在中枢神经系统发现少量 B 淋巴细胞浸润,脱落的神经鞘磷脂也发现自身髓鞘抗体的存在。镜下病灶,可见反应性神经胶质增生,幸存的少突胶质细胞及分化的前体细胞围绕裸露的轴突形成髓鞘再生,产生影子斑块;此外,可见大量缺乏分化和髓鞘再生能力的少突胶质细胞前体细胞。随着时间的推移,异位的淋巴滤泡出现在血管和脑膜周围,组成 T 细胞和 B 细胞聚合物为主的类淋巴结构。尽管轴突相对完整是多发性硬化的主要特点,但在炎症严重的病灶,部分或整体轴突的破坏也常有发生,因此,多发性硬化不仅

仅是一种脱髓鞘性疾病,其神经病理学过程被认为是不可逆性神经功能障碍的主要原因。大脑皮质炎症及斑块形成、明显轴突缺失,提示着神经元的广泛死亡,尤其在恶化进展的病例。

### 病理生理

髓鞘轴突的神经传导以郎飞结到郎飞结的方式跳跃进行(图 39-1),其速度可达每秒 70m,远远快于非髓鞘轴突之间的神经冲动传导(约每秒 1m),这有利于神经冲动的快速传导。当髓鞘下电压依赖型钾离子通道开放后,轴突发生超极化,神经冲动不能越过脱髓鞘的轴突而受阻。脱髓鞘所致的短暂神经传导阻滞,通过起源于郎飞结附近的钠离子通道的重新构建链接作用,得以继续(图 39-1),这种不完全性的传导阻滞影响着神经冲动的传导速度。体温及代谢状态也可影响传导速度,并能对一些临床上的波动做出解释,如发热、运动。脱髓鞘所致的神经传导下降被认为是神经冲动连续传播的维持状态。

### 流行病学

女性多见,男女患病之比约 1:3,起病年龄多在 20~40 岁(男性较女性起病稍晚),但本病可伴随患者终生。约 10% 的患者在 18 岁之前发病,小部分患者 10 岁以下发病。

MS 发病率与地理纬度有密切关系,高发区(250/100 000)包括苏格兰北部的奥克尼群岛,中等发病区包括美国北部、北欧、澳大利亚南部、新西兰南部,其发病率为 0.1%~0.2%;相对而言,热带地区(亚洲、非洲及中东地区)的发病率更低,为中等发病地区的 10~20 倍。

纬度对 MS 发病率影响可能与阳光的保护作用有关。太阳光线中的紫外线 B 成分(UVB)是维生素 D 生物合成的必需成分,内源性维生素 D 的合成是人体中维生素 D 的主要来源。纬度越高,到达地球表面的 UVB 越少(冬天更甚),因此,中等发病地

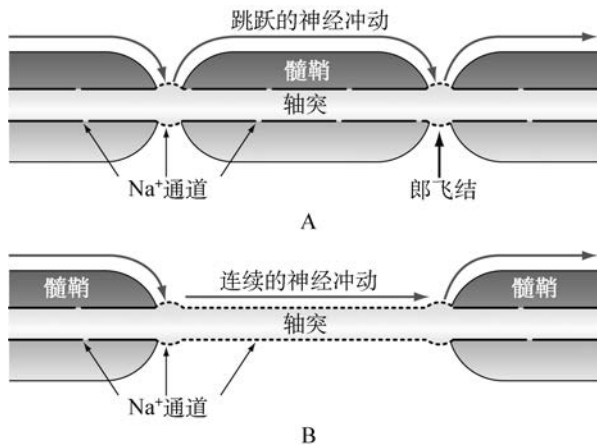


图 39-1 有髓鞘及脱髓鞘轴突的神经传导

A. 有髓鞘轴突的神经传导从郎飞结-郎飞结的跳跃方式进行,附近的钠离子通道(黑实线间断表示)开放,轴突去极化;B. 脱髓鞘后,钠离子通道与轴突的重新构建链接作用使得神经传导得以继续

区的患者血清维生素 D 水平通常较低。前瞻性研究表明维生素 D 缺乏是多发性硬化的危险因素,初步数据表明,维生素 D 持续缺乏可能增加 MS 复发率,其免疫效应可解释两者之间的明显联系。

至少 3 个广泛流行的连续环境事件可能参与 MS 的病因机制:①胚胎或婴儿期。在某种程度上,双胞胎 MS 的患病率(5.4%)几乎是单胎(2.9%)的 2 倍。出生月份也与 MS 患病率相关,在北半球,与其他月份出生的婴儿相比,5 月份出生的婴儿更容易患病,而 11 月份的婴儿较少患病。重要的是,最近南半球(澳大利亚)发表的以人群为基础的研究有着类似但相反的发现:11、12 月份出生的婴儿患病率最高,5、6 月份出生的婴儿患病率最低。出生月份效应为早期环境事件参与 MS 的发病机制提供了证据,也说明患病率与日光周期、出生时间有关。②青年期。有研究表明,青少年从 MS 高发区移民到低发病区(反之亦然),患病率与其移居地相似,相比之下,青年期后移民并不能降低 MS 患病率。由于前两个参与病因机制的影响因素均发生在出现 MS 临床证据之前,推测其他影响因素亦然。此外,识别可能流行的疾病提示可能遗传易感事件的发生,尽管唯一令人信服的例子发生在二战期间被不列颠统治的丹麦北部的法罗群岛。

在过去的半个世纪中,MS 的患病率在世界几个地区稳定显著上升,大概反映相应环境变化。这

种患病率的增加主要(或全部)发生在女性患者中,提示女性对环境变化更加易感。有趣的是,近期流行病学数据提示纬度对 MS 发病率的影响有所下降,其原因未明,但可能与防晒措施相关:防晒指数为 15 的防晒品可阻挡 94% 的紫外线,这预计会加剧维生素 D 的广泛缺乏,也可能降低紫外线照射差异的影响。

MS 发病率也与经济状况相关。高经济水平伴随良好的卫生状况及低感染事件。以此类推,初次病毒感染(如脊髓灰质炎、麻疹病毒)的年龄越大,越容易出现神经系统后遗症。大量的流行病学及实验室研究证据表明,MS 患者有先前感染 EB 病毒的证据。EB 病毒感染相关的传染性单核细胞增多症患者罹患 MS 的风险更高,此类患者感染潜伏期可发现血清中的高 EB 病毒抗体滴度,然而,此时 EB 病毒的致病作用证据并不确切。

## 遗传因素

白种人 MS 的遗传风险显著高于亚洲、非洲人,甚至在相似的环境亦如此。MS 在个别家庭存在聚集发病现象,领养、同父/同母血缘关系、双胞胎及婚姻研究表明家庭聚集现象的原因是遗传而非环境因素(表 39-1)。

表 39-1 多发性硬化的发病风险

风险	患病情况
1/3	同卵双胞胎
1/15	异卵双胞胎
1/25	单胞胎兄妹
1/50	同父/母血缘关系
1/100	第一代表亲关系
1/1000	配偶
1/1000	无家族史

白种人 MS 的易感性是由多个微效基因决定的,每个基因对 MS 患病的总体风险均有影响,因此,遗传学在 MS 的发病机制上的影响相当重要。目前的基因组学发现,6 号染色体遗传易感性最强,主要与其组织相容性有关。测序研究提示 MS 的致病基因主要是 II 级编码区(编码 HLA 细胞膜上,参与 T 细胞呈递多肽抗原)尤其是高度多态性 DRB1 位点,两者的致病形式以独立等位基因分层方式进行,并与 DRB1\*15:01 基因强关联;而提示对 MS 有保护作用的信号出现在 HLA-C 附近的 I 级编码区。

迄今为止,全基因组关联研究中,被发现与 MS 易感性相关联的基因超过 50 种,每一基因均参与 MS 的发病机制。杂合子中,DRB1\*15:01 的 MS 致病风险率增加约 3 倍,纯合子中,其致病风险率增加约 9 倍,相对而言,其他 MS 相关基因变异体的致病风险率增加 15%~30%。大多数 MS 相关基因的变异体在免疫系统的作用已明确(如 IL-7 受体 CD127、IL-2 受体 CD-25、T 细胞共刺激分子 LFA-3 CD58),此外,某些基因变异体也可影响其他自身免疫疾病的易感性。目前 MS 已知的基因变异体缺乏特异性和敏感性,因此,它们对 MS 的诊断及病变发展的预测帮助不大。

### 免疫因素

1. T 淋巴细胞的自身反应 在 MS 的实验模型即实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE),发现自身髓鞘碱性蛋白(MBP)为重要的 T 细胞抗原,推测人类 MS 模型可能也如此。在血清、脑脊液、MS 病灶,均可检测到被激活的自身髓鞘碱性蛋白活化 T 细胞,而且,DRB1\*15:01 与 MBP 片段高度亲和(生成 89-96 氨基酸),刺激 T 细胞对自身蛋白产生反应。介导 MS 的自身免疫的两大类促炎症 T 细胞主要有:① TH1 细胞,是一大类关键的效应细胞,其细胞因子包括 IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 。IFN- $\gamma$  在激活及维持自身免疫反应过程中起到重要作用。TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  可能直接损伤少突胶质细胞或者髓鞘膜。② TH17 细胞。高促炎症 TH17 细胞在多发硬化中扮演了重要角色。它由 TGF- $\beta$ 、IL-6 诱导,其炎症效应被 IL-21、IL-23 扩大。在 MS 病灶及活动期的 MS 患者中,TH17 细胞及其相应的细胞因子 IL-17 水平增高,IL-17 高水平周期也可能是加重 MS 的病因。

2. 体液免疫 在实验模型及 MS 患者发现 B 细胞的激活及抗体反应均参与了脱髓鞘的发生。MS 患者病灶及脑脊液中也发现克隆 B 细胞及淋巴细胞。在多发硬化的髓鞘碎片里,发现针对少突胶质细胞髓鞘糖蛋白的特异性髓鞘自身抗体,脑脊液局部合成的免疫球蛋白及来源于浆细胞的寡克隆抗体水平升高也是 MS 的特征,寡克隆带的合成方式在 MS 患者中因人而异,鉴别这些抗体的靶点仍有待突破。

3. 诱因 MRI 序列研究提示在复发缓解型 MS 早期,局部炎症疾病活化暴发比预测复发频率发生得更频繁,因此,MS 早期大多数疾病的激活在临床上都无症状。暴发的诱发因素未明,上呼吸道感染

后的患者有可能经历复发,提示病毒与髓鞘抗原之间存在分子模拟或病毒超抗原激活致病 T 细胞。

### 神经退行性变

在所有新发的 MS 病灶均可出现轴突损伤,长期的轴突缺失是导致疾病进展及神经功能障碍不可逆的主要原因。在肢体瘫痪严重的 MS 患者,皮质脊髓束轴突的丢失多达 70%,纵向 MRI 研究表明,随着时间的推移,在稳定、不活跃的病灶,仍有进展性的轴突缺失。尽管轴突的改变是炎症病灶中最显著的变化,其损伤机制仍未完全明了,脱髓鞘是否为轴突损伤的先决条件仍然未清楚。脱髓鞘可导致轴突营养支持的减少、离子通道的重建、不稳定的动作电位膜电位,在起病初期,轴突对损伤进行自我调节,随着时间增长,轴突的神经变性常加剧,因此,及早促进髓鞘再生及保护少突胶质细胞是 MS 病因治疗的目标。有证据表明,固有或迁移的炎症细胞(尤其是胶质细胞、巨噬细胞、CD8 淋巴细胞)及其毒性产物直接介导了轴突的破坏。活化的小胶质细胞极可能通过释放 NO、氧自由基、谷氨酸盐等毒性产物损害少突胶质细胞和神经元。有趣的是, NMDA 受体表达于脱髓鞘的裸轴突膜,这也许是谷氨酸盐介导钙内流及细胞死亡的机制。

### 临床表现

本病起病可急性或隐匿性起病,症状可轻可重,以至轻症患者数月或数年未就诊。事实上,尸检意外地发现约有 0.1% 的无症状患者被证实有 MS 病理证据。同样,现代的 MRI 扫描可发现非相关病因的无症状 MS 证据。由于 CNS 病灶分布及严重程度不一,MS 临床症状多种多样(表 39-2)。检查常发现神经功能障碍的体征,也可发现一些无症状

表 39-2 多发硬化的起病症状

症状	病例数	症状	病例数
感觉缺失	37	莱尔米特现象	3
视神经炎	36	疼痛	3
肢体无力	35	痴呆	2
感觉异常	24	视力缺失	2
复视	15	面部瘫痪	1
共济失调	11	性无能	1
眩晕	6	肌纤维震颤	1
发作性症状	4	癫痫	1
膀胱功能障碍	4	跌倒	1

病灶,如患者可表现为单侧下肢症状但颅内可有双侧病灶。肢体无力、灵活程度、疲乏、步态失调等均可反映脱髓鞘的严重程度及速度。运动后无力是 MS 的特征,上运动神经元损伤常常伴随其他锥体束症状,如痉挛状态、反射亢进、巴宾斯基征,若 MS 病灶累及脊髓传入纤维(模拟下运动神经元病变),可见腱反射消失(参见第 12 章,图 12-2)。

### 1. 临床症状

(1)痉挛状态:常伴随自发或运动诱发的肌肉痉挛。超过 30% 的 MS 患者有中-重度痉挛状态,尤其是下肢,这种情况往往伴随痛性痉挛,影响患者活动、工作、生活。少数情况下,痉挛状态为患者离床活动提供躯体支持,对于此部分病例来说,治疗痉挛状态往往弊大于利。

(2)视神经炎:表现为视物模糊或下降、辨色能力减弱,这些症状较轻,也可发展为严重的视力缺失,一般极少伴随完全的光感缺失。视力症状常为单眼,有时双眼同时受累。眶周疼痛常先于或伴随视力缺失同时发生,可由眼球运动加重,瞳孔传入障碍(参见第 21 章)也常见。眼底检查可正常或见视盘肿胀(视盘炎)。视神经炎患者可见视盘苍白(视神经萎缩)。葡萄膜炎不常见,但可出现在肉瘤或淋巴瘤患者。

(3)核间性眼肌麻痹(INO)或展神经麻痹(动眼或滑车神经麻痹少见):可导致复视(遮住单眼,视物模糊可消失),前者所致的单眼眼球内收障碍在于损伤同侧内侧纵束(参见第 21 章),因此双侧核间性眼肌麻痹常提示 MS。明显的眼球震颤多见,其他常见的眼球症状包括:①水平凝视障碍;②一个半综合征;③旋转性眼球震颤。

(4)感觉症状:包括感觉异常(如麻刺、刺痛、蚁走、针刺感)和感觉减退(麻木、感觉下降、濒死感),难以言状的不快感也常见(包括肢体的肿胀、发冷或紧绷感)。躯干或双下肢平面感觉障碍提示脊髓病变,并常伴躯干束带感。超过 50% 的 MS 患者经历过疼痛,疼痛可出现于身体的任何部位,并呈游走性。

(5)共济失调:可表现为小脑意向性震颤(参见第 31 章),累及头部、躯干、发音,产生特征性小脑性构音障碍(吟诗样语言)。

(6)膀胱功能失调:超过 90% 的 MS 患者出现膀胱功能障碍,约 1/3 患者膀胱功能障碍在 1 周内出现或频繁尿失禁。正常的排便反射中,膀胱括约肌的松弛( $\alpha$ -肾上腺能神经支配)与膀胱逼尿肌的收缩

起共同调节作用。上节段受抑制所致的逼尿肌反射亢进引起尿频、尿急、夜尿及不可控制的膀胱排空感。膀胱逼尿肌和括约肌功能障碍导致两者协同失调,出现排尿障碍、断续、尿滞留、充盈性尿失禁及反复感染。

(7)便秘:超过 30% 的患者可出现便秘。紧急的便意及大便失禁少见(15%),但可因不重视而被社会弱化。

(8)认知功能障碍:包括记忆力减退、注意力受损、执行功能下降,在记忆、解决问题、处理信息、转化问题与认知任务之间存在困难。欣快感被认为是 MS 的特征,但实际上极少见,不足 20% 的患者出现过。MS 患者影响日常生活的认知功能障碍少见。

(9)抑郁:几乎 50% 的患者经历过抑郁,这种抑郁可为反应性的、原发的,部分患者是因为 MS 本身或疲乏所致。90% 的患者出现疲劳现象,此症状常是影响 MS 患者日常工作能力的重要原因,并可因发热、抑郁、超常的日常活动或睡眠失调(如夜尿)加重。

(10)性功能障碍:可表现为性欲减退、冷淡、男性阳痿、女性阴道干涩及痉挛。

(11)面肌瘫痪:脑桥病损引起的面肌瘫痪类似非特异性贝尔麻痹(参见第 34 章),与贝尔麻痹不同的是,此类患者不伴随同侧味觉缺失及乳突压痛。

(12)眩晕:脑干损伤所致的突发眩晕,与急性迷路炎相类似(参见第 11 章)。突聋也可出现,但不常见。

### 2. 伴随症状

(1)神经系统症状相关的热敏度改变:常由于体温调节中枢的上调,如热水澡后或运动后可出现单侧视物模糊,又称 Uhthoff's 现象。MS 症状短期加重常见,偶有发热性疾病明显加重病例(见于急性发作或脱髓鞘发作)。传导阻滞可致相关心脏症状(前面已讨论)。

(2)莱尔米特症状:屈颈或颈部动作可诱发闪电样感觉,从颈部放射至背部、下肢,称之为 Lhermitte 征,较少放射至手臂,通常为自限性但也可持续数年,此征也可出现于其他原因所致的颈髓损伤,如颈椎关节强硬。

(3)发作性症状:持续时间短(10 秒到 2 分钟)、频发(每日 5~40 次)、无意识变化、脑电图未见异常,常呈自限性过程(常持续数周或数月),可由换气过度或运动诱发,常见的发作性症状包括 Lhermitte

征,肢体、面部或躯干的强直(癫痫大发作),构音障碍及共济失调,发作性感觉紊乱及其他一些不典型症状。其机制可能是机体的兴奋信号自我调节紊乱,传递到脱髓鞘带并扩散至邻近白质束。如果脱髓鞘病灶累及三叉神经、面神经、舌咽神经,可出现三叉神经痛、面肌痉挛、舌咽部疼痛。多数病例三叉神经痛与 MS 无关,但在小于 50 岁的患者出现非典型的双侧三叉神经痛、客观感觉消失或非发作性疼痛现象,应警惕 MS 可能。

(4)面肌震颤:包括持续快速面部尤其是轮匝肌下部闪光样收缩或缓慢蔓延至面部的收缩,多为皮质延髓束或脑干部面神经损伤。

## 病程

临床上根据病程分为 4 个类型,如下。

1. 复发-缓解型(RRMS) 约占 85%,其特点是多次复发,常常持续数天或数周,可完全缓解(图 39-2A)。2 次复发期间病情稳定。肢体功能障碍明显患者治疗效果不理想。

2. 继发进展型(SPMS) 由复发缓解型发展而来(图 39-2B)。少数病例起病后直接发展至此型,病程可继续进展或缓解,无急性发作。SPMS 的致残率比 RRMS 高,RRMS 患者发展为 SPMS 的风险约 2%/年,意味着部分患者最终发展为 SPMS,可以说,SPMS 是 RRMS 的后期阶段。

3. 原发进展型(PPMS) 约占 15%,从发病开始缓慢进展加重(图 39-2C),无急性发作。与复发缓解型相比,此型患者发病年龄偏大(多大于 40 岁),起病后肢体功能障碍较迅速,尽管与 RRMS 表现不同,两者的发病机制并无异。

4. 进展复发型(PRMS) 与 PPMS、SPMS 重叠,约占 5%。与 PPMS 类似,起病后病情逐渐进展,与 SPMS 类似,可伴急性发作(图 39-2D)。

## 诊断

目前 MS 尚无明确的诊断测试。临床确诊标准要求病程中 2 个或以上症状和 2 个或以上反应解剖病理学的 CNS 非连续性白质束信号(表 39-3),每次症状需持续 24 小时以上,间隔至少 1 个月,2 个证据至少有一个神经体查证据,第二个证据可以为临床检查异常如 MRI 或诱发电位。在大多数诊断标准中,第二个临床事件可为独立的亚临床证据,通常为 MRI 发现的新的局灶性白质病灶。如果患者起病进展,发病期间无反复急性发作,伴神经功能障碍,病程

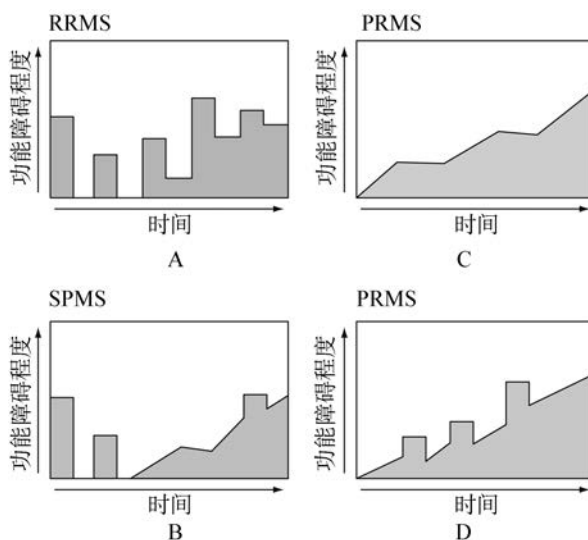


图 39-2 多发性硬化的临床分型

A. 复发缓解型; B. 继发进展型; C. 原发进展型; D. 进展/复发型

≥6 个月,需行 IgG 免疫球蛋白水平检查以明确诊断。

## 辅助检查

1. MRI MRI 对 MS 的诊断及治疗具有重要意义(图 39-3);MRI 可发现超过 95% MS 患者的异常病灶,在这些患者当中,90% 以上的患者无临床症状。血-脑屏障的破坏导致血管通透性增加,使得静脉注射钆可渗透到脑实质,实现增强信号的产生。钆渗透在 MS 早期可检测,因此对于 MS 的诊断具有重要意义。钆增强后在颅内持续约 1 个月,残存在 MS 斑块中,在高强度局部病灶 T<sub>2</sub> 加权及质子密度信号上仍隐约可见。MR 上可见脑室旁病灶常垂直于脑室,与病理上脑室周围小静脉脱髓鞘吻合。这种病灶垂直于脑室壁的特点,称为 Dawson 手指征。病灶多发散在分布于脑实质、脑干、脊髓。胼胝体、脑室周围白质、脑干、小脑或脊髓等部位超过 >6mm 的病灶对 MS 具有重要诊断意义。MRI 在 MS 患者诊断中的不同标准见表 39-3。

T<sub>2</sub> 相信号异常总量(“疾病负担”)及脑萎缩程度与临床障碍有显著相关性。约 1/3 的 T<sub>2</sub> 病灶如 T<sub>1</sub> 病灶一样表现为低信号病灶(黑洞)。尽管这一检测方法依赖于成像时间(如多数急性 Gd 增强 T<sub>2</sub> 病灶上表现为 T<sub>1</sub> 低信号),但黑洞仍可能是不可逆性脱髓鞘病变及轴索脱失的标志之一。



图 39-3 MS 患者 MRI 表现

A. 沿脑室长轴分布的多个白质  $T_2$  加权异常高信号, 是 MS 的典型表现; B. 胼胝体周围矢状位  $T_2$  加权 Flair 信号, 脑脊液高信号被抑制, 而脑水肿或脱髓鞘显示高信号(箭头所示); 胼胝体前部病灶在 MS 较常见而在脑血管病罕见。C. 脊髓  $T_2$  加权扫描见脊髓高强度信号, 提示存在病变。D. 静注钆后  $T_1$  加权信号, 提示血脑屏障破坏, 发现高强度信号病灶(箭头所示)

表 39-3 MS 的诊断标准

临床表现	MS 诊断所需证据
2 次或 2 次以上发作; 2 个或 2 个以上病变的客观临床证据; 1 个病变的客观临床证据和既往 1 次发作病史	无
病程中 2 次或以上发作; 存在 1 个病变的客观临床证据	由以下证据证明疾病在空间上的多发性: ①MR T <sub>2</sub> 上 4 个 CNS 典型 MS 病灶至少 1 个; 脑室周围、皮质下、幕下脑实质、脊髓; 或 ②等待进一步的临床发作以显示不同部位的病变
1 次发作; 2 个或以上病变的客观临床证据	由以下证据证明疾病在时间上的多发性: ①任意时间同时出现无症状的普通钆增强病变和非增强病变; ②除外时间限制, 与脑干病变做基线参考, 出现 T <sub>2</sub> 病变和钆增强病变; ③等待进一步的临床发作
1 次发作; 1 次病变的临床证据	由以下证据证明疾病的多发性: ①空间上: MR T <sub>2</sub> 上 4 个 CNS 典型 MS 病灶至少 2 个; 脑室周围、皮质下、幕下脑实质、脊髓; 或等待进一步的临床发作以显示不同部位的病变; ②时间上: 任意时间同时出现无症状的普通钆增强病变和非增强病变; 或除外时间限制, 与脑干病变做基线参考, 出现 T <sub>2</sub> 病变和钆增强病变; 或等待进一步的临床发作
原发进展型多发性硬化	病变进展达 1 年(通过前瞻性或回顾性调查发现)及满足下列 3 项中的 2 项: ①MR T <sub>2</sub> 上至少 1 个具有 MS 特征的脑室周围、皮质下、幕下脑实质病变; ②至少 2 个脊髓病变; ③阳性脑脊液结果(IgG 寡克隆带具有等同意义)

较新的 MRI 检测方法, 如磁化传递率成像 (MTR) 及质子磁共振波谱成像 (MRSI) 最终可能作为检测临床障碍的替代指标。MRSI 可定量多种分子, 如 N-乙酰天门冬氨酸, 该分子是轴突完整性的标志; 同时 MTR 可区分脱髓鞘性病变和水肿性病变。

2. 诱发电位 诱发电位可检测中枢神经系统传入(视觉、听觉和躯体感觉)或传出(运动)通路。诱发电位通过不断刺激所检测周围神经或脑组织, 并计算其平均值来检测电位变化。这些检测方法可提示所检测临床受累部位的大部分信息。如某患者出现复发缓解性脊髓症状, 合并腿部感觉缺失, 则胫后神经异常感觉, 诱发电位无法提示较多临床信息。相反, 此时异常视觉诱发电位可做出临床可能多发性硬化的诊断(表 39-3)。80%~90% 的多发性硬化患者会出现一个或多个诱发电位异常。尽管诱发电位潜伏期的显著延长提示脱髓鞘性病变, 但诱发电位异常并不是多发性硬化特征性表现。

3. 脑脊液 多发性硬化患者脑脊液异常包括单核细胞增多及鞘内合成型 IgG 抗体水平升高。脑脊液总蛋白多正常或轻度升高。多种计算公式亦发现不同于鞘内合成型的 IgG 抗体, 其可能由血清被

动性穿透进入中枢神经系统产生。其中一种公式, 脑脊液 IgG 指数, 由血清中 IgG 抗体与白蛋白的比值除以 IgG 抗体与脑脊液中的白蛋白的比值得出。IgG 抗体合成率使用血清及脑脊液 IgG 和白蛋白来测量中枢神经系统 IgG 的合成率。脑脊液寡聚带 (OCB) 使用琼脂糖凝胶电泳检测鞘内 IgG 的合成。75%~90% 的多发性硬化患者表现为两个或以上的寡聚带。在多发性硬化发病初期寡聚带可能并未出现, 但随着病程进展寡聚带将逐渐增多。在检测过程中, 匹配化血清样本非常重要, 可用于排除脑脊液中外周(非中枢)性来源的寡聚带。

约 25% 的患者, 多数为年轻 RRMS 患者出现轻度脑脊液淋巴细胞增多 (>5 个细胞/ $\mu$ l)。脑脊液淋巴细胞 >75 个细胞/ $\mu$ l、多核细胞存在或蛋白浓度 >1g/L (>100mg/dl) 提示可能排除多发性硬化。

### 鉴别诊断

目前多发性硬化尚无唯一临床指征或检测方法。年轻患者有复发缓解性症状, 累及中枢神经系统脑白质的不同区域常提示多发性硬化。诊断时常需同时考虑一下疾病, 见表 39-4。



表 39-4 易与 MS 相混淆的疾病

类多发性硬化性疾病
急性播散性脑脊髓炎
抗磷脂抗体综合征
白塞病
常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病
先天性脑白质营养不良(如肾上腺脑白质营养不良、易染性脑白质病变)
艾滋病
缺血性视神经病变(动脉炎性和非动脉炎性)
莱姆病
线粒体脑疾病伴乳酸血症和卒中样发作
脑肿瘤(如淋巴瘤、胶质瘤、脑膜瘤)
肉样瘤
斯耶格伦综合征
脑卒中及缺血性脑血管病
梅毒
系统性红斑狼疮及相关胶原性血管病变
热带痉挛性截瘫(HTLV I/II 型感染)
血管畸形(脊髓动、静脉瘘最常见)
血管炎(主要为中枢神经性或其他)
维生素 B <sub>12</sub> 缺乏症

## 预后

大多数临床明确的 MS 患者最终都会经历进行性神经性残疾。在既往的研究中,只有 20% 的患者在发病后 15 年没有功能受限,有 1/3~1/2 的患者进展至 SPMS,需要协助下床活动;此外,发病后 25 年,约 80% 的 MS 患者达到这种级别的残疾。未治疗的 MS 长期预后似乎在近年来有所改善,原因尚不明确。另外,改善 MS 病情的治疗的发展同样有助于改善长期预后。尽管个体的预后很难预测,但一些特定的临床特征可提示相对良好的预后。这些特征包括发病时出现 ON 或感觉症状,在患病第 1 年跌倒少于 2 次及 5 年后损害极小。相反,伴有躯干共济失调、动作性震颤、锥体症状或进展性病程的患者更有可能出现残疾。具有相对良好的长期病程的患者在疾病早期可能出现更少的 MRI 病变,反之亦然。很重要的是,某些 MS 患者是 MS 的良性变异型,不会出现神经性残疾。良性 MS 的可能性小于 20%。良性 MS 患者发病后 15 年神经系统查体完全正常者可能维持他们的良性病程。

在首次出现脱髓鞘事件的患者(如临床孤立综合征)中,脑部 MRI 可提供预后信息,有 3 个或 3 个以上典型 T<sub>2</sub> 加权病灶者,20 年内发展为 MS 的风

险约 80%。相反,脑部 MRI 正常者发展为 MS 的可能性小于 20%。类似的,基线时 2 个或 2 个以上 Gd 增强病灶者对未来发展为 MS 具有高度预测价值,就像在初次发作后 3 个月以上再次出现新发 T<sub>2</sub> 加权病灶或新发 Gd 增强病灶的意义一样。

死亡作为 MS 的直接结局并不常见,尽管 25 年生存率只有预期的 85%。死亡可发生在急性 MS 发作期间,尽管这十分少见。最常见的是死于 MS 的并发症(如衰弱患者的肺炎)。死亡也可能是由于自杀。

## 妊娠的影响

妊娠 MS 患者在妊娠期间(尤其是最后 3 个月)经历的发作要少于预期,但在产后头 3 个月发作要多于预期。当把妊娠年当作一个整体看待的话(如妊娠 9 个月加产后 3 个月),总体疾病病程并未受影响。妊娠的决定应当基于:①母亲的身体状态;②母亲照料孩子的能力;③可用的社会支持。改善病情的治疗在妊娠期间通常会中断,尽管干扰素和醋酸格拉替雷(下文讨论)的实际风险似乎比较低。

## 治疗 多发性硬化

对 MS 的治疗可分为下列几个部分:①急性期的治疗;②使用疾病调节药物减少 MS 的疾病活动;③对症治疗。虽然有迫切的需求,但至今尚无有效促进髓鞘回复或神经修复的治疗手段。

扩展的功能障碍状况量表(EDSS)是 MS 神经损伤的评估方法(表 39-5)。大多数 EDSS<3.5 的病人患有 RRMS,正常步行,并且通常不会残疾;相反,EDSS>5.5 的患者患有进展性 MS(SPMS 或 PPMS),步态受损,并通常会职业性残疾。

**急性期或脱髓鞘初期** 当病人急性加重时,需要考虑这种病变反映的是新的疾病活动或是由周围的环境温度增加,发热或感染造成的“假性加重”。若该临床变化考虑为假性加重,则不适宜使用糖皮质激素治疗。糖皮质激素用于治疗首次发病或急性加重。它们通过减少发作的持续时间和严重程度来提供短期的临床疗效。该治疗是否对疾病病程有长期获益尚不明确。因此,轻微的发作经常不予治疗。物理和职业疗法有助于提高患者机动性和动作灵巧度。

糖皮质激素治疗常用静脉滴注甲泼尼龙每日 500~1000mg,共 3~5 天,之后可维持剂量或开始口服泼尼松 60~80mg,接着在 2 周内逐渐减量。尽

胃肠道反应普遍存在,但口服甲泼尼龙或地塞米松(相同的剂量)可以代替该静脉滴注的治疗方案。几乎可以完全实现对门诊患者的治疗。

短期糖皮质激素疗法的不良反应包括体液潴留、钾丢失、体重增加、胃部不适、粉刺和情绪不稳定。建议同时行低盐、富钾饮食,避免排钾利尿药的使用。碳酸锂(300mg,口服,每日2次)可能有助于改善与糖皮质激素治疗相关的情绪不稳和失眠症状。有消化性溃疡病史的患者可应用西咪替丁(400mg,每日2次)或雷尼替丁(150mg,每日2次)。质子泵抑制剂如泮托拉唑(40mg,口服,每日2次)可减少胃炎的可能,特别是当患者应用大剂量糖皮质激素时。血浆置换(5~7次;每次40~60ml/kg,隔天进行,共14天)可使暴发性脱髓鞘(由于MS或其他暴发性疾病的原因)而糖皮质激素无效的患者获益。不过该治疗费用较高,且确切的疗效证据不足。

**复发型 MS(恶化的 RRMS、SPMS)的疾病调节治疗** 有七种相关药物得到美国食品和药物管理局(FDA)认证:①IFN- $\beta$ -1a(Avonex);②IFN- $\beta$ -1a(Rebif);③IFN- $\beta$ -1b(Betaseron);④醋酸格拉替雷(Copaxone);⑤那他珠单抗(Tysabri);⑥芬戈莫德(Gilenya);⑦米托蒽醌(Novantrone)。第八种药物克拉屈滨(Leustatin),近期正在进行FDA的认证。因为SPMS难以与RRMS区分,且现有临床研究发现该治疗也对这些病人有效,所以以上每种药物可用于反复发作的SPMS患者。三期临床试验中,相对于安慰剂组,接受IFN- $\beta$ -1b、IFN- $\beta$ -1a、醋酸格拉替雷、那他珠单抗或芬戈莫德的治疗组病人临床恶化情况较少,MRI影像中的新损伤灶也较少(表39-6)。尽管免疫抑制剂米托蒽醌(Novantrone)由于潜在的毒性作用,一般只用于其他治疗无效伴进行性功能不全的病人,但它已在美国得到认证。在阅读表39-6的数据时,应当注意不同药物的相对药效不可以通过这种交叉试验比较而获得。它只可以由无偏性的头对头临床试验得出。

1. 干扰素- $\beta$  IFN- $\beta$ 是一类根据它的抗病毒特性而分类的干扰素。它对MS的作用可能来源于它的免疫调节性质,包括:①下调抗原呈递细胞的MHC分子表达;②抑制促炎因子和增加调节性细胞因子的水平;③抑制T细胞增殖;④限制CNS中炎症细胞的输送。IFN- $\beta$ 能减少疾病发作频率,降低病情严重程度的评估指标得分如EDSS进展和MRI显示的病灶情况。IFN- $\beta$ 应当用于多次复发的

RRMS或SPMS患者,它对无复发SPMS患者的疗效暂无法确定。头对头临床试验建议较高剂量的IFN- $\beta$ 只稍微提高其药效,但同时会诱发可降低临床疗效的中和抗体(在后面内容进行讨论)。IFN- $\beta$ -1a(Avonex)用法为每周1次行肌肉注射30 $\mu$ g,IFN- $\beta$ -1a(Rebif)为每周3次行皮下注射44 $\mu$ g,IFN- $\beta$ -1b(Betaseron)为隔日1次行皮下注射250 $\mu$ g。

IFN- $\beta$ 治疗的常见不良反应包括流感症状(如发热、寒战和肌肉酸痛)和常规实验室检查结果轻微异常(如肝功能测试结果值升高或淋巴细胞减少)。可罕见较严重的肝毒性。皮下注射IFN- $\beta$ 也可导致注射部位的过敏反应(如疼痛、发红、硬结或少见的皮肤坏死)。使用自我注射器或合用非甾体类抗炎药可减少相关不良反应。另外可见抑郁、肌强直和认知功能改变的报道,不过这些症状也可能源于原发病。随着时间推移,每个患者的IFN- $\beta$ 治疗不良反应会逐渐减轻。

接受IFN- $\beta$ -1a(Avonex)治疗的2%~10%、接受IFN- $\beta$ -1a(Rebif)治疗的15%~25%与接受IFN- $\beta$ -1b(Betaseron)治疗的30%~40%患者会出现对IFN- $\beta$ 的中和抗体,该抗体随时间可逐渐消失。两个大型随机试验(一个的患者数超过2000)由几个MRI试验成果明确肯定了中和抗体会降低IFN- $\beta$ 的疗效。不过这些拥有足够统计功效的试验没有相应地证明中和抗体对残疾临床结果和复发率的影响。试验结果的这种临床-影像不关联的原因尚未解决。幸运的是,只有少数情况需要测量中和抗体的存在。因此,若一个患者对治疗敏感,中和抗体的存在与否并不重要。反之,若治疗不太有效,应选择替代疗法,即使没有检测到中和抗体。

2. 醋酸格拉替雷 醋酸格拉替雷是一种含4个氨基酸(L-谷氨酸、L-赖氨酸、L-丙氨酸、L-酪氨酸)的合成随机多肽。它的作用机制可能为:①诱导抗原特异的抑制性T细胞;②与MHC分子结合从而置换已结合的MBP;③改变促炎及调节性细胞因子的平衡。醋酸格拉替雷能降低RRMS的发作频率(无论是通过临床表现还是MRI评估发现)。同时它也可能使疾病的严重程度下降,不过该作用的证据没有前者强烈。因此醋酸格拉替雷应用于RRMS的患者。它对进展性疾病的作用尚未完全清楚。头对头临床试验结果建议醋酸格拉替雷与高剂量IFN- $\beta$ 有同等疗效。它的用法为每天皮下注射20mg。可能发生注射部位反应。这些反应开始时被认为较IFN- $\beta$ -1b轻,不过最近的两个关于高剂量

表 39-5 MS 的系统评分

Kurtzke 扩展残疾状态量表(EDSS)	
0.0=神经系统检查正常(所有的功能系统评分[FS]都为0)	5.0=行走不受限,不休息独立行走 200m
1.0=没有残疾,只有功能系统的轻度异常体征(如 1 分)	5.5=行走不受限,不休息独立行走 100m
1.5=没有残疾,有超过 1 个功能系统的轻度异常体征(超过 1 分)	6.0=一侧辅助下行走 100m,中间休息或不休息
2.0=累及 1 个功能系统的轻度残疾(1 个 FS2 分,其他 0 或 1)	6.5=双侧辅助下可以行走 20m,中途不休息
2.5=累及 2 个功能系统的轻度残疾(2 个 FS2 分,其他 0 或 1)	7.0=辅助下行走不超过 5m,活动限于轮椅上,可独立推动轮椅
3.0=累及 1 个功能系统的中度残疾(1 个 FS3 分,其他 0 或 1)或累及 3~4 个功能系统的轻度残疾(3~4 个 FS2 分,其他 0 或 1);行走不受限	7.5=几乎不能行走,生活限于轮椅上,辅助下才能挪动
3.5=行走不受限,1 个功能系统的中度残疾(1 个 3 分),合并有 1~2 个系统的评分为 2;或 2 个功能系统的评分为 3;或 5 个功能系统的评分为 2(其他是 0 或 1)	8.0=活动限于床、椅、轮椅,每天大部分时间可离开床;生活可以基本自理,上肢功能正常
4.0=行走不受限,不休息独立行走 500m	8.5=每天大多数时间卧床;生活部分自理,上肢保留部分功能
4.5=行走不受限,不休息独立行走 300m	9.0=卧床不起,可以交流,吃饭
	9.5=完全卧床不起,不能正常交流,吃饭
	10.0=死于多发性硬化
功能状态(FS)评分	
<b>A 锥体束功能</b>	5=1~2 个肢体的感觉完全丧失或头颅下的大部分躯体触觉、痛觉中度减退或不伴本体感觉减退
0=正常	6=头颅以下感觉完全丧失
1=轻度异常,无残疾	<b>E 胃肠道和膀胱功能</b>
2=轻度残疾	0=正常
3=轻度到中度截瘫或偏瘫,或重度单肢轻瘫	1=轻度排尿困难,尿急或尿潴留
4=明显截瘫或偏瘫,中度四肢瘫或单肢轻瘫	2=中度排尿(便)困难,尿(便)急或尿(便)潴留或罕见的尿失禁
5=截瘫,偏瘫或明显四肢瘫	3=频繁尿失禁
6=四肢瘫痪	4=几乎需完全依靠导管导尿
<b>B 小脑功能</b>	5=膀胱功能丧失
0=正常	6=肠道和膀胱功能丧失
1=轻度异常,无残疾	<b>F 视觉功能</b>
2=轻度共济失调	0=正常
3=中度躯体或肢体共济失调	1=测试视敏度(已纠正)有暗点,高于 20/30
4=严重四肢共济失调	2=视力较差眼伴暗点,最佳视敏度(已纠正)为 20/30 到 20/59
5=由于共济失调无法执行协调运动	3=视力较差眼伴大块暗点或中度视野缺失,最佳视敏度(已纠正)为 20/60 到 20/99
<b>C 脑干功能</b>	4=视力较差眼伴重度视野缺失,最佳视敏度(已纠正)为 20/100~20/200;除评分 3 内容外视力较好眼视敏度少于等于 20/60
0=正常	5=视力较差眼最佳视敏度(已纠正)少于 20/200;除评分 4 内容外视力较好眼视敏度少于等于 20/60
1=轻度异常	6=除评分 5 内容外视力较好眼视敏度少于等于 20/60
2=中度眼震或其他轻度功能不全	<b>G 大脑(或精神)功能</b>
3=重度眼震,明显的眼外肌无力或其他脑神经中度功能不全	0=正常
4=明显构音困难或其他明显的功能不全	1=只有情绪改变(不影响 EDSS 评分)
5=无法吞咽或说话	2=心理状态轻度异常
<b>D 感觉功能</b>	3=心理状态中度异常
0=正常	4=心理状态重度异常
1=1~2 个肢体的振动觉减退或手指书写能力下降	5=慢性脑病综合征——严重或无能的
2=1~2 个肢体的触觉、痛觉或位置觉中度减退或不伴振动觉完全消失,或 3~4 个肢体振动觉减退	
3=1~2 个肢体的触觉、痛觉或位置觉中度减退或不伴振动觉完全消失,或 3~4 个肢体触觉、痛觉轻度减退或不伴所有本体感觉中度减退	
4=1~2 个肢体的触觉、痛觉或本体感觉明显减退,或超过 2 个肢体触觉、痛觉中度减退或不伴本体感觉严重减退	

表 39-6 多发性硬化病人经 FDA 认证药物治疗 2 年后的结局<sup>a</sup>

剂量、用药途径和用药时间	临床结局 <sup>b</sup>			MRI 结果 <sup>c</sup>
	平均发病率	病情严重程度变化	新 T <sub>2</sub> 病变 <sup>d</sup>	疾病总负担
IFN-β-1b: 250 μg, 皮下注射, 每隔 1 日	-34% <sup>e</sup>	-29% (ns)	-83% <sup>f</sup>	-17% <sup>e</sup>
IFN-β-1a: 30 μg, 肌内注射, 每周 1 次	-18% <sup>g</sup>	-37% <sup>g</sup>	-36% <sup>f</sup>	-4% (无统计学差异)
IFN-β-1a: 44 μg, 皮下注射, 每周 3 次	-32% <sup>e</sup>	-30% <sup>g</sup>	-78% <sup>e</sup>	-15% <sup>e</sup>
醋酸拉替雷(GA): 20mg, 皮下注射, 每日 1 次	-29% <sup>f</sup>	-12% (ns)	-38% <sup>f</sup>	-8% <sup>f</sup>
米托蒽醌(MTX): 12mg/m <sup>2</sup> , 静脉注射, 每 3 个月 1 次	-66% <sup>e</sup>	-75% <sup>g</sup>	-79% <sup>g</sup>	未报道
那他珠单抗(NTZ): 300mg, 静脉注射, 每日 1 次	-68% <sup>e</sup>	-42% <sup>e</sup>	-83% <sup>e</sup>	-18% <sup>e</sup>
芬戈莫德(FGM): 0.5mg 口服, 每日 1 次	-55% <sup>e</sup>	-27% <sup>f</sup>	-74% <sup>e</sup>	-23% <sup>e</sup>
克拉曲滨(CLD) <sup>h</sup> : 3.5mg/kg, 口服, 每年 1 次	-58% <sup>e</sup>	-33% <sup>g</sup>	-73% <sup>e</sup>	未报道

<sup>a</sup>. 通过治疗组和安慰剂组结果的比较计算前者比后者下降(或上升)多少百分比。而 MRI 疾病负担则为治疗组相对安慰剂组的中位百分比变化值;<sup>b</sup>. 严重度=1 分 EDSS 进展性, 维持 3 个月(IFN-β-1a 30 μg qw 试验中, 结果可维持 6 个月; IFN-β-1b 试验结果可维持超过 3 年);<sup>c</sup>. 不同研究的 MRI 测量结果差异导致较难进行比较(新 T<sub>2</sub> 数目代表每个试验最佳案例方案);<sup>d</sup>. T<sub>2</sub> 加权 MRI 可显示新病变;<sup>e</sup>.  $P=0.001$ ; <sup>f</sup>.  $P=0.01$ ; <sup>g</sup>.  $P=0.05$ ; <sup>h</sup>. 发表时药物尚未通过 FDA 批准

IFN-β 和醋酸格拉替雷的头对头比较试验结果并不支持。另外约 15% 的患者有过一次到多次的注射后面色潮红、胸闷感、呼吸困难、心悸和焦虑。这些系统症状没有诱因, 持续时间短暂(<1 小时), 不会复发。有些患者会出现脂肪萎缩, 偶尔造成毁容和需要中止治疗。

3. 那他珠单抗 那他珠单抗(Tysabri)是一种人源性的直接对抗 α4β1 整合蛋白(表达在淋巴细胞表面的细胞黏附分子)中 α4 亚单位的单克隆抗体。它能阻止淋巴细胞与表皮细胞的结合, 从而阻止淋巴细胞穿过 BBB 和进入 CNS。那他珠单抗可显著降低发作频率和改善 MS 严重程度评估的所有指标。此外, 它的耐受性良好, 只需每月静脉输注, 对患者来说十分方便。不过因为经那他珠单抗治疗 2 年以上的患者中, 约有 0.2% 会出现进行性多灶性白质脑病(PML), 所以那他珠单抗如今只用于对其他治疗不敏感或急性进展的患者。它对进展性疾病的治疗作用尚不清楚。关于低剂量(每周)IFN-β 和那他珠单抗的头对头试验数据表明对于 RRMS 的患者, 那他珠单抗有绝对优势。不过试验设计存在 IFN-β 相关误差(如入组患者已被认为对 IFN-β 治疗无效)。那他珠单抗用法为每月静脉滴注 300 μg。

患者通常能耐受该治疗。少部分患者(<10%)会出现过敏反应, 约 6% 的患者会出现针对性的中和抗体。

长期治疗的主要不良反应为 PML 的潜在风险。由于该风险在第一年那他珠单抗治疗中非常低, 我们近期建议大部分患者可行 12~18 个月的治疗; 之后采用另一种疾病调节治疗方法。最近针对 PML (JC) 病毒抗体的血液化验有助于我们识别有可能得该并发症的患者。初步研究结果发现约半数成人抗体反应阳性, 提示在过去某个时间他们有无症状的病毒感染, 另外所有那他珠单抗相关的 PML 患者都为抗体阳性个体。

4. 芬戈莫德 芬戈莫德(Gilenya)是 1-磷酸鞘氨醇(S1P)的抑制药, 能够阻止淋巴细胞离开次级淋巴组织(如淋巴结和脾)。它的作用机制可能为限制淋巴细胞在外周组织从而阻止它们到达大脑。不过, 因为 S1P 受体在 CNS 组织中广泛分布且芬戈莫德能够穿过 BBB, 所以它对中枢神经也有作用。芬戈莫德可以降低发作频率, 显著改善 MS 严重程度评估的所有指标。患者易耐受, 口服疗程也有助于患者的依从性。另外临床试验数据反映它的安全性良好, 被 FDA 认证为一线用药。不过像所有新疗法

一样,它的长期安全性尚待研究。一个大型头对头临床三期随机研究证明芬戈莫德对于低剂量(每周)IFN- $\beta$ 有绝对优越性。芬戈莫德的用法为每天口服0.5mg。患者通常能耐受该治疗。与对照组相比,治疗组较常见轻微的常规实验室检查数据异常(如肝功能结果升高或淋巴细胞减少)。不良反应若罕见地严重,需中止治疗。不良反应还可见I度传导阻滞和心动过缓,后者需要在口服首剂药物后延长观察6小时。

5. 特立氟胺 特立氟胺(Aubagio)是一种口服的二氢乳清酸脱氢酶(涉及嘧啶合成)抑制药。相关临床试验的特立氟胺使用剂量为每日1次,每次7mg或14mg,结果显示复发率(与安慰剂组相比约30%)有所下降,在高剂量时有助于降低残疾率。可能的不良反应包括肝毒性、恶心和毛发稀疏。特立氟胺在服用后可在血中残留数月,因此可能有致畸性。

6. 盐酸米托蒽醌 米托蒽醌(Novantrone)属蒽二酮,通过下列机制抗肿瘤①插入DNA产生双链断裂和链间交联;②干扰RNA合成;③抑制拓扑异构酶II(DNA修复)。根据欧洲一个相对小型的临床3期试验和早期一个更小型的临床2期试验结果,FDA批准米托蒽醌的上市。按照FDA的建议,米托蒽醌对MS患者的治疗可有广泛的应用。因此可用于SPMS、PRMS或恶化的RRMS(患者的神经系统异常在MS发作间期依然显著)患者。虽然应用指征广泛,它的疗效证据要比其他已认证的药物弱。

7. 米托蒽醌 有心脏毒性(如心肌病、减少左心室射血分数、不可逆的充血性心力衰竭)。由此不建议累积剂量超过140mg/m<sup>2</sup>。最近认同的使用剂量为每3个月12mg/m<sup>2</sup>,最长治疗时间只可达2~3年。另外>40%妇女会出现闭经,部分可能为永久性。米托蒽醌还有急性白血病的风险,在数位米托蒽醌治疗的MS患者中可见该并发症。

考虑到上述风险,米托蒽醌不应作为RRMS或复发性SPMS患者的一线药物。需应用在其他治疗无效,病程呈进展性的特定MS患者上。

8. 克拉屈滨 克拉屈滨(Leustatin)是一种类似嘌呤的免疫抑制药,可以抑制DNA合成和修复。克拉屈滨能降低发作频率和显著改善MS严重程度评估的几个指标。它的耐受性良好,只需每年口服2周的疗程使患者非常方便。不过它的主要问题在于长期治疗的安全性,在部分接受长期免疫抑制治疗的患者中,问题更为明显。此外重要的随机对照试

验反映克拉屈滨治疗的患者中可见10个肿瘤和20个带状疱疹感染病例。

**初期治疗和替代治疗** 近期大部分复发型MS的病人都以IFN- $\beta$ 或醋酸格拉替雷作为一线治疗药物。尽管被认证为一类药物,芬戈莫德在这类患者中的作用尚未确定。无论首选哪种药物,若患者仍有频繁的发作或进行性功能不全,需及时改变疗法(图39-4)。联合疗法作用尚不清楚。

虽然近期有研究建议这些药物能够改善MS的长期预后,特别是在疾病的RRMS早期服用,但是它们的长期疗效仍有待探究。对于早期MS的好处包括降低复发率,根据MRI评估结果可减少CNS炎症反应,延长到达如SPMS或需要协助行走的最终残疾的时间。不幸的是,已有的进展性症状并不对这些疾病调节治疗敏感。因为进展性症状可能来源于早期局灶性脱髓鞘发作的迟发作用,如今很多学者相信超早期使用疾病调节治疗对大部分MS病人有效。在下列情况延迟治疗:①神经检查正常;②只有单次发作或低发作频率;③脑MRI评估疾病负担低。未行治疗的患者需定期行脑MRI检查,若影像反映进展的亚临床疾病证据,则重新评估是否需要治疗。

#### 进展型MS的疾病调节治疗

1. SPMS 高剂量IFN- $\beta$ 对仍有急性复发的SPMS患者可能有效,但对于没有急性发作的SPMS患者则可能无效。如今尚无醋酸格拉替雷和那他珠单抗对于这类患者的疗效研究。尽管米托蒽醌已被批准用于进展型MS患者,但关键临床试验的对象并非此类患者。因此对于此类患者的米托蒽醌治疗没有基于证据的推荐建议。

2. PPMS 没有确切能够调节PPMS病程的疗法。一个关于PPMS患者的醋酸格拉替雷治疗的临床3期试验由于疗效不足已被中止。对于PPMS的利妥昔单抗的临床2期或3期试验也宣告失败,不过计划前期的二次治疗分析结果反映治疗能够缓解入组时有钆增强病变的患者的残疾进展速度。人源性抗CD-20药物ocrelizumab的随访试验也将要进行。另外关于米托蒽醌的临床试验正在进行中。

**对于RRMS和SPMS病人的未经临床试验认可的治疗选择** 咪唑硫嘌呤(每天2~3mg/kg)开始用于SPMS。已发表试验的meta分析建议,尽管无法证明咪唑硫嘌呤对残疾进展的疗效,但能够最低限度地降低复发率。

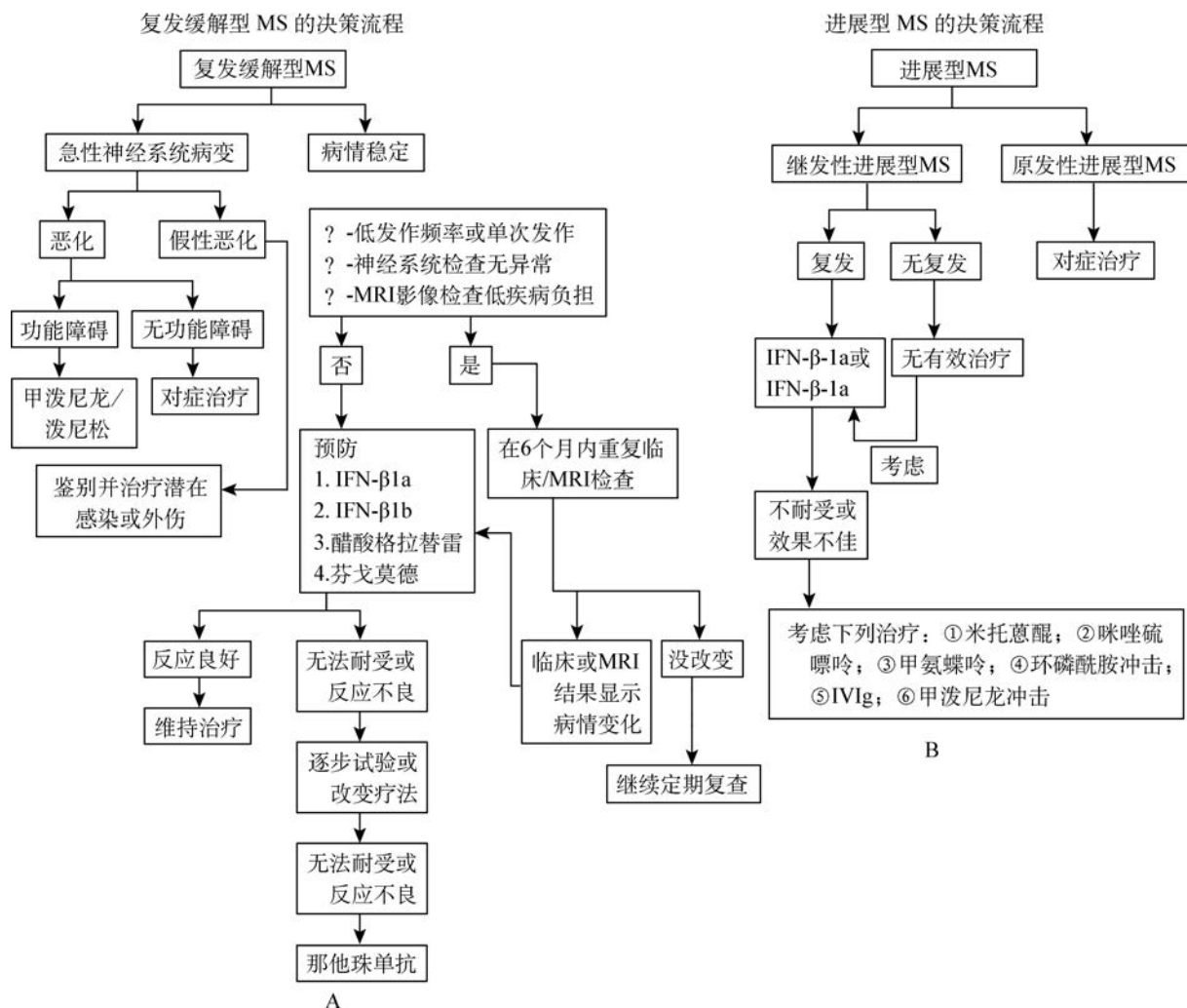


图 39-4 对 MS 患者的治疗决策

A. 复发缓解型 MS 的治疗决策表; B. 进展型 MS 的治疗决策

1. 甲氨蝶呤(每周 7.5~20mg) 在一个研究结果中表明能够减缓 SPMS 患者上肢功能不全的进展速度。因为它有可能造成不可逆的肝损伤,一些学者建议在治疗 2 年后做一次肝活检。

2. 环磷酰胺(每 2 个月, 700mg/m<sup>2</sup>) 可能对伴下列情况的难治性患者有效:①其他方面健康;②能够行走;③<40 岁。因为它能够应用超过 3 年以上,所以在上述情况下优于米托蒽醌。

3. 每月静脉免疫球蛋白(IVIg)(可达 1g/kg): 冲击达 2 年可降低每年病情恶化的速率。不过由于费用昂贵,最佳剂量和长期应用对残疾预后的疗效并不确定,它的应用并不广泛。

在一个研究中发现每月大剂量静脉甲泼尼龙冲击可减缓残疾进展速度(如前讨论)。

**其他治疗方法** 很多声称对于 MS 的疗法并没有经过科学认证。这些疗法包括饮食疗法(如 Swank diet 和其他),大剂量维生素、乳清酸钙、蜂刺、奶牛初乳、高压氧、Procarin(组胺与咖啡因的混合物)、螯合物、针灸、指压疗法、不同的中草药配方、移除汞合金牙齿填充物及其他各种不同的方法。患者应当避免使用费用高昂或有潜在危险的未经证实的疗法。这些疗法很多缺乏生物合理性。如从来没有由于汞毒性导致典型 MS 的可靠病例。

尽管 EBV、HHV-6 或衣原体可能与 MS 的发病机制有关,但这些相关的报道的结论尚未能完全确定,另外目前认为无须使用抗病毒药物或抗生素。

最新的研究怀疑慢性脑脊髓静脉功能不全(CCS-VI)是多发性硬化的一个病因,建议行血管外科手术治

疗。不过独立研究者未能证实,甚至无法得出相似的结论,而原作者认为相应诊断性操作的敏感性与特异性为 100%,由此产生的矛盾引发对 MS 患者 CCSVI 存在与否的合理怀疑。在更多有利科学证据出现前,应当避免有潜在风险的外科手术。

**对症治疗** 应鼓励所有患者开始健康的生活方式,包括维持乐观的态度、健康的饮食,经常做些可以耐受的锻炼(由于冷水的降温作用,游泳是个不错的选择)。通过口服维生素 D 改正维生素 D 缺乏,服用能够调节免疫系统的长链(omega-3)非饱和脂肪酸(富含油脂的鱼如鲑鱼)作为膳食补充也对患者有所帮助。共济失调/震颤问题经常难以解决。氯硝西泮每日 1.5~20mg、扑米酮每日 50~250mg、普萘洛尔每日 40~200mg 或恩丹西酮每日 8~16mg 可部分缓解症状。手腕负重偶尔可减少手臂或手的震颤。丘脑切开术或深部脑刺激对此有部分疗效。

通过理疗、经常锻炼和拉伸运动可能改善肌强直和肌痉挛。重要的是避免诱发因素(如感染、粪便嵌塞、压疮)。有效的药物包括巴氯芬(Lioresal)(每日 20~120mg)、地西泮(每日 2~40mg)、替扎尼定(每日 8~32mg)、丹曲林(每日 25~400mg)和盐酸环苯扎林(每日 10~60mg)。对于严重的肌强直患者,巴氯芬泵(将药物直接注入 CSF)能有效缓解症状。

无力有时可通过使用钾离子通道拮抗药如改善 4-氨基吡啶(每日 10~40mg)和 3,4-二氨基吡啶(每日 40~80mg)得以改善,特别是当患者下肢疲劳以致影响正常行走时。FDA 已认证 4-氨基吡啶(每日 20mg),患者可购买达伐吡啶(Ampyra)或较便宜的合成药。这些药物的主要不良反应在于高剂量时可诱发癫痫。

疼痛的药物治疗包括抗痉挛药(卡马西平每日 100~1000mg,苯妥英每日 300~600mg,加巴喷丁每日 300~3600mg,或普瑞巴林每日 50~300mg),抗抑郁药(阿米替林每日 25~150mg,去甲替林每日 25~150mg,地昔帕明每日 100~300mg,或文拉法辛每日 75~225mg)或抗心律失常药(美西律每日 300~900mg)。若这些药物皆无效,应对患者实施疼痛处理的综合程序。

最好参考尿路动力学测试结果来治疗膀胱功能障碍。晚上的体液滞留或经常性自主排空可有助于逼尿肌反射亢进。若上述方法无效,溴丙胺太林(每日 10~15mg),奥昔布宁(每日 5~15mg),硫酸苄茛碱(每日 0.5~0.75mg),酒石酸托特罗定(每日 2~

4mg)或索利那新(每日 5~10mg)可有助于缓解症状。共用伪麻黄碱(30~60mg)有时能增加疗效。

逼尿肌括约肌协同失调可能对酚苄明(每日 10~20mg)或盐酸特拉唑嗪(每日 1~20mg)敏感。氯贝胆碱(每日 30~150mg)可能对膀胱壁收缩反射减弱有效。不过两种情况都常需导尿。

泌尿道感染需及时进行治疗。若排尿后仍有大量残余尿量的患者易受感染。尿液酸化(蔓越莓汁或维生素 C)能够抑制部分细菌而预防感染的发生。预防性地服用抗生素有时是必要的,但可能导致耐药菌的增生。间歇性导尿可能有助于预防复发性感染。

便秘的治疗包括高纤维饮食和补液。天然的或其他泻药也有所帮助。大便失禁也许反映进食的纤维素过少。

抑郁症状也应当进行治疗。常用药物包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(每日氟西汀 20~80mg 或舍曲林每日 50~200mg)、三环类抗抑郁药(阿米替林每日 25~150mg,去甲替林每日 25~150mg 或地昔帕明每日 100~300mg)和非三环类抗抑郁药(文拉法辛每日 75~225mg)。

疲劳可使用一些辅助设备,家居护理或有效管理痉挛状态来改善。有频繁夜尿的患者可以在睡前服用抗胆碱能药物。原发 MS 疲劳可选用金刚烷胺(每日 200mg),哌甲酯(每日 5~25mg)或莫达非尼(每日 100~400mg)。

认知障碍可选用胆碱酯酶抑制药盐酸多奈哌齐(每日 10mg)。

低剂量的抗痉挛药(乙酰唑胺每日 200~600mg,卡马西平每日 50~400mg,苯妥英每日 50~300mg 或加巴喷丁每日 600~1800mg)对阵挛非常有效。

对高温敏感可避免高温,使用空调或穿着清凉。

性功能障碍可使用润滑剂来辅助刺激阴茎和性唤醒。对疼痛、肌强直、疲劳和膀胱/大便障碍的治疗也可能改善该症状。如今在性交前 1~2 小时服用西地那非(50~100mg)、他达拉非(5~20mg)或伐地那非(5~20mg)是维持阴茎勃起的标准疗法。

**有效的试验性治疗** 近期有大量研究新药的临床试验正在进行。这些试验包括:①富马酸二甲酯(BG-12),一种在临床 3 期试验中能减少复发和残疾指标的免疫调节剂;②能够结合 CD20 使 B 细胞减少,结合 IL-2 受体或 CD52 从而诱导淋巴细胞减少的单克隆抗体;③能够限制淋巴细胞于次级淋巴器

官的新型口服的 1-磷酸鞘氨醇受体拮抗药。

## 多发性硬化的不同临床分型

视神经脊髓炎(NMO),也称为 Devic's 综合征,是一种侵袭性炎性疾病,大多表现为急性视神经炎和脊髓炎。视神经炎可以是双侧(少见于 MS)或单侧;脊髓炎可以是严重和横贯性的(少见于 MS),且一般纵向扩散,涉及相邻的 3 个或更多的脊髓节段。视神经炎和脊髓炎出现顺序不定,间隔时间可为数日、数月或数年。不同于 MS,NMO 不会出现进展性症状。初期 NMO 的颅脑 MRI 一般没有异常,不过最新的研究指出,图像上通常可见类似 MS 的无症状损伤。包含下丘脑、脑干的导水管周围区域或云雾状白质损伤的病变提示 NMO。脑干疾病可表现为恶心和眩晕,范围较大的大脑半球损伤可表现为脑病或癫痫。脊髓 MRI 通常显示水肿或空洞样的局灶性增强影,涉及 3 个或更多的脊髓节段,并经常定位于中枢的灰质结构。组织病理可以为血管壁增厚,脱髓鞘,抗体和补体沉积,星形胶质细胞的特征性丢失,以及不见于 MS 的水通道蛋白-4 染色阳性。

与亚裔和非裔人种相比,NMO 在白种人中较少见,该综合征的各种病因被广泛研究。高达 40% 的患者患有系统性自身免疫性疾病,通常为系统性红斑狼疮、Sjögren's 综合征、p-ANCA 相关性血管炎、重症肌无力、桥本甲状腺炎或混合性结缔组织病。其他患者的发病也许与带状疱疹病毒、EBV、HIV 或结核杆菌的急性感染相关。部分罕见的案例表现为副癌综合征,与乳腺癌、肺癌或其他癌症相关。NMO 一般为特发性,不过,随着病程发展,经常可致残。在一项研究中,有 1/3 的患者由于颈部脊髓炎导致呼吸衰竭,病程 8 年以上的患者有 60% 致盲,半数以上有一个或多个肢体永久性瘫痪。

60%~70% 临床诊断为 NMO 的患者血清中存在一种高度特异性结合水通道蛋白-4 的自身免疫抗体。血清反应阳性的患者复发风险大大提高。水通道蛋白-4 位于靠近内皮细胞表层的星形胶质细胞足突处。将 NMO 患者的抗体被动转运到实验动物体内可以再现该疾病的组织学特征,由此可推测水通道蛋白-4 的自身免疫抗体很可能是 NMO 的直接致病因子。

非裔或亚裔的 MS 患者脱髓鞘的损伤部位倾向于视神经和脊髓,发展为 MS 的一个亚型“视神经脊

髓型 MS”。有趣的是,部分视神经脊髓型 MS 患者对水通道蛋白-4 的血清反应阳性,提示这些病例为 NMO 谱的疾病。

急性 MS(Marburg 型)是一种暴发性的脱髓鞘疾病,能够在 1~2 年急速发展致死。一旦发病,一般无法缓解或好转。一旦急性 MS 表现为孤立、空洞性的损伤,可考虑脑肿瘤的可能。这种情况通常需要进行脑部活检予以确诊。抗体相关的检查对大多数患者的诊断有所帮助。Marburg 型似乎与感染或疫苗接种有关,但尚不清楚它是否为 MS 的一种特殊形式或合并有另外一种疾病。没有针对该疾病治疗方案的对照试验,高剂量的糖皮质激素,血浆置换和环磷酰胺曾被用于治疗,但都没有确切的疗效。

## 治疗 视神经脊髓炎

疾病调节治疗对 NMO 的疗效尚未研究清楚。常用高剂量糖皮质激素(甲强龙)每日 1~2g,5~10 天后伴泼尼松逐渐减量的疗法治疗急性发作。因为 NMO 可能为抗体介导性疾病,对于糖皮质激素治疗无效的患者,可经验性地使用血浆置换(一般置换 7 次,每 2 天 1 次,一次置换 1.5 倍血浆容量)。对部分患者而言,预防复发可采用下列药物:霉酚酸酯(由 250mg bid 逐渐增加到 1000mg bid),可减少 B 细胞的抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)、糖皮质激素(甲泼尼龙每日 500mg,静脉注射,应用 5 天;后口服泼尼松每日 1mg/kg,应用 2 个月;再逐渐减量)加上咪唑硫嘌呤(从第 3 周起每天 2mg/kg)。与此相反的是,现有证据表明 IFN- $\beta$  对预防发作无效并可能增加 NMO 的复发风险。

## 急性播散性脑脊髓炎(ADEM)

ADEM 为单相病程,大多数有前期感染症状(感染后脑脊髓炎);约 5% 的 ADEM 发生在疫苗接种后(疫苗接种后脑脊髓炎)。ADEM 好发于儿童,少见成人。与 MS 典型的范围较大的融合性脱髓鞘性损伤相比,ADEM 的特点在于广泛散在小灶样的室周炎症和脱髓鞘病变。ADEM 最具暴发性的亚型——急性出血性脑白质炎,其损伤呈血管炎性及出血性,病情极为凶险。

感染后脑脊髓炎大多数发生在儿童病毒性疹后。其中麻疹病毒感染是最主要的前驱感染(1/1000)。尽管麻疹活疫苗的应用已经使发达国家显



著降低其发病率,可是全球范围内,麻疹性脑脊髓炎仍然普遍存在。有一种类似 ADEM 的疾病罕见于接种麻疹活疫苗后(1~2/106 接种者)。ADEM 如今大多数发生在水痘感染后(1/4000~10 000)。它也可发生在风疹、流行性腮腺炎、流行性感、副流感病毒、EB 病毒、HIV 或其他病毒及支原体感染后。部分患者会患非特异性的上呼吸道感染或不明原因的前驱疾病。除麻疹疫苗接种外,疫苗接种后脑脊髓炎也可发生在天花病毒(5/100 万)、狂犬病病毒、日本脑炎疫苗接种后。现代疫苗的制作不需要在 CNS 组织中进行病毒培养,该进步可部分降低患 ADEM 的风险。

ADEM 的所有类型大概都来源于对感染源或疫苗的交叉性免疫反应,从而诱发脱髓鞘性炎症反应。对 MBP 或其他髓鞘的抗原的自身免疫抗体可在 ADEM 的很多患者的 CSF 中检测出。如今尚未有病毒直接入侵 CNS 的证据。

## 临床表现

病情危重的患者,其发病一般为突发性且进展迅速(几小时到几天)。感染后 ADEM 患者的神经综合征通常在病毒感染病程的后期随着皮疹消退时出现。发热症状复发,头痛、假性脑膜炎和昏睡可逐渐发展为昏迷。患者普遍出现癫痫。播散性神经病的症状可持续出现(如肢体半瘫或全瘫、足底伸肌反应、无腱反射或腱反射亢进、感觉消退、侵犯脑干)。由天花病毒引起的 ADEM,常见小脑症状。CSF 蛋白适度升高(0.5~1.5g/L),脑脊液淋巴细胞在 80% 病人中增多,通常可达 200 个/ $\mu\text{l}$ 。在病程初期,患者偶尔会出现细胞计数升高或呈多形核细胞-淋巴细胞为主的血象。曾有短暂性的 CSF 寡克隆带的报道。MRI 通常可见大脑和脊髓的广泛性变化,呈  $T_2$  和 FLair 序列的脑白质高信号,且  $T_1$  加权序列有钆增强。

## 诊断

若近期有疫苗接种或病毒性皮疹的病史,可较容易确诊。伴有明显大脑损伤的严重病患,则难以排除由 HSV 或其他病毒如 HIV 引起的急性脑炎,另外还需考虑可造成高凝状态的疾病如抗磷脂抗体综合征、血管炎、神经性结节或转移瘤。暴发性病程的 MS 可类似 ADEM,特别是成人病人中,两者在病程初期几乎无法鉴别。ADEM 泛发的症状和体征可经常同时出现,而 MS 罕见。同理,假性脑膜炎、困倦、昏迷或癫痫的出现提示 ADEM 的可能性大于 MS。不同于 MS、ADEM 的视神经损伤常为双侧且有完全性的横贯性脊髓病。ADEM 患者的 MRI 常见广泛且相对对称的白质异常,基底核或皮质灰质损伤,所有异常区域都呈 Gd 增强。相对 ADEM,CSF 寡克隆带更多见于 MS 患者。在一个针对初步诊断是 ADEM 的成人患者的研究中,有 30% 的病患在随访的 3 年内出现旧病复发,并最终诊断为 MS。偶尔可见“复发性 ADEM”患者的报道,特别是在儿童患者中,不过,如今还难以区分该疾病与非典型 MS。

## 治疗

初步治疗为高剂量的糖皮质激素以防止 NMO 的恶化(如前讨论);根据治疗效果,治疗需维持 4~8 周。病人若在数日内仍对治疗无反应,可行一个疗程的血浆置换或静脉输注免疫球蛋白。预后反映潜在的急性炎症的严重程度。麻疹性脑脊髓炎的病死率为 5%~20%,大多数幸存者残留永久的神经性后遗症。康复的儿童可患永久性癫痫,行为障碍和学习障碍。

(黎杰 林立 译 闫振文 校)

## 第 40 章

### Chapter 40

# 脑膜炎、脑炎、脑脓肿及积脓症

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

神经系统的急性感染是医学中最重要问题之一，因为早期的认识、高效的决策、快速地建立治疗可以挽救生命。这些不同的临床综合征包括急性细菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎、脑炎、局部感染如脑脓肿及硬膜下积脓和感染性血栓性静脉炎。每个疾病都可以有发热、头痛的前驱症状，而这些症状在既往健康的个体常被忽略，直到患者意识改变、有体征或是癫痫发生才考虑到这些疾病（病毒性脑膜炎除外）。早期管理的关键目标是紧急地区分这些疾病，找到责任病原体，开始适当地抗微生物治疗（图 40-1）。

#### 走近患者

#### 脑膜炎、脑炎、脑脓肿及积脓症

首先应确认感染是否主要累及蛛网膜下隙（脑膜炎）或是否有证据证实大脑半球、小脑或是脑干存在广泛或局限的受累。如果病毒感染直接损伤脑组织，则认为该疾病是脑炎，如果脑组织局限性感染，就要根据是否存在囊腔归为“大脑炎”或脓肿。

颈强直（“僵硬颈”）是脑膜刺激的特有体征，当颈部抵抗被动屈曲时出现。克氏征和布氏征也是脑膜刺激征的经典体征。克氏征在患者仰卧体位时引出，大腿屈曲于腹部之上，膝部弯曲，如果脑膜刺激征存在于患者试图伸展膝盖时会引出疼痛。布氏征是患者在仰卧位时，当使头被动屈曲时产生髋关节和膝关节暂时屈曲时为阳性。尽管在体格检查中经常会检查克氏征和布氏征，但其敏感性和特异性是不确定的。年龄过大或过小、免疫功能低下或是严重抑郁的精神状态的患者可能不存在或是弱阳性。老年患者颈椎病的高发病率可能导致颈强直的假阳性。

早期治疗需要注意一些事项：①当主要诊断考虑细菌性脑膜炎的时候，开始就要迅速进行经验性治疗。②最近有过头部外伤的、免疫功能低下的、有

已知恶性病变或是中枢神经系统肿瘤的或有局部神经发现的、视盘水肿的或意识状态低下的患者应该先查脑部 CT 或是 MRI，然后做腰椎穿刺。③病毒性脑膜炎不出现明显的意识水平的降低（如嗜睡、昏迷）、癫痫或是局灶的神经缺损；当出现这些症状时，患者应入院进一步评估和进行细菌及病毒的经验性治疗。④意识状态正常的有免疫能力的患者，之前没有接受过抗菌治疗，脑脊液结果符合病毒性脑膜炎（脑脊液淋巴细胞增多及葡萄糖浓度正常），在可正确联系并指导的情况下在门诊治疗。疑有病毒性脑膜炎的患者在 48 小时内症状没有改善应迅速进行重新评估，包括神经及全身的体格检查及迅速的影像学 and 实验室检查，还包括第二次腰椎穿刺。

### 急性脑膜炎

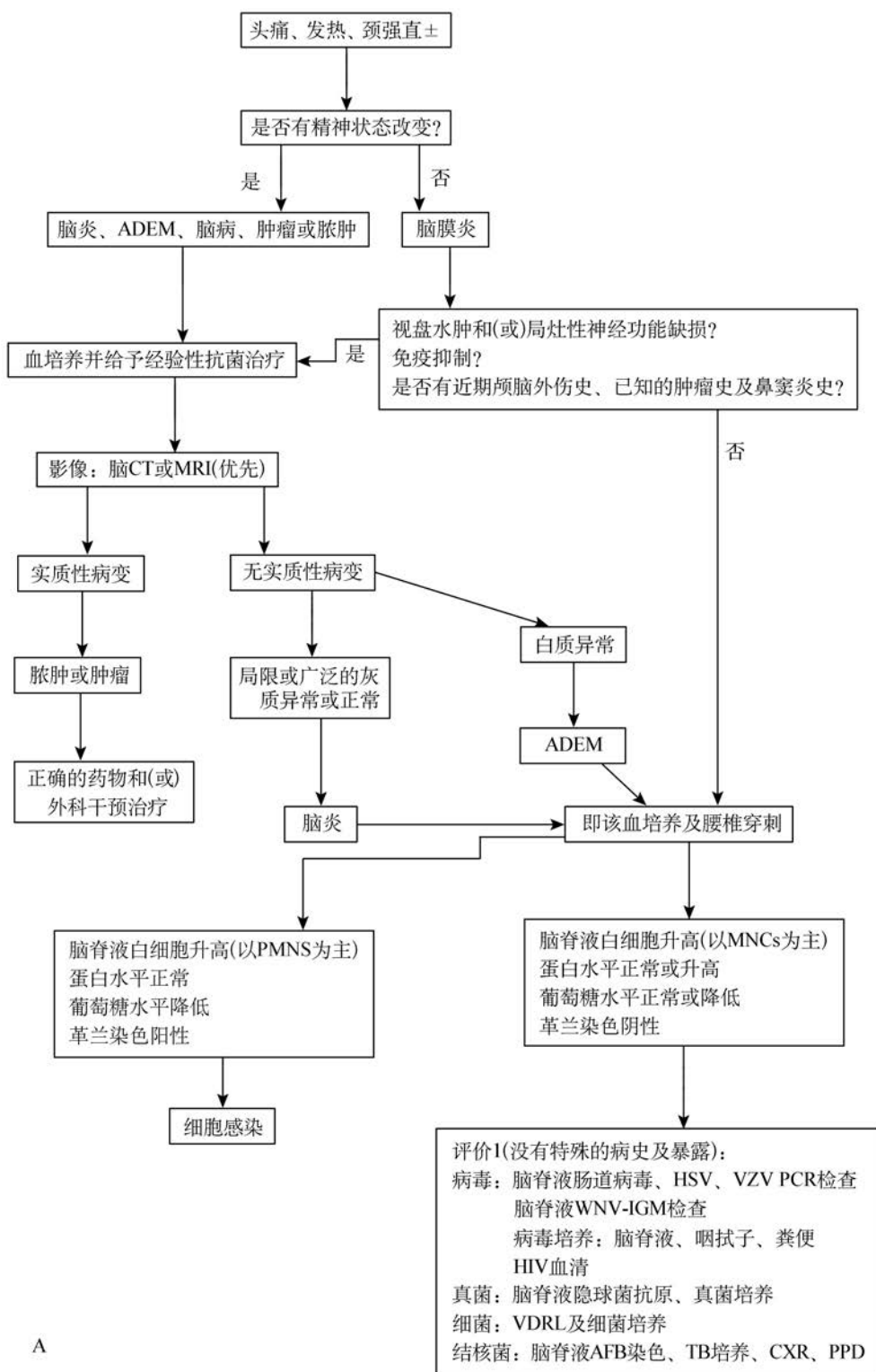
#### 急性细菌性脑膜炎

##### 定义

细菌性脑膜炎是蛛网膜下腔内的急性化脓性感染。与中枢神经系统的炎症反应有关，会导致意识降低、癫痫、颅内压升高及卒中。炎症反应经常累及脑膜、蛛网膜下腔及脑实质（脑膜脑炎）。

##### 流行病学

细菌性脑膜炎是化脓性中枢神经系统感染最常见的疾病，在美国每年的发病率超过 2.5 例/100 000 人。社区获得性细菌性脑膜炎最常见的致病菌为肺炎双球菌（约 50%）、脑膜炎奈瑟菌（约 25%）、B 族链球菌（约 15%）及李斯特菌（约 10%）。流感嗜血杆菌 b 型在细菌性脑膜炎病例的占比小于 10%。脑膜炎奈瑟菌是导致每 8~12 年脑膜炎的复发流行的致病菌。



A

图 40-1 怀疑是 CNS 感染的患者管理

ADEM. 急性弥漫性脑脊髓炎; AFB. 抗酸杆菌; Ag. 抗原; CSF. 脑脊液; CT. 计算机断层摄影术; CTFV. 科罗拉多  
 蜱传热病毒; CXR. 胸部 X 线; DFA. 直接荧光抗体; EBV. EB 病毒; HHV. 人疱疹病毒; HSV. 单纯疱疹病毒; LCMV. 淋  
 巴细胞脉络丛脑膜炎病毒; MNCs. 单核细胞; MRI. 磁共振成像; PCR. 聚合酶链式反应; PMNs. 多形核白细胞; PPD. 纯  
 化蛋白衍生物; TB. 结核病; VDRL. 性传播疾病研究实验室; WNV. 西尼罗河病毒

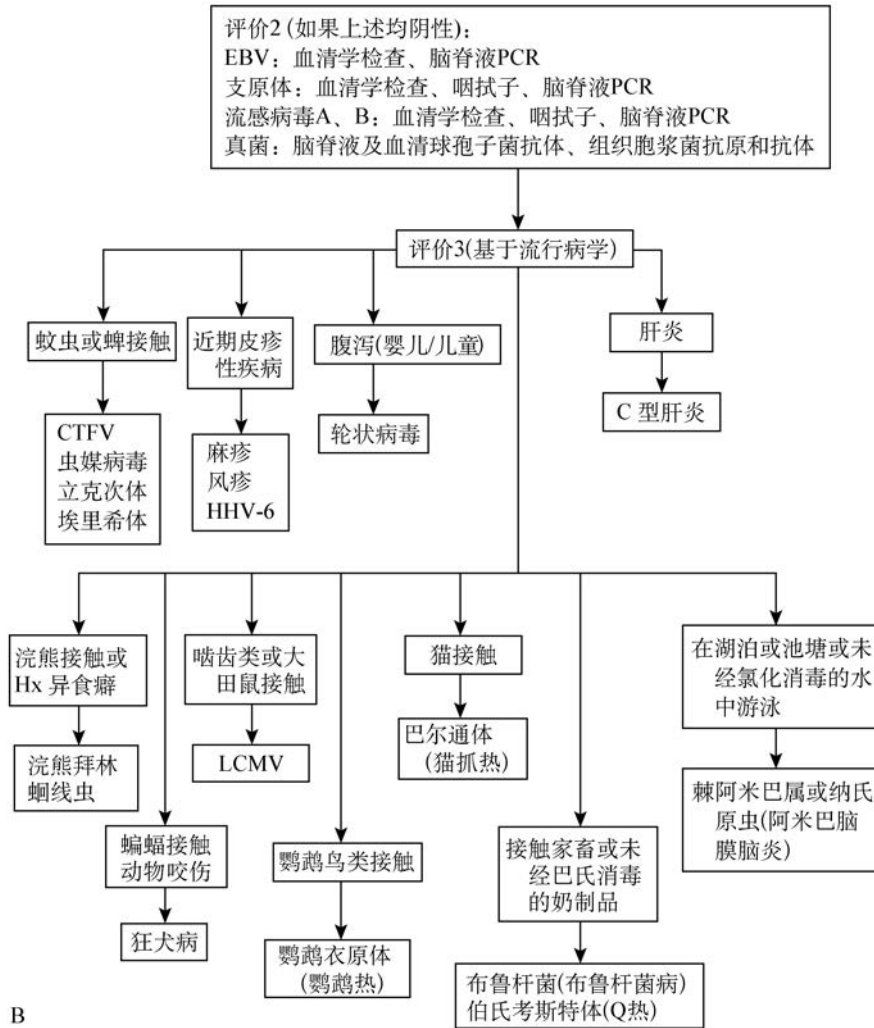


图 40-1 怀疑是 CNS 感染的患者管理

### 病原学

肺炎双球菌是导致大于 20 岁的成人发生脑膜炎最常见的原因,几乎占已报道病例的一半(1.1 例/100 000 人)。有很多可以提高肺炎球菌脑膜炎风险的诱因,其中最重要的就是大叶性肺炎。其他危险因素包括合并急性或慢性肺炎球菌鼻窦炎或中耳炎、酗酒、糖尿病、脾切除、低丙种球蛋白血症、补体缺乏症及头部外伤伴随颅底骨折和脑脊液鼻溢。尽管有抗菌治疗,死亡率仍维持在 20%。

脑膜炎的发生是因为脑膜炎奈瑟菌降低了 11~18 岁人群的免疫力,这些人注射过四价(血清型 A、C、W-135 和 Y)脑膜炎球菌糖复合物疫苗。这个疫苗不包括血清组 B,为 1/3 脑膜炎球菌病例出现的病因。皮肤瘀点、紫癜的出现是脑膜炎双球菌感染的重要依据。对于部分患者来说这个病是暴发性

的,症状起病数小时之内就会进展死亡。感染可从鼻咽部定植开始,产生无症状的携带者状态或是侵袭性脑膜炎球菌病。鼻咽部定植之后发生侵袭性疾病的风险取决于细菌毒力及宿主免疫防卫机制,包括宿主产生抗脑膜炎双球菌抗体的能力和通过补体经典和旁路途径溶解脑膜炎球菌的能力。缺失补体的任何成分包括裂解素的个体,均对脑膜炎球菌感染高度易感。肠道革兰阴性杆菌可使慢性消耗性疾病的患者感染脑膜炎,如糖尿病、肝硬化或酗酒及慢性泌尿道感染的患者。革兰阴性脑膜炎也可由神经外科手术引起,尤其是开颅手术。

耳炎、乳突炎和鼻窦炎是脑膜炎的诱因及并发症,由链球菌属、革兰阴性厌氧菌、金黄色葡萄球菌、嗜血杆菌属和肠杆菌科引起。脑膜炎可能由心内膜炎引起,可能是因为草绿色链球菌、金黄色葡萄球菌、牛链球菌、HACEK 组(嗜血杆菌属、放线杆菌、

伴放线杆菌、心杆菌属、噬蚀艾肯菌和金杆菌)或是肠球菌的感染。

B 群链球菌或无乳链球菌是新生儿脑膜炎的主要致病菌,但在 50 岁以上的人群尤其是有潜在疾病的患者中也越来越频繁发生。

产单核细胞李斯特菌也是脑膜炎发生的愈加重要的因素,发生在新生儿(<1 个月)、孕妇、>60 岁的人群、免疫功能低下的所有年龄段。感染通过摄入被李斯特菌污染的食物而发生。食源性李斯特菌感染来源于受污染的凉拌卷心菜、牛奶、软奶酪及一些速成食品包括熟食和未烹饪过的热狗。

因为流感嗜血杆菌联合疫苗的产生,儿童 B 型流感嗜血杆菌脑膜炎的发生率已经明显降低,尽管还有少数接种过疫苗的儿童仍有报道发生脑膜炎。其更多发生在未接种过疫苗的儿童或是高龄人群,非 B 型流感嗜血杆菌也是个新出现的病原体。

金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性的葡萄球菌是脑膜炎的重要致病菌,通常在开放的神经外科手术之后发生,尤其是脑积水的引流术,或是用于鞘内注射治疗使用皮下放置 Ommaya 储液器的并发症。

## 病理生理学

引起脑膜炎最常见的细菌是肺炎链球菌和脑炎奈瑟菌,起初它们通过黏附于鼻咽上皮细胞定植于鼻咽部。细菌可以穿越上皮细胞的膜连接的空泡而到达血管腔,或者通过柱状细胞紧密连接处分泌分离物侵犯血管腔。一旦细菌进入血流,它通过产生多糖荚膜能够避免中性粒细胞的吞噬作用及经典的补体介导的细菌性活化。血液中的细菌可以到达脑室内的脉络丛,直接感染脉络丛上皮细胞,接近脑脊液。一些细菌,如肺炎链球菌,可以黏附至脑毛细血管上皮细胞并且在细胞间频繁地迁移从而到达脑脊液。因为缺少有效宿主免疫防御,脑脊液中的细菌会不断繁殖。正常的脑脊液包括少量的白细胞及相对数量少的补体蛋白和免疫球蛋白。少数的补体蛋白和免疫球蛋白可防止细菌有效调理素作用,是中性粒细胞细菌性吞噬作用的基本先决条件。细菌的吞噬被脑脊液的流动特性破坏,这相比固体组织基质来说是更加不利于吞噬的。

在细菌性脑膜炎发病机制中起决定性作用的环节是侵袭性细菌所致的炎症反应。许多细菌性脑膜炎的神经系统表现及并发症都是由于对侵袭性病原体的炎症反应而不是细菌直接导致组织损伤。因此,即使脑脊液经过抗菌治疗已呈无菌状态,神经系

统损伤仍可继续进展。

细菌的溶解伴随细胞壁成分的不断释放至蛛网膜下腔是引起炎症反应及蛛网膜下腔化脓性物质形成的第一步。细菌细胞壁成分,如革兰阴性细菌的脂多糖、肺炎链球菌的磷壁酸和肽聚糖,通过刺激小神经胶质细胞、星形胶质细胞、单核细胞、微血管上皮细胞及脑脊液白细胞分泌细胞因子类和趋化因子产生脑膜的炎症反应(图 40-2)。在脑膜炎的实验模型中,在 LPS 接种至脑脊液的 1~2 小时,脑脊液中出现细胞因子包括肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素  $1\beta$  (IL- $\beta$ )。细胞因子反应后紧接着脑脊液蛋白聚集和白细胞增多。IL- $1\beta$  和 TNF- $\alpha$  刺激白细胞和组织细胞产生和分泌趋化因子(促使白细胞趋化迁移的细胞因子)及一些其他的促炎症反应因子。另外,菌血症和炎症因子产生兴奋性氨基酸类、活性氧和氮质(氧自由基、氮氧化物、过氧亚硝酸盐)及其他可引起脑细胞尤其是海马齿状回的细胞死亡的介质。

大多数细菌性脑膜炎的病理生理是由脑脊液的细胞因子和趋化因子的升高直接导致的。IL- $1\beta$  和 TNF- $\alpha$  能明显提高血-脑屏障的渗透性,导致血管炎性水肿的发生及血浆蛋白漏出至蛛网膜下腔。蛛网膜渗出液的蛋白质物质和白细胞堵塞脑室系统脑脊液的流动及导致硬脑膜窦蛛网膜颗粒的再吸收能力的下降,引起阻塞性和交通性脑积水伴随间质水肿。

炎症因子上调脑毛细血管上皮细胞和白细胞的选择素的表达,促进白细胞黏附至毛细血管内皮细胞及后继的迁移至脑脊液。白细胞黏附至毛细血管内皮细胞提高了血管的渗透性,使得血浆蛋白渗透至脑脊液,增加了炎性渗出。中性粒细胞脱颗粒导致毒性代谢物的释放,产生细胞毒素水肿、细胞损伤及死亡。相比之前的观点,脑脊液白细胞对细菌感染的清除作用很小。

在脑膜炎的超早期阶段会有大脑血流的增加,紧接着出现大脑血流速度减少和脑血管自我调节机制的缺失。蛛网膜下腔的炎性渗出物的侵袭及炎症细胞所致血管壁的渗透导致大血管的狭窄伴随内膜增厚,这可导致缺血、梗死形成,栓塞引起的大脑中动脉分支重建,大脑静脉窦的栓塞及大脑皮质血管的血栓静脉炎。间质性、血管源性、细胞毒性的水肿导致颅内压升高及昏迷。脑疝常源于局灶性或弥漫性脑水肿。脑积水、硬脑膜窦或皮质血管的栓塞可能也起作用。

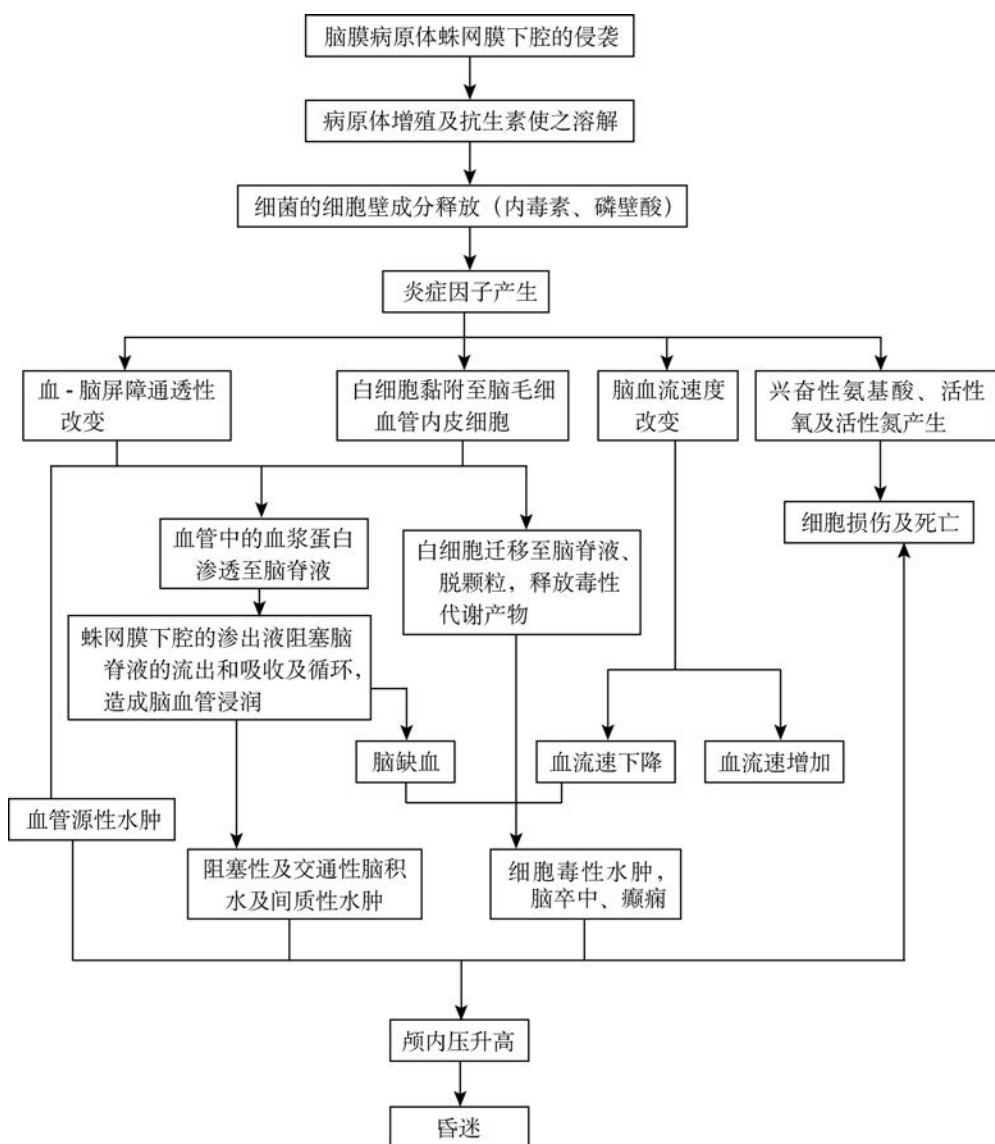


图 40-2 细菌性脑膜炎神经系统并发症

## 临床表现

脑膜炎可以表现为在数小时内进展的急性暴发性疾病,也可表现为在数天之内持续恶化的亚急性感染。脑膜炎经典的3个体征是发热、头痛及颈强直,但这三联症不一定都会出现。75%的患者可出现意识障碍,表现为昏睡至昏迷不等。几乎每一位细菌性脑膜炎患者都会有发热及头痛或颈强直或意识的改变。恶心、呕吐、畏光也是常见的主诉。

20%~40%的细菌性脑膜炎患者以癫痫发作为首发症状,也可在病程中发生。局灶性发作常是因为局部血管缺血或是梗死,皮质静脉栓塞伴随出血,

或是局部水肿。全面性发作及癫痫持续状态可能是由于低钠血症、大脑缺氧,或者更少见的是抗菌药物的毒性反应,例如大剂量的青霉素。

颅内压升高是细菌性脑膜炎的常见并发症及疾病中昏迷的主要原因。超过90%的患者脑脊液压力>180mmHg,20%的患者>400mmHg。颅内压升高的体征包括意识的恶化或降低、视盘水肿、瞳孔散大且光反应迟钝、脑神经麻痹、去大脑强直及库欣反射(心动过缓、高血压及不规则呼吸)。颅内压升高最严重的并发症是脑疝。细菌性脑膜炎患者发生脑疝的概率在1%~8%。

一些特异性的临床表现可以提供相关的病原学

线索,在相关章节中将介绍相关知识。其中重要的是注意脑膜炎球菌血症的皮疹,首先表现为弥漫性红色斑丘疹,类似于病毒性皮疹,但是,脑膜炎球菌血症的皮损迅速进展为瘀斑。瘀斑可在躯干、下肢、黏膜、结膜发现,偶尔也可见于手掌和足底。

## 诊断

当怀疑是细菌性脑膜炎时,应立即进行血培养,并且立即给予经验性抗菌治疗及辅助用地塞米松。细菌性脑膜炎的诊断依据脑脊液检查。在腰椎穿刺前应先进行神经影像学检查(CT或MRI)。只有免疫功能正常且近期无脑外伤史、意识清楚、无视神经盘水肿和局灶的神经系统症状的患者,在神经影像学检查之前行腰椎穿刺检查才安全。如果要延迟做腰椎穿刺,那么血培养之后应立即进行经验性抗菌治疗。在腰椎穿刺几个小时之前给予经验性抗菌治疗不会影响脑脊液白细胞比例和葡萄糖浓度,也不会影响革兰染色查细菌涂片或者聚合酶链反应(PCR)含量测定中的细菌核酸的检测。

细菌性脑膜炎的典型的脑脊液异常包括:①多形核白细胞增多(90% $>$ 100个细胞/ $\mu$ l);②葡萄糖浓度下降[ $<$ 2.2mmol/L和(或)约60%脑脊液与血清葡萄糖之比 $<$ 0.4];③蛋白质浓度升高(90% $>$ 0.45g/L);④压力升高(90% $>$ 180mmHg)。超过80%的患者的脑脊液细菌培养是阳性的,超过60%的脑脊液的革兰染色检查可显示病原菌。

脑脊液葡萄糖浓度 $<$ 2.2mmol/L是异常的,在细菌性脑膜炎也可为零。血糖升高可掩饰脑脊液葡萄糖水平的相对降低,此时应用脑脊液/血浆比使之校正。当脑脊液与血浆葡萄糖之比 $<$ 0.6时,则可认为脑脊液葡萄糖水平降低。脑脊液与血浆葡萄糖之比 $<$ 0.4时,强烈提示是细菌性脑膜炎,但是也可见于其他疾病,包括真菌性、结核性和癌性脑膜炎。脑脊液葡萄糖浓度要达到与血浆葡萄糖平衡的状态需要30分钟至数小时。因此,虽然急诊需在腰椎穿刺前给予50ml的50%的葡萄糖,但不会使脑脊液葡萄糖水平明显改变,除非间隔时间过长。

16S rRNA保守序列为基础的细菌PCR,可以侦测到脑脊液中小数量的有活性或是无活性的有机体,并期望用于细菌性脑膜炎患者的诊断,这些患者预先接受过口服或非口服抗菌药治疗或是脑脊液革兰染色及脑脊液培养阴性。当广谱PCR是阳性的,可以根据疑似脑膜炎病原体获得用特异性细菌序列的PCR检测到的肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、埃希

菌属、产单核细胞菌、流行性嗜血杆菌及无乳链球菌的核酸。乳胶凝集反应(LA)试验可以检测脑脊液中的肺炎链球菌、脑膜炎双球菌、流行性嗜血杆菌b型、B组链球菌及大肠埃希菌K1菌株,可有助于细菌性脑膜炎的诊断,但已被脑脊液细菌性PCR替代。脑脊液LA试验对于肺炎链球菌及脑膜炎双球菌有95%~100%的特异性,故该试验阳性可以认定为上述细菌所致的脑膜炎。但是,其对脑膜炎双球菌的敏感性只有33%~70%,故阴性的结果不能排除诊断。鲎试验是一个快速诊断试验,可检测到脑脊液中的革兰阴性内毒素,然后做出诊断。这个试验有85%~100%的特异性 and 达到100%的敏感性。但是,鲎阿米巴样细胞溶解物测定可出现在所有革兰阴性细菌性脑膜炎患者身上,但可以出现假阳性。

几乎所有细菌性脑膜炎的患者在病程中应该做神经影像学检查。MRI优先于CT,因为MRI在显示大脑水肿区和缺血区有优越性。细菌性脑膜炎的患者在注射钆之后可见弥漫性脑膜增强。脑膜增强可出现在血-脑屏障通透性增加的所有中枢神经系统疾病中,故不是诊断性检查。

若出现皮肤瘀点性损伤应该做活组织检查。脑膜炎球菌血症的皮疹产生于病原体的皮肤接种及血管内皮的损伤,活组织检查的革兰染色可揭示病原体。

## 鉴别诊断

病毒性脑膜脑炎,以及尤其是单纯疱疹病毒(HSV)感染的脑炎,可产生类似细菌性脑膜炎的临床表现。HSV脑炎的典型表现为头痛、发热、意识状态改变、局灶神经系统缺损(如失语、轻偏瘫)及局灶性或全面性癫痫。脑脊液检查、神经影像及脑电图(EEG)可以鉴别HSV脑炎及细菌性脑炎。病毒性中枢神经系统的典型脑脊液表现为淋巴细胞增多及葡萄糖浓度正常,而细菌性脑膜炎表现为脑脊液多形核白细胞增多及脑脊液糖分过少。MRI的异常(除了脑膜增强)在单纯的细菌性脑膜炎中少见。相反,HSV脑炎,大多数患者在症状起病48小时内, $T_2$ 增强像和FLAIR像上可发现眶额的、颞叶前部和中部的高信号病损灶。一些HSV脑炎的患者在脑电图上有典型的周期性变化。

立克次体疾病可与细菌性脑膜炎相似。落基山斑疹热(RMSF)由蜱叮咬传播立克次体引起。该疾病表现为急性的高热、衰竭、肌痛、头痛、恶心及呕吐。大多数患者会在起病96小时内产生典型的皮疹。皮疹起初表现为弥漫性红色斑丘疹,脑膜炎球

菌血症很难鉴别。皮疹会进展为淤血样皮疹,继而为紫癜,如果未得到治疗可进展为皮肤坏死或坏疽。皮损的颜色可以从亮红发展成为暗红色、黄绿色直至黑色。典型的皮疹首先出现于踝关节与腕关节,然后在约几个小时的时间内向远侧和近侧扩展,累及手掌及足底。诊断由皮肤活检标本的免疫荧光染色得出。埃里希体病也是由蜱叮咬传播。这些是小的革兰阴性球杆菌,两个物种都可引起人类疾病。嗜吞噬细胞无形体产生人类粒细胞埃里希体病(微粒孢子虫病),查非埃里克体导致人类单核细胞埃里希体病。感染的临床和实验室表现相似。患者表现为发热、头痛、恶心及呕吐。20%的患者有斑丘疹或是瘀点性皮损。实验室检查表现为白细胞减少、血小板减少及贫血丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶及乳酸盐脱氢酶轻中度升高。RMSF及埃里克体感染的患者常有意识状态的改变,从轻度昏睡至昏迷不等,意识模糊,脑神经麻痹,反射亢进及癫痫。

局限性化脓性神经系统感染疾病可类似于细菌性脑膜炎。蛛网膜下腔出血(SAH)通常是最主要的考虑。其他可能性包括化学性脑膜炎,由肿瘤破裂内容物进入脑脊液引起(如神经胶质瘤包囊或是颅咽管表皮样瘤或是皮样囊肿);药物引起的过敏性脑膜炎;癌性或是淋巴瘤性脑膜炎;与炎症疾病相关的脑膜炎,如肉样瘤、系统性红斑狼疮(SLE)及贝切特综合征;脑垂体性卒中及葡萄糖脑膜综合征(Vogt-Koyanagi-Harada综合征)。

有时,亚急性进展的脑膜炎(参见第41章)也应考虑是鉴别诊断疾病。主要的致病因素包括结核分枝杆菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、孢子菌及梅毒螺旋体。

## 治疗 急性细菌性脑膜炎

### 经验性抗菌药物治疗

(表40-1)细菌性脑膜炎是一个医学急症,治疗的目标是在患者送到急诊室的60分钟内开始抗生素治疗。在脑脊液革兰染色和培养结果出来之前怀疑细菌性脑膜炎的患者就应开始给予经验性的抗菌药物治疗(表40-2)。肺炎链球菌和脑膜炎双球菌是社区获得性细菌性脑膜炎最常见的致病菌。因为肺炎链球菌对青霉素和头孢菌素耐药,疑是社区获得性细菌性脑膜炎的儿童与成人的经验性治疗应该包括地塞米松、第3代或第4代头孢菌素(如头孢曲松钠、头孢

噻肟、头孢吡肟)、万古霉素,加上阿昔洛韦,因为单纯疱疹病毒性脑炎是主要需要鉴别的,还有多西环素可在流行季节治疗由蜱导致的细菌性感染。头孢曲松钠和头孢噻肟可以很好地覆盖B型肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染,并且完全覆盖脑膜炎双球菌。头孢吡肟是广谱的第4代头孢菌素,在体外实验中起类似于头孢曲松钠和头孢噻肟,有抵抗肺炎链球菌和脑膜炎双球菌的作用,对肠杆菌和铜绿假单胞菌也有更强的作用。在临床实验中,头孢吡肟在治疗青霉素过敏的肺炎球菌和流行性脑脊髓膜炎方面被证实与头孢噻肟类有相同的作用,并且在肠杆菌和铜绿假单胞菌引起的脑膜炎患者身上成功运用。对于年龄<3个月、>55岁或者那些由于慢性疾病、器官移植、妊娠、恶性肿瘤、免疫抑制治疗怀疑有细胞免疫调节受损的患者,为了覆盖产单核细胞菌的感染,氨苄西林应该被加入到经验性治疗中。对于有耳炎、鼻窦炎、乳突炎症的患者,为了覆盖革兰阴性厌氧芽胞杆菌的感染,甲硝唑应该加入经验性治疗中。对于医院获得性脑膜炎,尤其神经外科手术之后的脑膜炎,葡萄球菌和革兰阴性菌包括铜绿假单胞菌,是最常见的致病菌。在这些患者,经验性治疗方案应该包括万古霉素、头孢他啶、头孢吡肟或美罗培南联合用药。头孢他啶、头孢吡肟或美罗培南应该替代头孢曲松钠和头孢噻肟治疗神经外科的患者和中性粒细胞减少的患者,因为头孢曲松钠和头孢噻肟不能起足够的抵抗铜绿假单胞菌引起的中枢神经系统感染作用。美罗培南是一种碳青霉烯类抗生素,在体外有很强的抗的产单核细胞菌活性,已经被证实对铜绿假单胞菌引起的脑膜炎有效,并且对抗青霉素耐药的肺炎双球菌感染有很好的活性。在肺炎球菌性脑膜炎实验中,美罗培南在灭菌脑脊液培养中的作用与头孢曲松钠相似,但次于万古霉素。登记参与美罗培南临床试验的细菌性脑膜炎患者的数量不足以用于评定这个抗生素的疗效。

### 特异性抗菌药物治疗

1. 流行性脑脊髓膜炎 (表40-3)虽然头孢曲松钠和头孢噻肟对于脑膜炎奈瑟菌感染有足够的经验性覆盖面,但是青霉素G仍然是敏感菌株引起的流行性脑脊髓膜炎的选择。中等程度青霉素耐药的脑膜炎奈瑟菌已经得到确认,但是青霉素仍可成功治疗这些菌株感染的患者。脑脊液脑膜炎奈瑟菌应该要测试它对青霉素和氨苄西林的敏感性,而且如果发现耐药,头孢噻肟和头孢曲松钠应该替代青霉素治疗。7天疗程静脉应用抗生素可充分治疗一般



的流行性脑脊髓膜炎。先证者和所有密切接触的人都应该接受2天的利福平化学预防治疗(成人每12小时600mg,用2天;>1岁的儿童每12小时10mg/kg,用2天)。利福平不推荐用于妊娠的妇女。成人可以选择性地使用一次剂量的阿奇霉素(500mg),或者一次肌内注射剂量的头孢曲松钠(250mg)治疗。密切接触被定义为是指那些与口咽部分泌物有接触或通过接吻、分享玩具、饮料、香烟的个体。

2. 肺炎球菌性脑膜炎 肺炎球菌性脑膜炎的抗菌药物治疗以头孢菌素(头孢曲松钠、头孢噻肟、头孢吡肟)和万古霉素开始。所有脑脊液肺炎链球菌都应该测试对青霉素和头孢菌素类的敏感性。一旦抗菌药敏感性结果出来,治疗可以根据这个进行调整(表40-3)。对于肺炎链球菌性脑膜炎,肺炎链球菌最小抑制浓度小于 $0.06\mu\text{g/ml}$ 被认为是敏感的,最小抑制浓度在 $0.1\sim 1.0\mu\text{g/ml}$ 是中等耐药,最小抑制浓度 $>1.0\mu\text{g/ml}$ 则是高度耐药。肺炎链球菌头孢菌素类最小抑制浓度 $\leq 0.5\mu\text{g/ml}$ 被认为是对头孢菌素类(头孢曲松钠、头孢噻肟、头孢吡肟)敏

感的。最小抑制浓度在 $1.0\mu\text{g/ml}$ 被认为是中等耐药,最小抑制浓度 $\geq 2.0\mu\text{g/ml}$ 则是耐药。对于肺炎双球菌性脑膜炎,头孢曲松钠或头孢噻肟最小抑制浓度 $\leq 0.5\mu\text{g/ml}$ ,那么用头孢曲松钠或头孢噻肟治疗是合适的。对于最小抑制浓度 $>1\mu\text{g/ml}$ ,万古霉素是首选的抗生素。利福平由于其协同作用可以加入到万古霉素治疗中,但是由于容易很快产生耐药菌,故不能单独应用利福平。

为期2周的静脉抗菌药物治疗被推荐用于肺炎球菌性脑膜炎。

肺炎链球菌性脑膜炎患者在开始抗菌药物治疗24~36小时后应该复查腰椎穿刺,以确定脑脊液是否达到无菌。抗菌药物治疗24~36小时后脑脊液仍不能达到无菌,则可认为是抗生素耐药。青霉素和头孢菌素类耐药的肺炎链球菌感染的患者,若单独经静脉用万古霉素无效,可加用脑室内万古霉素。脑室途径的疗效优于鞘内途径,因为通过鞘内途径时,脑室内的万古霉素药物浓度很难达到有效浓度。

表40-1 细菌性脑膜炎及局灶CNS感染的抗生素经验治疗

适应证		抗生素
早产儿至<1个月的婴儿		氨苄西林+头孢噻肟
1~3个月的婴儿		氨苄西林+头孢噻肟或头孢曲松
>3个月免疫功能正常的儿童及<55岁成人		头孢噻肟、头孢曲松 或头孢吡肟+万古霉素
>55岁的成人及任何年龄酗酒或其他消耗性疾病		氨苄西林+头孢噻肟,头孢曲松或头孢吡肟+
医院获得性脑膜炎、创伤后或是手术后脑膜炎、中性粒细胞减少的患者、细胞免疫受损的患者		氨苄西林+头孢他啶或美罗培南+万古霉素
每日总剂量及剂量间隔		
抗菌药药物	儿童(>1岁)	成人
氨苄西林	200mg/(kg·d),每4小时1次	12g,每4小时1次
头孢吡肟	150mg/(kg·d),每8小时1次	6g,每8小时1次
头孢噻肟	200mg/(kg·d),每6小时1次	12g,每4小时1次
头孢曲松钠	100mg/(kg·d),每12小时1次	4g,每12小时1次
头孢他啶	150mg/(kg·d),每12小时1次	6g,每8小时1次
庆大霉素	7.5mg/(kg·d),每8小时1次	7.5mg/kg,每8小时1次
美罗培南	120mg/(kg·d),每8小时1次	3g,每8小时1次
甲硝唑	30mg/(kg·d),每6小时1次	1500~2000mg,每6小时1次
萘夫西林	100~200mg/(kg·d),每6小时1次	9~12g,每4小时1次
青霉素	400 000U/(kg·d),每4小时1次	20 百万~24 百万 U,每4小时1次
万古霉素	60mg/(kg·d),每6小时1次	2g,每12小时1次

表 40-2 细菌性脑膜炎的脑脊液异常

开放压	>180mmH <sub>2</sub> O
血白细胞	10~10000 $\mu$ l, 中性粒白细胞占主导
血红细胞	非创伤性事性中缺失
葡萄糖	<2.2mmol/L(<40mg/dl)
脑脊液/血清葡萄糖	<0.4
蛋白	>0.45g/L(>45mg/dl)
革兰染色	>60%阳性
培养	>80%阳性
乳胶凝集	肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌 b 型、大肠埃希菌及 B 组链球菌的脑膜炎患者可能是阳性
萤试剂	革兰阴性脑膜炎阳性
PCR	检测细胞 DNA

PCR. 聚合酶链式反应

3. 单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎 产单核细胞菌引起的脑膜炎用氨苄西林治疗至少 3 周(表 40-3)。对于危急患者要加用庆大霉素(2mg/kg 负荷剂量, 然后 7.5mg/kg 每天每 8 小时 1 次, 根据血清浓度和肾功能调节)。青霉素过敏患者也可以联合应用甲氧苄啶(每天 10~20mg/kg)和黄胺甲唑(每天 50~100mg/kg), 每 6 小时 1 次。

4. 葡萄球菌性脑膜炎 由敏感菌群金黄色葡

萄球菌或凝固酶阴性的葡萄球菌引起的脑膜炎用萘夫西林治疗(表 40-3)。万古霉素是甲氧苄青霉素耐药的葡萄球菌和青霉素过敏的患者的首选药物。对这些患者, 治疗过程中要监测 CSF。如果万古霉素静脉治疗 48 小时后 CSF 仍然未达到无菌状态, 那么应该增加脑室或鞘内给予万古霉素 20mg, 每天 1 次。

表 40-3 针对病原体的 CNS 细菌性感染的经验性治疗

病原体	抗生素
奈瑟菌脑膜炎	
青霉素敏感	青霉素 G 或氨苄西林
青霉素耐药	头孢曲松或头孢噻肟
链球菌肺炎	
青霉素敏感	青霉素 G
青霉素中级	头孢曲松或头孢噻肟或头孢吡肟
革兰阴性芽胞杆菌(除了假单胞菌)	头孢曲松或头孢噻肟
铜绿假单胞菌	头孢他啶或头孢吡肟或美罗培南
葡萄球菌	
甲氧西林敏感	萘夫西林
甲氧西林耐药	万古霉素
单核细胞增多性李斯特菌	氨苄西林+庆大霉素
流感嗜血杆菌	头孢曲松或头孢他啶或头孢吡肟
无乳链球菌	青霉素或氨苄西林
拟杆菌	甲硝唑
梭杆菌	甲硝唑

5. 革兰阴性杆菌引起的脑膜炎 第3代先锋霉素——头孢噻肟、头孢曲松钠和头孢他啶对于革兰阴性杆菌引起的脑膜炎的治疗疗效相当,除了铜绿假单胞菌引起的脑膜炎例外。铜绿假单胞菌引起的脑膜炎应该用头孢他啶、头孢吡肟和美罗培南治疗(表40-3)。革兰阴性杆菌引起的脑膜炎推荐静脉应用抗生素的疗程为3周。

## 辅助治疗

应用抗生素治疗可以导致细菌细胞壁成分的释放,可以导致蛛网膜下隙内产生炎症因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 。地塞米松可以在mRNA水平抑制IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的合成、降低脑脊液流出阻力和稳定血-脑屏障以发挥治疗作用。在抗生素治疗20分钟前使用地塞米松的机制是:地塞米松可以抑制巨噬细胞和神经胶质细胞产生TNF- $\alpha$ ,但是只有这两种细胞被内毒素激活前给予地塞米松才有效。一旦TNF- $\alpha$ 诱导产生后,地塞米松对其无效。在以流感嗜血杆菌和肺炎链球菌为主的儿童脑膜炎的地塞米松治疗的临床试验中,证实了其疗效在于减少脑膜炎炎症反应、神经性后遗症,如感觉神经性耳聋。

欧洲的一项前瞻性临床研究观察301例成年急性细菌性脑膜炎的辅助治疗,发现:地塞米松可以降低不良反应的产生(15%比25%, $P=0.03$ )包括死亡(7%比15%, $P=0.04$ ),疗效在由肺炎链球菌引起的脑膜炎患者中最显著。在首剂抗生素前15~20分钟静脉注射10mg地塞米松,之后每6小时1次,共4天。在一个成年肺炎链球菌性脑膜炎中使用地塞米松的二期临床试验中得到了证实。地塞米松的使用时间应该在使用首剂抗生素20分钟前,或者不能晚于同时使用。在使用抗生素6小时后,再给予地塞米松没有特别明显的效果。在肺炎链球菌性脑膜炎实验模型中,地塞米松也许可以减少万古霉素渗透到脑脊液,延缓在脑脊液中的杀菌作用。因此,在使用万古霉素时是否使用地塞米松,应权衡利弊。或者可以通过脑室内途径给予万古霉素。

有一种观点:在使用地塞米松治疗成人细菌性脑膜炎的脑膜炎模型中,地塞米松可以增加海马细胞损伤,降低学习能力。然而在临床案例中并未发现。地塞米松预防神经性后遗症的功效在低收入和高收入国家是不同的。在低收入国家(撒哈拉沙漠以南非洲,东南亚)的三个大型随机试验中,亚型患者中并不能显示出其疗效。这些临床试验中地塞米松疗效的缺乏归因于:因为更多先前疾病使表现滞

后,预先用了抗生素,营养失调,HIV的感染,治疗的患者可能是细菌性脑膜炎,但并无微生物学证据。这些临床试验告诉我们在撒哈拉沙漠以南的非洲及低收入国家,脑脊液革兰染色、培养阴性的患者不应该使用地塞米松。

## 颅内压增高

颅内高压的紧急治疗包括抬高头位至30°~45°,插管和过度换气(二氧化碳分压25~30mmHg)及使用甘露醇。对于颅内压持续升高的患者因收治在重症监护病房,精确的颅内压测定最好是使用ICU的监护仪器。颅内高压的治疗已在第28章中详细讲解。

## 预后

流血嗜血杆菌、脑膜炎双球菌及B族链球菌性脑膜炎的死亡率为3%~7%,李斯特菌性脑膜炎为15%,肺炎链球菌性脑膜炎为20%。总体上,细菌性脑膜炎患者的死亡风险若合并以下情况会增加:①就诊时已有意识水平的下降;②就诊24小时内有癫痫发作;③颅内压升高;④年幼(婴儿)或年龄>50岁;⑤合并有危重情况,如休克和(或)需要机械通气;⑥治疗不及时。脑脊液葡萄糖浓度低(<2.2mmol/L)及脑脊液蛋白浓度过度升高(>3g/L)提示预后不佳,死亡率增高。幸存者中约25%会有中度或重度后遗症,各种不同病原体间不尽相同。常见的后遗症包括智能减退、记忆受损、癫痫发作、听力下降及眩晕和步态异常。

## 急性病毒性脑膜炎

### 临床表现

免疫力功能正常的病毒性脑膜炎患者通常表现为头痛、发热、脑膜刺激征及脑脊液炎性改变(稍后讨论)。头痛几乎都是有的,经常描述为前额或眶后痛,伴随畏光及转动眼睛时疼痛。大多数患者都会出现僵硬颈,但是较轻微,可能只在颈前屈至极限时才会出现。症状包括心神不安、肌痛、神经性厌食症、恶心、呕吐、腹痛和腹泻。患者经常有轻微的嗜睡或昏睡;但是更深的意识障碍如昏睡、昏迷及意识模糊不会出现在病毒性脑膜炎,提示脑炎或是其他诊断。类似的是,病毒性脑膜炎也不会出现癫痫或局灶神经体征或症状或是神经影像学提示累及脑实

质,若是出现则提示脑炎或是其他中枢神经系统感染或是炎症过程。

## 病原学

经过一些诊断性技术,包括脑脊液 PCR、培养及血清学检查,75%~90%的病毒性脑膜炎的患者可发现致病病毒。其中最重要的是肠道病毒(包括艾柯病毒、柯萨奇病毒、肠道病毒群)、HSV-2、HIV 及虫媒病毒(表 40-4)。30%~70%的患者脑脊液培养是阳性的,分离的成功概率则依赖于病原的种类。大约 2/3 培养阴性的无菌性脑膜炎患者通过脑脊液 PCR 可检测病原(稍后讨论)。

表 40-4 在北美病毒引起的急性脑膜炎和脑炎

急性脑膜炎	
常见	少见
肠道病毒(柯萨奇病毒、艾柯病毒)	水痘-疱疹病毒
毒人肠道病毒 68-71)	EB 病毒
单纯疱疹病毒-2	淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒
节肢动物传播病毒	
HIV	
急性脑炎	
常见	少见
疱疹病毒	狂犬病
单纯疱疹病毒-1	东马脑炎病毒
水痘-疱疹病毒	西马脑炎病毒
EB 病毒	波瓦森病毒
节肢动物传播病毒	巨细胞病毒
拉克罗期病毒	肠道病毒
西尼罗洒病毒	科罗拉多蝉热
圣路易脑炎病毒	流行性腮腺炎

## 流行病学

病毒性脑膜炎虽然不是一个值得全国通报的疾病。但是,据估计其发病率为每年 75 000 例。在温和的天气如夏季和早秋,发病率大大提高,这反映了肠道病毒及节肢动物传播病毒(虫媒病毒)的季节主导性,在月发病高峰的时候大概 100 000 人中就有 1 例报道。

## 实验室诊断

### 脑脊液检测

病毒性脑膜炎中最重要的实验室诊断就是脑脊

液检测。最典型的结果是脑脊液淋巴细胞异常增加(25~500 个细胞/ $\mu$ l),正常或是稍高的蛋白质浓度(0.2~0.8g/L),葡萄糖浓度正常,正常或是稍高的压力(100~350mmH<sub>2</sub>O)。脑脊液革兰染色见不到病原体。起病 48 小时内以多形核白细胞(PMN)为主,但很少见,尤其是艾柯病毒-9、西尼罗病毒(WNV)、东方马脑炎病毒或是流行性腮腺炎病毒感染患者。45%的西尼罗病毒性脑膜炎的患者在脑脊液淋巴细胞增多之前会出现多形核中性粒细胞的脑脊液增多并持续 1 周或是更长时间。除此之外,怀疑是病毒性脑膜炎的患者出现脑脊液多形核白细胞增多但临床诊断尚未确立应该立即考虑其他疾病,包括细菌性脑膜炎或是脑膜外相关感染。病毒性脑膜炎的脑脊液的细胞计数通常在 25~500/ $\mu$ l,有时可以达到几千/ $\mu$ l,尤其是淋巴细胞脉络丛脑膜炎的感染(LCMV)及流行性腮腺炎病毒的感染。病毒感染中的脑脊液葡萄糖浓度通常是正常的,10%~30%的病例可能会减少,见于 LCMV 及流行性腮腺炎。脑脊液葡萄糖浓度降低很少由艾柯病毒、其他肠道病毒、HSV-2 及水痘-带状疱疹病毒(VZV)引起。因此,脑脊液淋巴细胞增多伴葡萄糖浓度降低可能提示真菌性或结核性脑膜炎、李斯特菌脑膜炎或是非感染性疾病(如肉芽肿脑膜炎或是赘生物脑膜炎)。

一些试验衡量不同的脑脊液蛋白、酶类及递质的水平,包括 C 反应蛋白、乳酸、乳酸脱氢酶、新蝶呤、喹啉酸盐、IL-1 $\beta$ 、IL-6、可溶 IL-2 受体、 $\beta_2$ -微球蛋白及 TNF,可以用于病毒性脑膜炎和细菌性脑膜炎的鉴别或可以是病毒性感染特殊类型的标记物(例如 HIV 感染),但是,它们仍缺乏敏感性及特异性,对于诊断目的来说应用不是很广泛。

### 病毒核酸的聚合酶链式反应扩增

脑脊液病毒特异性 DNA 或 RNA 的 PCR 扩增其已经是诊断中枢神经系统病毒感染的最重要的诊断手段。在中枢神经系统的肠道病毒及 HIV 感染中,PCR 已经成为诊断首选,其敏感性大大超过病毒培养。HSV PCR 对于反复发作的无菌性脑膜炎患者来说也是重要的诊断试验,尽管病毒培养阴性,很多患者脑脊液中有扩增的 HSV DNA。脑脊液 PCR 也常规应用于巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒、VZV、人疱疹病毒-6(HHV-6)引起的中枢神经系统病毒感染。脑脊液 PCR 也适用于 WNV,但其敏感性不如 WNV 特异性 IgM 的检测。PCR 也可用于肺炎支原体引起的中枢神经系统感染的诊断,其感染类似于

病毒性脑膜炎及脑炎。

### 病毒培养

用于诊断病毒性脑炎或脑膜炎的脑脊液培养的敏感性,相比细菌感染培养来说是比较低的。除了脑脊液,特定的病毒还可以从咽拭子、粪便、血和尿中分离出来。肠道病毒及腺病毒可在排泄物中发现;一些肠道病毒、虫媒病毒及 LCMV 可在血液中发现;流行性腮腺炎和 CMV 可在尿液中发现;肠道病毒、流行性腮腺炎病毒及腺病毒可在咽拭子中发现。在肠道病毒感染中,病毒脱落至粪便可持续数周。粪便中出现肠道病毒并不是诊断标准,可能是因为先前肠道病毒感染,也可发生在肠道病毒流行时期一些无症状的人群中。

### 血清学检查

对一些病毒来讲,包括许多虫媒病毒如 WNV,血清学研究仍是决定性的诊断依据。但对于 HSV、VZV、CMV 和 EBV 等病毒来说,血清学检查并不十分重要。对于血清阳性率低的人群,通过急性期和恢复期血清(通常在 2~4 周后获得)间的血清转化现象或是证实病毒特异性 IgM 抗体的出现才能得出急性病毒感染的诊断。如果能够证实存在鞘内病毒特异性抗体的合成,如脑脊液 IgG 指标升高或脑脊液 IgM 抗体的出现,即能支持中枢神经系统存在感染,比血清学证据更有力。尽管血清及脑脊液 IgM 抗体在急性感染后只存在几个月,但也有例外。如 WNV IgM 可在一些患者急性感染后持续存在 1 年。并且,在病毒感染到宿主产生一代病毒特异性抗体反应之间的延迟常意味着血清学检查的回顾性诊断意义更大,比在即刻诊断和处理中更能发挥作用。

脑脊液的寡克隆  $\gamma$ -球蛋白带与一些病毒感染有关。相关抗体常直接攻击病毒蛋白。寡克隆带也常发生在特定的非感染性神经系统疾病中(如多发性硬化)及非病毒感染中(如神经梅毒、神经莱姆病)。

### 其他实验室检查

所有怀疑是病毒性脑膜炎的患者应该完善血常规、肝肾功能检查、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白、电解质、葡萄糖、肌酸酶、醛缩酶、淀粉酶及脂肪酶。较轻的病毒性脑膜炎无须做神经影像学检查(如 CT 或 MRI),但有意识状态改变的、癫痫、有局灶神经系统体征或症状的或是脑脊液结果不典型时需要做。

### 鉴别诊断

与病毒性脑膜炎鉴别诊断最重要就是要排除病

毒性脑膜炎相似的疾病,包括:①未经治疗或部分治疗的细菌性脑膜炎;②由真菌、分枝杆菌属或是梅毒密螺旋体(神经梅毒)引起的脑膜炎早期阶段,这些疾病的脑脊液淋巴细胞增多时很常见的,培养可能是慢生长或是阴性的,早起可能不出现脑脊液葡萄糖过少;③由支原体、李斯特菌、布鲁菌、柯克斯体属、钩端螺旋体属及立克次体属引起的脑膜炎;④脑膜外感染;⑤赘生物脑膜炎;⑥继发于非感染性炎症疾病的脑膜炎,包括超敏反应脑膜炎、SLE 和其他风湿性疾病、肉状瘤病、贝切特综合征、葡萄膜脑膜综合征。在对 >28 天的儿童的研究发现脑脊液蛋白 >0.5g/L(敏感性 89%、特异性 78%)及血清降钙素水平 >0.5ng/ml(敏感性 89%、特异性 89%)的出现提示是细菌性而不是无菌性脑膜炎。很多鉴别细菌性和无菌性脑膜炎的临床方法已经发表,但并没有得到广泛地验证。其中一个经过试验相对可靠的细菌性脑膜炎评分表明,脑脊液细胞增多的儿童得细菌性脑膜炎的可能性为 0.1%甚至更少,而这些儿童有:①脑脊液革兰染色阴性;②脑脊液中性粒细胞计数 <1000 个细胞/ $\mu$ l;③脑脊液蛋白 <80mg/dl;④外周单独中性粒细胞计数 <1000 个细胞/ $\mu$ l;⑤无癫痫既往史或者现病史。

### 详细的病毒病因学

肠道病毒(EV)群是病毒性脑膜炎常见病因,在可明确病因的患者中超过 85%。病例可散发也可以群发。最近 EV 脑膜炎在美国的暴发流行与柯萨奇病毒 B5 和艾柯病毒株 6、9 及 30 有关。艾柯病毒 A9、B3 及 B4 常与散发病例有关。EV71 导致神经系统疾病在美国之外的地区大规模流行,如东南亚,不过美国最近也报道有散在病例的发生。尽管每年发病频率减少,肠道病毒群导致的病毒性脑膜炎最可能在夏季和秋季的月份发生,尤其是 <15 岁的儿童。尽管随着年龄的增长,肠病毒脑膜炎的发病率减少,但在该病暴发流行的时候,最先累及的还是年龄较大的儿童及成人。患者起病急,表现为发热、头痛、颈强直,常伴随体征,包括呕吐、食欲缺乏、腹泻、咳嗽、咽炎及肌痛。体格检查应该包括仔细寻找肠道病毒感染的红斑,包括皮疹、手足口病、疱疹性咽峡炎、胸痛、出血性结膜炎及心肌炎。脑脊液结果通常为淋巴细胞增多(100~1000 个细胞/ $\mu$ l),葡萄糖浓度正常,蛋白质浓度正常或轻度升高。但是,多达 15%的患者,多见于婴幼儿而不是年龄更大的儿童或是成人,他们的脑脊液淋巴细胞计数是

正常的。在发病 48 小时以多形核白细胞为主的病例是很少见的。脑脊液反转录 PCR 是诊断性选择, 敏感性(>95%)及特异性(>100%)兼备。脑脊液 PCR 在症状出现 48 小时内进行其敏感性是最高的, 症状出现 5 天后其敏感性大大下降。治疗有效, 患者治愈后无后遗症。新生儿和丙种球蛋白缺乏或低丙种球蛋白的患者常会发生慢性且严重的感染。

虫媒病毒感染主要发生在夏季或是早秋。当脑炎和脑膜炎的病例在夏天或是早秋集中在一个有限的地理区域发生就要考虑虫媒病毒性脑膜炎。在美国虫媒病毒性脑炎和脑膜炎最重要的病因就是西尼罗病毒、圣路易脑炎病毒和加利福尼亚脑炎病毒组。在 WNV 的时候, 鸟类的死亡可能是后继人类感染该病种。蜱接触史或旅行、居住在一定的地理区域提示科罗拉多蜱传热病毒或是波沃森病毒感染的可能性, 尽管 RMSF 和神经莱姆病不是病毒性蜱传播疾病也可有相似的表现。虫媒病毒性脑膜脑炎的脑脊液常表现为单核细胞增多, 葡萄糖浓度正常, 蛋白质浓度正常或是轻度增高。但是 40%~45% 的 WNV 脑炎患者表现为持续 1 周或是更长时间的脑脊液白细胞增多。WNV 很少出现脑脊液葡萄糖浓度降低, 革兰染色阴性及细菌培养阴性可与细菌性脑膜炎鉴别。脑脊液中出现类浆细胞的增多或出现莫拉雷样大单核可能是 WNV 感染的诊断依据。虫媒病毒性脑膜炎的决定性诊断依据是脑脊液及血清转换中的病毒特异性 IgM 抗体的出现。脑脊液 PCR 试验可在选择性诊断实验室和疾病控制与预防中心用于一些病毒, 但在 WNV 的病例中, 脑脊液 PCR 的敏感性比血清学差。

HSV-2 脑膜炎更多被认为是成人病毒性脑膜炎发病的主要因素, 总体来说它的重要性仅次于肠道病毒, 占全部病例的 5%, 毫无疑问, 当肠道病毒感染日益常见的时候, 成年人或是夏秋季过后 HSV-2 感染的病例也增加。25%~35% 的女性及 10%~15% 的男性在 HSV 脑膜炎首次发作的时候表现为生殖器疱疹。在这些患者有 20% 会有脑膜炎的反复发作。HSV 脑膜炎的诊断通常需要脑脊液 PCR, 因其培养可能是阴性的, 尤其是反复发作的脑膜炎患者。硬膜内 HSV 特异性抗体的出现也对诊断有所帮助, 尽管其敏感性和特异性比 PCR 低, 且直到感染 1 周后才会出现变成阳性。超过 90% 的 HSV 脑炎患者的致病因素是 HSV-1, 相比来说, 极大多数的 HSV 脑膜炎患者的致病因素是 HSV-2。尽管既往有过或者目前存在 HSV 生殖器病损是个

重要的诊断依据, 也有许多 HSV 脑膜炎患者在发病的时候没有明显的生殖器疱疹。大多数经常发生的病毒性或无菌性脑膜炎, 包括原先诊断为莫拉雷脑膜炎的病例, 很有可能是 HSV 感染所致。

当同时出现水痘或带状疱疹是应该怀疑是 VZV 脑膜炎。但是, 有报道说达到 40% 的 VZV 脑膜炎病例不伴有发疹, 认识到这点是很重要的。VZV 作为脑膜炎的病因, 其感染频率变化很大, 在最低 3% 至最高 20% 之间变化。诊断常基于脑脊液 PCR, 尽管其实验的敏感性不如其他疱疹病毒。脑脊液 PCR 结果阴性的患者, VZV 中枢神经系统感染的诊断可以依据硬膜内 VZV 特异性抗体的出现和(或)脑脊液 VZV IgM 抗体的出现或是脑脊液阳性培养。

EBV 感染也可产生无菌性脑膜炎, 伴或不伴有相关的传染性单核细胞增多症。脑脊液或外周血中非典型淋巴细胞的出现提示 EBV 感染, 但偶尔也可以出现在其他病毒感染中。EBV 几乎不能从脑脊液培养中得到。血清与脑脊液血清学可通过具有特征的 IgM 病毒衣壳(VCA<sub>s</sub>)抗体、早期抗原(EA<sub>s</sub>)抗体及 EBV-相关核抗原(EBNA)抗体的缺失帮助证实急性感染的出现。脑脊液 PCR 也是一项重要的诊断性实验, 尽管其结果可能反映的是病毒的再激活, 与其他的感染性或炎症性过程有关。

任何表现为病毒性脑膜炎的患者, 已知或是怀疑有 HIV 感染危险因素, 都应该怀疑 HIV 脑膜炎。在 5%~10% 的病例中, 脑膜炎可以发生在 HIV 初次感染之后, 但很少见于疾病后期阶段。比起其他病毒感染, HIV 脑膜炎脑神经麻痹更常见, 最常受累的是第 V、Ⅶ、Ⅷ对脑神经。诊断可依据血液或是脑脊液的 HIV 基因组的检测。血清转化可能会延迟, HIV 血清学阴性的患者怀疑是 HIV 脑膜炎的应需观察至血清转换发生。HIV 更进一步的讨论见第 42 章。

腮腺炎病毒: 晚冬或早春季节发生的脑膜炎应考虑是流行性腮腺炎病毒, 尤其是男性(男女之比为 3:1)。在美国, 自从 1967 年以来广泛应用减毒的流行性腮腺炎疫苗之后, 其发病率下降了超过 95%。但是, 对非免疫的个体和人群来讲, 流行性腮腺炎仍是感染的潜在来源。很少有(10~100/100 000 接种过疫苗的个体)疫苗相关的流行性腮腺炎脑膜炎被描述, 表现为接种疫苗后 2~4 周起病。腮腺炎、睾丸炎、卵巢炎、胰腺炎的出现或是血清脂肪酶、淀粉酶的升高可能提示流行性腮腺炎性脑膜炎。但是,

无这些表现不能排除诊断。10%~30%流行性腮腺炎的患者应提前评估临床脑膜炎的发生。但是,美国最近一起 2600 例流行性腮腺炎暴发流行的时候,仅有 11 例诊断为脑膜炎,提示其发病率比原先猜测的低。流行性腮腺炎感染后终身免疫,故记录有原先感染病史的可排除这一诊断。25%的脑膜炎患者脑脊液细胞增多,75%的患者以 $>1000$  个细胞/ $\mu\text{l}$  为主,还有 25%的患者脑脊液中性粒细胞增多。10%~30%的患者脑脊液糖分减少,一旦出现可为诊断依据。诊断主要依靠脑脊液病毒培养或是检测到 IgM 抗体或是有血清转换。一些诊断性或调查实验室可以用脑脊液 PCR。

**LCMV 感染:**当无菌性脑膜炎发生在深秋或冬天,患者有家鼠(小家鼠)、宠物或实验室啮齿类动物(如仓鼠、小鼠)或是它们的排泄物接触史时,应该怀疑有 LCMV 感染。一些患者表现为相关的皮疹、肺浸润、脱发、腮腺炎、睾丸炎或是心肌心包炎。实验室检查加上早期的临床发现是 LCMV 的诊断线索,可能包括白细胞减少症,血小板减少症及异常的肝功能。一些病例呈现出显著的脑脊液细胞异常增多( $>1000$  个细胞/ $\mu\text{l}$ )及糖分过少( $<30\%$ )。诊断应依据脑脊液病毒的血清学或是培养。

## 治疗

几乎所有的病毒性脑膜炎的治疗主要都是对症治疗,包括使用镇痛药、解热药及镇吐药。应该监测体液和电解质状态。怀疑是细菌性脑膜炎的患者在培养结果出来之前应给予合适的经验性治疗(前有叙述)。考虑是病毒性脑膜炎的免疫功能正常的患者,不伴有局部体征或症状,意识状态无明显改变,以及脑脊液检查符合病毒性脑膜炎表现的(脑脊液淋巴细胞增多、葡萄糖正常、革兰染色阴性)的,能够确保在家监测和继续治疗的前提下,无须住院治疗。免疫功能受损的患者,有意识状态明显改变的、癫痫或是局部症状或体征的出现提示脑炎或脑实质受损的可能性;那些有非典型脑脊液表现的患者应该入院治疗。HSV-1 或 HSV-2 及严重的 EBV 或 VZV 感染引起的脑膜炎应口服或静脉注射阿昔洛韦。HSV、EBV 和 VZV 脑膜炎相关治疗的数据有限。病情危重的患者应该先静脉注射阿昔洛韦(每天 15~30mg/kg,分 3 次剂量),后用口服药物如阿昔洛韦(800mg,每日 5 次)或泛昔洛韦(500mg,每日 3 次)或伐昔洛韦(1000mg,每日 3 次),服用一个疗程

7~14 天。病情不是很严重的可单独应用口服药。HIV 脑膜炎患者应接受积极的抗反转录病毒治疗。

已知有体液免疫缺陷的(如 X 染色体连锁性无 $\gamma$ -球蛋白血症)和未曾接受过 $\gamma$ -球蛋白肌肉注射或静脉注射免疫球蛋白(IVIg)的病毒性脑膜炎患者应该用上述药剂治疗。在有些经肌肉注射或静脉注射给予免疫球蛋白无效的慢性肠道病毒性脑膜炎患者,曾尝试经 Ommaya 囊鞘内给予免疫球蛋白治疗。

一些慢性肠病毒脑膜炎的患者尝试了通过 Ommaya 囊鞘将免疫球蛋白置于心室内的治疗,试验药物 pleconaril,对多种肠病毒感染有效,并且有很高的口服生物利用度和脑脊液渗透性。肠病毒脑膜炎患者的临床试验提示 pleconaril 相比安慰剂组缩短了症状的持续时间;但是,因其在非中枢神经系统 EV 感染的试验中有自限性,这个药物可能不会推向市场及广泛应用。

脊髓灰质炎病毒、流行性腮腺炎病毒和麻疹病毒感染时,接种疫苗对于防止脑膜炎进展、防止其他神经系统合并症有效。美国已经使用了 VZV 减毒活疫苗(水痘病毒疫苗)。临床已经证实了其有效率 70%~90%,但维持免疫力则需加强免疫力。灭活的水痘疫苗可用于移植受体患者。

## 预后

病毒性脑膜炎的成年患者痊愈率很高。极少数患者主诉有持续头痛、轻度精神障碍、共济失调或者全身无力可持续数周或数月。婴儿及新生儿(小于 1 岁)的预后尚不确定。一些研究中报道有智能减退、学习能力下降、听力丧失及其他持久的后遗症。

## 病毒性脑炎

### 定义

相比于病毒性脑膜炎的传染过程和相关炎症反应大部分局限于脑膜,脑炎也可同时累及脑实质。很多脑炎的患者也有相关脑膜炎的证据(脑膜脑炎),在一些病例中会有脊髓和神经根的累及(脑脊髓炎、脑脊髓神经根炎)。

### 临床表现

除了有脑膜炎特征的累及脑膜的急性发热外,脑炎患者还有意识内容的改变(意识模糊、行为异

常)或觉醒度的降低,从轻度嗜睡至中度昏迷,以及局灶或弥漫性神经系统体征和症状的证据。脑炎的患者可以有幻觉、焦虑、性格改变、行为异常,以及有时会有精神异常状态。也有很多患者出现局灶或全面性癫痫。事实上,几乎每种可能类型的局灶神经系统缺损类型都有报道过。症状和体征反映了感染和炎症反应的部位。最常见的局部性表现是失语症、共济失调、上或下运动神经元瘫痪、不自主运动(如肌阵挛性反射、震颤)和脑神经麻痹(如动眼神经麻痹、面瘫)。下丘脑-脑垂体轴的累及可导致体温调节异常、糖尿病尿崩症或者抗利尿激素分泌失调(SIADH)的进展。即使嗜神经病毒通常在中枢神经系统的不同部位导致病理性损伤,但是不可能单独依据不同的临床表现鉴别脑炎的类型。

## 病原学

在美国,每年有 20 000 例脑炎病例报道,实际发生的病例可能还会更多。尽管有综合性诊断的帮助,但大多数急性脑炎的致病病毒还是未知的。数百种病毒能够导致脑炎,但大多数病例均集中在有限的亚型。免疫功能正常的散发性脑炎患者最常见的病毒是疱疹病毒(HSV、VZV、EBV)。脑炎的流行由虫媒病毒引起,包括许多不同的病毒属包括甲病毒(如 EEE 病毒、西尼罗脑炎病毒)、黄病毒(如 WNV、圣路易脑炎病毒、日本脑炎病毒、波沃森病毒)、布亚病毒(如加利福尼亚脑炎病毒血清群、La Cross 病毒)。回顾历史上美国大多数虫媒病毒性脑炎是由加利福尼亚脑炎病毒血清群和圣路易脑炎病毒引起的。但是,2002 年以来,WNV 成为主要致病因素。2003 年的流行是美国记录在案的最大的一次虫媒病毒疾病流行(脑炎+脑膜炎),发生了 2866 例,264 例死亡。在 2004~2007 年,WNV 在美国导致了每年 1142~1459 例的神经侵袭性疾病,其中 100~177 例死亡。2008~2009 年,WNV 引起的神经侵袭性疾病的病例(2008=687,2009=335)和死亡病例(2008=44,2009=30)大幅度减少。病毒性中枢神经系统感染的新病因不断出现,有证据表明东南亚最近脑炎病例的暴发流行是由 Nipah 病毒引起的,是副黏液病毒科新认证的成员。欧洲的脑膜炎由托斯卡纳病毒引起,是一个属于布尼亚病毒家族的虫媒病毒。非洲、印度及东南亚神经系统紊乱与切昆工亚热病毒的流行有关,它是一个被膜病毒。

## 实验室诊断

### 脑脊液检查

所有患者都应该实施脑脊液检查,颅内压增高出现是检查的禁忌证。脑脊液特征与病毒性脑膜炎相似,常表现为脑脊液淋巴细胞增多、脑脊液浓度轻度升高及葡萄糖浓度正常。超过 95% 的免疫力正常的病毒性脑炎患者出现脑脊液细胞增多( $>5$  个细胞/ $\mu\text{l}$ )。极少数患者初次腰椎穿刺检查白细胞不高,但复查时增高。由于 HIV 感染、应用糖皮质激素或其他免疫抑制药、化疗或淋巴网状内皮组织恶性病的免疫功能极其低下的患者,使得可能没有脑脊液炎症反应。只有大概 10% 的脑炎患者脑脊液细胞计数超过 500/ $\mu\text{l}$ 。偶尔有特定虫媒病毒(如 EEE 病毒或加利福尼亚脑炎病毒)感染、流行性腮腺炎病毒及 LCMV 感染可使细胞计数  $>1000/\mu\text{l}$ ,但是这种脑脊液细胞增多的程度应该提示非病毒感染或是其他炎症进程的可能性。脑脊液中出现非典型淋巴细胞可见于 EBV 病毒感染中,比较少见于其他病毒感染包括 CMV、HSV 及肠道病毒群。类浆细胞或是莫拉雷样大单核细胞增多见于 WNV 脑炎。45% 的 WNV 脑炎患者可出现脑脊液多形核白细胞增多,这也是免疫功能低下的 CMV 脊髓神经根炎的患者常见的特征。脑炎患者脑脊液出现大量脑脊液多形核白细胞可能由 EEE 病毒、艾柯病毒-9 引起,更少见于其他肠道病毒群感染。但是,持续的脑脊液中性粒细胞增多应该立即考虑细菌感染、钩端螺旋体、阿米巴感染,以及非感染性病程如急性出血性脑实质炎。约 20% 的脑炎患者存在非创伤性脑脊液中红细胞升高( $>500/\mu\text{l}$ )。这种病理现象可能是出血性脑炎,见于 HSV 感染后的类型。但是,非疱疹局灶性脑炎也可出现类似脑脊液红细胞的出现。脑脊液葡萄糖浓度降低很少见于病毒性脑炎,应该提示细菌性、真菌性、结核性、钩端螺旋体性、梅毒、肉瘤状或是肿瘤性脑膜炎的发生。只有少数流行性腮腺炎、LCMV 或是 HSV 脑炎的晚期患者及许多 CMV 脊髓神经根炎的患者脑脊液葡萄糖浓度减低。

### 脑脊液 PCR

脑脊液 PCR 已经成为由 CMV、EBV、HHV-6 及肠道病毒群引起的中枢神经系统感染的主要诊断性测试。在 VZV 中枢神经系统感染的病例中,脑脊液 PCR 及病毒特异性 IgM 的检测或者硬膜内抗体合成对诊断起了很大的帮助。脑脊液 PCR 的敏感



性及特异性依据所检测的病毒有所变化。其敏感性(约 96%)和特异性(约 99%)与脑组织活检相当或较之更高。应当注意,若怀疑患有该种疾病,对脑脊液进行 HSV PCR 检查的结果应与以下因素结合起来一起判别:症状发作与进行检查的间隔、之前是否应用过抗病毒治疗。如果在疾病适当的时间取样,合格的实验室做出的脑脊液 PCR 结果是阴性的,但基于临床和实验室检查都非常可能是 HSV 脑膜炎,那么其可能性就降低了,但并不能排除这一诊断。如一个预测可能性为 35% 有 HSV 脑膜炎的患者,脑脊液 PCR 阴性就使最后测试结果的可能性下降了约 2%,一个预测可能性为 60% 有 HSV 脑膜炎的患者,阴性结果就使最后测试结果的可能性下降了约 6%。同样情况阳性结果几乎就使诊断确定了(98%~99%)。最近有很多报道反映起初在症状起病之后的早期阶段( $\leq 72$  小时)其结果是阴性的,但在 1~3 天后再做的时候变成阳性了。疱疹病毒脑膜炎患者频繁进行 HSV 脑脊液 PCR 也可起降低疾病的病程的作用,只有约 20% 的病例在超过 14 天之后其结果仍为阳性。1 周之内的抗病毒治疗一般不会影响 PCR 结果。在一个研究中,98% 的脑脊液样本在第 1 周抗病毒治疗期间仍是 PCR-阳性的,但是在 8~14 天样本数量下降至 50%,15 天之后下降至 21%。

除了单纯疱疹,病毒脑脊液 PCR 试验的敏感性和特异性尚不明确。肠道病毒的脑脊液 PCR 的敏感性和特异性  $> 95\%$ 。EBV 脑脊液 PCR 的特异性还未明确。有报道提及明确的 EBV 脑脊液 PCR,与之有关的其他病原体的阳性试验,它也可以反映潜伏在淋巴细胞的 EBV 的再激活,因为无关的感染性或炎症过程而进入中枢神经系统。在 VZV 导致的中枢神经系统的患者中,脑脊液抗体和 PCR 结果应该是互补的,因为患者可以有 VZV-特异性抗体的硬膜内合成的证据及阴性的脑脊液 PCR 结果。在 WNV 感染的病例中,脑脊液 PCR 检查对于 WNV-特异性 IgM 抗体的检测敏感性更低(约 70%),但对于一些免疫功能低下的患者还是有用的,因为他们不能建立有效的抗-WNV 抗体反应。

### 脑脊液培养

脑脊液培养在诊断急性病毒性脑膜炎的实用性是有限的。培养可能是不敏感的(如  $> 95\%$  的 HSV 脑膜炎的患者脑脊液培养阴性,但事实上所有的患者都有 EBV 相关性中枢神经系统感染),并且其判断免疫治疗的效果需要很长时间。

### 血清学检查和抗原检测

病毒性脑炎的血清学诊断的基本方法与之前提及的细菌性脑膜炎的相似。WNV IgM 抗体的出现对 WNV 脑炎有诊断价值,因为 IgM 抗体不能通过血-脑屏障,那么它的出现则提示是硬膜内合成。抗体收集的时间是很重要的,因为脑脊液 WNV IgM 血清学阳性的概率在疾病起病第 1 周的时候可以提高 10%,在第 7 天的时候可以达到 80% 或更高。在 HSV 脑炎的患者脑脊液中,可同时检测到 HSV 糖蛋白抗体及糖蛋白抗原抗体。发病 1 周之后是检测 HSV 抗原和抗体的最佳时机,这限制了急性诊断的实用性。但是,HSV 脑脊液抗体检测在某些病程大于 1 周及脑脊液 PCR 阴性的患者仍有作用。在 VZV 感染的病例中,当 PCR 不能探测到病毒 DNA 的时候,脑脊液抗体会是阳性的。这两者应该是互补而不是相互排斥的。

### MRI、CT、EEG

怀疑是脑炎的患者通常一定要做影像学检查,通常是 EEG。这些检查帮助确认或是排除选择性诊断,并帮助鉴别局灶或是弥漫性的脑膜炎进程。脑炎患者的局灶性损害提高了 HSV 脑炎的可能性。包括:①在 MRI 的  $T_2$  增强、FLAIR 或是弥散加权相上,大脑额颞、扣带回、岛回区域有增高的信号强度区(图 40-3);②CT 上有低吸收区、占位效应及造影增强区;③脑电图上在慢波或低波幅波的背景上

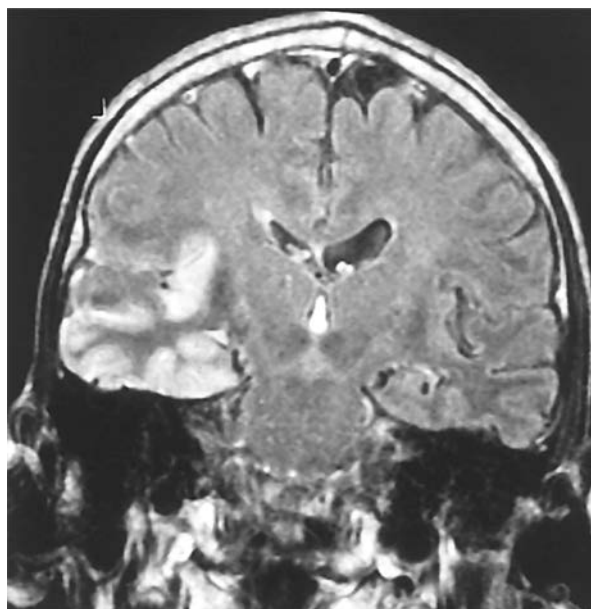


图 40-3 来源于单纯疱疹脑炎患者的冠面 FLAIR 像

右颞叶有高信号的区域(影像左侧),主要局限于灰质。患者主要是单侧疾病;双侧损伤更常见但可能强度更不对称

出现周期性局灶性颞叶棘波。大约 10% 的有 PCR 证实的 HSV 脑炎的患者 MRI 正常, 将近 80% 的患者颞叶异常, 另外 20% 的患者颞叶外的区域异常。损伤通常在 T<sub>2</sub> 像上表现为高信号。HSV 脑炎的儿童常在 MRI 受损区域变成为非典型模式, 大脑区域受累及的部分为额颞叶以外的区域。CT 的敏感性低于 MRI, 20%~35% 的患者是正常的。>75% 的有 PCR 记录的 HSV 脑炎的患者 EEG 异常。常累及颞叶而且是非特异性的。一些 HSV 脑炎患者有独特的 EEG 图案, 包括周期的、刻板的、尖慢复合波, 起源于一侧或双侧颞叶, 以 2~3 秒为间隔重复。周期性的复合波常在病程的 2~15 天出现, 病理证实的 HSV 脑炎患者 2/3 均有上述改变。

仅有 2/3 的 WNV 脑炎的患者有显著的 MRI 异常, 明显比 HSV 脑炎少。其异常累及深部脑结构, 包括丘脑、基底节及脑干, 而不是皮质, 可能在 FLAIR 像上明显。WNV 脑炎患者的 EEG 常先表现为广泛慢波而不是颞叶主导模式的尖波或周期性发放, 比 HSV 脑炎更有特色。FLAIR 和弥散加权像使 MRI 结果更准确, 提高其敏感性。VZV 脑炎可能显示多病灶的出血和缺血性梗死, 反映了这种病毒更易引起中枢神经系统血管病变的特性, 而不是一个真正的脑炎。免疫功能低下的成人 CMV 患者在 MRI 的 T<sub>2</sub> 信号增强的区域常有心室扩大, 强化后的 T<sub>1</sub> 像上描绘出血管轮廓和室管膜下的增强。表 40-5 脑炎的特异性诊断实验结果, 在临床决策时会有帮助。

表 40-5 脑炎诊断性试验的应用

<p>MNV 脑炎最好的诊断试验是 CSF IgM 抗体检测试验。CSF IgM 检测试验的阳性率在发病后每过一天会增加约 10%, 在第 1 周末会达到 70%~80%。血清 MNV IgM 可为近期 MNV 感染提供证据, 但在缺少其他证据的情况下不能确诊神经侵袭性疾病(脑膜炎、脑炎、急性弛缓性瘫痪)</p> <p>约 80% 已确诊 HSV 脑炎的患者有累及颞叶的 MRI 异常。当同时再应用 FLAIR 和 DWI 序列时, 该比例可上升至 90% 以上。MR 未发现颞叶病变, 则 HSV 脑炎的可能性相应降低, 应当考虑其他诊断的可能性</p> <p>CSF HSV PCR 检测在 HSV 脑炎的最初 72h 可能是阴性的。在高度怀疑 HSV 脑炎且未确诊其他疾病的患者中, 如果最初早期 PCR 呈阴性, 应当考虑重复检测</p> <p>HSV 特异性抗体鞘内合成检测(对血-脑屏障破坏进行校正后 CSF/血清 HSV 抗体比例升高)对于仅能获取晚期(发病&gt;1 周)CSF 标本且 PCR 检测呈阴性的患者可能是有用的。单独的血清学指标对于诊断 HSV 脑炎没有价值, 因为其在人群中普遍阳性率较高</p> <p>CSF 病毒培养阳性对于除外 HSV 或 EBV 脑炎诊断没有价值</p> <p>VZV CSF IgM 抗体可在 VZV CSF PCR 阴性的患者中出现。对于怀疑 VZV CNS 疾病的患者应当进行上述两项检测</p> <p>EBV CSF PCR 对于诊断 CNS 感染的特异性目前还未知。其他病因引起的 CSF 单核细胞增多症也可出现阳性结果。</p> <p>检测 EBV CSF IgM 或 VCA 抗体鞘内合成率可支持 EBV 脑炎的诊断。提示急性 EBV 感染的血清学检测结果(如 IgM VCA、出现针对 EA 但不针对 EBNA 的抗体)可帮助支持诊断</p>
--

CNS. 中枢神经系统; CSF. 脑脊液; DWI. 弥散加权成像; EA. 早期抗原; EBNA. EBV 相关核抗原; EBV. EB 病毒; FLAIR. 液体衰减反转恢复; HSV. 单纯疱疹病毒; IgM. 免疫球蛋白 M; MRI. 磁共振成像; PCR. 聚合酶链式反应; VCA. 病毒衣壳抗体; VZV. 水痘-带状疱疹病毒; MNV. 西尼罗河病毒

### 大脑活组织检查

大脑活组织检查现在通常用于脑脊液 PCR 研究不能得出诊断的患者, 这些患者在 MRI 上有局灶异常, 在阿昔洛韦和支持治疗后仍表现为进展性恶化。

### 鉴别诊断

一些其他病原体的感染可以类似于病毒性脑炎。在活组织检查证明的 HSV 脑炎的研究中, 常见的有传染性的类似于局灶病毒性脑炎的病原体包括分枝杆菌、真菌、立克次体、李斯特菌、支原体及其他

细菌(包括巴尔通体属)。

阿米巴福氏耐格里原虫引起的感染可以导致急性脑膜脑炎(主要是阿米巴脑膜脑炎), 然而棘阿米巴属和狒狒巴拉姆希阿米巴常导致亚急性或是慢性阿米巴样肉芽肿脑膜脑炎。耐格里原虫在温暖、铁丰富的水池中繁殖, 包括可在排水沟、水道、人工或是天然的户外水池中发现。感染常发生在免疫力正常的儿童, 又在可能被污染的水里游泳的病史。脑脊液相比于病毒性脑炎的典型表现, 常类似于细菌性脑膜炎, 表现为中性粒细胞增多及糖分过少。温暖、澄清的脑脊液的湿涂片可见滋养体。发生在儿

童及免疫力正常的人群的狒狒巴拉姆希阿米巴脑炎与急性病毒性脑炎相似。这个病原体与供体携带者未被认知的感染移植器官至受体而发生的脑炎有关。目前没有有效治疗措施的确认,死亡率达到100%。

浣熊蛻虫浣熊拜林蛔线虫可以引起脑炎。诊断的线索包括浣熊的接触史,尤其是在玩耍或吃到潜在被浣熊污染物污染的尘土。大多数患者为儿童,许多合并有嗜酸性粒细胞增多。

一旦脑膜炎的非病毒性因素被排除,诊断的重点在于将区分 HSV 和其他可导致脑炎的病毒。这个鉴别特别重要,因为在其他性质的脑炎中以支持治疗为主,而 HSV 需要特殊、有效的抗病毒治疗,而且在感染早期就建立治疗可提高疗效。当临床症状提示累及额颞中下部区域就应该考虑 HSV 脑炎,包括主要的幻嗅幻味、嗅觉丧失、行为异常或人格改变,或记忆障碍。症状和体征与急性脑炎在临床体格检查、神经影像学或脑电图上的局灶发现一致的时候也要怀疑是 HSV 脑膜炎。这些患者的诊断首选是 HSV 的脑脊液 PCR 分析。阳性结果可确定诊断,阴性则降低了它的可能性。

病损解剖上的分布可以提供另外的诊断线索。快速进展的脑炎及主要为脑干症状体征或是影像学异常的可能感染了黄病毒(WNV、圣路易脑炎病毒、日本脑炎病毒)、HSV、狂犬病毒或是产单核细胞病毒。深灰质结构的明显累及,包括基底节和丘脑,应该也提示可能的黄病毒感染。这些患者临床上主要表现为运动障碍(震颤、肌阵挛)或是帕金森特征。WNV 感染的患者可以表现为类似于脊髓灰质炎的软瘫,肠道病毒 71 也可以出现这种症状,其他肠道病毒就很少见了。急性迟缓性瘫痪是以下运动神经元型无力起病为特征的,表现为无力的语调、反射减弱或缺失和相对保留的知觉。尽管有世界卫生组织努力采取脊髓灰质炎病毒根治的行动,2009 年仍有 1733 例野生型脊髓灰质炎病毒导致的脊髓灰质炎的发生,73%发生在印度和尼日利亚。最近有些小规模脊髓灰质炎暴发流行是因为病毒的疫苗菌株通过突变和(或)流通的野生型脊髓灰质炎病毒重组恢复了毒性,这些野生型脊髓灰质炎病毒在伊斯帕尼奥拉岛、中国、菲律宾、印度尼西亚和马达加斯加。

流行病学因素可能会给病毒性脑膜炎或脑炎的诊断提供重要线索。特别要注重发病季节、地理位置和外地旅行史及接触动物抓或咬、噬齿类及蜱的可能性。尽管从受感染的犬咬伤传播狂犬病毒是全

世界狂犬病的主要致病因素,在美国很少是因为犬,最常见的危险因素是接触了蝙蝠——尽管清楚的咬或抓的病史常缺失。狂犬病脑炎的典型临床表现是发热、变化的意识状态及自主活动过度。尝试咽水(恐水症)及受刺激(恐高症)会诱发恐怖的喉部、咽部、颈部肌肉和膈肌的痉挛。患者也可表现为麻痹性狂犬病,以急性上行性麻痹为特征。由蝙蝠叮咬引起的狂犬病有与典型的犬或狼咬所致的狂犬病不同的临床表现。患者常表现为局灶神经系统缺损、肌阵挛、癫痫以及幻觉,恐怖的痉挛不是很典型。狂犬病患者有脑脊液淋巴细胞增多,在脑干、海马和下丘脑部分区域有异常增强的 T<sub>2</sub> 信号。诊断要从脑组织或颈背毛囊神经分布区找到狂犬病毒抗原得出。脑脊液、唾液或泪水中病毒核酸的 PCR 扩增也可诊断。血清和脑脊液的血清学在感染起病的第 1 周常是阴性的,使得急性诊断的实用性受限制。没有可以用的特殊治疗,故该病是致命的,幸存者有极严重的神经系统后遗症。

美国州公共卫生当局为个别区域提供了有用的与特殊病原体隔离相关的资源。定期在 CDC 和 USGS 网站更新发现的虫媒病毒脑炎相关病例的数量、类型及分布(<http://www.cdc.gov> 和 <http://diseasemaps.usgs.gov>)。

需要排除的与急性脑炎鉴别诊断的最重要的非感染性病因是非血管性自身免疫炎症性脑膜脑炎,常与血清抗甲状腺微粒体和抗甲状腺球蛋白抗体(桥本脑病)有关;副肿瘤性和非副肿瘤性脑炎与抗神经元抗体有关;急性弥漫性脑膜脑炎和相关的急性脱髓鞘疾病及淋巴瘤。最后,Creutzfeldt-Jakob 病很少类似于病毒性脑炎以暴发形式出现。

## 治疗

在合适的时候就应该开始特殊的抗病毒治疗。基本体征,如呼吸和血压,应不断监测,必要时给予相应支持。在脑炎的开始阶段,许多患者需要加强护理。基本的管理和支持治疗应该包括颅内压的监测、补液限制、静脉注射防止张力减退的药物及抑制发热。癫痫发作应正规应用抗惊厥药治疗,一些脑炎的病例考虑到癫痫的高发率应进行预防性治疗。伴随所有严重疾病、意识觉醒度改变的脑膜炎患者都有发生吸入性肺炎、淤积性溃疡及压疮、挛缩、深部静脉血栓及其并发症和内置针和导尿管感染的风险。

阿昔洛韦在 HSV 的治疗中是有益的,怀疑是病毒性脑膜炎的患者应开始经验性治疗,尤其是出现局灶性体征的时候。但发现患者不是 HSV 脑膜炎的时候应该立即停用治疗,可能除外由 VZV 或 EBV 引起严重脑炎。HSV、VZV、EBV 都会编码一种酶,脱氧嘧啶(胸腺嘧啶脱氧核苷)激酶,磷酸化阿昔洛韦产生阿昔洛韦-5'-单磷酸。然后宿主细胞酶类再磷酸化这个复合物产生三磷酸衍生物。这个三磷酸盐作为一个抗病毒药,可以抑制病毒 DNA 聚合酶并使病毒 DNA 合成链提前终止。它的特异性首先表现在未感染的细胞不会磷酸化明显数量的阿昔洛韦转化成阿昔洛韦-5'-单磷酸。其次依据这个三磷酸盐更多的是一个潜在的病毒 DNA 聚合酶抑制药而不是宿主细胞酶的抑制药也可以看出其特异性。

成人应每隔 8 小时静脉注射阿昔洛韦,每次剂量为 10mg/kg(每天总共 30mg/kg),持续 14~21 天。脑脊液 PCR 在疗程结束后应该再复查,PCR 阳性的患者应继续接受治疗。新生儿 HSV 中枢神经系统感染相比成人感染来讲对阿昔洛韦反应小;推荐对于新生儿 HSV 脑炎应每隔 8 小时静脉注射 20mg/kg(每天总共 60mg/kg),至少持续 21 天。

在静脉用药之前,阿昔洛韦应该稀释至 $\leq 7\text{mg/ml}$ 的浓度(一个 70kg 的患者需要 700mg 的剂量,稀释至 100ml 的水中。)每次注射应缓慢超过 1 小时注射完,而不是快速或是静脉推注,以减少肾功能障碍的风险。护理时应该注意避免溢出,或肌内注射或皮下管理。碱性 pH 的阿昔洛韦会导致局部红肿及静脉炎(9%)。肾小球滤过功能受损的患者需要调整剂量。阿昔洛韦脑脊液的渗透率很高,血清中平均药物浓度达到 50%。治疗的并发症包括血液中尿素氮和肌酐水平的上升(5%)、血小板减少(6%)、胃肠毒性(恶心、呕吐、腹泻)(7%)、神经中毒(昏睡或反应迟钝、定向障碍、意识模糊、躁动、幻觉、震颤、癫痫)(1%)。病毒脱氧嘧啶激酶或是 DNA 聚合酶可致阿昔洛韦抵抗。至今,阿昔洛韦抵抗病毒株在免疫力正常的个体中还不是一个重要的临床问题。但是,临床上有报道在免疫功能缺陷的个体,在中枢神经系统以外的部位分离出致病力强、阿昔洛韦-抵抗 HSV 病毒株,其中包括 AIDS 患者。

口服抗病毒药能够有效治疗 HSV、VZV 和 EBV,包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦,但还没有评估过病毒性脑膜炎的治疗中作为首选治疗或是非口服阿昔洛韦治疗疗程后的补充治疗。过敏性和感染性疾病的国际组织(NIAID)/神经系统疾病和卒中国际组织发起了

三阶段的试验,即病毒性脑膜炎的患者在非口服阿昔洛韦治疗 14~21 天的疗程之后,应口服伐昔洛韦(每日 3 次,每次 2g,持续 3 个月)。研究结果可能有助于阐明延长口服抗病毒药的治疗作用。

更昔洛韦和磷甲酸单独或联合应用通常用于 CMV 相关中枢神经系统感染的治疗中,尽管其疗效有待验证。对更昔洛韦和磷甲酸不起反应的患者可以选择西多福韦,尽管有数据表明它的使用在 CMV 中枢神经系统感染中是极其受限的。

更昔洛韦是一个合成核苷,2'-脱氧鸟苷的类似物。这个药物先被病毒产生的细胞激酶磷酸化。更昔洛韦三磷酸盐作为 CMV DNA 聚合酶的有力抑制药,它融合至病毒 DNA 使得 DNA 链过早终止。静脉注射之后,更昔洛韦的脑脊液浓度达到血浆浓度的 25%~70%。治疗严重神经系统不适的常见剂量为 5mg/kg,需 2 小时以上以恒速静脉给药,每 12 小时 1 次。诱导治疗需要持续至脑脊液细胞计数减少或是正规的 PCR 测试中脑脊液 CMV DNA 复制量减少。肾功能不全的患者需要调整剂量。粒细胞减少和血小板减少限制治疗(20%~25%),若出现需减少剂量或是终止治疗。胃肠道不良反应包括恶心、呕吐、腹泻及腹痛,发生于约 20%的患者。一些用更昔洛韦治疗 CMV 视网膜炎的患者可能会发展为视网膜脱离,但其原因未知。缙更昔洛韦是一个口服生物可用前体药物,可以产生高血清浓度的更昔洛韦,尽管有关它治疗 CMV 中枢神经系统感染的疗效的研究很少。

磷甲酸是一个焦磷酸盐类似物,通过结合至焦磷酸盐结合处抑制病毒 DNA 聚合酶。在静脉注射之后,其脑脊液浓度达到血浆浓度的 15%~100%。治疗严重 CMV 相关神经系统不适的常见剂量为 60mg/kg,每 8 小时 1 次,超过 1 小时持续注入。治疗 14~21 天后维持治疗(每天 60~120mg/kg)。当患者脑脊液细胞增多不下降或正规的 PCR 测试中脑脊液 CMV-DNA 复制数量不减少时需要延长诱导治疗。约 1/3 的患者在治疗中会出现肾功能损伤,在治疗停止之后大部分是可以逆转的,但不是全部的病例。通常表现为血清肌酐上升及蛋白尿,但很少见于含水充分的患者。很多患者感到疲劳和恶心。约 15%的患者出现血清钙、镁和钾的减少,表现为手足抽搐、心律失常或癫痫。

西多福韦是一个核苷酸类似物,对 CMV 视网膜炎治疗有效,尽管其在人类 CMV 中枢神经系统感染的疗效数据有限,在一些鼠 CMV 脑膜炎的实验模型中与更昔

洛韦疗效相当或更好。常用剂量为每周1次静脉注射5mg/kg,持续2周,然后根据临床表现每2周注射2次或更多的剂量。患者必须先经正常盐溶液(如超过1~2小时1L)脱水,并与丙磺舒联用(如应用西多福韦3小时前用1g,或者应用西多福韦2~8小时之后用1g);肾功能恶化时需减少剂量。

静脉注射利巴韦林(每人每天15~25mg/kg的剂量,每8小时1次)被报道对加利福尼亚脑炎病毒所致的重症脑炎病例有效。利巴韦林可能对少数患者有用,尤其是患腺病毒和轮状病毒脑炎的婴儿和年轻儿童及LCMV或其他沙粒病毒感染的脑炎患者。但是,缺少临床试验。溶血及继之发生的贫血,是限制治疗的主要不良反应。

WNV脑炎目前无有效的特异性抗病毒治疗。患者的治疗为 $\alpha$ -干扰素、利巴韦林、WNV-特异性寡核苷酸类反义引物、包含了高滴度的抗-WNV抗体的以色列免疫球蛋白制剂及针对病毒外壳糖蛋白的人类单克隆抗体。WNV嵌合体疫苗,即将WNV外壳及前基底膜蛋白嵌入至其他黄病毒的背景中,正在人类临床试验中进行安全度和免疫力的测定。嵌合的和灭活的疫苗都可以安全有效地防止马科动物WNV感染,一些有效的黄病毒疫苗也已经在人类中使用,这使得安全有效的人类WNV疫苗的发展变得乐观。

## 后遗症

病毒性脑炎患者发生后遗症的发生率和严重度有相当大的不同。EEE病毒感染的病例中,将近80%的幸存者有严重的中枢神经系统后遗症。而相反,由EBV、加利福尼亚脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎感染引起的严重后遗症不常见。如5%~15%感染加利福尼亚脑炎病毒感染的儿童有癫痫发作的后遗症,1%有持续的轻偏瘫。应用阿昔洛韦治疗HSV脑炎的患者发生后遗症的详细数据来自于与NIAID合作的抗病毒研究小组(CASG)的试验。32例用阿昔洛韦治疗的患者中,26例存活(81%)。26例幸存者中,12例(46%)没有或仅有轻微的后遗症,3例(12%)中度受损(还可以正常工作但达不到之前的水平),11例(42%)严重受损(需要持续的支持性护理)。后遗症发病率及严重度与患者年龄及治疗开始时患者的意识状态直接相关。严重神经系统损伤的患者(道格拉斯昏迷评分6)多死亡或是留下严重的并发症。神经系统功能良好的年轻患者(100%存活,62%没有或有轻微的后遗症)相比于年龄大一些

的相似患者(年龄>30岁;64%存活,57%没有或有轻微的后遗症)的预后大体上更好。最近的一些研究应用定量HSV脑脊液PCR试验提示,治疗之后的临床结果也与那时候脑脊液中HSV-DNA出现的数量相关。许多WNV感染的患者有后遗症,包括认知障碍、无力、活动性升高或降低的运动障碍,包括震颤、肌阵挛和帕金森表现。在WNV感染的156位患者预后的大型纵向研究中(定义为在特殊验证试验中95%的最大预计分数)疲劳恢复的平均时间是112~148天,机体功能恢复的平均时间为121~175天,心情恢复的平均时间为131~139天,精神功能恢复的平均时间为302~455天(更长的间期则说明患者有神经侵袭性疾病)。

## 亚急性脑膜炎

### 临床表现

亚急性脑膜炎典型临床表现为持续数天至数周无法忍受的头痛、僵硬颈、低热及昏睡。脑神经损伤和盗汗也可出现。这症状与慢性脑膜炎重叠,将在第41章详细阐述。

### 病原学

常见的病原体包括结核分枝杆菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、球孢子菌和梅毒螺旋体。结核分枝杆菌的最初感染是通过飞沫吸入获得。结核性脑膜炎不会由结核菌的血源性传播急性发展成脑膜炎;而是,在初次感染的时候,结核菌通过血源性传播在脑实质上形成粟粒状的结节。这些结节会扩大并且通常变为干酪样。干酪样病灶能够产生脑膜炎,决定于它与蛛网膜下腔的邻近及纤维性囊产生的速度。室管膜下的干酪样中心通过细菌的释放及结核性抗原至蛛网膜下腔而产生脑膜炎。分枝杆菌抗原产生强烈的炎症反应,产生大量的渗出物,充填基底池,围绕脑基底脑神经和主要血管。

真菌感染主要通过吸入空气传播的真菌孢子而获得。最初的肺部感染可能是无症状的或是表现为发热、咳嗽、咳痰及胸痛。肺部感染通常是自限性的。局部肺部真菌感染可在肺部停止活动,直到细胞免疫异常,使得真菌重新激活并传播至中枢神经系统。最常见的真菌性脑膜炎的病原体是新型隐球菌。真菌可在全世界范围内的土壤和鸟排泄物发现。荚膜组织胞浆菌是在美国中部俄亥俄州和密西

西比河溪谷及美国西南部沙漠地区、墨西哥北部及阿根廷地方性流行的。

梅毒是一个性传播疾病,表现为梅毒螺旋体接种的地方出现硬下疳,梅毒早期就可以侵袭中枢神经系统。第Ⅶ和第Ⅷ对脑神经是最常累及的。

## 实验室诊断

在结核性脑膜炎脑脊液的典型异常表现如下:①压力升高;②脑脊液淋巴细胞增多(10~500细胞/ $\mu$ l);③蛋白质浓度增高,在1~5g/L范围内;④葡萄糖浓度下降,在1.1~2.2mmol/L(20~40mg/dl)。持续的头痛、僵硬颈、疲劳、盗汗及发热伴随脑脊液淋巴细胞增多和轻度下降的葡萄糖浓度都出现要高度怀疑是结核性脑膜炎。腰椎穿刺的最后一管液体最好用来涂片寻找抗酸菌(ACB)。如果脑脊液中有菌膜或液体表面有蛛网膜样凝块,那么菌膜或凝块涂片能够最好证明ACB。仅有10%~40%的成人结核性脑膜炎可存在典型阳性表现。脑脊液培养需4~8周时间确认病原体的存在,在约50%的患者中是阳性的。培养仍是诊断结核性脑膜炎的金标准。如果得到脑脊液的话,检测结核分枝杆菌DNA的脑脊液PCR可以送检。但其敏感性和特异性没有得到确认。疾病控制和预防中心推荐核酸扩增来诊断肺结核。

真菌性脑膜炎的典型异常表现是脑脊液单核或淋巴细胞增多、蛋白质浓度升高及葡萄糖浓度下降。球孢子菌脑膜炎脑脊液可出现嗜酸性粒细胞。需要大量的脑脊液通过墨汁涂片或是微生物培养来确定微生物。如果由腰椎穿刺获得的脊髓液在两个不同的场合都未获得微生物,那么就要通过高颈椎或池穿刺获取脑脊液。

隐球菌的多糖抗原试验是一个高度特异性和敏感性试验,用于诊断隐球菌性脑膜炎。试验有反应则可建立诊断。脑脊液组织胞浆菌多糖抗原的发现可建立真菌性脑膜炎的诊断,但不一定是荚膜组织胞浆菌引起的脑膜炎。在球霉菌脑膜炎中可出现假阳性。脑脊液补体固定抗体实验被报道在诊断球孢子菌脑膜炎时有100%的特异性、75%的敏感性。

梅毒性脑膜炎的诊断是依据梅毒螺旋体血清学实验[荧光梅毒螺旋体抗体吸收实验(FTA-ABS)或者微量血细胞凝集分析-苍白密螺旋体(MHA-TP)]阳性,联合脑脊液淋巴或单核细胞增多,蛋白质浓度增高,或者脑脊液性病研究实验室(VDRL)实验阳性。脑脊液FTA-ABS阳性不是神经梅毒的直接证

据。血液污染可致假阳性。阴性的脑脊液VDRL不能排除神经梅毒。阴性的脑脊液FTA-ABS或(MHA-TP)可排除神经梅毒。

## 治疗

如果高度怀疑为结核性脑膜炎,无须获得进一步实验室证据支持,即应给予经验性治疗。初始治疗是联合使用异烟肼(每天300mg),利福平(每天10mg/kg),吡嗪酰胺(个人剂量30mg/kg)、乙胺丁醇(个人剂量15~25mg/kg)及吡多辛(每天50mg)。当结核分枝杆菌的抗菌药的敏感性明确时,乙胺丁醇可以停用。如果临床反应很好,那么吡嗪酰胺在8周之后也可停用,以后6~12个月可以只使用异烟肼和利福平。临床可以应用6个月治疗方案。但在脑膜炎的症状未完全缓解或是脑脊液培养分枝杆菌仍阳性的时候需要延长治疗至9~12个月。地塞米松推荐用于HIV阴性的结核性脑膜炎患者。剂量为每天12~16mg,持续3周,3周之后逐渐减少。

新型隐球菌感染的非HIV或非移植的脑膜炎患者需采用诱导治疗,即两性霉素B(AmB)(每天0.7mg/kg,静脉滴注)加上氟胞嘧啶(每天100mg/kg,分为4个剂量),如果治疗2周之后脑脊液结果阴性至少持续4周。有神经系统合并症的患者治疗需要延长至6周。诱导治疗后需要氟康唑8周每天400mg的稳固治疗。器官移植受体需用脂质体AmB(每天3~4mg/kg)或是AmB脂质复合剂(ABLC)每天5mg/kg加上氟胞嘧啶(每天100mg/kg,分为4个剂量)治疗,至少持续2周直到脑脊液无菌。遵循的是脑脊液酵母培养是无菌的而不是隐球菌抗原滴度。这个治疗之后需用8周或12周疗程的氟康唑[每天400~800mg(6~12mg/kg),口服]。如果10周的急性治疗后脑脊液是无菌的,氟康唑的剂量要减至200mg/kg至6~12个月。HIV感染的患者用持续2周的AmB或是脂质复合剂加上氟胞嘧啶治疗,之后用至少3周的氟康唑。HIV感染的患者可能需要氟康唑每天200mg的不定期的维持治疗。荚膜组织胞浆菌感染的脑膜炎应用AmB(每天0.7~1.0mg/kg)治疗4~12周。总共推荐剂量是30mg/kg。直到真菌培养阴性才可停止治疗。在AmB一个疗程结束之后,维持治疗开始应用伊曲康唑每天2次,每次200mg,持续6个月至1年。球孢子菌脑膜炎可用使用高剂量的氟康唑(每天1000mg)做单一疗法,或者静脉注射AmB(每天

0.5~0.7mg/kg)大于4周。硬膜内注射 AmB(每周3次,每天0.25~0.75mg)可以根除感染。氟康唑(每天200~400mg)终身治疗可以防止疾病复发。AmB脂质体注射剂(每天5mg/kg)或是 AmB脂质复合剂(每天5mg/kg)可取代 AmB,用于本身有或产生明显肾损伤的患者。真菌性脑膜炎最常见的并发症是脑水肿。发展为脑水肿的患者需接受脑脊液分流装置。脑室造口术可以使用至脑脊液真菌培养阴性,那时候脑室腹膜分流可以取代脑室造口术。

梅毒性脑炎用3~4 000 000U的水合青霉素G静脉滴注治疗,持续10~14天,每4小时1次。其他的选择是每天肌内注射2.4 000 000U的普鲁卡因青霉素G联合口服丙磺舒500mg,每天4次,持续10~14天。或者是2.4 000 000U的苄星青霉素G肌内注射,每周1次,持续3周。治疗成功的评判标准是脑脊液的再检查。脑脊液需每6个月再检查1次,持续2年。细胞计数有望在12个月之内恢复正常,VDRL在2年的治疗之后滴度下降至2倍稀释或恢复至无反应状态。脑脊液细胞未减少或是VDRL滴度上升至2倍以上需要重新治疗。

## 慢性脑炎

### 进行性多灶性白质脑病

#### 临床特征和病理

进行性多灶性白质脑病(PML)是一种进展性疾病,以病理学上多发性脱髓鞘病灶为特征,病灶大小不同,遍布整个中枢神经系统。除了脱髓鞘之外,还有星状细胞和少突胶质细胞的特征性改变。星状细胞异常增大,包含深染、畸形、奇异的细胞核及时常出现有丝分裂象。少突胶质细胞增大,深染的核包括病毒包涵体,由JC病毒(ICV)微量晶状排列形成。患者通常表现为视野缺损(45%),典型的同向偏盲;精神损伤(38%)(痴呆、意识障碍、人格改变);肢体无力,包括偏瘫或单瘫;以及共济失调。癫痫发生在约20%的患者,主要是那些损伤邻近皮质的患者。

几乎所有患者有潜在性免疫功能低下。在最近一段时间,最常见的相关疾病是AIDS(80%)、血液恶性肿瘤(13%)、移植受体(5%)及慢性炎症疾病(2%)。据估计达到5%的AIDS患者或发展为PML。超过30例的PML病例发生在正在接受多发性硬化及炎症性肠疾病治疗的患者身上,他们使用那他珠单抗,一个可以通过黏附至 $\alpha 4$ 结合素抑制淋

巴细胞运输至中枢神经系统和肠黏膜的人类单克隆抗体。估计在这些患者患PML的风险率估计是每1000个平均治疗了18个月的患者有1例。使用其他人类单克隆抗体的患者也有患病,这些抗体有着免疫调节作用,包括依法珠单抗和利妥昔单抗。基本的临床和诊断特征与PML合并HIV及其他免疫抑制病的表现相似。

#### 诊断性研究

PML的诊断常由MRI提示。MRI揭示了多灶性、不对称的融合的白质病变,存在于室周、半卵圆中心、顶枕区及小脑。这些病灶在 $T_2$ 和FLAIR像上呈现高信号,在 $T_1$ 增强像上是低信号。PML病灶典型的是非增强(90%),但少数可显示线性增强,尤其是在免疫力更好的患者身上。没有水肿及占位效应。CT扫描比MRI敏感性低,常显示低密度非增强白质病灶。

典型的脑脊液是正常的,可能会表现为轻度增加的蛋白质浓度或IgG浓度。少于25%的病例出现脑脊液细胞增多,主要是单核细胞,很少增加至25个细胞/ $\mu\text{l}$ 。脑脊液JCV、DNA的PCR扩增成为了重要的诊断工具。有相应的临床表现、脑脊液标本JC病毒DNA的PCR扩增阳性,且MRI提示典型的病变,即可诊断PML,反映了脑脊液分析的相对高特异性(92%~100%);但是,其敏感性是易变的,阴性结果不能排除诊断。在没有接受高效抗病毒治疗(HAART)的HIV阴性和阳性的患者,敏感性是70%~90%。接受了HARRT治疗的患者,其敏感性接近60%,反映了免疫力相对强患者脑脊液病毒水平更低。定量的JCV脑脊液PCR的研究提示低水平的( $<100$ 个副品/ $\mu\text{l}$ )JCV相比于高水平有更好的预后。脑脊液PCR阴性的患者为了确诊需要做脑组织活检。在脑组织的活检或尸检样本,JCV抗原和核酸可通过免疫细胞化学检测,用原位杂交或是免疫扩增。JCV抗原或染色体组的检测应该只是伴随了特征性病理改变的PML的选择性诊断,因为正常患者的脑组织也可以发现其抗原和染色体组。

血清学研究在诊断上不实用,因其基础血清阳性率高( $>80\%$ )。

## 治疗

没有针对PML的有效性治疗。有病例报道5-HT<sub>2a</sub>受体抑制药米氮平有效,可以抑制JCV黏附

至其在少突胶质细胞上的受体。回顾性无对照试验提示 $\alpha$ -干扰素可能是个有效的治疗方式。但这两者都没有在随机对照临床试验中测试过。有一个评估抗疟疾药甲氟喹的疗效的临床试验正在进行中,它能抑制细胞培养中JCV的复制。静脉或硬膜内注射阿糖胞苷在HIV相关的PML随机控制试验中没有显示出疗效,尽管一些专家认为阿糖胞苷在血-脑屏障破坏使得脑脊液大量渗出的情况下是有治疗效果的。在HIV相关PML随机对照试验中西多福韦也没有明显的疗效。因为PML多发生在免疫缺陷的患者,故提高或恢复机体免疫功能的治疗性干预都应该考虑。也许干预措施最重要就是稳定疾病,而且在一些病例中,改善HARRT治疗之后的HIV阳性的艾滋病患者的免疫状态。用HAART治疗的HIV阳性的PML患者,1年生存率达到50%,尽管其中有80%的患者可能有明显的神经系统后遗症。HIV阳性的PML患者有更高的CD4计数( $>300/\mu\text{l}$ )及低的或不能探测到的HIV病毒水平的有更好的预后。尽管HAART的应用可以提高生存率,但患者相关的免疫重建伴随潜在的机会性感染如PML会产生严重的中枢神经系统炎症综合征[免疫重建炎症综合征(IRIS)],使得临床症状恶化、脑脊液白细胞增多及新的MRI增强病灶的出现。接受那他珠单抗或其他免疫调节抗体治疗的患者,怀疑有PML的,应该停止治疗,并且进行血浆置换清除循环抗体。

## 亚急性硬化性全脑炎(SSPE)

SSPE是一个中枢神经系统的慢性、进展性脱髓鞘疾病,伴随由麻疹病毒引起的脑组织的慢性非机会性感染。估测100 000~500 000麻疹病例中发生1例。在美国每年都有平均5例报道。在麻疹疫苗出现后发病率大大减少。但多数患者会在小的时候(2岁)有初次麻疹感染的病史,在6~8年的潜伏期会有进展性神经系统疾病发生。85%的患者在5~15岁的时候诊断出来。开始的表现为上学时表现差及情绪和性格改变。中枢神经系统感染的典型体征,包括高热和头痛不会发生。当疾病进展时,患者发生进展性智能减退,局部或全面性癫痫发作、肌阵挛、共济失调及视觉障碍。在疾病的后期,患者反应迟钝、四肢轻瘫及痉挛,伴随亢进的腱反射和伸肌跖反应。

### 诊断性研究

MRI早期是正常的,随着疾病进展,脑白质和

脑干会有增强的T<sub>2</sub>信号出现。EEG开始显示非特异性减慢,但随着疾病进展,患者出现特征性的周期波,表现为高电压的发放,每3~8秒一次尖慢波,继以周期性衰弱平坦的背景。脑脊液表现为无细胞、正常或轻度升高的蛋白质浓度及显著升高的 $\gamma$ 球蛋白水平(超过脑脊液总蛋白的20%)。脑脊液抗麻疹抗体水平是必然升高的,寡克隆抗麻疹抗体通常出现。麻疹病毒可通过特殊的协同培养技术从脑组织培养出来。病毒抗原可用免疫细胞化学确认,通过原位杂交或是PCR扩增可以检测病毒基因组。

## 治疗

SSPE无明确的治疗可以得到。有报道异丙肌酐(异丙肌苷醇,每天100mg/kg)单独或联合使用硬膜内或脑室内注射 $\alpha$ -干扰素治疗可以在一些患者中延长存活期及改善临床症状,但还未投入到临床试验中。

## 进行性风疹全脑炎

这是一个非常罕见的疾病,主要影响患有先天性风疹综合征的男性,偶有继发于儿童期风疹感染的散发病例。在8~19年的潜伏期之后,患者产生进行性神经系统退化。其机制类似于SSPE。脑脊液显示轻度的淋巴细胞增多,轻度蛋白质浓度升高,显著的 $\gamma$ -球蛋白升高及风疹病毒特异性寡克隆带。无特异性治疗。先天性和儿童期风疹预防借助于应用减毒的风疹疫苗有望消灭这个疾病。

## 脑脓肿

### 定义

脑脓肿是一个大脑实质的局灶性、化脓性感染,通常周围有血管化的包膜。词条大脑炎常用来描述无血管包膜的脑脓肿。

### 流行病学

细菌性脑脓肿是相对不常见的颅内感染,发病率为每年(0.3~1.3):100 000人。诱发因素包括中耳炎及乳突炎、鼻旁窦炎、胸腔或其他部位的化脓性感染、穿透性头部创伤或是神经外科手术及牙科感染。在免疫功能正常的人群中,最重要的病原体是链球菌属[厌氧的、需氧的、草绿色链球菌(40%)],



肠杆菌科[变形杆菌属、大肠埃希菌属、克雷伯菌属(25%)]及葡萄球菌属(10%)。免疫缺陷的宿主,伴随潜在 HIV 感染、器官移植、肿瘤或是免疫抑制治疗,大多数脑脓肿由诺卡菌属、弓形虫属、曲霉菌属、假丝酵母菌属及新型隐球菌引起。在拉丁美洲及来自拉丁美洲的移民者,脑脓肿最常见原因是猪带状绦虫(神经系统囊虫病)。在印度和远东,分枝杆菌感染(结核球)仍是局部中枢神经系统损害的主要原因。

## 病原学

脑脓肿的病因包括:①通过邻近的颅内感染直接传播,如鼻窦炎、中耳炎、乳突炎或是牙科感染;②在脑脓肿或神经外科手术之后;③远处感染的血行播散。将近 25% 的患者未能发现原发的感染灶(原因不明的脑脓肿)。

约 1/3 的脑脓肿与中耳炎和乳突炎有关,常伴随胆脂瘤。耳源性的脓肿主要发生在颞叶(55%~75%)及小脑(20%~30%)。超过 90% 的小脑脓肿是耳源性的。常见病原体包括链球菌属、类杆菌属、假单胞菌属、嗜血菌属及肠杆菌科。来自于额窦、筛窦、蝶窦的直接感染及因为牙科感染而产生的脓肿常发生在额叶。约 10% 的脑脓肿与鼻旁窦炎有关,多发生在青年男性二三十岁的时候。鼻旁窦炎引起的脑脓肿最常见的病原体是链球菌属(尤其是米勒链球菌)、嗜血菌属、类杆菌属、假单胞菌属及金黄色葡萄球菌属。口腔相关脑脓肿占 2%,但是许多原因不明的脓肿实际上也是因为牙科感染。最常见的病原体是链球菌属、葡萄球菌属、类杆菌属及梭菌属。

血源性脓肿占了脑脓肿的 25%。血源性脓肿常为多发的,多发性脓肿也通常是血源性起源(50%)。这些脓肿好发于大脑中动脉供应的区域(如额叶或顶叶后部)。血源性脓肿经常发生在灰白质联合处,且常包裹性差。其病原体取决于原发感染灶。如继发于感染性心内膜炎的脑脓肿多为草绿色链球菌或是金黄色葡萄球菌。继发于化脓性肺感染如肺脓肿或支气管扩张的脑脓肿常为链球菌属、葡萄球菌属、类杆菌属、梭杆菌属或是肠杆菌科。穿透性头部损伤或神经外科手术之后发生的脓肿常是因为甲氧西林抵抗的金黄色葡萄球菌(MRSA)、表皮葡萄球菌、肠杆菌科、假单胞菌属和梭菌属。肠杆菌科和铜绿假单胞菌是尿毒症相关脓肿的重要原因。先天性血管畸形产生了从右向左的分流,例如

法洛四联症、动脉导管未闭及前房和心室中隔缺损,使得血液传播的细菌绕过肺毛细血管床到达大脑。类似的现象可以发生在肺动静脉畸形。降低的动脉氧合作用及从右向左分流的饱和状态及红细胞增多症会使得局部区域的大脑缺血,因此为微生物提供一个滋生处,它们绕过肺循环繁殖,形成脓肿。在这个过程中链球菌是主要病原体。

## 发病机制和组织病理学

脑脓肿实验模型形成的结果提示了脑实质细菌性侵袭的发生,脑组织中一定有预成或是伴随的缺血、坏死或是供氧不足的病灶。完整的脑实质能相对抵抗感染。一旦获得感染,脑脓肿通常要通过几个阶段形成,受感染有机体的特性及宿主的免疫能力影响。早期的脑炎阶段(1~3 天)以血管周围炎症细胞的渗透为特征,围绕凝固性坏死的中心。在这一阶段病灶周围有明显的水肿。在脑炎阶段的晚期(4~9 天),脓液形成导致坏死中心的扩大,它的边缘由巨噬细胞和成纤维细胞的炎症性浸润环绕。成纤维细胞和网状纤维组成的薄囊逐步形成,脑水肿的周围区域比之前的阶段更明显。在第三阶段,早期囊形成(10~13 天),以囊的形成为特征,在皮质上比脑室旁发展得更好。这个阶段与神经影像学环形增强的囊出现有关。最后阶段,后期囊形成(14 天及以上),定义为一个已经形成了的坏死中心周围包绕了一个致密的胶原性囊。大脑水肿的周围区域已经复原,但是囊外产生了明显的神经胶质增生以及大量的反应性星状细胞。这个胶质瘢痕过程可能导致癫痫的发生,导致脑脓肿的后遗症。

## 临床表现

脑脓肿的典型表现是颅内扩张性占位性病变而不是一个感染性的过程。尽管症状和体征变化很大,发病时间从数小时到数周到数月不等,大多数患者在症状起病 11~12 天后才至医院就诊。<50% 的患者会出现典型的临床三联征,头痛、发热及局灶性神经功能缺损。>75% 的脑脓肿患者最常见的症状是头痛。头痛常描述为是持续的、钝性的、酸痛或为一侧性或全头痛,变为进行性加重及对治疗抵抗。在确诊时仅 50% 的患者出现发热,无发热不能排除诊断。15%~35% 的患者表现为新发的部分性或全面性癫痫发作。超过 60% 的患者以局灶性神经功能缺损包括轻偏瘫、食欲或是视野缺损为首发症状。

脑脓肿的临床表现取决于它的定位,原发感染的特征(如果存在的话)及颅内压的水平。轻偏瘫是额叶脓肿的最常见的定位体征。颞叶脓肿表现为语言障碍(失语)或是上1/4象限盲。小脑脓肿的体征是眼球震颤和共济失调。颅内压升高的体征——视盘水肿、恶心、呕吐及嗜睡或意识障碍,可能是一些脓肿的首表现,尤其是小脑脓肿。假性脑膜炎直到脓肿破裂进入脑室或是感染扩散至蛛网膜下腔才出现。

## 诊断

诊断可由神经影像学得出。MRI(图40-4)比CT更能显示出早期阶段的脓肿及识别后颅凹的脓肿。MRI显示的大脑炎表现为 $T_1$ 增强像低信号强度区伴随不规则钆增强及 $T_2$ 增强像上增强的信号区。CT扫描通常不能见到大脑炎,如果出现的话则表现为低密度灶。在对比增强CT扫描,成熟的脑脓肿表现为低密度灶伴周围水肿(低密度)的环形增强。在对比增强的MRI $T_1$ 增强像上,成熟的脑脓

肿表现为围绕低密度中心的囊性增强及囊周围的低密度的水肿区。在 $T_2$ 增强像,脓液的高信号中心周围环绕明确的低密度囊及高信号的水肿区。认出CT或MRI表现是很重要的,特别是囊,糖皮质激素治疗可以使其改变。脑脓肿和其他局灶性神经系统损害如原发性或转移性肿瘤的区别可由弥散加权像更容易分辨出,脑脓肿的典型表现为增强的信号。

病原学介质的微生物诊断由革兰染色及由CT引导下定位穿刺吸引获得的脑脓肿细菌的培养决定。需氧和厌氧菌的培养及真菌和结核分枝杆菌的培养应该获取。达到10%的患者会有阳性的血培养结果。已知或是怀疑有局灶性颅内感染如脓肿或积脓的患者不能做腰椎穿刺。脑脊液分析对诊断或是治疗并无帮助,且腰椎穿刺增加了脑疝的危险。

对于中枢神经系统实质性病变可以做其他实验室检查帮助诊断。约50%的患者有外周白细胞增多,60%有血沉增高,80%有C反应蛋白增高。血培养在10%的病例是阳性的,但李斯特菌感染的脑脓肿患者阳性率超过85%。

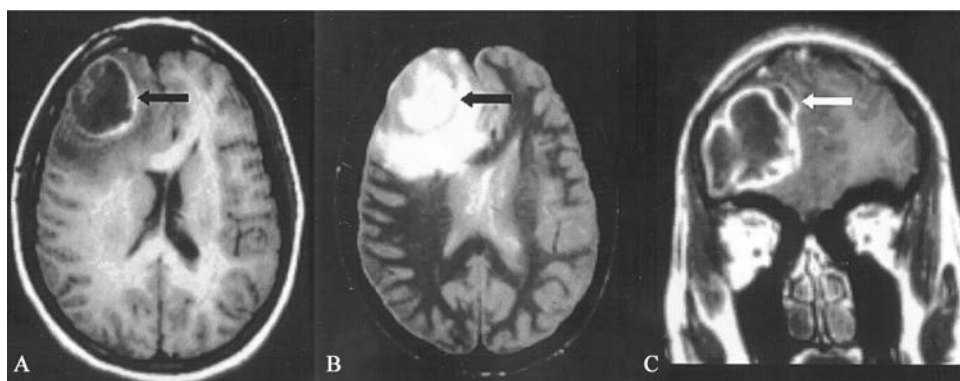


图40-4 肺炎球菌脑脓肿

在轴向 $T_1$ 增强MRI上脓肿壁是高信号(A,黑色箭头),在轴向质子密度像是低信号(B,黑色箭头),在加入钆后冠面 $T_1$ 加强像上显著增强(C)。脓肿周围是大量的血管性水肿并且有小的子脓肿(C,白色箭头)

## 鉴别诊断

可以引起头痛、发热、局灶性神经系统体征及癫痫发作的疾病包括脑脓肿、硬膜下积脓、细菌性脑膜炎、病毒性脑膜脑炎、上矢状窦栓塞及急性播散性脑脊髓炎。当未出现发热时,转移性脑肿瘤是主要需要鉴别的疾病。有时大脑梗死或是血肿可在MRI或CT上表现类似于脑脓肿。

## 治疗

脑脓肿的最佳治疗包括静脉应用高剂量抗生素及神经外科引流的联合使用。免疫力正常的社区获得性脑脓肿的经验性治疗包括3代或4代头孢(如头孢噻肟、头孢曲松或是头孢哌美)及甲硝唑的使用(参见表40-1 抗生素药量)。头部外伤或是最近神经外科手术的患,治疗应该包括3代头孢菌素头孢他啶以提高假单胞菌的覆盖率,以及万古霉素来

提高葡萄球菌属的覆盖率。美罗培南加上万古霉素对此也有很好的覆盖率。

在定位引导下的脑脓肿的吸引和引流对诊断和治疗都有用。经验性抗生素覆盖应该基于革兰染色和脓肿内容物培养的结果。经开颅术或部分颅骨切除的细菌性脓肿的完整切除适用于多房脓肿或是定位吸引不成功的时候。

除了外科引流和抗生素治疗,患者应该预防性使用抗惊厥药,因为局灶性或全面性癫痫发生的高风险(约 35%)。抗惊厥治疗在脓肿消失后应持续至少 3 个月,停药应依据 EEG 的表现。若 EEG 表现异常,抗惊厥治疗应继续;若表现正常,可缓慢撤药,停药之后应密切随访及重做 EEG。

糖皮质激素不应常规应用于脑脓肿。静脉注射地塞米松治疗(每 6 小时 10mg)通常用于实质周围脓肿水肿及相关质量效应和颅内压升高的患者。地塞米松应该尽可能快地逐渐减量,避免延迟脓肿包裹作用的自然进程。

MRI 或是 CT 扫描应每个月做 1 次或是每个月做 2 次,记录脓肿的改变。单独接受抗生素治疗的亚型患者需要更多频繁的检查(每周 1 次)。脓肿成功治疗之后可能还有持续几个月的小部分的增强。

## 预后

脑脓肿的死亡率随着影像学技术的提高、定位吸引的外科手术步骤的改善及抗生素的改进已经下降。现在脑脓肿死亡率常小于 15%,超过 20%的幸存者会出现明显的后遗症,包括癫痫、持续无力、失语或是精神损伤。

## 传染性局灶性中枢神经系统损伤的非细菌性原因

### 病因学

神经系统囊虫病是世界范围内最常见的中枢神经系统寄生虫病。人类通过摄入寄生虫猪带绦虫虫卵污染的食物发生囊虫病。弓形虫病是由弓形虫引起的寄生虫病,通过摄入未煮过的肉及处理猫排泄物获得。

### 临床表现

神经系统囊虫病最常见的临床表现是首次发作的部分性癫痫,伴有或不伴有继发全面发作。囊

状幼虫可在脑实质中发育,导致癫痫或局灶性神经系统缺损。当幼虫出现在蛛网膜下腔或是脑室时,可通过干扰脑脊液流动产生颅内压升高。脊髓幼虫可产生类似于椎管内肿瘤的表现。当囊状幼虫寄居在脑组织时,它们时常引起小的炎症反应。在幼虫包裹退化的时候,它引起的炎症性反应可以在临床上表现为癫痫。最后包裹死的时候,这个过程可能要花数十年,通常与炎症反应的结束有关,会使癫痫减轻。

初期弓形虫感染经常是无症状的。但是,在这个过程中,寄生虫可能传播至中枢神经系统,之后它们可以潜伏。中枢神经系统感染的激活大多数发生在免疫功能缺陷的宿主,特别是那些 HIV 感染的。在这个时期,患者可表现为头痛、发热、癫痫及局灶性神经系统缺损。

## 诊断

神经囊虫病的病灶易在 MRI 或是 CT 平扫中发现。有活性的寄生虫的病灶可能是包裹病灶。绦虫可在 MRI 中见到。病灶可在对比增强中出现,由水肿环绕。包裹死亡的最早期标志是在 T<sub>2</sub> 增强像上的比脑脊液低的囊状液体信号。脑实质钙化是最常见的发现及寄生虫没有活性的证据。弓形虫的 MRI 还可见在白质深部、丘脑、基底节及大脑半球灰白质交界区的多发病灶。给予造影剂后,大多数病灶以环状、结节样均匀强化,并且周围环绕水肿带。弓形虫感染的特征性神经影像学异常的出现时,应行血清抗弓形虫 IgG 抗体检查,阳性时应该治疗。

## 治疗

当神经系统囊虫病的患者出现癫痫时应该抗惊厥治疗。对于是否应该对所有患者进行抗蠕虫药治疗是有争议的,建议依据损害的阶段给药。囊状幼虫出现造成脑实质损伤,伴或者不伴有囊周水肿,或是出现在大脑半球的凸面蛛网膜下腔中应该给予抗囊虫病治疗。抗囊虫药加快寄生虫的死亡,使得感染更快地解决。阿苯达唑及吡喹酮可用作治疗。约 85% 的脑实质囊肿可以被一个单一疗程的阿苯达唑破坏,75% 可被一个单一疗程的吡喹酮破坏。阿苯达唑每天 15mg/kg,每天 2 次,持续 8 天。吡喹酮的剂量是每天 50mg/kg,持续 15 天,也有一些其他的用量可以采用。可以联用泼尼松和地塞米松治疗以减少宿主对退化的寄生虫的免疫反应。在很多但不

是全部的病例中,专家推荐对于周围环绕对比增强环的病灶进行抗囊虫治疗。钙化灶无须抗囊虫治疗。一旦CT扫描显示病灶清除即可停止治疗。当水肿消退及退化的包囊再吸收或钙化之后癫痫发作时应长期应用抗囊虫药。

中枢神经系统弓形虫病应用磺胺嘧啶 1.5~2.0g,口服,每日3次,加上乙胺嘧啶 100mg 口服至最大剂量,然后改为每天 75~100mg,加上亚叶酸 10~15mg 口服,每日1次联合治疗。加入亚叶酸是为了防止巨幼红细胞贫血。直到影像学上没有疾病活动的证据才可停止治疗,常要花费至少6周,然后磺胺嘧啶的剂量减少至每天 2~4g,乙胺嘧啶减少至每天 50mg。当患者不能忍受磺胺嘧啶时,克林霉素加上乙胺嘧啶是一个选择性治疗,但是联用乙胺嘧啶和磺胺嘧啶更有效。

## 硬膜下积液

硬膜下积液(SDE)是指在硬脑膜和蛛网膜之间的脓液的聚集(图 40-5)。

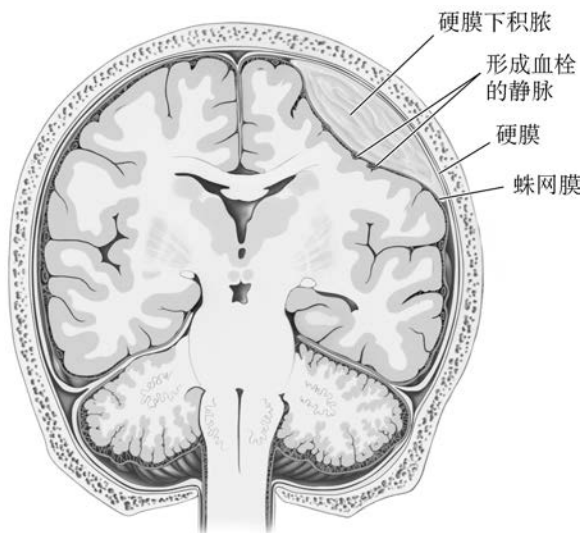


图 40-5 硬膜下积液症

## 流行病学

SDE 是个罕见的疾病,占局灶性化脓性中枢神经系统感染的 15%~25%。鼻窦炎是最常见的病因,典型的包括额窦,单独存在或合并筛窦和上颌窦。鼻窦炎相关的积液好发于年轻男性,可能反映了在窦解剖和发展上的性别差异。SDE 可能会使 1%~2%

的额窦炎患者病情加重到要接受入院治疗。流行病学的结果显示,SDE 的男女之比为 3:1,70% 的病例在二三十岁的时候发生。SDE 也可能是脑创伤和神经外科手术的并发症。硬膜下渗出物的二次感染也可产生积液,尽管在没有先前神经外科手术发生的前提下,血肿的二次感染是很少见的。

## 病原学

需氧和厌氧的链球菌属、葡萄球菌属、肠杆菌属及厌氧菌是鼻窦炎相关 SDE 的最常见致病病原体。葡萄球菌和革兰阴性芽胞杆菌是继发于神经外科手术或是头部外伤的 SDE 常见的病原体。超过 1/3 的病例细菌培养阴性,可能反映了适当的厌氧培养是有困难的。

## 病理生理学

鼻窦炎相关 SDE 发展是由于来自于引流鼻窦的黏膜静脉的感染性静脉炎的逆行播散,或者是来自于额窦或其他窦后壁的骨髓炎播散至邻近脑组织。SDE 也可以作为神经外科手术的并发症发生,细菌直接侵犯硬膜下腔。SDE 的进展可以是极其迅速的,因为硬膜下腔是个大的间隔,有很少的机械屏障可以抵挡感染的传播。鼻窦炎相关的 SDE 患者,典型的化脓是从大脑半球的上部和前部开始的,之后向后延伸。SDE 常与其他颅内感染有关,包括硬膜外积液(40%)、皮质血栓性静脉炎(35%)及颅内脓肿和大脑炎(>25%)。皮质静脉梗死产生大脑皮质下及皮质下白质的坏死,伴有局灶神经系统缺损和癫痫发作(见后述)。

## 临床表现

SDE 患者典型的临床表现是发热和进展性恶化的头痛。当已知有鼻窦炎的患者出现新的中枢神经系统征或症状要怀疑是 SDE。潜在的鼻窦炎的患者常有与之感染相关的症状。当感染进展的时候,常发生局灶神经系统缺损、癫痫、颈强直和颅内压升高体征。那时候头痛是最常见的主诉。起初头痛局限在硬膜下感染的区域,之后变得更加严重和广泛。对侧的轻偏瘫或偏瘫是最常见的神经系统缺损,可以由 SDE 直接侵犯皮质而发生,也可以是静脉梗死的后果。癫痫开始是部分运动发作后继发全面发作。癫痫的产生可能是因为 SDE 直接刺激皮质下,或是因为皮质静脉梗死(见后述)。在未经治疗的 SDE,质量效应的增强及颅内压的升高使得意识状

态恶化,最终导致死亡。

## 诊断

在鉴别 SDE 及其他相关颅内感染时, MRI (图 40-6) 优于 CT。钆的应用大大提高了诊断, 通过增强脓肿的边缘, 以及清楚的显示来自于下面脑实质的脓肿。脑 MRI 对于识别窦炎、其他局灶的中枢神

经系统感染、皮质静脉梗死、大脑脓肿和大脑炎也是有价值的。CT 可能显示一侧或双侧半球或大脑两半球之间裂隙的新月形低密度的病灶。通常质量效应的程度, 举例说明如中线移位、心室压缩和沟消失, 和 SDE 的肿块不成比例。

已知或怀疑是 SDE 的患者避免做脑脊液检查, 因为它不能提供有用的信息, 也会增加脑疝的风险。

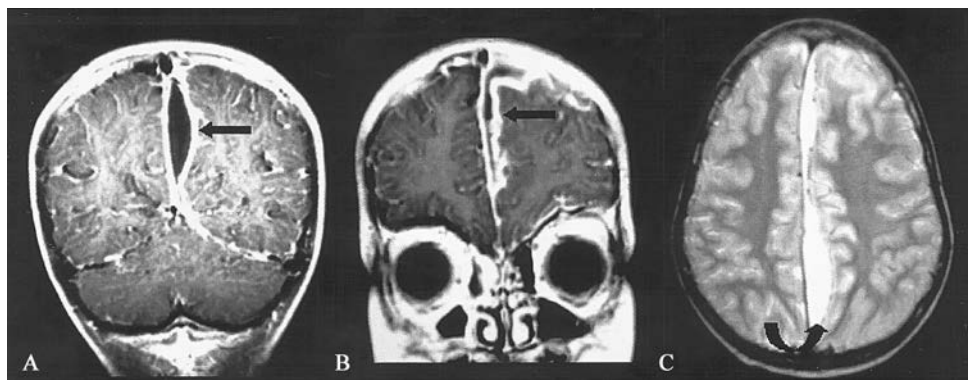


图 40-6 硬膜下积脓症

硬脑膜和软脑膜沿着左侧内侧面半球有显著的增强(A、B 直线箭头所指)。脓液在  $T_1$  增强上是低信号像(A、B), 但在质子密度加强像上呈现显著高信号(C, 弯曲箭头)

## 鉴别诊断

凡表现为头痛、发热、局灶神经系统体征和癫痫发作迅速进展成意识改变的, 其鉴别诊断包括硬膜下血肿、细菌性脑膜炎、病毒性脑炎、脑脓肿、上矢状窦栓塞和急性弥漫性脑脊髓炎。颈强直的出现很少发生在脑脓肿或是硬膜外脓肿上, 当合并明显的神经系统体征和发热的时候应该提示 SDE 的可能。细菌性脑膜炎可有颈强直, 但很少有典型的像 SDE 这么严重的局灶神经系统缺损。

## 治疗

SDE 是一个医学急症。感染处理的决定性步骤就是紧急的神经外科手术清除脓肿, 通过开颅术或是部分颅骨切开术或是穿孔排空术。对于社区获得性 SDE 经验性的抗菌治疗应该包括 3 代头孢(如头孢噻肟、头孢曲松)、万古霉素、甲硝唑的联合应用。医院获得性 SDE 患者可能由于假单胞菌或是 MRSA 的感染, 需要接受碳青霉烯(如美罗培南)和万古霉素的治疗。当有美罗培南抗厌氧菌治疗时不需要用甲硝唑。非口服的抗菌治疗在 SDE 排除之后需持

续至少 3~4 周。伴随相关颅内骨髓炎的患者需要更长时间的治疗。病原体的特异性诊断是依据革兰染色和通过开颅术或穿孔术得到的流出液的培养。所以经验性抗菌治疗的覆盖可使结果改变。

## 预后

预后受患者在医院表现的意识觉醒度、脓肿的大小及治疗建立的速度影响。长期的神经系统后遗症包括癫痫和轻偏瘫, 发生在超过 50% 的病例中。

## 颅内硬膜外脓肿

颅内硬膜外脓肿是头盖骨内板与脑膜之间潜在空间的化脓性感染(图 40-7)。

## 病因学及病理生理学

颅内硬膜外脓肿比脑脓肿或 SDE 少见, 占了局灶中枢神经系统化脓性感染的不到 2%。发生于开颅术或是混合头盖骨骨折的并发症, 或是来自于额窦、中耳、乳突和眼眶的感染的扩散的结果。当开颅术合并创口或是骨片的感染, 或是硬膜外隙的直接感染的时候, 硬膜外脓肿可以向邻近发展导致一块

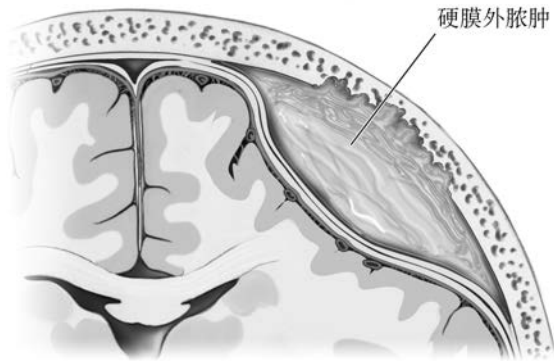


图 40-7 硬脑膜外脓肿是脓液聚积在颅内板和硬脑膜之间

区域的骨髓炎。额窦、中耳、乳突和眼眶的感染可以通过从引流这些区域的导血管静脉发生的脓毒性血栓静脉炎向后扩散或是经由骨髓炎区直接扩散到达硬膜外隙。不像硬膜下隙，硬膜外隙是个潜在的而不是实际存在的间隔。硬脑膜紧紧地黏附在头盖骨内部，当感染扩散的时候还需将两者分离开来。因此，硬膜外脓肿比 SDE 的小。也不像脑脓肿，很少来源于颅外部位血源性的传染。硬膜外脓肿的病原体产生于额窦炎、中耳感染或乳突炎，通常是链球菌或是厌氧菌。开颅术或是混合颅骨骨折并发的硬膜外脓肿常见病因是葡萄球菌或是革兰阴性病原体。

### 临床表现

患者表现为发热(60%)、头痛(40%)、颈强直(35%)、癫痫(10%)和局灶缺损(5%)。症状的发展可能是隐蔽的，因为脓肿常在硬脑膜和头盖骨之间限的区域缓慢增大。眶周水肿和波特头皮肿胀，反映了潜在的相关额骨骨髓炎，在约 40% 的患者中出现。最近做过神经外科手术的患者，切口感染是一定存在的，但是其他症状是可能存在的，包括精神状态改变(45%)、发热(35%)及头痛(20%)。当最近的头部外伤或是发生在额窦炎、乳突炎或是耳炎背景下继发发热或头痛时应该考虑这个诊断。

### 诊断

脑 MRI 以及钆增强是证明颅内硬膜外脓肿的首选。CT 的敏感性受来自于头盖骨内板骨头的干扰信号限制。硬膜外脓肿的 CT 表现是晶状体或是新月形的低密度轴外病灶。MRI 上，其表现为晶状体样或是新月形的流动积聚物，而且相对于  $T_2$  增强像上的脑脊液是高密度的。在  $T_1$  增强像，流动积聚物相对于脑组织可能是中密度或是低密度的。在应用钆之后， $T_1$  增

强像上有硬脑膜的线性增强。与硬膜下脓肿的区别是，质量效应或是其他脑实质的异常是不常见的。

### 治疗

要立即进行神经外科手术引流。在手术中得到的化脓性物质的革兰染色结果和培养待定时，经验性抗菌治疗应该包括联用第 3 代头孢菌素、万古霉素及甲硝唑。在神经外科手术的患者，头孢他啶及美罗培南应该取代头孢曲松和头孢曲松钠。当有美罗培南抗厌氧菌治疗时不需要用甲硝唑。当病原体得到确认时，可以修改抗菌药物治疗。抗生素应在手术引流后持续应用 3~6 周。伴有骨髓炎的患者需要额外治疗。

### 预后

目前该病死亡率小于 5%，几乎所有幸存者都可痊愈。

## 化脓性血栓静脉炎

### 定义

化脓性颅内血栓静脉炎是皮质静脉和静脉窦的脓毒性静脉血栓形成。它可以作为细菌性脑膜炎、SDE、硬膜外脓肿的并发症发生；或是脸部皮肤、鼻窦、中耳或是乳突感染所致。

### 解剖及病理生理学

大脑静脉和静脉窦没有瓣膜；因此，里面的血液可向任何一个方向移动。上矢状窦是最大的静脉窦(图 40-8)。它收集来自额部、顶部及枕部上部大脑静脉和板障静脉的血液，与脑膜静脉交通。细菌性脑膜炎是上矢状窦脓毒性血栓形成的主要致病因素。板障静脉，引流至上矢状窦，为感染从脑膜的传播提供了一条路径，尤其是在一些病例中，化脓性渗出物靠近上矢状窦区。感染也可来自于附近的 SDE 或硬膜外脓肿传播至上矢状窦。呕吐引起的脱水、高凝状态、免疫异常包括出现循环的抗磷脂抗体，也可以导致大脑静脉窦血栓形成。血栓也可从一个静脉窦延伸至另外一个，尸检中不同组织学晚期糖基化终末产物的血栓也可在一些静脉窦中检测到。上矢状窦的血栓通常与上皮质静脉的血栓形成和一些实质出血有关。

上矢状窦引流至横窦(图 40-8)。横窦也接受来自于中耳和乳突细胞的小静脉的静脉回流。横窦在引流至颈内静脉之前变成 C 字形。脓毒性的横窦血栓可以是急性或是慢性中耳炎或乳突炎的并发症。来自于乳突气房的感染通过导静脉或直接侵袭传播至横窦。海绵窦在上矢状窦下面,头盖骨底部。海绵窦通过眼上静脉和眼下静脉接受来自于面部静脉的血液。面部静脉的细菌通过这些静脉进入海绵窦。蝶窦和筛窦的细菌可以通过小导血管传播至海绵窦。蝶窦和筛窦是最常见的初期感染的地方,导致脓毒性海绵窦血栓形成。

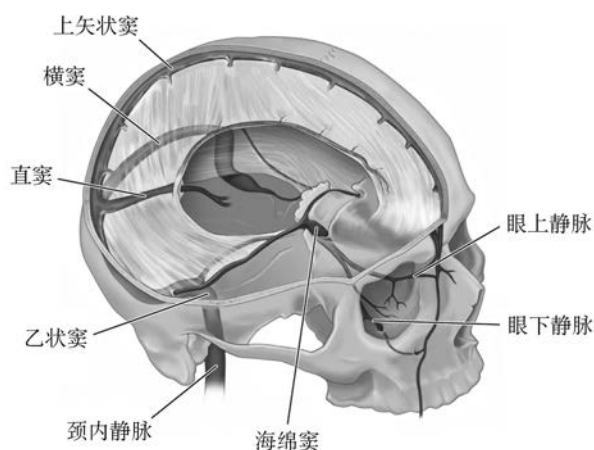


图 40-8 大脑静脉窦的解剖

## 临床表现

上矢状窦脓毒性血栓表现为头痛、发热、恶心及呕吐、意识模糊及局灶性或全面性癫痫。可能会快速发展成木僵和昏迷。也会出现下肢无力伴双侧巴宾斯基征或轻偏瘫。上矢状窦血栓形成也可作为细菌性脑膜炎的并发症出现,也可出现颈强直及克氏征、布氏征。

动眼神经、滑车神经、展神经、三叉神经的眼支和上颌支及颈内动脉都经过海绵窦(参见第 34 章,图 34-4)。脓毒性海绵窦血栓的症状是发热、头痛、

前额及眶后疼痛及复视。典型体征是上睑下垂、眼球突出、球结膜水肿和因第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ对脑神经缺损导致的眼外运动障碍。眼睛和第Ⅴ对脑神经支配的上颌区域的感觉过敏及减少的皮质反射是可以检测到的。也可能出现扩大的、弯曲的视网膜静脉及视盘水肿。

横窦血栓形成最常见的症状是头痛和耳痛。也可出现中耳炎、第Ⅵ对脑神经麻痹及眶后或面部疼痛(Gradenigo's 综合征)。C 字形窦和颈内静脉血栓可表现为颈痛。

## 诊断

MRI 及磁共振静脉造影术、CT 血管造影片或是脑血管造影术的静脉相上显示受影响静脉窦不存在流动,可确诊脓毒性静脉窦血栓形成。颅内出血可提示颅内提及脑膜静脉的血栓性静脉炎的诊断,但是需要脑血管造影术获得明确的诊断。

## 治疗

脓毒性静脉窦血栓的治疗是抗菌药、补液及受感染组织和脓毒性横窦或海绵窦血栓的清除。抗菌药治疗的选择是针对诱发疾病或者与疾病相关细菌。治疗的最佳持续时间尚未确定,但抗生素通常要使用 6 周时间或是直到影像学证据表明栓塞已经消失。调整剂量后的肝素静脉注射抗凝推荐用于无菌性静脉窦血栓形成及或在合并细菌性脑膜炎的患者有进行性神经系统退化的治疗中,尽管他们已经接受了抗菌及静脉注射液的治疗。大脑内小的出血并不是肝素治疗的绝对禁忌证。有报道外科血栓切除术,导管直接尿激酶治疗联合血栓内重组组织型纤维蛋白酶原激活剂及静脉注射肝素成功地治疗了无菌性静脉窦血栓,但还没有足够的证据能够推荐这些治疗。

(成佳星 译 徐俊 校)

# 第 41 章

## Chapter 41

### 慢性复发性脑膜炎

Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

软脑膜、窦与硬脑膜慢性炎症可引起严重神经系统功能障碍,甚至如果治疗不当,会有致命危险。该病的诊断要求神经损害持续 4 周以上,且需要脑脊液持续炎症反应表现(白细胞计数 $>5/\mu\text{l}$ )的支持。该病的病因较多,因此正确的治疗需要有效的病因学诊断。这类疾病可分为五大类:①脑膜感染;②恶性肿瘤;③非感染性炎症性疾病;④化学性脑膜炎;⑤脑膜旁感染。

#### 临床病理生理学

慢性脑膜炎的神经系统表现如表 41-1 所示,与炎症所侵犯的解剖部位及其影响有关。持续性头痛(伴或不伴随颈强直)、高颅压、脑神经损害、肢体痛、

认知或人格改变,都是核心症状。以上症状可以单独或合并出现。当合并出现时,提示炎症反应沿着脑脊液通路广泛播散。部分患者存在系统性损害,可能由某种或某类特殊的病因所致。当患者的临床表现促使临床医生检查脑脊液是否有炎症表现时,通常即可做出慢性脑膜炎诊断。脑脊液是由脑室的脉络丛产生,经狭窄的室间孔流入脑和脊髓的蛛网膜下腔,最终由蛛网膜颗粒将脑脊液回渗到上矢状窦。脑脊液循环为炎症或炎症因子扩散至脑,脊髓,颅、脊神经根提供了通路。感染还可经包绕血管的蛛网膜袖(即 Virchow-Robin 间隙)从蛛网膜下腔传播至脑实质。

表 41-1 慢性脑膜炎的症状与体征

症状	体征
慢性头痛	+/- 视盘水肿
颈或背疼痛	脑膜刺激征:克氏征/布氏征
个性改变	精神状态改变——嗜睡、注意力不集中、定向力下降、记忆丧失、额叶释放征(强握,吸吮)、持续状态
面部无力	周围性面瘫
复视	第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经瘫痪
视力丧失	视盘水肿,视神经萎缩
听力丧失	第Ⅷ对脑神经瘫痪
上肢或下肢无力	脊髓病变或神经根病变
上肢或下肢麻木	脊髓病变或神经根病变
括约肌功能障碍	脊髓病变或神经根病变;额叶功能障碍(脑水肿)
笨拙	共济失调

#### 颅内脑膜炎

脑膜的疼痛纤维受到炎症过程刺激,导致头痛或颈、背痛。脑脊液通路梗阻可引起脑积水和颅高压症状,如头痛、呕吐、淡漠或意识障碍、步态障碍、视盘水肿、视力丧失、眼球上视障碍或展神经麻痹。

慢性脑膜炎病程中认知和行为异常可能因血管源性损害引起,血管损害同样可导致癫痫、卒中或脊髓病变。炎症物质通过脑脊液循环,主要沉积在脑干、脑神经周围或额颞叶的底面。发生这种情况时会出现颅底脑膜炎,表现为多发性脑神经病变,包括视力丧



失(第Ⅱ对脑神经)、面部无力(第Ⅶ对脑神经)、听力障碍(第Ⅷ对脑神经)、复视(第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经)、感觉或吞咽功能异常(第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ对脑神经)、嗅觉下降或面部感觉丧失(第Ⅰ对脑神经)、咀嚼无力(第Ⅴ对脑神经)。

### 脊髓脑膜炎

穿过蛛网膜下腔或脑膜的运动与感觉神经根出现损伤时,患者表现为多发的脊神经疾病,包括疼痛、感觉障碍、运动障碍及括约肌功能障碍。脑膜炎症可包绕脊髓,导致脊髓病变。慢性脑膜炎患者可能表现为缓慢进展的多脑神经和(或)脊神经根损害。电生理检测(肌电图、神经传导检测、诱发电位)对于判断是否有脑神经和脊神经根累及及有一定帮助。

### 系统性表现

对于部分患者,分析系统性疾病有助于查找慢性脑膜炎的病因。在行针对性的辅助检查前,仔细的病史询问和详尽的查体是必不可少的,因为辅助检查较昂贵,耗时长,并且有侵入性损伤的风险。应努力获取完整的迁徙、性生活、感染性物质接触史。感染性疾病常伴随有发热、乏力、厌食、神经系统之外的局灶性或播散性感染灶。对于免疫抑制患者,感染是最主要的威胁,尤其是合并艾滋病患者,慢性脑膜炎可以不出现头痛或发热。非感染性炎症疾病常引起系统性表现,但脑膜炎可能是首发症状。恶性肿瘤相关脑膜炎可能伴有或不伴有原发灶的表现。

## 走近患者

### 慢性脑膜炎

如果一个患者出现慢性头痛、颅内高压、脑神经病变、脊神经根病变,和(或)认知功能损害,应考虑行腰椎穿刺,寻找脑膜炎的证据。少数情况下影像学(CT/MRI)检查可发现脑膜强化,也可做出脑膜炎诊断,但须排除腰椎穿刺、外科手术后脑膜强化,或自发性脑脊液漏。慢性脑膜炎如果通过脑脊液检查证实,应努力确定病因,如表 41-2 和表 41-3 所示。病因查找可通过:①进一步脑脊液分析;②可能存在的系统性感染或非感染性炎症;③病理性检查或脑膜活检。

慢性脑膜炎可分为两大临床亚型。第一类表现为慢性而持续性存在的症状,第二类为反复发作性

病程,发作间期脑膜炎所有症状、体征、脑脊液特征在无特殊治疗情况下完全缓解。这类患者可能的病因包括单纯疱疹病毒 2 型;因表皮样瘤、颅咽管瘤或胆脂瘤的内容物漏入脑脊液导致的化学性脑膜炎;原发性炎症,包括 Vogt-小柳-原田综合征、白塞病和系统性红斑狼疮;因重复注射致敏源导致的药物过敏反应。

流行病学史相当重要,可以为选择恰当的实验室检查提供方向。相关特征包括:①结核或可能病因的接触史;②曾经去过真菌感染的流行区域(球孢子菌病流行于加利福尼亚州圣华金河谷,组织胞浆菌病流行于美国中西部地区,芽生菌病流行于美国东南部地区);③曾经去过地中海地区或摄入未经高温消毒的奶制品(布鲁菌);④在流行莱姆病的繁木区域停留;性传播疾病接触史(梅毒);⑤免疫低下宿主接触鸽子或其粪便(隐球菌);接触园艺(申克孢子丝菌);⑥摄入未煮熟的肉或接触家猫(弓形虫);⑦在泰国或日本居住(棘颚口线虫);⑧拉丁美洲(巴西副孢子菌属);⑨南太平洋(血管圆线虫属广州管圆线虫);⑩农村居住或浣熊接触史(浣熊拜林蛔线虫);⑪在流行嗜酸性脑膜炎的拉丁美洲、菲律宾或东南亚居住(绦虫)。

慢性脑膜炎患者局灶体征的出现提示脑脓肿或其他脑膜旁感染;潜在感染源的确诊(慢性耳道流脓、鼻窦炎、右到左心或肺分流、慢性胸膜肺炎)支持诊断。

某些情况下,诊断依赖于不寻常的皮肤损害的识别与活检(如白塞病、隐球菌病、芽生菌病、系统性红斑狼疮、莱姆病、静脉药物使用、孢子丝菌病、锥虫病)或肿大的淋巴结(淋巴瘤、肺结核、结节病、感染艾滋病、二期梅毒或 Whipple 病)。仔细的眼科检查可提示葡萄膜炎[如 Vogt-小柳-原田综合征、结节病或中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、干燥性角结膜炎(Sjögren 综合征)或虹膜睫状体炎(白塞病)]。眼科检查还是评估视盘水肿所致视力丧失的必要手段。阿弗他口腔病变、生殖器溃疡、眼前房积脓均提示白塞病。肝脾大提示淋巴瘤、结节病、肺结核或布氏杆菌病。生殖器或大腿带状疱疹提示 HSV-2 感染。乳腺结节、可疑的皮肤色素沉着、局灶性骨疼痛或腹部肿块提示可能的癌性脑膜炎。

表 41-2 慢性脑膜炎的感染源

病原体	脑脊液表现	辅助诊断检测	危险因素与系统性表现
常见细菌性病原体 未彻底治疗的化脓性脑膜炎	单核或混合性(单核-多核)细胞	脑脊液培养与革兰染色	符合急性细菌性脑膜炎病史及治疗未彻底
脑膜旁感染	单核或混合性(单核-多核)细胞	CT 或 MRI 增强扫描可发现实质,硬膜下、硬膜外或窦感染	中耳炎,胸膜肺感染,从右向左的心肺分流导致的脑脓肿;局灶性神经体征;颈、背、耳或鼻窦压痛
结核分枝杆菌	感染早期(白细胞常低于 500 个/ $\mu$ l)为单核细胞,多核细胞除外;葡萄糖含量降低,蛋白质含量增高	结核菌素皮肤试验可呈阴性;脑脊液抗酸杆菌培养(如有指征,痰、尿、胃内容物均可培养);脑脊液结核硬脂酸的检测;通过脑脊液抗酸染色或蛋白菌膜鉴定结核菌;聚合酶链式反应	接触史;既往结核病史;免疫抑制或艾滋病;儿童;发热,脑膜刺激征,盗汗,X 射线或肝活检提示粟粒性结核;动脉炎所致脑卒中
莱姆病(Bannwarth 综合征)伯氏疏螺旋体	单核细胞;蛋白质含量增高	血清莱姆病抗体滴度;免疫印迹法确认(梅毒患者莱姆病抗体滴度可能呈假阳性)	蜱叮咬史或适当的暴露史;慢性游走性红斑皮疹;关节炎,神经根病,面神经麻痹,脑炎-多发性硬化症样综合征
梅毒(二期、三期)梅毒螺旋体	单核细胞;蛋白质含量增高	脑脊液性病研究实验室试验(VDRL);血清 VDRL(或快速血浆反应素环状卡片试验);荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验(FTA)或毒螺旋体微量血凝试验(MHA);三期梅毒血清 VDRL 可能阴性	接触史;HIV 阳性个体患病风险增加;“痴呆”;动脉内膜炎所致脑梗死
少见的细菌性病原体 放线菌	多核细胞	厌氧培养	脑膜脓肿或窦道(口腔或牙齿病灶);肺炎
诺卡菌	多核细胞;偶尔为单核细胞;通常为葡萄糖含量降低	分离可能需要数周;弱酸性	可合并脑脓肿
布鲁菌	单核细胞(极少为多核细胞);蛋白质含量增高;葡萄糖含量常降低	脑脊液抗体检测;血清抗体检测	摄入未经高温消毒的奶制品;山羊、绵羊、奶牛接触史;发热,关节痛、肌痛、椎体骨髓炎
Whipple 病;Tropheryma whippelii 菌	单核细胞	小肠或淋巴活检;脑脊液 Tropheryma whippelii 菌 PCR;脑及脑膜活检(PAS 染色及电镜观察)	腹泻,体重减轻,关节痛,发热;痴呆,共济失调,轻瘫,眼肌麻痹,眼咀嚼肌阵挛
罕见细菌性病原体 钩端螺旋体病(偶尔如果不及时治疗,可能会持续 3~4 周)			
真菌病原体			

续表

病原体	脑脊液表现	辅助诊断检测	危险因素与系统性表现
新型隐球菌	单核细胞;部分艾滋病患者单核细胞计数不升高	脑脊液墨汁染色或真菌涂片(可见酵母样细胞);血和尿培养;脑脊液抗原检测	艾滋病和免疫抑制;接触鸽子;播散性感染累及皮肤和其他器官
粗球孢子菌	单核细胞(有时 10%~20%嗜酸性粒细胞);低糖	脑脊液与血清抗体检测	曾去过美国西南部;在深肤色种族毒性增强
假丝酵母菌	多核或单核细胞	脑脊液真菌染色和培养	静脉药物滥用;手术后;长期静脉输液治疗;播散性念珠菌病
荚膜组织胞浆菌	单核细胞;葡萄糖含量常降低	真菌染色和大量脑脊液培养;脑脊液,血清,尿液抗原检测;血清,脑脊液抗体检测	曾去过俄亥俄州和密西西比州中部河谷;艾滋病;黏膜病变
皮炎芽生菌	单核细胞	脑脊液真菌染色和培养;皮肤,肺部病变活检和培养;血清抗体检测	美国中西部和东南部;通常为全身性感染;脓肿,窦道形成,溃疡
曲霉菌	单核或多核细胞	脑脊液培养	鼻窦炎;粒细胞减少症或免疫抑制
申克孢子丝菌	单核细胞	脑脊液,血清抗体检测;脑脊液培养	外伤性接种;静脉药物滥用;溃疡性皮肤病变
罕见真菌病原体 木丝霉菌与其他深色的菌丝包绕着的菌体、如弯霉菌、德氏霉菌、毛霉菌和吸入水后波氏假阿利什菌			
原虫			
弓形虫	单核细胞活检或根据临床表现(包括血清中抗体的存在)经验治疗	通常伴有脑脓肿;HIV 阳性患者常见	
锥虫、布氏锥虫罗德西亚亚种	单核细胞,高蛋白	脑脊液 IgM 升高;脑脊液及血液涂片找到锥虫	流行于非洲;硬下疳,淋巴结肿大;显著睡眠障碍
罕见原虫 在免疫功能低下及体弱者棘阿米巴属可导致肉芽肿性阿米巴脑炎、脑膜脑炎。在免疫功能正常的宿主阿米巴原虫导致慢性脑膜脑炎			
寄生虫			
猪囊尾蚴病(感染猪带绦虫囊尾蚴)	单核细胞;可有嗜酸性粒细胞;葡萄糖水平可能较低	脑脊液间接血凝试验;血清免疫印迹法	常伴发脑膜基底部多发性囊肿和脑积水;脑囊肿;肌肉钙化

续表

病原体	脑脊液表现	辅助诊断检测	危险因素与系统性表现
棘颚口线虫	嗜酸性粒细胞,单核细胞	外周血嗜酸性细胞增多生食鱼肉史;在泰国和日本常见;蛛网膜下腔出血;痛性神经根病	
广州管圆线虫病	嗜酸性粒细胞,单核细胞	从脑脊液中复原原虫	生食贝类史;在热带太平洋地区常见;常为良性
贝氏蛔虫(浣熊蛔虫)	嗜酸性粒细胞,单核细胞		感染源自误食了浣熊粪便中贝氏蛔虫卵;致死性脑膜脑炎
罕见寄生虫			
旋毛虫(旋毛虫病);肝片吸虫(肝吸虫),细粒棘球绦虫囊肿;血吸虫属。前者可能导致淋巴细胞增多,而后两者可能导致脑囊肿(细粒棘球绦虫)相关的脑脊液嗜酸性粒细胞反应或脑或脊髓肉芽肿性病变			
病毒			
少见的细菌性病原体			
腮腺炎	单核细胞	血清抗体	无既往流行性腮腺炎感染史或免疫;可能引起脑膜脑炎;可能持续3~4周
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎	单核细胞	血清抗体	啮齿类动物或其排泄物接触史;可能持续3~4周
艾柯病毒	单核细胞;可能低糖	脑脊液病毒分离	先天性低丙种球蛋白血症;复发性脑膜炎史
HIV(急性感染症状综合征)	单核细胞	血清和脑脊液 p24 抗原;高水平 HIV 毒血症	HIV 危险因素;皮疹,发热,淋巴结肿大;外周血淋巴细胞减少;症状持续时间长,可诊断为“慢性脑膜炎”;或在艾滋病后期慢性脑膜炎可能会进展
单纯疱疹病毒(HSV)	单核细胞	HSV,巨细胞病毒 DNA 聚合酶链式反应;脑脊液 HSV,EB 病毒抗体	由 HSV-2(HSV-1 罕见)所致复发性脑膜炎常伴发复发生殖器感染;EBV 感染相关脊髓神经根病,巨细胞病毒感染相关多发性神经根病

表 41-3 慢性脑膜炎非感染性病因

病原体	脑脊液表现	辅助诊断检测	危险因素与全身性表现
恶性肿瘤	单核细胞;蛋白质含量增高,葡萄糖含量降低	重复大量脑脊液细胞学检查;偏光显微镜下脑脊液检查;淋巴细胞标志物克隆;脊髓造影或增强 MRI 可见神经根或脑膜沉积物;脑膜活检	乳腺、肺、胃、胰转移癌;黑色素瘤,淋巴瘤,白血病;脑膜胶质瘤;脑膜肉瘤;颅内生殖细胞瘤;脑膜黑色素瘤或 B 细胞淋巴瘤
化学性物质(可能导致复发性脑膜炎)	单核或多核细胞,葡萄糖耗量降低,蛋白质含量增高;蛛网膜下腔出血后 1 周内后出现“脑膜炎”,脑脊液检查可见黄变	增强 CT 或 MRI 脑血管造影可检测动脉瘤	近期蛛网膜下腔注射史;突然起病的头痛史;近期听神经瘤或颅咽管瘤切除术史;脑或脊柱表皮样肿瘤,有时伴发皮样窦道;垂体卒中
原发性炎症			
中枢神经系统结节病	单核细胞;葡萄糖耗量降低,蛋白质含量增高	血清和脑脊液血管紧张素转化酶水平;神经系统外受累组织或脑病灶活检/脑膜活检	脑神经麻痹,尤其是第Ⅷ对脑神经;下丘脑功能障碍,易致尿频症;异常胸片;周围神经病变、肌病
Vogt-小柳-原田综合征(复发性脑膜炎)	单核细胞		复发性脑膜脑炎伴葡萄膜炎,视网膜脱落,脱发,眉毛和睫毛脱落,听觉异常,白内障,青光眼
神经系统孤立性肉芽肿性血管炎	单核细胞,高蛋白	血管造影或脑膜活检	亚急性痴呆;多发性脑梗死;近期眼带状疱疹
系统性红斑狼疮	单核细胞或多核细胞	抗 DNA 抗体,抗核抗体	脑病;癫痫;卒中;横贯性脊髓病;皮疹;关节炎
白塞病(复发性脑膜炎)	单核细胞或多核细胞,高蛋白		口腔和生殖器阿弗他溃疡;虹膜睫状体炎;视网膜出血;皮肤穿刺点过敏性病变
慢性良性淋巴细胞性脑膜炎	单核细胞		2~6 个月恢复,排除诊断
Mollaret 脑膜炎(复发性脑膜炎)	在最初几小时为大内皮细胞和多核细胞,随后为单核细胞	PCR 检测疱疹病毒;MRI/CT 排除表皮样肿瘤或硬膜囊肿	复发性脑膜炎;排除 HSV-2 感染;由 HSV-1 引起罕见;偶尔与硬膜外囊肿相关
药物超敏反应	多核细胞;偶尔为单核细胞或嗜酸性粒细胞	全血细胞计数(嗜酸性粒细胞增多症)	非甾体类抗炎药,磺胺类药物,异烟肼,托美丁,环丙沙星,青霉素,卡马西平,拉莫三嗪,静脉用注射免疫球蛋白,OKT3 抗体,非那吡啶接触史;停药后症状改善;再次用药后复发
肉芽肿性血管炎(韦格纳肉芽肿)	单核细胞	胸部和鼻窦 X 线片;尿液分析;血清 ANCA 抗体	相关窦,肺,肾病变;脑神经麻痹;皮肤病变;周围神经病变

其他:多发性硬化、Sjögren 综合征、新生儿起病的多系统炎性疾病(NOMID)和血管炎的罕见型(如 Cogan 综合征)

**影像学** 一旦临床表现提示慢性脑膜炎,适当的脑脊液检查是至关重要的。但是,如果有颅内压增高表现,腰穿前必须进行脑影像学检查。如果颅内

压升高是由于大块占位、脑肿胀或脑室脑脊液流出道梗阻(阻塞性脑积水)所致,腰穿可能会导致脑疝风险。阻塞性脑积水通常需要脑脊液直接脑室引

流。在脑脊液通道开放的情况下,颅内压仍可以升高,可能与蛛网膜颗粒重吸收脑脊液障碍有关。这类患者行腰穿通常是安全的,但是需要反复多次腰穿或持续腰椎穿刺引流,从而防止颅内压升高导致的病情快速恶化与死亡。部分患者,尤其是隐球菌脑膜炎患者,可发生致命的颅内压升高而常没有明显的脑室扩大。

脑与脊髓 MRI 或 CT 的增强扫描可用来区别脑膜强化,脑膜旁感染(包括脑脓肿),脊髓肿胀(恶性肿瘤或炎症、感染),或脑膜或神经根结节性赘生物(恶性肿瘤或结节病)(图 41-1)。影像学有助于脑膜疾病的定位,且优先于脑膜活检。

脑血管造影用于慢性脑膜炎及卒中患者鉴别诊断确定有无脑血管炎(肉芽肿性血管炎、炎性动脉炎或感染性动脉炎)。

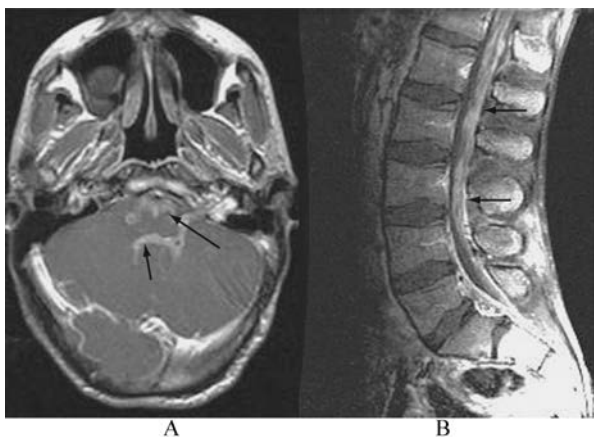


图 41-1 原发性中枢神经系统淋巴瘤

1 例 24 岁男性,因小肠淋巴管扩张症致免疫抑制,出现多根脑神经病变。脑脊液检查发现淋巴细胞 100 个/ $\mu\text{l}$ ,蛋白 2.5 g/L;细胞学检查及培养均为阴性。MRI 钆增强  $T_1$  显示脑干(A)、脊髓和马尾(B)周围弥漫性,多灶性脑膜强化病灶

**脑脊液检查** 应测量脑脊液压力,行脑脊液细菌、真菌、结核杆菌培养;性病实验室检测(VDRL);细胞计数和分类;革兰染色;葡萄糖和蛋白测定;真菌和寄生虫湿涂片,墨汁染色和培养,难养菌和真菌培养;隐球菌抗原及免疫球蛋白寡克隆带测定;细胞学检查。

其他特异性脑脊液检测(如表 41-2 与表 41-3 所示)或血检测与培养需要依靠病史、体格检查或先前的脑脊液检查(如脑膜炎时可检测到的嗜酸性粒细胞、单核或多形核性细胞)。通过血清学测试和聚合

酶链反应(PCR)可迅速做出诊断,可测定脑脊液中可疑病原体特异性的 DNA 序列。

在大部分慢性脑膜炎(非复发性),单核细胞往往是脑脊液中的主要类型。而 3 周以后,中性粒细胞是脑脊液中的主要类型,主要的病原体考虑星形诺卡菌、以色列放线菌、布氏杆菌、结核分枝杆菌(仅占早期病例的 5%~10%);各类真菌(芽生菌、皮炎芽生菌、白念珠菌、荚膜组织胞浆菌、曲霉菌、波氏假阿利什菌、分枝孢子菌属班替木丝霉)及非感染性病因(系统性红斑狼疮、外源性化学性脑膜炎)。当嗜酸性细胞占优势,或在单核细胞为主的基础上有一定数目的嗜酸性细胞,主要需要鉴别包括寄生虫感染(广州管圆线虫病、如棘颚口线虫、浣熊拜林蛔线虫或犬弓首蛔虫感染、囊尾蚴病、血吸虫病、包虫病、弓形虫感染)、真菌感染(6%~20%,嗜酸性粒细胞随着淋巴细胞增多而增多,特别是在球孢子菌性脑膜炎)、肿瘤相关疾病(淋巴瘤,白血病,转移癌)或其他炎症过程(结节病,嗜酸性粒细胞增多综合征)。

如果首次检查未找到病因,则需要进一步的检查协助诊断。此外,需反复行多次脑脊液检查,以明确慢性脑膜炎是感染性或恶性肿瘤所致。如淋巴瘤或癌性脑膜炎可以通过选择从大量脑脊液离心得到的沉淀物行细胞学检查来诊断。真菌性脑膜炎的诊断可能需要大量的脑脊液沉淀物培养。如果腰椎穿刺无用,颈部穿刺得到接近颅底脑膜炎的脑脊液样本可能有助于诊断。

**实验室检查** 除脑脊液检查外,应尝试其他检查以发现潜在病因。结核菌素试验、X 线胸片、尿液分析和培养、血计数和分析、肾和肝功能检测、碱性磷酸酶、血沉、抗核抗体、抗 Ro 抗体、抗 La 抗体、血清血管紧张素转化酶水平等通常是必要的。肝或骨髓活检对粟粒型肺结核、播散性真菌感染、结节病或转移性恶性肿瘤具有诊断意义。胸片或胸部 CT 有异常提示,必要时需要经纤维支气管镜或肺穿刺活检。

**脑膜活检** 以下情况强烈推荐脑膜活检来明确诊断,如患者病情严重、丧失日常生活能力;需要持续脑室引流;或病情进展迅速。外科医生、病理学家、微生物学家和细胞学家须协调一致,以获得一个足够大的样本,进行合适的培养、组织学和分子生物学的研究,包括电子显微镜和 PCR 分析。针对 MRI 或 CT 提示脑膜强化的部位取材,脑膜活检的诊断率可提高。在现有的显微外科的技术下,大部分颅底脑膜可以通过特定的开颅手术活检。在一系列来

自梅奥诊所的陈氏等报道中,47% MRI 显示脑膜强化的患者接受了脑膜活检,增强区活检病例中,80% 具有诊断意义,非增强区域活检中,只有 9% 有诊断意义。转移性腺癌(31%)和肉瘤(25%)是最常见的两种类型。结核病是美国以外的许多报道中最常见的类型。

**疑难病例的诊断策略** 尽管经详细的脑脊液检查,并除外神经系统以外的疾病,约 1/3 的病例不能确定诊断。一系列可引起慢性脑膜炎的微生物鉴定需经数周培养才能确定诊断。在疑难病例中,可以根据临床症状的严重程度及进展的速度来鉴别诊断。如果患者无症状或症状轻微且未进展,谨慎的做法是等待病原学培养的结果。但不幸的是,在许多情况下,相当多的病例进展迅速,导致神经功能恶化,需要及时采取措施。脑室-腹腔分流术可以减轻脑水肿,但必须考虑到有将未明确的炎症传播到腹部的风险。

**经验性治疗** 病原体的诊断是必不可少的,因为许多慢性脑膜炎的病原体存在有效的治疗方法。但如果不及时治疗,中枢神经系统和脑神经根进行性损伤可能发生。偶尔,经验治疗应在诊断时所有尝试失败时进行。一般来说,美国经验性治疗包括抗结核杆菌、抗真菌感染两性霉素或治疗非感染性

炎症的糖皮质激素。经验性治疗对于结核性淋巴细胞性脑膜炎很重要,特别是伴有脑脊液糖分过少、第 6 对和其他脑神经麻痹,因为如果未经治疗,4~8 周是致命的。在梅奥诊所的病例,最有效的经验治疗是激素治疗而不是抗结核治疗。癌性或淋巴瘤性脑膜炎可能早期难以诊断,但随着时间的推移,诊断越容易。

## 免疫抑制患者

HIV 感染病程中,慢性脑膜炎并不少见。在 HIV 感染起病时,常伴有细胞增多及轻度脑膜刺激征,偶尔为轻度持续性脑膜炎。弓形虫病可能与脑膜炎相关,常表现为颅内脓肿。艾滋病慢性脑膜炎的其他重要病因包括感染诺卡菌、隐球菌、念珠菌或其他真菌;梅毒;淋巴瘤(图 41-1)。免疫缺陷的患者,除艾滋病患者外,还包括免疫抑制状态的患者、弓形体病、隐球菌病、诺卡菌病和其他真菌感染是重要的致病因素。因为免疫抑制的患者慢性脑膜炎的风险增高,而脑膜炎症状不突出,一旦出现持续头痛或无法解释的心理状态改变,应行脑脊液检查。

(顾小花 译 徐俊 校)

## 第 42 章

### Chapter 42

## HIV 相关神经病

Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者出现神经系统疾病的发生率很高。感染过程中神经系统症状本质上可能是炎症、脱髓鞘或变性。这些问题可以

归结为四类:HIV本身导致的神经系统疾病、HIV相关肿瘤、神经系统的机会性感染和治疗过程中产生的不良反应(表 42-1)。

表 42-1 HIV 感染患者的神经系统疾病

机会性感染	无菌性脑膜炎
弓形虫病	HIV 相关的神经退行性疾病,包括 HIV 脑病/AIDS 痴呆
隐球菌病	HIV-1 导致的疾病(反面的)
进行性多灶性脑白质病变	脊髓病
巨细胞病毒	脊髓空洞
梅毒	单纯感觉共济失调
肺结核分枝杆菌	感觉异常/感觉迟钝
HTLV-1 感染	周围神经病
阿米巴病	急性炎症免疫性脱髓鞘性多神经根病
肿瘤	慢性炎症免疫性脱髓鞘性多神经根病
原发 CNS 淋巴瘤	单神经炎
Kaposi 肉瘤	末梢神经炎
HIV-1 导致的疾病	肌病

### 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)分类

目前针对 HIV 感染的青少年和成年人的 CDC 分类系统是以 HIV 感染的临床条件和 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数为基础。该系统基于三类 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数和三大临床分类,共为互相不同的九类(表 42-2 和表 42-3)。应用这个方法,任何 HIV 感染的个体,不论有无症状或出现机会性感染疾病,只要 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数 < 200/μl 即可定义为 AIDS(表 42-2)。一旦个体出现 B 类的临床条件,就不能回到 A 分类,即使症状消退;这同样适用于分类 C 与分类 B 有联系时。

AIDS 的定义确实复杂且含义很广泛,它的建立不是为了临床患者的治疗,而是监视目的。因此,临

床医生不应该重点关注患者是否符合严格的 AIDS 定义,而是把 HIV 疾病看成一个疾病谱,从最初的感染,有或无急性综合征,到无症状阶段,到进展成疾病阶段。

### 病因学

AIDS 的病因在于 HIV 感染,HIV 病毒是人类 RNA 反转录病毒,属于慢病毒科。非致癌慢病毒在其他动物如绵羊、马、山羊、牛、猫和猴子中导致疾病。已知的四类人类慢病毒可分为两类:一类为人类 T 淋巴细胞病毒-I 型和人类 T 淋巴细胞病毒-II 型,均为反转录病毒;第二类为人类免疫缺陷病毒,HIV-1 和 HIV-2,直接或间接地引起细胞毒性效应。世界上尤其是美国,引起 HIV 疾病的为 HIV-1,不



表 42-2 1993 年修订的 HIV 感染分类系统及在青少年和成人中扩增检测艾滋病病例的诊断标准

CD4 <sup>+</sup> 细胞总数	临床分类		
	A 无症状的, 急性(初期) HIV 或持续的全身淋巴结肿大(PGL)	B 有症状的, 但无 A 或 C 的情况	C 有 AIDS 指征
>500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200~499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

表 42-3 HIV 感染临床分类

分类 A: 包括以下一种或多种条件的青少年或成人 HIV 感染患者。分类 B 和 C 的条件不应出现

无症状 HIV 感染

持续的全身性淋巴结肿大

有急性(初期) HIV 感染的疾病或病史者

分类 B: 有症状的 HIV 感染青少年或成人, 分类 C 中条件不应出现, 且符合至少以下一个标准: ①症状归结于 HIV 感染或由于细胞免疫功能缺陷; 或②所出现症状临床医生认为属于 HIV 感染的疾病进程或需要进一步观察。举例包括, 但不仅限于, 如下:

杆菌性血管瘤病

念珠菌病, 口咽的(鹅口疮)

念珠菌病, 外阴道的; 持续的、频发的或治疗效果差的

宫颈非典型增生(中度或重度)/宫颈原位癌

全身症状, 如发热(38.5℃)或腹泻持续>1个月

毛状白斑, 口部的

带状疱疹(皮肤的), 包括至少两次不同的发作或不止一个区域

特发性血小板减少性紫癜

李斯特菌病

盆腔炎, 尤其是累及输卵管卵巢的脓肿

周围神经病变

分类 C: AIDS 的监督病例定义

细支气管、气管或肺部的念珠菌病

念珠菌病, 食管的

宫颈癌, 侵袭性的<sup>a</sup>

球孢子菌病, 弥漫性的或肺外的

隐球菌病, 肺外的

巨细胞病毒(除了肝、脾或结节)

巨细胞病毒性视网膜炎(有视力缺失)

HIV 相关脑病

单纯疱疹病毒: 慢性的(>1个月); 或支气管的、肺部的或食管

组织胞浆菌病, 播散的或肺外的

等孢子球虫病, 慢性肠道感染(>1个月)

卡氏肉瘤

淋巴瘤, Burkitt's(或相同形式的)

脑病原发淋巴瘤

鸟型结核分枝杆菌或 *M. kansasii*, 播散的或肺外的

分枝杆菌结核病(肺部或肺外的)

分枝杆菌, 其他生物的或未识别生物的, 播散的或肺外的

肺孢子虫肺炎

肺炎, 复发<sup>a</sup>

进行性多灶性白质脑病

沙门败血症, 复发

脑弓形虫病

HIV 导致的消耗症状

<sup>a</sup>. 在 1993 年 AIDS 监控病例定义的扩展中加

同的地域其亚型分布不一。1986年首次在西非患者中检测到 HIV-2,且最初只限于西非。然而,全球中有大量的病例可追溯到西非或与西非患者有过性接触。

### HIV 形态学

电子显微镜下 HIV 病毒是一个外部有大量的

钉突的 20 面体结构(图 42-1A),主要由两种包膜蛋白构成,即外部的 gp120 和横跨膜的 gp41。病毒在受感染细胞表面繁殖,组成各种宿主蛋白,包括主要组织相容性复合体(MHC)-I 和 II 抗原,进入其脂质双层结构。HIV-1 的结构在图 42-1B 中画出。

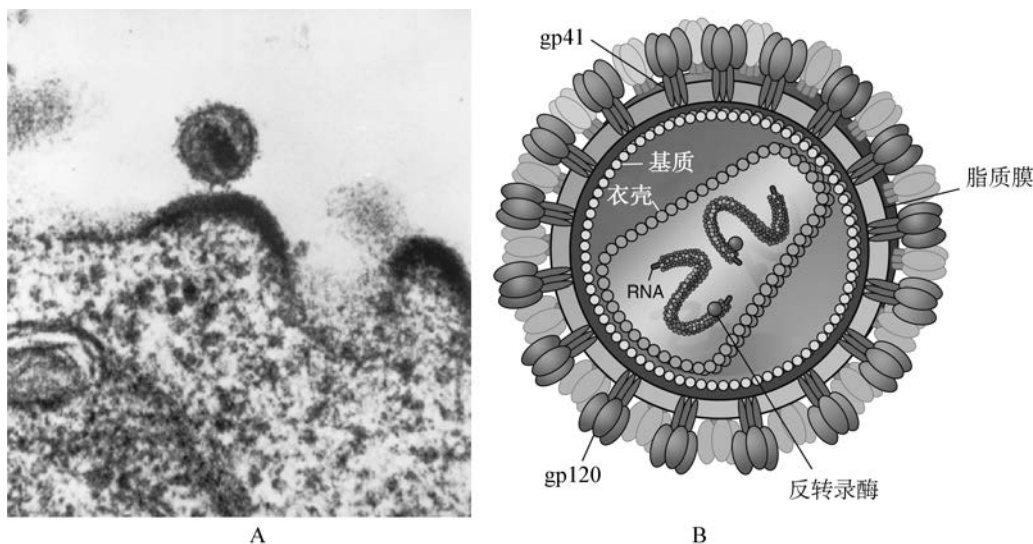


图 42-1 HIV 结构

A. HIV 的电镜结构。图片上说明了一个经典的病毒表面有 CD4<sup>+</sup> T 细胞,还包括两个不成熟的病毒正从 B 细胞膜表面移出。B. HIV 的结构图,包括外膜上的 gp120、横跨膜的 gp41、染色体 RNA、反转录酶、内膜基质上的 p18(17)和衣壳核心蛋白上的 p24

### HIV 的复制周期

HIV 是一种 RNA 病毒,通过反转录酶实现 RNA 到 DNA 的转录。HIV 的复制周期起始于通过 N 基端的 V1 区域与 gp120 的高度亲和,结合到宿主细胞表面的受体-CD4(图 42-2)。CD4 分子是一个 55kDa 蛋白,是 T 淋巴细胞的一个主要亚群,在免疫系统中起辅助作用。它也分布在单核/巨噬细胞和树突/朗格汉斯细胞表面。一旦 gp120 与 CD4 结合,gp120 出现构象改变并促进共受体结合。HIV-1 主要的两类共受体为 CCR5 和 CXCR4。两类受体都属于 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,病毒通过两者之一或两者对于病毒的趋向性运动起重要作用。特定的树突细胞表面表达多样的 C-型凝集素受体,其中一个为 DC-SIGN,与 gp120 包膜蛋白有高亲和力,使树突状细胞促进病毒与 CD4<sup>+</sup> T 细胞的

结合。在病毒包膜蛋白 gp120 构象改变并与 CD4 分子结合后,通过新暴露的 gp41 分子与宿主细胞膜融合,穿透靶细胞的胞质,将病毒与靶细胞包绕。融合后,形成了整合前复合体,包括 RNA 病毒和酶及包绕在外的衣壳蛋白,该复合体释放到靶细胞胞质。当复合体横穿胞质到达细胞核,病毒反转录酶促进 RNA 向 DNA 的转录,衣壳蛋白开放并形成双链 HIV-DNA。在复制周期的这个点上,病毒基因易受细胞因素影响,能阻断感染进程。尤其是在猕猴细胞内,胞质 TRIM5- $\alpha$  蛋白在病毒与宿主细胞融合后的时间点上能阻断 SIV 复制。尽管 TRIM5- $\alpha$  的作用机制仍未明确,人类形式可以被环孢素 A 所阻断但并不能限制 HIV 复制。近期所阐述的 APOBEC 细胞分子蛋白能抑制进入细胞内的病毒感染。APOBEC 蛋白与初始的反转录结合并使胞嘧啶核苷酸脱氨基,导致 HIV 基因超突变。针对以下两点

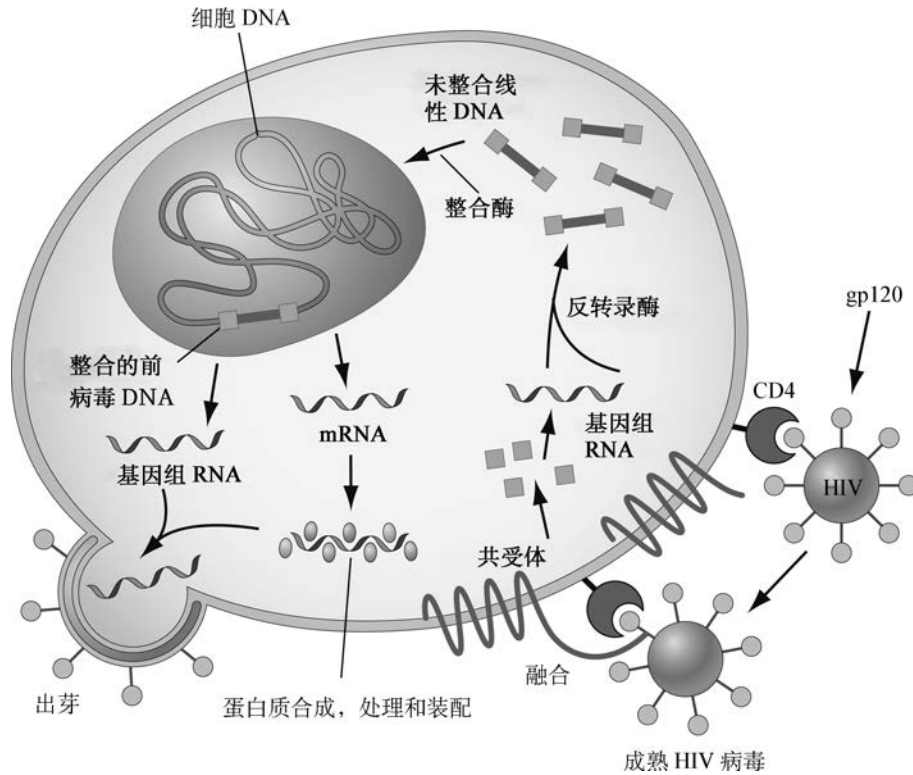


图 42-2 HIV 复制周期

仍不清楚:①病毒复制的抑制是否通过 APOBEC 结合到引起随后的反转录因子聚集的病毒基因;或者②由于 APOBEC 蛋白活性导致的脱氨酶的高度突变。HIV 启动了强有力的措施使其免受 APOBEC 影响。病毒蛋白 Vif 靶作用于 APOBEC 导致其衰减。

随着细胞的激活,病毒 DNA 靠近细胞核,从胞质释放到细胞核,在细胞核内病毒 DNA 通过另一个编码酶-整合酶的作用整合到宿主细胞染色体。HIV 前病毒选择性的优先整合到有活性内含子基因和局部热点区域。前病毒转录受到抑制或显示当病毒激活产物形成时的基因表达水平。

细胞的激活在 HIV 的复制周期中起到重要作用,是 HIV 的病理生理机制的关键。随后的与靶细胞最初的结合和整合,不完全反转录 DNA 在静止期细胞内仍不稳定,且不会整合到宿主细胞基因内,除非感染后细胞活性短期迅速激活。而且,宿主细胞的活性程度取决于前病毒 DNA 整合到基因的 RNA 或 mRNA 的起始转录。随后的进程可能与可检测到的经典细胞表面因子的激活关系不大。就这一点而言,从潜伏期开始的 HIV 表达的激活依靠一系列细胞和病毒因子的相互作用。转录过后,HIV mRNA

NA 翻译成蛋白,经历了糖基化、烷基化修饰、磷酸化作用和分裂。病毒颗粒有 HIV 蛋白、酶和位于细胞质膜上的 RNA 基因。病毒后代的产生位于在宿主细胞脂质双层结构的特殊区域,叫脂质筏,其核心为外部的包膜。然后,关键编码酶催化 gap-pol 前体分裂为成熟病毒。病毒基因复制的进程明显受一系列的调节基因产物影响。同样的,HIV 基因复制的每一个点均为真正的或潜在的治疗干预靶点。到目前为止,已经证明反转录酶、蛋白酶、整合酶及病毒结合并融合的靶细胞易受临床药理学干预影响。

## 病理生理学及发病机制

HIV 的特征是在多克隆免疫激活过程中辅助性 T 淋巴细胞的数量和治疗进行性降低,从而导致严重的免疫缺陷。根据表面的最初接触 HIV 受体的 CD4 分子来定义不同类别的 T 辅助细胞。当 CD4<sup>+</sup> T 细胞下降到一定水平,患者机会性感染疾病的风险显著增加,尤其是 AIDS 典型的传染疾病和肿瘤。一些 AIDS 的特征,如卡波西肉瘤和一些中枢神经系统异常,尚不能用 HIV 免疫抑制作用来解释,因为临床上这些并发症会早于严重的免疫损害发生。

## 神经发病机制

当接受有效抗病毒治疗时, HIV 相关脑病的发生率显著下降, HIV 感染个体仍能表现出很多神经异常, 由于机会性感染和肿瘤或直接的 HIV 病毒及其产物的影响。关于后者, 无论有无神经精神系统异常, 感染 HIV 的个体大脑及脑脊液中均可检测出 HIV 病毒的存在。脑内被感染的细胞类型主要是血管周围巨噬细胞与小胶质细胞, 巨噬细胞可来源于血液中被感染的单核细胞迁移入脑, 也可来源于脑内直接感染。精确的 HIV 进入大脑的机制仍不清楚; 然而, 至少一部分与病毒感染和免疫激活的巨噬细胞诱导大脑内皮细胞的黏附分子如 E-选择素和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的能力相关。另外一些研究显示, HIV gp120 增加了胶质细胞的细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达, 这可能使 HIV 感染细胞易进入中枢神经系统并可能增加合胞体的形成。从脑中分离出的菌株主要为 R5 株, 而不是 X4 株; 就这点而言, 临床上 CCR5-32 杂合子的 HIV 感染患者较野生型患者脑病发生概率低。不同的 HIV 包膜序列与 AIDS 痴呆相关。目前没有确切证据证明除单核/巨噬细胞系以外的脑细胞可以在体内被成功地感染。

HIV 感染的个体可能表现出脑白质损伤、神经元丢失。由于在体或离体实验都缺乏 HIV 病毒感染神经元的证据, 所以神经元丢失不可能由直接感染导致。不如说, HIV 对神经元或少突胶质细胞的作用是间接通过病毒蛋白奏效的, 这些病毒蛋白, 尤其是 gp120 和 Tat, 激活巨噬细胞和小部分星形胶质细胞释放内源性神经毒素。另外, 有证据表明 HIV-1 Nef 和 Tat 能诱导白细胞的趋化作用, 包括单核细胞, 使其进入中枢神经系统。被感染和(或)免疫激活后单核细胞内的神经毒素释放出来, 通过 NMDA 受体杀死神经元。另外, HIV gp120 的流出能通过拮抗血管活性肠肽 (VIP) 功能、增加细胞内钙离子浓度、减少大脑皮质细胞神经生长因子水平, 从而产生神经毒性作用。一系列单核细胞产生的细胞因子, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、血小板活化因子和内皮素, 能直接或间接地产生毒性作用。此外, 在 CC-趋化因子中, 大脑和脑脊液中升高的单核细胞趋化蛋白-1 (MCP)1 与 HIV 脑病的出现及严重程度相关性最好。另一方面, 感染的和(或)激活的单核细胞系细胞能促进具有神经毒性的类花生酸、喹啉酸、NO、兴奋性氨基酸如 L-半胱氨酸和谷氨酸、花生四烯酸、血小板激活因子、自由基、

TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  的产生。星形胶质细胞在 HIV 的神经疾病发生机制中可能发挥多种作用。已证实 HIV 感染的个体脑内有反应性胶质细胞增生或星形细胞增生, TNF- $\alpha$  和 IL-6 已被证实能导致星形胶质细胞增生。另外, 星形胶质细胞产生的 IL-6 可以在体外诱导被感染细胞表达 HIV。星形胶质细胞产生可能下调巨噬细胞产生的神经毒素。已经有报道称携带有 APOE 4 基因的 HIV 感染个体有较高的 AIDS 脑病和周围神经病变的患病风险。患病个体经联合抗反转录病毒治疗 (cART) 后神经精神异常能得到显著而快速改善, 表明 HIV 本身或其产物参与了神经病发病机制。

还有证据表明中枢神经系统可能存在一个潜伏感染细胞储存的相对隐蔽的位点, 使 cART 治疗难以消除病毒。

## 临床表现

HIV 感染的患者神经系统疾病发生率很高 (表 42-1)。HIV 感染引起的神经系统疾病可能原发于 HIV 病原菌或继发于机会性感染及肿瘤。中枢神经系统 (CNS) 常见的机会性感染为弓形虫病、隐球菌病、进行性多灶性白质脑病、原发 CNS 淋巴瘤。另外不常见的为非典型分枝杆菌感染、梅毒感染和巨细胞病毒、HTLV-1、T 孢子虫、棘阿米巴感染。总之, 1/3 的 AIDS 患者出现 CNS 的继发感染疾病, 这个比例统计于 cART 治疗之前, 且在接受有效的抗反转录病毒治疗之后, 该比例会显著降低。HIV 的神经系统感染能联想起其他慢病毒感染, 如绵羊脱髓鞘性脑白质炎病毒。

## HIV 引起的神经系统疾病

### HIV-相关认知功能损害

HIV-相关认知功能损害 (HAND) 包括无症状认知功能损害 (ANI) 到轻度认知功能损害 (MND) 到临床重度痴呆。最严重的亚型为 HIV 相关痴呆 (HAD), 即混合性 AIDS 痴呆或 HIV 脑病, 被认为是 AIDS 的定义疾病。大多数 HIV 感染患者都存在神经系统疾病, 甚至在进行 cART 治疗的患者中, 通过敏感的神经精神量表评估有 50% HIV 感染个体存在轻到中度的认知功能损害。最终所有 HIV 患者都存在不同程度的神经系统感染, 即使在 HIV 感染无症状期, 超过 90% 的患者脑脊液存在异常, 也证实了该观点。CSF 异常包括细胞数增多 (50% ~

65%的患者)和检测到病毒 RNA(约 75%)、蛋白升高(35%)、蛛网膜下腔的抗 HIV 抗体(90%)。需要重点指出的是,HIV 引起的 CNS 感染并不意味着一定出现认知功能损伤。HIV 感染患者的神经功能被认为是正常的,除非有临床症状或体征。

HIV-相关痴呆(也被认为是 HIV 脑病)包含一系列 CNS 疾病的症状和体征。痴呆往往是 HIV 感染缓慢进展数月后出现的迟表现,这类患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 > 350/ $\mu$ l。HIV-相关痴呆的特征为进行性痴呆,即认知功能较先前水平下降,表现为注意力难以集中、记忆力下降,阅读困难或复杂执行功能受损。最初这些症状可能与抑郁或疲劳难以辨别。与“皮质”痴呆(如阿尔茨海默病)不同,它的失语、失用和失认不常见,导致一些研究者将 HIV-相关痴呆分类为“皮质下痴呆”,表现为短期记忆和执

行功能损伤。另外,HIV-相关痴呆患者同样有运动和行为异常。其中运动异常包括不稳定步态、平衡障碍、震颤和快速轮替异常。在脊髓受累患者中可以出现腱反射亢进,晚期出现直肠的和(或)膀胱失禁。行为异常表现为淡漠和主动性下降,最终进展到植物状态。一些患者进展到激越或轻躁狂,这些改变常不明显,这与中毒性/代谢性脑病引起的痴呆不同。

HIV-相关痴呆最初定义为在约 3% 的 HIV 感染患者中出现,且很少早于临床免疫缺陷的出现。AIDS 未治疗的患者最终约 25% 进展为脑病。随着免疫功能的下降,HIV 脑病的风险及严重性增加,尸体解剖表明 80%~90% 的 HIV 感染患者有 CNS 受累的组织学证据。目前已有多个 HIV-相关痴呆的分类体系,最常用的临床分级系统见表 42-4。

表 42-4 HIV 脑病(HIV 复合性痴呆)的临床分级

分期	特 征
0 期(正常)	精神及运动功能正常
0.5 期(疑似或亚临床期)	极轻或疑似认知或运动功能损害特征,或轻度体征(如努嘴反射和末端运动减慢),但不伴有工作及日常生活能力损害;步态和肌力正常
1 期(轻度)	明确的智力和运动损害的特征征象(症状、体征和神经心理测试结果),但是能完成较高要求以外的工作和日常活动;能自己行走
2 期(中度)	不能工作,也不能维持复杂的日常活动,但是能完成基本的自理活动;能走动,但可能需要简单的辅助
3 期(重度)	严重智力伤残(不能感知新闻和个人事件,不能进行复杂的交谈,对所有事物的反应都相当缓慢);或者运动残疾(行走需要别人或助行器帮助,没有帮助则不能行走,通常伴有胳膊运动迟缓和笨拙)
4 期(终末期)	近乎植物人;智力、社会理解力和输出反应处于未发育水平;近乎或完全沉默;下身轻瘫或截瘫伴大小便失禁

引起 HIV 相关痴呆的准确原因仍不明,尽管可能被认为是 HIV 对于 CNS 的直接影响和相关免疫激活。HIV-相关痴呆的患者在脑中用 Southern 印迹、原位杂交、PCR 和电子显微镜下可以找到 HIV 病毒。多核巨细胞、巨噬细胞、小胶质细胞是 CNS 中潜伏有病毒的主要细胞。组织学上改变主要在皮质下,包括苍白球和神经胶质增生、多核巨细胞脑炎和脊髓空洞症。脑白质广泛或局灶的改变较为少见。运动、语言和判断相关脑区域受累较为严重。

目前没有明确的 HIV-相关脑炎诊断标准,诊断需与 HIV 感染引起的其他 CNS 疾病区分开来。痴呆的诊断依赖与认知功能的下降,这可以用 MMSE 量表来评定。鉴于此,所有被确诊为 HIV 感染的患

者都可以进行 MMSE 检查,获取基线值。然而,MMSE 分数的改变不能在轻度患者中表现出来。CNS 的影像学检查、MRI 或 CT,通常提示有脑萎缩(图 42-3)。MRI T<sub>2</sub> 加权像可能表现出小范围的高信号影。腰椎穿刺是诊断 HIV 感染神经系统异常的重要手段,它对于鉴别诊断或机会性感染的诊断大有帮助。在 HIV 相关脑炎患者的 CSF 中可以检测到非特异性的细胞和蛋白增加。然而,HIV RNA 往往能在脑脊液中检测到,并能培养出 HIV 病毒,这一点在 HIV 相关痴呆中也不特异。似乎脑脊液中 HIV 与其痴呆的发生没有必然联系,升高的巨噬细胞化学诱导蛋白(MCP-1)、 $\beta_2$ -微球蛋白、新蝶呤、和喹啉酸(可引起 CNS 损伤的色氨酸的代谢产物)

在 HIV 相关痴呆患者的 CSF 中可以检测到。这些证据提示相关炎症因子参与到了发病中。

联合抗反转录病毒治疗对 HIV 相关痴呆有益,经治疗后的成人及儿童患者其神经精神量表评分均得到改善。cART 治疗后认知功能快速改善提示一些症状可以快速逆转,也证实了可溶性介质在发病中至少发挥了部分作用。同样需要注意的是,该类患者对抗精神药物治疗的副反应较敏感,锥体外系的不良反应发生风险增高,因此, HIV 相关痴呆的患者接受抗精神药物治疗需仔细观察。临床上大多医生认为 cART 治疗 HIV 相关痴呆后重症病例减少,轻症患者增多。



图 42-3 AIDS 痴呆

47 岁 AIDS 患者的增强 CT 扫描,表现为智能水平下降和老年痴呆。外侧裂和第三脑室及脑沟密度增高,脑白质密度下降可以在侧脑室前脚观察到

### 无菌性脑膜炎

无菌性脑膜炎可能可以在任何一个 HIV 感染的晚期患者中出现,在早期急性感染时可能表现为头痛、畏光和脑膜刺激征,因脑炎引起的急性脑病较少见。脑神经可能受累,主要是第Ⅶ对脑神经,第Ⅴ对、第Ⅷ对脑神经少见,脑脊液检测到淋巴细胞异常增多,蛋白升高,糖水平正常。这些症状可能与其他病毒性脑膜炎较难鉴别(参见第 41 章),通常 2~4 周自行消退,但有些患者可转为慢性。无菌性脑膜炎可以在 HIV 感染的任何时期内出现,然而并不随着 AIDS 的进展而进展,这提示 HIV 感染后出现的无菌性脑膜炎是免疫介导的疾病。

### HIV 脊髓病变

AIDS 患者有 20% 会出现脊髓病变或脊髓炎,通常在认知功能障碍的患者中出现。事实上,90% 的患者表现出痴呆,可能两者之间有相似的发病过程。AIDS 患者可以出现三种类型的脊髓疾病:第一种为脊髓血管病,该病病理与伴有恶性贫血的亚急性性脊髓联合变性类似。虽然维生素 B<sub>12</sub> 缺乏是 HIV 感染的主要并发症,但在大部分 AIDS 患者中维生素 B<sub>12</sub> 缺乏与脊髓病变无关。脊髓血管病通常亚急性起病,表现为步态紊乱、显著的共济失调及痉挛,可能进展到膀胱和直肠的功能失调。体格检查包括深腱反射和跖反射亢进。第二个类型累及脊柱,表现为单纯的感觉性共济失调。第三个类型表现为下肢的感觉异常和感觉迟钝。与认知功能受损不同,这些脊髓症状对于药物治疗反应较差,主要以支持性治疗为主。

还有一种重要的累及周围神经的脊髓病变,即脊髓型多发性神经根病,该病与巨细胞病毒感染相关。该病主要在 HIV 感染晚期出现,常暴发起病,表现为下肢及骶椎感觉异常,难以行走、反射消失、上升性感觉缺失、尿潴留。这些症状在数周内快速进展。脑脊液检查表现出嗜中性粒细胞显著增加,通过 CSF-PCR 检测到 CMV-DNA。用更昔洛韦或膦酸钾治疗可以得到快速改善,因此早期快速启动治疗对避免引起永久的神经损害很重要,曾治疗过 CMV 的患者可考虑联合治疗。另外一些疾病脊髓疾病包括 HTLV-1 相关脊髓病、神经梅毒、单纯疱疹病毒或带状疱疹病毒感染、TB 和淋巴瘤。

### HIV 神经病变

周围神经病变在 HIV 感染的患者中很常见,可出现在疾病的各个阶段,且表现形式多样早期感染时,可能会出现类似于吉兰-巴雷综合征的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(参见第 46 章)。另外一些患者会出现类似于慢性炎症性脱髓鞘多发性神经病(CIDP)的进展型或复发-进展型炎症性神经病。患者常表现出进展的肢体无力、反射消失和轻微的感觉异常。CSF 检查通常可以检测到单核细胞增多,周围神经活检有血管周围浸润提示存在自身免疫反应机制。用血浆置换或免疫球蛋白治疗可以得到有效改善。由于糖皮质激素的免疫抑制作用,当其他治疗无效的重症 CIDP 才可以考虑使用。另外自身免疫的周围神经病变为单神经炎(多由坏死性动脉炎累及周围神经)。HIV 最常见的周围神经病变为末梢感觉性多发性神经病,也称为痛性感觉神

经病变,显著的感觉异常或末梢对称的周围神经病变。这些症状可以是 HIV 感染本身导致的也可以是双脱氧核糖核酸治疗的不良反应,在身高较高的、老年的、CD4 计数较低的患者中更常见。电生理学研究结果显示 2/3 的患者存在周围神经病变,患者表现为双下肢或双足的疼痛性烧灼感,检查发现包括袜套样的针刺觉、温度觉、触觉丧失,踝反射消失。运动症状通常较轻,且只限于足部内在肌。对于抗反转录病毒的治疗反应是多样的,可能因为抗反转录病毒治疗只针对某些问题。当双脱氧核糖核酸治疗时,下肢周围神经病的患者往往会诉下肢感觉异常像走在冰上一样,HIV 周围神经病变需要与其他周围神经病变鉴别,如糖尿病、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏及甲硝唑或氨苯砜的不良反应。HIV 患者如果在双脱氧核糖核酸治疗终止后,远端对称性多发性神经病未缓解,可予以对症治疗,加巴喷丁、卡马西平、三环类药物或镇痛药治疗感觉异常可能有效。cART 对未经治疗的患者可能有效。

#### HIV 肌病

HIV 感染病程中可能伴发肌病,病因包括 HIV 感染、齐多夫定和广泛消耗综合征。HIV 相关肌病严重程度各异,可以从无症状的肌酸激酶升高到亚急性的近端肌肉无力及疼痛。肌酸激酶显著升高可以在无症状患者中观察到,尤其是运动后。这种孤立性检查结果的临床意义尚不明确。在重度肌病患者中可以观察一系列炎症性或非炎症性病理改变,包括伴有炎症细胞、棒状体、胞质体的肌纤维坏死及线粒体异常。在长期的齐多夫定治疗后出现显著的肌肉萎缩,伴有肌肉疼痛,这些毒性反应是剂量依赖性的,并与对线粒体聚合酶功能的干扰能力有关,终止药物治疗可以逆转性反应,齐多夫定引起的肌病组织学典型特征为红色不规则纤维。

#### HIV 相关肿瘤

1. 系统性淋巴瘤 淋巴瘤易出现在先天性或获得性 T 细胞免疫缺陷的患者中,AIDS 也不例外,至少 6% 的 AIDS 患者在病程的某些阶段出现淋巴瘤,与普通人群相比,危险度升高 120 倍。与卡波西肉瘤、原发性 CNS 淋巴瘤及大多数机会性感染不同的是,在有效的 cART 治疗广泛应用后,AIDS 相关系统性淋巴瘤发病率没有显著降低。淋巴瘤在血友病的病人中发生率最高,在加勒比海或非洲通过异性性行为感染的患者中最少见。淋巴瘤为 HIV 感染的晚发症状,通常发生在 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数 < 200/μl 的患者。随着 HIV 的进展,淋巴瘤的风险增高,随着 HIV 感染的

持续及免疫功能的下降,淋巴瘤的风险呈指数级上升。确诊 HIV 感染 3 年后,淋巴瘤的风险为 0.8%/年;8 年以后增长到 2.6%/年。由于 cART 治疗的普及与机会性感染的预防,HIV 感染的个体得到了更好的治疗,寿命延长,因此预计淋巴瘤的发病率会上升。

HIV 相关淋巴瘤的临床表现多样,从局灶性癫痫到快速进展的口腔黏膜损伤到持续不明原因的高热。至少 80% 的患者出现淋巴结外疾病,80% 的患者出现发热的 B 型症状,夜间盗汗或体重下降,最终身体每个部位受累。最常见的淋巴结外受累部位为 CNS,CNS 淋巴瘤占所有淋巴瘤患者 1/3,这些患者中约 60% 为原发性 CNS 淋巴瘤。

2. CNS 淋巴瘤 原发性 CNS 淋巴瘤占 HIV 相关淋巴瘤约 20%。与 HIV 相关 Burkitt 淋巴瘤不同,原发性 CNS 淋巴瘤 EBV 常为阳性。在一项研究中,EB 病毒阳性率为 100%,这种恶性肿瘤在各个年龄段中发生,没有年龄差异。在诊断时平均 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数约 50/μl。因此,CNS 淋巴瘤较全身系统淋巴瘤出现在 HIV 感染的较晚阶段,这至少能部分解释 CNS 淋巴瘤患者预后差的原因。

原发性 CNS 淋巴瘤通常表现为局灶神经系统缺损症状,表现为脑神经异常、头痛和(或)癫痫。MRI 或 CT 表现为 1~3 个 3~5cm 的损伤病灶(图 42-4)。病灶呈环状强化,且可以在任何部位出现,

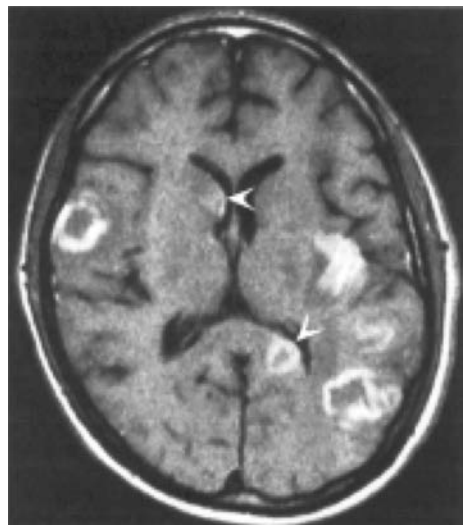


图 42-4 中枢神经系统淋巴瘤

MR 增强扫描 T<sub>1</sub> 高信号,患者有精神异常及轻偏瘫。多发的强化病灶可以出现环状。左侧大脑外侧裂病灶表现为灰质和皮质下增强,在胼胝体尾部和压部的强化提示室管膜表面连接增强

最常见部位位于深部脑白质。增强强化程度往往较弓形虫的强化程度弱。鉴别诊断主要包括弓形虫病和锥虫病。另外, HIV 感染引起的淋巴瘤中有 20% 为 CNS 淋巴瘤, HIV 感染的系统性淋巴瘤患者中有约 20% 出现 CNS 疾病, 累及软脑膜。这强调了在评估系统性淋巴瘤患者时腰椎穿刺的重要性。

各种传统的和非传统的方法已经用于治疗 HIV-相关淋巴瘤, 系统性淋巴瘤通常采用联合化疗手段。随着利妥昔单抗在 CD20<sup>+</sup> 的肿瘤中的应用及有效的 cART 治疗的可行, 曾经系统性淋巴瘤治疗中让人失望的数据已经被更乐观的结果所取代。然而目前在化疗同时是否采用抗反转录病毒治疗还存在争议, 但其使用能延长存活期是毫无疑问

的。在大多数 HIV 感染的患者, CD4<sup>+</sup> T 细胞总数越多的患者效果会更好。有研究发现有效率高达 72%, 中位存活期约 33 个月, 最长缓解期达 9 年原发性 CNS 淋巴瘤的治疗仍是个巨大的挑战, 由于 CNS 淋巴瘤常出现在 HIV 感染的进展阶段, 这给治疗带来了困难。姑息治疗, 如放射治疗能减轻一些症状, 这类患者预后较差, 2 年生存率为 29%。

### HIV 相关机会性感染

最常见的 HIV 相关机会性感染为弓形虫病、隐球菌感染、进行性多灶性白质脑病。其发生危险与 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数相关性较好(图 42-5)。HIV 患者重要且常见的神经系统机会性感染如下。

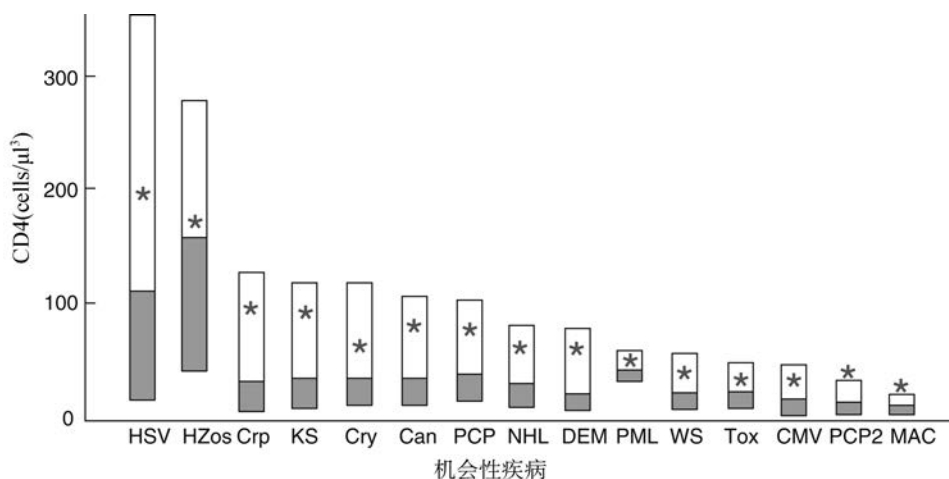


图 42-5 CD4<sup>+</sup> T 细胞数目与机会性疾病发展的关系

机会性疾病发展时 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞数目中位数(长方形内的横线)、第一四分位数(长方形底部)、第三四分位数(长方形顶部)及平均数(星号)的箱线图。Can. 念珠菌性食管炎; CMV. 巨细胞病毒感染; Crp. 隐孢子虫病; Cry. 隐球菌脑膜炎; DEM. AIDS 痴呆综合征; HSV. 单纯疱疹病毒感染; HZos. 带状疱疹; KS. 卡波西肉瘤; MAC. 鸟型分枝杆菌菌血症; NHL. 非霍奇金淋巴瘤; PCP. 原发性肺孢子菌肺炎; PCP2. 继发性肺孢子菌肺炎; PML. 进行性多灶性白质脑病; Tox. 刚地弓形虫脑炎; WS. 消耗综合征。(源自: RD Moore, RE Chaisson. Ann Intern Med, 1996, 124: 633.)

1. 隐球菌病 新型隐球菌是 AIDS 相关脑膜炎的主要致病菌。约 2% 的 HIV 患者首发表现为隐球菌感染, 其常出现在 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数 < 100/μl 的患者。非洲的 AIDS 患者易出现隐球菌脑膜炎, 约占 5%。大多数患者表现为发热、恶心、呕吐、智力改变、头痛及脑膜刺激征等急性脑膜炎症状。癫痫和局灶神经缺损症状较少见。CSF 表现为正常或表现为轻度的细胞、蛋白升高和糖下降。脑膜炎的有些患者可能进展为隐球菌瘤和脑神经受累。约

1/3 的患者有肺部疾病。隐球菌感染不常见临床表现包括类似于传染性软疣的皮肤损害、淋巴结肿大, 腭、舌溃疡, 关节炎、胃肠炎、心肌炎和前列腺炎。隐球菌脑膜炎的诊断依赖于脑脊液检查中的墨汁染色或找到隐球菌抗原, 活组织检查是诊断隐球菌瘤的金标准。治疗主要包括静脉注射两性霉素 B, 剂量为每日 0.7mg/kg 或脂质体两性霉素, 每日 4~6mg/kg 联合氟胞嘧啶 25mg/kg, 每日 4 次, 疗程为至少 2 周, 可能的话, 持续到 CSF 培养结果为阴性。



然后使用氟康唑,400mg 每天顿服,持续 8 周,随后减量至每天 200mg,直至 cART 治疗有效,CD4<sup>+</sup> T 细胞总数>200/ $\mu$ l 计数持续 6 个月。治疗中需要多次进行腰椎穿刺来降低颅内压,当以 cART 作为初始治疗时,症状有可能复发作为其免疫重建症状。其他引起 HIV 感染患者脑膜炎的真菌包括孢子菌、荚膜组织胞质菌等。棘阿米巴或纳氏虫引起的脑膜脑炎也曾有报道。

2. 弓形虫病 弓形虫病是最常见的 AIDS 患者 CNS 继发感染的疾病之一,但随着 cART 的出现发病率下降。最容易出现在加勒比海和法国的患者中,弓形虫的血清阳性率在 50% 左右。弓形虫病也是 HIV 晚期并发症,多发生在 CD4<sup>+</sup> T 细胞计数<200/ $\mu$ l 的患者。脑弓形虫病意味着潜伏在组织内的虫卵被重新激活,抗体阳性患者其发生率比血清学反应阴性的患者高 10 倍。被诊断未 HIV 感染的患者初诊时均需要筛查弓形虫 IgG 抗体。血清学检测阴性的患者要避免食用未煮熟的肉,在接触泥土或猫的粪便时注意手卫生,以降低感染风险。脑弓形虫病的患者临床表现为发热、头痛及局灶神经症状缺损。患者也可以表现为癫痫、偏瘫、失语等局灶性缺损症状或进一步进展,伴有意识模糊、痴呆、昏睡、甚至进展至昏迷等脑水肿症状。当 MRI 上表现多发的多部位的病灶,需怀疑该病的诊断,也有些患者只有单一病灶。病灶的病理表现为炎症及中心性坏死在增强 MRI 上有强化(图 42-6),或者,如果不能检查 MRI,可以使用双剂量增强 CT 扫描。影像学上病灶周围水肿较明显。除了弓形虫病,HIV 感染患者影像学表现为单发或多发强化病灶疾病还需考虑原发性 CNS 淋巴瘤、较少见的 TB 或真菌或细菌形成的脓肿。金标准为活组织检查,然而,考虑到活检过程会增加发病率,2~4 周经验性治疗失败的患者才会考虑活检。如果该患者弓形虫血清学检测为阴性,那么其病灶为弓形虫感染的可能性<10%。这样的情况下,患者可以考虑积极的方案,尽快行脑组织活检。标准治疗方案为磺胺嘧啶联合乙胺嘧啶联合甲酰四氢叶酸,至少 4~6 周。替代治疗方案包括克林霉素联合乙胺嘧啶、阿托伐醌联合乙胺嘧啶及阿奇霉素联合乙胺嘧啶和利福布汀。复发是常见的,之前有过弓形虫脑炎病史的患者需使用磺胺嘧啶和甲酰四氢叶酸维持治疗,直到 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数<200/ $\mu$ l。若患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数<100/ $\mu$ l 且有弓形虫抗体应首选弓形虫初级预防治疗,幸运的是,单一的双倍剂量的 TMP/SMX 对弓形虫感染有

保护作用。如果 cART 治疗有效,且 CD4<sup>+</sup> T 细胞上升,总数>200/ $\mu$ l,可以不予以二级预防治疗。

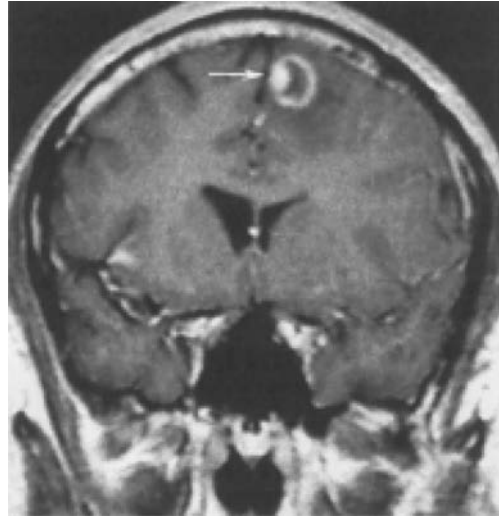


图 42-6 中枢神经系统弓形虫病

冠状位增强 T<sub>1</sub> 加权 MR 扫描显示左侧额叶可见一个周边强化的病变,伴偏心性结节样强化区域(箭头);这种所谓的偏心性靶环征象是弓形虫病的典型特征

3. 进行性多灶性白质脑病(PML) JC 病毒是一种人类多瘤病毒,是 PML 发生的主要病因,还是 AIDS 患者发生的一种重要的条件致病菌。然而,成年人中约 80% 的有 JC 抗体,提示曾经感染过 JC 病毒,但是不超过 10% 的正常人有病毒正在复制的依据。PML 是唯一一个已知的 JC 病毒感染疾病,约 4% 的 AIDS 晚期患者可出现。PML 早期表现为皮质下小的点状的白质脱髓鞘病灶,最终融合。大脑半球、小脑和脑干可能都受累。患者可以表现为逐渐进展的多灶性神经系统缺损症状,伴或不伴有智能改变。约 20% 的患者表现出癫痫。共济失调、偏瘫、视野缺损、失语及感觉异常也可出现。典型 MRI 表现为 T<sub>2</sub> 高信号和 T<sub>1</sub> 低信号的多发,非强化的白质病灶,好发于枕叶和顶叶。脑脊液 JC 病毒 DNA 含量检测敏感性为 76%,特异性接近 100%。在 cART 治疗出现之前,大多数 PML 患者在起病 3~6 个月死亡。在 cART 治疗初期,PML 会反常地出现恶化,是免疫重建综合征表现之一。目前没有 PML 的特异性治疗。然而有研究发现,经 cART 治疗的 HIV 相关 PML 患者,中位存活期至少为 2 年,也有存活期超过 15 年的报道。不幸的是,只有约 50% 的 HIV-PML 患者经 cART 治疗后有神经系统症状改

善。其他的抗病毒药物如西多福韦没有明显获益。影响 PML 预后的因素包括基线 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数 >100/ $\mu$ l 及维持 HIV 病毒载量 <500 拷贝数/ml 的能力。基线 HIV-1 病毒载量对存活期没有独立预测价值。PML 是在 cART 广泛使用后仍频发的少见机会性感染之一。

4. 锥虫病 美洲锥虫病的再激活表现为局灶性神经症状、发热、头痛、呕吐和癫痫等急性脑膜脑炎症状 HIV 患者合并心律失常或心力衰竭需高度怀疑此病。锥虫病抗体的出现支持该病诊断。在南美洲,锥虫病被认为是艾滋病定义性疾病之一,且是艾滋病定义性疾病的首发症状。大多数出现锥虫病的 HIV 患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞总数 <200/ $\mu$ l,损伤病灶表现为单发或多发的低密度区域,出现典型的环形增强和水肿。病灶主要累及皮质下区域,此特征是与容易累及深部区域的弓形虫鉴别的特征之一。克氏锥虫无鞭毛体或锥虫可以通过活组织或 CSF 检查来确诊。其他 CSF 检查结果包括蛋白升高、轻度淋巴细胞数增加 (<100 细胞/ $\mu$ l),病原体也可以直接通过血液学检查确定。治疗包括苯并咪唑 (2.5mg/kg,每日 2 次)或硝咪莫司 (2mg/kg,每日 4 次),至少持续 60 天,接下来维持任何一个药物以 5mg/kg 剂量每周 3 次。与脑弓形虫病一样,当抗反转录病毒治疗有效时允许停止锥虫病的治疗。

#### 特殊的神经系统疾病

1. 卒中 HIV 感染的患者可以出现卒中,与其他 HIV 感染引起的局灶神经病灶不同,卒中是急骤起病的。HIV 感染患者合并吸烟、糖尿病等经典卒中危险因素的比例更高。也有可能 HIV 感染本身

增加动脉粥样硬化的程度。血管炎是与卒中关系比较密切的 HIV 继发感染,血管炎是因带状疱疹病毒、梅毒或真菌感染引起的脓毒性栓塞所致。需要与 HIV 相关卒中鉴别的疾病包括动脉粥样硬化性脑血管病、血小板减少性紫癜和可卡因或安非他命的滥用。

2. 癫痫 癫痫可能是机会性感染、肿瘤或 HIV 相关痴呆导致的,HIV 感染患者由于电解质紊乱频发,其癫痫的阈值较正常人低。15%~40%的弓形虫脑病患者、15%~35%的原发性 CSF 淋巴瘤患者、8%隐球菌感染患者、7%~50% HIV 相关痴呆患者会出现癫痫。癫痫也可见于 CNS 结核、无菌性脑膜炎和进行性多灶性白质脑病患者。癫痫可能就为 HIV 疾病本身的表现。在一项纳入 100 例 HIV 感染患者的研究中,脑部肿块是癫痫最常见病因,初次癫痫发作的 100 例患者中有 32 例是因脑部肿块引起,其中,28 例为弓形虫、4 例为淋巴瘤。其余患者中有 24 例为 HIV 相关痴呆。第三常见诊断为隐球菌性脑膜炎,占癫痫患者 13%。还有 23 例癫痫患者未找到病因,可能是因为这些病例为 HIV 相关痴呆亚型。在这 23 个病例中,16 例(70%)有过 2 次或 2 次以上癫痫,提示除非能迅速找到引起癫痫的原因,HIV 感染患者行抗惊厥治疗是必需的。尽管苯妥英仍为首选药物,仅 10%的患者对其高度敏感,因此苯巴比妥、丙戊酸或左乙拉西坦都可以作为备选。由于药物之间的相关作用,抗癫痫药物及抗反转录病毒药物的药物浓度需谨慎监测。

(徐俊孙奕顾小花译)

# 第 43 章

## Chapter 43

### 朊蛋白病

Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

朊蛋白是一类导致中枢神经系统(CNS)退行性变的感染性蛋白。朊蛋白病是蛋白质构象疾病,人类中最常见的为克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)。CJD的典型表现是进行性发展的痴呆和肌阵挛,通常在1年内死亡。大部分CJD患者在50~75岁,但是,仍有17岁的青年患者及83岁的老年患者被报道过。

在哺乳类动物中,朊蛋白病毒通过结合到正常的细胞型朊蛋白(PrP<sup>C</sup>)进行增殖,并促进PrP<sup>C</sup>转化为致病型的PrP<sup>Sc</sup>。PrP<sup>C</sup>富含 $\alpha$ 螺旋,几乎无 $\beta$ 结构,而PrP<sup>Sc</sup> $\alpha$ 螺旋相对含量较少, $\beta$ 结构含量很高(图43-1)。朊蛋白(PrP<sup>C</sup>)的这种从 $\alpha$ 到 $\beta$ 结构的转化是朊蛋白病的发病基础(表43-1)。

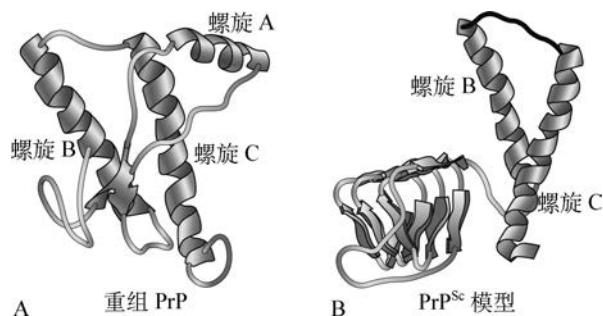


图 43-1 朊蛋白结构

A. 叙利亚仓鼠重组 PrP(90-231) NMR 结构。据推测,该结构的重组 PrP(90-231) $\alpha$ 螺旋类似于 PrP<sup>C</sup>的 $\alpha$ 螺旋。重组 PrP(90-231)在 PrP<sup>Sc</sup>捆绑 PrP<sup>C</sup>接口处被观察到。表现为: $\alpha$ 螺旋 A(残留 144-157),B(残留 172-193)及 C(残留 200-227)。描绘 $\beta$ 链的扁带 S1(129-131)和 S2(161-163)。(A, 经 SB Prusiner; 新英格兰杂志, 2000, 344:1516; 许可)。B. PrP<sup>Sc</sup>的结构模型。90-160 区域已经在 $\beta$ 螺旋上建模,而 COOH 端的 B 和 C 螺旋则保留在 PrP<sup>C</sup>中(图片由 C. Govaerts 提供)

从朊蛋白研究中出现四种新的观点:①朊蛋白是目前唯一已知的缺乏核酸的感染性病原体;所有其他的感染性病原体均具有 RNA 或 DNA 基因组,可直接合成后代。②朊蛋白病可以表现为感染性、遗传性、自发性疾病;没有其他单一病因的疾病组表现出这种广泛的临床表现。③朊蛋白病由 PrP<sup>Sc</sup>蓄积所致,其构象与它的前体 PrP<sup>C</sup>不同。④朊蛋白具有多种不同的构象,每种不同的构型可能与特殊的疾病表现有关。对于一个特殊的 PrP<sup>Sc</sup>分子构象在朊蛋白复制及产生过程中是怎样传递给 PrP<sup>C</sup>是未知的。此外,对于何种因素决定 PrP<sup>Sc</sup>在 CNS 的蓄积部位仍不清楚。

表 43-1 朊蛋白术语词汇表

Prion	缺乏核酸的传染性蛋白颗粒。朊蛋白全部由 PrP <sup>Sc</sup> 分子组成。可以导致绵羊或山羊患有痒痒病,并且与人类退行性疾病如克雅病(CJD)有关
PrP <sup>Sc</sup>	朊蛋白的致病亚型。这种蛋白是唯一可识别的纯化的羊痒痒病朊蛋白大分子
PrP <sup>C</sup>	朊蛋白的细胞亚型。是 PrP <sup>Sc</sup> 的前体
PrP 27-30	PrP <sup>Sc</sup> 的一个片段,由蛋白激酶 K 限制性水解 NH <sub>2</sub> 末端的断端生成。PrP 27-30 保留朊蛋白的传染性及其聚合淀粉样蛋白的能力
PRNP	定位在人类 20 号染色体的 PrP 基因
Prion rod	主要由 PrP 27-30 分子组成的朊蛋白的集合体。由 PrP <sup>Sc</sup> 经过洗涤剂萃取及限制性蛋白水解后产生。在形态学和组织化学上不能与很多淀粉样蛋白区分
PrP 淀粉样蛋白	患有朊蛋白病的动物和人类脑中包含 PrP 的淀粉样蛋白;可以累积成斑块

## 朊蛋白病疾病谱

散发性 CJD(sCJD)是最常见的人类朊蛋白病。sCJD 占所有人类朊蛋白病例数的 85%，而遗传性朊蛋白病占 10%~15% (表 43-2)。家族性 CJD (fCJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 综合征 (GSS)、致死性家族性失眠症 (FFI) 均为主要由 PrP 基因突变所致的遗传性朊蛋白病。尽管感染性朊蛋白病占所有病例数的比例不足 1%，感染似乎在这些疾病的自然史中不占主导地位，但是朊蛋白的传播是一个重要的生物学特征。新几内亚的库鲁病被认为是在食人仪式上食用已逝亲人大脑所致。随着 1950 年末食人仪式的禁止，除了少部分潜伏期 >40 年的新发患者，库鲁病几乎消失。医源性 CJD

(iCJD)可能由与具有朊蛋白的患者意外接触所致。欧洲青少年及年轻成人的变异性 CJD(vCJD)是暴露于患有牛海绵状脑病(BSE)的污染牛肉所致。

朊蛋白可致 6 种动物疾病(表 43-2)。绵羊和山羊的瘙痒症是典型的朊蛋白病。貂海绵状脑病、BSE、猫海绵状脑病及外来有蹄动物脑病均被认为发生于食用朊蛋白污染的食物后。疯牛病开始出现并流行于 20 世纪 80 年代末的英国，被认为与工业牛肉食品有关。疯牛病最初是起源于牛的海绵状脑病或羊的瘙痒症是未知的。慢性消耗性疾病(CWD)的起源，北美地区地方性的鹿或麋鹿的朊蛋白病是不确定的。与其他朊蛋白病相比，CWD 具有高度传染性。无症状的，感染性的含有朊蛋白的鹿的排泄物，可能是 CWD 传染的主要原因。

表 43-2 朊蛋白病

疾病	宿主	机制
人类		
库鲁病	人类优先	通过食人仪式感染
iCJD	人	通过朊蛋白污染的人生长激素，硬脑膜移植等感染
vCJD	人	通过牛朊蛋白感染
fCJD	人	PRNP 的种系突变
GSS	人	PRNP 的种系突变
FFI	人	PRNP 的种系突变(D178N, M129)
sCJD	人	体细胞突变或 PrP <sup>C</sup> 自发转化为 PrP <sup>Sc</sup> ?
sFI	人	体细胞突变或 PrP <sup>C</sup> 自发转化为 PrP <sup>Sc</sup> ?
动物		
瘙痒病	绵羊, 山羊	遗传易感性的羊
BSE	牛	通过朊蛋白污染的 MBM 感染
TME	貂	通过羊或牛感染朊蛋白
CWD	北美黑鹿, 麋鹿	未知
FSE	猫	通过朊蛋白污染的牛肉感染
外源性蹄科脑病	大弯角羚, 白斑羚, 或大羚羊	通过朊蛋白污染的 MBM 感染

BSE. 疯牛病; CWD. 慢性消耗性疾病; fCJD. 家族性克雅病; FFI. 致死性家族性失眠症; FSE. 猫海绵状脑病; GSS. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病; iCJD. 医源性克雅病; sCJD. 散发性克雅氏病; sFI. 散发性致死性失眠症; TME. 传染性水貂脑病; vCJD. 变异型克雅病

## 流行病学

sCJD 在世界范围内流行。它的发病率约为百万分之一，因此，占一万分之一的死亡人数。由于 sCJD 是一个年龄相关的神经退行性疾病，因此，随着发达国家及发展中国家老年群体的扩大，其发病率预计将稳步增长。虽然已经报了大量的地理位置

集中 CJD 患者，但是每个患者均表现出 PrP 基因突变的差异。散发性和家族性个例均未找到常见的接触病原体。尽管目前仍猜测可能存在这一潜在的途径，但是，摄食患有羊瘙痒病的绵羊或山羊肉作为人类 CJD 的一个病因没有被流行病学研究证实。值得一提的是，猎鹿者大多患有 CJD，高达 90% 的杀鹿场被证实怀有致 CWD 朊蛋白。朊蛋白病是否从鹿

或麋鹿传给牛、羊,或直接传给人类仍然不明。对于噬齿类动物的研究表明,朊蛋白可通过口腔感染致病,但是其致病效率远不如颅内注射。

## 发病机制

人类朊蛋白病是在中枢神经系统病理学改变的基础上,最初被认为是病因不明的神经退行性疾病。随着库鲁病和 CJD 到类人猿的传播,研究者开始把这类疾病作为由慢病毒所致的感染性中枢神经系统疾病。尽管对家族性的小群体 CJD 患者进行了详细的观察,但随着 CJD 到动物的传播,这种观察的意义更加不明朗。最终,这些患者 PRNP 基因突变的发现使得遗传性 CJD 意义得以明确。朊蛋白概念解释了一种疾病怎样表现为遗传性和感染性疾病。此外,朊蛋白病的特征是,无论散发性、显性遗传或后天感染,均与 PrP 异常代谢有关。

区别朊蛋白和病毒的一个主要特征是两者的 PrP 亚型均由一个染色体基因编码。在人类,PrP 基因编码 PRNP 并定位在 20 号染色体的断臂。有限 PrP<sup>Sc</sup> 的蛋白水解产生一个较小的,具有 142 个氨基酸的耐蛋白酶分子,指定为 PrP27-30。相同条件下,PrP<sup>C</sup> 可完全水解。在洗涤剂的存在下,PrP27-30 可聚合成淀粉样蛋白。限制性蛋白水解和洗涤剂提取物形成的朊蛋白棒与中枢神经系统中 PrP 淀粉样蛋白斑聚集的长丝没有区别。脑组织中发现的棒条及 PrP 淀粉样蛋白长丝均表现为相似的超微结构及刚果红染色绿-金色双折射(图 43-2)。

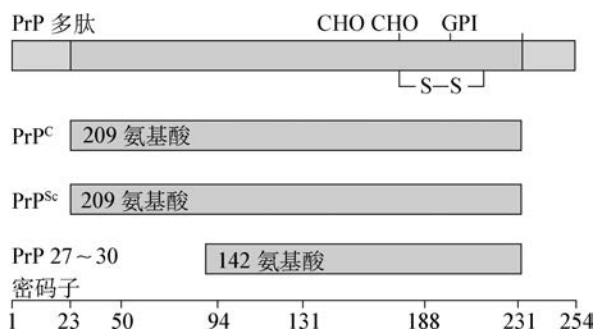


图 43-2 朊蛋白亚型

叙利亚仓鼠的 PrP 柱形图,包含 254 个氨基酸。通过对 NH<sub>2</sub> 和 COOH 处理后,PrP<sup>C</sup> 和 PrP<sup>Sc</sup> 均包括 209 个残基。通过限制性蛋白水解后,PrP<sup>Sc</sup> 的 NH<sub>2</sub> 截断后形成具有约 142 个氨基酸的 PrP 27~30 片段

## 朊蛋白系

朊病毒系的存在提出了一个遗传生物学信息如何在核酸以外的分子中编译的问题。不同的朊蛋白系通过潜伏期及神经元空泡的分布规律进行定义。随后,发现 PrP<sup>Sc</sup> 的沉积形式与空泡状态有关,并且这些形式也可以用来描述朊蛋白系特征。

有说服力的依据是,PrP<sup>Sc</sup> 的三级结构编译的菌株特异性信息源于两种不同的遗传性人类朊蛋白病到鼠的传播并表现出人-鼠 PrP 转基因嵌合体。在 FFI,去糖基化的 PrP<sup>Sc</sup> 抗蛋白酶碎片具有 19 kDa 分子量,而在 fCJD 及大多散发的朊蛋白病,则为 21 kDa(表 43-3)。这种分子量的差异是由于这两种人类 PrP<sup>Sc</sup> 分子 NH<sub>2</sub> 端蛋白水解酶切割位点的差异,表现为不同的三级结构。这些构象的不同是由于 PrPs 的氨基酸序列不同所致。

FFI 患者大脑提取物传输给小鼠后表达一种嵌合的人-鼠 PrP 转基因并且诱导 19 kDa PrP<sup>Sc</sup> 的形成,而从 fCJD 及 sCJD 患者脑提取物在小鼠中产生 21 kDa PrP<sup>Sc</sup>,表达相同的转基因。在子代,这些差异仍存在,表明嵌合的 PrP<sup>Sc</sup> 基于抗蛋白酶片段的大小可存在于两种不同的构象,尽管 PrP<sup>Sc</sup> 的氨基酸序列是不变的。

这一理论持续到自发性致死性失眠症(sFI)被证实。尽管他们并没有携带 PRNP 基因突变,这些患者在临床上和病理学上与 FFI 患者没有区别。进而,在他们大脑中发现 19 kDa 的 PrP<sup>Sc</sup>,并且将朊蛋白病传给小鼠后表达一个嵌合的人-鼠 PrP 转基因,同时可发现 19 kDa 的 PrP<sup>Sc</sup>。这些发现揭示疾病的表型决定于 PrP<sup>Sc</sup> 的构象而不是其氨基酸序列。PrP<sup>Sc</sup> 的作用是作为 PrP<sup>C</sup> 转化为新生 PrP<sup>Sc</sup> 的模板。在朊蛋白进入小鼠表达嵌合的人-鼠转基因通路上,PrP<sup>Sc</sup> 的构象的改变伴随着新的朊蛋白系的出现。

许多新的朊蛋白系在细菌中通过 PrP 重组生成;重组 PrP 聚合成淀粉样纤维并接种到转基因鼠表达高水平的野生型鼠 PrP<sup>C</sup>;约 500 天后,小鼠死于朊蛋白病。“合并朊蛋白”的潜伏期决定于淀粉样纤维的聚合条件。高度稳定的淀粉样蛋白产生长期潜伏期的稳定朊蛋白;稳定性差的淀粉样蛋白导致潜伏期短的朊蛋白。中度稳定的淀粉样蛋白导致中度稳定及中度潜伏期的朊蛋白。这些发现与早期研究结果相符,即朊蛋白合并及自然发生的潜伏期直接与朊蛋白稳定性成正比。

表 43-3 人类朊蛋白产生的不同朊蛋白系接种给转基因鼠<sup>a</sup>

接种物	宿主	宿主 PrP 基因型	培养时间 (天±SEM)(n/n <sub>0</sub> )	PrP <sup>Sc</sup> (kDa)
无	人	FFI(D178N, M129)		19
FFI	鼠	Tg(MHu2M)	206±7(7/7)	19
FFI→Tg(MHu2M)	鼠	Tg(MHu2M)	136±1(6/6)	19
无	人	fCJD(E200K)		21
fCJD	鼠	Tg(MHu2M)	170±2(10/10)	21
fCJD→Tg(MHu2M)	鼠	Tg(MHu2M)	167±3(15/15)	21

<sup>a</sup> Tg(MHu2M)鼠表达一个嵌合的鼠-人 PrP 基因;临床病理的表现型决定于 PrP<sup>Sc</sup> 的构象,与患有 FFI 的人类朊蛋白病的患者传给转基因鼠的结果相符;fCJD. 家族性克雅病;FFI. 致死性家族性失眠症

### 物种屏障

对 PrP 初级和三级结构在朊蛋白病传播作用中的研究使我们对这类疾病的发病机制有了新的认识。PrP 的氨基酸序列编码朊蛋白的种类,并且朊蛋白源于它所在的最后一个哺乳动物的 PrP<sup>Sc</sup> 序列。而 PrP 初级结构有可能是 PrP<sup>C</sup> 三级结构最重要的或是唯一的决定因素,PrP<sup>Sc</sup> 由于由 PrP<sup>C</sup> 构成,可能是作为决定新生 PrP<sup>Sc</sup> 三级结构的模板。朊蛋白多样性似乎是决定于 PrP<sup>Sc</sup> 构象,因此,朊蛋白系可能代表不同的 PrP<sup>Sc</sup> 构象。

一般来说,朊蛋白病由一种物种传给另一种物种是低效的,因为,并不是所有的颅内接种动物均发病,且这些生病的动物只有经过一段很长的潜伏期才会接近其自然寿命。这种“物种屏障”的传播与接种宿主的 PrP<sup>C</sup> 与朊蛋白接种物的 PrP<sup>Sc</sup> 氨基酸序列的相似程度有关。宿主和供体之间 PrP 序列相似性重要性说明 PrP<sup>C</sup> 在朊蛋白转化过程中直接与 PrP<sup>Sc</sup> 相互作用。

### 散发和遗传性朊蛋白病

几种不同的情形可能解释自发性朊蛋白病的发生:①体细胞突变可能是原因,类似于遗传性疾病中种系突变的一个路径,在这种条件下,突变型 PrP<sup>Sc</sup> 可以靶向定位野生型 PrP<sup>C</sup>,这一过程可能发生于某些突变,但不同于其他类型的突变。②活化能从 PrP<sup>Sc</sup> 分离出野生型 PrP<sup>C</sup> 在自然人群条件下很少发生,多数个体可以幸免,可以看到在老年人群中表现为百万分之一的发病率。③在一些正常细胞中,PrP<sup>Sc</sup> 可能表现出较低的水平,在这些细胞中它执行一些重要的,目前未知的功能。这些细胞的 PrP<sup>Sc</sup> 水平可能足够的低,因而通过常规生物检测方法无法检测到。在一些代谢改变的状态下,细

胞新陈代谢清除 PrP<sup>Sc</sup> 的能力可能受到抑制,而 PrP<sup>Sc</sup> 的生成率将会超过细胞清除它的速度。第三个可能的机制是引人注意的,因为它提示 PrP<sup>Sc</sup> 不像第一个及第二个假说那样,仅仅是一个错误折叠的蛋白,而是一种具有一定功能的选择性折叠分子。此外,PrP<sup>Sc</sup> 可以采用多种构象状态,正如前面所说,提高 PrP<sup>Sc</sup> 或其他类朊蛋白的蛋白质在发生在新蛋白质合成的信息存储中短期记忆过程发挥作用的可能性。

超过 40 种在人类 PRNP 基因中与不可逆的置换有关的突变已经被发现与遗传性人类朊蛋白病不同。基因八肽重复序列的错义突变和扩增与家族性朊蛋白病有关。五种不同的 PRNP 基因突变与遗传性朊蛋白病有关。

尽管家族中可能存在多种不同的表现型,特殊的表现型倾向于在特定的突变中被观察到。在密码子 180、183、200、208、210 及 232 的置换突变通常其临床的表现型很难与典型的 sCJD 进行鉴别。密码子 102、105、117、198、217 的置换与朊蛋白病的 GSS 突变有关。正常的人类 PrP 序列包含 5 个重复的 8-氨基酸序列。从 2 到 9 之间额外八重复序列的频繁插入可以导致不同的临床表型,从不能与 sCJD 区分状态到多年缓慢进展的痴呆,到类似于老年痴呆的早发疾病。如果一个甲硫氨酸在多态性 129 残基相同的等位基因被编码,178 好密码子突变导致天冬酰胺替换天冬氨酸,产生 FFI。如果在相同等位基因的 129 号位点发生 D178N 突变编码缬氨酸,则出现典型的 CJD。

### 人类 PRNP 基因多态性

多态性影响朊蛋白病散发,遗传及感染形式的易感性。129 号位点蛋氨酸/缬氨酸的多态性不仅

可以调节遗传性朊蛋白病的发病年龄,还可以决定临床表型。129 号纯合密码子支持 sCJD 的发现支持朊蛋白的一种产生模式,即 PrP 在同源蛋白质间的相互作用。

替换小鼠 PrP 218 号位点的基础赖氨酸残基在转基因小鼠中产生显性位点失活突变抑制的朊蛋白复制。这种相同的存在于人类 PrP 的 219 号位点的赖氨酸已经发现存在于 12% 的日本人群,这些人群可耐受朊蛋白病。朊蛋白复制的显性位点失活突变抑制同样在 171 号位点基础精氨酸残基的置换中发现;具有精氨酸的羊可耐受羊瘙痒病,但很容易被脑内接种感染疯牛病。

## 感染性朊蛋白病

### 医源性 CJD

人类 CJD 的意外传播似乎发生于角膜移植、污染的脑电图电极置入及外科治疗。隐性 CJD 捐赠者的角膜已经移植给健康接受者,而其在经过一段长期的潜伏期后发展为 CJD。同样的,污染的脑电图电极引起两个年轻的难治性癫痫患者出现 CJD,在试验性移植 18 个月后的黑猩猩身上引发 CJD。

外科手术可能导致意外的朊蛋白接种到患者,可能是由于朊蛋白患者进行外科治疗时污染了手术室的一些工具和设备。尽管流行病学研究高度提示,目前尚没有明确证据证实这些情况的发生。

### 硬脑膜移植

目前已经记录了超过 160 例 CJD 患者发生于硬脑膜移植后。所有的这些移植被认为来自于同一个制造商,其对人类朊蛋白失活的前期处理不够充分。一个病例 CJD 发生于用心包膜移植修复鼓膜穿孔后。

### 人类生长激素和垂体促性腺激素治疗

有超过 180 例年龄在 10~40 岁的患者患有致死性的小脑疾病并伴有痴呆,这是由于 CJD 朊蛋白污染人类垂体产生的生长激素制剂的传播所致。这些患者持续 4~12 年接受每 2~4 天的生长激素注射。如果认为这些患者发生 CJD 是由于注射了被朊蛋白污染的生长激素制剂导致的,那么其可能的潜伏期为 4~30 年。只有重组的生长激素用于治疗从而确保可能的朊蛋白污染。4 例女性 CJD 患者发生于接受人类垂体促性腺激素。

## 变异型 CJD

vCJD 有限的地理学事件和年代提高了疯牛病朊蛋白通过食用污染的牛肉传播给了人类的可能性。出现超过 190 例 vCJD 患者,超过 90% 患者发生在英国。vCJD 同样被报道出现在既不居住也不发源于法国、爱尔兰、意大利、荷兰、葡萄牙、西班牙、沙特阿拉伯、美国、加拿大及日本的人群。

vCJD 患者数量在过去的 10 年间稳步下降揭示将不会有朊蛋白病在欧洲流行,就像曾经看到的疯牛病及库鲁病。可以明确的是朊蛋白污染的肉应该禁止进入人类食品供给地。

最吸引人的证据是 vCJD 可以被来自表达牛的转基因实验小鼠的疯牛病朊蛋白引发。疯牛病和 vCJD 的朊蛋白均可有效的传给这些转基因鼠,并且具有相似的潜伏期。与 sCJD 朊蛋白相比,vCJD 不能有效的传给表达嵌合的人——鼠 PrP 转基因的鼠。早期对非转基因鼠的研究提示 vCJD 和 BSE 可能具有相同的来源,因为两者的接种传播相似但潜伏期很长。

依赖于鼠的传代研究来试图确定 BSE 和 vCJD 朊蛋白的起源,在早期描述了一些结果,就像对 PrP<sup>Sc</sup> 构象和屈糖基化的研究。一种情形提示我们,牛 PrP<sup>Sc</sup> 的一种特殊构象被用于在翻译过程发挥耐热性,然后多次选择作为摄入朊蛋白污染的肉和骨粉(MBM)感染的牛,屠杀后获得更多的 MBM。

## 神经病理学

通常 CJD 患者的脑组织不能用肉眼检查到异常。存活几年的患者有不同程度的脑萎缩。

在光镜下,CJD 的病理学特征是海绵状变性和星形胶质细胞增生。CJD 和其他朊蛋白病炎症应答的缺失是这类退行性变疾病的一个重要病理学特征。海绵状变性的特征是在神经细胞体之间的神经纤维存在大量 1~5 $\mu$ m 的空泡。海绵状组织变性通常发生在大脑皮质、壳核、尾状核及小脑的分子层。星形胶质细胞增生是朊蛋白病固有的但非特异的特征。广泛增生的星形胶质细胞遍布 CJD 患者的大脑灰质。星形胶质细胞在充满神经胶质细胞丝过程中形成广泛的网络。

淀粉样但白斑已经被发现在约 10% 的 CJD 患者。从人类和动物中纯化的 CJD 朊蛋白在用洗涤剂进行限制性蛋白水解时展现出淀粉样蛋白的超微结构和组化特征。首次通过日本的人类 CJD 患者,

发现在老鼠的大脑中存在淀粉样蛋白斑。这些具有抗体性质的斑块可抵抗 PrP。GSS 病的淀粉样斑在形态学上有别于库鲁病或瘙痒病。GSS 的淀粉样蛋白包含一个由小球形淀粉样蛋白包绕的一个淀粉样蛋白的中心致密核。电镜下,它们包含一个淀粉样纤维的辐射纤维网络,缺乏或没有神经元的退行性变。这个斑块可以分布在整個脑部,但最常出现在小脑,经常在邻近血管出现。噬刚果红血管病已经被注意到在一些 GSS 患者中出现。

## 临床特征

非特异性的前驱症状约发生在 1/3 的 CJD 患者,这些症状包括疲劳、睡眠障碍、体重减轻、头痛、焦虑、眩晕、全身乏力及不能明确病因的疼痛。多数 CJD 患者表现出高级皮质功能障碍。这些功能障碍几乎总是进展超过几周或数月出现深度的痴呆状态,特点是记忆力丧失,判断力受损,并在不知不觉中出現各个方面的智能减退。少部分患者表现为视觉障碍或小脑步态协调障碍。通常小脑功能障碍随痴呆进展迅速加重。视觉障碍通常起初表现为视物模糊和视力下降,后随痴呆迅速加重。

其他的症状和体征包括锥体外系功能障碍,表现为肌强直、面具脸或舞蹈样动作(不常见),锥体系体征(通常较轻);癫痫发作(通常是大发作)和不常见的感觉减退,核上性凝视麻痹,视神经萎缩及营养标志的变化(如体重、体温、汗量及月经周期变化)。

### 肌阵挛

大多数 CJD 患者(约 90%)表现出可发生在整个疾病过程中不同时间的肌阵挛。不同于其他的不自主运动,肌阵挛可以在睡眠中发生。惊吓性肌阵挛可以通过响声或亮光刺激频繁发生。需要重点强调的是,肌阵挛既不是 CJD 的特异表现也不仅限于 CJD,并且倾向于在 CJD 病程的晚期发生。痴呆合并肌阵挛也可由阿尔茨海默病(AD)所致(参见第 29 章)、路易体痴呆(参见第 29 章)、皮质基底节变性(参见第 29 章)、隐球菌性脑炎或肌阵挛性癫痫 Unverricht-Lundborg 病(参见第 26 章)引起。

### 临床过程

在记载的意外感染的人类 CJD 患者中,出现临床病程前有 1.5~2 年的潜伏期。其他个案,有潜伏期长达 40 年之久的。大部分 CJD 患者在出现临床症状和体征后可存活 6~12 个月,而有的可以存活 5 年。

## 诊断

在一个无发热的 60 岁患者身上同时出现痴呆、肌阵挛及周期性的电脉冲通常提示 CJD。临床症状仅出现在中枢神经系统。发热、血沉增高、血白细胞增多、脑脊液细胞数增多时则需要提醒医生用其他病因来解释患者中枢神经系统功能障碍。

在疾病遗传及传播过程中出现典型病程的变化。fCJD 的平均发病年龄早于 sCJD。在 GSS 病,共济失调通常是主要特征及表现形式,老年痴呆发生于疾病晚期。GSS 一般发病年龄(平均年龄 43 岁)早于 CJD,与 CJD 相比进展缓慢;通常发病 5 年内死亡。FFI 的特点是失眠和自主神经功能异常;老年痴呆仅在疾病终末期出现。罕见的自发性病例已经被证实。vCJD 具有特殊的临床表现,有突出的精神前驱症状,可能包括视幻觉和共济失调,而 Frank 痴呆通常是 vCJD 晚期的一个表现。

## 鉴别诊断

很多疾病与 CJD 表现相似。伴有路易小体的痴呆(参见第 29 章)是最常误诊为 CJD 的疾病。它可亚急性起病,表现出谵妄、肌阵挛和锥体外系特点。其他神经退行性疾病包括 AD、额颞叶痴呆、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、蜡样脂褐质沉积症,以及伴有 Lafora 结构的肌阵挛性癫痫(参见第 26 章)。由于弥散加权成像和液体反转恢复成像表现正常,MRI 几乎完全可以区分 CJD 及其他类型的痴呆。

桥本脑病,表现为伴有肌阵挛及脑电图周期性三相复合体的亚急性进行性脑病,应该在每个疑似 CJD 的患者中进行排除。它可以通过检测血液中高滴度的抗甲状腺球蛋白抗体或抗甲状腺过氧化物酶抗体及可用激素治疗改善症状来诊断。不同于 CJD,严重的病情波动通常为桥本脑病。

颅内血管炎几乎可以产生与 CJD 相关的所有症状和体征,有时缺乏系统的异常。肌阵挛是颅内血管炎的异常表现,但局灶性发作可能会与 CJD 混淆。主要为头痛、无肌阵挛、功能障碍逐渐改变、脑脊液异常及 MRI 及血管造影术脑白质的局灶性病变均支持血管炎。副肿瘤条件下,尤其是边缘叶脑炎和皮质脑炎,也可与 CJD 表现相似。许多患者,在诊断肿瘤之前出现老年痴呆,并且一些患者,从未发现肿瘤。检测副肿瘤性抗体通常是其与 CJD 鉴别的唯一方法。



其他与 CJD 相似的疾病包括神经梅毒、艾滋病痴呆(参见第 42 章)、进行性多灶性白质脑病(参见第 40 章)、亚急性硬化性全脑炎、进行性风疹全脑炎、单纯疱疹病毒脑炎(参见第 40 章)、弥漫性颅内肿瘤(脑胶质瘤,参见第 37 章)、缺氧性脑病、透析性痴呆、尿毒症、肝性脑病、电压门控性钾通道脑病及锂或铷中毒。

## 实验室检查

对于 CJD 和其他人类朊蛋白病,唯一特异性的诊断性检查是检测 PrP<sup>Sc</sup>。最广泛使用的方法是通过限制性蛋白水解生成 PrP<sup>27-30</sup>,可在变性后通过免疫反应进行检测。构象依赖性免疫检测法(CDI)是基于暴露于 PrP<sup>C</sup>而隐藏 PrP<sup>Sc</sup>免疫反应性表面位点。在人类中,CJD 的诊断可以通过脑组织活检检测出 PrP<sup>Sc</sup>。如果不想试图检测 PrP<sup>Sc</sup>,在一次脑活检中频繁发现 CJD 的病理学改变,则诊断是可靠的(见“神经病理学”)。MRI FLAIR 成像及弥散加权成像上用于诊断 CJD 的高敏感度和特异度的皮质及基底节高信号可以在很大程度上降低对可疑 CJD 患者脑组织活检的需求。由于 PrP<sup>Sc</sup>不是均匀分布在中枢神经系统中,在有限的样本中如一次活检未检测到朊蛋白不能排除朊蛋白病。在尸检,足够的脑组织样本应采取两种 PrP<sup>Sc</sup>的检测方法,优选 CDI 及组织切片的免疫组化。

要确定 sCJD 或家族性朊蛋白病的诊断,必须进行 PRNP 基因测序。如果没有外源性朊蛋白感染的病史,则发现野生型 PRNP 基因序列支持 sCJD 的诊断。证实一个编码非保守氨基酸的 PRNP 基因序列的突变则支持家族性朊蛋白病的诊断。

CT 可正常或显示皮质萎缩。MRI 在可用来与大多数其他疾病进行鉴别。在 FLAIR 序列和弥散加权序列,约 90% 的患者表现出基底节和皮质环的信号增强(图 43-3)。这种模式在其他神经退行性疾病中没有发现,但是可偶然在病毒性脑炎,副肿瘤综合征或癫痫中看到。当存在典型的 MRI 表现,在合适的临床基础上,诊断并不困难。但是,某些患者 sCJD 缺乏典型表现,仍需要其他早期诊断方法。

CSF 几乎接近正常但可能出现蛋白质增高,很少出现轻度细胞数增多。尽管有些 CJD 患者 CSF 中应激蛋白 14-3-3 增高,但是 14-3-3 增高同样见于其他疾病;因此,这种升高不具有特异性。同样,CJD 患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶和 Tau 蛋白

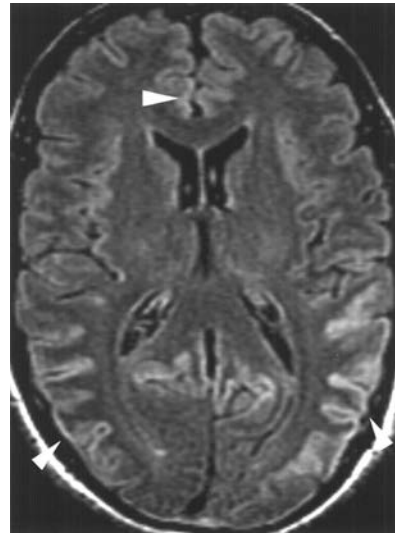


图 43-3 T<sub>2</sub> 加权(FLAIR)MRI

在一个散发的 CJD 患者大脑皮质表现为 T<sub>2</sub> 高信号。这种所谓的“皮质带”及 T<sub>2</sub> 或弥散像基底节区高信号可帮助诊断 CJD

升高,但缺乏特异性。EEG 常用于 CJD 的诊断,尽管只有 60% 的个体出现典型的表现。在 CJD 疾病的早期,EEG 一般正常或只显示散在的  $\theta$  波活动。在大多数晚期患者,可以见到重复、高电压、三相及多相尖锐放电,但是在许多情况下,这些存在是短暂的。这些每 1~2 秒出现的,规律周期性暴发的 < 200 毫秒的脑电波,使诊断 CJD 成为可能。这些放电通常不是对称的,幅度上可能一侧优势。随着 CJD 的进展,正常的节律变得断续和缓慢。

## CJD 患者的护理

尽管 CJD 不能被认为是感染性疾病或传染病,但它可以传播。通过喷雾给药意外感染的风险非常小;生产喷雾器的过程应在认证的安全生物柜力操作。进行生物安全等级 2 级的训练,采用疾病防控中心及美国健康协会推荐的防护设施和工具。护理 CJD 患者的主要问题是护理人员疏忽所致的针或刀伤引起的感染。在 CJD 的研究结束后,脑电和肌电针不应重复使用。

对于病理学家或验房工作人员,没有理由阻止他们对临床诊断的 CJD 患者进行尸检。微生物学实践标准概括为,遵照清洁污染的具体建议,对于护理 CJD 患者及处理污染的标本似乎已经足够了。

## CJD 朊蛋白的灭菌

朊蛋白可以抵制常见的失活方式,并且灭菌的最佳条件还存有争议。一些研究者建议在室温下用 1 N 氢氧化钠一次性处理朊蛋白污染的材料,但是我们认为这种方式可能并不能充分灭菌。朊蛋白的推荐灭菌方式是在 134℃ 高压灭菌 5 小时或 2N 氢氧化钠处理数小时。灭菌这一术语意味着完全破坏朊蛋白,任何残留的污染可能具有致病风险。最近的研究表明不锈钢表现的 sCJD 朊蛋白可以抵抗 2 小时 134℃ 高压灭菌;在高压灭菌前先对朊蛋白进行酸性洗涤剂的处理,可以使朊蛋白对灭菌敏感。

## 预防和治疗

目前对 CJD 没有有效的防治方法。吩噻嗪类和吡啶类药物可以在细胞培养中抑制 PrP<sup>Sc</sup> 的形成,这一发现,引发了米帕林在 CJD 患者中的临床研究。不幸的是,米帕林不能减缓 CJD 患者认知功能下降速度,可能是没有达到脑内治疗浓度。尽管 P-糖蛋白转运系统的抑制导致小鼠脑中阿的平浓度的大幅度提高,朊蛋白潜伏期并没有因药物治疗而延长。这种治疗 CJD 的方法是否可行仍有待研究。

像吡啶类药物一样,抗-PrP 抗体在细胞培养中显示出消除 PrP<sup>Sc</sup> 的能力。这种抗体在小鼠体内,无论是通过注射接种还是转基因产生,当朊蛋白通过外周途径感染时,如腹腔内接种,可以发挥预防朊蛋白病的作用。但是,这种抗体对鼠颅内接种朊蛋白没有效果。一些药物,包括木聚硫及吡苯胍衍生物,如果在动物脑内接种朊蛋白后很快给药可以延迟发病。

## 类朊蛋白所致的其他神经退变疾病

有越来越多的证据表明蛋白质构象出现类朊蛋白的改变和额颞叶痴呆(FTDs)及肌萎缩侧索硬化(ALS)一样,是阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)及亨廷顿病(HD)的发病基础。试验性研究表明转基因小鼠表达突变的淀粉样前体蛋白(APP)在用 AD 患者脑提取物接种后 1 年左右生成包含  $\beta$  淀粉样蛋白缩氨酸组成的小纤维的淀粉样蛋白斑。聚集在转基因鼠和培养基细胞中的突变 Tau 可以触发野生型 Tau 聚集成原纤维,这类似于 AD、FTDs 及 Pick's 病中发现的神经纤维缠结和 Pick 小体,以及一些创伤后颅脑损伤的患者。在中晚期接受胚胎黑质神经元移植的 PD 患者,在约移植 10 年后移植的细胞中可以证实存在包含  $\beta$  折叠-富含  $\alpha$ -突触核蛋白的路易小体。这些发现表明错误折叠的  $\alpha$ -突触核蛋白通过轴突运输传递给了移植的神经元,并启动新生的  $\alpha$ -突触核蛋白聚合成纤维,进而合并成路易小体。

总之,大量的数据表明,所有的神经退行性疾病均由蛋白质的异常加工所致,结果生成了淀粉样纤维。每个变性脑病中,类朊蛋白的加工决定了在一个异常状态中一个特殊蛋白质的聚集,并导致朊蛋白病。有趣的是,一旦这些异常,类朊蛋白聚集成淀粉样纤维,它们很可能是惰性的。包含 PrP<sup>Sc</sup> 的淀粉样蛋白斑不是人类和动物朊蛋白病的必要特征。此外,AD 患者的淀粉样斑与痴呆的严重程度并不相关;然而,可溶性的 A $\beta$  与记忆缺失和其他智能障碍有关。

(韦存胜 译 徐俊 校)

# 第 44 章

## Chapter 44

### 副肿瘤性神经病

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

副肿瘤性神经病(PND)是一类肿瘤相关的综合征,可能累及到神经系统的各个部分(表 44-1)。这类疾病的发病机制既不是肿瘤转移,也不是肿瘤导致的并发症如高凝状态、卒中、代谢或营养失调、感染或肿瘤治疗不良反应等。60%的患者神经系统症

状在肿瘤诊断之前出现。临床上 PND 在所有的肿瘤患者中发生率为 0.5%~1%,而在神经细胞瘤或小细胞肺癌患者中发生率为 2%~3%,在胸腺瘤或硬化性骨髓瘤中发生率高达 30%~50%。

表 44-1 神经系统的副肿瘤综合征

典型症状:常与肿瘤相关	非典型症状:有/无肿瘤相关
脑脊髓炎	脑干脑炎
边缘性脑炎	僵人综合征
小脑变性(成人)	坏死性脊髓病
斜视性眼阵挛-肌阵挛	运动神经元病
亚急性感觉神经元病	吉兰-巴雷综合征
胃肠轻瘫或假性梗阻	亚急性和慢性混合
皮炎(成人)	感觉运动神经病
Lambert-Eaton 肌无力综合征	与神经病变有关浆细胞病和淋巴瘤
癌或黑色素瘤相关视网膜病变	神经血管炎
	纯粹的自主神经病变
	急性坏死性肌病
	多发性肌炎
	肌肉血管炎
	视神经病变
	(双侧弥漫性葡萄膜黑色素细胞的增殖)BDUMP

### 发病机制

大部分 PND 是由于肿瘤表达的神经元蛋白(肿瘤神经元蛋白)诱发的免疫反应所介导的。很多抗体相关的免疫反应在 PND 的中枢神经系统中被发现(表 44-2)。这些抗体与患者的肿瘤相互作用,而且若在血清或脑脊液(CSF)中发现这些抗体通常预示着肿瘤的存在。对细胞内抗原来说,大多数的症

状与 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的过度浸润、小胶质细胞活化、胶质细胞增生和各种神经元缺失相关。

与细胞内抗原免疫反应相关疾病不同,与中枢神经系统或神经肌肉突触的神经元细胞表面抗原的抗体相关的疾病对于免疫治疗反应性更好(表 44-3,图 44-1)。这些疾病可伴或不伴恶性肿瘤,并且越来越多的证据表明它们是由抗体介导的。

仍有其他一些 PND 原因不明,包括肿瘤终末期的一些神经病症状及无炎性浸润或免疫球蛋白/冷

球蛋白/类淀粉样蛋白沉积的浆细胞肿瘤或淋巴瘤相关性周围神经炎。此外,许多典型 PND 综合征患者抗体是阴性的。

对于其他 PND 而言病因仍很不清楚。其中包

括发生在恶性肿瘤终末期的多种神经病变,以及与浆细胞恶病质或淋巴瘤相关的多种神经病变,而没有炎性浸润或免疫球蛋白、隐球蛋白或淀粉样物质沉积的证据。

表 44-2 抗细胞内抗原抗体、综合征及相关肿瘤

抗体	相关神经系统综合征	肿瘤
抗 Hu	脑脊髓炎、亚急性感觉神经元病	小细胞肺癌
抗 Yo	小脑变性	卵巢、乳腺
抗 Ri	小脑变性、斜视性眼肌阵挛	乳腺、妇科肿瘤、小细胞肺癌
抗 Tr	小脑变性	霍奇金淋巴瘤
抗 CV2/CRMP5	脑脊髓炎、舞蹈症、视神经炎、葡萄膜炎、周围神经病	小细胞肺癌、胸腺瘤、其他
抗 Ma 蛋白	边缘叶、下丘脑、脑干脑炎	睾丸(Ma2)、其他(Ma)
抗双载蛋白	僵人综合征、脑脊髓炎	乳腺、小细胞肺癌
恢复蛋白,双极细胞抗体及其他 <sup>a</sup>	肿瘤相关性视网膜病(CAR)、黑色素瘤相关性视网膜病(MAR)	小细胞肺癌(CAR)、黑色素瘤(MAR)
抗 GAD	僵人综合征、小脑综合征	罕见肿瘤相关(胸腺瘤)

<sup>a</sup> 多种目标抗原被发现;CRMP. 坍塌反应调节蛋白-5

表 44-3 抗细胞表面或突触抗原抗体,综合征及相关肿瘤

抗体	神经系统综合征	可能相关肿瘤
抗 AChR(肌肉) <sup>a</sup>	重症肌无力	胸腺瘤
抗 AChR(神经源性) <sup>a</sup>	自主神经病	SCLC
抗 VGKC 相关蛋白 <sup>b</sup> (LGI1,Caspr2)	神经性肌强直、边缘叶脑炎	胸腺瘤、SCLC
抗 VGCC <sup>c</sup>	LEMS、小脑变性	SCLC
抗 NMDAR <sup>d</sup>	抗 NMDAR 脑炎	畸胎瘤
抗 AMPAR <sup>d</sup>	边缘叶脑炎伴复发	SCLC、胸腺瘤、乳腺
抗 GABABR <sup>d</sup>	边缘叶脑炎、痫性发作	SCLC、神经内分泌性肿瘤
甘氨酸受体 <sup>d</sup>	脑脊髓炎伴肌强直、僵人综合征	肺癌

<sup>a</sup> 这些抗体为直接的致病因素;<sup>b</sup> 抗 VGKC-相关蛋白是一些神经性肌强直的病因;<sup>c</sup> 抗 VGCC 抗体示 LEMS 的病因;<sup>d</sup> 这些抗体为高度怀疑的病因。AChR. 乙酰胆碱抗体;AMPAR.  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基异唑-4-丙酸酯受体;GABABR.  $\gamma$ -氨基丁酸-b 型(GABA-b)受体;LEMS. Lambert-Eaton 肌无力综合征;NMDAR. N-甲基-D-天冬氨酸受体;SCLC. 小细胞肺癌;VGCC. 压力门控钙通道;VGKC. 压力门控钾通道

**走近患者**

**副肿瘤性神经病**

诊治 PND 有 3 个关键概念很重要。第一,症状出现在肿瘤发现之前很常见。第二,神经症状通常进展很快,短期即可出现严重的功能障碍。第三,证据证明有效快速的控制肿瘤的治疗可以改善神经功能的预后。因此,医生的主要任务是将副肿瘤疾病识别并积极诊断、治疗原发肿瘤。

**中枢神经系统(CNS)和脊根神经节的 PND**

当症状累及大脑、脊髓或脊根神经节(DRG)时,PND 的拟诊需要临床症状、影像和 CSF 的检查结果支持。在这些病例中,活检证据一般很难得到。尽管可以排除其他的疾病(转移瘤或感染),PND 的神经病理学检查并无特异型表现。另外,PND 无特异的影像学或神经电生理检查。一些抗神经元抗体的发现可能对诊断有帮助,但仅有 60%~70% CNS 的 PND 及 20% 周围神经受累 PND 有可用的诊断性抗体可查,如神经元性抗体或神经肌肉性抗体。

MRI 和 CSF 检查可排除由于肿瘤扩散所导致的神经系统并发症,尤其是肿瘤转移或软脑膜病变。大多数的 PND 的 MRI 表现不特异。副肿瘤性边缘叶脑炎常有典型的 MRI 表现:颞叶近中线部位的异常信号(详见后文)。但相似的影像学表现在其他疾

病中也可出现,如非副肿瘤性边缘叶脑炎、人类单纯疱疹病毒-6 脑炎(图 44-2)。CNS 或 DRG 的 PND 的 CSF 表现包括:细胞数轻度增高(单核细胞 < 200,淋巴细胞为主)、蛋白增高、鞘内 IgG 生成增多及多种寡克隆带的出现。

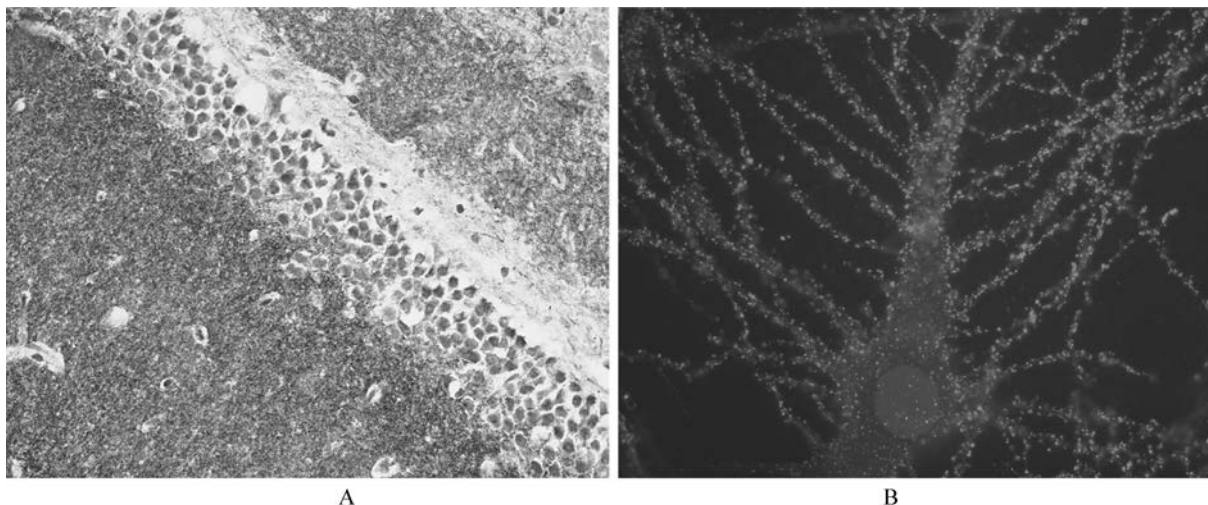


图 44-1 副肿瘤性脑炎伴卵巢畸胎瘤患者抗 NMDA 受体 NR1/NR2 亚基抗体染色

A. 为大鼠海马齿状核切片经患者的抗体免疫染色(棕色染色)。树突丰富的颗粒层免疫活性明显升高。B. 显示原代培养大鼠海马细胞的免疫活性;强绿色染色显示抗 NMDA 受体 NR1 亚基染色

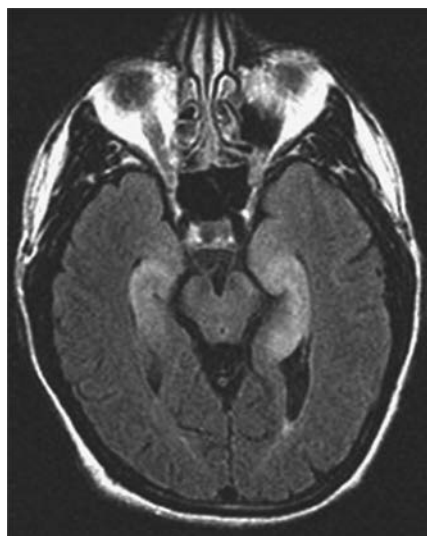


图 44-2 边缘叶脑炎伴 LGI1 抗体患者的压水反向回序列 MRI 表现(注意双侧颞叶近中线异常高信号)

## 神经纤维和肌肉的 PND

如果症状累及周围神经、神经肌肉接头或肌肉, PND 的诊断常依靠临床表现、电生理检查和病理检查。临床病史、主诉症状(如神经性厌食、体重减轻)

及一些症状提示要进一步进行相关检查排除肿瘤。例如,LEMS(Lambert-Eaton 肌无力综合征)常与小细胞肺癌(SCLC)相关,因此要进行胸腹部 CT 或全身 PET 扫描,若检查阴性则定期肿瘤排查至少 3 年。

相反,多发性肌炎与肿瘤的相关性较弱,故这种情况下是否也要常规肿瘤排查仍有争议。原因不明的周围神经病患者应进一步排除 B 细胞或浆细胞性肿瘤。在副肿瘤性神经病中有诊断意义的抗神经元抗体仅限于抗 CV2/CRMP5 抗体和抗 Hu 抗体。

对任何类型的 PND,若抗神经元抗体为阴性,诊断依赖于肿瘤的发现或其他肿瘤相关或肿瘤依赖性神经系统疾病。结合 CT 及 PET 扫描常可以发现其他检查漏掉的肿瘤。对于睾丸生殖细胞瘤和卵巢畸胎瘤,B 超和 MRI 检查可显示 PET 阴性的肿瘤。

## 特异性副肿瘤性神经系统综合征

### 脑脊髓炎和灶性脑炎

1. 脑脊髓炎 是指神经系统多部位受累的炎性疾病,包括大脑、脑干、小脑及脊髓。常与 DRG 及

自主神经功能障碍相关。对于任何患者,临床表现取决于受累部位,但病理学检查常发现症状区域之外的病变。一些临床病理性症状可单发或合并出现。①皮质脑炎:可能表现为部分性癫痫持续状态。②边缘叶脑炎:特征性表现为意识模糊、抑郁、激越、焦虑、严重短暂性记忆缺失、部分性复杂性癫痫发作及偶发痴呆(MRI常显示单侧或双侧的颞叶近中线部位异常信号,尤其T<sub>2</sub>序列及压水反向回旋序列更明显,偶可见Ga加强强化)。③脑干脑炎:导致眼球运动异常(眼震、斜视性眼肌阵挛、核上性或核性眼肌麻痹)、脑神经麻痹、构音障碍、吞咽困难、中枢性自主神经功能障碍。④小脑性步态及肢体共济失调。⑤脊髓炎:可致上下运动神经元症状、肌阵挛、强直痉挛。⑥自主神经功能障碍:由于神经通路多

水平受累所致,包括下丘脑、脑干及自主神经(见自主神经病)。心律失常、直立性低血压或中枢性通气障碍是常见的脑脊髓炎患者的致死因素。

2. 副肿瘤性脑脊髓炎和灶性脑炎 常与SCLC相关,也有很多其他肿瘤的报道。有这些症状的SCLC患者常有血清和CSF的抗Hu抗体阳性。抗CV2/CRMP5抗体相对少见。一些患者伴发舞蹈病、葡萄膜炎或视神经炎。抗Ma抗体与边缘叶、下丘脑、脑干脑炎相关,偶也可见小脑症状(图44-3)。一些患者出现嗜睡、猝倒(cataplexy)和严重的运动减少症。MRI常见异常信号,包括前述的边缘叶脑炎、下丘脑、基底节或脑干上段的多种受累。一些抗体与肿瘤的关联情况见表44-2。

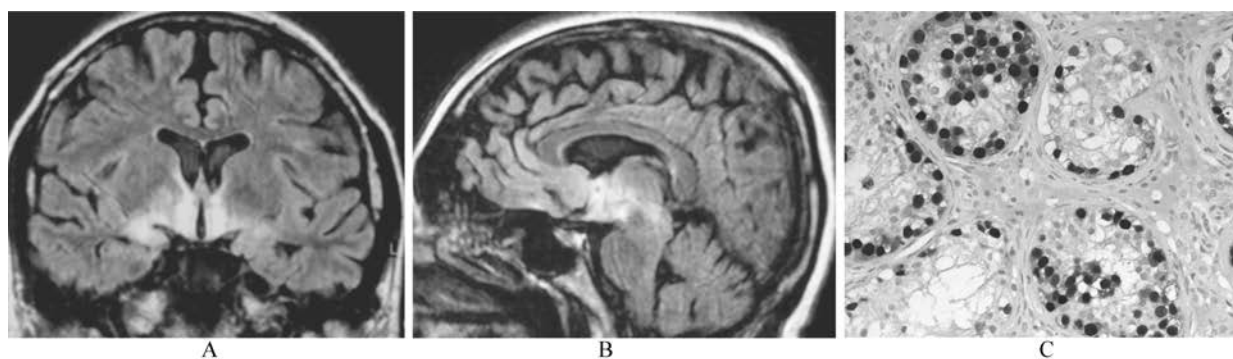


图 44-3 抗 Ma2 相关脑炎患者的 MRI 及肿瘤

A、B. 为 MRI 压水反向回旋序列像,显示颞叶中线部位、下丘脑、脑干上段异常信号;C. 为患者睾丸切除后行生殖细胞瘤 Oct4 染色。阳性(棕色)染色细胞为小管内生殖细胞新生物

## 治疗 脑脊髓炎和灶性脑炎

大多数副肿瘤性脑炎和脑脊髓炎对治疗不明。症状的稳定或部分缓解偶见,尤其在肿瘤治疗效果满意时。血浆置换、静脉免疫球蛋白治疗(IVIg)或免疫抑制治疗效果不肯定。约30%抗Ma相关脑炎对肿瘤治疗及免疫治疗有效,常与睾丸生殖细胞瘤相关。

## 有细胞表面蛋白抗体或突触蛋白抗体的脑炎(表 44-3)

这些疾病的重要原因有:①疾病的发生可能与肿瘤相关或不相关;②一些症状在青年或儿童患者中尤其明显;③尽管症状严重,但患者常对肿瘤治疗

(如果已发现肿瘤)或免疫治疗(糖皮质激素、血浆置换、IVIg、利妥昔单抗、环磷酰胺)有效。

1. 抗电压门控钾通道(VGKC)相关蛋白(LGI1、Caspr2)抗体相关脑炎 男性常见,常表现为记忆缺失和痫性发作(边缘叶脑病)伴低钠血症、多睡、自主神经障碍。较少见的症状有神经性肌强直或混合临床症状(Morvan综合征)。VGKC相关蛋白抗体阳性的患者20%有潜在肿瘤,常为SCLC或胸腺瘤。

2. 抗NMDA受体抗体相关脑炎 常见于青年妇女或儿童、男性或老年人也可受累。这种疾病的特征性表现为类似病毒感染的前驱症状,数天内出现精神症状、记忆障碍、痫性发作、意识水平下降、异常运动(口面部、肢体和躯干肌张力障碍)、自主神经失调、频发通气不足。这些症状常被误诊为病毒性或特异性脑炎、恶性症候群或流行性脑炎。相关的

卵巢畸胎瘤的发现与年龄相关,18 岁以上的患者 50% 可发现单侧或双侧的卵巢畸胎瘤,14 岁以下的患者 9% 有畸胎瘤。在男性患者中肿瘤极少见。

3.  $\alpha$ -氨基-3 羟基-5-甲基异唑-4-丙酸酯 (AMPA) 受体抗体相关脑炎 常见于中年女性,表现为急性边缘叶症状或不典型精神症状,70% 的患者有潜在的肺部、乳腺或胸腺肿瘤。神经系统症状对肿瘤或免疫治疗有效。神经症状可能会复发,这些症状仍对免疫治疗有效,而且不一定伴随肿瘤症状复发。

4.  $\gamma$ -氨基丁酸-b 型 (GABA-b) 受体抗体相关性脑炎 表现为边缘叶脑炎和痫性发作。50% 的患者有 SCLC 或肺部神经内分泌性肿瘤。神经系统表现常对免疫治疗或原发肿瘤治疗有效。患者还可能会发现抗谷氨酸脱羧酶,特异性不明确。其他非神经元性抗体也可能在这些患者或 AMPA 抗体阳性的患者体内发现,提示自身免疫性倾向。

### 副肿瘤性小脑变性

这类疾病常有头晕、振动幻觉 (oscillopsia)、视物模糊或复视、恶心呕吐等前驱症状。数日或数周后患者出现构音障碍、步态异常或肢体共济失调及各种吞咽困难。查体多可见垂直向下眼震或偶见斜视性眼肌阵挛。也可见脑干功能障碍、拇指上翘或轻度周围神经受损。但症状大多集中定位在小脑。病程早期, MRI 多正常; 随病程进展, MRI 可见小脑萎缩。病因是由于浦肯野细胞的进行性退变, 以及其他小脑皮质、小脑深部核及脊髓小脑束神经元的不同程度受累。常见相关肿瘤有 SCLC、卵巢和乳腺癌及霍奇金淋巴瘤。

乳腺癌或生殖细胞肿瘤患者的抗 Yo 抗体和霍奇金淋巴瘤患者的抗 Tr 抗体是典型的纯小脑变性的两种免疫反应表现。P/Q 型电压门控钙通道抗体常发现于 SCLC 伴小脑变性的患者。部分患者伴发 LEMS。不同程度的小脑变性可与各种不同的抗体及 CNS 的 PND 相关, 详见表 44-2。

一些散发的病例报道描述了肿瘤摘除、血浆置换、IVIg、环磷酰胺、利妥昔单抗或糖皮质激素治疗之后神经症状的改善。然而对抗体阳性的副肿瘤性小脑变性患者的大样本观察显示这些疾病症状治疗后极少有效。

### 副肿瘤性斜视性眼肌阵挛-肌阵挛综合征

斜视性眼肌阵挛是一种眼球运动障碍, 表现为

不受意识支配的、杂乱无章的扫视, 可发生在向各个方向凝视时。斜视性眼肌阵挛-肌阵挛可能是肿瘤相关或原因不明。若为副肿瘤性, 常见的肿瘤包括成人的肺癌或乳腺癌, 以及儿童的成神经细胞肿瘤。斜视性眼肌阵挛-肌阵挛的致病因素仍不明。研究显示, 小脑顶核的失抑制可能与发病相关。小部分亚型的患者表现为共济失调、斜视性眼肌阵挛极易其他眼球运动异常可发现抗-Ri 抗体阳性; 极少部分可见肌强直、自主神经障碍和痴呆。抗 Ri 相关综合征的常见肿瘤有乳腺癌和卵巢癌。如果肿瘤没能有效治疗, 神经系统症状常可进展为脑病、昏迷甚至死亡。除肿瘤治疗之外, 免疫治疗如糖皮质激素、血浆置换和(或)IVIg 治疗也许有效。

至少 50% 的斜视性眼肌阵挛-肌阵挛的儿童患者有潜在的成神经细胞瘤。肌张力低下、共济失调、行为异常和激越为常见伴发症状。神经系统症状常在肿瘤治疗和糖皮质激素、肾上腺皮质激素 (ACTH)、血浆置换、IVIg 和利妥昔单抗治疗后改善。很多患者会遗留精神运动迟缓、行为异常和睡眠障碍。

### 脊髓的副肿瘤综合征

近几年来, 有关脊髓的副肿瘤综合征的报道逐渐增多, 如亚急性运动神经元病及急性坏死性脊髓病等。由于更多积极的肿瘤干预治疗的进行或副肿瘤性病因的发现, 这种疾病的发病率在逐步上升。

一些肿瘤患者出现上/下运动神经元功能障碍或同时累及, 表现为肌萎缩性侧索硬化 (ALS)。这些疾病是副肿瘤相关还是单纯的偶然与肿瘤同时发生, 目前还不明确。有一些单发的报道描述了伴发运动神经元病的肿瘤患者在肿瘤治疗后神经系统表现也有改善。若患者有快速进展的运动神经元病症状和血清或 CSF 中单克隆蛋白阳性, 应行检查排除淋巴瘤。

副肿瘤性脊髓炎可表现为上/下运动神经元受损、节段性肌阵挛或肌强直, 或作为脑脊髓炎的起病初期表现。

副肿瘤性脊髓病也可以表现为明显的肌僵直或肌强直。可能由于病因不同, 疾病谱可由单一或多肢体受累 (僵肢综合征或僵人综合征), 同时影响到脑干 (又称为伴肌强直的脑脊髓炎)。一些伴肌强直的脑脊髓炎患者可发现甘氨酸受体抗体阳性。

## 副肿瘤性僵人综合征

这种疾病的特征表现为进展性肌强直、僵直、极易声音、感觉或情绪刺激可诱导的痛性痉挛。肌强直主要累及躯干下段及下肢,也可累及上肢和颈部。症状在睡眠和一般镇痛后好转。电生理检查常可见持续的运动单位活动。僵人综合征相关的抗体的靶蛋白(GAD,双载蛋白)与利用 GABA 或甘氨酸作为神经递质的抑制性突触的功能相关。副肿瘤性僵人综合征和双载蛋白抗体常与 SCLC 和乳腺癌相关。然而,GAD 抗体也可见于一些肿瘤患者,但在一些非副肿瘤疾病的患者中更常见。

### 治疗 僵人综合征

有效的僵人综合征的治疗需要对潜在的肿瘤进行治疗、糖皮质激素及对症状性地应用一些可以增强 GABA 转运的药物(如地西洋、巴氯芬、丙戊酸钠、噻加宾、维加巴因)。IVIg 治疗在非肿瘤性症状中证明有效,但在副肿瘤综合征的效果仍需更多证据支持。

## 副肿瘤性感觉神经元病或背根神经节病

这个综合征的特征性表现为感觉障碍,可为对称或非对称性、痛觉减退、根性痛和反射减退或消失。各种形式的感觉及全身各个部位均可能被累及。特殊的感受如味觉和听觉也可能有累及。电生理检查可见感觉神经电位减退或消失,运动传导速度正常或接近正常。症状的原因可能为靶向背根神经节的可能由免疫介导的炎症反应,导致神经元缺失、卫星细胞增生极易髓后索继发性退变。背根或少见的前根神经节及周围神经均可受累。这种疾病常进展为或与脑脊髓炎和自主神经障碍相关,也有相似的免疫及肿瘤相关发病机制,例如抗 Hu 抗体和 SCLC 相关等。

### 治疗 感觉神经元病

与抗 Hu 抗体相关脑脊髓炎相似,治疗主要在于肿瘤的治疗。糖皮质激素治疗有时也可见临床症状的稳定或改善。IVIg 和血浆置换的疗效不明确。

## 副肿瘤性周围神经病

这类疾病可能在肿瘤的任何病程中发生。发生

在癌症或淋巴瘤末期的周围神经病常导致轻到中度感觉、运动障碍,病因为原因不明的轴索退行性病变,但这些症状常被同时应用的化疗药物或其他治疗的神经毒性症状所掩盖。相反,癌症早期的周围神经病症状常表现为快速进展、有时为复发缓解的病程,活检可见炎性浸润和轴索消失或脱髓鞘。如果脱髓鞘特征明显,IVIg、血浆置换或糖皮质激素治疗可能可以改善症状。抗 CV2/CRMP5 抗体偶见阳性。抗 Hu 抗体阳性常提示伴发背根神经节炎。

1. 吉兰-巴雷综合征和臂丛神经根炎 偶尔报道于淋巴瘤患者中,但是目前没有证据证明为副肿瘤相关性。

2. 恶性单克隆丙种球蛋白病 包括:①IgG 或 IgA 单克隆蛋白相关的多发性骨髓瘤和硬化型骨髓瘤。②IgM 单克隆蛋白相关的 Waldenstrom 大丙种球蛋白血症,B 细胞淋巴瘤和慢性 B 细胞性淋巴细胞白血病。这些疾病导致周围神经病的机制有很多,包括椎体和椎间盘的瘤转移导致神经根和神经丛受压、周围神经的淀粉样沉积及副肿瘤性因素。副肿瘤性多样性有一些显著的特征表现。近一半的硬化型骨髓瘤的患者有感觉运动神经病,伴显著的运动功能障碍,表现为慢性炎性脱髓鞘神经病(参见第 46 章);一些患者表现为 POEMS 综合征表现(多发周围神经病、脏器肿大、内分泌疾病、M 蛋白阳性、皮肤改变)。浆细胞病或硬化性病变的治疗常可以改善神经系统表现。然而,多发性骨髓瘤相关的感觉运动或感觉神经病对治疗很少有效。5%~10% 的 Waldenstrom 大丙种球蛋白血症患者出现远端对称性感觉运动神经病伴显著的大感觉神经纤维受累。这些患者血清中可能有抗髓鞘相关的糖蛋白和神经节苷脂的 IgM 抗体。除 Waldenstrom 大丙种球蛋白血症的治疗之外,其他一些治疗也有可能改善症状,如血浆置换、IVIg、氯霉素、环磷酰胺、氟达拉滨或利妥昔单抗。

3. 神经和肌肉血管炎 可导致痛性对称或非对称性远端、轴性感觉运动神经病,伴各种近端肌无力。老年男性多见,常与血沉增快及 CSF 蛋白浓度升高相关。SCLC 和淋巴瘤常为原发肿瘤。糖皮质激素和环磷酰胺治疗常可有神经症状改善。

4. 周围神经过度兴奋(神经性肌强直或 Isaacs 综合征) 特征性表现为周围神经起源的自发、持续的肌肉纤维兴奋性。临床表现为肌肉痉挛、肌肉抽搐(肌束纤颤或肌纤维颤搐 myokymia)、僵直、肌肉舒张延迟(假性肌张力障碍)及自发或诱发的腕或踝



痉挛。受累的肌肉可能肥大,一些患者出现感觉异常和皮肤多汗症。CNS 的功能障碍,包括情绪改变、睡眠障碍或幻觉有可能发生。肌电图可示高频内爆发的纤颤电位、束颤电位及双相、三相或多相单位放电。近 20% 的患者血清中有抗 Caspr2 相关蛋白抗体。这种疾病常不伴肿瘤;若为副肿瘤性,良性、恶心胸腺瘤和 SCLC 为常见肿瘤。苯妥英、卡马西平、血浆置换可改善症状。

5. 副肿瘤性自主神经病 常表现为其他疾病表现的一部分,如 LEMS 和脑脊髓炎。极少数情况下,表现为单纯的或主要的自主神经病,伴节前或节后水平的肾上腺素能或乙酰胆碱能功能障碍。患者可能出现严重的威胁生命的并发症,如胃肠麻痹伴假性梗阻、心律失常、直立性低血压。其他临床表现如异常瞳孔反射、口干症、无汗症、勃起障碍及括约肌控制障碍。原发肿瘤常为 SCLC、胰腺或睾丸癌、良性肿瘤和淋巴瘤。因为自主神经症状可为脑脊髓炎的临床表现,故应行血清抗 Hu、抗 CV2/CRMP5 抗体检查。抗神经节( $\alpha 3$  型)神经元性乙酰胆碱受体抗体可能是自身免疫性自主神经节病的起病因素,常无肿瘤相关(详见第 33 章)。

### Lambert-Eaton 肌无力综合征

LEMS 详见第 47 章。

### 重症肌无力

详见第 47 章。

### 多发性皮炎

详见第 49 章。

## 急性坏死性肌病

患者常出现肌痛、快速进展性肌无力,包括四肢、咽喉及呼吸肌,结局常为死亡。血清肌酶常升高,肌肉活检可见广泛的坏死伴或不伴轻度炎性浸润,有时可见复合物沉积。原发肿瘤多样,包括 SCLC、胃肠道、乳腺、肾和前列腺癌症等。糖皮质激素和对肿瘤的治疗很少能对此病有效。

## 副肿瘤性视觉综合征

这类疾病累及视网膜、少见累及葡萄膜和视神经。癌症相关性视网膜病是指视锥和视杆功能障碍,表现为光敏感、进行性视力下降、色觉下降、中央或环形盲点、夜盲症及(视网膜电流图)ERG 检查时光暗反应减弱。常见相关肿瘤为 SCLC。黑色素瘤相关视网膜病常见于转移性皮肤黑色素瘤。患者表现为急性夜盲症发作及闪光、扑动或脉冲性光幻觉,常进展导致失明。ERG 可示 b 波减少伴正常暗适应 a 波。副肿瘤性视神经炎和葡萄膜炎很少见,可发展为脑脊髓炎。一些副肿瘤性葡萄膜炎可见抗 CV2/CRMP5 抗体阳性。

一些副肿瘤性视网膜病相关的血清抗体特异性作用于正进行退行性病变的视网膜细胞,证实了此病免疫介导的病理发生过程(表 44-2)。尽管有极少数对糖皮质激素、血浆置换、IVIg 治疗反应的病例报道,副肿瘤性视网膜病常对治疗无效。

(王璐译 徐俊校)

# 第 45 章

## Chapter 45

### 周围神经病

Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

周围神经包括感觉、运动和自主神经, 各类疾病可以影响神经元胞体、轴突和包绕的髓鞘。多数周围神经是由感觉、运动和自主神经神经纤维混合组成。因此可以分为大的有髓纤维, 小的有髓纤维和无髓纤维三类。运动轴突通常是大的有髓纤维, 传导速度快(每秒 50m)。感觉纤维可以是任何类型: 大的感觉(有髓)纤维传递位置觉震动觉到大脑, 而小的感觉(有髓)纤维和无髓纤维负责同温觉的传递。自主神经通常是小的纤维。因此, 周围神经病变可以出现感觉、运动、自主神经功能的受累或三者综合表现。周围神经病变根据受累部位的不同可分为胞体(神经病或神经节病)、髓鞘(髓鞘病)和轴突(轴突病), 可以有不同的临床和电生理表现。本章主要讨论如何对临床疑诊周围神经病变患者进行诊断分析, 也包括遗传和继发神经病变类型。

#### 一般流程

对于周围神经病患者, 临床医生有 3 个拟解决目标: ①定位; ②寻找病因; ③给予正确的治疗。明确的

定位有赖于详尽的病史, 全面的查体, 必要的神经电生理和实验室检查(图 45-1)。当全面收集信息, 完成 7 个问题(表 45-1)后, 答案就可以对病因(表 45-2)有所明确。但是仍有 50% 左右患者经过详细全面的评价后不能明确病因, 常有明显的多发感觉神经病, 故诊断为特发性/隐源性多发感觉神经病(CSPN)。

#### 病史和查体相关信息(7 个问题, 表 45-1)

##### 哪些系统受累?

判定患者是否存在感觉、运动、自主神经受累很重要如果患者仅有肌无力而无感觉和自主神经系统受累, 要考虑有运动神经病、神经-肌接头异常或肌病的可能。一些周围神经病可以合并自主神经受累症状, 如拼写困难、体位性头晕、怕热或是膀胱、直肠括约肌失禁症状(参见第 33 章)。可以有典型的直立性晕厥、血压下降但并没有明显的心率增快。无糖尿病的自主神经损害需要考虑到淀粉样神经病的可能。周围神经病罕见 pandysautonomic 综合征而无其他运动和感觉受累。多数周围神经病以感觉受累常见。

表 45-1 神经疾病探索: 7 个关键问题

1. 受累的系统? 运动、感觉、自主功能或同时受累	5. 什么是颞叶进展? 急性(数天至 4 周) 亚急性(4~8 周) 慢性(>8 周)
2. 肌无力的分布? 只有远端 VS 极端和远端同时受累 局部/不对称 VS 对称受累	6. 有无遗传神经病的证据? 神经病的家族史 缺少感觉症状担忧感觉体征
3. 感觉受累的自然病程? 温度觉丧失或烧灼感或刺痛(如小的纤维) 振动觉或本体感觉丧失(如大的纤维)	7. 有无其他任何相关疾病? 肿瘤、糖尿病、结缔组织疾病或是其他自身免疫疾病、感染(如 HIV、莱姆病、麻风病) 药物包括可能导致的毒性神经病的非处方药
4. 有无上运动神经元受累的证据? 无感觉丧失 有感觉丧失	

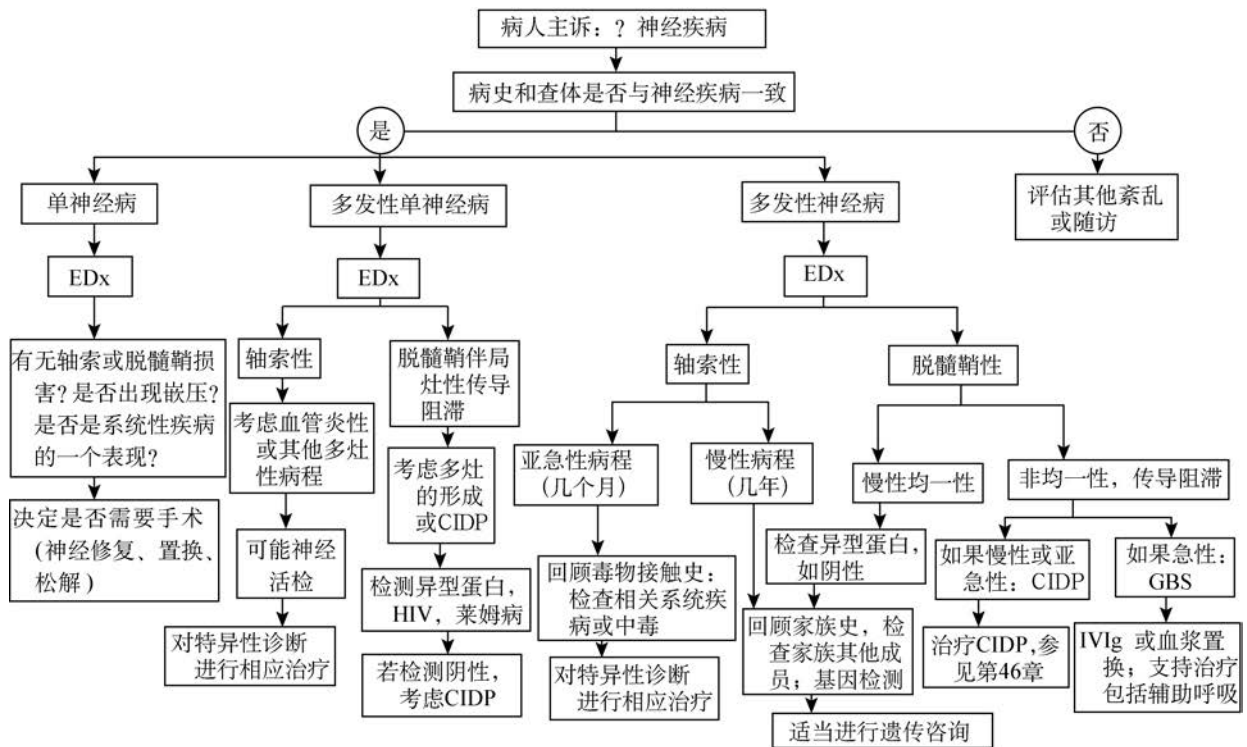


图 45-1 外周神经病的评估方法

CIDP. 慢性炎症性脱髓鞘多发性多神经根神经病; GBS. 吉兰-巴雷综合征

### 肌无力受累部位?

对于肌无力受累的准确描述有助于确立诊断, 多问 2 个问题可以更明确病因: ①是否只累及肢体远端, 还是近端、远端均受累? ②肌无力是局限性、非对称, 还是对称? 对称性近端/远端肌无力是获得性免疫脱髓鞘多神经病的特征, 包括急性型(AIDP), 又称吉兰-巴雷综合征(GBS)和慢性型(CIDP)。同时有运动和感觉症状的患者发现对称的近端和远端肢体无力这很重要, 因为这识别了一组重要亚型的患者, 他们可能有获得性脱髓鞘神经性疾病(如 AIDP 或 CIDP)。

无力形式的不对称或多病灶的发现限制了鉴别诊断。一些神经源性疾病可能表现出单侧手足无力。没有感觉症状和体征, 无力进展数周或数月可能要担心是运动神经元疾病[如肌萎缩侧索硬化症(ALS)], 但是重要的是要排除可治疗的多灶性运动神经病(参见第 32 章)。当患者表现为对称的亚急性或急性感觉及运动症状和体征, 需要考虑神经根

病、神经丛病、单神经压迫病变或是多发性单神经病变(如多发性单神经病变)。

### 感觉受累的过程?

患者可能有感觉丧失(麻木)、触觉改变(痛觉过敏或是痛觉超敏), 或是不适的自发感觉(刺痛、烧灼痛或酸痛)(参见第 15 章)。神经性疼痛可是烧灼感、迟钝感及局部不适(特发的疼痛), 推测由多型 C 伤害感受器纤维传递, 或是刺痛的及撕裂样的(精细觉疼痛), 由 A- $\delta$  纤维传播。如果痛觉和温度觉缺失、振动觉和位置觉保留及肌力、深腱反射及正常神经传导实验, 可能是一个小纤维神经病。正如小纤维神经病的最可能病因是糖尿病或葡萄糖耐量, 确定其中一个很重要。在这种情况下也应该考虑淀粉样变性神经病, 尽管有全面评价但是大多数这些小纤维神经病可能仍是特发性的。

严重的本体感受缺失也限制了鉴别诊断。受影响患者会提及不稳定感, 尤其在黑暗中。神经学的体格检查查出了本体感受的显著丧失、振动觉丧失和正常肌力, 临床医生应该警惕感觉神经元病变或

神经节病变(表 45-2)。尤其是若这种缺失是不对称的或更多影响手臂而不是腿,这提示了可以见于感觉神经元病变的非时间长短依赖的病程。

表 45-2 神经疾病的类型

<p>类型 1:对称的近端和远端肌无力伴随感觉缺失 考虑:炎症性脱髓鞘多神经病(GBS 和 CIDP)</p> <p>类型 2:对称的远端感觉丧失或伴或不伴远端无力 考虑:原因不明的或特发的感觉多神经病(CSPN)、糖尿病和其他代谢性疾病、药物、毒性物质、遗传(Charcot-Marie-Tooth、淀粉样变性及其他)</p> <p>类型 3:非对称的远端肌无力伴随感觉丧失 累及多根神经 考虑:多灶性 CIDP、血管炎、冷沉球蛋白血症、淀粉样变性、肉状瘤、感染(麻风病、莱姆病、B 型肝炎或 C 型肝炎累及单一神经/区域) 考虑:可能是以上任何一种但也可能是单神经压迫症、神经丛病或神经根病</p> <p>类型 4:不对称的远端和近端无力伴感觉缺失 考虑:糖尿病引起的多发性神经根病或神经丛病,脑膜癌或是淋巴瘤病,遗传性神经丛病(HNPP、HNA),特发性</p> <p>类型 5:不对称的远端肌无力,不伴有感觉丧失 伴随上运动神经元病变 考虑:运动神经元病 不伴有上运动神经元病变 考虑:进行性肌肉萎缩、少年 monomelic 肌萎缩(平山病)、多灶性运动神经病、多灶性获得性运动轴突病</p> <p>类型 6:对称的感觉丧失及远端反射消失伴随上运动神经元病变 考虑:维生素 B<sub>12</sub>、维生素 E 及铜缺乏伴随多个系统退化伴随脑白质营养不良(如肾上腺脊髓神经病)</p> <p>类型 7:对称的肌无力不伴有感觉丧失 有近端和远端肌无力 考虑:脊柱肌肉萎缩 只有远端无力 考虑:遗传性运动神经病(“末端”SMA)或是不典型的 CMT</p> <p>类型 8:不对称的自体感觉丧失,不伴有肌无力 考虑感觉神经病的病因(神经节病) 肿瘤(癌旁的) 舍格伦症 特发性感觉神经病(可能是 GBS 变型) 顺铂和其他化疗药物 维生素 B<sub>6</sub> 毒性 HIV-相关感觉神经病</p> <p>类型 9:自主症状和体征 考虑神经病相关的主要的自主功能障碍 遗传性感觉和自主神经病 淀粉样变性(家族性或获得性) 糖尿病 特发性全自主神经失调症(可能是吉兰-巴雷综合征变型) 卟啉病 HIV 相关自主神经病 长春新碱和其他化疗药物</p>
---

CIDP. 慢性炎症性脱髓鞘多发神经病;CMT. Charcot-Marie-Tooth 病;GBS. 吉兰-巴雷综合征;HIV. 人类免疫缺陷病毒;HNA. 遗传性神经痛性肌萎缩;SMA. 脊肌萎缩

### 有无上运动神经元受累?

如果患者表现为非对称的远端感觉症状和体征,提示一个远端感觉神经疾病,但是有另外的证据

是对称的上运动神经元受累(参见第 12 章),医生应考虑疾病如神经病联合系统变性。最常见的原因是维生素 B<sub>12</sub> 缺乏,但其他原因也应该考虑(如铜缺乏、

HIV 感染、严重的肝病、肾上腺髓神经病变)。

### 疾病进展情况?

明确疾病的起病、持续及症状和体征的评估是很重要的。疾病是否是急性(数天到 4 周)、亚急性(4~8 周)或是慢性(>8 周)病程? 病程是单相的、进展性的或是复发的? 大多数神经疾病是隐匿而且是缓慢进展的。急性或亚急性起病的神经疾病包括 GBS、血管炎及糖尿病相关神经根病或莱姆病。复发病程可出现在 CIDP 或卟啉病。

### 有无遗传性神经病的证据?

历经多年慢性进展的远端无力的患者,体格检查有非常轻微的感觉症状而不是明显的感觉缺损,医生应该考虑遗传性神经病(如 Charcot-Marie-Tooth 病或是 CMT)。体检中可能出现弓形足及足趾异常(高弓形或平弓形、槌状足趾);可能出现脊柱侧弯。在疑似病例中,有必要做患者以外的家庭成员的神经系统和电生理检查。

### 有无相关药物使用?

询问相关疾病史是很重要的(如糖尿病、系统性红斑狼疮),先前或并发感染(如之前有腹泻疾病 GBS),手术(如胃分流及营养性神经病),药物(神经毒性),包括非处方药维生素制剂、酒精,饮食习惯及使用义齿(如可以导致铜缺乏的固定剂锌)。

## 神经疾病类型识别方法

基于 7 个关键问题的答案,神经疾病可根据感觉、运动和自主系统受累的分布或模式分类成一些类型(表 45-2)。每个类型鉴别诊断差别不大。最终诊断建立在利用其他线索如当前病程、其他疾病状态的存在、家族史及实验室检查的基础上。

## 电反应诊断研究

疑似外周神经病的患者电反应诊断(EDx)评估包括神经传导试验(NCS)和针式肌电图(EMG)。另外,自主功能的研究可以有价值。电生理学数据提供额外信息关于神经病的分布,将支持或反驳既往史和体格检查的发现,它可以证实神经疾病是否是单发性神经病变、多发性单神经病变、神经根病、神经丛病或是广泛多发神经病。相似地,EDx 评估查明这个过程是否仅有感觉纤维、运动纤维还是这两者都有。最后,电生理数据可帮助区分脑白质变性和轴突病及继发于神经节病变的轴突病变。

NCS 在鉴别神经病是由轴突变性还是节段性脱髓鞘这方面比较有帮助(表 45-3)。大体上,低振

幅电位及相对保留的远端延迟、传导速率和迟电位,以及针式 EMG 显示肌纤维震颤,提示轴突变性。另一方面,慢传导速率、远端延迟延长及迟电位,相对保留的振幅及针式 EMG 没有显示肌纤维震颤提示主要的脱髓鞘神经病。传导速度的非匀速减慢、传导阻滞会暂时性弥散的表现进一步提示是获得性脱髓鞘神经病(如 GBS 或 CIDP),而不是遗传性脱髓鞘神经病(如 CMT 类型 1)。

表 45-3 电生理特征:轴突变性对比部分脱髓鞘

	轴突变性	部分脱髓鞘
运动神经传导研究		
CAMP 振幅	降低	正常(除了 CB)
远端潜伏期	正常	延长
传导速率	正常	减慢
传导阻滞	无	有
暂时性弥散	无	有
F 波	正常或无	延长或无
H 反射	正常或无	延长或无
感觉神经传导研究		
SNAP 振幅	下降	正常
远端潜伏期	正常	延长
传导速率	正常	减慢
针式 EMG		
自发性活动		
纤颤	有	无
肌束颤动	有	无
运动单位电位		
募集	降低	降低
形态学	持续时间长/多相	正常

CB. 传导阻滞;CMSP. 复合运动作电位;EMG. 肌电图;SNAP. 感觉神经动作电位

自主研究用于评估小的有髓(A- $\delta$ )或是无髓(C)神经纤维受累。这些实验包括对深呼吸的心率反应、心率及瓦氏动作和倾斜实验后血压情况(参见第 33 章)。这些实验适用于常规 NCS 正常的纯小纤维神经病或是自主神经病的患者。

## 其他重要的实验室检查

全面型对称周围神经的患者,标准的实验室评估应该包括完整的血细胞计数,生化包括血清电解质和肝功能检查、快速血糖(FBS)、HbA1c、尿常规、甲状腺功能试验、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、红细胞沉降率、血清蛋白电泳(SPEP)及尿液查本周蛋白。即使 FBS 和 HbA1c 正常,疼痛性感觉神经病的患者也应做口服糖耐量试验,因为约 1/3 的患者这个试验是

异常的。脱髓鞘神经病患者或如果怀疑是淀粉样变性(如严重的自主症状),必须做血清和尿液免疫固定电泳(IFE),而不是仅仅做 SPEP,因为 IFE 对鉴别单克隆丙种球蛋白病更敏感。获得性脱髓鞘神经病应做骨骼检查和 M 峰值来寻找骨硬化或溶解的缺损。单克隆丙种球蛋白血症的患者应找血液病专家考虑做骨髓活检。除了前面提到的实验,多发性单神经病患者应做血管炎的检查,包括抗中性粒细胞浆抗体(ANCA)、冷球蛋白类、肝炎血清学、莱姆病的蛋白质印记、HIV,以及有时需查巨细胞病毒(CMV)滴度。

有很多自身抗体嵌板(许多抗神经节苷脂抗体)上市,用来筛选一般可治疗的神经病患者。这些自身抗体没有证实临床实用性,或没有比完整体格检查和详细的 EDx 有更多的益处。重金属筛选不是很必要,除非病史中有可能的接触史或有提示性的体征和检查(如严重的疼痛感觉运动性和自主神经病和秃头症——铊;严重的疼痛感觉运动神经病或不伴有胃肠道紊乱和米氏线——砷;手腕或手指伸肌无力及贫血伴红细胞嗜碱性点彩——铅)。

疑是 GBS 或 CIDP 的患者,腰椎穿刺应提示脑脊液蛋白升高。在 GBS 和 CIDP 特发性病例中,脑脊液应不出现细胞增多。若细胞存在,应考虑 HIV 感染、莱姆病、肉状瘤病、淋巴瘤或是神经根白血病浸润。一些 GBS 和 CIDP 的患者肝功能异常。这些病例中,检测乙肝和丙肝、HIV、CMV 和 EB 病毒感染也很重要。轴突 GBS 患者(通过 EMG/NCS)或是怀疑有合并症(如无法解释的腹部疼痛、精神疾病、明显的自主功能失调),筛查卟啉症是合理的。

严重感觉性共济失调的患者,应考虑是感觉神经节病变或是神经元病变。感觉神经节病变最常见的病因是舍格伦综合征及副肿瘤神经病。舍格伦综合征可起初表现为神经病。但是,医生应询问感觉症状和体征的患者口干、眼干的情况。此外,一些患者可表现为干燥综合征,而不是完全的舍格伦综合征。但是,感觉性共济失调的患者应该有高龄所致的淀粉样变性(SSA)及单链结合(SSB)除了一般的 ANA。检查一个可能的副肿瘤感觉神经节病,应获得抗神经元核抗体(如抗 Hu 抗体)。这些抗体最常见于肺小细胞癌患者,但也可见于胸、卵巢、淋巴瘤及其他肿瘤。最重要的是,副肿瘤神经病可出现在检测到肿瘤之前,检测到这些自身抗体应查恶性肿瘤。

## 神经活组织检查

神经活组织检查现在很少用来评估神经病。其最主要的适应证是怀疑有淀粉样神经病或血管炎。大多数病例中,活检的异常表现无助于鉴别周围神经病和其他疾病(通过临床体检和 NCS 已经可很明显地区分)。只有 NCS 实验异常的应做神经活检。腓肠神经最常用于活检因为它是个纯感觉神经而且活检不会导致运动功能丧失。在疑似血管炎中,表面腓骨神经(纯感觉)及从小切口获取的腓骨肌肉联合活检提高诊断率。组织可通过冷冻切片及石蜡切片获取结构来寻找炎症、血管炎或淀粉样沉积物的证据。半薄塑料切片,单纤维准备及显微镜检查用于评估神经纤维形态学及区分轴突病变和脑白质变性。

## 皮肤活组织检查

皮肤活检有时用于诊断小纤维神经病。远端下肢的皮肤钻孔活组织检查之后,免疫染色可以用于测量小的无髓纤维的密度。小纤维神经病的患者这些神经纤维的密度减少,而他们神经传导实验及常规神经活检通常是正常的。这项技术可用于患者主要表现为主观症状的客观测定,但对从临床体检和 EDx 已经得知情况的患者作用很小。

## 特殊疾病

### 遗传性神经病

CMT(Charcot-Marie-Tooth, CMT)疾病是遗传神经病最常见的类型。CMT 不是一个疾病,而是多个不同的遗传性疾病综合征(表 45-4)。CMT 的不同亚型的分类依据神经传导速率及主要的病理(如脱髓鞘或是轴突病变)、遗传类型(常染色体显性、隐性或 X 染色体)及特定基因突变。CMT1 型指遗传脱髓鞘脱髓鞘感觉运动神经病,而轴突感觉神经病分类为 CMT2。根据定义, CMT1 中手臂运动传导速率慢至每秒小于 38m,而在 CMT2 则每秒超过 38m。但是,大多数 CMT1 实际上运动神经传导速率在每秒 20~25m。CMT1 和 CMT2 通常起病于儿童或刚成年;但是 CMT2,成年之后也可发病。这两者都是常染色体显性遗传,个别例外。CMT3 是常染色体显性遗传神经病,发生于婴儿期,与严重的脱髓鞘或髓鞘形成减少有关。CMT4 是常染色体隐性

表 45-4 腓骨肌萎缩症的分类和相关神经病

名称	遗传	基因定位	基因产品
CMT1			
CMT1A	AD	17p11.2	PMP-22(通常基因复制)
CMT1B	AD	1q21-23	MPZ
CMT1C	AD	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1D	AD	10q21.1-22.1	ERG2
CMT1E(有耳聋)	AD	17p11.2	表明基因变异在 PMP 22 基因
CMT1F	AD	8p13-21	神经丝轻链
CMT1X	X 遗传	Xq13	连接蛋白-32
HNPP			
	AD	17p11.2	PMP-22
		1q21-23	MPZ
CMT2			
CMT2A2(HMSN V1 的等位基因有眼 萎缩)	AD	1p36.2	MFN2
CMT2B	AD	3q13-q22	RAB7
CMT2B1(LGMD 1B 的等位基因)	AR	1q21.2	核纤层蛋白 A/C
CMT2B2	AR 或 AD	19q13	AR 是 MED25AD 未知
CMT2C(声带及隔膜麻痹)	AD	12q23-24	TRPV4
CMT2D(远端 SMA5 的等位基因)	AD	7p14	甘氨酸 t-RNA 合成酶
CMT2E(CMT1F 的等位基因)	AD	8p21	神经丝轻链
CMT2F	AD	7q11-q21	热休克 27-kDa 蛋白-1
CMT2G(可能是 CMT4H 的等位基因)	AD	12q12-q13	? (Frabin)
CMT2H	AD	8q21.3	? (可能是 GDAP1)
CMT2I(可能是 CMT4H 的等位基因)	AD	1q22	MPZ
CMT2J	AD	1q22	MPZ
CMT2K(可能是 CMT4A 的等位基因)	AD	8q13-q21	GDAP1
CMT2L(可能是远端遗传运动神经病的 等位基因)	AD	12q24	热休克蛋白 B
CMT2M	AD	16q22	动力蛋白-2
CMT2X	X-染色体	Xq22-24	PRPS1
CMT3			
	AD	17p11.2	PMP-22
(Dejerine-Sottas 病、先天性髓鞘形成不 足神经病)	AD	1q21-23	MPZ
	AR	10q21.1-22.1	ERG2
	AR	19q13	外周轴突
CMT4			
CMT4A	AR	8q12-21.1	GDAP1
CMT4B1	AR AR	11q13	MTMR2
CMT4B2		11p15	MTMR13

续表

名称	遗传	基因定位	基因产品
CMT4C	AR	5q23-33	SH3TC2
CMT4D	AR	8q24	NDRG1
CMT4E (先天性髓鞘形成不足神经病)	AR	-	可能包括 PMP-22、MPZ 及 ERG-2
CMT4F	AR	19q13.1-13.3	表胶质蛋白
CMT4G	AR	10q23.2	HK1
CMT4H	AR	12q12-q13	Frabin
CMT4J	AR	6q21	FIG4
HNA	AD	17q24	SEPT9
HMSN-P	AD	3q13-q14	?
HSAN1	AD;也有少数病例报道 AR 及性染色体上的	9q22	SPTLC1
HSAN2	AR	12p13.33	PRKWNK1
HSAN3	AR	9q21	IKAP
HSAN4	AR	3q	TrkA/NGF 受体
HSAN5	AD 或 AR	1p11.2-p13.2	NGFb

AARS. 丙氨酰胺-tRNA 合成酶;AD. 常染色体显性;AR. 常染色体隐性;CMT. Charcot-Marie-Tooth;ERG2. 早期进展反应-2 蛋白;FIG4. FDG1-相关 F 肌动蛋白结合蛋白;GDAP1. 神经节苷脂诱导分化相关蛋白-1;HK1. 己糖激酶 1;HMSN-P. 遗传性运动和感觉神经病-近端;HNA. 遗传性神经痛肌萎缩;HNPP. 遗传性神经病伴随压迫麻痹的可能性;HSAN. 遗传性感觉和自主神经病;IKAP. B 激酶复杂联系蛋白;LITAF. 脂多糖诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$  因子;MED25. 中介 25;MFN2. 线粒体融合蛋白 2 基因;MPZ. 髓鞘蛋白零蛋白;MTMR2. 肌微管素相关蛋白-2;NDRG1. N-myc 下调基因 1;PMP-22. 外周髓鞘蛋白-22;PRKWNK1. 蛋白激酶、赖氨酸缺陷 1;PRPS1. 磷酸核糖焦磷酸合成酶 1;RAB7. Ras 相关蛋白 7;SEPT9. 胞裂蛋白 9;SH3TC2. SH3 域及三角形四肽重复序列 2;SPTLC1. 丝氨酸棕榈酰转移酶长链基 1;TrkA/NGF. 酪氨酸蛋白激酶 A/神经生长因子;t-RNA. 转运核糖核苷酸;TRPV4. 转运受体潜在阳离子通道,亚科 V, 成员 4

遗传神经病,典型地起病于儿童或刚成年。任何类型 CMT 都没有药物治疗,但是物理和功能治疗及其他矫形设备有效,因为这些治疗可以起支撑作用(如足踝矫形器用于治疗足下垂)。

### CMT1

CMT1 是最常见的遗传性神经病形式,CMT1 与 CMT2 的发病率大概是 2:1。患者常于三十几岁发病,表现为远端腿无力(如足下垂),也有患者可能在这之后也表现为无症状。CMT 患者通常不会主诉麻木或是刺痛,这有助于鉴别 CMT 及主要表现为感觉症状的获得性神经病。尽管通常表现为无症状,但体检发现感觉减退明显。伸肌反射无或减退。膝以下常有肌肉萎缩(尤其是小腿的前腔室),导致

所谓的香槟腿。

运动 NCVs 通常在每秒 20~25m 的范围内。怀疑是 CMT1 的患者通常不做神经活检,因为诊断通常靠侵袭性更小的实验(如 NCS 和基因研究)。但是,做了神经活检之后提示有髓纤维的减少伴随大直径纤维的丧失和薄的或脱髓鞘纤维周围施万细胞增殖,形成所谓的洋葱头改变。

CMT1A 是 CMT1 最常见的亚型,占 70%,由常染色体 17p11.2-12 上的编码周围髓磷脂蛋白-22 的基因 1.5 兆碱基(Mb)复制导致。这导致患者有 3 个 PMP-22 基因的复制而不是 2 个。这个编码蛋白占了髓磷脂蛋白的 2%~5%,在周围髓磷脂鞘致密部分表达。约 20%的 CMT1 患者是 CMT1B,由髓



磷脂蛋白零(MPZ)的变异引起。CMT1B 大部分在临床上、电生理上及病史上和 CMT1A 很难区分。MPZ 是完整的髓磷脂蛋白,占了周围神经髓磷脂蛋白的一半多。CMT1 的其他形式更少见且临床上和电生理不易区分。

#### CMT2

CMT2 相比 CMT1 出现得更晚。患者通常在二十几岁的时候出现症状;一些病例在儿童期就出现,而其他的保持无症状直到成年后。临床上,CMT2 与 CMT1 不易区分。NCS 在这方面有帮助;对比 CMT1,速度正常或轻微减慢。CMT2 最常见的病因是编码线粒体融合蛋白 2(MFN2)的基因变异,占了 1/3。MFN2 在线粒体外膜,通过线粒体融合调控线粒体网结构。其他与 CMT2 有关的基因更少见。

#### CMT3

CMT3 最初由 Dejerine and Sottas 描述,是一种遗传性脱髓鞘感觉运动多发性神经病,婴儿期或儿童早期发病。患儿通常很虚弱。运动 NCVs 显著减慢,典型为每秒 5~10m 或更少。CMT3 的大多数病例由 PMP-2、MPZ 或 ERG-2 基因变异引起这些基因变异也可以引起 CMT1。

#### CMT4

CMT4 非常少见,描述为严重的儿童起病的感觉运动多神经病,通常是常染色体隐性遗传。电生理学和组织学评估可显示脱髓鞘或轴突特征。CMT4 为异基因遗传。

#### CMT1X

CMT1X 是性染色体遗传疾病,临床表现与 CMT1 和 CMT2 相似,除了男性比女性更严重。CMT1X 占 CMT 的 10%~15%。男性通常在二十几岁的时候发病,表现为远端手臂和腿萎缩和无力、反射消失及锤状指。女性携带者通常无症状,但可出现症状和体征。女性起病通常在二十几岁之后,神经病的严重度较轻。

NCS 示脱髓鞘和轴突变性病理改变,男性比更严重。男性,手臂和腿的运动 NCV 减慢(慢至平均每秒 30m)。约 50% 的 CMT1X 的男性患者运动 MCV 在每秒 15~35m,这之中的 80% 在每秒 25~35m(中度减慢)。相比而言,80% 的 CMT1X 女性患者 NCV 在正常范围内,20% 在中间范围。CMT1X 由联接蛋白 32 基因变异引起。

#### 遗传性压力易感性神经病(HNPP)

HNPP 是常染色体显性疾病,与 CMT1A 相关。

CMT1A 通常与常染色体 17p11.2 上 1.5Mb 复制有关,导致 PMP-22 基因额外复制。患者通常在二三十岁的时候出现单周围神经分布区的无痛性麻木和无力,尽管会出现多发性单神经病。有症状的单神经病或多发性单神经病由神经短暂受压引起,发生在背包、依靠肘或是腿交叉一段时间后。这些压力相关单神经病可能花费数周或数月才复原。另外,一些患者可表现进展性或复发、全面及对称感觉运动周围神经病,与 CMT 相似。

#### 遗传性神经痛肌萎缩(HNA)

HNA 是常染色体显性疾病,表现为臂丛分布区的疼痛、无力及感觉丧失,常起病于儿童。这些发作近似于特发性上臂神经丛炎的表现(见后述)。发作可能发生在产后时期、手术后或在其他受压时。大多数患者要数周或数月后才复原。轻度同质异形表现,包括距离过近、内资赘皮褶、腭裂、并趾症及面部不对称,在这些患者身上明显。EDx 显示轴突过程。HNA 由氯苯乙胺 9(SEPT9)变异引起。氯苯乙胺可能对神经元细胞骨架的形成重要,并且在细胞分离中其重要作用,但是引起 HNA 的机制不明确。

#### 遗传性感觉和自主神经病(HSAN)

HSAN 是遗传性神经病很少见的类型,感觉和自主神经障碍主要是肌肉无力,不像 CMT 运动症状是最主要的(表 45-4)。然而,患者可以发展运动无力并与 CMT 重叠。除了残肢皮肤和骨损伤的预防和治疗,没有药物治疗可以用于这些神经病。

这些 HSAN 中,只有 HSAN1 典型地在成人发病。HSAN1 是最常见的类型,而且是常染色体显性遗传。HSAN1 患者通常与在 20~40 岁的时候发病。HSAN1 与小的有髓和无髓神经纤维变性有关,导致痛觉和温觉的严重缺失,深皮肤溃疡,复发的骨髓炎,夏科关节,骨损伤,过肥足及手变形和截肢。尽管大多数 HSAN1 患者不主诉麻木,他们可能描述为烧灼感、酸痛或是锐痛。自主神经病不是主要的表现,但是尿失禁和足发汗减少可发生。HSAN1A 可能丝氨酸棕榈基转移酶 I a 长链基因变异导致。

### 其他遗传性神经病(表 45-5)

#### 法布里病

法布里病(弥漫性躯体性血管角化瘤)是一种性染色体主导疾病。男性更常见且病情更重,女性也

可由严重的疾病体征。血管角化瘤是略带紫红色的斑丘疹,经常分布在脐、阴囊、腹股沟区及会阴周围。男性儿童晚期或成年早期常出现手或足的烧灼感或锐痛。但是,神经病常被产生于过早的动脉粥样硬

化的合并症(如高血压、肾衰竭、心血管疾病及卒中)掩盖,常会在五十几岁时致死。一些患者开始也可以表现为扩张型心肌病。

表 45-5 罕见遗传性神经病

血脂代谢的遗传疾病 易染性脑白质营养不良 克拉贝疾病(球状体细胞脑白质营养不良) Fabry 病 肾上腺脑白质营养不良或肾上腺脊髓神经病 Refsum 病 丹吉尔病 脑髓性黄色瘤病 遗传性共济失调与神经病 Friedreich 共济失调 维生素 E 缺乏 脊髓小脑共济失调 无 $\beta$ 脂蛋白症(Bassen-Kornzweig 病)	缺陷 DNA 修复疾病 毛细血管扩张性共济失调 Cockayne 综合征 大轴突神经病 卟啉症 急性间歇卟啉病(AIP) 遗传粪卟啉症(HCP) 斑驳卟啉症(VP) 家族性淀粉样蛋白多神经病(FAP) 甲状腺转运蛋白相关 凝溶胶蛋白相关 载脂蛋白 A1 相关
---	--

法布里病是由  $\alpha$ -半乳糖苷酶基因变异导致神经酰胺三己糖苷在神经和血管的沉积。在白细胞和培养成纤维细胞中  $\alpha$ -半乳糖苷酶活动的减少是明显的。糖脂颗粒可在周围和交感神经系统神经节细胞和神经束膜细胞中。如果患者早期在神经纤维损伤不可逆转之前用  $\alpha$ -半乳糖苷酶 B 来进行酶替代治疗可改善神经病症状。

### 肾上腺脑白质不良/肾上腺髓质神经病

肾上腺脑白质不良(ALD)及肾上腺髓质神经病(AMN)是 X 染色体等位基因疾病,由过氧化氢酶跨膜三磷酸腺苷结合位点(ABC)转运蛋白的基因变异引起。ALD 患者表现为 CNS 异常。但是,30% 的患者表现为 AMN 表型,在三十几至五十几的时候发病,为轻中度周围神经病合并进展性痉挛性截瘫(参见第 35 章)。很少患者表现为成人发病脊髓小脑性共济失调或只有肾上腺功能不全。

EDx 提示原发轴突病变伴随继发脱髓鞘。神经活检示有髓或无髓纤维的损伤及施万细胞细胞质存在板层状包涵体。尿液中极长链脂肪酸(VLCFA)水平升高。约 2/3 的患者肾上腺功能不全的实验室证据是明显的。诊断可由基因检测证实。

替代治疗可用于肾上腺功能不全;但是,没有证实有效的治疗可用于 ALD/AMN 神经表现。饮食少食极长链脂肪酸和补充洛伦佐油(芥酸及油酸),减少极长链脂肪酸的水平及提高血清、成纤维细胞

核肝的 C22 水平;但是,一些洛伦佐油的大型、公开试验没有能够证实其疗效。

### 雷夫叙姆病

雷夫叙姆病可在婴儿期至成年早期发病,其四联症为:①周围神经病;②色素性视网膜炎;③小脑共济失调;④脑脊液蛋白浓度升高。大多数患者在二十几岁的时候会有进展性远端感觉丧失以及腿无力导致足下垂。其次是,近端腿和手臂肌肉可以变得无力。患者也可以有感觉神经听力丧失、心脏传导异常、鱼鳞癣及嗅觉丧失。

血清植烷酸水平升高。感觉和运动 NCS 示传导速率减慢,延迟延长及振幅降低。神经活检示有髓神经纤维损伤,余下的轴突髓鞘变薄,与洋葱头改变有关。

雷夫叙姆病基因上是异质的,但是本质是常染色体隐性。典型的雷夫叙姆病在儿童或成年早期起病,由编码植烷酸-辅酶 A $\alpha$ -羟化酶(PAHX)的基因变异引起。少见的是,编码蛋白-7 受体蛋白(PRX7)的基因变异也可引起。这些变异导致植烷酸在中枢或周围神经系统积累。雷夫叙姆病治疗是清除饮食中的植烷酸(植醇:鱼肝油、奶制品、反刍动物脂肪)。

### 坦吉尔病

坦吉尔病史少见的常染色体隐性遗传病,可表现为:①对称的多发性单神经病;②慢性进展性对称

多发神经病,主要在腿;③假脊髓空洞症伴随分离性感觉丧失(如腹部疼痛、手臂温度感觉丧失、但位置觉和振动觉保留)。扁桃体可出现肿胀及微黄色-橘色的颜色改变,也可能有脾大和淋巴结病。

坦吉尔病由 ATP 结合位点转运蛋白 1(ABC1) 基因变异引起,导致高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平显著减少,而三酰甘油水平增高。神经活检示轴突变性伴脱髓鞘和髓鞘再生。电子显微镜检查显示脂质在施万细胞的异常堆积,尤其是那些包绕无髓及有髓神经的细胞。没有特异性的治疗。

## 卟啉症

卟啉症是一组遗传性疾病,由亚铁血红素合成受损引起。三种形式的卟啉症与周围神经病有关:急性间歇性卟啉症(AIP)、遗传性粪卟啉症(HCP)、杂色卟啉症(VP)。急性神经病表现相互类似,除了光敏疹可见于 HCP 和 VP,但不见于 AIP。卟啉症的发作可由特定的药物(通常是那些通过 P450 引起代谢的药物)、荷尔蒙改变(如妊娠、月经周期)及饮食限制引出。

卟啉症的急性发作可能开始于腹部锐痛。其次是,患者可能有躁动、幻觉或癫痫。数天后,后背及手足的疼痛跟着发生无力,类似 GBS。无力可累及手臂或腿部,可能是不对称的、近端的或远端分布,并且影响面部和延髓肌肉。自主神经功能异常和交感神经过度活跃的体征是很常见的(如瞳孔扩大、心动过速及高血压)。也可见便秘、尿潴留及尿失禁。

脑脊液蛋白通常是正常或轻度升高的。肝功能实验和血液学指标通常正常。一些患者血钠过少,因为抗利尿激素不适当分泌。尿液颜色可能呈褐色因为卟啉代谢产物的浓缩。尿液中可发现亚铁血红素前体物质的积累(如  $\delta$ -氨基乙酸丙酸、胆色素原、尿胆色素原、粪胆色素原及卟啉原)。特定酶活动可在红细胞和白细胞中测量。EDx 主要的异常是 CAMP 振幅的显著减少及针式 EMG 示活跃的轴突变性。

卟啉症是常染色体显性遗传。AIP 与胆色素原脱氨酶缺乏有关,HCP 由粪卟啉氧化酶缺乏引起,VP 与卟啉原氧化酶缺乏有关。该神经病的发病机制并没有完全弄清。葡萄糖和高铁血红素血红素的治疗可减少亚铁血红素前体的累积。静脉注射葡萄糖开始以每小时 10~20g 的速度。如果在 24 小时之内没有改善,静脉注射高铁血红素每天 2~5mg/kg,需要给予 3~14 天。

## 家族性淀粉样多神经病

家族性淀粉样多神经病(FAP)是表现型和基因型异质的,由编码转甲状腺素蛋白(TTR)、载脂蛋白 A1 或钙结合微丝蛋白的基因变异导致。大部分 FAP 患者有 TTR 基因变异。淀粉样沉积可能在腹部、直肠或神经活检中明显。临床表现、组织病理学及 EDx 示异常与全面型或多病灶一致,主要是轴突变性但是有时是脱髓鞘感觉运动多神经病。

TTR 相关 FAP 患者通常起病隐秘,表现为在三四十岁的时候出现远端下肢麻木和疼痛感觉异常,但有些患者发病较晚。腕管综合征(CTS)常见。自主系统受累及可能是严重的,导致直立性低血压、便秘或持续腹泻、勃起障碍及发汗障碍。淀粉样变性也可发生在心、肾、肝及角膜。患者通常在症状出现 15 年后死于心力衰竭或营养不良的并发症。因为肝提供大部分 TTR,肝移植可用来治疗 TTR 变异引起的 FAP。移植后血清 TTR 水平下降,且临床症状和 EDx 表现也有改善。

载脂蛋白 A1 相关 FAP 患者(方艾伦型)通常起病于四十几岁,表现为远端肢体有麻木和疼痛感觉异常。慢慢地,症状进展,导致近端和远端无力和肌萎缩。尽管自主神经病不严重,一些患者可有腹泻、便秘或胃轻瘫。大多数患者死于淀粉样变性的系统并发症(如肾衰竭),在神经病起病的 12~15 年之后。

钙结合微丝蛋白相关淀粉样变性(芬兰型)的特征表现是角膜营养不良和多发性脑神经病的联合,通常在三十几岁时发病。自主功能障碍不会发生。

## 获得性神经病

### 原发或 AL 淀粉样变性

除了 FAP,淀粉样变性也可以是获得的。在原发或 AL 淀粉样变性中,异常的蛋白沉积由免疫球蛋白轻链构成。AL 淀粉样变性发生于多发性骨髓瘤、Waldenström 巨球蛋白血症、淋巴瘤、其他浆细胞瘤或是淋巴组织增生性疾病,排除任何其他相似疾病。

约 30% 的 AL 原发淀粉样变性患者表现为多神经病,大多数为足部典型地痛觉迟钝和烧灼感。但是躯干可累及,也有一些呈现多发性单神经病变的表现。CTS 发生在 25% 的患者,可能是最初表现。病程进展缓慢,最后无力进展伴随大纤维感觉丧失。

大多数患者累及自主功能,表现为直立性低血压、晕厥、肠道和膀胱失禁、便秘、阳痿及发汗受损。患者常死于系统性疾病(肾衰竭、心血管病)。

单克隆蛋白可能由 IgG、IgA、IgM 或仅由游离轻链构成。在 AL 淀粉样变性中  $\lambda$  比  $\kappa$  轻链更常见 (>2:1)。脑脊液蛋白常升高(细胞计数正常),但是易误诊为 CIDP(参见第 46 章)。神经活检示球状或弥散型有轴突变性和淀粉样沉积,浸润神经束膜、神经外膜及神经内膜连接组织和血管壁。

原发淀粉样变性患者的中间存活期少于 2 年,死亡常因为进展性充血性心力衰竭或肾衰竭。美法仑化疗、泼尼松及秋水仙碱来减少单克隆蛋白的聚集,自体干细胞移植可能延长存活期,但能否改善神经病仍有争议。

### 糖尿病神经病

糖尿病(DM)在发达国家是周围神经病最常见

的病因。DM 与多个多神经病类型有关:远端对称感觉或感觉运动多神经病、自主神经病、糖尿病神经病恶病质、多发性神经根神经病、脑神经病及其他单神经病。神经病的危险因素包括长期存在、控制差的 DM 及视网膜病变和肾病的出现。

#### 糖尿病远端对称感觉和感觉运动多神经病(DSPN)

DSPN 是糖尿病神经病最常见的形式,表现为足脚趾开始的感觉丧失,随着时间逐渐进展至腿部及手指和手臂。严重时,患者可能发展为躯体感觉丧失(胸部和腹部),起初在正中线的前面然后向侧面扩展。刺痛感、烧灼感、深痛感也可明显。NCS 常显示振幅降低、传导速度的轻中度减慢。神经活检示轴突变性、内皮增生及有时血管周围炎症反应。糖的紧密控制可减少发展成为神经病的风险或改善潜在的神经病。大多数药物用于治疗 DSPN 的疼痛症状,疗效差异大,包括抗癫痫药、抗抑郁药、钠通道阻滞药及其他镇痛药(表 45-6)。

表 45-6 疼痛的感觉神经病的治疗

治疗	给药途径	剂量	不良反应
<b>一线</b>			
Lidoderm5%贴剂	用于疼痛区域	每天最多 3 片贴剂	皮肤刺激
三环抗抑郁药(如:阿米替林、去甲替林)	口服	10~100mg,睡前服用	认知改变、镇静、干眼及口腔、尿路留置、便秘
加巴喷丁	口服	300~1200mg,每日 3 次	认知改变、镇静、外周水肿
普瑞巴林	口服	50~100mg,每日 3 次	认知改变、镇静、外周水肿
度洛西汀	口服	30~60mg,每天 1 次	认知改变、镇静、干眼、发汗、恶心、腹泻、便秘
<b>二线</b>			
卡马西平	口服	200~400mg,6~8 小时 1 次	认知改变、眩晕、白细胞减少症、肝功能障碍
苯妥英	口服	200~400mg,睡前服用	认知改变、眩晕、肝功能障碍
文拉法辛	口服	每天 37.5~150mg	衰弱、发汗、恶心、便秘、厌食、呕吐、嗜睡、口干、眩晕、紧张、焦虑、震颤及视物模糊不清和异常射精、高潮和阳痿
曲马朵	口服	50mg,每天 4 次	认知改变,胃肠道不适
<b>三线</b>			
美西律	口服	200~300mg,每天 3 次	心律失常
<b>其他药物</b>			
EMLA 霜剂 2.5%利多卡因 2.5%丙胺卡因	应用于皮肤	一天 4 次	局部红斑
0.025%~0.075%辣椒素霜剂	应用于皮肤	一天 4 次	灼烧感

### 糖尿病自主神经病

糖尿病自主神经病常与 DSPN 共同发生。自主神经病可表现为发汗异常、体温调节障碍、口干、干眼、瞳孔异常、心律失常、直立性低血压、胃肠道不适(如胃轻瘫、餐后胃胀、慢性腹泻或便秘),以及泌尿生殖器功能障碍(如阳痿、逆行性射精、尿失禁)。自主功能试验大体上是异常的,包括交感皮肤反应以及定量泌汗轴突反射实验。感觉和运动 NCS 与 DSPN 类似。

### 糖尿病多神经根病神经病(糖尿病肌肉萎缩或 Bruns-Garland 综合征)

糖尿病多神经根病神经病在约 1/3 患者表现为 DM 症状。典型地,患者表现为下背部、髋及一条腿的大腿严重疼痛。少见的是,糖尿病多发性神经根病同时开始于两条腿。受累腿的近端和远端肌肉萎缩和无力在几天或几周内明显。该神经病常伴有或在严重的体重下降之后。无力常在数周或数月内进展,但可以持续进展 18 个月甚至更久。其次,复原缓慢但是留有残余无力、感觉丧失及疼痛。对比更加典型的腰骶神经根病,一些患者进展成为胸椎神经根病,甚至更罕见的颈部多神经根病。脑脊液蛋白已经提高,但细胞计数正常。ESR 常升高,EDx 示受累肢体近端和远端肌肉和麻痹肌肉活跃的去神经支配。神经活检显示轴突变性及血管周围炎症。严重疼痛的患者在急性期的治疗有时用葡萄糖,尽管关于这个的随机对照实验还没有实施,而且这种神经病的自然病程是缓慢改善的。

### 糖尿病单神经病或多发性单神经病

最常见的单神经病是在腕侧的中神经病及在肘部的尺神经病,但是在腓骨头的腓神经病及坐骨神经病、侧面的股神经病、皮肤或脑神经病都可发生。除了颅单神经病,严重的神经麻痹也相对常见但可能有其他非糖尿病病因。在糖尿病患者,第Ⅲ对脑神经麻痹是最常见的,其次是第Ⅵ对脑神经及少见的第Ⅳ对脑神经麻痹。糖尿病第Ⅲ对脑神经麻痹特征表现为瞳孔回避(参见第 21 章)。

### 甲状腺功能减退

甲状腺功能减退症更常见与远端肌病有关,但是一些患者会发展为神经病,大多数为典型腕管综合征。少见的是,全面型感觉多发性神经病,表现为疼痛感觉异常及腿和手的麻木。治疗是纠正甲减。

### 舍格伦综合征

舍格伦综合征,表现为干燥综合征、口干症、眼

干症及其他黏液膜干燥,可合并神经病。最常见的是时间依赖轴突感觉运动神经病,主要表现为肢体远端感觉丧失。也可见纯小纤维神经病或脑神经尤其是三叉神经受累。舍格伦综合征也与感觉神经元病或神经节病有关。感觉神经节病变的患者有进展性麻木和肢体、躯干和面部的针刺感,以一种非时间依赖的形式,这样症状可累及手臂或面部多于腿部。起病可能是急性或是隐蔽的。感觉检查显示严重的振动觉和本体感觉的损伤,导致感觉性共济失调。

舍格伦综合征引起的神经病患者血清中可能有抗核抗体(ANA)、SS-A/Ro 及 SS-B/La,但是大多数没有。NCS 示受累肢体感觉试验振幅减少。神经活检示轴突变性。非特异性血管周围炎症可能存在,但仅坏死性血管炎可见。舍格伦综合征相关神经病没有特异的治疗。当怀疑是血管炎,免疫抑制剂药物可能有效。有时,感觉神经元病或神经节病变通过 IVIg 可得到稳定或改善。

### 类风湿关节炎

周围神经病发生在至少 50% 的类风湿关节炎(RA)的患者,本质上可能是脉管炎。脉管炎神经病表现为多发性单神经病、广泛对称的类型或这些类型的合并。神经病也可能由治疗 RA(如肿瘤坏死因子抑制剂来氟米特)的药物导致。神经活检经常示神经内膜和神经外膜血管壁变薄及血管周炎症或是血管炎,伴随透壁炎症细胞渗入及血管壁纤维样坏死。神经病经常对免疫调整治疗有反应。

### 系统性红斑狼疮(SLE)

2%~27% 的 SLE 患者会发展为周围神经病。患者表现为从足开始的慢性进展性感觉丧失。一些患者有烧灼痛及感觉异常,反射正常,神经传导研究提示多发性单神经病可能继发于坏死性血管炎。少见的是,全面型感觉运动多神经病合并临床、实验室、电生理及组织学标准符合 GBS 或 CIDP 可发生。免疫抑制治疗对有神经病的 SLE 患者有效,因为对血管炎有效。免疫抑制剂对没有血管炎证据的全面型感觉或感觉运动多发性神经病很少有效。GBS 或 CIDP 样神经病患者应该相应治疗。

### 系统性硬化症(硬皮病)

5%~67% 的硬皮病患者有远端对称的感觉为主的多发性神经病。颅单神经病也可发生,最常见的是三叉神经,产生面部的麻木及感觉迟钝。多发

性单神经病也可发生。EDx 及神经活检的组织学表现为轴突感觉比运动神经病明显。

### 肉状瘤病

约 5% 的肉状瘤病患者周围或中枢神经系统受累。最常见的脑神经包括第Ⅶ对脑神经, 双侧都可累及。一些患者可发展成神经根病或多发性神经根病。当全根受累时, 临床表现可类似于 GBS 或 CIDP。患者也可表现为多发性单神经根病或全面型、慢性进展性感觉重于运动的神经病。一些患者表现为纯小纤维神经病。EDx 示轴突神经病。神经活检示非干酪性肉芽肿浸润神经内膜、神经束膜及神经外膜以及淋巴细胞坏死性脉管炎。神经类肉瘤病可以对糖皮质激素或其他免疫抑制药治疗有反应。

### 高嗜酸性粒细胞综合征

高嗜酸性粒细胞综合征表现为嗜酸性粒细胞增多, 与各种皮肤、心血管、血液病及神经系统异常有关。全面型周围神经病或多发性单神经病发生于 6%~14% 的患者。

### 腹腔疾病(谷蛋白诱导肠病变或非热带性口炎性腹泻)

10% 的腹腔疾病患者估计会发生神经系统并发症, 尤其是共济失调及周围神经病。全面型感觉运动多发性神经病、纯运动神经病、多发性单神经病、自主神经病、小纤维神经病及神经性肌强直都被报道与腹腔疾病或抗麦醇溶蛋白/抗上皮细胞膜抗体有关。神经活检可以显示大的脱髓鞘纤维的损伤。神经病可能继发于维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 E 的合成代谢障碍。但是, 一些患者有未知的维生素缺乏。无谷蛋白饮食不会引起神经病。患者维生素 B<sub>12</sub> 或维生素 E 缺乏, 用替代治疗可改善或稳定神经病。

### 炎性肠病

溃疡性结肠炎及克罗恩病是 GBS、CIDP、全面型轴突感觉或感觉运动多神经病、小纤维神经病或是单神经病的并发症。这些神经病可能是自身免疫性、营养性(如维生素 B<sub>12</sub> 缺乏)、治疗相关性(如甲硝唑)或是特发性。类似于 GBS 的急性神经病伴随脱髓鞘改变可发生, 尤其是用肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体阻滞药治疗的患者。

### 尿毒症神经病

约 60% 的肾衰竭患者有多神经病, 表现为时间

依赖性麻木、针刺感及轻度远端无力。少见的是, 类似于 GBS 的快速进展性无力及感觉丧失可发生, 可通过升高肾透析的密度或是肾移植来改善症状。单神经病也可发生, 这之中最常见的是腕管综合征。缺血性单肢神经病(见后述)可使手臂上建立的用于透析的动静脉分流恶化。尿毒症患者 EDx 示时间依赖性, 主要是轴突、感觉运动多发性神经病。腓肠神经活检示神经纤维损伤(尤其是大的有髓纤维)、活跃的轴突变性, 以及节段性脱髓鞘。血液透析可稳定感觉运动多发性神经病, 成功的肾移植可改善症状。

### 慢性肝病

以麻木、针刺感及主要为下肢的远端轻微无力为特征全面型感觉运动性神经病常发生于慢性肝衰竭的患者。EDx 结果与感觉重于运动轴突病变一致。腓肠神经活检示节段性脱髓鞘及轴突损伤。独立的肝衰竭是否可以引起周围神经病是未知的, 因为大多数患者的肝病继发于其他疾病, 如酒精中毒或病毒性肝炎, 这些也可引起神经病。

### 危重病性多神经病

急性全面型无力最常见的病因, 需要进重症监护室(ICU)的疾病是 GBS 及重症肌无力(见第 47 章)。但是, 当在 ICU 的重症患者发生了无力进展, 通常是由重症多发神经病(CIP)或重症肌病(CIM)引起, 或者更少见的是, 由延长的神经肌肉阻滞引起。从临床和 EDx 的观点看, 区分这些疾病是很困难的。大多数专家认为 CIM 是更常见的。CIM 和 CIP 都可以是败血症和多器官功能障碍的并发症。它们通常表现为患者不能自主呼吸。共存的脑病可使神经检查受限, 特别是感觉检查。伸肌反射无或减弱。

血清肌酸激酶(CK)通常正常; 血清 CK 升高可能是 CIM 而不是 CIP。NCS 示 CIP 运动和感觉实验振幅显著减少或缺失。针式 EMG 常示大量的正尖波及纤颤电位, 以及严重无力的患者不能恢复运动单元动作电位是常见的。CIP 的病因未知。也许败血症相关循环毒素及代谢异常和多器官功能障碍损害轴突运输或线粒体功能, 导致轴突变性。

### 麻风病(汉森病)

麻风病, 由抗酸细菌麻风杆菌引起, 是东南亚、非洲及南美的周围神经病最常见的病因。临床表现

从结核样麻风病到麻风结节麻风病范围内改变,这之间还存在中间型麻风。神经病最常见于中间型麻风患者。耳朵和远端肢体的表皮最易累及。单神经病、多发性单神经病或是慢性进展性对称的感觉运动型多神经病可以发生。下肢感觉 NCS 常缺失,手臂 NCS 振幅减小。运动 NCS 可能显示受累神经振幅减少,但有时可显示脱髓鞘表现。麻风可通过皮损活检诊断。神经活检可以诊断,尤其是对于一些没有明显皮损的。结核样麻风病特征为肉芽肿,不见细菌。而在麻风结节麻风病,大量的细菌、T<sub>2</sub> 淋巴细胞、泡沫样巨噬细胞浸润及小肉芽肿渗透常见。最好使用菲特染剂使细菌染色,通常可见神经内膜上、巨噬细胞内或是施万细胞内成簇的红染杆菌。

患者通常用多种药物治疗:氨苯、利福平及氯法齐明。其他药物包括沙利度胺、培氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星、米诺环素及克拉霉素。患者通常要治疗 2 年。治疗有时并发所谓的逆转反应,尤其是中间型麻风。逆转反应可在治疗的任何时候发生和发展,因为细胞免疫能力提高,会转变为结核样麻风终点。细胞反应起上调作用,以及肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素及白介素-2 释放增加及新的肉芽肿形成。这可导致皮疹的恶化和神经病及新损伤的出现。高剂量的糖皮质激素可使逆转反应迟钝,可以预防性应用于高危患者治疗开始阶段。

麻风结节性红斑(ENL)也可用糖皮质激素或沙利度胺治疗。

## 莱姆病

莱姆病由疏螺旋体感染所致,疏螺旋体通常由鹿蜱极小硬蜱传播。神经并发症可能在二三十岁时候的感染后起病。面部神经病最常见,在约 50% 病例中表现为双侧神经病,原发的贝尔麻痹少见。神经受累常是不对称的。一些患者表现为多发性神经根病或是多发单神经病。EDx 提示原发轴突病变。神经活检示轴突变性及血管周围炎症。治疗使用抗生素。

## 白喉神经病

白喉由细菌白喉棒状杆菌引起。感染患者表现流感样症状,包括不典型肌痛、头痛、劳累、低热及 7~20 日对刺激的应激性。20%~70% 的患者发展为外周神经病,由细菌释放毒素引起。感染后的 3~4 周,患者可因调节受损诉咽喉感觉下降,并开始出

现吞咽困难、构音障碍、声音嘶哑及视物模糊。全身型多神经病可在感染 2~3 个月后出现,表现为麻木、感觉异常及手臂和腿无力,有时候有通气障碍。脑脊液蛋白可升高,伴或不伴淋巴细胞增多。EDx 提示弥漫性轴突感觉运动多神经病。症状出现后 48 小时之内应该给予抗毒素及抗生素。尽管早期治疗减少一些并发症的发病率及严重度(如心血管病),但不能改变相关周围神经病的自然病程。神经病通常在数月后恢复。

## 人类免疫缺陷病毒(HIV)

HIV 感染可导致很多神经系统并发症,包括周围神经病。约 20% 的 HIV 感染患者因为病毒自身直接导致神经病,或是相关病毒感染(如巨细胞病毒)所致,或继发于抗病毒药物的中毒性神经病(见后述)。HIV 感染相关周围神经病的主要表现包括:①远端对称多发神经病(DSP);②炎症性脱髓鞘多神经病(包括 GBS 和 CIDP);③多发性单神经病(如血管炎、CMV 相关);④多发性神经根病(通常是 CMV 相关);⑤自主神经病;⑥感觉神经节炎。

### HIV 相关远端对称多神经病(DSP)

DSP 是 HIV 感染相关周围神经病最常见的形式,通常可见于 AIDS 患者。表现为远端肢体的麻木及疼痛感觉异常。DSP 的病原学依据未知,但不是因为周围神经的真正感染。神经病可能是免疫介导的,由周围炎症细胞释放的细胞因子引起的。维生素 B<sub>12</sub> 缺乏可以是病因但不是主要病因。一些抗反转录病毒药物(如双脱氧胞苷、双脱氧肌苷、司他夫定)药物也是毒害神经的,可能导致疼痛感觉神经病。

### HIV 相关炎症脱髓鞘多发性神经根神经病

AIDP 和 CIDP 可以作为 HIV 感染的并发症发生。AIDP 常在血清转化的时候发生,而 CIDP 可发生在感染病程中的任何时候。临床和 EDx 表现不可区分原发性 AIDP 或 CIDP(下章叙述)。除了蛋白水平升高,脑脊液淋巴细胞增多也很明显,这发现有助于区分 HIV 相关多发性神经根神经病和 AIDP/CIDP。

### HIV 相关进展性多个发型神经根病

急性、进展性腰骶部多发性神经根病神经病常继发于巨细胞病毒(CMV)感染,可在 AIDS 患者发生。患者表现为严重的根痛、麻木及腿部不对称的无力。脑脊液异常,示蛋白升高及葡萄糖浓度降低和显著的中性粒细胞增多。EDx 示活跃的轴突变

性。多发性神经根神经病可以通过抗病毒治疗改善。

#### HIV 相关多发性单神经病

多发性单神经病也可发生在 HIV 感染的患者，通常合并 AIDS。受累神经分布区出现麻木、无力、感觉异常及疼痛。神经活检可示坏死性血管炎或外周血管炎症、糖皮质激素治疗适用于 HIV 感染直接引起的血管炎。

#### HIV 相关感觉神经元病或神经节病

背侧根神经节炎是 HIV 感染少见的并发症，神经元病表现可以出现。患者发展为感觉性共济失调，与原发感觉神经元病或神经节病相似。NCS 示振幅减少或 SNAP 缺失。

#### 水痘-带状疱疹病毒

水痘-带状疱疹 (HZV) 感染引起的周围神经病是由于来自原发感染的潜伏病毒再激活引起。成人 2/3 的感染表现为表皮带状疱疹所发部位出现水疱 1~2 周后相同区域严重的疼痛及感觉异常。神经支配的肌肉无力与皮损的皮区分布一致发生在 5%~30% 的患者。约 25% 的患者有持续的疼痛 (疱疹后神经痛或 PHN)。大的临床试验显示带状疱疹疫苗减少 51% 的疫苗接受者 HZ 的发病率并减少 67% PHN 的发病率。疱疹后神经痛的治疗根据症状而治 (表 45-6)。

#### 巨细胞病毒

CMV 可引起 HIV 感染患者及其他免疫缺陷疾病患者急性的腰骶多发性神经根病及多发性单神经病。

#### Epstein-Barr 病毒

ePstein-bArr (EBV) 感染与 GBS、脑神经病、多发性单神经病、臂神经丛病、腰骶部神经根神经丛病及感觉神经元病相关。

#### 肝炎病毒

肝炎病毒 B 和 C 可以引起与血管炎、AIDP 或是 CIDP 相关的多发性单神经病。

### 恶性肿瘤相关的神经病

恶性肿瘤患者可发生神经病因为：①肿瘤通过侵袭或压迫神经的直接影响；②远距离的或副肿瘤

性影响；③治疗的毒性作用；④免疫抑制药物引起的免疫缺陷。

#### 副肿瘤性感觉神经元病或神经节病

副肿瘤性脑脊髓炎或感觉神经元病 (PEM/SN) 常伴小细胞肺癌 (参见第 44 章)。患者常表现为不对称的远端肢体的麻木和感觉异常。起病可以是急性或隐袭进展性的。本体感觉的显著丧失导致感觉性共济失调。无力可以出现，继发于相关脊髓炎、运动、神经元病或是伴发 Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS)。很多患者也可出现意识模糊、记忆力丧失、抑郁、幻觉或癫痫，或小脑共济失调。多克隆抗神经元抗体 (IgG) 直接攻击 35KD 到 40KD 蛋白或蛋白复合体，所谓的 Hu 抗原被发现存在大多数副肿瘤 PEM/SN 患者的血清或脑脊液中。脑脊液可能异常或可能显示轻度淋巴细胞增多和蛋白增多。PEM/SN 可能是肿瘤细胞和神经元细胞表达的蛋白抗原相似的结果，导致免疫反应直接攻击所有细胞类型。潜在肿瘤的治疗大体上不影响 PEM/SN 的病程。但是，偶尔有患者在治疗肿瘤后可以改善。不幸的是，血浆去除术、静脉注射免疫球蛋白及免疫抑制药没有显示很好的疗效。

#### 继发于肿瘤浸润的神经病

恶性细胞，尤其是在白血病及淋巴瘤，可以浸润脑神经和周围神经，导致单神经病、多发性单神经病、多发性神经根病，甚至全面型对称远端或近端多神经病。肿瘤浸润相关神经病通常是疼痛的；它可以是肿瘤的现有表现或是复发的前驱症状。治疗潜在的淋巴瘤或白血病或用糖皮质激素治疗后可改善神经病。

#### 神经病作为骨髓移植的并发症

经历骨髓移植 (BMT) 的患者可发生神经病，因为化学疗法、辐射、感染的毒性作用或是自身免疫反应直接攻击周围神经。BMT 的周围神经病通常与移植抗宿主病 (GVHD) 有关。慢性 GVHD 和一些自身免疫疾病有许多共同的特征，免疫反应直接攻击周围神经是可能的。慢性 GVHD 患者也可出现脑神经病、感觉运动多发性神经病、多发性单神经病及类似于 AIDP 或 CIDP 的严重的全面型周围神经病。提高免疫抑制药的强度或免疫调节治疗及解决 GVHD 可能改善神经病。



## 淋巴瘤

淋巴瘤可能通过浸润或直接压迫神经或是副肿瘤过程引起神经病。神经病可以是纯感觉或是纯运动的,但最常见的是感觉运动性。累及的形式可能是对称的、不对称的或是多病灶的,病程可能是急性的、慢性进展的或是复发的及推迟的。EDx 可以兼并轴突或脱髓鞘过程。脑脊液可提示淋巴细胞增多及蛋白升高。神经活检可示渗透性或副肿瘤性病因引起的神经内膜炎症细胞。细胞单克隆种群支持淋巴瘤侵袭。神经病可以对潜在淋巴瘤或免疫调节治疗有反应。

## 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤(MM)常发生在六七十岁的时候,表现为疲劳、骨痛、贫血及高钙血症。有 40% 的患者可出现神经病的临床和 EDx 的表现。最常见的类型是远端、轴突或是感觉运动多发神经病。比较少见的是,慢性脱髓鞘多发性神经根神经病可发生(参见第 46 章)。MM 可合并淀粉样多神经病,疼痛性感觉异常、针刺和温度失辨认及自主功能障碍(提示小纤维神经病)及腕管综合征的患者应该考虑 MM。扩张浆细胞瘤也可压迫神经和脊髓根。单克隆蛋白,通常由  $\gamma$  或  $\mu$  重链或  $\kappa$  轻链组成,可在血清

或尿液中确认。EDx 通常提示振幅下降及正常或轻度异常的远端延迟及传导速率。合并手腕的正中神经病常见。腹部脂肪垫、直肠或腓肠神经活检可用来寻找淀粉样沉积。不幸的是,潜在 MM 的治疗通常不影响神经病的病程。

## 未明确的单克隆丙种球蛋白病相关神经病(参见第 33 章)

### 继发于化疗的中毒性神经病

许多常用化疗药物可以导致中毒性神经病(表 45-7)。这些药物导致中毒性神经病的机制随着神经病的特异类型而改变。原先存在神经病的患者(如 Charcot-Marie-Tooth 病、糖尿病神经病)及服用其他可能致神经毒性的药物(如呋喃妥因、异烟肼、双硫仑、吡多辛)发展成为中毒性神经病或更严重的神经元病的风险更高。化疗药物通常导致感觉比运动更严重的时间依赖轴突神经病或神经元病/神经节病。

## 其他中毒性神经病

神经病可以是一些药物及其他环境刺激因素的毒性反应的并发症(表 45-8)。更常见的神经病相关药物叙述于此。

表 45-7 继发于化疗的中毒性神经病

药物	神经中毒性机制	临床表现	神经组织病理学	EMG/NCS
长春碱(长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨)	干扰轴突微质管组装;损害轴突运输	对称的、S-M,大或小纤维 PN;自主症状普遍;罕见脑神经病	有髓及无髓纤维轴突变性;再生神经丛,最小的节段性脱髓鞘	轴突感觉运动 PN;EMG 显示远端去神经支配;异常 QST,尤其是振动知觉
顺铂	首先损害背侧根神经节; ? 绑定和交联 DNA ? 抑制蛋白合成 ? 损伤轴突运输	主要大纤维感觉神经病;感觉性共济失调	大的有髓或无髓纤维损伤>小的;轴突变性及再生纤维小神经丛;其次是节段性退化	SNAPs 低幅或不稳定,CMAPs 和 EMG 正常;QST 异常,尤其是振动知觉
紫衫烷(紫杉醇、多烯紫杉醇)	促进轴突微管组装;干扰轴突运输	对称的,主要为感觉 PN,大纤维比小纤维更受影响	大的有髓或无髓纤维损伤>小的;轴突变性及再生纤维小神经丛;其次是节段性退化	轴突感觉运动 PN;EMG 显示远端去神经支配;异常 QST,尤其是振动知觉

续表

药物	神经中毒性机制	临床表现	神经组织病理学	EMG/NCS
苏拉明轴突 PN	未知; ? 神经营养生长因子 绑定抑制; ? 神经元溶酶体存储	对称的、长度依赖、主 要为感觉、PN	无可描述	与轴突 S-M PN 不一致
脱髓鞘 PN	未知; ? 免疫调节影响	亚急性、S-M PN 伴 随性弥漫性远端及 近端无力;反射消 失;脑脊液压力升 高	大的和小的有髓纤维 损伤伴随主要髓鞘 脱失其次轴突变性; 有时神经内膜和外 膜炎性细胞浸润	表现提示获得性脱髓鞘感觉 运动 PN(如慢 CVs、远端 延迟及 F 波延迟、传导阻 滞、暂时性弥散)
阿胞糖苷	未知; ? 选择性施万细胞毒 性; ? 免疫调节结果	GBS 样症状;纯感觉 神经病;臂丛神经	有髓神经纤维损伤; 轴突变性;节段性 脱髓鞘;无炎症反 应	轴突、脱髓鞘或混合 S-M PN;EMG 去神经支配
依托泊苷(VP-16)	未知; ? 选择性背侧根神经 节毒性	长度依赖、主要为感 觉 PN;自主神经 病	无可描述	与轴突 S-M PN 不一致
硼替佐米(万珂)	未知	长度依赖、主要为感 觉小纤维 PN	无报道	与轴突感觉神经病伴随早期 小纤维受累不一致(异常 自主表现)

表 45-8 中毒性神经病

药物	神经毒性机制	临床表现	神经组织病理学	EMG/NCS
米索硝唑	未知	疼痛感觉异常和大小纤维的 感觉丧失及有时长度依赖 型出现远端无力	大的有髓纤维轴突变 性;轴突肿胀;节段 性脱髓鞘	SNAPs 低幅或无法获得或 仅有轻微降低的 CAMPs 振幅
甲硝唑	未知	疼痛感觉异常和大小纤维的 感觉丧失及有时长度依赖 型出现远端无力	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常
氯喹以及羟 氯喹	其两亲性的特性可 能导致药物脂复 合不被吸收及在 自体吞噬囊泡内 累积	大小纤维的感觉丧失及长度 依赖型出现远端无力;叠 加的肌肉病变可能导致近 端无力	轴突变性,神经和肌 肉纤维有自体吞噬 液泡	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少; EMG 示远端去神经支配; 过敏性及疾病出现 MUA- Ps 最近发生在叠加中毒 性肌病的患者上
胺碘酮	其两亲性的特性可 能导致药物脂复 合不被吸收及在 自体吞噬囊泡内 累积	感觉异常及疼痛伴随大小纤 维的感觉丧失及长度依 赖型出现远端无力;叠加的 肌肉病变可能导致近端无 力	轴突变性及节段性脱 髓鞘,神经和肌肉 纤维有骨髓内容物	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少;也可 以有 CVs 的显著减少; EMG 示远端去神经支配; 过敏性及疾病出现 MUA- Ps 最近发生在叠加中毒 性肌病的患者上

续表

药物	神经毒性机制	临床表现	神经组织病理学	EMG/NCS
秋水仙碱	抑制微管中微管蛋白聚合, 损害轴浆流动	麻木和感觉异常伴随长度依赖型大纤维形式的丧失; 叠加的肌肉病变可能导致近端加上远端无力	神经活检显示远端退化; 肌肉活检显示纤维及液泡	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少; 过敏性及疾病出现 MUAPs 最近发生在叠加中毒性肌病的患者上
盾叶鬼臼树脂	结合至微管并损害轴浆流动	感觉当时、刺痛感、肌肉无力及长度依赖型肌肉伸展反射消失; 自主神经病	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
沙利度胺	未知	麻木、针刺感及烧灼感及长度依赖型的无力	轴突变性; 尸检揭示背侧根神经节的退化	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
双硫仑	神经纤维丝积聚和轴浆流动受损	在长度依赖型表现为麻木、刺痛及烧灼痛	轴突变性伴随轴突端神经纤维丝的积聚	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
氨苯砜	未知	远端无力可进展为近端肌肉无力; 感觉丧失	轴突变性及节段性脱髓鞘	CAMPs 低幅或无法获得, SNAPs 正常或减少
来氟米特	未知	在长度依赖型表现为感觉异常和麻木	未知	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
呋喃妥因	未知	麻木、痛性感觉异常及严重的类似于 GBS 的无力	轴突变性; 尸检提示背侧根神经节和前角细胞退化	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
吡哆醇(维生素 B <sub>6</sub> )	未知	感觉迟钝及感觉性共济失调; 检查发现大纤维感觉形式受损	感觉轴突及背侧根基底节胞体的明显丧失	SNAPs 振幅减少或缺失
异烟肼	抑制吡哆醛磷酸盐, 导致吡哆醇缺陷	感觉迟钝及感觉性共济失调; 检查发现大纤维感觉形式受损	感觉轴突及背侧根基底节胞体的明显丧失, 脊柱退化	SNAPs 振幅减少或缺失以及更小的 CAMPs
乙胺丁醇	未知	麻木及检查发现大纤维形式丧失	轴突变性	SNAPs 振幅减少或缺失
抗核苷	未知	感觉迟钝及感觉性共济失调; 检查发现大纤维感觉形式受损	轴突变性	SNAPs 振幅减少或缺失
苯妥英	未知	麻木及检查发现大纤维形式丧失	轴突变性及节段性脱髓鞘	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
锂	未知	麻木及检查发现大纤维形式丧失	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
丙烯酰胺	未知; 可能由受损轴浆流动导致	麻木及检查发现大纤维形式丧失; 感觉性共济失调; 轻微远端无力	外周神经感觉轴突变性及 CNS 中后柱、脊髓小脑束、乳头小体、视束及皮质脊髓束退化	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
二硫化碳	未知	长度依赖麻木和刺痛, 伴随轻微远端无力	轴突肿胀伴随神经纤维细丝的积累	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少

续表

药物	神经毒性机制	临床表现	神经组织病理学	EMG/NCS
环氧乙烷	未知;可能作为烷基化药物起作用,捆绑 DNA	长度依赖麻木和刺痛,伴随轻微远端无力	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
有机磷酸酯类	捆绑及抑制神经病靶标酯酶	早期表现为神经肌肉阻滞伴随全身无力;之后轴突感觉运动 PN 接着发生	轴突变性伴随薄束及皮质脊髓束的退化	早期;CAMPs 重复激发及在重复神经刺激下衰减;晚期;轴突感觉运动 PN
六碳化合物	未知;可能导致神经纤维细丝之间的共价交联	急性、严重的感觉运动 PN, 可与 GBS 相似	轴突变性及巨轴突及神经纤维细丝肿胀	混合轴突特征和(或)脱髓鞘感觉运动轴突 PN-振幅减少、远端延长、传导阻滞、CVs 减慢
铅	未知;可能干扰线粒体	脑病变;运动神经病(经常类似于辐射性神经病,伴随手腕和手指落下);自主神经病;牙龈呈青黑色	运动轴突变性	EMG 示 CAMP 振幅减少伴随去神经支配活跃
水银	未知;可能结合巯基组	腹部疼痛及肾病;脑病;共济失调;感觉异常	轴突变性;背侧根基底节、距状皮质及小脑皮质退化	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
铊	未知	脑病;疼痛感觉症状;振动觉轻微丧失;也可发展成远端或全身无力;自主神经病;秃头症	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少
砷	未知;可能结合巯基组	腹部不适,烧灼感及感觉异常;全身无力;自主功能不全;可类似于 GBS	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得, CAMPs 正常或减少;可能有脱髓鞘表现;远端延迟及 CVs 减慢
金	未知	远端感觉异常及所有感觉形势减退	轴突变性	SNAPs 低幅或无法获得

CAMP. 复合动作电位;CVs. 传导速度;EMG. 脑电图;GBS. 吉兰-巴雷综合征;MUAPs. 肌肉动作电位;NCS. 神经传导试验;PN. 多神经病;SNAPs. 感觉神经动作电位

## 氯喹和羟氯喹

氯喹和羟氯喹可导致毒性肌病,表现为进展性、无痛性、近端无力和肌萎缩,腿部比手臂更严重。另外,神经病可伴发或不伴发肌病,致感觉丧失和远端无力。另外,每天服用该药 500mg 长达 1 年及以上的患者通常出现神经肌病,但服用剂量低至 200mg 的患者也有报道过。因为合并肌病,血清 CK 水平通常升高。NCS 是运动和神经传导速率的轻度减慢,以及振幅的轻中度减少,但一些仅是肌病的患者 NCS 可能是正常的。EMG 示肌病肌肉动作电位(MUAPs),以正尖波形式的增强插

入活动,纤颤性电位及尤其在近端肌肉有时会有肌紧张电位。更远端的肌肉可以发现神经源性 MUAPs 及减少的募集反应。神经活检示施万细胞内的自体吞噬空泡。肌肉活检也可见明显的空泡。神经病的致病依据未知,但可能与药物的两性亲和力有关。这些药物包含疏水和亲水区,使得它们与细胞膜和细胞器上的阴离子磷脂相互作用。药物脂质复合物可能通过溶酶体酶抵抗消化,导致充满骨髓样碎片的自体吞噬空泡的形成,这最终导致神经及肌纤维的变性。神经病和肌病的症状和体征在停药后通常可逆。

## 胺碘酮

胺碘酮引起的神经肌病类似于氯喹和羟氯喹。患者服用该药 2~3 年后出现典型的神经肌病。神经活检示节段性脱髓鞘及轴突损失的联合。电子显微镜示施万细胞、周细胞及内皮细胞存在薄片状或密集的包涵体。停药后肌肉及神经活检中的包涵体持续存在长达 2 年。

## 秋水仙碱

秋水仙碱也可导致神经病。患者表现为近端无力及远端肢体的麻木和针刺感。肌肉活检示空泡肌病,而感觉神经是轴突变性。秋水仙碱抑制微管蛋白聚合成微管。微管的破坏可能导致神经和肌肉中重要蛋白、营养素及废物的细胞内转运缺陷。

## 沙利度胺

沙利度胺是一种免疫调节药物,用于治疗多发性骨髓瘤、GVHD、麻风病及其他自身免疫疾病。沙利度胺与严重的致畸效应及可以剂量限定的周围神经病有关。患者出现手脚麻木、痛性发麻及烧灼感,比较少见的是肌肉无力和萎缩。即使停止药物 4~6 周后,多达 50% 的患者继续会有明显的症状。NCS 示振幅降低或感觉神经动作电位(SNAPs)的完全缺失,传导速率保留。运动 NCS 通常正常。神经活检示大直径脱髓鞘纤维损伤及轴突变性。尸检可报道背侧根神经节细胞变性。

## 吡哆醇(维生素 B<sub>6</sub>)毒性

吡哆醇是基本的维生素,是转氨作用和脱羧作用的辅酶。但是,高剂量的吡哆醇(每日 116mg),患者可以发生严重的感觉性神经病伴感觉迟钝和感觉性共济失调。NCS 示 SNAP 振幅缺失或显著减少,CAMP 相对保留。神经活检示所有直径的纤维轴突损伤。有报道动物模型发生背侧根神经节细胞的丢失及继发周围神经和中枢感觉束的变性。

## 异烟肼

异烟肼(INH)最常见的不良反应之一是周围神经病。标准剂量的 INH(每天 3~5mg/kg)相关神经病的发病率为 2%,而服用超过每天 6mg/kg 的患者发病率至少为 17%。老年、营养不良及“慢乙酰化个体”发展为神经病的风险增高。INH 抑制吡哆醇磷酸激酶,导致吡哆醇缺陷和神经病。每天 100mg

的吡多辛的预防用药可预防神经病进展。

## 抗反转录病毒药物

核苷同型物扎西他滨(双脱氧胞苷或 ddC)、去羟肌苷(双脱氧肌苷或 ddI)、司夫他定(d4T)、拉米夫定(3TC)及抗反转录病毒核苷反转录酶抑制剂(NRT<sub>1</sub>)用于治疗 HIV 感染。这些药物的主要剂量限制不良反应之一就是感觉、时间依赖性、对称的疼痛性神经病。扎西他滨(ddC)是最广泛的核苷同型物研究,剂量超过每天 0.18mg/kg 就会引起急性手足的烧灼样及刀刺样疼痛。NCS 是 SNAP 振幅减少,运动试验正常。核苷同型物抑制线粒体 DNA 聚合酶,可能是神经病的病因。因为“惯性效应”,患者甚至可在停药 2~3 周后继续恶化。剂量减少后,大部分患者数月后可见神经病的改善(平均 10 周)。

## 六碳化合物(n-己烷、甲基-n-丁基酮)或 glue sniffer 神经病

n-己烷、甲基-n-丁基酮是不溶于水的工业有机溶剂,在胶水中也可存在。通过吸入,意外地或故意地(以鼻吸入胶)或通过皮肤吸收可导致亚急性感觉和运动多发神经病。NCS 示 SNAP 及 CAMP 的振幅下降,CV 轻度减慢。神经活检示有髓纤维及充满 10nm 神经纤维的大轴突的损伤。六碳化合物导致轴突神经纤维的共价交联,使得神经纤维聚集、轴突运输受损、轴突膨胀及最后轴突变性。

## 铅

铅神经病不常见,但可见于偶然在老建筑摄入铅涂剂的儿童及暴露于含铅产品的工人。铅中毒最常见的表现是脑病;但是,原发运动神经病的症状和体征也可发生。神经病的特征为隐匿进展性起病,无力开始于手臂,尤其是手腕及手指伸肌受累,类似于射线神经病。感觉通常保留;但是自主神经系统可以受影响。实验室检查可示低色素小红性贫血及红细胞嗜碱性点彩,血清铅水平升高,血清粪卟啉升高。24 小时尿液采集示排泄物铅水平升高。NCS 可能示 CAMP 振幅减少,SNAP 正常。致病因素可与异常的卟啉代谢有关。治疗最重要的依据清除暴露源。乙二胺四乙酸二钠钙(EDTA)、英国抗糜烂性毒气(BAL)及青霉胺的螯合治疗效果各异。

## 水银

暴露于有机或无机汞制剂可导致水银中毒。汞

毒性可表现为手足感觉异常,向近端进展,可能累及面部及舌头。运动无力也可产生。CNS症状通常掩盖神经病。EDx示主要的轴突感觉运动多发神经病。神经肌肉病理学的主要区域是背侧根神经节。主要治疗是清除暴露源。

## 铊

铊可以以单价或是三价形式存在,主要用作杀虫剂。毒性神经病通常表现为足部烧灼样感觉异常、腹部疼痛及呕吐。口渴严重、睡眠障碍及精神病行为也可出现。第1周,患者发生头发色素沉着,面部颧骨区痤疮样皮损及反射亢进。到第2周及第3周的时候自主功能不稳定,可出现心率及血压的不稳定。直到第3到第4周以后,反射减弱及脱发也可发生但不是很明显。严重中毒,可出现近端无力及累及脑神经。一些患者因累及呼吸肌需要机械通气。铊的致死剂量因人而异,在8~15mg/kg范围内。相当大剂量之后不超过48小时就可导致死亡。NCS示主要的轴突感觉运动性多神经病。急性中毒,亚铁氰化钾II可以有效阻止铊从肠道吸收。但是,一旦铊被肠道吸收后就没有效果。不幸的是,螯合物因子不是很有效。适当的利尿对于铊从机体清除必不可少,但不能提高组织利用率。

## 砷

砷是另外一种重金属可以导致中毒性感觉运动多神经病。神经病在摄入砷后5~10天出现症状,进展数周,有时类似于GBS。目前症状典型的是急性起腹部不适、恶心、呕吐、疼痛及腹泻,随后数天内出现手足烧灼痛。皮肤检查可有助诊断,因为浅表皮层丢失可导致急性接触几周后或慢性低水平注射砷,皮肤部分区域色素沉着增加或减少。米氏线,是手指甲及脚趾甲上的转换线,直到接触过后1~2个月才会出现。有慢性砷接触史的长指甲的患者可出现多发性米氏线。米氏线不是砷中毒的特异性表现,铊中毒后也可出现。砷可迅速从血液中清除,砷的血清浓度不具有诊断意义。但是,患者接触砷后尿液、头发及指甲砷水平可升高。贫血伴红细胞点彩常见,偶尔全血细胞减少症及再生障碍性贫血可发生。脑脊液蛋白升高不伴有细胞增多,可导致误诊为GBS。NCS常提示轴突感觉运动多神经病;但是脱髓鞘表现可出现。BAL螯合治疗产生的疗效很不一致,因此并不是普遍推荐。

## 营养性神经病

### 钴胺素(维生素B<sub>12</sub>)

恶性贫血是钴胺素缺乏最常见的病因。其他原因包括饮食避免(素食主义者)、胃切除术、胃旁路手术、炎症性肠疾病、胰腺功能不全、细菌过度生长及可能的组胺-2阻滞药及质子泵抑制药。钴胺素缺乏未被认可的原因是食物钴胺素摄入不足。典型的神经病发生在老年患者,因为不能充分吸收食物蛋白中的钴胺素。很大数量的患者不能明确钴胺素缺乏的病因。氮氧化物的使用作为麻醉剂或是作休养用可发生急性钴胺素缺乏性神经病及亚急性联合变性。

在注意到手足感觉异常之前主要出现手的麻木。优先出现大纤维感觉的丢失影响本体感觉和振动觉,同时小纤维功能保留。这些表现,伴随弥漫性反射亢进及阿里斯基反射缺失,就要集中考虑钴胺素缺乏的可能性。眼萎缩和在一些严重病例中从轻度易怒和健忘到严重的痴呆及精神病的行为改变可以出现。亚急性联合变性的全部临床症状很少见。中枢神经系统表现,尤其是锥体束征,可能消失,事实上患者可能只出现周围神经病的表现。

EDx示轴突感觉运动神经病。累及中枢神经系统产生异常的躯体感觉及视觉诱发电位延迟。通过发现血清钴胺素水平下降可证实诊断。在达到40%的患者,贫血和巨红细胞症缺乏。当钴胺素反应受阻时,血清甲基丙二酸及同型半胱氨酸、代谢产物可积累升高。约60%的患者恶性贫血出现内因子抗体,90%的患者出现抗壁细胞抗体。

钴胺素缺乏可用很多钴胺素的食物疗法治疗。一个典型的养生法包括每周肌内注射1000μg维生素B<sub>12</sub>,治疗1个月,此后每月1次。食物钴胺素吸收障碍的患者可吸收游离的钴胺素,因此可以口服钴胺素补充剂治疗。每天1000μg的钴胺素剂量是充足的。钴胺素缺乏的治疗不会完全转变临床症状,至少50%的患者会有永久的神经缺损。

### 硫胺素缺乏

硫胺素(维生素B<sub>1</sub>)缺乏是发达国家周围神经病不常见的病因。现在最常认为是慢性酒精滥用、反复发作的呕吐、完全肠外营养及肥胖症手术治疗的后果。硫胺素缺乏多神经病可出现于正常、健康的年轻人,并不嗜酒但是不合理的限制饮食。硫胺素可溶于水。它存在于大部分动植物组织,但最大的来源是精

制谷物、小麦胚芽、酵母、黄豆面粉及猪肉。脚气病锡兰语指“不能、不能”，本地人的语言曾经部分是荷兰东印度群岛语言(斯里兰卡)。干脚气病指的是神经病症状。湿脚气病用于心血管表现占主要地位(参考水肿)。脚气病直到 19 世纪晚期才相对常见,在以大米为主食的人群中更普遍。其流行性是因为加工大米的新技术清除了稻秆中的胚芽,出现所谓的打磨大米硫胺素及其他基本营养缺乏。

长时间缺乏后出现神经病症状。这开始于足和足趾轻度的感觉丧失及烧灼感觉异常,下肢的疼痛和抽搐。疼痛可能是主要症状。随着疾病进展,患者出现非特异性全面型多神经病的表现,伴手足远端感觉丧失。

硫胺素的血液和尿液分析不能用于诊断。红细胞转酮酶活性及活动中百分比升高(体外)接着附加硫胺素焦磷酸(TTP)可能更精确和可信。EDx 示轴突感觉运动多神经病的非特异的表现。当硫胺素缺乏的诊断做出或疑似,需要提供硫胺素置换至存储适当的营养。硫胺素常以每天 100g 的剂量静脉给予或肌内注射。心脏表现示对硫胺素置换有显著的反应,神经系统改善常更多变且不显著。

## 维生素 E 缺乏

维生素 E 常指生育酚,维生素 E 的四种最主要类型中最活跃的一型。因为维生素 E 存在于动物脂肪、植物油及各种谷物中,其缺乏常不是因为摄入不足。维生素 E 缺乏常继发于脂质吸收障碍或维生素 E 转运不常见的疾病之后。一个遗传疾病是无  $\beta$  脂蛋白血症,稀有的常染色体显性疾病,表现为脂肪泻、色素性视网膜病变、棘红细胞症及进展性共济失调。囊性纤维化的患者也可出现继脂肪泻的维生素 E 缺乏。特发性维生素 E 缺乏的基因型通常与纸质吸收障碍无关。肠内疾病的外科手术导致的胆汁淤积和肝胆管疾病及短肠综合征常引起维生素 E 缺乏发生。

临床表现要在缺乏发生的许多年后才出现。症状的出现趋向于隐匿的,进展缓慢。主要的临床表现是脊髓小脑共济失调及多神经病,因此类似于弗里德赖希共济失调或其他脊髓小脑共济失调。患者表现进展性共济失调及后柱功能障碍的体征,如位置觉和振动觉受损。因为多神经病出现反射减弱,脊髓受累趾反射可能增强。其他神经病表现可能包括眼肌麻痹、色素沉着性视网膜病、夜盲、构音障碍、假手足徐动症、张力障碍及震颤。维生素 E 缺乏可能表现为独立的多神经病,但是很少见。独立的多

神经病患者血清维生素 E 水平的测定结果极低,这个测定不应该是常规检查的一部分。

测量血清  $\alpha$ -生育酚的水平可做出诊断。EDx 示轴突神经病变。治疗予以口服维生素 E,但不需要高剂量。对于单独维生素 E 缺乏的患者,治疗包括 1500~6000U 的个人剂量。

## 维生素 B<sub>6</sub> 缺乏

维生素 B<sub>6</sub> 或是吡多辛,可产生缺乏或中毒的神经系统表现。维生素 B<sub>6</sub> 毒性见前面叙述。维生素 B<sub>6</sub> 缺乏最常见于用异烟肼或肼屈嗪治疗的患者。维生素 B<sub>6</sub> 多神经病是非特异的,表现为全面型轴突感觉运动神经病。建议接受异烟肼或肼屈嗪治疗的患者补充维生素 B<sub>6</sub> 每天 50~100mg。同样的剂量也适用于营养不足的患者。

## 糙皮病(烟酸缺乏)

糙皮病产生于烟酸缺乏。尽管糙皮病也可见于酗酒者,但基本在大多数食用含烟酸浓缩面包的西方国家发病。然而,糙皮病渐渐成为发展中国家的问题,尤其是亚洲和非洲,这些区域主要糖类来源是玉米。神经表现因人而异;脑和脊髓及周围神经也可受累及。当周围神经受累时,神经病通常为轻度类似于脚气病。治疗每日给予烟酸 40~250mg。

## 铜缺乏

最近才被认识的一个综合征是继发于铜缺乏的脊髓神经病。大多数患者表现下肢感觉异常、无力、痉挛状态及姿势困难。大的纤维感觉功能受损、反射灵敏、趾反射增强。在一些病例中,轻触感及针刺感受累,神经传导试验示感觉运动轴突多神经病和脊髓病。

血液学异常是铜缺乏的已知并发症。可以包括小红细胞贫血、中性粒细胞减少症及有时有全血细胞减少症。因为胃和近端空肠吸收铜,许多铜缺乏在胃手术后出现。锌过量是铜缺乏的确认病因。锌上调金属硫因的肠囊肿产出,导致铜吸收降低。食物中锌补充过量或假牙填充物含锌可产生临床表现。其他潜在病因包括营养不良、早产完全经肠外营养及服用铜螯合物制剂。

口服或静滴铜治疗之后,一些患者示神经系统症状改善,但可能要花数月或不会发生改善。治疗包括每天口服铜硫酸盐或是葡萄糖酸盐 2mg 2~3 次。如果口服铜治疗无效,铜可以硫酸盐或氯化物

的形式给予 2mg 每天静脉滴注,用 3~5 天之后改为每周静脉滴注,治疗 1~2 个月直至铜水平正常。对比于神经表现,铜替代治疗后大多数血液学指标完全恢复正常。

## 胃手术相关神经病

溃疡、肿瘤或减重的胃手术之后可发生多神经病。通常发生于快速、明显的体重减轻和反复发作、长期的呕吐病程中。临床表现为急性或亚急性感觉丧失和无力。减重手术之后的神经病通常发生于手术后的开始数月之内。减重外科手术包括胃空肠吻合术、胃缝合器缝合术、垂直绑扎胃成形术及鲁氏吻合术胃切除术。最初的表现通常是足麻木和感觉异常。在很多病例中没有特异性营养缺乏。

治疗包括肠道外维生素补充,尤其是包括硫胺素。补充硫胺素、肠道外营养支持、外科旁路治疗后可观察到症状改善,神经病的诊断和治疗之前缺陷的持续时间和严重程度是最后结果重要的评估。

## 原因不明的(特发性)感觉和感觉运动多神经病

CSPN 建立在详细的内科病史、家族史和社会史、神经体格检查及直接实验室检查之上,并排除其他疾病。尽管有广泛评估,50% 的患者多神经病的病因是特发性的。CSPN 应考虑是周围神经的一个不同诊断亚型。CSPN 起病主要在六七十岁的时候。患者多诉足部开始的远端麻木、麻刺感及烧灼感,可能最后累及手指和手。患者表现远端感觉丧失,足和足趾及偶尔手指的针刺感、触觉、颤动。明显本体感觉缺失不常见,尽管患者可能主诉步态不稳定。但是,少数患者可表现异常的踵趾步态。无论是主观还是客观的无力都不是主要的表现。大多数患者神经检查及 EDx 示大纤维和小纤维的损伤。约 10% 的患者只有小纤维受累。踝伸肌反射通常缺失,但在主要小纤维损伤的病例中可能保留。EDx 示在单独的感觉神经动作电位(常伴振幅减少)、轴突感觉神经神经病之间和完全正常的结果(若小纤维受累)之间变化。治疗主要包括对出现的神经性疼痛的控制(表 45-6)。如果患者仅有麻木和麻刺感没有疼痛,那么这些药物不能使用。

尽管没有治疗可以用于逆转特发性远端周围神经病,但预后是好的。进展通常不会发生,要发生也是轻度的,感觉症状和体征向近端进展至膝部和肘

部。随着时间进展疾病不导致明显的运动残疾。应向患者解释该病病程相对良性。

## 单神经病/神经丛病/神经根病

### 正中神经病

CTS 是手腕处腕管正中神经受压引起。正中神经通过腕管在横向的腕韧带下面进入手。CTS 的症状包括拇指、示指、中指及半个环指的麻木和感觉异常。有时,感觉异常可包括全手并延伸至前臂或是上臂或单独一或 2 个手指。疼痛是另一个常见的症状,可局限于手及前臂,有时是近端手臂。CTS 常见,常被误诊为胸廓出口综合征。CTS 体征是正中神经分布区感觉降低。当叩诊锤敲打手腕时出现麻刺感(Tinel 征)或手腕屈曲 30~60 秒(Phalen 征);拇指相对和外展无力。EDx 极其敏感,示手腕感觉和较小程度运动正中电位减慢。治疗措施包括避免重力活动;潜在的系统相关疾病若存在需治疗;腕管内注射糖皮质激素或麻醉药;内科治疗效果很差、手掌肌肉萎缩或无力及 EMG 示明显的去神经支配电位时应考虑外科减压。

其他极端正中神经病很罕见,包括旋前圆肌综合征及前骨间神经病。常作为上臂神经丛炎的部分形式发生。

### 肘部尺神经病——“肘管综合征”

尺神经通过内上髁及鹰嘴间的髁突槽。症状包括手中间和第 4 根手指的一半及第 5 根手指全部的感觉异常、麻刺感、麻木,手肘或前臂的疼痛,以及无力。体征包括尺神经分布区感觉降低、手肘 Tinel 征及无力和尺神经支配区手部肌肉萎缩。Froment 征示拇指内收肌无力及包括当尝试用拇指对第 2 个手指侧边时在指间关节出现拇指反射。EDx 示尺侧运动神经传导速率在穿过手肘时减慢,尺侧感觉延迟延长。治疗包括避免恶化因素、使用肘垫及手术来使肘管神经减压。尺神经病很少发生在腕部尺管和手部,通常在创伤后发生。

### 桡神经病

桡神经在螺旋沟绕于肱骨近端,沿着侧臂下降,进入前臂,分为骨间后神经及表皮神经。症状和体征包括腕下垂、手指伸肌无力、拇指外展无力及拇指和示指间背侧感觉丧失。肱三头肌和桡肌肌力通



常正常,肱三头肌反射完整。大多数桡神经病是短暂受压损伤,可在 6~8 周自发复原。如果受压时间延长和轴突严重损伤,需要几个月的时间来复原。治疗包括手腕和手指夹板固定,避免再受压,以及物理治疗以避免屈曲挛缩。若 2~3 周没有改善,推荐做 EDx 来证实临床诊断及判定严重程度。

### 股外侧皮神经病(感觉异常性骨痛)

股外侧皮神经病起源于上腰神经丛(脊髓水平 2/3),穿过腹股沟韧带靠近附着髂骨的位置,支配前外侧大腿的感觉。神经病累及这个神经也被称为感觉异常性骨痛。症状和体征包括感觉异常、麻木及有时外侧大腿疼痛。站立或行走时症状加重,坐位时减轻。肌力正常,膝反射完整。诊断是临床性的,进一步检查通常不进行。EDx 仅用来排除腰神经丛病、神经根病或是股神经病。如果症状和体征明显,不需要做肌电图。症状通常在几周或几月后自行缓解,但可能遗留永久麻木。治疗包括减重,避免紧腰带。镇痛药以利多卡因贴片、非甾体类药剂及有时药物形式来治疗神经痛(表 45-6),少见的是,用麻醉药局部注射神经是有效的。手术无效。

### 股神经病

股神经病可作为腹膜后血肿、截石位、全髋关节置换术或脱臼、髂动脉闭塞、股动脉手术、穿透腹股沟创伤、骨盆手术包括子宫切除和肾移植,以及糖尿病(腰骶糖尿病神经病的部分形式)的并发症发生;一些病例是特发性的。股神经病的患者伸展膝盖和屈曲臀部有困难。只有 50% 的病例报道有感觉症状发生于大腿前侧和(或)腿中间。显著的疼痛是例外,而不是经常出现的,可能延迟出现,但通常是自限性,股四头肌(髌骨)反射常消失。

### 坐骨神经病

坐骨神经病常使人工髋关节置换术、骨盆手术的患者恶化,这些患者被置于长时间的截石位、创伤、血肿、肿瘤渗透及血管炎的环境中。另外,许多坐骨神经病患者是特发的。无力可累及踝和脚趾的各项运动,以及腿在膝部的伸展运动;大腿在髋部的外展和伸展保留。感觉丧失发生在全足和远端侧腿。足踝反射及有时内部肌腱反射消失,患侧更常见。坐骨神经腓侧细支受累与胫骨对应不成比例。因此,患者可能只有踝关节背屈及外翻无力而膝反射、踝转位,以及跖反射保留;这些表现可误诊为常

见的腓神经病。

### 腓神经病

坐骨神经在股骨远侧分为胫神经和腓神经。常见的腓神经经过腓骨小头的后面和侧面,腓骨管下面。它然后分成腓浅神经,支配脚踝外转肌及腿前外侧远端及脚背部感觉;腓深神经,支配踝背屈肌和足趾伸肌和第 1 和第 3 足趾背侧小部分区域的感觉。

症状和体征包括足下垂(踝关节背屈、足趾伸展及踝外翻无力)及多变的的感觉丧失,可能累及腓浅神经和腓深神经。通常无痛。可能在早晨睡醒时起病。腓神经病需要与 L<sub>5</sub> 神经根病鉴别。L<sub>5</sub> 神经根病、踝内转肌及外翻肌无力,针式肌电图提示去神经支配。EDx 帮助定位病灶。腓神经运动传导速率在穿过腓骨小头时示减慢及振幅下降。治疗包括迅速减重及避免腿交叉。足下垂可用踝固定器治疗。侧膝可以带上膝垫来防止进一步受压。大多数病例数周或数月后自行缓解。

### 神经根病

神经根病常由关节退变疾病和椎间盘突出压迫神经根所致,但也有不常见的病因(表 45-9)。脊柱退行性疾病影响许多结构,使神经孔或脊柱沟的直径变小和(或)危害完整的神经根(详见第 9 章)。

表 45-9 神经根病的病因

- 椎间盘髓核突出
- 退化关节疾病
- 类风湿关节炎
- 创伤
- 椎体压缩性骨折
- 波特病
- 硬膜外团块压迫(如脑膜瘤、转移性肿瘤、脓肿)
- 原发神经肿瘤(如纤维神经瘤、神经鞘瘤、施万细胞瘤)
- 癌性脑膜炎
- 肿瘤的神经束膜扩散(如前列腺癌)
- 急性炎症性脱髓鞘多发性神经根病
- 慢性炎症性脱髓鞘多发性神经根病
- 肉状瘤病
- 淀粉样瘤
- 糖尿病神经根病
- 感染(莱姆病、带状疱疹、巨细胞病毒、梅毒、血吸虫病、类圆线虫病)

## 神经丛病

### 臂丛

臂丛由三根主干(上、中、下)构成,每根主干分

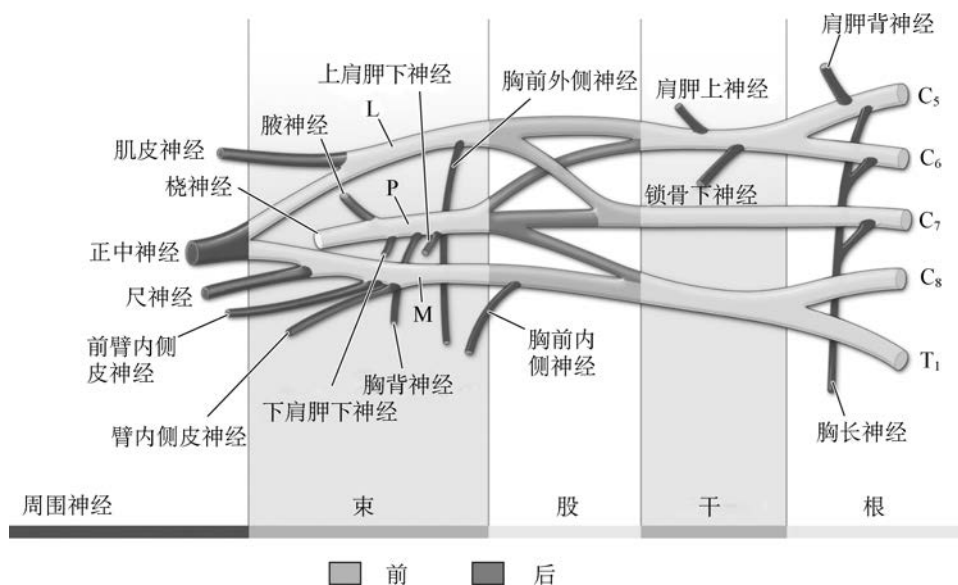


图 45-2 臂丛解剖

L. 侧面;M. 中间;P. 后面

为两分支(前支和后支)(图 45-2),随后分成三束(内侧束、外侧束和后束),再分成多个终末神经支配手臂。C<sub>5</sub> 和 C<sub>6</sub> 的前主支融合形成上干;C<sub>7</sub> 的前主支形成中干,而 C<sub>8</sub> 和 T<sub>1</sub> 的前主支融合形成下干。有很多疾病与臂丛病有关。

### 免疫介导臂丛病

免疫介导的臂丛病(IBPN)曾用过各种术语,包括急性臂神经丛炎及 Parsonage-Turner 综合征。IBPN 常表现为急起肩膀区域严重疼痛。强烈的疼痛通常持续数天至几周,但可持续钝痛。患者在病程早期不会提及手臂无力因为疼痛限制运动。但是,随着疼痛消散,无力及感觉丧失可加重。偶尔可复发。

临床表现基于累及的分布(如特异的主干、分支、束或终末神经)。IBPN 最常见的类型累及躯干上部或单发或多发神经病主要累及肩胛上神经、胸长神经或腋窝神经。另外,膈神经和前骨间神经可同时受累。这些神经都可单独受累。EDx 对确认和定位受累位置有用。严重疼痛的经验主义治疗通常在急性期使用糖皮质激素。

### 肿瘤相关臂丛病

肿瘤累及臂神经丛可能主要是神经肿瘤,局部肿瘤可扩散至神经丛(如 Pancoast 肺肿瘤或淋巴瘤)及转移性肿瘤。原发臂神经丛肿瘤比继发性肿瘤(包括神经鞘瘤、喉神经鞘瘤及神经纤维瘤)少

见。继发肿瘤累及颈神经丛病更常见,多是恶性。可能起源于局部肿瘤,扩散至神经丛。如肺上叶 Pancoast 肿瘤可以侵袭或压迫下干,而源于颈部或腋窝淋巴结的原发性淋巴瘤也可渗透至神经丛。Pancoast 肿瘤典型表现为隐匿起病的上臂疼痛、前臂和手部的内侧面感觉紊乱,以及手内肌无力和萎缩伴随单侧 Horner 综合征。胸部 CT 平扫或 MRI 可显示肿瘤扩散至神经丛。臂神经丛的癌转移性累及可发生于胸肿瘤扩散至淋巴结,再局部转移至附近神经。

### 围术期神经丛病(正中胸骨切开术)

与臂丛神经病相关的作为并发症的最常见的手术过程是正中胸骨切开术(如心脏切开手术及胸廓切开术)。多达 5% 的患者在正中胸骨切开术后发生臂丛神经病,累及躯干下部。因此,患者表现为感觉紊乱,累及前臂中部及手,伴随手肌无力。机制与躯干下部伸展有关,所以大部分患者在几个月之内复原。

### 腰骶神经丛

腰骶神经丛起源于第 1 到第 4 腰椎神经的腹部主支(图 45-3)。这些神经向下通过及从脊柱侧面走行于腰大肌内。股神经源于第 2 到第 4 腰腹侧支的背侧支。腰骶神经丛通过腰骶干交通骶骨神经丛,腰骶干包含一些来自第 4 和所有第 5 腰腹侧支的纤维(图 45-4)。

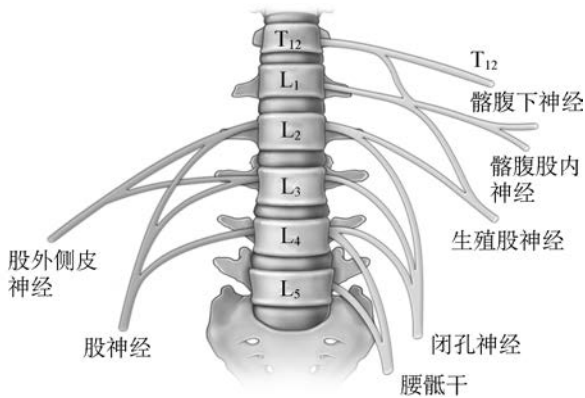


图 45-3 腰椎解剖

后面的部分用橘色表示,前面的部分用黄色表示

骶神经丛是腰骶神经丛的一部分,由腰骶干和第 1 到第 4 骶神经的腹侧支联合形成。神经丛位于骨盆的后侧和后外侧壁,其成分汇聚于坐骨槽。坐骨神经的外侧干(形成腓骨神经)起源于腰骶干(L<sub>4</sub>、L<sub>5</sub>)的背侧支联合。坐骨神经中间干(形成胫骨神经)起源于相同腹侧支的腹侧分支。

### 腰骶神经丛病

当多神经发生感觉、运动及反射损伤的时候应意识到是神经丛病,节段性分布限制在一个区域。若局限在腰骶部神经丛则可称之为腰神经丛病、骶神经丛病、腰骶干损害或是盘神经丛病,是最好的定位方式。尽管腰神经丛可能是双侧的,通常以一种逐步及慢性分离方式发生,骶神经丛更常见以这种方式表现,因为它们更靠近近端。神经丛病的鉴别诊断包括脊髓圆锥和马尾疾病(多发性神经根病)。如果有少数疼痛和感觉受累,也应该考虑运动神经元病。

腰骶神经病的病因列于表 45-10。糖尿病神经根病(前述)是痛性腿无力相对常见的病因。腰骶神经病是公认的腹膜后出血的并发症。许多原发和转

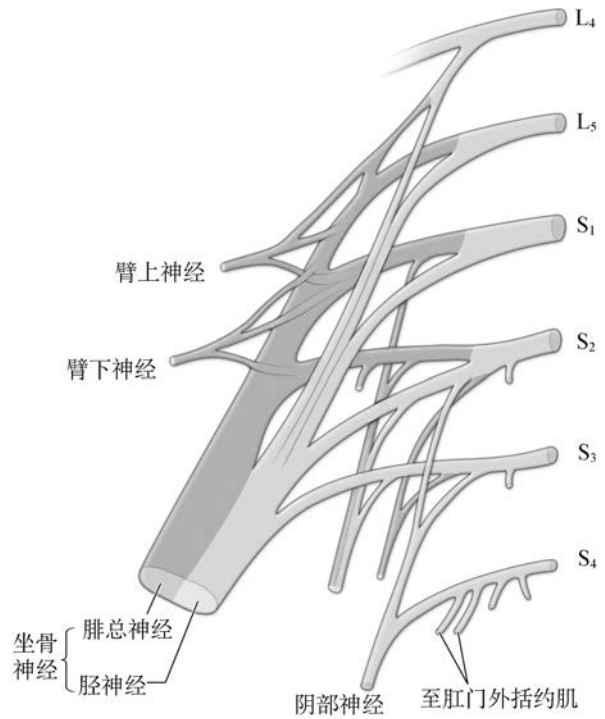


图 45-4 腰骶丛

后面的部分用橘色表示,前面的部分用黄色表示

移性恶性肿瘤也可影响腰骶神经丛;包括宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌;骨肉瘤;睾丸癌;多发性骨髓瘤;淋巴瘤;急性骨髓性白血病;结肠癌;直肠鳞状细胞癌;未知来源的腺瘤及前列腺癌的神内扩散。

表 45-10 腰骶神经丛病:病因学

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腹膜后血肿</li> <li>• 腰大肌脓肿</li> <li>• 恶性肿瘤</li> <li>• 良性肿瘤</li> <li>• 辐射</li> <li>• 淀粉样变性</li> <li>• 糖尿病神经根丛病</li> <li>• 特发性神经根丛病</li> <li>• 肉状瘤病</li> <li>• 大动脉闭塞或手术</li> <li>• 定位膀胱碎石术</li> <li>• 髋关节置换术</li> <li>• 骨盆破裂</li> <li>• 产科损伤</li> </ul>
--

## 复发性肿瘤疾病或放射诱导神经丛病

多种恶性肿瘤的治疗通常是放射治疗,放射区域可能包括部分臂神经丛。有时候很难判定一个新发的臂丛神经病或腰骶神经病是由肿瘤累及神经丛所致还是放射导致神经损伤。放射可与微血管异常及周围组织纤维化有关,可损伤轴突和施万细胞。放射诱导神经丛病可在治疗数月或数年后进展,并且是剂量依赖的。

肿瘤侵袭通常是疼痛的,且更常见累及躯干下

部,而放射损伤常是无痛的,且累及躯干上部。影像学检查,如 MRI 及 CT 扫描是有帮助的,但易误诊为神经丛的微小侵袭。EMG 示肌纤维颤搐放电,这个结果强烈提示放射诱导改变。

## 神经丛病的评估及治疗

大多数神经丛病患者会做 MRI 及 EDx 评估。严重的疼痛来自急性特发性腰骶神经丛病,短疗程的糖皮质激素治疗可能有效。

(成佳星 译 徐俊 校)

## 第 46 章

### Chapter 46

# 吉兰-巴雷综合征和其他免疫介导的神经系统疾病

Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

## 吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征(GBS)是一种急性、频繁加重及暴发的自身免疫性多发神经病。它常年的发病率为1~4/10万人/年;在美国,每年有5000~6000的新发患者。男性的发病风险略高于女性,在西方国家,成人较儿童易感。

### 临床表现

GBS表现为快速进展的肌无力,伴或不伴感觉障碍。通常表现为上行性麻痹,可能最早被注意到的是橡胶腿。肌无力在发展数小时到几天后,通常出现四肢的痛性感觉减退。下肢较上肢更易受影响,面神经麻痹出现在50%的患者。低位脑神经也常受累,造成气管分泌物排出困难;这类患者可误诊为脑干缺血。颈、肩、背或脊柱的弥散性痛也是早期GBS的常见症状,发生在约50%的患者。大多数患者需要住院治疗,高达30%的患者在住院期间需要辅助通气。入院时出现更加严重的无力,疾病进展快,以及1周内出现面部或延髓无力,这些症状存在往往需要进行机械通气。疾病开始时没有发热及全身症状,如果有,则应怀疑诊断,疾病发生最初的几天内出现深部腱反射减弱或消失。皮肤感觉障碍(如痛温觉丧失)通常比较缓和,但大感觉纤维功能,如深部腱反射和本体感觉,受到更大影响。严重病例可出现膀胱功能障碍,一般是暂时的。如果膀胱功能障碍是主要特征且在疾病早期出现,需考虑诊断其他疾病。一旦临床停止恶化并且患者进入一个平台期(几乎总在发病4周内),则疾病不会进一步进展。

自主神经功能障碍是常见的并且可以发生在较轻的GBS患者。常见的表现是血管舒缩功能丧失

出现血压波动大、直立性低血压、心脏节律紊乱。这些功能需要密切的监测和管理,并且可以是致命的。疼痛是GBS的另一常见特征,除了前面所说的急性疼痛,深部的酸痛可以发生在早期运动过度的肌无力患者。其他发生在GBS的疼痛,包括四肢的触痛是感觉神经纤维受累的表现。这些疼痛是自限性的,对标准镇痛药反应效果好(参见第7章)。

已发现GBS的几个亚型,可通过电生理和病理进行鉴别(表46-1)。最常见的亚型是急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)。此外,还有2个轴索变异型,临床症状严重,包括急性运动轴索性神经病(AMAN)和急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN)。此外,还有一系列自限性或局灶性的GBS综合征。其中值得注意的是Miller-Fisher综合征(MFS),表现为快速进展的共济失调和不伴肌无力的肢体腱反射消失,以及眼外肌麻痹,常伴有瞳孔麻痹。MFS约占所有GBS患者的5%,与神经节苷脂GQ1b抗体密切相关(见“免疫学”)。其他局灶性的GBS变异型包括:①单纯感觉型;②严重运动-感觉型GBS伴抗GQ1b抗体的眼肌麻痹作为部分症状;③伴重度延髓和面神经麻痹的GBS,有时与巨细胞病毒(CMV)前驱感染和抗-GM2抗体有关;④急性全自主神经失调症(参见第33章)。

### 前驱症状

约70%的病例发生在急性感染1~3周后,通常是呼吸道或肠道感染。细胞培养和血清学技术显示,在北美、欧洲和澳大利亚,20%~30%的患者发病前感染过空肠弯曲菌。类似的比例是人疱疹病毒,通常CMV或EB病毒的前驱感染。其他病毒和支原体在近期进行免疫接种时也被认为参与前期的感染。猪流感疫苗,1976年美国被广泛使用,是最明显的例子。从1992~1994年使用流感疫苗,然而,导致每百

万人中新增 1 人患有 GBS,最近的季节性流感疫苗,增加百万分之一以下的 GBS 风险。最近研究表明,与早期报道不同,脑膜炎球菌接种似乎并没有增加患 GBS 风险。目前仍在发展中国家使用的旧型狂犬病疫苗,作用于神经系统,被认为是 GBS 的一个触发因

素。其机制是推测针对神经抗原的免疫。与单独机会致病相比,GBS 经常发生在淋巴瘤患者(包括霍奇金病)、阳性血清 HIV 患者及系统性红斑狼疮(SLE)患者。中国农村接触鸡的儿童和青年在夏天暴发 AMAN 也被认为与空肠弯曲菌有关。

表 46-1 吉兰-巴雷综合征的亚型

亚型	特点	电生理	病理
急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)	成人较儿童多见;90%发生在西方国家;恢复快;抗-GM1 抗体(<50%)	脱髓鞘	首次发作在施万细胞表面;广泛髓磷脂损伤;巨噬细胞激活及淋巴细胞渗入;变异的轴索二次损伤
急性运动性轴索神经病(AMAN)	见于儿童和年轻成人;在中国和墨西哥流行;发病可能与季节有关;恢复快;抗-GD1a 抗体	轴索	首次发作在施万细胞运动节;巨噬细胞激活,少量淋巴细胞,轴突周围常见巨噬细胞;高度变异性的轴索损伤程度
急性运动感觉性轴索神经病(AMSAN)	多见于成人;少见;恢复慢,不完全;与 AMAN 关系密切	轴索	与 AMAN 相同,但也累及感觉神经和神经根;轴索损伤通常较重
Miller-Fisher 综合征(MFS)	见于成人和儿童;少见;眼肌麻痹,共济失调和反射消失;抗-GQ1b 抗体(90%)	脱髓鞘	极少做;与 AIDP 相似

## 免疫机制

一些证据表明自身免疫是急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)的发病基础,是 GBS 最常见及最深入研究的亚型;这种观点延伸到所有的 GBS 亚型(表 46-1)。

很可能是细胞及体液免疫机制共同导致 AIDP 患者的组织损伤。血清中细胞因子和细胞因子受体(白介素-2、可溶性白介素受体-2)及脑脊液中(白介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素)的发现支持 T 细胞活化。AIDP 与实验性 T 细胞介导的免疫性疾病实验性变态反应性神经炎(EAN)非常相似。在实验动物,EAN 被来自外周神经蛋白的抗蛋白碎片,尤其是抗 P2 蛋白的超敏免疫反应诱导。类比 EAN,AIDP 最初被认为是很可能主要由 T 细胞介导的疾病;然而,大量的数据提示,直接针对非蛋白的自身抗体可能是许多患者的决定因素。

间接证据表明,所有的 GBS 患者是由对非自身抗原(感染性物质,疫苗)的免疫应答所致,即通过相似的表位(分子模拟)机制错误识别自身免疫组织(图 46-1)。神经靶标很可能是糖复合物,尤其是神经节苷脂(表 46-2,图 46-2)。神经节苷脂是包含一个或多个唾液酸残基的复杂糖脂;各种不同的神经节苷脂参与细胞-细胞间相互作用(包括轴突和神经

胶质细胞之间),受体及生长规律的调节。它们通常暴露于细胞的质膜,使得它们易受抗体介导的攻击。神经节苷脂和其他糖复合物大量存在于人类神经组织和关键位点,如郎飞结。抗神经节苷脂抗体,最常见的是抗 GM1,常见于 GBS(见于 20%~50%的患者),尤其是受到空肠弯曲菌前驱感染的患者。此外,从 GBS 患者粪便培养提取的空肠弯曲菌具有与神经节苷脂发生抗原交叉反应的表面糖脂结构,包括 GM1,集中在人的神经。致病性空肠弯曲菌株分泌的唾液酸残基同样可以通过 Toll-样受体信号(TLR-4)触发树突样细胞的激活,促进 B 细胞分化并进一步放大自身体液免疫。另一项证据来源于欧洲肠外应用纯化的牛脑神经节苷脂经验性治疗各种神经性疾病。注射 5~15 天后,一些接受者出现了急性运动性轴索性 GBS,并伴有郎飞结及运动终板可识别表位高滴度的抗 GM1 抗体。实验上,抗 GM1 抗体可以在神经胶质结节触发补体介导的损伤。干扰钠离子通道并可能导致传导阻滞(见“病理生理学”)。

抗 GQ1b IgG 抗体可在 >90% 的 MFS 患者中发现(表 46-2;图 46-2),并且在疾病早期 Ig G 滴度最高。抗 GQ1b 抗体没有在其他形式的 GBS 中发现,除非有眼外肌受累。这种关联的一种可能解释是眼外运动神经与肢体运动神经相比富含 GQ1b 神

神经节苷脂。一种针对从 MFS 患者提取的空肠弯曲菌的单克隆抗 GQ1b 抗体可在实验条件下阻断神经肌肉传导。

总的来看,这些观察结果提供了强有力的但仍不能定论的证据,自身抗体在 GBS 发病中起重要作用。尽管对抗神经节苷脂抗体进行了深入的研究,其他的抗原靶标可能同样重要。一项报道证实了一些 GBS 患者存有针对施万细胞和神经元(神经生长区)的 IgG 抗体。证明这些抗体是致病性的要求它们能够随直接被转移至幼稚宿主介导疾病发生;

这还没有被证实,尽管有一个疑似母胎胎盘转移 GBS 的病例被报道。

在 AIDP,诱导组织损伤的早期步骤是补体沿施万细胞的外表面沉积。补体激活后启动特征性的髓鞘水泡样崩解,并导致活化巨噬细胞的聚集,其参与髓鞘和轴突的损伤。在 AMAN,其不同之处在于补体沿大运动神经轴突郎飞结的 IgG 沉积。有趣的是,在抗 GD1a AMAN 抗体患者中,出现特异性精准的结合到运动神经根而不是感觉神经根,尽管这种神经节苷脂在两种类型的神经纤维中均表达。

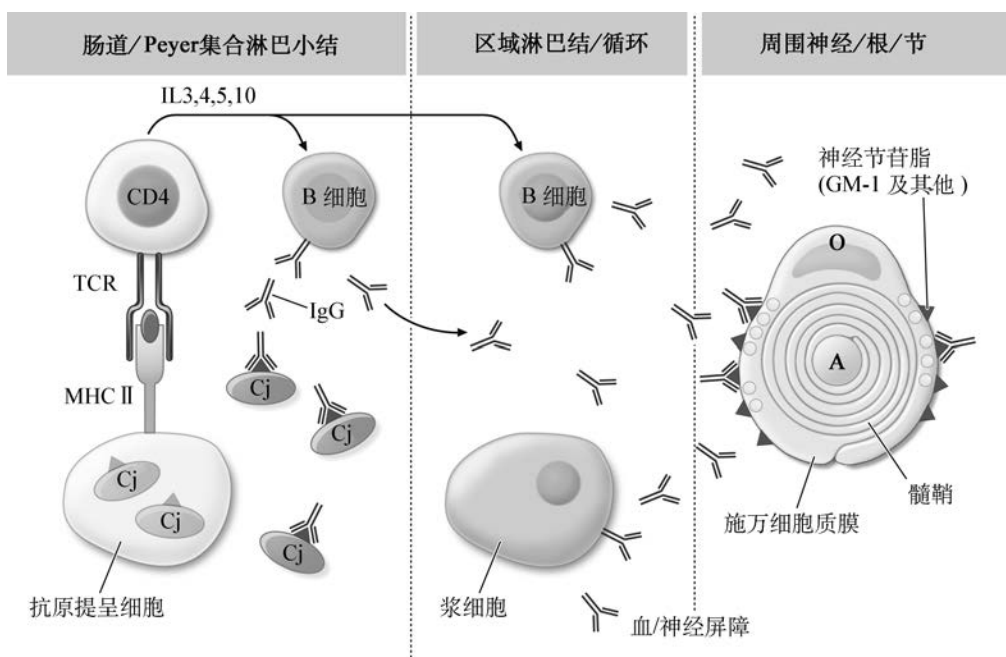


图 46-1 空肠弯曲菌感染相关的 GBS 可能免疫机制

B 细胞识别空肠弯曲菌上与施万细胞表面和底层周边神经鞘磷脂表达的神经节苷脂发生交叉反应的糖缀合物。一些 B 细胞,通过非依赖性 T 细胞机制激活,主要分泌 IgM(没有展现)。其他 B 细胞(左上角)通过部分依赖性 Y 细胞途径激活并主要分泌 IgG;被抗原提呈细胞(APCs)表面的 Cj 蛋白片段部分激活的 CD4 细胞可帮助 T 细胞。GBS 发展过程中的一个关键事件是活化 B 细胞从淋巴集结区域淋巴结的逃逸。活化的 T 细胞很可能也帮助打开血-神经屏障,促进致病性自身抗体的渗透。髓鞘(右)最早的变化包括最外层髓鞘的髓鞘层间水肿和囊泡破裂(显示为圆泡)。这些效应与 C5b-C9 膜攻击复合物的激活及很可能由钙进入的介导有关;可能的是巨噬细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)也参与髓鞘损伤。MHC II, II 类主要组织相容性复合物分子;TCR, T 细胞受体;A, 轴突;O, 少突胶质细胞

表 46-2 与免疫神经病有关的主要抗糖脂抗体

临床表现	抗体靶标	常见同位型
急性免疫性神经病		
急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (AIDP)	无明确的分型	IgG(多克隆)

续表

临床表现	抗体靶标	常见同位型
急性运动性轴索神经病(AMAN)	GM1 最常见	IgG(多克隆)
Miller-Fisher 综合征(MFS)	GD1a, GM1, GM1b, GaINAc-GD1a (任一个 <50%)	IgG(多克隆)
急性咽颈臂丛神经病(APCBN)	GQ1b(>90%)	IgG(多克隆)
慢性免疫性神经病		
慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)(75%)	部分为 Po	无明确分型
CIDPa(MGUS 相关)(25%)	神经结合位点	IgG, IgA(单克隆)
慢性感觉性>运动性神经病	SPGP, SGLP(MAG 上)(50%)不明(50%)	IgM(单克隆)IgM(单克隆)
多灶性运动神经病(MMN)	GM1, GaINAc-GD1a, 其他(25%~50%)	IgM(多克隆、单克隆)
慢性感觉性共济失调神经病	GD1b, GQ1b 及其他 b 系列神经节苷脂	IgM(单克隆)

MAG. 髓鞘相关糖蛋白;MGUS. 意义不明的单克隆丙种球蛋白病

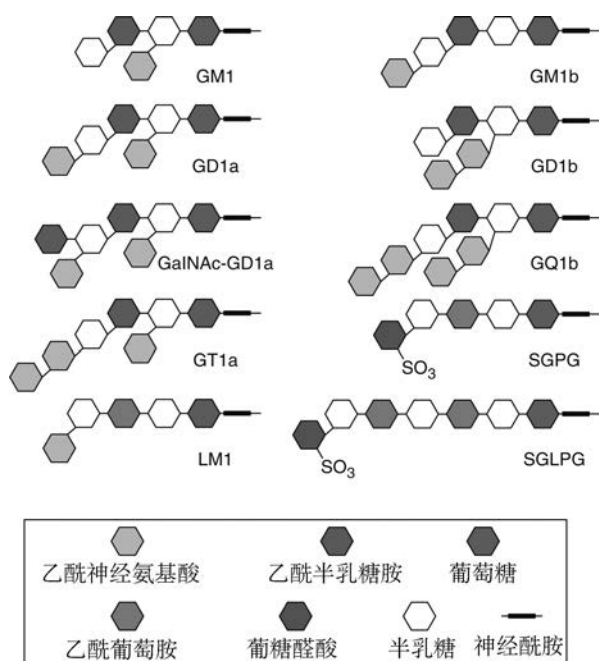


图 46-2 抗原相关性糖脂在免疫介导的神经病中

## 病理生理学

在脱髓鞘型的 GBS 中,弛缓性瘫痪和感觉障碍的基础是传导阻滞。这一发现表明,电生理角度来看,轴突连接保存完好。因此,随髓鞘再生症状可以迅速恢复。在严重的脱髓鞘 GBS 患者中,通常发生轴突的二次变性;其严重程度可通过电生理检查进行评估。较多的二次轴突变性可致病情恢复较慢及

遗留更严重的功能障碍。当电生理检查发现一个严重的原发性轴索模型,则意味着轴索已经变性并且与目标失去连接,尤其是神经肌肉接头处,因此,必须通过再生来恢复。在运动型轴索患者中恢复较快,病变被认为定位于终端前的运动神经分支,允许神经再生及神经支配的迅速发生。在轻型的患者,神经肌肉接头处附近幸存的运动神经轴突发生侧支出芽和神经在支配开始建立与肌细胞的生理学连续性可能需历时几个月。

## 实验室特点

脑脊液检查可以鉴别,包括脑脊液蛋白含量增加(1~10g/L)不伴细胞数增多。当症状持续 48 小时内,脑脊液往往是正常的;到第 1 周末,脑脊液蛋白增高。脑脊液白细胞一过性增高发生在部分典型的 GBS 患者;而持续的脑脊液细胞数增高提示其他诊断(病毒性脊髓炎)或合并其他诊断如 HIV 感染、白血病、神经浸润性淋巴瘤或神经系统结节病。神经电生理检查在 GBS 疾病早期表现轻微或正常并且落后于临床进展。在 AIDP,最早的表现是 F-波潜伏期延长,远端潜伏期延长和复合肌肉动作电位振幅降低(CMAPs),可能是疾病早期累及神经根和远端运动神经末梢。随后,可能出现传导速度减慢,传导阻滞和时间色散。有时,当上肢出现异常时,足(如腓肠神经)的感觉神经动作电位(SNAPs)可能是正常的。这也是病人不具有其中一个典型“长度依赖性”神经病的标志。在原发性轴索病变的患者,主要的电生理改变是 CMAPs 振幅降低(AM-SAN 的 SNAPs 同样出现)传导减慢或远端潜伏期



延长。

## 诊断

GBS 是一个可描述的实体。AIDP 的诊断是通过识别其发病形式,快速进展的肌无力伴反射消失,无发热或其他全身症状及特征性的前驱症状(表 46-3)。其他需进行鉴别诊断的疾病包括急性脊髓炎(尤其伴有长期背痛和大小便失禁)、白喉(早期口咽功能障碍)、莱姆多发性神经根炎和其他蝉传播性瘫痪、卟啉症(腹痛、癫痫、精神异常)、脉管炎神经病变(检查血沉,后面叙述)、脊髓灰质炎(常见表现为发热和脑膜刺激征)、西尼罗河病毒、CMV 多发性神经根炎(见于免疫功能低下者)、危重神经病变或肌病,

神经肌肉接头障碍如重症肌无力和肉毒杆菌感染(早期出现瞳孔反射消失),有机磷、铊或砷中毒,麻痹性贝类中毒或严重低磷血症(罕见)。实验室检查有助于排除与 GBS 表现相似疾病。发病 1 周末,神经电生理特征可能帮助较小,脑脊液蛋白水平可能还未升高。如果强烈怀疑该诊断,应立即开始治疗,无须等待神经电生理及脑脊液结果进展的特征性表现。在一些 GBS 患者中,有报道 Tau 和 14-3-3 蛋白水平在疾病早期(症状出现的前几天内)均出现升高。脑脊液中 Tau 蛋白的增加可能反映轴索损伤及预测剩余功能障碍。有 HIV 危险因素或脑脊液细胞数增多的 GBS 患者应进行 HIV 血清学检查。

表 46-3 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)的诊断

### 1. 必须诊断

- (1)由轻度到完全瘫痪不同的不同程度的进行性肌无力
- (2)反射减弱或消失

### 2. 支持诊断

- (1)临床特征:①症状加重,肌无力在病程初期迅速进展,但在 4 周停止进展。50% 的患者 2 周达到最低点,3 周 80% 及 4 周 90%。②四肢对称性的轻瘫。③轻到中度的感觉体征。④脑神经频繁受累:50% 累及面神经(第Ⅶ对脑神经),通常双侧受累但不对称;偶尔累及第Ⅷ、Ⅹ对脑神经,并且有时像Ⅺ一样,偶尔累及第Ⅲ、Ⅳ和Ⅵ对脑神经。⑤症状随平台期在 2~4 周开始恢复。⑥自主神经功能紊乱可包括心动过速、其他心律失常、直立性低血压、高血压及其他血管舒缩症状。⑦常见胃肠道疾病(如腹泻)或上呼吸道感染的前驱症状
- (2)支持诊断的脑脊液特点:①脑脊液蛋白升高或持续增加;②脑脊液细胞计数 $<10$  单核细胞/ $\text{mm}^3$
- (3)支持诊断的神经电生理检查结果:①80% 的患者在疾病进展期内有 NCV 减慢/传导阻滞的证据;②NCV 断续减低达到低于正常值的 60%;③远端运动神经潜伏期增加超过正常值的 3 倍;④F 波提示近端 NCV 传导减慢;⑤约 15%~20% 的患者 NCV 传导正常;⑥对神经传导的观察可保持数周正常

### 3. 不支持诊断

- (1)不对称的肌无力
- (2)肠道/膀胱症状解除
- (3)疾病开始时出现严重的肠道/膀胱功能障碍
- (4)CSF 单核细胞数 $>50/\text{mm}^3$
- (5)明确界定的感觉分级

### 4. 排除标准

- (1)急性神经肌无力的其他病因诊断(如重症肌无力、肉毒杆菌、脊髓灰质炎、中毒性神经病)
- (2)脑脊液细胞学异常提示肿瘤性的神经根侵袭

CSF. 脑脊液;NCV. 神经传导速度

## 治疗

### 吉兰-巴雷综合征

对于绝大多数的 GBS 患者,一经诊断则应尽早开始治疗。每一天均很重要;首次运动症状出现约

2 周后,就不能得知免疫疗法是否有效。如果患者已经进入了平台期,治疗可能不在有效,除非患者存在严重的肌无力并且不能排除免疫攻击仍持续的可能性。静脉输入免疫球蛋白或血浆置换均可,因为两者对典型 GBS 疗效相当。两者结合的疗效并不

明显优于单用一种疗法。静脉输入免疫球蛋白通常是最初首选的治疗方法,因其易于管理并且具有较好的安全性。一些数据同样提示静脉输入免疫球蛋白对 AMAN 和 MFS 变异型的 GBS 疗效优于 PE。免疫球蛋白需注射 5 天,总剂量为 2g/kg 体重。一些证据表明,GBS 自身抗体可以被免疫球蛋白中的特异性抗体所中和,这可能就是疗效所在。一次血浆置换的过程为置换 40~50ml/kg 的血浆,每周置换 4 次或 5 次。随机对照研究的荟萃分析显示,治疗降低了近一半机械通气需求(PE 治疗从 27% 降到 14%)并且增加了 1 年完全恢复的可能性(从 55%~68%)。功能显著改善可以发生在治疗 1 周末,或者延迟几周。一个疗程的免疫球蛋白或血浆置换并没有显著的疗效并不能表明要更换其他治疗。不过,偶尔有患者在 GBS 病程早期接受治疗并好转,然后 1 个月内又复发。这种情况下,采取原来的治疗方法再重新进行简单的治疗一般是有效的。糖皮质激素在 GBS 中没有发现有效。偶尔有些 GBS 症状轻微,尤其是一经发现即达到平台期的患者,可非手术治疗,不需要进行静脉注射免疫球蛋白或血浆置换。

对于处在恶化期的 GBS 患者,大多数需要在重症监护室中进行监测,特别是需要监测肺活量、心律、血压、营养、预防深静脉血栓形成、尽早考虑(气管插管 2 周后)气管切开及胸部理疗。如前所述,约 30% 的 GBS 患者需要辅助通气,有时需延长通气周期(数周或更长时间)。频繁转身和皮肤护理是重要的,同样每天进行运动训练预防关节挛缩及每天树立康复的信心,也很重要。

## 预后

约 85% 的 GBS 患者在几个月到 1 年可以达到功能的全面恢复,虽然可能会持续存在检查结果的轻度异常(如反射消失)及患者总是抱怨的一些持续症状,如疲劳。良好治疗条件下,死亡率 < 5%,导致患者死亡的常见因素是继发肺部感染。患者最差的结局是伴有近端运动及感觉神经轴索损伤。这种轴索损伤可能是原发性的或继发性的(见“病理生理学”,前述章节),但是不论哪种情况均不能成功再生。其他影响患者恢复的一些因素是高龄、暴发或严重的免疫攻击及发病后延迟治疗。有 5%~10% 的典型 GBS 患者会出现一次或多次的复发,这种情况可被分类为慢性炎症性脱髓鞘性多发神经病(CIDP)。

## 慢性炎症性脱髓鞘性多发神经病(CIDP)

CIDP 通过其慢性病程与 GBS 进行鉴别。这种神经疾病与 GBS 有许多共同的脱髓鞘形式特点,包括脑脊液蛋白水平升高及神经电生理检查示获得性脱髓鞘。多数病例发生在成人,男性较女性稍易受影响。CIDP 的发病率低于 GBS,但由于病程长,患病率高于 GBS。

## 临床表现

发病通常缓慢进展,持续几个月或更长时间,但是一些患者初始的发作形式与 GBS 没有区别。CIDP 的一次急性发作应考虑 GBS 发病后病情恶化持续 > 9 周或至少复发 3 次。多数患者出现运动和感觉障碍。四肢肌无力通常是对称的,但是在累及离散外周神经的多灶性获得性脱髓鞘性感觉和运动(MADSAM)变异型神经病(Lewis-Summer 综合征)是显著不对称的。患者之间疾病表现存在较大差异。部分患者表现为慢性进展病程,另一些,通常为年轻患者,表现为复发和缓解病程。一些患者仅累及运动神经,小部分患者表现为单纯感觉性共济失调综合征。约 10% 的患者出现震颤,并且可能成为病情亚急性恶化及改善期的主要症状。一小部分患者可能累及脑神经,包括眼外肌麻痹。CIDP 可以随治疗趋于缓解;结果是约 75% 的患者在发病多年后有一个较稳定的功能状态,CIDP 较少导致死亡。

## 诊断

诊断依赖于特征性的临床表现,脑脊液和神经电生理检查结果。脑脊液通常细胞数正常而蛋白含量增高,有时是正常值的几倍。与 GBS 同样,脑脊液细胞数增多需考虑 HIV 感染,白血病或淋巴瘤,以及神经系统结节病。神经电生理主要特征是不同程度的神经传导速度减慢,末梢潜伏期延长,CMAPs 远端和时间离散及传导阻滞。尤其是,传导阻滞的存在是获得性脱髓鞘过程的一个标志。轴索缺失的证据,可能发生于继发性脱髓鞘,见于超过 50% 的患者。免疫固定法电泳血浆蛋白揭示对单克隆丙球蛋白病和相关状态(见后续章节“未确定的单克隆丙球蛋白病”)的探索。所有的疑似 CIDP 患者需排除血管炎、胶原血管病(尤其是 SLE)、慢性肝炎、HIV 感染、淀粉样变和糖尿病。其他相关的疾

病包括炎症性肠病和淋巴瘤。

## 发病机制

虽然 CIDP 有免疫激活的证据,但是确切的发病机制仍不明。活检典型表现为轻微炎症和洋葱皮样改变(轴突周围施万细胞叠层衰减的过程),由反复发生的脱髓鞘和髓鞘再生所致(图 46-1)。对治疗的结果表明,CIDP 是免疫介导的;与 GBS 不同,CIDP 对糖皮质激素治疗有效。从一些 CIDP 患者血清中提取的 IgG 已经完成了脱髓鞘被动转移至实验动物,支持自身体液免疫的发病机制。尽管 CIDP 患者靶抗原或抗原尚未查明,一些患者中髓鞘蛋白 Po 已成为一个潜在的自身抗原。同样有趣的是,当免疫共刺激分子 B7-2(CD86)基因被删除时,非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠自发发展为 CIDP 样疾病;这就表明抗原提呈细胞对 T 细胞触发的改变可导致 CIDP 的发生。

约 25% 具有临床特征的 CIDP 患者同样具有一个意义不明的单克隆丙种球蛋白病。与单克隆 IgA 或 IgG Kappa 有关的患者与没有单克隆免疫球蛋白病的患者一样,对治疗有效。与 IgM 单克隆免疫球蛋白病有关的患者更容易出现感觉障碍和较长的病程,并且通常对治疗反应效果较差。

## 治疗

大多数权威的对 CIDP 的治疗开始于疾病快速进展或行走困难。如果疾病较轻,可非手术治疗,等待自发缓解。对照研究表明,高剂量的免疫球蛋白、血浆置换及糖皮质激素疗效均优于安慰剂。初始治疗通常是采用静脉注射免疫球蛋白,2.0g/kg 体重的剂量在 2~5 天分次使用。在给患者下治疗失败结论前需进行 3 个月的正规疗程。如果患者对治疗反应效果好,可逐渐增加输液间隔时间或减少剂量(如每月 1g/kg)。血浆置换和静脉注射免疫球蛋白效果一样,每周 2~3 次,持续 6 周;周期性的再治疗可能需要。糖皮质激素治疗是另一种选择(每天口服 60~80mg 泼尼松,持续 1~2 个月,按照每月 10mg 逐步减少剂量直至耐受),问题是存在长期不良反应包括骨矿物质丢失,消化道出血及库欣样改变。多达 1/3 的 CIDP 患者对初始治疗不敏感;需尝试其他治疗。静脉注射免疫球蛋白、血浆置换和糖皮质激素治疗失败的患者可能受益于免疫抑制药治疗如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢菌素、环磷酰胺,单独

或作为辅助治疗。早期采用抗-CD20(利妥昔单抗)的经验性治疗也显示有效。使用这些疗法均需要定期评估其风险和受益。在一些对各种治疗均无效的 CIDP 样患者中,考虑 POEMS 综合征(多发神经病、脏器肿大、内分泌疾病、单克隆丙种球蛋白病、皮肤改变,稍后描述)是关键性的。

## 多灶性运动神经病

多灶性运动神经病(MMN)是一种有特色的但少见的神经疾病,表现为持续数年缓慢进展的运动神经无力和萎缩,病灶沿受累神经干分布,与同一神经干的持续性局灶性运动神经传导阻滞位点有关。感觉纤维相对不受累。上肢较下肢更易受累,超过 75% 的患者为男性。有些病例与下运动神经元类型的肌萎缩侧索硬化相混淆(参见第 32 章)。不到 50% 的患者体内存在高滴度的抗神经节苷脂 GM1 的多克隆 IgM 抗体。目前仍不确定这一发现如何涉及持续运动传导阻滞的离散灶,但是高浓度的 GM1 神经节苷脂是外周神经纤维郎飞结的正常组成部分。病理显示在传导阻滞部位出现脱髓鞘和轻度炎症改变。

大多数的 MMN 患者对高剂量(剂量同 CIDP,前面叙述)的免疫球蛋白敏感;需要周期性的再治疗(通常至少每月 1 次)来维持疗效。一些难治性患者对利妥昔单抗或环磷酰胺治疗有效。糖皮质激素和血浆置换无用。

## 单克隆丙种球蛋白神经病

### 多发性骨髓瘤

临床明显的多发神经病发生在约 5% 的常见类型的多发性骨髓瘤患者,表现为骨质溶解或弥漫性骨质疏松。这种神经病通常累及感觉运动系统,症状较轻并且进展缓慢,有可能症状严重,一般不能成功逆转骨髓瘤的抑制。在大多数情况下,神经电生理和病理特征与轴突变性过程一致。

与之相反,伴有骨硬化特点的骨髓瘤,虽然仅占所有骨髓瘤的 3%,但其 50% 的患者与多发性神经病有关。这些神经病,同样可以出现在孤立性浆细胞瘤,是不同的,因为它们:①通常具有脱髓鞘的性质,类似于 CIDP;②通常对放射治疗和手术切除有效;③与不同单克隆蛋白和轻链有关(在溶骨型多发性骨髓瘤中,几乎总是  $\lambda$  相对于主要的 Kappa);

④典型的 CIDP 治疗很难治愈;⑤可能与其他全身症状相关联,包括皮肤色素沉着、多毛症、脏器肿大、内分泌失调、水肿和杵状指。这些是 POEM 综合征的特征(多发神经病、脏器肿大、内分泌疾病、M 蛋白、皮肤改变)。血清中血管内皮生长因子水平增加,这种因素被认为某种方式在该综合征中发挥致病作用。神经病的治疗最好直接采用手术、放疗、化疗或自体外周干细胞移植治疗骨硬化性骨髓瘤。

神经病同样符合丙种球蛋白病的其他全身条件,包括 Waldenström's 巨球蛋白血症,原发性系统性淀粉样变,以及冷球蛋白血症(混合的基础冷球蛋白血症,丙型肝炎的一些案例)。

### 意义不明的单克隆丙种球蛋白病

MGUS 相关的慢性多发性神经病发生通常与免疫球蛋白 IgG、Ig 及 IgM 同型抗原有关。大多数患者肢体远端出现孤立的感觉症状及具有一个轴突感觉或感觉运动性多发性神经病的神经电生理特征。这些患者,不像特发性感觉神经病和 MGUS,可能只是巧合。它们通常对特定的减少单克隆蛋白浓度的免疫疗法不敏感。一些患者,然而,表现为广泛的无力和感觉缺失及神经电生理检查难以与没有单克隆丙种球蛋白病的 CIDP 相鉴别(见“慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病”,见本章前面),并且它们对免疫抑制剂的应答也相似。其中一个例外是,与缓慢、长期、有时感觉静止的神经病变,常伴有震颤和感觉性共济失调有关的 IgM Kappa 单克隆丙种球蛋白综合征。大部分患者为男性且年龄大于 50 岁。在多数情况下,单克隆的 IgM 免疫球蛋白结合到一个正常的外周神经髓鞘成分,髓鞘相关糖蛋白(MAG),被发现于施万细胞的结区。结合发生在一个特定的多糖抗原表位,这也被发现存在于其他正常的外周神经髓鞘糖蛋白、P0 和 PMP22,以及其他正常的神经鞘糖脂(图 46-1)。在 MAG 阳性病例,IgM 病变蛋白掺入已感染患者的髓鞘并且拓宽了髓鞘片状结晶的间距,从而产生独特的超微结构。脱髓鞘和髓鞘再生是标志性病变。慢性脱髓鞘性神经病主要是导致髓鞘代谢的不稳定而不是激活免疫应答。采用苯丁酸氮芥、环磷酰胺或合并使用糖皮质激素或血浆置换疗法,通常会导致与循环致病蛋白水平持续降低有关的神经病的改善;长期使用这些烷化剂具有显著的风险。在一小部分的患者(10 年有 30%),MGUS 会第一时间进展为恶性状态,如多发性骨髓瘤或淋巴瘤。

### 血管炎性神经病

周围神经受累是结节性多动脉炎(PAN)的常见表现,出现在约 50% 的临床病例及 100% 的尸检病例。最常见的表现是由神经干和根的缺血性病变导致的多灶性(非对称)运动感觉性神经病(多为但神经病变),但是,某些血管炎性神经病患者表现为肢体远端对称性的感觉运动性多发神经病。神经病症状在 PAN 中是相同的主诉。神经电生理发现是轴索病变。小到中型的神经滋养血管,尤其是神经外膜血管,是受 PAN 影响,导致广泛的缺血性神经病变。神经病变频繁发生在过敏性血管炎和肉芽肿(Churg-Strauss 综合征)。

当出现亚急性或慢性进展的多发单神经病与全身症状(发热、厌食、体重下降、疲劳、不适及非特异性疼痛)同时出现时应考虑全身性血管炎。疑似血管炎性神经病的诊断应基于具备连续切片或跳过串行技术的神经和肌肉的联合活检。

约 1/3 的通过活检证实血管炎性神经病患者是“非全身性的”,血管炎仅累及周围神经。无全身症状,与 PAN 相比病程进展更加缓慢。血沉可能会升高,但其他全身性疾病的检查结果是阴性的。其他器官有可能出现亚临床症状,在神经活检的同时进行肌肉活检也常发现脉管炎。

脉管炎性神经病也可以被看作是发生于其他结缔组织病病程中血管炎综合征的一部分。最常见的是类风湿关节炎,但是与神经滋养血管相关的缺血性神经病也可出现在混合性冷球蛋白血症、干燥综合征、肉芽肿性血管炎(Wegener's)、变应性血管炎、系统性红斑狼疮和进行性系统性硬化症。对于这些神经病的处理,包括“非系统的”脉管炎性神经病,治疗包括一般状况及糖皮质激素和其他免疫抑制剂的充分使用。这些方案的使用已产生显著的改善结果,5 年存活率已超过 80%。一个合理的起始治疗方案是每天使用泼尼松(起始剂量 1mg/kg,口服每天,1 个月后逐渐加量)加静脉脉冲(或每日口服)环磷酰胺持续 3~6 个月。

### 抗-Hu 副肿瘤性神经病

这种少见的免疫介导的疾病表现为一种感觉性神经病变(即选择性损伤背根神经的感觉神经)。疾病发生通常为四肢不对称的感觉减退和感觉缺失,很快进展累及全部肢体、躯干和面部。显著的感觉

性共济失调、假性手足徐动症、不能行走、站立,甚至不能坐立是其常见的特征,并继发广泛的传入神经阻滞。亚急性的感觉性神经病变可能是特发性的,但是超过 50% 的患者是副肿瘤性的,主要与肺癌有关,大多数为小细胞肺癌(SCLC)。基于 SCLC 的诊断需要明确其关联,副肿瘤性的检查,并且经常通过 PET 扫描肿瘤。靶抗原是正常组织的家族性 RNA-结合蛋白(HuD、HuC 及 HeI-N1),这些只在神经元中表达。SCLC 通常表达相同的蛋白质,触发一些

患者的免疫应答,特点为抗体和细胞毒性 T 细胞与背根神经节的神经元上的 Hu 蛋白发生交叉反应,导致免疫介导的神经损伤。脑脊髓炎也可伴有感觉性神经病,可能具有相同的发病机制。神经系统症状可能出现在 SCLC 确诊的前 6 个月。感觉性神经病病程持续几周或数月并稳定的遗留患者功能障碍。大多数患者对糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换或免疫抑制药治疗无效。

(韦存胜 译 徐俊 校)

## 第 47 章

### Chapter 47

# 重症肌无力及其他神经肌肉接头疾病

Daniel B. Drachman

重症肌无力是一种描述为骨骼肌无力及易疲劳性的神经肌肉疾病。其根本的损伤是抗体介导的免疫攻击所致的神经肌肉接头处可利用的乙酰胆碱受体(AChRs)数量的减少。目前可用于MG的治疗非常有效,尽管特效治疗还未确定。

### 病理生理学

在神经肌肉接头(图 47-1),乙酰胆碱(ACh)在运动神经终末合成,存储在囊泡内(量子)。当动作电位沿着运动神经传播到达神经终末时,乙酰胆碱从 150~200 个囊泡中释放并与密集分布在突触后

折叠处的乙酰胆碱受体结合。乙酰胆碱受体结构已经得到完整的阐明,它由围绕中心孔排列的 5 个亚单位( $2\alpha, 1\beta, 1\delta$  和  $1\gamma$  或  $\epsilon$ )构成。当乙酰胆碱与乙酰胆碱受体的  $\alpha$  亚单位的结合区结合时,乙酰胆碱受体通道打开,使得离子,主要是钠离子快速进入,从而产生肌肉纤维的终板区除极。如果这除极足够大,可以激发动作电位沿着肌肉纤维传播,触发肌肉收缩。这个过程可由乙酰胆碱酯酶(AChE)的水解乙酰胆碱快速终止,乙酰胆碱酯酶源于突触折叠,乙酰胆碱扩散离开受体时出现。

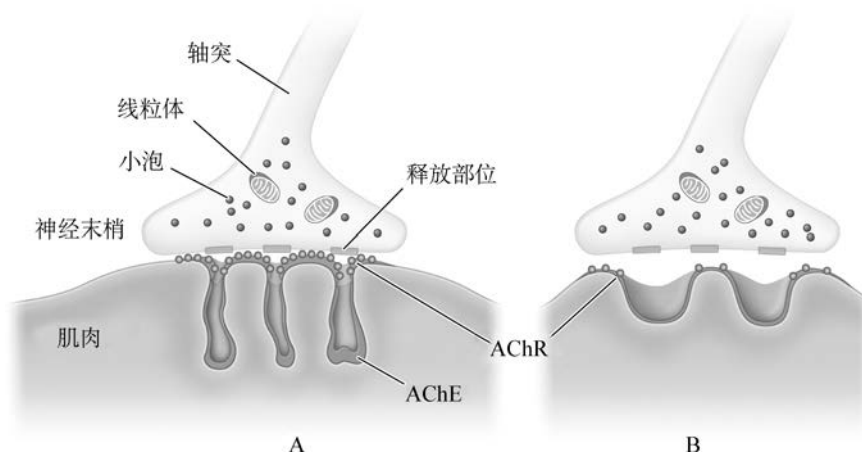


图 47-1 神经肌肉接头

A. 正常神经肌肉接头;B. 肌无力神经肌肉接头。AChE. 乙酰胆碱酯酶。正常的神经肌肉传递描述见文本。MG 接头表示正常的神经末端,AChRs 数量减少(点彩样),突触后折叠平坦、简化,突触间隙增宽(自:DB Drachman; N Engl J Med,1994,330:1797)

重症肌无力中,最重要的缺损是肌肉突触后膜可利用乙酰胆碱受体数量的减少。而且突触后折叠是平整的或是简化的。这些改变导致神经肌肉传递效率的下降。因此,尽管乙酰胆碱正常释放,它产生小的终板电位,可是不能触发动作电位。许多神经

肌肉连接传递失败导致肌肉收缩的无力。

每次脉冲释放的乙酰胆碱的数量在重复活动之后正常下降(称为突触前削减)。在肌无力患者中,神经肌肉传递效率的下降加上正常的削减导致由连续神经冲动激活的肌肉纤维少之又少,之后加重无

力,或是肌无力疲劳。这个机制也可以解释电诊断检查中对重复神经刺激的递减反应。

重症肌无力的神经肌肉异常也可由特异性抗乙酰胆碱受体抗体介导的免疫反应产生。抗乙酰胆碱受体抗体通过 3 个不同的机制减少可利用的乙酰胆碱受体数量:①通过交联或受体的快速胞吞的机制快速周转乙酰胆碱受体;②通过抗体与补体共同作用的机制损伤突触后膜;③阻塞乙酰胆碱受体的活性区,这个区通常结合乙酰胆碱。肌肉特异性激酶(MuSK)的免疫应答反应,一种在神经肌肉连接的参与胆碱受体簇集的蛋白,也可以导致重症肌无力,伴随理论上乙酰胆碱受体的减少。其致病抗体为 IgG,且为 T 细胞依赖的。因此,免疫治疗方法直接攻击抗体效应 B 细胞或是辅助 T 细胞,这些方法在抗体介导疾病中是有效的。

免疫反应是如何激活且维持仍未完全理解,但是胸腺似乎在这个进程中起了重要作用。约 75% 的重症肌无力患者胸腺是正常的,约 65% 的患者胸腺是增生的,伴随组织结构上检测到活跃的生发中心的存在,尽管增生的胸腺并没有扩大。另外的 10% 有胸腺肿瘤。在胸腺内的肌样细胞,表面有乙酰胆碱受体,可能作为自身抗原的来源,并且触发自身免疫反应。

## 临床表现

重症肌无力是少见的,发病率为 10 000 中有 2~7 例。所有年龄组的个体都可以发生,但发病峰值在 20~30 岁的女性以及 50~60 岁的男性。总体来说,女性比男性更易受影响,比例为 3:2。主要的症状为肌肉的无力和易疲劳性。无力在反复的使用(易疲劳性)或是晚间加重,可在休息或睡眠后改善。重症肌无力的病程通常是多变的。恶化和缓解都可以发生,尤其是在疾病起病的开始几年。无关的感染或是系统疾病可以加重肌无力及形成危象。

肌无力的传播通常有独特的模式。颅肌,尤其是眼睑肌和眼球外肌,典型的是病程早期受累的;复视和上睑下垂是常见的主诉。当面部无力的患者试图笑时产生混乱面容。咀嚼无力在长时间咀嚼如嚼肉时可以发现。因为上腭无力说话可能带有鼻音,或是因为舌无力导致构音障碍。上腭、舌或是咽无力可导致吞咽障碍,产生鼻反流或是水或食物的误吸。延髓无力在 MuSK 抗体阳性的 MG 为主要表现。在约 85% 的患者中,无力变成全面型,也可以影响肢体肌肉。如果无力仅仅局限于眼外肌且持续

3 年,那么不太可能变为全面型,这些患者可以说是眼肌型 MG。MG 的肢体无力通常是近端而且是不对称的。尽管肌无力,深反射是保留的。如果呼吸无力严重到需要呼吸支持,可以说患者在危机状态。

## 诊断和评估

早期有无力和易疲劳性,并有典型分布形式,不伴有反射的消失,或感觉的缺失,或是其他神经系统功能的损伤应怀疑该诊断。在采取治疗之前,疑似诊断应在定义上证实。这是必不可少的,因为:①其他可治疗的疾病也与 MG 十分相似;② MG 的治疗也许包括手术和药物的长期使用潜在的不良反应(表 47-1)。

表 47-1 MG 诊断

病史
复视、上睑下垂、无力
无力的特征性分布
波动及疲劳:重复活动后恶化,休息后改善
先前治疗的疗效
体格检查
上睑下垂、复视
运动力测试:肌肉的定量测试
前臂外展时间(5 分钟)
肺活量
神经系统体征缺失
实验室检查
抗 AChR 放射免疫测定法:全面型 MG 约 85% 阳性,眼肌型 MG 50% 阳性,阳性可明确诊断,阴性结果不能排除 MG,约 40% 的 AChR 抗体阴性的全面型患者有抗 MuSK 抗体
重复神经刺激:3HZ 时衰减率 > 15%,高度可能
单纤维肌电图:阻滞及振动,伴随正常纤维密度,可确定但不特异
氯化腾喜龙 2mg + 8mg 静脉注射,若明确阳性则高度怀疑该诊断
对于眼或脑 MG:通过 CT 或 MRI 排除颅内缺损

## AChR 或是 MuSK 的抗体

正如之前指出的,抗 AChR 抗体在 85% 的所有肌无力患者的血清中可检测到,但只有大概 50% 的眼肌型患者可检测到。抗 ACh-R 抗体的出现事实上可以诊断 MG,但阴性不能排除诊断。抗 AChR 抗体的测量水平与不同患者 MG 严重程度不一致。

但是,在单个患者中,治疗引起的抗体水平的下降通常与临床改善相关,水平上升通常发生病情恶化。MuSK 抗体被发现存在于 40% 的 AChR 抗体阴性的全面型 MG 患者中,对于这些患者来说它们的出现是有用的诊断试验。MuSK 抗体很少出现在 AChR 抗体阳性的患者或是眼肌型患者中。这些抗体可能干扰 AChR 抗体在神经肌肉接头处的聚集,正如早期疾病进展所知的 MuSK 的作用。没有标准 AChR 或 MuSK 试验可以论证的抗体的 MG 患者可以有低亲和力的抗体或是其他未被定义的可损害神经肌肉传递的抗体。

### 电诊断试验

重复神经刺激可能提供有用的诊断性的证据。抗 AChE 药物需在试验前 6~24 小时停用。最好测试下近端肌肉群或是无力肌肉。点缓冲装置以每秒 2~3 次的速度传播至恰当的神经,并且需要记录来自肌肉的动作电位。在正常个体中,诱发的动作电位的振幅不会随刺激的速度改变。但是,在肌无力患者诱发反应的振幅大大减少,为 10%~15%。

### 抗胆碱酯酶测试

抑制 AChE 使得 ACh 与有限数量的 AChR 不断相互作用的药物,使得肌力改善。氯化腾喜龙是最常用于诊断性试验的药物,因其快速起效(30 秒)、作用维持时间短(5 分钟)。必须选择一个客观的终点来评估氯化腾喜龙的疗效,如眼外肌无力、言语损伤或是上臂外展持续时间。给予起始剂量 2mg。如果有确定改善,试验阳性并且终止。如果没有改变,需要增加剂量至 8mg。剂量应分两部分

给予,因为一些患者对腾喜龙有不良反应包括恶心、腹泻、流涎、肌束震颤及少见的严重症状如晕厥和心动过缓。需要准备阿托品(0.6mg)抽吸在注射器内,做好症状变得复杂的四级管理准备。腾喜龙试验适用于临床表现疑似 MG 但是抗体阴性、电实验阴性的患者。假阳性结果可发生在其他疾病的患者,如肌萎缩侧索硬化症。假阴性或模棱两可的结果也可发生。在一些案例中,使用长期反应药物例如新斯的明(15mg 口服)是有帮助的,因为它有更多时间进行肌力的详细评估。

### 遗传性肌无力症状

先天性肌无力症状(CMS)构成神经肌肉接头疾病的不同的组,这些疾病不是自身免疫的而是由基因变异导致,事实上任何神经肌肉接头可能受影响。突触前神经终末的功能改变或 AChR 或 AChE 的不同亚单位的改变在不同类型的 CMS 得到确认。

这些疾病具有很多与自身免疫性 MG 相似的临床症状,包括骨骼肌的无力和易疲劳性,在一些案例包括眼外肌(EOMs)、眼睑和近端肌肉,与自身免疫性 MG 的分布相似。当肌无力的症状开始于婴儿期或是儿童期抗体实验一直阴性的时候应该怀疑是 CMS。4 个最常见的 CMS 形式特征总结于表 47-2。尽管临床特征、电反应诊断及药理学实验可以提示正确的诊断,分子分析可以用来精确地阐释缺陷;这可能引导有效的治疗及基因咨询。在包括 AChR 的类型中,每个亚型都已经确认了大范围多样的变异,但是  $\epsilon$  亚单位在 75% 的病例中都受影响。在大多数 CMS 隐性遗传类型中,变异是异等位基因的;也就是说,出现不同的变异影响两个等位基因其中之一。

表 47-2 遗传性肌无力症状

类型	临床特征	电生理	遗传学	终板影响	治疗
慢通道	最常见,前臂伸肌无力,起病 2~3 年,严重度差异大	神经刺激下重复肌肉反应,延长通道开放及 MEPP 持续时间	常染色体显性, AChR $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 突变	兴奋性毒性终板肌病, AChR 降低,突触后膜损伤	奎尼丁:降低终板损害,抗 AChE 加重病情
低亲和力快通道	起病早,中度严重,累及 EOM,无力及疲劳	短暂、间断通道开放,慢通道症状相反	常染色体隐性,可能是异等位基因	正常的终板结构	3, 4-DAP, 抗 AChE
AChR 严重缺乏	起病早,严重度差异大,疲劳,典型 MG 特征	重复神经刺激下反应减少,MEPP 幅度增加	常染色体隐性;最常见 $\epsilon$ 变异,很多不同种突变	终板长度增加;突触折叠畸变	抗 AChE, ? 3, 4-DAP
AChE 缺乏	起病早,严重度差异大,脊柱侧弯, EOM 可能正常,瞳孔反射消失	重复神经刺激下反应减少	AChE 的胶原蛋白锚定基因变异	小神经终末,接头折叠退化	抗 AChE 药物加重病情



### 鉴别诊断

其他可以导致颅及躯体肌肉组织无力的疾病包括非自身免疫性 CMS、药物引起的肌无力、Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS)、神经衰弱症、甲状腺功能亢进、肉毒中毒、颅内肿块缺损及进展性外眼肌麻痹。青霉胺的治疗(用于硬皮病或类风湿关节炎)可能导致真正的自身免疫性 MG,但是无力通常是轻微的,中断药物使用会在几周或几月内复原。氨基糖苷类抗生素普鲁卡因酰胺可能引起肌无力患者无力的恶化。非常大剂量可使正常个体神经肌肉无力。

LEMS 是神经肌肉接头的突触前疾病,可以导致近似 MG 的无力症状。下肢近端肌是最易受累的,其他肌肉也可累及。脑神经支配的,包括眼皮的上睑下垂及复视,发生在超过 70% 的患者并且与 MG 特征相似。但是,这两者是容易区分的,因为 LEMS 患者反射减弱或缺失,并且有自主改变如口干和阳痿。神经刺激产生起始低振幅回应,在低频率的反复刺激(2~3Hz)下,产生像 MG 的递减反应;但是,在高频(50Hz)或后继练习之后,递增反应发生。LEMS 由自身抗体直接攻击运动神经终末 P 或 Q 型钙通道引起,可通过放射性免疫测定在 85% 的 LEMS 患者中检测到。这些自身抗体使得 ACh 从神经末端释放受损。大多数 LEMS 患者有相关的恶性病,最常为肺小细胞癌,可以表达刺激免疫反应的钙通道。LEMS 的诊断可以在肿瘤用其他方式检测到之前其出现的信号,可以早期切除。LEMS 的治疗包括血浆去除术和免疫抑制药,如用于 MG 的,3,4-二氨基比(3,4-DAP)及吡啶斯的明也可对具有临床症状的有用。3,4-DAP 通过阻塞钾通道起作用,导致运动神经终末长时间除极,提高 ACh 释放。吡啶新斯的明延长 ACh 的作用,使与 AChR 反复相互作用。

肉毒中毒是因为肉毒菌毒素梭菌属七株的任何一株产生的强有力的细菌类毒素。该毒素酶性分解特异蛋白,这种蛋白对于运动神经末梢的乙酰胆碱释放非常重要,从而干扰神经肌肉传递。最重要的是,肉毒中毒由摄入含有毒性物质的不干净的速食引起。比较少见的是,几乎所有的肉毒菌毒素的孢子可在伤口发芽。新生儿孢子可能在胃肠道发芽,并且释放毒性,导致肌肉无力。患者无力呈现类似延髓无力(如复视、构音困难、吞咽困难)及缺乏感觉症状和体征。无力可能发展至肢体并且导致呼吸障碍。早期反射存在,随着疾病进展可能消失。心理状态正常。自主功能表现包括麻痹性肠梗阻、便秘、尿潴留、瞳孔扩张及瞳孔对光反射差及口干。生物

测定有血清毒素的存在是决定性的依据,但是结果需要很长时间完成且有可能阴性。神经刺激研究揭示了突触前神经肌肉阻塞及降低的复合肌肉动作电位(CAMPs)的发现,在高频重复刺激下提高振幅。治疗包括通气支持及严格的住院患者支持护理(如营养、预防深静脉血栓)。预防性的疫苗可以用于实验室工作者或其他高发病率人群。

神经衰弱症是有肌无力样疲乏症状而无器质性损伤的疾病。这些患者可能呈现为无力和疲劳的主观症状,但肌肉测试通常为非器质性疾病的“非无力”特征;这些患者在重复动作后抱怨疲劳意味着疲倦或是淡漠而不是肌力下降。甲状腺功能亢进症通过甲状腺功能测试可以轻易诊断或是排除,怀疑是 MG 的患者应常规检查。甲状腺功能异常(甲状腺功能亢进症或是甲状腺功能减低症)可以导致肌无力。类似于 MG 的复视偶尔可以因为颅内肿瘤缺损压迫神经至 EOMs(如,蝶骨脊脑膜瘤),脑 MRI 和眼眶常可揭示病灶。

进行性外眼肌麻痹是很少见的疾病,导致 EOMs 的无力,可以伴随肢体近端肌肉的无力及其他系统症状。大多数患者有线粒体疾病,可由肌肉活检检测到。

### 寻找相关疾病

肌无力患者有更高的概率患一些相关疾病(表 47-3)。胸腺异常发生在 75% 的患者。肿瘤改变可

表 47-3 重症肌无力相关疾病及实验室检查推荐

相关疾病
胸腺疾病:胸腺瘤、胸腺增生
其他自身免疫疾病:桥本甲状腺炎、Graves 病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、有自身免疫性疾病家族史
可能加重重症肌无力的疾病或情况:甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减低症、隐秘感染、其他疾病的药物治疗(表 47-4)
可能感染治疗的疾病:结核病、糖尿病、消化道溃疡、胃肠道出血、肾病、高血压、哮喘、骨质疏松症、肥胖症
实验室检查或过程推荐
纵隔 CT 或 MRI
系统性红斑狼疮检测、抗核抗体、风湿因子、抗甲状腺抗体
甲状腺功能测试
提纯蛋白衍生物(PPD)皮肤测试
胸部 X 线片
快速血糖测量,生化蛋白 A1c
肺功能试验
老年患者的骨密度测定

产生胸腺增大,前纵隔 CT 扫描可以检测到。正常年轻成人 CT 扫描可出现胸腺影,然而超过 40 岁的患者胸腺扩大应高度怀疑胸腺瘤。甲状腺功能亢进症发生 3%~8% 的患者,可加重无力。怀疑有 MG 的任何患者都应做甲状腺功能试验。因为 MG 与其他免疫疾病的关联,也应检测抗核抗体和风湿因子。任何类型的慢性感染可以加重 MG,应该仔细查找病因。最后,鉴于肌无力患者呼吸功能损伤的频率和严重度,通气功能的测定是有价值的。

### 治疗 重症肌无力

由于在治疗方面的进步,使得重症肌无力的预后得到显著提高。几乎所有的肌无力患者在恰当的治疗下能够恢复正常生活。重症肌无力最有效的治疗方法包括使用抗胆碱酯酶药物、免疫抑制因子、胸腺摘除术和血浆去除或静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)(图 47-2)。

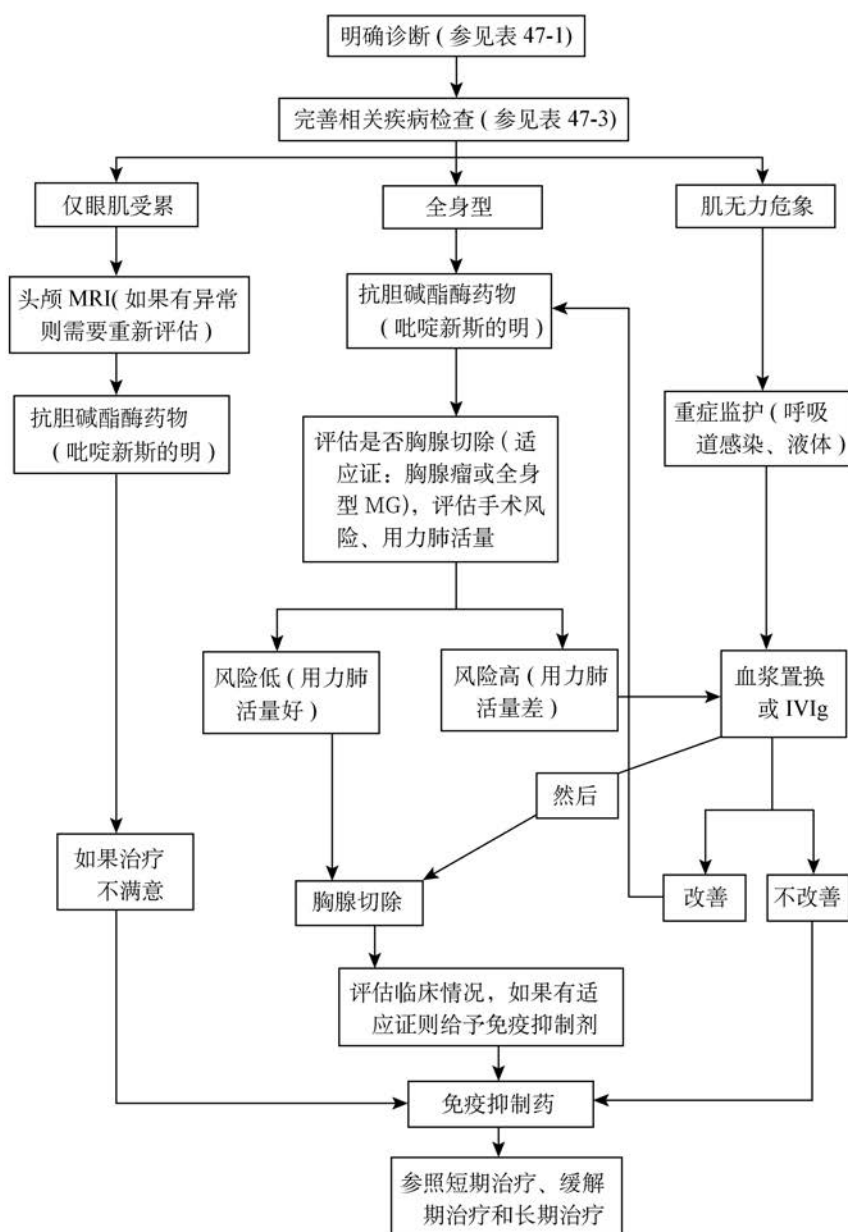


图 47-2 MG 管理程序

**抗胆碱酯酶药物** 抗胆碱酯酶药物使大多数肌无力患者得到部分改善,尽管这种改善确实很微弱。吡啶斯的明是应用最广泛的抗胆碱酯酶药物。口服吡啶斯的明药效在 15~30 分钟后开始,并且持续 3~4 小时,但是个体差异很大。治疗开始为中等剂量,如 30~60mg,每天 3~4 次。频率和总剂量应该根据患者的每日需要量量身定制。例如,咀嚼和吞咽功能比较差的患者应该在饭前服药,这样才能使得药效高峰期和进餐时间一致。由于不同的吸收作用,长效的吡啶斯的明也许偶尔对患者度过夜间有帮助但日间给药无效。吡啶斯的明的最大有效剂量一天很少超过 120mg,每 4~6 小时 1 次。超剂量的吡啶斯的明可能会增加虚弱和其他不良反应。在一些患者中,吡啶斯的明毒蕈碱样的不良反应(腹泻、腹部痉挛、流涎、恶心)会限制药物的耐受剂量。阿托品/苯乙哌啶或洛哌丁胺用于治疗胃肠道症状。

**胸腺切除术** 应该区分两个单独的概念,胸腺瘤的手术切除及胸腺切除术作为 MG 的治疗方式。因为局部肿瘤扩散,胸腺的手术切除是必要的,尽管大多数胸腺瘤组织结构上是良性的。除去肿瘤,有证据显示达到 85% 的患者在胸腺切除术后好转。这之中,有 35% 达到无药物好转。但是,这种改善典型地要延迟数月或数年。胸腺切除术的优点是它有长期受益的可能性,在一些情况下可减少或停止继续药物治疗。鉴于这些潜在的益处及可忽略的风险,胸腺切除术得到了广泛应用。一致认为胸腺切除术适用于青春期末至至少 35 岁的全面型 MG 的患者。胸腺切除术是否推荐于儿童、>55 岁的成人及局限于眼肌无力的患者仍有待争议。也有提示性的证据表明 MuSK 抗体阳性的 MG 患者可能对胸腺切除术反应不够好。这个手术必须在常规实施、医务人员在准备、技术管理、麻醉和手术设备有经验的医院实施。

**免疫抑制药** 几乎所有的 MG 患者使用免疫抑制药如糖皮质激素、硫唑嘌呤及其他有效药物。药物的选择或其他免疫调节治疗应依据个体疗效和风险权衡及治疗的紧迫性。这对于发展基于短期、中期、长期的目标的治疗计划是很有帮助的。如如果因为无力的严重度或患者需要尽可能快活动而要立即改善,那么就需要静脉注射治疗或是血浆去除术。如果是中期,糖皮质激素环孢素或是他罗利姆大体在 1~3 个月就会出现临床改善。硫唑嘌呤和麦考酚酯通常在数月之后开始使用(长达 1 年),但是这些药物对于长期治疗的 MG 患者有益。对于有

时常规应用免疫抑制药这种最佳治疗难治的患者,一个疗程高剂量的环磷酰胺可以通过重启免疫系统产生长时间的疗效。高剂量的环磷酰胺消除成熟的淋巴细胞但是保留造血功能(造血干细胞),因为它们表达醛脱氢酶,水解环磷酰胺。目前,难治患者仍保留这个治疗方法,应在十分熟悉这个过程设施中实施。推荐在重启后维持免疫疗法,来获得疗效。

**糖皮质激素治疗** 糖皮质激素应用适当时,会改善大多数患者的肌无力的症状。为了减少不良反应,泼尼松每天应给予单一剂量而不是个体剂量。起始剂量应相对低每天 15~25mg 来避免早期弱,大约 1/3 的患者起始服用高剂量发生这种情况。剂量逐步增加,患者可以耐受,直到有显著的临床改善或到达 50~60mg 每天的剂量。该剂量应持续 1~3 个月,之后在 1~3 个月逐渐减轻服用量。目标是在撤药时减少剂量至零或至最小量。大体上,患者在到达最大剂量后几周内症状开始改善,并且改善继续进展数月或数年。泼尼松剂量可逐渐减少,但是需要通常是数月或数年的时间来决定最小有效剂量,并且需要密切监测。很少患者能够完全不用免疫抑制药。长期糖皮质激素治疗的患者应仔细随访,以防治不良反应。糖皮质激素治疗中最常见的错误包括:①不能坚持——改善会缓慢或延后;②过早太快或过分减少剂量;③缺乏防治不良反应的意识。

**其他免疫抑制药物** 单独或联合应用麦考酚酯、硫唑嘌呤、环孢素、他罗利姆及环磷酰胺对很多患者有效。

麦考酚酯因其疗效有效和不良反应相对缺少已经成为治疗 MG 最广泛使用的药物之一。推荐剂量 1~1.5g。其机制包括通过新路径阻止嘌呤合成。因为淋巴细胞缺少选择补救通路而其他细胞有,麦考酚酯阻止淋巴细胞增生而不影响其他细胞。它不杀死或停止预成自体反应的淋巴细胞,故临床症状改善可能延迟至数月到 1 年,直到已经存在的自体反应淋巴细胞自然死亡。麦考酚酯的优点在于其相对缺少不良反应,仅偶尔有胃肠道症状,很少发展白细胞减少,在所有免疫抑制治疗中恶性肿瘤或先天性 PML 也很少见。尽管两个已出版的研究并没有确定的结果,大多数专家把阴性结果归因于实验设计上的瑕疵,麦考酚酯仍广泛应用于肌无力患者的长期治疗中。直到最近,硫唑嘌呤才成为 MG 最常应用的免疫抑制药,因其在大多数患者中应用及长时间跟踪记录中相对安全。它可

以增加糖皮质激素的治疗效果从而使其减量。但是,达到10%的患者不能耐受硫唑嘌呤因其特殊反应包括发热、全身乏力的流感样症状、骨髓抑制或是肝功能异常。起始剂量每天为50mg,应服用数天并观察其不良反应。若剂量能耐受,逐渐增量至2~3mg/kg,或者直到白细胞计数降至3000~4000/ $\mu$ l。硫唑嘌呤的疗效要3~6个月才开始,更长时间达到巅峰。在服用硫唑嘌呤的患者中,别嘌醇禁止用于治疗高尿酸血症。因为这两种药有共同的降解通路,硫唑嘌呤的效应增加会导致严重的骨髓抑制。

钙神经素抑制剂环孢素和他罗利姆(FK506)与硫唑嘌呤疗效相似,在MG的治疗中也使用的越来越多。其疗效出现比硫唑嘌呤更快。每种药物都可以单独应用,但是它们通常用作糖皮质激素的附属来减少激素用量。环孢素的常见用量为每天4~5mg/kg,他罗利姆的平均剂量为每天0.07~0.2mg/kg,分两次相同剂量服用(来减少不良反应)。这些药物的不良反应包括高血压、肾毒性,需要密切监测。晚上剂量后12小时测量血压水平。环孢素的治疗范围是150~200ng/L,他罗利姆是5~15ng/L。

环磷酰胺适用于其他药物难以治疗的患者。力妥昔单抗,是可以消耗CD20白细胞的单克隆抗体,治疗情况多变-有时是很激动人心的,成功治疗MG,尤其是抗MuSK抗体阳性的患者。

**血浆去除术以及静脉注射免疫球蛋白** 血浆去除术用于治疗MG血浆,血浆中含有病原抗体,将之机械地与血细胞分离,再将血浆返回患者体内。一个疗程有5次交换(每次3~4L),大体上10~14天的时间。血浆去除术使得抗AChR抗体短期内减少,从而使患者症状改善。这只是暂时的权宜之计适用于严重受影响的患者以提高患者的状况,优于手术(如胸腺切除)。

静脉注射免疫球蛋白的适应证与血浆置换相似:比手术更快改善患者的状况,度过肌无力的困难时期。这项治疗的优点是不需要特殊器械及大的静脉通道口。常用剂量是2g/kg,使用超过5天(400mg/kg)。如果可以耐受,静脉注射的总剂量可3~4天给1次。70%的患者可以改善,疗效开始于治疗期间,或在1周之内,或者持续数周至数月。静脉内注射免疫球蛋白的作用机制是未知的;这个治疗对于一定数量的循环AChR抗体没有始终如一

的疗效。不良反应一般不严重,除了头痛,液体过剩及相对少见的无菌性脑膜炎或肾衰竭。静脉注射免疫球蛋白很少用于长期治疗,代替免疫抑制治疗。不幸的是,医生越来越不熟悉免疫抑制药治疗而依赖重复的静脉注射免疫球蛋白,通常产生间歇的疗效,不产生潜在的自身免疫反应,而且费用昂贵。肌无力患者中期和长期治疗需要之前叙述的其他治疗方法。

**肌无力危象的管理** 肌无力危象定义为无力恶化威胁生命;它通常包括由膈肌和肋间肌无力引起的呼吸障碍。危象很少发生在正规管理的患者。治疗应在加强护理中心实施,配备在管理MG、呼吸功能不全、感染性疾病及液体和电解质治疗有经验的团队。暂时停止抗胆碱酯酶药物的使用排除了恶化可能是因为过度的抗胆碱酯酶药物(胆碱能危象)的可能性。危象最常见的原因是因为合并感染。应立即治疗,因为假定患者的机械和免疫防卫缺乏。肌无力患者伴有高热和早期感染应向其他免疫缺陷患者一样治疗。早期有效的抗生素治疗、辅助呼吸(优选非侵袭性的,使用BiPap),肺部物理治疗是治疗过程中必需的。正如之前讨论的,血浆去除术和静脉注射免疫球蛋白在快速康复中常有效。

**肌无力患者避免使用的药物** 很多药物报道加速MG患者的无力(表47-4),但不是所有患者对所有这些药物都有不良反应。相反,不是所有安全的药物可以无所顾忌地用于MG患者。因此,下列是尽可能应避免的药物,当任何新药引进的时候肌无力患者应密切参与。

## 患者评估

为了评估治疗的有效性及其引起的不良反应,在基线系统地评估患者的临床状态及重复的间歇期检查是很重要的。因为MG症状的多样性,间歇期和体检资料必须给予考虑。最有用的临床试验包括前臂外展时间(达到总共5分钟)、被动关节阻力、眼球转动范围及上睑下垂向上凝视的时间进展。人工肌肉测试,相对更好的是,肢体肌肉尤其是极端肌肉的定量的肌力测定法,也是很重要的。间歇期形式可以提供患者状态及治疗结果导向的简明的总结。缩略版见图47-3。患者AChR抗体水平的进行性减少也可是临床上有价值的治疗效果的确证。相反,免疫抑制药减药时该抗体升高预计临床上恶化。为了AChR抗体水平可靠的数量的测量,最好对比先前冰冻血浆等份及目前的血清样本同时连续分析。

病史	重症肌无力工作手册			
	正常	尚可	较差	差
复视	无	少	经常	持续
睑下垂	无	少	经常	持续
上肢	正常	轻度受限	部分 ADL 受限	明显受限
下肢	正常	步行 / 跑步疲劳	能走有限距离	行走距离严重受限
言语	正常	构音障碍	严重构音障碍	言语不能
发声	正常	低弱	受损	严重受损
咀嚼	正常	正常食物后疲劳	软食物后疲劳	胃管
吞咽	正常	正常食物	仅软食物	胃管
呼吸	正常	体力劳动时呼吸困难	任何活动均呼吸困难	休息呼吸困难

检查	上肢外展时间	右	左
血压	三角肌	右	左
脉率	肱二头肌	右	左
体重	肱三头肌	右	左
水肿	握力	右	左
肺活量	髂腰肌	右	左
白内障?	股四头肌	右	左
右	腓绳肌	右	左
左	其他	右	左
眼外肌			
睑下垂时间			
面肌			

图 47-3 重症肌无力评估治疗使用的间隔评估缩略版

表 47-4 MG 中药物相互作用

## 可能加重 MG 的药物

## 抗生素

氨基糖苷类: 如链霉素、妥布霉素、卡那霉素  
 喹诺酮类: 如环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、加替沙星  
 大环内酯类: 如红霉素、阿奇霉素

## 手术用非除极肌松药

D-筒箭毒碱、泮库溴铵、维库溴铵、阿曲库铵

 $\beta$ 受体阻滞药物

普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔

## 局部麻醉药和相关药物

大剂量的普鲁卡因和利多卡因  
 普鲁卡因胺(用于心律失常)

## 肉毒杆菌中毒

肉毒杆菌加重无力

## 奎宁衍生物

奎宁、奎尼丁、氯喹、甲氟喹

## 镁

降低 ACh 释放

## 青霉胺

可能导致 MG

## 有重要相互作用关系的药物

## 环孢素

药物相互作用的广泛, 可能提高或降低环孢素的水平

## 硫唑嘌呤

避免和别嘌醇联用—两者联用可以导致骨髓抑制

# 第 48 章

## Chapter 48

### 肌营养不良症与其他肌肉疾病

Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.

#### 肌病

骨骼肌疾病或肌病,是肌肉的结构改变或功能障碍。此类疾病可以根据特征性临床和实验室检查结果与其他运动功能相关疾病(如下运动神经元或神经肌肉接头疾病)鉴别。

重症肌无力及相关疾病已在第 47 章讨论;皮炎、多发性肌炎和包涵体肌炎将在第 49 章讨论。

#### 临床特征

大多数肌病表现为近端对称性肢体无力(上肢

或下肢),腱反射及感觉仍保留。然而,部分肌病可表现为以远端为主的不对称性肌无力。相关的感觉丧失提示周围神经或中枢神经系统(CNS)损伤而不是肌病。偶尔,影响脊髓运动神经元胞体(前角细胞疾病)、神经肌肉接头处,或周围神经的疾病可与肌病的表现相似。

#### 肌无力

肌无力的症状可以为间歇性或持续性。造成间歇性肌无力的疾病如图 48-1 所示,包括重症肌无力、周期性瘫痪(低血钾、高血钾与先天性副肌强直),以及代谢性能量缺乏,如糖酵解障碍(尤其是肌磷酸化酶缺乏)、脂肪酸的利用障碍(肉碱棕榈酰转

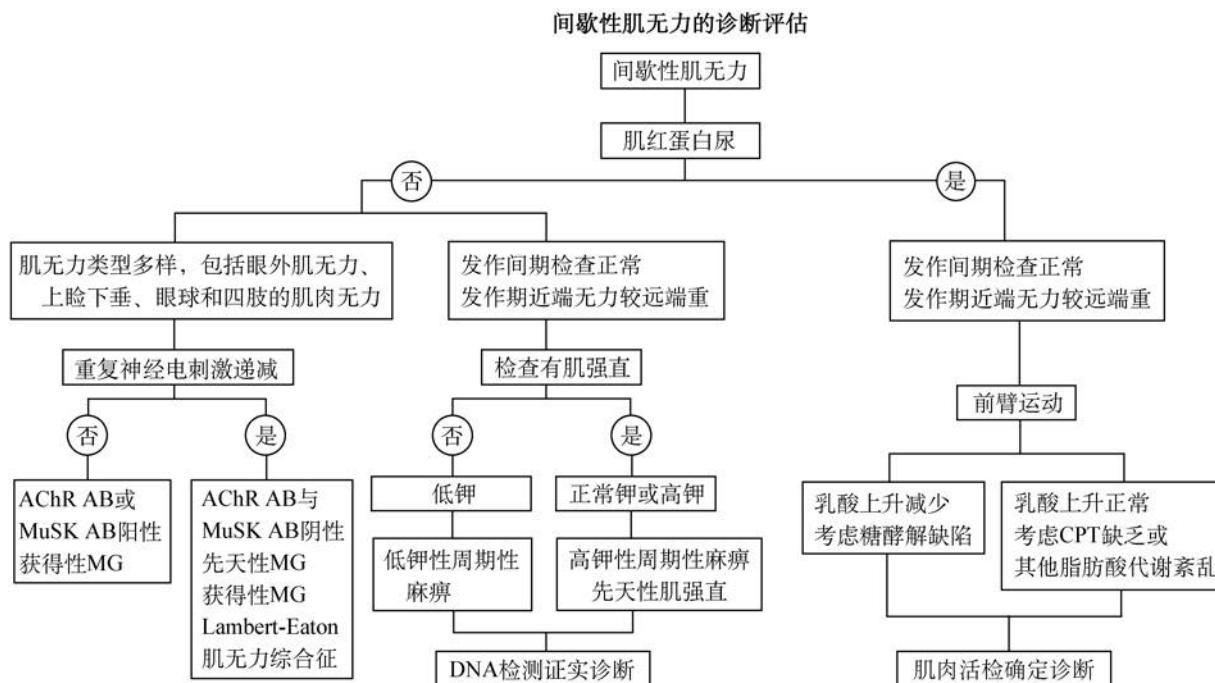


图 48-1 间歇性肌无力的诊断评估

AChR AB. 胆碱酯酶受体抗体; MuSK AB. 肌肉特异肌酶抗体; MG. 重症肌无力; CPT. 肉碱棕榈酰转移酶

移酶缺乏症)和一些线粒体肌病。能量缺乏状态导致活动相关的肌肉分解,伴有肌红蛋白尿,表现为淡褐色到暗褐色尿。

大多数肌肉疾病引起持续性肌无力(图 48-2 所示)。其中的大多数,包括肌营养不良的大多数类型,多发性肌炎和皮肌炎,近端肌肉较远端肌肉无力症状更重,常对称起病,面部肌肉功能保留,此种类型称为肢带型。鉴别诊断主要为其他类型肌无力。面部肌肉无力(眼睛闭合困难和微笑障碍)和翼状肩胛(图 48-3 所示)是面肩肱型营养不良症(FSHD)的特征。面部和肢体远端无力与手握肌强直几乎是诊断 1 型强直性肌营养不良的要点。其他脑神经支配的肌肉无力,导致上睑下垂、眼外肌无力,考虑的最重要的疾病包括神经肌肉接头疾病、眼咽型肌营养不良、线粒体肌病或一些先天性肌病(表 48-1 所示)。包涵体肌病的特征是不对称的前臂屈肌和股

四头肌的萎缩和无力(如前臂、手腕和手指屈肌)。头颅下垂综合征相对不常见,但是是重要的诊断性体征,提示选择性颈伸肌无力的存在。与此体征相关的最重要的神经肌肉疾病包括重症肌无力、肌萎缩侧索硬化症、迟发性线状体肌病、甲状旁腺功能亢进、局限性肌炎和包涵体肌病部分亚型。最后一种类型为远端肢体无力,是肌营养不良症特殊亚型(远端肌病)的典型体征。

通过功能检查来帮助发现肌无力的类型比较重要(表 48-2 所示)。Gower 征(图 48-4 所示)尤其有用。观察患者步态可发现因躯干和髋关节无力,呈前凸姿势,往往夸张地利用脚尖走路(图 48-5)。摇摆步态是因臀部肌肉无力而导致髋关节或髋关节倾斜。膝关节过伸(膝过伸或翻膝)是股四头肌无力的特征;跨阈步态,是由足下垂伴远端肌无力导致。

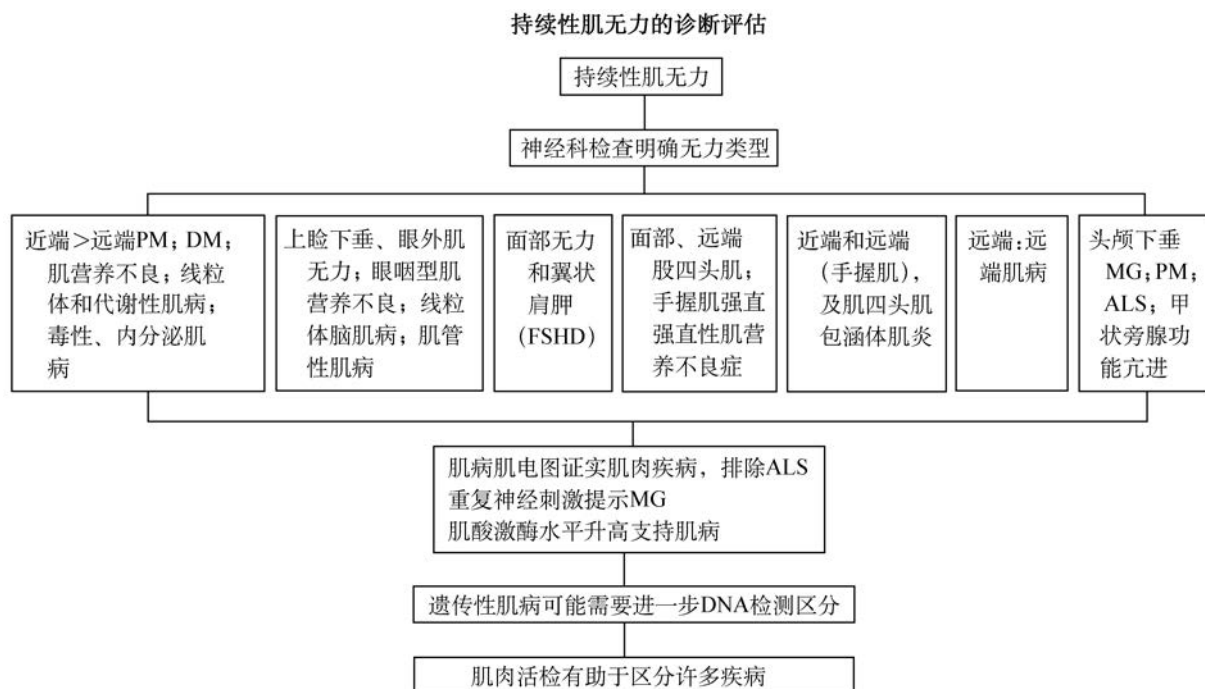


图 48-2 持续性肌无力的诊断评估

DM. 皮肌炎; PM. 多发性肌炎; MG. 重症肌无力; ALS. 肌萎缩侧索硬化

任何引起肌无力的疾病都可伴有疲劳,即无法维持或保持力量(病理性易疲劳)。这种情况必须与虚弱鉴别,虚弱指过度劳累或精力不足而导致的一种疲劳。相关症状有助于鉴别虚弱与病理性易疲劳。虚弱常伴有避免体力活动倾向,白天嗜睡的主诉,需要频繁小憩,难以集中于某项活动,如阅读。可伴有巨大的压力和抑郁的感觉。因此,虚弱不是

肌病。相反,病理性易疲劳见于神经肌肉接头传递障碍疾病和能量产生障碍疾病,包括糖酵解、脂肪代谢,或线粒体能量产生障碍。病理性疲劳也发生在慢性肌病,因为少量肌肉难以完成一个任务。病理性疲劳伴有异常的临床或实验室检查。无以上支持特征的疲劳几乎不考虑原发性肌肉疾病。



图 48-3 面肩肱型营养不良表现为肩胛翼状突出

表 48-1 上睑下垂或眼肌麻痹的神经肌肉病因

周围性神经病变
吉兰-巴雷综合征
米勒-费雪综合征
神经肌肉接头病变
肉毒杆菌中毒
Lambert-Eaton 综合征
重症肌无力
先天性肌无力
肌病
线粒体肌病
Kearns-Sayre 综合征
渐进性眼外肌麻痹
眼咽型肌营养不良症和眼咽远端肌营养不良症
强直性肌营养不良症(仅有上睑下垂)
先天性肌病
肌管性肌病
线状体(仅有上睑下垂)
甲状腺功能亢进症/Graves 病(眼肌麻痹无下垂)
遗传性包涵体肌病 3 型

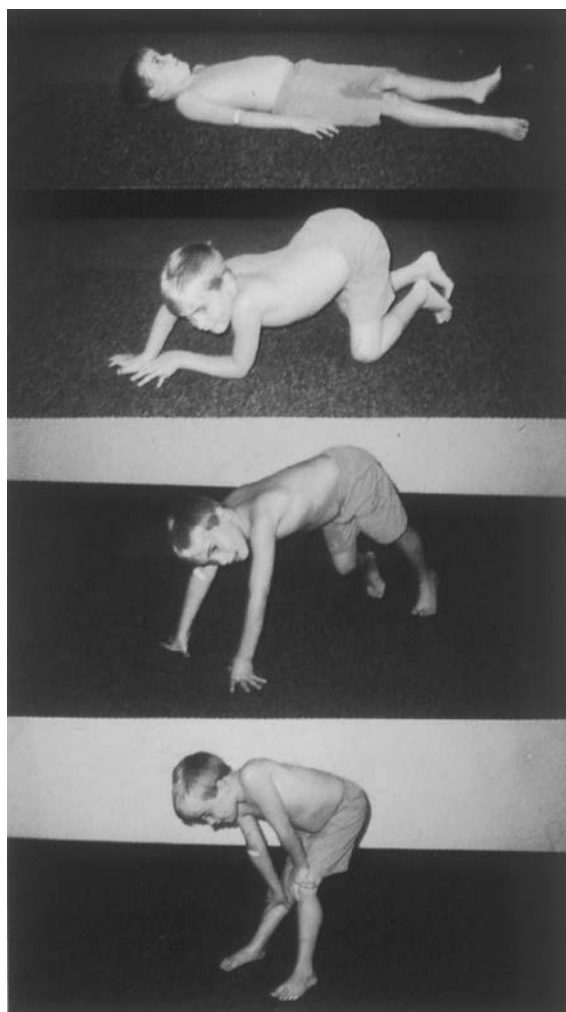


图 48-4 Gower 征:患者试图借助手臂攀附下肢从地上起来

表 48-2 发现肌肉无力的检查

功能损伤	肌无力
无法强行闭眼	上部面肌
皮肤皱起无力	下部面肌
卧位无法抬头	颈伸肌
仰卧位无法抬头	颈部屈肌
手臂无法举过头	近端手臂肌肉(可能只有肩胛稳定肌)
无法不在膝关节过伸位行走(膝过伸或翻膝)	膝伸肌
无法用足跟行走(足尖行走)	跟腱短缩
走路时不能抬起足(跨阈步态或足下垂)	大腿前部
走路无法不摇摆	臀部肌肉
无法不攀附肢体从地上起来(Gowers 征)	臀部,大腿和躯干肌肉
无法不依靠手臂从椅子上坐起	臀部肌肉



### 肌肉疼痛(肌痛)、痉挛与强直

肌肉疼痛可与痉挛、抽搐、挛缩、僵硬或肌肉强直相关。不同的是,真正的肌痛(肌肉疼痛),可位于局部或全身,可伴有无力、触痛或肿胀。某些药物会造成真性肌痛,如表 48-3 所示。

表 48-3 可导致真性肌痛的药物

西咪替丁
可卡因
环孢素
达那唑
依米丁
金
海洛因
拉贝洛尔
美沙酮
青霉胺
他汀类及其他降胆固醇药物
L-色氨酸
齐多夫定



图 48-5 脊柱前凸体位

夸张地依靠脚尖站立,与躯干和髋关节无力有关

有两种肌痛类型特别重要,但没有一种与肌无力相关。纤维肌痛是一种常见的,但知之甚少的肌

筋膜疼痛综合征。患者诉有严重的肌肉疼痛和压痛,并有特定的疼痛触发点、睡眠障碍,伴易疲劳。血清肌酸激酶(CK)、红细胞沉降率(ESR)、肌电图(EMG)和肌肉活检均正常。风湿性多肌痛主要发生在大于 50 岁的患者,特点是肩膀、下背部、臀部、大腿僵硬和疼痛。ESR 升高,而血清 CK、肌电图和肌活检均正常。颞动脉炎是中大型动脉的炎性疾病,通常累及颈动脉的一个或多个分支,可伴风湿性多肌痛。缺血性视神经炎可影响视力。糖皮质激素可减轻疼痛和防止视力丧失。

局限性肌肉疼痛最常为创伤性。突发性疼痛常见的病因是肌腱断裂,与正常的一面相比,患侧肌腹呈圆形,且外观较短。肱二头肌和跟腱尤其容易破裂。肌肉的感染或肿瘤浸润是引起局部肌肉疼痛的罕见原因。

肌肉痉挛或抽搐是痛苦的、不自主的、局部的,伴有可见或明显硬化的肌肉挛缩。痉挛突然发作,持续时间短,可能会造成关节的异常姿势。肌电图显示运动单位放电,可发现自发神经放电的起源。肌肉痉挛常由神经源性疾病引起,尤其是运动神经元病(参见第 32 章),神经根病和多发性神经病(参见第 45 章),但肌肉痉挛不是大多数肌肉疾病的特征。Duchenne 型肌营养不良是一个例外,因为小腿肌肉痉挛是该病的常见主诉。肌肉痉挛在怀孕期间也很常见。

肌肉挛缩是不同于肌肉痉挛。这两种情况下,肌肉都会变硬,但挛缩与糖酵解能量衰竭有关。肌肉挛缩后无法放松。肌电图显示电静息。混淆是因为挛缩还指肌肉由于纤维化导致不能被动地伸展到适当长度(固定挛缩)。一些肌肉疾病,特别是 Emery-Dreifuss 肌营养不良与 Bethlem 肌病,固定挛缩发生早,是该病的特征性表现。

肌肉僵硬可以指不同的表现。部分关节及周围表面炎症患者会感觉肌肉僵硬。这种情况不同于过度兴奋运动神经元所导致的僵硬或强直的肌肉疾病。在僵人综合征,脊髓运动神经元自发放电引起肌肉不自主的收缩,主要累及轴向(躯干)和近端下肢肌肉。随着腰椎过度前凸,步态变得僵硬和费力。突然的动作、声音和情绪低落可引起阵发性肌肉痉挛症状。睡眠时肌肉放松。约 2/3 的患者抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性。神经性肌强直(艾萨克综合征)表现为周围神经持续性肌纤维活动过度兴奋。肌颤搐(与持续肌肉收缩相关的肌束震颤)和肌肉松弛受损是最终结果。腿部肌肉僵硬,肌肉持续收缩引起四

肢出汗增加。周围神经过度兴奋是由靶电压门控钾通道介导的。自发性神经放电的起源部位主要是在运动神经的远端。

肌强直是肌肉持续收缩后慢肌松弛状态。肌强直通常由肌肉运动(运动性肌强直)引起,为自主性,但也可以通过机械刺激引起(叩击性肌强直)。典型的肌强直通常会导致紧握物品后松弛困难。强直性肌营养不良症 1 型(DM1)远端无力通常伴肌强直,而 DM2 近端肌肉更易受累,因此相关术语“近端肌强直性肌病(PROMM)”是用来形容这种情况。肌强直也见于先天性肌强直(氯离子通道障碍疾病),但在这种疾病肌肉无力不突出。肌强直也可见于钠通道基因突变个体(高钾型周期性瘫痪或钾敏感性肌强直)。另一种钠离子通道疾病——先天性副肌强直症,也与肌强直有关。在其他类型肌强直相关疾病,肌强直随着肌肉重复活动缓解,而先天性副肌强直病则与之不同,肌强直随着肌肉重复活动恶化。

### 肌肥大和萎缩

在大多数肌病,肌肉组织是由脂肪和结缔组织替代,但肌肉的大小通常不受影响。然而,在许多肢带型肌营养不良症(尤其是抗肌萎缩蛋白缺失肌病),小腿肌肉肥大是典型特征。肥大代表真性肌肉肥大,因此在描述此类患者时,应避免使用“假肥大”术语。即使这些疾病的晚期,小腿肌肉仍然非常有力。肌肥大可造成结节病肉芽肿浸润、淀粉样蛋白沉积、细菌和寄生虫感染和局灶性肌炎。相反,肌肉萎缩是其他肌病特征。远端型肌病/肌营养不良(肢带型肌营养不良症 2B 型)早期常见腓肠肌萎缩,尤其是内侧。肱骨的肌肉萎缩是面肩肱型营养不良症(FSHD)的特征。

### 实验室评估

有限的一系列测试可用于评估可疑的肌病。几乎所有的患者都需要测定血清酶水平,通过电学研究筛查肌肉疾病,排除其他运动疾病。其他诊断疾病具体类型的测试包括 DNA 研究、前臂运动试验和肌肉活检。

#### 血清酶测定

肌酸激酶(CK)是肌病评估测定中的首选肌酶。肌肉损伤导致 CK 从肌纤维漏入血清。MM 同工酶在骨骼肌中占主导地位,而肌酸激酶同工酶(CK-MB)是心肌标志物。血清 CK 升高可见于正常个体,可能是遗传基础或剧烈活动后、轻微的外伤(包括肌电图针),长期的肌肉痉挛或癫痫全身性发作。天冬氨酸氨基转移

酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT),醛缩酶和乳酸脱氢酶(LDH)在肌肉和肝具有共同的起源。当常规检查发现这些酶升高,可能会错误地推断为肝病,而事实上可能肌病才是病因。 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)在肌肉中不存在,其升高有助于诊断肝疾病。

#### 电学研究

肌电图、重复神经刺激、神经传导研究(参见第 5 章)是评估疑似肌病患者的基本方法。这些检查组合提供了鉴别肌病与神经病、神经肌肉接头疾病的必要信息。肌病的常规神经传导研究通常正常,但萎缩肌肉可出现复合肌肉动作电位波幅降低。针极 EMG 在针的位置检测到兴奋性,提示坏死性肌病(炎性肌病、肌营养不良、毒性肌病、肌强直性肌病),而缺乏兴奋性是长期肌病障碍(肌营养不良、内分泌肌病、失用性萎缩、许多代谢性肌病)的特征。此外,肌电图若发现强直性放电,可缩小鉴别诊断范围(表 48-4 所示)。另一种重要的肌电图结果是持续时间短、波幅小的多相运动单位动作电位(MUA-Ps)。这样的电位在肌源性和神经源性疾病中均可出现;然而,该电位募集或放电模式并不相同。肌病的 MUAPs 放电早,但以正常速度来弥补单个肌纤维的损失,而神经源性疾病的 MUAPs 放电较快。类固醇或失用性肌病都是 2 型肌纤维萎缩相关肌病,其肌电图通常正常,因为肌电图主要评估的是 1 型肌纤维的生理功能。肌电图也有助于选择合适的受累肌肉活检样本。

表 48-4 肌强直性疾病

1 型强直性肌营养不良
2 型强直性肌营养不良/近端肌强直性肌病
先天性肌强直
先天性副肌强直
高血钾性周期性麻痹
软骨营养障碍性肌强直(Schwartz-Jampel 综合征)
中央核肌病/肌管性肌病 <sup>a</sup>
药物诱导
降胆固醇药物(他汀类药物、贝特类药物)
环孢素
氯喹
糖原贮积障碍 <sup>a</sup> (Pompe 病,脱支酶缺乏,分支酶缺乏)
肌原纤维肌病 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>. 肌电图有强直性放电,但无临床肌强直

#### DNA 分析

这是为许多肌病提供明确诊断的重要工具。然

而,目前有限的分子诊断学限制其部分应用。如在 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症,2/3 的患者容易检测到缺失或重复突变,但其余的点突变较难发现。对于没有可识别的基因缺陷患者,肌肉活检仍然是主要的诊断工具。

### 前臂运动试验

间歇性发作的肌病,尤其是伴有肌红蛋白尿的患者,可能是患有糖酵解缺陷。前臂运动试验的变异性较大。安全起见,为避免不必要的肌肉损伤导致横纹肌溶解症,测试不应在缺血情况下进行。该试验是将一个小导管置入肘静脉进行。需获取基线血液样本测乳酸及氨水平。前臂肌肉锻炼要求患者用力伸和握手 1 分钟后,在间隔 1、2、4、6 分钟和 10 分钟时分别采血,并与基线比较。典型表现是乳酸 3~4 倍升高。因为氨水平随着运动升高,所以同时测量氨水平作为对照。在肌磷酸化酶缺乏或其他糖酵解缺陷患者,可能乳酸不上升或低于正常,而氨升高将达到控制值。如果不运动,乳酸或氨水平均不会上升。选择性氨升高障碍患者可能有肌腺苷酸脱氨酶缺乏症,据报道这种情况是肌红蛋白尿的原因之一,但该酶缺乏也见于无症状个体,因此,该结论尚有争议。

### 肌活检

肌肉活检是确定可疑肌病诊断的一个重要步骤。活检通常取自股四头肌或肱二头肌,较少取自

三角肌。活检评估包括如下技术的组合:光学显微镜、组织化学,运用一系列抗体的免疫细胞化学和电子显微镜。并非每例标本都需要用到所有技术。许多疾病有特异的表现:肌内膜炎性细胞包裹、侵入肌纤维见于多发性肌炎;类似的肌内膜浸润相关的带空泡的肌纤维,纤维内淀粉样蛋白沉积及 TDP-43 包涵体是包涵体肌炎的特征;而血管周围、肌束膜炎相关的肌肉纤维束周围萎缩是皮肌炎的特点。此外,先天性肌病具有独特的光学和电子显微镜下诊断特征。线粒体和代谢性肌病(例如,糖原贮积病和脂质贮积病)也有独特的组织化学和电镜表现。肌肉活检组织可以送检代谢酶或线粒体 DNA 分析。一系列抗体可用于确定缺失复合体(肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物和相关蛋白),从而有助于判断肌营养不良的特殊类型。肌肉标本的免疫印迹分析,可用于确定特异的肌肉蛋白是否有数量减少或大小异常。

## 遗传性肌病

肌营养不良症是指一组遗传性进展性疾病,每种都具有独特的表型和遗传特征,如表 48-5、表 48-6、表 48-7 所示。

表 48-5 进行性肌营养不良

类型	遗传类型	缺陷基因/蛋白	起病年龄	临床特征	累及的其他系统
Duchenne 型	XR	肌萎缩蛋白	5 岁前	进行性肩带肌肉无力 12 岁以后不能走路 渐进性脊柱侧后凸畸形 在 20~30 岁出现呼吸衰竭	心肌病 精神障碍
Becker 型	XR	肌萎缩蛋白	儿童早期至成年	进行性肩带肌肉无力 15 岁后能走路 40 岁前呼吸衰竭可进展	心肌病
肢带型	AD/AR	几种(表 48-6、表 48-7)	儿童早期至成年早期	缓慢进展的肩和髋带肌肉无力	有/无心肌病
Emery-Dreifuss	XR/AD	Emerin/Lamins A/C, Nesprin-1, Nesprin 2, TMEM43	儿童至成年	肘关节挛缩,肱骨和腓骨肌无力	心肌病
先天性	AR	几种	出生时或出生几个月内	肌张力低下,挛缩,特征性症状推迟出现 部分患者进展至呼吸衰竭; 其他患者无进展	中枢神经系统异常(髓鞘形成不良,畸形) 眼部异常

续表

类型	遗传类型	缺陷基因/蛋白	起病年龄	临床特征	累及的其他系统
肌强直 (DM1, AD DM2)		DM1:CTG 重复扩 增 DM2: CCTG 重复 扩增	儿童至成年 如果母亲患病, 可能婴儿期即 起病 (仅 DM1 型)	缓慢进展的面肌、肩带肌无 力,足背屈 DM2 型近端肌无力更易受 累	心脏传导缺陷 精神障碍 白内障 额秃 性腺萎缩
面肩胛肱型	AD	DUX4 4q	儿童至成年	缓慢进展的面肌、肩带肌无 力,足背屈	耳聋 外层渗出性视网膜 病变(coats 病)
眼咽型	AD	多聚-A RNA 结合 蛋白扩增	50~60 岁	缓慢进展的眼外肌、咽部、肢 体肌肉无力	—

### Duchenne 型肌营养不良

该病为 X-连锁隐性遗传疾病,有时也被称为假肥大型肌营养不良症,发病率不超过 30 例/100 000 存活男性。

#### 临床特征

Duchenne 型肌营养不良常出生即起病,但在 3~5 岁症状明显。患病男孩经常摔倒,玩耍时难以跟上小朋友们。跑步、跳跃均有异常。至 5 岁时,肌肉测试可发现明显肌无力。从地上起来时,病人需要借用手臂攀附下肢(Gower 征,图 48-4 所示)。至 6 岁时,足跟肌束和髂胫肌束明显挛缩,足尖走路与前凸姿势有关。肌肉力量的损失是渐进的,肢体近端肌肉和颈屈肌更易受累;腿比手臂症状更严重。8~10 岁时,步行可能需要使用背带;久坐加重了关节挛缩及髋关节屈曲、膝、肘和手腕的伸展障碍。至 12 岁时,大多数患者都依赖轮椅。挛缩呈固定位,脊柱侧弯进行性加重,可能伴有疼痛。肌无力导致肺功能减弱,脊柱侧弯进一步损害肺功能。至 16~18 岁,患者并发严重的,有时是致命的肺部感染。其他的死亡原因包括食物误吸和急性胃扩张。

尽管几乎所有患者都有心肌病的存在,但心源性死亡并不常见。充血性心脏衰竭很少发生,除了严重的循环压力外,如肺炎。心源性心律失常罕见。典型的心电图(ECG) V<sub>1</sub> 导联显示 RS 波增宽;胸导联出现深而窄的 Q 波;右胸 V<sub>1</sub> 导联出现高 R 波。Duchenne 型肌营养不良患者智力障碍常见;平均智商(IQ)低于平均值约 1 个标准差。智力损伤是非进展性的,对语言能力影响更大。

#### 实验室检查特征

血清肌酸激酶水平升高至正常水平 20~100

倍。出生时 CK 水平即不正常,但在疾病的晚期,由于缺乏运动和肌肉容积损失,CK 水平会下降。肌电图显示典型肌病特征。肌肉活检显示不同大小的肌纤维及坏死和再生纤维群。结缔组织和脂肪取代了丧失的肌纤维。Duchenne 型肌营养不良的诊断建立在肌肉组织活检确定抗肌萎缩蛋白不足或外周血白细胞突变分析的基础上,详见后文。

Duchenne 型肌营养不良是由编码抗肌萎缩蛋白的基因突变造成的,抗肌萎缩蛋白是定位于肌纤维肌膜的内表面,大小为 427kDa 的蛋白。抗肌萎缩蛋白基因大小超过 2000kB,因此是已发现最大的人类基因之一,定位于 X 染色体的短臂,Xp21。最常见的突变类型是缺失突变。缺失片段大小不一,但与疾病严重程度无关。缺失呈不均匀分布,但最常见的是位于基因起点附近(5'端)和中部缺失。Duchenne 型肌营养不良由重复扩增突变或点突变引起不常见。鉴定特定的突变可以明确诊断,使精确测试出潜在的携带者成为可能,有助于产前诊断。

Duchenne 型肌营养不良的诊断,也可以通过肌肉活检标本的免疫印迹分析,可发现抗肌萎缩蛋白数量和分子量异常。此外,肌肉抗肌萎缩蛋白抗体免疫细胞化学染色可以用来发现定位于细胞膜的抗肌萎缩蛋白缺失或缺陷。对疾病携带者肌肉活检行抗肌萎缩蛋白分析可能显示马赛克图案,但用于检测携带者并不可靠。

#### 发病机制

抗肌萎缩蛋白是膜蛋白和糖蛋白大复合物的一部分(图 48-6)。抗肌萎缩蛋白氨基端结合肌动蛋白,羧基端结合 β-肌营养不良蛋白聚糖。β-肌营养不良蛋白聚糖与 α-肌营养不良蛋白聚糖形成复合

体,与细胞外基质(ECM)的层粘连蛋白结合。层粘连蛋白具有异三聚体分子结构,一条重链和两条轻链( $\beta_1$  和  $\gamma_1$ )呈十字形排列。骨骼肌层粘连蛋白重链命名为层粘连蛋白  $\alpha_2$ 。细胞外基质还发现有胶原蛋白 IV 和 VI。与  $\beta$ -肌营养不良蛋白聚糖一样,跨膜肌聚糖蛋白也与抗肌萎缩蛋白结合;这 5 种蛋白(命名为  $\alpha$  至  $\epsilon$ -肌聚糖)相互紧密结合为复合体。最近发现,与肌营养不良相关的其他膜蛋白与抗肌萎缩蛋白复合体组分松散地结合。这些膜蛋白包括小凹蛋白-3、 $\alpha_7$  整合素和 VI 型胶原蛋白。

抗肌萎缩蛋白定位于肌细胞膜的胞质面,它与两个跨膜蛋白复合物(肌营养不良糖蛋白、肌聚糖蛋白)结合。肌营养不良糖蛋白与细胞外基质蛋白层黏连蛋白, $\beta_1$  和  $\alpha_7$  整合素结合(表 48-5、表 48-6、表 48-7 所示)。Dysferlin 蛋白与小凹蛋白-3 形成复合体,而不是与抗肌萎缩蛋白相关蛋白或整合素结合,其中小凹蛋白-3 与神经元型一氧化氮合酶 nNOS 结

合。某些先天性营养不良和肢带型肌营养不良症(LGMDs)因损失各种具有糖基化  $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖功能的酶(POMT1、POMT2、POMGnT1、福蛋白、福蛋白相关蛋白、LARGE),从而抑制了其与分层蛋白正确结合。

抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合体的出现赋予肌纤维膜稳定性,虽然复合体各个组分的功能尚未完全明确。复合体一个组分缺乏可能会导致其他组分的异常。如抗肌萎缩蛋白原发性缺乏(Duchenne 型肌营养不良)导致肌聚糖蛋白与肌营养不良糖蛋白继发性缺乏。单一的肌聚糖原发性缺乏(见“肢带型肌营养不良症”,在本章后部分)未影响抗肌萎缩蛋白,但导致其他肌聚糖继发性缺乏。任一情况下,抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合体的破坏,削弱了肌纤维膜,导致膜撕裂与级联反应导致肌纤维坏死。在肌肉营养不良患者的病程中,这一系列事件反复发生。

表 48-6 常染色体显性遗传的肢带型肌营养不良症(LGMDs)

疾病	临床特征	实验室检查特征	基因定位
LGMD1A	30~40 岁起病 肌肉无力影响远端肢体肌肉、声带和咽肌	血清 CK 是正常值的 2 倍 EMG 示混合源性或神经源性肌病 NCS 正常	肌节蛋白
LGMD1B	10 岁或 20 岁内起病 近端下肢无力及伴传导缺陷的心肌病 某些病例需要与伴有节挛缩的 Emery-Dreifuss 肌营养不良鉴别	血清 CK 是正常值的 3~5 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	核纤层蛋白 A/C
LGMD1C	儿童早期起病 近端肌无力 Gower 征,小腿肥大 运动相关肌肉痉挛	血清 CK 是正常值的 4~25 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	小凹蛋白-3
LGMD1D	30~50 岁起病 近端肌无力 心肌病和心律失常	血清 CK 是正常值的 2~4 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	染色体 7q 连锁 未确定的基因
LGMD1E	儿童期起病 近端肌无力	血清 CK 通常正常 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	染色体 6q23 连锁 未确定的基因

CK. 肌酸激酶;EMG. 肌电图;NCS. 神经传导研究

表 48-7 常染色体隐性遗传的肢带型肌营养不良症 (LGMDs)

疾病	临床特征	实验室检查特征	基因定位
LGMD2A	10~20 岁起病 足跟绷紧 肘、手腕和手指挛缩;部分病例脊柱僵硬 近端和远端无力	血清 CK 是正常值的 3~15 倍 EMG 示肌源性肌病	钙激活中性蛋白 酶-3
LGMD2B	20 岁或 30 岁内起病 起病时近端肌肉无力,之后影响远端(小腿) 肌肉 Miyoshi 肌病是以小腿肌肉起病的 LGMD2B 的亚型	血清 CK 是正常值的 3~100 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病 肌肉活检示炎症,与多发性肌炎相 似	Dysferlin
LGMD2C-F	儿童至青少年起病 临床症状类似于 Duchenne 和 Becker 型肌营 养不良症 心肌病不常见 认知功能正常	血清 CK 是正常值的 5~100 倍 EMG 示肌源性肌病	$\gamma$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 肌聚糖
LGMD2G	10~15 岁起病 近端和远端肌无力	血清 CK 是正常值的 3~17 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	Telethonin
LGMD2H	10~30 岁起病 近端肌无力	血清 CK 是正常值的 2~25 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	TRIM32 基因
LGMD2I	10~30 岁起病 临床症状类似于 Duchenne 和 Becker 型肌营 养不良症 心肌病(部分患者,并非所有)	血清 CK 是正常值的 10~30 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	福蛋白相关蛋白
LGMD2J <sup>a</sup>	10~30 岁起病 下肢近端无力 轻度远端无力 进行性无力导致行走能力丧失	血清 CK 是正常值的 1.5~2 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	肌联蛋白
LGMD2K	在婴儿期通常表现为 Walker-Warburg 综合 征,在成年早期表现为近端肌无力,仅有轻 微的中枢神经系统异常	血清 CK 是正常值的 10~20 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	蛋白甘露糖基转移 酶 1
LGMD2L	儿童至成年起病 可表现为股四头肌萎缩和肌痛 在人生的第二个十年部分患者 20 岁时累及 小腿肌肉,与 Miyoshi 肌病类似(Dysferlin 病理)	血清 CK 是正常值的 1~50 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	Anoctamin5
LGMD2M	在婴儿时期通常表现为福山型先天性肌营养 不良,在成年早期表现为近端肌无力,仅有 轻微的中枢神经系统异常	血清 CK 是正常值的 10~50 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	福蛋白
LGMD2N	在婴儿期通常表现为肌肉-眼-脑疾病,但在 成年早期表现为近端无力,只有轻微的中 枢神经系统异常	血清 CK 是正常值的 5~20 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	POMGnT1

续表

疾病	临床特征	实验室检查特征	基因定位
LGMD2O	在婴儿期通常表现为 Walker-Warburg 综合征,在成年早期表现为近端肌无力,仅有轻微的中枢神经系统异常	血清 CK 是正常值的 5~20 倍 NCS 正常 EMG 示肌源性肌病	蛋白甘露糖基转移酶 2

<sup>a</sup>. 胫骨肌营养不良是肌联蛋白缺乏的一种类型,只有远端肌肉无力,见表 48-9;CK. 肌酸激酶;EMG. 肌电图;NCS. 神经传导研究

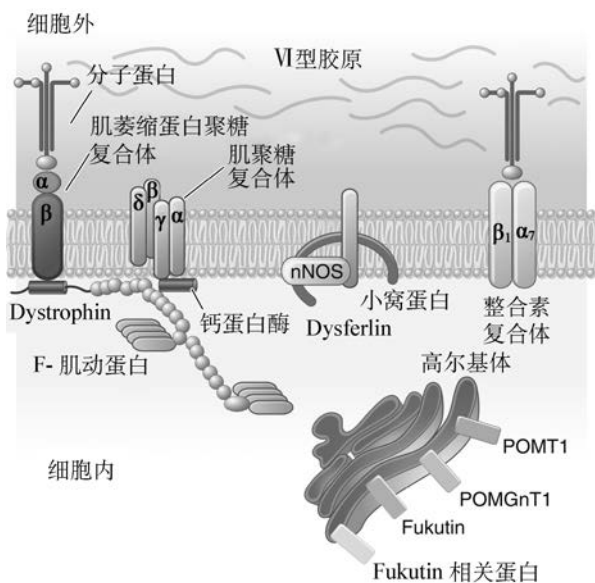


图 48-6 细胞膜和高尔基复合体内部分肌营养不良症相关蛋白

## 治疗

以每日 0.75mg/kg 剂量服用糖皮质激素泼尼松可显著延缓 Duchenne 型肌营养不良症进展长达 3 年。有些患者对糖皮质激素治疗不耐受,对一些男孩来说体重增加和骨折风险增加是主要的威胁。隐性遗传型肌营养不良被认为是关键的肌肉基因功能缺失所引起,乐观的是,Duchenne 型肌营养不良症可能从新疗法中受益,包括取代有缺陷的基因或缺失蛋白或实施下游修正(如跳过突变的外显子或阅读编码终止密码子的突变)。

## Becker 型肌营养不良症

X-连锁隐性遗传性肌营养不良症是次严重的亚型,是因编码 Duchenne 型肌营养不良症相同的等位基因缺陷所引起。Becker 型肌营养不良症较 Duch-

enne 型肌营养不良症少 10 倍,发病率约 3 例/100 000 存活男性。

## 临床特征

肌肉萎缩的模式与 Duchenne 型肌营养不良症非常相似。主要累及近端肌肉,特别是下肢。随着疾病的进展,无力症状更加广泛。显著的面部肌肉无力不是该病的特征。早期突出症状是肌肉肥大,尤其在小腿。

大多数 Becker 型肌营养不良症患者 5~15 岁起病,也有 30~40 岁起病的患者。根据定义,Becker 型肌营养不良症患者 15 岁后仍可行走,而典型的 Duchenne 型肌营养不良症患者在 12 岁时即需要借助轮椅。Becker 型肌营养不良症患者寿命缩短,但大多数可生存到 40~50 岁。

精神发育迟滞可见于 Becker 型肌营养不良症患者,但在 Duchenne 型肌营养不良症患者相对更常见。Becker 型肌营养不良症患者可出现心脏受累,可能导致心力衰竭;部分患者仅有心力衰竭表现。其他较不常见的临床表现包括无症状的高 CK 血症,肌痛不伴无力和肌红蛋白尿。

## 实验室检查特征

血清 CK 水平,肌电图结果和肌肉活检结果与 Duchenne 型肌营养不良症类似。Becker 型肌营养不良症的诊断需要肌肉活检样本免疫印迹分析发现抗肌萎缩蛋白的大小异常,或外周血白细胞 DNA 分析发现突变。遗传测试显示 65% Becker 型肌营养不良症患者抗肌萎缩蛋白基因缺失或重复,该比例与 Duchenne 型肌营养不良症大致相同。DNA 缺失的大小不能预测 Becker 型肌营养不良症或 Duchenne 型肌营养不良症临床严重程度。然而,不超过 95% Becker 型肌营养不良症患者其 DNA 缺失并没有改变 mRNA 的翻译阅读框。这些“框架内”突变允许一些抗肌萎缩蛋白的产生,免疫印迹分析可发现抗肌萎缩蛋白改变,而不是缺失。

治疗 Becker

糖皮质激素治疗 Becker 型肌营养不良症尚未进行充分的研究。

肢带型肌营养不良

LGMD 综合征(LGMDs)代表一种以上的障碍。男性和女性均会患病,起病年龄从 10 岁内(10 岁内后期)至 40 岁。LGMDs 典型表现为骨盆和肩胛带肌肉进行性无力。可能伴有因膈肌无力导致的呼吸功能不全,心肌病也可能发生。

LGMD 系统性分类是基于常染色体显性遗传(LGMD1)和常染色体隐性遗传(LGMD2)。分类以 LGMD1 和 LGMD2 为主干,采用了带顺序的字母系统(LGMD1A、LGMD2A 等)。根据发现的染色体连锁顺序,使用字母依次命名。目前该分类系统在不断扩大。目前有 5 个常染色体显性遗传亚型和 10 个常染色体隐性遗传亚型,如表 48-6 和表 48-7 所示。且所有亚型均不如抗肌萎缩蛋白缺失蛋白病常见。然而,尚无系统性收集到 LGMDs 在异质性大人群中患病率数据。在临床转诊人群中,Fukuth 相关蛋白(FKRP)缺乏症(LGMD2I),钙激活中性蛋白酶蛋白病(LGMD2A),dysferlin 蛋白缺乏肌病(LGMD2B,相对比例较小)已成为最常见的类型。

Emery-Dreifuss 型肌营养不良症

Emery-Dreifuss 型肌营养不良症(EDMD)至少与 5 个基因相关。Emerin 基因突变是 X 染色体连锁 EDMD 最常见的原因,FHL1 突变也可能与类似的表型相关,同样也是 X 染色体连锁。编码核纤层蛋白 A/C 的基因突变是常染色体显性遗传型 EDMD(LGMD1B)与遗传性心肌病最常见的基因突变。常染色体显性遗传型 EDMD 不常见的突变基因包括 nesprin-1、nesprin-2 和 TMEM43。

临床特点

EDMD 在童年早期和青少年时期会出现显著的挛缩,且在肌无力前出现。挛缩持续整个病程,累及到肘部、足踝、颈部。肌无力首先累及肱骨和腓骨,随后沿着肢带肌肉分布而蔓延。心肌病是潜在的生命威胁,可能会导致猝死。心律及传导缺陷疾病谱包括心房颤动和房室传导阻滞。部分患者有扩张型心肌病。X 染色体突变的女性携带者可能有心脏临床表现,具有一定临床意义。

实验室检查特征

血清 CK 可能升高至正常的 2~10 倍。肌电图提示肌源性改变。尽管 FHL1 突变相关的病例有肌原纤维肌病特征,肌肉活检常显示非特异性肌萎缩特征。由 emerin 突变所致 X 染色体连锁 EDMD 的免疫组化提示 emerin 细胞核染色缺失。心电图显示心房和房室传导节奏紊乱。

X 染色体连锁 EDMD 通常由编码核膜蛋白 emerin 基因缺陷所致。FHL1 基因突变是肩胛腓骨肌营养不良的原因,但也可以导致 EDMD 的表型。常染色体显性遗传性 EDMD 可以由编码核纤层蛋白 A/C 的 LMNA 基因突变、编码 nesprin-1 nesprin-2 的突触核包膜蛋白 1(SYNE1)或 2(SYNE2)基因突变、最近发现的编码 LUMA 的 TMEM43 基因突变引起。这些蛋白质都是组成内在核膜的丝状网络的重要组成部分。核包膜上 emerin、核纤层蛋白 A/C、nesprin-1、nesprin-2 和 LUMA 的缺失导致其结构完整性的损失,进而导致 EDMD 重叠的表型(图 48-7 所示)。

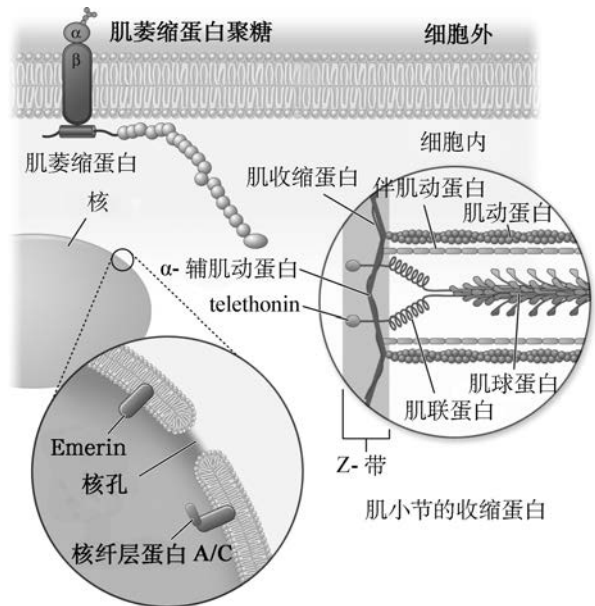


图 48-7 核细胞膜和肌小节内部分肌营养不良-相关蛋白

如放大图所示,emerin 蛋白和核纤层蛋白 A/C 是内核膜组分。肌节内几个营养不良相关蛋白包括 titin、nebulin、钙激活中性蛋白酶、肌动蛋白和 myotilin。图中还阐述了抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合体的位置



## 治疗

如有需要,应对神经肌肉功能不全予以辅助治疗,包括助步器。伸展挛缩比较困难。心肌病、心律失常的处理(如早期应用除颤器和心脏起搏器)可以拯救生命。

## 先天性肌营养不良(CMD)

CMD 不是单个疾病,而是包括不同程度的肌无力、中枢神经系统损伤和眼部异常在内的一组疾病。

### 临床特征

在出生或出生后最初几个月,CMDs 作为一个症状群,表现有肌张力减退和近端或全身肌无力。部分患者出现小腿肌肉肥大。面部肌肉无力可能出现,但其他脑神经支配的肌肉功能仍保留(如眼外肌正常)。多数患者有不同程度的肘、髋、膝、踝关节挛缩。关节在出生时挛缩称为关节挛缩症。部分患者可能会出现呼吸衰竭。

CMD 的部分亚型可有中枢神经系统受累。在因分层蛋白和 FKRP 缺乏所致的肌病,MRI 可能发现大脑髓鞘形成不良,虽然只有一小部分患者有智力障碍和癫痫。先天性肌营养不良症的三种亚型均有严重的脑损伤,包括福山型先天性肌营养不良(FCMD)、肌-眼-脑(MEB)综合征和 Walker-Warburg 综合征(WWS)。所有类型患者均有严重残疾。除 FCMD、MEB 和 WWS 病均有眼部异常损害视力

的表现。WWS 是最严重的先天性肌营养不良,导致患儿在 1 岁前死亡。

### 实验室特点

CMD 所有类型均出现血清 CK 显著升高。肌电图提示肌源性损害,肌肉活检显示非特异性肌营养不良的特征。在分层蛋白缺乏所致肌病,肌活检可见肌纤维周围分层蛋白,层粘连蛋白  $\alpha_2$  链(基底膜蛋白)缺乏。皮肤活检还可发现层粘连蛋白  $\alpha_2$  链的缺陷。在 CMD 其他类型(FKRP 缺乏、FCMD、MEB、WWS),肌肉可见  $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖染色异常。脑神经髓鞘形成不良常见于分层蛋白缺乏所致肌病,各种脑畸形见于 FCMD、MEB 和 WWS。

CMD 的所有亚型均呈常染色体隐性遗传。染色体连锁与特定的基因缺陷如表 48-8 所示。除分层蛋白外,其他基因缺陷均可影响  $\alpha$ -肌营养不良蛋白聚糖翻译后糖基化,从而影响其与分层蛋白结合,导致抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合体功能减弱、肌肉膜不稳定和(或)肌肉收缩异常。CMDs 伴有脑和眼表型可能与其他蛋白质糖基化缺陷有关,可能出现更广泛的表型。

## 治疗

尚无 CMD 特异的治疗方案。选择合适的轮椅很重要。对部分患者处理癫痫和心脏表现是必要的。

表 48-8 先天性肌营养不良<sup>a</sup>

疾病	临床特征	实验室检查特征	基因定位
分层蛋白缺乏	出生时起病,表现为肌张力低下,关节挛缩,发育延迟,全身肌肉无力 大脑髓鞘形成不良,皮质发育不良少见 通常智力正常,部分伴有精神发育迟滞(6%) 和癫痫(8%) 部分缺乏导致温和型(LGMD)	血清 CK 是正常值的 5~35 倍 EMG 示肌源性肌病 部分病例 NCS 异常	层粘连蛋白 $\alpha_2$ 链
福蛋白相关蛋白缺乏 <sup>b</sup>	在出生时或出生后不久起病 肌张力低下,喂养障碍 近端肌肉无力,尤其是肩带肌 腿部肌肉肥大 关节挛缩 认知功能正常	血清 CK 是正常值的 10~50 倍 EMG 示肌源性肌病 NCS 正常	Fukutin 相关蛋白

续表

疾病	临床特征	实验室检查特征	基因定位
福山型先天性肌营养不良 <sup>b</sup>	出生时起病 肌张力减退、关节挛缩 全身肌肉无力 小腿肌肉肥大 癫痫、精神发育迟滞 心肌病	血清 CK 是正常值的 10~50 倍 EMG 示肌源性肌病 NCS 正常 MRI 显示脑积水和脑室周围及额叶髓鞘形成不良	福蛋白
肌肉-眼-脑疾病	出生时发病,肌张力低下 眼部异常包括:进展性近视,白内障以及视神经、青光眼、视网膜色素变化 进行性肌无力 关节挛缩 癫痫、精神发育迟滞	血清 CK 是正常值的 5~20 倍 MRI 显示脑积水,鹅卵石样无脑回,胼胝体、小脑发育不全,脑髓鞘形成不良	N-乙酰-葡萄糖胺基转移酶(Pom-GnT1)
Walker-Warburg 综合征 <sup>b</sup>	出生时起病,肌张力低下 全身肌肉无力 关节挛缩 小眼球、视网膜发育不良、牛眼、青光眼、白内障 癫痫发作,精神发育迟滞	血清 CK 是正常值的 5~20 倍 MRI 显示鹅卵石样无脑回,脑积水,脑膨出,无胼胝体	蛋白 O-甘露糖基转移酶(POMT1)

<sup>a</sup> 所有均为隐性遗传;<sup>b</sup> 糖基化缺陷相关疾病之间有表型重叠。肌肉组织表现是肌营养不良蛋白聚糖糖基化改变的结果;在脑、眼,其他糖基化蛋白也有参与。临床上,Walker-Warburg 综合征更为严重,1 年内死亡。缩写:CK. 肌酸激酶;EMG. 肌电图;NCS. 神经传导研究

## 强直性肌营养不良症

强直性肌营养不良症也可称为肌营养不良性强直(DM)。DM 是由至少两个表型相互重叠的临床疾病组成,具有几种不同分子遗传缺陷。由 Steinert 最早进行描述的经典型:强直性肌营养不良 1 型(DM1);强直性肌营养不良 2 型(DM2),又称近端强直性肌病(PROMM)。

### 临床特征

DM1 的临床症状谱较广,涉及肌肉外许多其他系统。由于颞肌、咬肌、面部肌肉萎缩和无力,患者有典型的“瘦长脸”。前额脱发也是该病特征。颈部的肌肉早期即受累,包括屈肌、胸锁乳突肌和肢体远端肌肉。腕伸肌、指伸肌和手内在肌无力致其功能障碍。踝关节背屈无力可能导致足下垂。虽然许多患者首先受累的是股四头肌萎缩和无力,但整个病程中近端肌肉力量仍保留。腭、咽、舌受累导致语言构音障碍、鼻音、吞咽问题。有些患者膈肌和肋间肌肉无力,导致呼吸功能不全。

肌强直通常在 5 岁之前出现,可通过叩诊大鱼际、舌头和伸腕肌发现。强直可以导致握拳后难以

放松,严重的肌肉萎缩使肌强直较难发现。

心脏紊乱通常见于 DM1 患者。心电图异常包括一度房室传导阻滞和更广泛的传导系统障碍。可发生完全性传导阻滞与猝死。充血性心力衰竭很少发生但可能导致呼吸衰竭继发肺心病。二尖瓣脱垂也常发生。其他相关的特征包括智力障碍、嗜睡、后囊下白内障、性腺萎缩、胰岛素抵抗与食管和结肠动力下降。

先天性肌营养不良是 DM1 更严重的类型,约 25% 的患病母亲的婴儿会患病。该病特点是严重面部和延髓无力,新生儿短暂性呼吸功能不全,精神发育迟滞。

DM2 或称为 PROMM,独特的肌无力类型为以近端肌肉为主的肌无力。其他特征与 DM1 重叠,包括白内障、睾丸萎缩、胰岛素抵抗、便秘、嗜睡和认知缺陷。可有心脏传导障碍,但不常见,瘦削脸形和前额脱发较少见。另外突出一点就是尚未在 DM2 中发现先天性的亚型。

### 实验室检查特点

诊断强直性肌营养不良症通常根据临床表现。血清肌酸激酶水平正常或轻度升高。大多数 DM1

病例其心电图有肌强直表现,但 DM2 的心电图则不确定。肌肉活检显示肌萎缩,50%的病例为 1 型肌纤维损伤,环状纤维受累主要见于 DM1,而不是 DM2。DM1 与 DM2 典型的肌活检表现为在肌纤维及含核固缩团块的萎缩肌纤维内可见大量内化细胞核。肌纤维坏死和结缔组织增生,常见于其他肌营养不良症,而在强直性肌营养不良症中不明显。

DM1 和 DM2 均是常染色体显性遗传疾病,患者不会出现新的基因突变。DM1 是因染色体 19q13.3 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶基因(DMPK)上由 CTG 三核苷酸不稳定的重复扩增所形成的内含子突变导致。随着三核苷酸重复序列次数增加,连续几代患者的疾病表型严重程度随之增加(遗传预测)。一种类似的突变在脆性 X 染色体综合征中被确定。不稳定三核苷酸重复序列可用于强直性肌营养不良症产前诊断。先天性疾病几乎全部发生在患病母亲所生婴儿,可能由于携带有大量三核苷酸重复序列的精子功能出现障碍。

DM2 是由位于染色体 3q13.3-q24 上 ZNF9 基因内含子 1 的 CCTG 重复扩增突变引起。该基因被认为编码一种核糖核酸结合蛋白,在许多组织有表达,包括骨骼肌和心肌。

DM1 及 DM2 的 DNA 扩增毫无疑问会通过具有毒性功能的突变 RNA 损害肌肉功能。在 DM1 与 DM2,突变的 RNA 形成由异常 RNA 组成的核内包涵体。这些 RNA 包涵体隔离了对一系列其他 mRNA 剪接至关重要的 RNA 结合蛋白。这导致各种组织/器官系统中多种蛋白异常转录,进而导致 DM1 及 DM2 的全身表现。

## 治疗

尽管一些 DM2 患者因肌强直相关的不适严重地困扰,DM1 的肌强直很少有治疗的必要。苯妥英钠、美西律是偶尔需要抗肌强直药物的患者的首选药物;其他药物尤其是奎宁、普鲁卡因胺,可能加重心脏传导。若患者有不明原因晕厥,有心脏二度传导阻滞依据的严重传导系统异常,或伴有 PR 间期显著延长的三支传导障碍,应考虑置入心脏起搏器。成型足踝矫形器有助于足下垂患者稳定步态。白天过度嗜睡或不伴睡眠呼吸暂停的情况不少见。睡眠分析、无创呼吸支持(双相气道正压通气治疗)、莫达非尼治疗可能获益。

## 面肩胛型肌营养不良症(FSH)

这种肌肉萎缩患病率为 1/20 000。FSHD 有两种类型,其发病机制相似,将在本文讨论。大多数患者为 FSH 1 型(95%),而约 5%的患者为 FSH 2 型。FSHD1 和 FSHD2 临床及组织病理表现相同。FSHD 未与基因型不同的肩胛肌营养不良混淆。

### 临床特征

该病通常发生在儿童或成年早期。大部分病例首发症状为面肌无力,表现为无法微笑,吹口哨或完全闭合眼睛。肩带肌无力,而不是面肌无力,是患者前来就诊的原因。肩胛稳定肌的无力使手臂抬高困难。翼状肩胛(图 48-3 所示)在手臂尝试向前运动和伸展时较明显。肱二头肌和肱三头肌可严重受累,三角肌功能相对保留。腕伸肌无力症状总是比腕屈肌更严重,腿的胫前肌无力可能导致足下垂。

大多数患者肌无力症状仅限于面部、上肢和下肢远端肌肉。20%的患者无力进展至骨盆肌,可导致严重的功能障碍,可能需要借助轮椅。

典型的 FSHD 不会累及其他器官系统,尽管不稳定的高血压很常见,神经性耳聋的发生率增加。具有毛细血管扩张、分泌紊乱、视网膜脱离症状的外层渗出性视网膜病变(coats 病)也会发生。

### 实验室检查特征

血清肌酸激酶水平可能正常或轻度升高。EMG 通常表现出肌源性损害。肌肉活检示非特异性肌病特征。部分活检样本可发现多灶性分布的显著炎症浸润,其原因与意义尚不明确。

目前已明确该病呈常染色体显性遗传模式,几乎完全外显,但每个家庭成员都应检查是否患病,因为约 30%患者意识不到患病。FSHD1 与定位于 4q35 的 3.3-kb 大小的串联重复片段缺失相关。大多数患者该缺失减少重复次数,形成了<35 kb 的片段。DUX4 基因内重复通常不表达。在特异的多态性的背景下,FSHD1 患者缺失导致区域甲基化,DUX4 基因的毒性表达。有趣的是,FSHD2 患者没有缺失,但在同样多态性背景下,可见区域甲基化和 DUX4 基因允许表达。不管是哪一种情况,允许的多态性引进了多聚腺苷酸化信号,导致异常的毒性 DUX4 转录。

## 治疗

无有效的特殊治疗;足踝矫形器有助于纠正足

下垂。肩胛骨稳定程序可改善翼状肩胛,但不能改善其功能。

### 眼咽型肌营养不良症

这种类型是进行性眼外肌麻痹为特征的几种疾病之一,包括缓慢进展的上睑下垂、眼球运动受限、瞳孔对光反应和调节功能保留。与相对急性起病的眼肌无力患者(如重症肌无力)相比,该病患者通常不会有复视主诉。

#### 临床特征

眼咽型肌营养不良起病较晚;通常在 40~60 岁起病,表现为上睑下垂和(或)吞咽困难。眼外肌损伤在病程早期阶段不突出,但之后会变严重。吞咽无力导致分泌物聚集和反复吸入。颈部和四肢无力也会出现。

#### 实验室检查特征

血清肌酸激酶水平可能是正常水平的 2~3 倍。典型的肌电图表现是肌源性改变。肌活检发现肌纤维空泡,电子显微镜发现其螺旋状膜、糖原沉积和其他溶酶体相关的非特异性碎片。眼咽型营养不良症肌活检明显的特征是在肌细胞的细胞核内可发现直

径 8.5nm 管状细丝的存在。

眼咽型营养不良呈常染色体显性遗传,完全外显。在法国的加拿大人和美国西南部的西班牙美国家庭发病率较高。有意大利和东欧犹太血统大家系的报道。眼咽型肌营养不良的分子缺陷是肌肉多聚 RNA 结合蛋白(PABP2)内适度聚丙氨酸重复道的扩张。

#### 治疗

吞咽困难可导致严重营养不良和虚乏,使眼咽型肌营养不良成为一个潜在的威胁生命的疾病。环咽肌切开术尽管不能防止误吸,但可改善吞咽。若眼睑下垂阻碍视力,可以使用眼睑支架改善;须认真选择可以行上睑下垂手术的病人,严重面肌无力的患者不适合行该手术。

### 远端肌病

远端肌病与大部分以近端肌无力为表现的疾病不同,肌无力症状首先出现在远端。主要远端肌病总结见表 48-9。

表 48-9 远端肌病

疾病	临床特征	实验室检查特征	遗传类型/基因定位
Welander 远端肌病	40~50 岁起病 无力症状从手开始 缓慢进展至远端下肢 寿命正常	血清 CK 是正常值的 2~3 倍 EMG 示肌源性肌病 NCS 正常 肌活检示萎缩性特征	AD 染色体 2p13
胫骨肌营养不良症(Udd 肌病)	40~80 岁起病 远端下肢无力(沿胫骨分布) 上肢通常正常 寿命正常	血清 CK 是正常值的 2~4 倍 EMG 示肌源性肌病 NCS 正常 肌活检示萎缩性特征 M 带 Titin 蛋白缺失	AD 肌联蛋白 AD(与更近端肌无力相关- LGMD2J)
Markesbery-Griggs 远端肌病	40~80 岁起病 远端下肢无力(沿胫骨分布)进展 到远端手臂和近端肌肉	血清 CK 常轻度升高 EMG 示兴奋性肌病 肌活检示边缘空泡及肌原纤维肌病的特征	AD Z 带选择性剪切 PDX 模式包含 蛋白(ZASP)
Laing 远端肌病	多在儿童到 30 岁前起病 下肢远端肌无力(胫骨分布)和早期颈部屈肌受累 可能有心脏病	CK 多正常,或者轻度升高 肌活检无边缘空泡 可见 1 型肌纤维内肌球蛋白重链沉积	AD 肌球蛋白重链 7

续表

疾病	临床特征	实验室检查特征	遗传类型/基因定位
Nonaka 远端肌病 (常染色体隐性遗传性包涵体肌病)	20~30 岁起病, 下肢远端肌无力 上肢远端也可以早期有轻度受累 后向其他肌肉扩展但股四头肌通常例外 发病 10~15 年后可能丧失行走能力	CK 升高 3~10 倍 EMG 示肌源性肌病 NCS 正常 肌活检可见肌萎缩特征及边缘空泡、空泡内 15~19nm 的纤维丝	AR GNE 基因: UDP-N-乙酰葡萄糖胺基 2-表异构酶/N-乙酰甘露糖胺酶 遗传性包涵体肌病的等位基因
Miyoshi 肌病	20~30 岁起病 累及下肢后间隔肌群 然后向其他肌群扩展 1/3 病人在起病 10~15 年后丧失行走能力	CK 升高至正常的 20~100 倍 EMG 示肌源性肌病 NCS 正常 肌活检显示非特异性肌萎缩表现, 常伴有明显的炎性细胞的浸润, 无边缘空泡	AR LGMD2B 等位基因(表 48-7) Dysferlin
肌原纤维肌病	童年至成年晚期起病 肌无力可以是远端、近端或者广泛的 心脏病或者呼吸系统累及并不少见	CK 可正常或者轻到中度升高 EMG 示肌源性肌病, 常有强直性放电 肌活检可以发现 Desmin 或者其他蛋白异常聚集, 边缘空泡或者肌原纤维变性	AD 肌收缩蛋白(也称为 LGMD 1A) ZASP(见 Markesbery-Griggs 远端肌病) 细丝蛋白-C 结蛋白 $\alpha$ - $\beta$ 晶体蛋白 Bag3 FHL-1 AR 结蛋白 硒蛋白 N1

### 临床特征

Welander、Udd 及 Markesbery-Griggs 远端肌病主要表现为远端肌无力, 都晚发起病, 呈显性遗传模式, 常在 40 岁以后起病。Welander 远端肌病好发于手腕和手指的伸肌, 胫前肌肉无力导致进行性足下垂。Laing 远端肌病也呈显性遗传, 主要表现为胫骨肌无力; 然而, 儿童期或成年早期起病是该病特征。Nonaka 肌病和 Miyoshi 肌病以常染色体隐性遗传模式为特征, 常在青少年晚期或 20 多岁起病。Nonaka 肌病主要表现为胫前肌无力, 而 Miyoshi 肌病的独特点在于其优先累及腓肠肌。最后, 肌原纤维肌病(MFMS)是一种临床和遗传学均具有异质性的疾病, 与突出的远端肌无力有关; 呈常染色体显性或隐性遗传。值得注意的是, Markesbery-Griggs 肌病(由 ZASP 基因突变引起)和 LGMD1B(由 myotilin 基因突变引起)本质上属于肌原纤维肌病的亚型。

### 实验室检查特征

血清 CK 水平尤其有助于诊断 Miyoshi 肌病, 通

常表现为显著升高。在其他疾病, 血清 CK 水平仅略有上升。肌电图提示肌源性损伤。强直性或假性强直性放电在 MFMs 中比较常见。肌肉活检提示非特异性肌萎缩特征, 与 Laing 肌病和 Miyoshi 肌病不同之处在于, 该病肌活检常出现边缘空泡。MFM 还与致密的包涵体聚集、无定型物质(Gomori 染色观察最好)和肌原纤维断裂(电镜下观察)有关。免疫组化染色有时可发现在 MFM 可见联接蛋白和其他蛋白质聚集, 在 Laing 肌病可见 1 型肌纤维肌膜下区域有大的肌球蛋白重链沉积物, 在 Miyoshi 肌病可见 dysferlin 减少或缺失。

受累基因和基因产物如表 48-9 所示。Welander 病的基因有待鉴定。

### 治疗

专业治疗主要用于手功能丧失的患者; 足踝矫形器可以支持远端下肢肌肉。MFMs 相关的心肌病

(充血性心力衰竭或心律失常)和呼吸衰竭可能需要处理。Laing型远端肌病也可与心肌病有关。

## 先天性肌病

这种罕见的疾病与肌营养不良症的区别点在于特异的肌肉组织化学和结构异常。虽然主要见于婴儿和儿童,但可能存在于成年人的3种类型描述如下:中央轴空病、杆状体肌病和中央核肌病(肌管肌病)。肌质管肌病与LGMD2H突变基因相同,均是由TRIM-32基因突变引起。其他类型,如微轴空病(多轴空病)或指印体肌病、帽肌病,本文不讨论。

### 中央轴空病

中央轴空病患儿在妊娠期间可能有胎动减少、臀位分娩。肌张力减退和运动发育延迟常见,尤其行走能力。童年后期,患者开始出现爬楼梯、跑步、从地板爬起困难。查体可发现轻微的面部、颈屈肌和近端肌肉无力。腿比手臂受累更严重。骨骼异常包括先天性髋关节脱位、脊柱侧弯、高足弓足,棒状足也可出现。大多数症状都是非进行性的,但例外的症状都有记载。对恶性高热易感是中央轴空病的一个潜在的危险因素。

血清肌酸激酶水平通常正常。肌电图提示肌源性疾病。肌肉活检显示肌纤维内有单个或多个中央型或偏心离散分布的无氧化酶活性区域。伴有轴空的肌纤维均为I型纤维,轴空部位为Z盘流空相关的不对齐肌节。

该病特点是常染色体显性遗传,也有散发病例。该病是由定位于19q的ryanodine受体基因点突变引起,此基因编码骨骼肌肌质网钙释放通道。该基因突变还会导致部分遗传性恶性高热病例。恶性高热与中央轴空病的突变基因属于等位基因;RYR1基因的C氨基端突变诱发该并发症。

该病不需要特殊治疗,但明确中央轴空病诊断极其重要,因为此病患者在麻醉过程中有出现恶性高热的倾向。

### 杆状体肌病

“杆状体”指的是肌纤维中存在独特的杆或线状结构(希腊语,“线”)。杆状体肌病临床表现具有异质性。严重的新生儿型表现为肌张力低下、进食和呼吸困难,导致早期死亡。杆状体肌病通常出现在婴儿期或儿童期,表现为运动发育迟缓。本病病程

无进展或缓慢进展。患者体型较引人注目,表现为长而窄的脸,硬腭高拱,由于下颌突出导致张口状。其他骨骼异常包括先天性漏斗胸、脊柱侧后凸畸形、弓形足、马蹄内翻足畸形。面部和全身肌无力常见,包括呼吸肌无力。还有以渐进性近端肌无力为表现的成年起病型。偶尔心肌受累见于儿童和成年发病型。血清CK正常或稍高。肌电图提示肌源性改变。肌肉活检显示:杆状体聚集,好发于1型肌纤维的肌浆内,但也不除外其他部位。偶尔可在细胞核内见到棒状体。此肌肉通常表现为1型肌纤维占优势。棒状体来源于肌纤维的Z盘。

有6种基因与杆状体肌病相关,其中的5个编码细丝相关蛋白,表明这些结构的组装或相互作用障碍是该病一个关键机制。Nebulin(NEB)基因突变可以解释大部分病例,包括呈常染色体隐性遗传的严重新生儿型和儿童早发型。呈常染色体显性遗传的新生儿和儿童病例是由骨骼肌 $\alpha$ -肌动蛋白(ACTA1)基因突变引起。 $<3\%$ 病例呈相对温和的常染色体显性遗传型,是由慢 $\alpha$ 原肌球蛋白(TPM3)和 $\beta$ 原肌球蛋白(TPM2)基因突变引起。心肌肌钙蛋白T(TNNT1)基因仅出现在北美的亚米希人中。最近报道显示,杆状体肌病基因突变中1/6是NEM6突变;该基因编码假定存在的BTB/kelch蛋白。该病尚无特殊治疗方法。

### 中央核肌病(肌管肌病)

中央核肌病有3种亚型。新生儿型,也称为肌管性肌病,表现为出生时严重的肌张力低下、肌无力。婴儿晚期-儿童早期型表现为运动发育延迟,之后,跑步和爬楼梯困难逐渐凸显,典型特征包括马方综合征,修长的体型,窄而长的脸和高硬腭。脊柱侧弯和棒状脚可能存在。大多数患者表现出进行性肌无力,有些需要轮椅。进行性眼外肌麻痹伴上睑下垂和不同程度的眼外肌功能障碍是新生儿和婴儿晚发型的共同特征。第三种类型是儿童后期-成年型,常在20~30岁起病。此型患者眼外肌运动功能正常,罕见上睑下垂,主要表现为轻度的、缓慢进行性的四肢无力,可能远端为主[部分患者被归为进行性神经性腓骨肌萎缩症2型(CMT2;参见第45章)]。

每型均表现为CK水平正常或轻度升高。神经传导研究可以发现远端复合肌肉动作电位波幅降低,尤其是在具有进行性神经性腓骨肌萎缩症样表现的成年起病型。肌电图表现较特别,表现为正向的尖波和纤颤电位、复杂而重复的放电,强直性放电

罕见。纵剖面的肌肉活检标本显示中央核呈链状排列,常有核周空晕。在横截面上,25%~80%的肌纤维可见有中央核。

中央核肌病新生儿型的突变基因定位于 Xq28;该基因编码肌管内一种蛋白质酪氨酸磷酸酶。出现错义、框移和剪接位点突变的患者预计有肌管功能丧失。携带者鉴定和产前诊断是可能的。常染色体隐性遗传型是由编码 amphiphysin-2 蛋白的 BIB1 基因突变造成的,一些常染色体显性遗传病例,是由编码动力蛋白-2 的 CMT2 的等位基因突变造成,目前尚无有效的特殊治疗。

## 肌肉能量代谢障碍

骨骼肌脂肪酸和葡萄糖有 2 个主要来源。无论是葡萄糖或脂的利用异常,可以导致不同的临床症状,症状谱从伴有横纹肌溶解症和肌红蛋白尿的急性疼痛综合征至与肌营养不良症相似的慢性进行性肌无力。

### 糖原储存和糖酵解缺陷

#### 导致进行性肌无力的糖原储存障碍

1.  $\alpha$ -葡萄糖苷酶,或酸性麦芽糖酶缺乏症(Pompe 病)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶或酸性麦芽糖酶缺乏症(II 型糖原累积病)可区分为 3 种临床亚型。婴儿型是最常见的亚型,出生后 3 个月内起病。患病婴儿进展为严重的肌力、心脏扩大、肝大、呼吸功能不全。糖原累积在运动神经元的脊髓和脑干,导致肌无力。通常 1 年内死亡。儿童型患者的症状类似于肌营养不良症。运动功能延迟是由近端肢体肌无力及呼吸肌受累而导致。可能累及心,但肝和大脑不受累。成年型通常在 30~40 岁起病,也有晚至 70 岁起病的病例。呼吸衰竭和膈肌无力往往是首发症状,预示近端肌肉无力的出现。心和肝不会受累。

婴儿型或儿童型 Pompe 病的血清 CK 水平是正常人的 2~10 倍,但可以在成年期型 CK 水平可以正常。肌电图提示肌源性肌病,但具有其他独特的特征,包括强直性放电、一系列纤颤和正向波和复杂重复放电。椎旁肌肌电图放电非常突出。婴儿肌肉活检典型表现为显示含有糖原和溶酶体酸性磷酸酶的空泡。电子显微镜可发现膜结合和游离组织糖原。然而,晚发型 Pompe 病肌活检仅有非特异性改变。滤纸干血滴酶分析是筛查 Pompe 病的敏感技术。明确诊断需要进行肌肉或培养的成纤维细胞酶

分析或基因检测。

Pompe 病是由  $\alpha$ -葡萄糖苷酶基因突变引起的常染色体隐性遗传疾病。静脉注射重组人  $\alpha$ -葡萄糖苷酶制剂的酶替代疗法(ERT)已被证明是有益于婴儿起病的 Pompe 病,其临床获益包括减小心脏大小、改善肌肉功能、减轻通气支持需要、延长寿命。迟发病例,ERT 没有类似用于婴儿起病的 Pompe 病的戏剧性效果,但可以稳定疾病进展。

2. 其他有进行性肌无力症状的糖原贮积症 脱支酶缺乏症(III 型糖原贮积症)表现为缓慢进行性肌无力,可在青春期后进展。肌红蛋白尿罕见。患者通常由于在婴儿期出现肌张力低下、运动功能发育延迟、肝大、发育迟缓和低血糖症状而诊断为该病。分支酶缺乏症(IV 型糖原贮积症)是一种罕见的致命性糖原贮积症,该病特征是生长停滞和肝大。肌无力和肌肉萎缩可能存在,但骨骼肌表现与肝衰竭相比不值一提。

#### 糖酵解障碍所致运动不耐受症

几种糖酵解缺陷与复发性肌红蛋白尿相关,包括肌磷酸化酶缺乏(V 型糖原贮积症)、磷酸果糖激酶缺乏症(VII 型糖原贮积症)、磷酸甘油酸激酶缺乏症(IX 型糖原贮积症)、磷酸甘油酸变位酶缺乏症(X 型糖原贮积症)、乳酸脱氢酶缺乏症(XI 型糖原贮积症)和  $\beta$  烯醇化酶缺乏症。肌肉磷酸化酶缺乏又名 McArdle 病,是迄今为止最常见的运动不耐受相关代谢缺陷病。这些糖酵解的缺陷导致在锻炼开始时出现能量产生支持障碍,尽管能量衰竭的确切部位仍有争议。

这些病的临床表现通常从青春期开始。症状由短暂爆发式高强度的运动所引发,如跑步或举重物。肌肉疼痛和肌肉僵硬病史通常出现在剧烈的肌肉痛性挛缩之前,随后出现肌红蛋白尿,急性肾衰竭伴明显的带颜色的尿。

一些特征有助于区分何种酶缺陷。如 McArdle 病,运动耐量可以通过缓慢的诱导期(热身)或短暂的休息增强,因为这过程使得精力恢复(切换为利用脂肪酸)。不同程度的溶血性贫血见于磷酸果糖激酶缺陷(轻度)和磷酸甘油酸激酶缺陷(严重)。在磷酸甘油酸激酶缺乏症,常见的临床表现为伴有精神发育迟滞的癫痫;运动不耐受是不常见的临床表现。

在所有这些疾病中,血清肌酸激酶水平波动范围较大,即使在无症状期也可能升高。CK 水平可能超过正常值 100 倍,伴随肌红蛋白尿。所有疑似糖酵解缺陷的患者因可能导致运动不耐受,应进行前

臂运动试验。静脉血乳酸上升障碍提示糖酵解缺陷。在乳酸脱氢酶缺乏症,乳酸水平不增加,但丙酮酸上升至正常水平。糖酵解缺陷病确诊须通过肌肉活检和酶分析或基因检测。

肌磷酸化酶缺乏症,磷酸果糖激酶缺乏症,磷酸甘油酸变位酶缺乏症均呈常染色体隐性遗传。磷酸甘油酸激酶缺乏症呈X连锁隐性遗传。每种疾病分别由编码异常蛋白的各基因突变所致。

训练可能通过增加肌肉灌注提高运动耐量。在活动前摄入游离葡萄糖或果糖可能会改善功能,但必须注意避免摄入过多的热量导致肥胖。

### 作为能量来源的脂质及脂质相关缺陷病

在休息和延长的、亚极量运动中,脂类是一种重要的肌肉能量源。脂肪酸来源于血液中循环的极低密度脂蛋白(VLDL)或来源于存储在肌肉纤维中的三酯甘油。脂肪酸氧化部位在线粒体。脂肪酸必须先转化为“活性脂肪酸”(酰基辅酶A),才能进入线粒体。酰基辅酶A必须由肉碱脂酰转移酶I(CPT)连接肉碱,才能运输到线粒体。CPT I位于线粒体外膜的内侧。肉碱由连接在线粒体内膜内部的CPT II去除,使得运输的酰基CoA进入线粒体基质进行 $\beta$ 氧化。

#### 肉碱棕榈酰转移酶缺乏症

CPT II缺乏症是最常见的引起复发性肌红蛋白尿的疾病,比糖酵解缺陷更常见。通常青少年或20岁出头起病。肌肉疼痛和肌红蛋白尿通常由长时间的锻炼,或禁食或感染诱发;但是高达20%的患者不出现肌红蛋白尿。在发作间期肌力正常。与糖酵解缺陷相关疾病由短暂爆发式运动诱发肌痉挛相比,在CPT II缺乏症,肌肉疼痛直到CPT II全部耗竭,肌无力已经出现后才出现。发生横纹肌溶解可能产生严重的肌无力。在幼童和新生儿,CPT II缺乏可以出现非常严重的临床表现,包括低酮酸性低血糖、心肌病、肝衰竭、猝死。

血清肌酸激酶水平和心电图检查通常正常。前臂运动测试中静脉乳酸正常上升的特征可以将其与糖酵解缺陷鉴别,尤其是肌磷酸化酶缺乏症。肌肉活检不会提示脂质累积,在发作间期通常为正常。该病诊断需要直接测量肌肉CPT或基因检测。

CPT II缺乏在男性更常见,患病男性与女性之比为5:1;然而,所有的证据都表明该病呈常染色体隐性遗传。部分患者发病是由编码CPT II的基因(定位于染色体1p36)突变引起。目前尚未证明通

过尝试频繁进食和低脂肪、高糖类饮食或替代为中链三酯甘油饮食来提高运动耐量能获益。

#### 肌腺苷酸脱氨酶缺乏

肌腺苷酸脱氨酶将腺苷-5'-单磷酸(5'-AMP)转换为肌苷酸(IMP),同时释放氨。肌腺苷酸脱氨酶在调节肌肉三磷酸腺苷(ATP)水平中发挥了作用。大多数肌腺苷酸脱氨酶缺乏症患者无症状。已有一些报道提示,这种疾病的患者有运动加剧性肌痛和肌红蛋白尿临床表现。关于肌腺苷酸脱氨酶缺乏症的临床效应尚存在许多问题,具体来说,该病与劳力性肌痛和疲劳的关系尚未达成共识。

### 线粒体肌病

1972年,Olson和他的同事们发现,具有大量异常线粒体的肌纤维可以通过改良的三色染色法显示;创造了“破碎红纤维”术语。在电子显微镜下,破碎红纤维中的线粒体增大,形态异常,含有结晶状包涵体。自这种开创性的观察之后,对这类肌肉和其他组织疾病认识得到了扩大。

线粒体在能量产生中发挥着关键的作用。来自糖类、脂肪和蛋白质的主要营养成分的氧化生成还原当量。后者通过呼吸链转运的过程称为氧化磷酸化。通过呼吸链氧化还原反应产生的能量储存在与ATP合成偶联的电化学梯度内。

线粒体的一种新特征是它们的基因组成。每个线粒体有与核DNA不同的DNA基因组。人类线粒体DNA(mtDNA)是由双链环状分子组成,含有16569个碱基对,编码22种转移RNA,2种核糖体RNA和13种呼吸链酶中的多肽。线粒体疾病遗传学不同于染色体肌病的遗传学。线粒体DNA是直接遗传于配子的细胞质,主要来自于卵母细胞。精子在受精时其线粒体对后代的贡献很小。因此,线粒体基因几乎完全来自于母亲,解释了一些线粒体疾病母系遗传的特征。线粒体肌病的临床表现通常分成三组:慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)、骨骼肌-中枢神经系统综合征和类似于肌肉萎缩症或代谢性肌病的单纯性肌病。

#### 伴破碎红纤维的进行性眼外肌麻痹综合征

唯一最常见的线粒体脑肌病的标志是CPEO,超过50%线粒体肌病均可出现。表现为不同程度的上睑下垂、眼外肌无力,通常无复视,不伴有复视的特征是与波动性眼肌无力(如重症肌无力)的鉴别点。



## Kearns-Sayre Syndrome 综合征(KSS)

KSS是广泛的多器官系统疾病,定义包括三联征:20岁之前发病,CPEO、色素性视网膜病变,加上一个或多个如下特征:完全性心脏传导阻滞,脑脊液(CSF)蛋白 $>1\text{ g/L}$ ( $100\text{ ml/dl}$ ),或小脑性共济失调。部分伴有CPEO和破碎红纤维的患者可能不满足KSS的所有标准。心脏病包括晕厥发作和心脏传导系统异常相关的心搏骤停:包括室内传导时间延长、束支传导阻滞、房室传导阻滞。约20%患者死亡原因是心脏传导阻滞。不同程度的下肢进行性肌无力和易疲劳性影响日常生活活动。内分泌异常常见,包括两性性腺功能不全、青春期推迟、身材矮小、不孕不育。糖尿病是线粒体疾病的一个重要特征,估计有13%的KSS患者可发生。其他不常见的内分泌疾病包括甲状腺疾病、醛固酮增多症、艾迪生病和甲状旁腺功能减退症。精神发育迟滞和痴呆是常见的伴发疾病。血清肌酸激酶水平正常或轻度升高。血清乳酸和丙酮酸水平可能升高。肌电图提示肌源性肌病。神经传导研究可能是相关神经病变导致的异常。肌肉活检显示破碎红纤维,其通过氧化酶染色可被突出显示,许多病例发现有细胞色素氧化酶缺陷。电子显微镜可发现线粒体数量增多,通常形态增大,包含有类结晶状包涵体。

KSS是散发疾病。该病是由卵子或受精卵中自发的单个mtDNA缺失造成的。大约1/3的患者为最常见的缺失类型,缺失了4977 bp大小的连续的mtDNA。心脏传导缺陷的监测是至关重要的。若心电图显示双束支阻滞,意味着需要预防性置入起搏器。补给疗法对KSS无获益,包括多种维生素和辅酶Q10。在所有推荐治疗中,运动可能是最合适的,但由于心脏传导系统中的缺陷,所以必须小心运动。

## 进行性眼外肌麻痹(PEO)

该病是由核DNA突变导致线粒体DNA拷贝数和完整性改变造成的,因此以孟德尔方式继承。该病通常在青春期后起病。典型的表现为疲劳、运动不耐受、肌无力的主诉。部分患者当心吞咽问题。神经系统查体证实有对称分布的眼睑下垂和眼肌麻痹。可有感音神经性听力损失。轻度面部、颈屈肌、近端肌无力是典型特征。罕见情况下,呼吸肌可能会逐渐受累,可能是死亡的直接原因。血清肌酸激酶正常或轻度升高。静息乳酸水平正常或稍高,但运动后可能会极度增加。脑脊液蛋白正常。肌电图

提示肌源性改变,神经传导研究通常正常。肌肉活检可突出显示破碎红纤维。肌肉Southern印迹杂交显示正常16.6 kb的mtDNA带和一些其他的0.5~10kb大小不等的mtDNA缺失带。

CPEO的常染色体显性遗传型突变基因位点在三条染色体上:4q35、10q24和15q22-26。在该病4q相关的亚型,可发现编码心脏和骨骼肌的腺嘌呤核苷酸转运体1(ANT1)基因的特定亚型的突变。这种高度充足的线粒体蛋白形成同源内线粒体通道,通过该通道,二磷酸腺苷(ADP)进入线粒体基质,而ATP离开。染色体10q-相关亚型是由C10orf2基因突变所致。该基因产物与mtDNA定位一致,称为twinkle,因其具有点状、星形的染色特点而命名。twinkle被认为在终身保持线粒体完整性中发挥着至关重要的功能。定位于染色体15q的突变影响了编码线粒体DNA聚合酶(POLG)的基因,此酶在线粒体DNA复制中发挥重要作用。常染色体隐性遗传的PEO也有POLG基因突变的描述。在母系遗传的PEO家系,已确定在各种线粒体tRNA(Leu, Ile, ASN, TRP)基因中存在点突变。

运动可以改善功能,但将取决于患者的参与能力。

## 骨骼肌-中枢神经系统线粒体DNA综合征

### 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维(MERRF)

MERRF患者起病年龄变异较大,从儿童晚期至成年中期。该病特点包括肌阵挛性癫痫,共济失调和进行性肌无力。癫痫发作可能是首发症状,也是该病必须存在的症状。小脑共济失调早于癫痫出现或者同时发生,是缓慢进行性的全身症状。该病的第三大特征是肢带型分布的肌无力。其他可有的症状包括痴呆、周围神经病变、视神经萎缩、听力损失、糖尿病。

血清肌酸激酶水平正常或略增加。血清乳酸水平可能升高。肌电图提示肌源性改变,部分患者的神经传导研究可发现神经源性病变。脑电图异常,证实了癫痫的存在。肌活检中可见典型的红色纤维。MERRF是由线粒体tRNA基因母系遗传的点突变引起。80%的MERRF患者最常见的突变是在tRNA的赖氨酸处(核苷酸8344),一个鸟嘌呤替代了腺嘌呤(A8344G tRNA<sup>Lys</sup>)。其他tRNA<sup>Lys</sup>基因突变包括碱基替换T8356C和G8363A。仅有支持治疗是可能的,需要特别注意癫痫。

### 线粒体脑肌病、乳酸中毒及卒中样发作(MELAS)

MELAS综合征是最常见的线粒体脑肌病。术语“卒中样发作”用词恰当是因为脑部病变不符合严

格的血管分布。大多数患者的发病年龄在 20 岁之前。癫痫发作常见,通常是部分运动或全身性发作,可能是第一个能被清楚识别的症状。类似卒中样导致偏瘫、偏盲、皮质盲。40 岁之前的卒中鉴别诊断时需要高度重视线粒体脑肌病。相关的症状包括听力损失、糖尿病、下丘脑-垂体功能障碍引起的生长激素缺乏症、甲状腺功能低下症和第二性征的缺乏。在突变基因充分表达的情况下,MELAS 导致痴呆、卧床和致命的结局。典型的 MELAS 血清乳酸通常升高。脑脊液蛋白也升高,但通常是  $\leq 1\text{g/L}$ 。肌肉活检显示破碎红纤维。比较高的比例的患者神经影像学表现为基底节钙化。类梗死灶的病变主要出现在枕叶和顶叶。但并不严格遵循血管分布,脑血管造影未发现病灶主要供血血管的病变。

MELAS 是由线粒体 tRNA 基因母系遗传的点突变引起。大部分的 tRNA 基因突变是致命的,导致患病家族中多代人口不足。tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 基因 A3243 G 点突变是最常见的,约占 80% 的 MELAS 病例。约 10% MELAS 患者有 tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 基因的其他突变,包括 3252G、3256T、3271C、3291C。MELAS 其他 tRNA 基因的突变也有报道,包括 G583A tRNA<sup>Phe</sup>、G1642A tRNA<sup>Val</sup>、G4332A tRNA<sup>Glu</sup>、T8316C tRNA<sup>Lys</sup>。也有线粒体多肽编码基因突变的报道。呼吸链复合体 I 的 ND5 亚基发现有两种突变。已有 mtDNA9957 位的编码细胞色素 C 氧化酶 III 亚基的基因发生错义突变的报道。尚无可行

而有效的治疗方法。支持治疗对于卒中样发作、癫痫和内分泌疾病是必不可少的。

### 单纯性肌病综合征

肌无力和疲劳可以 mtDNA 突变的主要表现。当只有肌肉受累时(单纯性肌病),此种情况难以诊断。偶尔,线粒体肌病可以表现为无确定肌无力的复发性肌红蛋白尿,因此类似于糖原贮积障碍症或 CPT 缺乏症。

### 线粒体 DNA 缺失综合征

线粒体 DNA 缺失综合征(MDS)是一组异质性疾病,呈常染色体隐性遗传,可见于婴儿或成人。MDS 由基因突变(TK2、DGUOK、RRM2B、TYMP、SUCLA1、SUCLA2)引起,导致 mtDNA 复制必不可少的线粒体脱氧核糖核苷酸(dNTP)储存池耗竭。

MDS 其他主要病因是一系列对 mtDNA 复制所必需的基因突变(如 POLG1 并 C10orf2)。MDS 相关临床表型变异较大。患者可发展为严重的脑病(如 Leigh 综合征)、PEO、孤立性肌病、肌肉-神经-胃肠-脑病(MNGIE)和伴共济失调的感觉神经病。

### 肌膜兴奋性障碍

在一组称为“离子通道病”的疾病中,肌细胞膜的兴奋性受到影响。心脏也可累及,导致危及生命的并发症(如表 48-10 所示)。

表 48-10 周期性瘫痪和非肌营养不良性肌强直的临床表现

特征	钙通道		钠通道	钾通道
	低钾型 PP	高钾型 PP	先天性肌强直	Andersen-Tawil 综合征 <sup>a</sup>
遗传模式	AD	AD	AD	AD
起病年龄	青春期	儿童早期	儿童早期	儿童早期
肌强直 <sup>b</sup>	否	是	是	否
发作性肌无力	是	是	是	是
无力发作的频率	每天至每年	每日 2~3 次	寒冷时发作,通常罕见	每天至每年
肌无力发作持续时间	2~12 小时	从 1~2 小时到超过 1 天	2~24 小时	2~24 小时
肌无力发作时血清 K <sup>+</sup> 水平	降低	升高或正常	通常正常	变异大
K <sup>+</sup> 负荷效果	无改变	肌强直加重,然后无力	肌强直加重	无改变
冷水诱发试验效果	无改变	肌强直加重	肌强直加重,然后无力	无改变
固定的肌无力	是	是	是	是

<sup>a</sup>. 畸形和心律失常是该病区别于其他疾病的特征(见正文);<sup>b</sup>. 可能与先天性肌强直有矛盾。AD. 常染色体显性遗传;PP. 周期性瘫痪

## 肌肉钙通道紊乱

### 低钾型周期性瘫痪 (hypoKPP)

该病在青春期起病。男性往往受累更严重,因为该病在女性外显率下降。25 岁以后发病的发作性肌无力除甲状腺功能亢进性周期性麻痹(稍后讨论)外,几乎全为因周期性瘫痪所致。发作通常是由膳食中的高糖类或高钠引起的,并可能伴随长期运动后休息时出现。无力症状通常对近端肌肉的影响远大于远端肌肉。眼部及延髓肌肉是不太可能受累。呼吸肌力量通常保留,但一旦累及,可能致命。无力症状可能需要 24 小时处理。危及生命的低钾血症相关的心律失常期间可以在发作间期发生。患者普遍会进展至严重的、致残的晚期并发症——近端下肢无力。

甲状腺功能亢进性周期性瘫痪的发作类似于原发性 HypoKPP。尽管女性甲状腺毒症发病率较高,男性更可能表现出这种并发症,尤其是亚洲血统的男性。随着甲状腺基础病变的治疗,发作会减轻。

根据发作时血清较低的钾水平,排除继发性原因,可确定诊断。发作时肌活检显示单个或多个位于中央的空泡或管状聚集物的存在。因葡萄糖和胰岛素兴奋性测试有潜在危险,通常没有必要为了确定诊断而进行。

在肌无力发作的中期,严重无力的肌肉运动传导研究可能会表现出幅度降低,而心电图可能会显示电静息。在发作间期,心电图和神经传导研究正常,除了在明确的肌无力患者,可能看到肌源性 MUAPs。

HypoKPP 可由两个基因中任何一个的突变引起。HypoKPP 1 型是最常见的亚型,呈不完全外显的常染色体显性遗传。这些患者带有电压敏感性、骨骼肌钙通道基因(CALCL1A3)突变(图 48-8)。约 10% 的病例是 HypoKPP 2 型,在电压敏感的钠通道基因(SCN4A)突变而导致。在任一种情况下,当钾水平低时,突变导致诱发肌细胞去极化的异常门孔电流。现在还发现,部分甲状腺功能亢进性 HypoKPP 病例是由钾通道(Kir 2.6)遗传变异引起,其表达受甲状腺激素的调节。

目前的设想认为氯通道有 10 个跨膜域。引起显性和隐性遗传性先天性肌强直的突变位置及导致小鼠和山羊疾病的突变位置已标示。

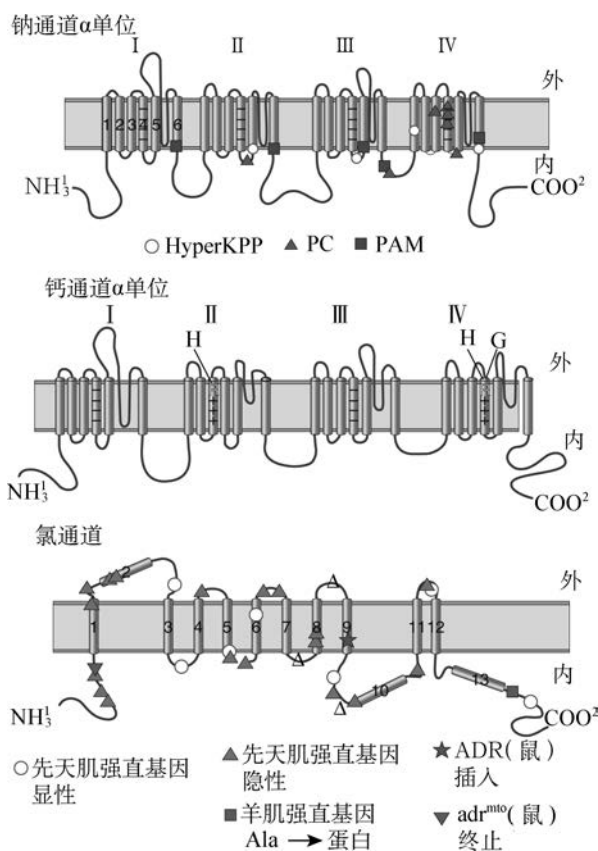


图 48-8 钠和钙通道

这里所描述的钠和钙通道包含四个同源结构域,每个都有 6 个跨膜片段。每一个域的第四段具有正电荷,是作为通道的“电压感受器”。四个域形成一个孔,离子从该孔中通过。钠通道突变及导致的表型已在图中展示。HyperKPP、高钾型周期性麻痹;PC. 先天性肌强直;PAM. 钾加重型肌强直

## 治疗 低钾型周期性瘫痪

急性发作后给予钾治疗有效。应监测肌力和心电图。应每 30 分钟口服一次氯化钾(0.2~0.4mmol/kg)。仅在罕见情况下静脉治疗是必要的(如当吞咽困难或呕吐出现时)。因葡萄糖溶液可能进一步降低血清钾水平,应避免用其作为钾的溶质。甘露醇是静脉补钾的首选载体。治疗的长期目标是避免发作,这样可能会减轻晚发型、固定性肌无力症状。应让患者意识到低糖类、低钠饮食和剧烈运动的后果。预防性予以乙酰唑胺(每日125~1000mg,分次应用)可减少 HypoKPP 1 型发作次数或可能使其不发作。矛盾的是,钾被降低的同时,也抵消了代

谢性酸中毒的益处。如果乙酰唑胺不能控制发作，应加用口服氯化钾。一些病人需要使用氨苯蝶啶治疗(每日 25~100mg)或螺内酯(每日 25~100mg)。然而，在 HypoKPP 2 型患者，乙酰唑胺可能加重肌无力发作。

## 肌肉钠通道紊乱

### 高钾型周期性瘫痪(HyperKPP)

“高血钾”是个误导性的术语，因为患者发作时血钾通常是正常的。事实上，该病最好的定义是：钾的应用可以诱发该病。该病 10 岁内起病，男性和女性同等受累。发作短暂和轻微，通常持续 30 分钟至 4 小时。表现为近端肌肉无力，延髓肌肉力量保留。发作可由运动后休息和空腹诱发。该病的变异型的主要症状是不伴有肌无力的肌强直(钾加重性肌强直)。寒冷可加重症状，肌强直使肌肉僵硬而疼痛。本病可与先天性副肌强直、先天性肌强直和近端肌强直性肌病(DM2)混淆。

发作时钾可轻微升高，但也可能正常。与 HypoKPP 一样，HyperKPP 的肌肉神经传导研究可能发现运动幅度降低，肌电图可表现为电静息。在发作间期，神经传导研究正常。肌电图往往会发现发作时及发作间期强直性放电。

与 HypoKPP 或管状聚集体相比，HyperKPP 肌活检表现为空泡较小，数量较少，更多为周围型。钾兴奋试验可诱发无力，通常没有必要为了确定诊断而进行。HyperKPP 钾加重型肌强直是遗传性常染色体显性遗传病。电压门控钠通道基因(SCN4A)突变(图 48-8 所致)可导致该病。乙酰唑胺(每日 125~1000mg)有助于频繁发作的患者。我们已经发现美西律有助于显著肌强直的患者。

### 先天性副肌强直

先天性副肌强直(PC)无力症状的发作常是由寒冷诱发或自发，症状较轻。肌强直是一个突出的特点，但随着肌肉活动而加重(矛盾性肌强直)。这与经典的肌强直相反，经典的肌强直可经运动而缓解。肌无力发作很少严重到需要急诊治疗。随着时间的推移，患者发展成与其他类型周期性瘫痪类似的发作性肌无力。PC 常与血钾正常或高钾血症相关。

血清肌酸激酶通常轻度升高。常规感觉和运动神经传导的研究正常。肌肉的冷水诱发试验往往会极大地降低复合肌肉动作电位的幅度。PC 肌电图显示弥漫性肌强直电位。在肌肉局部冷却时，因患

者无法激活 MUAPs，肌强直放电消失。

PC 呈常染色体显性遗传；因电压门控钠通道基因突变导致(如图 48-8 所示)，因此该病致病基因与 HyperKPP 及钾加重型肌强直是等位基因。在发作时，PC 患者很少会寻求治疗。口服葡萄糖或其他糖类可加速恢复。因反复发作后发作性无力可能进展，表明需要进行预防性治疗。据报道噻嗪类利尿药(如氯噻嗪，每日 250~1000mg)和美西律(从每日 450mg 起缓慢加量)是有帮助的。建议患者在饮食中增加糖类。

## 钾通道紊乱

### Andersen-Tawil 综合征

本罕见病以发作性无力、心律失常和畸形(身材矮小、脊柱侧弯、先天性趾侧弯、眼距过宽、小的或突出的低位耳、下颌畸形和宽阔的前额)为特征。心律失常是潜在的严重和危及生命的并发症，包括 QT 间期延长、室性心律失常、双向室性心律失常和室性心动过速。多年来，这种疾病的分类是不确定的，因为发作性无力与发作时钾水平升高、正常或减少有关。此外，钾水平在同家族中不同，但在同一个家庭中却相同。该病呈常染色体显性遗传，具有不完全外显和表达程度可变的特点。该病是由提高肌肉细胞兴奋性的内向整流钾通道(Kir 2.1)基因突变引起。治疗类似于其他形式的周期性麻痹，但是必须包括心脏监测。由于钾的变异性，不同患者的无力症状可能会有所不同。乙酰唑胺可减少发作的频率和严重程度。

## 氯离子通道紊乱

该病的两种亚型，常染色体显性遗传型(Thomsen 病)和常染色体隐性遗传型(Becker 病)与相同的基因异常有关。婴儿期和儿童早期的症状比较突出。在患者 30~40 岁时，严重程度会减轻。肌强直可因寒冷而恶化，因活动而改善。步态可能缓慢而吃力，但可通过行走而改善。Thomsen 病肌力正常，但 Becker 病常较严重，可有肌无力。通常伴有肌肉肥大。肌电图记录可突出显示肌强直性放电。

血清肌酸激酶正常或轻度升高。肌肉活检显示肌纤维肥大。该病由增加肌细胞的兴奋性的氯离子通道基因突变引起，呈显性或隐性遗传(图 48-8)。许多患者不需要治疗，知道症状随着活动而改善。药物可以用于减轻肌强直，包括奎宁、苯妥英和美西律。

## 内分泌和代谢性肌病

许多内分泌疾病可导致肌无力。肌肉易疲劳比真正的无力更常见。这些疾病导致无力的原因尚不明确。目前尚不十分明确,肌无力由与运动单元另一部分相反的肌肉患病所导致的原因,而血清 CK 水平往往是正常的(除了甲状腺功能减退症),且肌肉组织学以萎缩而不是肌纤维破坏为特征。几乎所有的内分泌性肌病对治疗有效。

### 甲状腺疾病

甲状腺功能异常可引起广泛的肌肉疾病。这些疾病与甲状腺激素在调节糖类和脂类代谢及蛋白质合成和酶的生成中发挥着重要作用有关。甲状腺激素也刺激肌肉产热,增加肌肉对维生素的需求,增强肌肉对循环中儿茶酚胺的敏感性。

#### 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症患者常见有肌肉症状主诉,近 1/3 的患者表现有近端肌无力。肌肉痉挛、疼痛和僵硬常见。部分患者有肌肉增大。25% 患者有慢肌收缩和松弛的特征;肌肉牵张反射松弛延长是特征性表现,最好在足踝或肱二头肌反射时观察。血清肌酸激酶水平通常升高(高达 10 倍),即使只有最小的肌肉疾病的临床证据。肌电图通常正常。肌肉增大的原因尚不明确,肌肉活检显示无特征性的形态异常。

#### 甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症患者在查体时通常有近端肌无力和肌萎缩,但他们很少有肌病症状的主诉。深肌腱反射可能增强。延髓、呼吸,甚至食管肌肉可能偶尔会受累,造成吞咽困难、发音困难、误吸。当累及延髓时,通常伴有慢性近端肢体无力,但在没有全身性甲状腺功能亢进性肌病时也会偶尔出现。肌束震颤明显,当伴有肌肉牵张反射增强时,可能会导致误诊为 ALS。其他与甲状腺功能亢进症相关的神经肌肉疾病包括获得性低钾性周期性麻痹,重症肌无力,突眼相关的进行性眼肌病(Graves 眼病)。甲状腺功能亢进性肌病的血清 CK 水平不升高,肌电图正常,肌肉组织学通常只显示肌纤维萎缩。

### 甲状旁腺疾病

#### 甲状旁腺功能亢进

肌无力是原发性和继发性甲状旁腺功能亢进症

的必须存在的一部分。近端肌肉无力,肌肉萎缩,肌肉牵张反射活跃是这内分泌性疾病的主要特征。部分患者出现颈伸肌无力(头下垂综合征的一部分)。血清肌酸激酶水平通常正常或轻度升高。血清甲状旁腺激素水平升高。血清钙磷水平与临床神经肌肉表现无相关性。肌肉活检显示无肌纤维变性的不同程度的萎缩。

#### 甲状旁腺功能减退症

由于低钙血症导致的明显的肌病很少发生。神经肌肉症状通常与局部或全身性手足搐搦症相关。血清 CK 水平增加可能是继发于持续性手足搐搦症所致肌肉损伤。与甲状腺功能亢进症出现反射亢进相反,甲状旁腺功能减低症常出现反射减弱或消失。

### 肾上腺疾病

糖皮质激素过多会引起肌病;事实上,类固醇肌病是最常见的内分泌肌病的诊断。糖皮质激素过多,无论是内源性或外源性(见“药物引起的肌病”),导致不同程度的四肢近端无力。肌肉萎缩可能是惊人的。库欣样外观常伴有肌病的临床体征。病理切片显示肌纤维萎缩,2B 型纤维优先受累,而不是肌纤维变性或坏死。肾上腺皮质功能不全引起肌肉易疲劳。无力的程度可能难以评估,但通常是轻度的。原发性醛固酮增多症(Conn 综合征)的神经肌肉并发症是由于钾缺乏。临床表现为持续性肌无力。长期的醛固酮增多症可导致肢体近端肌无力、萎缩。血清 CK 水平可能升高,肌肉活检显示肌纤维变性,有的伴有空泡。这些变化与低钾血症相关,并不是醛固酮对骨骼肌的直接影响。

### 垂体功能障碍

肢端肥大症患者通常表现为轻度近端肌无力,不伴有肌肉萎缩。肌肉经常增大,但力量产生下降。肢端肥大症的持续时间,与肌病程度密切相关,而不是血清生长激素水平。

### 糖尿病

糖尿病神经肌肉并发症是最常与神经病变相关,表现为脑神经和周围神经麻痹或远端感觉运动性多发神经病。糖尿病性肌萎缩是一个不贴切的术语,因为此疾病表现为累及近端主要神经干和腰骶丛的神经病变。对此疾病更贴切的术语应包括糖尿病性神经病变和腰骶神经根神经病。

糖尿病唯一突出的肌病表现是腿部肌肉缺血性

梗死,通常累及大腿的某根肌肉,偶尔累及小腿远端。这种情况见于控制不佳的糖尿病患者,表现为大腿疼痛突然发作、压痛及水肿。肌肉梗死部位质硬,伴有硬结。最常受累肌肉包括股外侧肌、大腿内收肌、股二头肌。受累肌肉的CT或MRI检查可见局灶性异常。通过影像学诊断是可取的。影像学检查优于肌肉活检,因为活检可能导致局部出血。

### 维生素缺乏

由于摄入、吸收减少或维生素D代谢受损(如肾脏疾病可发生)可导致慢性肌无力。疼痛反映了潜在的骨骼病变(骨软化症)。维生素E缺乏可因吸收不良引起。临床表现包括由本体感觉丧失和近端肌无力肌病导致的共济失调性神经病变。进行性眼外肌麻痹是一个特征性表现。目前尚未证明其他维生素缺乏可引起肌病。

## 全身性疾病肌病

全身性疾病(如慢性呼吸衰竭、心力衰竭或肝衰竭)常伴有严重肌萎缩和无力的主诉。疲劳通常比无力严重,无力症状通常较轻。

肌病可能是慢性肾衰竭(CRF)的表现之一,肌

病可与更常见的尿毒症性多发性神经病独立存在。CRF患者由于1,25-二羟维生素D的减少导致钙磷平衡失调和骨代谢异常,导致肠钙吸收减少。低钙血症因由肾磷清除障碍所致的高磷血症进一步加剧,导致继发性甲状旁腺功能亢进症。肾性骨病是由代偿性甲状旁腺功能亢进所致,其还导致因可用钙减少所引起的骨软化症和因甲状旁腺激素过剩所引起的纤维性骨炎。慢性肾功能衰竭肌病的临床表现与原发甲状旁腺功能亢进症和骨软化症相同。还伴有近端肢体无力伴骨痛。

坏疽性钙化是慢性肾衰竭独立而罕见的,有时甚至是致命的并发症。该病表现为广泛的动脉钙化,并导致缺血。大面积皮肤坏死伴有痛性肌病和肌红蛋白尿可能出现。

## 药物引起的肌病

药物引起的肌病是在临床实践中相对少见,由降胆固醇药物和糖皮质激素引起的除外。其他药物影响程度较小,但在特定情况下需要重点考虑。表48-11全面介绍了药物性肌病特征性表现。

表 48-11 药物引起的肌病

药物	主要的毒性反应
降脂药物、纤维酸衍生物、HMG-CoA还原酶抑制剂、烟酸	属于三大类降脂药的药物可引起一系列毒性反应:无症状血清肌酸激酶升高,肌肉疼痛,运动性疼痛,横纹肌溶解,肌红蛋白尿
糖皮质激素	急性、大剂量糖皮质激素治疗可引起急性四肢瘫痪性肌病。高剂量类固醇常需要与非除极神经肌肉阻断药联合使用,但在未联用情况下,无力可能发生。慢性类固醇治疗主要导致近端肌无力
非除极神经肌肉阻滞药	急性四肢瘫痪性肌病在联用或未联用糖皮质激素情况下均可发生
齐多夫定	伴破碎红纤维的线粒体肌病
药物滥用	该组中的所有药物都可导致广泛的肌肉无力、横纹肌溶解、肌红蛋白尿
酒精	局部注射造成肌肉坏死、皮肤硬结和肢体挛缩
安非他明	
可卡因	
海洛因	
苯环己哌啶	
哌替啶	
自身免疫性肌病	这种药物可能会引起多发性肌炎与重症肌无力
D-青霉胺	

续表

药物	主要的毒性反应
双亲阳离子药物 胺碘酮 氯喹 羟氯喹	所有两性药物都可能导致无痛性近端肌无力,肌肉活检可发现自噬空泡
抗微管药物 秋水仙碱	这种药物会导致无痛性近端肌无力,尤其是伴有肾衰竭患者。肌肉活检可发现自噬空泡

### 降血脂药物所致肌病

所有类别的降脂药物均有肌肉毒性表现,包括贝特类药物(氯贝丁酯、吉非罗齐)、HMG-CoA 还原酶抑制剂(简称他汀类药物)、烟酸(烟酸)与依折麦布。肌肉疼痛、乏力、肌肉触痛是最常见的表现。肌肉疼痛可能与运动有关。患者可表现为近端肌无力,可见不同程度的肌肉坏死,横纹肌溶解症和肌红蛋白尿见于严重的药物反应。他汀类药物联合贝特类及环孢素使用较单独用药时更容易引起不良反应。血清肌酸激酶升高是重要的毒性指标。肌肉无力时心电图提示肌源性损害,肌肉活检发现肌肉坏死。严重的肌肉疼痛、肌肉无力、血清 CK 水平显著升高(超过基线三倍)和肌红蛋白尿是停药指征。患者肌病症状通常在几周内随着停药而改善。罕见病例在停用致病药物后,症状仍不断进展。这种情况可能是由于他汀类药物诱发了免疫介导的坏死性肌病,因为这些患者需要免疫治疗(如泼尼松,有时为其他药物)改善症状,即使停药后,常见复发。有趣的是,这类患者中许多病例明确有抗肌纤维 100 kD 的 HMG-CoA 还原酶受体抗体。

### 糖皮质激素相关肌病

糖皮质激素性肌病在慢性治疗时出现或表现为继发于大剂量静脉使用糖皮质激素的“急性四肢瘫痪”型肌病。慢性给药导致近端肌无力,伴相当轻微的库欣样综合征表现;长期每日使用 $\geq 30\text{mg}$ 泼尼松最常与毒性相关。使用氟化糖皮质激素(曲安奈德、倍他米松、地塞米松)的患者出现肌病的风险更高。慢性类固醇肌病患者的血清 CK 水平通常正常。血清钾可能降低。慢性患者肌活检发现以 2 型肌纤维为主的萎缩,心电图检测通常正常。

哮喘持续状态、慢性阻塞性肺疾病、器官移植或其他适应证患者接受大剂量静脉糖皮质激素后,可能出现严重的全身乏力(危重性肌病)。这种肌病,也称为急性四肢瘫痪型肌病,也见于脓毒症。膈肌和肋间肌的累及导致呼吸衰竭,需要机械通气支持。

这种情况下,糖皮质激素联合非除极神经肌肉阻断药使用可能加重该并发症。危重病肌病的肌肉活检异常,电镜下表现为特征性粗肌丝丧失(肌球蛋白)。光镜下表现为肌纤维中央或旁中央区域 ATP 酶染色局部损失。钙蛋白酶染色显示弥漫性反应性萎缩纤维。糖皮质激素撤药可改善慢性肌病。急性四肢瘫痪型肌病恢复缓慢。患者需要支持治疗和康复。

### 药物诱导的线粒体肌病

齐多夫定是一种用于治疗 HIV 感染的胸苷类似物,通过阻断反转录酶抑制病毒复制。肌病是本药已明确的并发症。患者表现出大腿和小腿肌肉疼痛,肌无力和萎缩。17%使用齐多夫定(剂量为每日 1200mg,持续 6 个月)的患者会出现并发症。给予蛋白酶抑制剂治疗 HIV 感染,可减小齐多夫定剂量,降低肌病发生率。血清 CK 水平升高。心电图提示肌源性损害。肌肉活检示伴轻微炎症的破碎红纤维;缺乏炎症的特征可鉴别齐多夫定毒性与 HIV 相关肌病。如果认为是药物相关肌病,应停药或减量。

### 药物滥用及相关肌病

肌肉毒性是酒精和非法药物成瘾的可能后果。乙醇是一种最常见滥用物质,可能损伤肌肉。其他潜在的毒素包括可卡因、海洛因和安非他明。最大毒性反应为因用药过量导致的昏迷和癫痫发作后横纹肌溶解、肌红蛋白尿、肾衰竭。可卡因、海洛因、安非他明的直接毒性引起肌肉分解和不同程度的肌无力。酒精的作用更具争议性,因为毒性反应通常发生在营养不良和伴有低钾血症、低磷血症等可能病因的背景下,所以酒精的直接肌肉损伤是不一定的。酗酒者容易出现神经病变(见第 56 章)。

自我注射哌替啶、海洛因和喷他佐辛所致的局灶性肌病可以导致疼痛、肿胀,肌肉坏死、出血。病因包括多种因素,针刺伤、药物或辅料的直接毒性,感染都可能发挥作用。严重时,可出现上层皮肤硬结和肌肉挛缩,肌肉被结缔组织替代。血清 CK 升

高和肌电图肌源性损害是这些反应的特征。肌肉活检显示广泛或局部坏死。导致横纹肌溶解症的患者需要充足的水分以降低血清肌红蛋白,保护肾功能。在所有这类疾病中,心理咨询对限制药物滥用至关重要。

### 药物诱发的自身免疫性肌病

最具一致性的药物相关炎症性或抗体介导的肌病是由 D-青霉胺引起。这种药物能螯合铜,用于 Wilson 病的治疗。该药也被用来治疗其他疾病,如硬皮病、类风湿关节炎与原发性胆汁性肝硬化。不良反应包括与自发性肌炎不同的药物性肌炎。这种炎症性肌肉疾病的发病率约为 1%。重症肌无力也可由 D-青霉胺诱发,发病率更高,估计为 7%。这些疾病撤药后均会缓解,但严重的病例需要免疫抑制治疗。

其他药物引起炎症性肌病的散在报道罕见,包括一组异质性的药物,西咪替丁、普鲁卡因胺、苯妥英和丙基硫脲。在大多数情况下,因果关系并不明确。与利益有关的并发症见于 L-色氨酸。1989 年,美国嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征(EMS)的流行是由某个制造商的药品中的有毒物质造成的。该产品被撤回,EMS 的发病率随着撤药后急剧减少。

### 其他药物引起的肌病

某些药物产生无痛性、近端为主的肌无力。这些药物包括两性阳离子药物(胺碘酮、氯喹、羟氯喹)和抗微管药物(秋水仙碱)(如表 48-11 所示)。由于这些毒素具有突出的病理特征:自噬空泡,因此肌肉活检有助于鉴定毒性。

(顾小花 译 徐俊 校)



## 第 49 章

### Chapter 49

# 多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎

Marinos C. Dalakas

炎性肌病 (inflammatory myopathies) 代表了一大类获得性、可治疗的骨骼肌无力疾病。分为三种类型: 多发性肌炎 (polymyositis, PM)、皮肌炎 (dermatomyositis, DM) 和包涵体肌炎 (inclusion body myositis, IBM)。

### 临床表现

炎性肌病的发病率大约为 1/100 000。作为一种独立的疾病, PM 比较少见; DM 既可以累及成人, 也可累及儿童, 女性多于男性; IBM 患者中, 男性是女性的 3 倍, 白种人比黑种人常见, 主要累及 50 岁以上人群。

炎性肌病主要表现为进展性、对称性的肌无力, IBM 可表现为非对称性。患者常主诉进行性加重的近端肌肉无力, 不能完成日常活动, 如从椅子上站起来、爬楼梯、过马路边石、举物或梳头等。一些依赖于远端肌肉的精细动作, 如扣纽扣、缝纫、编织、书写, 多在 PM 和 DM 晚期受累, 而 IBM 患者较早出现上述动作困难。IBM 早期可累及股四头肌, 出现

膝关节屈曲, 患者经常摔倒。即使是未经治疗的晚期患者, 炎性肌病也不会影响眼外肌。一旦出现眼外肌麻痹, 需要重新考虑诊断是否正确。PM 和 DM 不会累及面肌, 而 IBM 患者常出现轻度面肌无力。所有类型的炎性肌病都容易累及咽部肌肉和颈屈肌, 患者出现吞咽困难和屈颈抬头无力。在病程晚期或是少部分进展迅速的患者可累及呼吸肌。如不经治疗, 可出现严重肌肉萎缩无力。炎性肌病患者感觉及腱反射正常, 但是严重的肌无力或肌萎缩可出现腱反射消失, 尤其是 IBM 患者, 因为这些患者的股四头肌和远端肌萎缩比较常见。少部分患者可出现肌肉自发性疼痛和压痛, 多发生在疾病早期, 特别是合并结缔组织病的 DM 患者。PM 和 DM 多亚急性起病, 数周或数月, 急性加重者少见。IBM 进展缓慢, 可经历数年, 类似晚发型肌营养不良 (第 48 章) 或缓慢进展的运动神经元病 (参见第 32 章)。

### 特异性临床表现

见表 49-1。

表 49-1 炎性肌病的临床表现

临床特点	PM	DM	IBM
发病年龄	> 18 岁	成人或儿童	> 50 岁
家族史	无	无	部分有
肌肉外其他表现	有	有	有
并发症			
结缔组织病	有 <sup>a</sup>	硬皮病和混合结缔组织病(重叠综合征)	约 20% 患者有 <sup>a</sup>
系统性自身免疫病 <sup>b</sup>	多见	少见	少见
恶性肿瘤	无	约 15% 患者有	无
病毒	有 <sup>c</sup>	未证实	有 <sup>c</sup>
药物 <sup>d</sup>	有	罕见	无
寄生虫和细菌 <sup>e</sup>	有	无	无

<sup>a</sup> 系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、系统性硬化症、混合结缔组织病; <sup>b</sup> 克罗恩病、血管炎、结节病、原发性胆汁性肝硬化、成人乳糜泻、慢性移植物抗宿主病、盘状红斑狼疮、强直性脊柱炎、白塞病、重症肌无力、暴发性痤疮、疱疹样皮炎、银屑病、桥本病、肉芽肿病、无丙种球蛋白血症、单克隆丙种球蛋白病、嗜酸性粒细胞增多症、莱姆病、川崎病、自身免疫性血小板减少症、高丙种球蛋白血症性紫癜、遗传性补体缺陷病、IgA 缺乏症; <sup>c</sup> HIV (人类免疫缺陷病毒) 和 HTLV-I (人类嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型); <sup>d</sup> 青霉素 (PM 和 DM)、齐多夫定 (PM)、污染的色氨酸 (DM 样疾病), 其他肌肉毒性药物可能会引起肌病, 但不是炎性肌病; <sup>e</sup> 寄生虫 (原虫、绦虫、线虫)、热带和细菌性肌炎 (化脓性肌炎)

### 多发性肌炎

PM 往往起病隐匿,很难确定具体发病时间,患者多在发病后数周或数月就诊,而 DM 出现的皮疹则比较容易识别。PM 是一个排除性诊断,需要排除其他类似的肌肉疾病。作为一种亚急性炎性肌病,PM 主要累及成人,儿童少见。诊断 PM 需除外以下情况:皮疹、眼外肌和面肌受累、神经肌肉病家族史、药物或毒物接触史、内分泌疾病、神经源性损害、肌营养不良、生化缺陷所致肌肉病(酶缺乏)和 IBM。PM 作为一种独立的疾病出现比较少见,它常常与自身免疫病、结缔组织病、病毒或细菌感染伴发。D-青霉胺、他汀类药物或齐多夫定可导致类似 PM 的炎性肌病。

### 皮炎炎

DM 多在肌无力之前出现皮疹,也可与肌无力同时发生,故较易分辨。常见的皮疹包括上眼睑水肿伴蓝紫色斑疹、面部和躯干上部的扁平红斑、指关节处高于皮肤的覆有鳞屑的紫红色斑丘疹(戈谢征)。红色斑疹也可出现在身体其他部位,如膝盖、肘部、踝部、颈部和前胸部(V 字征)、后背和肩部(披肩征),日晒后症状可加重。一部分患者的皮疹伴有瘙痒,尤其是在头皮、前胸和后背部。甲周毛细血管扩张也是 DM 的特征性表现。患者双手外侧和掌面皮肤粗糙、出现裂纹,伴不规则、污秽的横条纹,皮肤不规则、增厚、扭曲。这种改变与机械工人的手相似,故名“技工手”。DM 病人可出现轻-中-重度肌无力,严重者可四肢瘫痪。部分患者肌力完全正常,称为“非肌炎性 DM”。这些患者行肌肉活检常常会在血管和肌束膜周围发现明显的炎症反应。

DM 可单独出现,也可合并硬皮病和混合结缔组织病。服用污染的左旋色氨酸后所致嗜酸性粒细胞增多-肌痛综合征的患者也可出现与慢性 DM 相似的筋膜炎和皮肤增厚改变。

### 包涵体肌炎

50 岁以上患者中,IBM 是最常见的炎性肌病。IBM 容易被误诊为 PM,常按 PM 治疗无效后对诊断提出怀疑。几乎所有的 IBM 患者都出现远端肌肉萎缩无力,以足伸肌和指屈肌为著,这可为早期诊断提供线索。患者股四头肌受累表现为膝盖无力,容易摔倒;手部肌肉受累,指屈肌无力最明显,表现为持物困难,如不能打高尔夫球、转动钥匙或打结。这种肌肉萎缩无力可以是不对称的,也可以选择性累及股四头肌、髂腰肌、肱三头肌、肱二头肌和指屈肌,类似下运动神经元病的表现。约 60% IBM 患者

出现吞咽困难,并可导致窒息。IBM 患者大部分感觉正常,少数可出现轻度的踝部震动觉减退,可能与年龄相关。因 IBM 选择性累及远端肌肉,其临床表现与运动神经元病或周围神经病相似。本病缓慢进展,大部分患者在发病数年后需使用拐杖、步行器、轮椅等辅助设备。

至少 20% 的 IBM 患者合并自身免疫病或结缔组织病。IBM 也可出现家族聚集发病,称为家族性 IBM (familial inflammatory IBM)。这与遗传性包涵体肌病 (hereditary inclusion body myopathy, h-IBM) 不同,后者是一组遗传性疾病,多为常染色体隐性遗传,少部分为显性遗传,不属于炎性肌病范畴。有一种遗传性包涵体肌病的亚型表现为股四头肌不受累,是一种独立的疾病。这种亚型最早在伊朗犹太人中发现,后来在多个民族中都有报道,是由位于 9p1 的编码 UDP-N-乙酰氨基葡萄糖 2-表位酶/N-乙酰甘露糖胺激酶 (UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase, GNE) 的基因突变导致。

## 相关临床表现

### 肌肉外表现

PM 和 DM 患者可能出现不同程度的以下临床表现:①全身症状,如发热、不适、体重下降、关节疼痛和雷诺现象,尤其伴发结缔组织病时。②关节挛缩,多发生于 DM 患者,尤其是儿童。③吞咽困难和胃肠道症状,由咽喉部和食管上段横纹肌受累所致,多见于 DM 和 IBM 患者。④心脏疾病,包括房室传导阻滞、心动过速、扩张型心肌病、低射血分数。疾病本身或长期服用激素所致高血压引起的充血性心力衰竭也可出现。⑤肺部疾病,由呼吸肌无力、间质性肺疾病或药物性肺炎(如甲氨蝶呤)引起,出现呼吸困难、干咳、吸入性肺炎。大约有 10% 的 PM/DM 患者在肌病之前或病程早期出现间质性肺疾病,大部分患者存在 tRNA 合成酶抗体。⑥DM 患者可出现皮下钙化灶,有时可导致皮肤溃疡或感染。⑦Jo-1 抗体阳性的 PM/DM 患者可出现关节疼痛、滑膜炎或指/趾间关节半脱位并关节变形。

### 合并恶性肿瘤

所有的炎性肌病都有可能合并恶性肿瘤,尤其是老年患者。DM 患者的恶性肿瘤发生率较正常人群增高,而 PM 和 IBM 患者未见升高。DM 最常合

并的肿瘤为卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤。针对潜在的肿瘤风险进行何种检查需根据临床情况决定。应尽可能通过询问病史和体格检查来发现肿瘤,而非进行盲目的普查。是否应该进行昂贵的、有创的、非直接性的肿瘤检查方法仍然存在争议。大部分患者需要每年进行全面体检,包括盆腔、乳腺(如需要,可行乳腺 X 线照相)和肛检(根据年龄和家族史决定是否行结肠镜检查)、尿液分析、血常规、血生化、胸部 X 线片等检查。亚洲人群鼻咽癌发生率较高,因此建议对耳、鼻、喉进行详细检查。如果临床怀疑恶性肿瘤,应行全身 PET 检查。

### 重叠综合征

炎性肌病伴发结缔组织病称为重叠综合征。DM 可合并系统性硬化症或混合结缔组织病,如真皮硬化增厚、肢体挛缩、食管动力不足、微血管病和钙沉积(表 49-1),这是重叠综合征的典型表现。相反,DM 合并类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征的概率很小。系统性硬化症合并 DM 的患者体内可能存在特异的抗核抗体-PM/Scl,这种抗体可直接作用于核-蛋白复合体。

## 发病机制

炎性肌病常合并自身免疫病或结缔组织病,有多种自身抗体,与特异的主要组织相容性复合体基因相关,存在 T 细胞介导的肌纤维损伤或补体介导的微血管病,免疫治疗有效,这都提示炎性肌病是一类自身免疫病。

### 自身抗体和免疫遗传学

高达 20% 的炎性肌病患者体内存在多种针对胞核抗原(即抗核抗体)及胞质抗原的自身抗体。其中抗胞质抗原抗体的靶蛋白是参与蛋白合成(抗合成酶)或转录(抗信号识别颗粒)的核糖核蛋白。抗组氨酰 tRNA 合成酶抗体,又名抗 Jo-1 抗体,占有抗合成酶抗体的 75%。80% 抗 Jo-1 阳性的患者伴发间质性肺病,因此这种抗体具有重要的临床价值。部分抗 Jo-1 阳性的患者伴有雷诺现象和非侵蚀性关节炎,此外,还可有 HLA-DR3/-DRw52 标记。HLA-DR3 单倍型(DRB1 \* 0301、DQB1 \* 0201)见于 75% 的 PM 和 IBM 患者,而青少年 DM 患者中 DQA1 \* 0501 出现频率较高。

### 免疫病理机制

在 DM 中,体液免疫机制引起微血管炎和肌肉缺血(图 49-1)。肌内膜浸润的炎性细胞主要由邻

近 CD4 T 细胞的 B 细胞、浆细胞样树突状细胞和巨噬细胞组成,淋巴细胞侵入非坏死肌纤维现象较为少见。C5b-9 膜攻击复合物的激活被认为是早期的关键事件,引起细胞因子和趋化因子释放,诱导内皮细胞表达血管细胞黏附分子(VCAM)1、细胞内黏附分子(ICAM)1,从而促进活化的淋巴细胞向肌束膜和肌内膜迁移。内皮细胞的坏死、肌内膜毛细血管数量下降、缺血及肌纤维损伤均类似于微梗死。残余的毛细血管受缺血影响管腔扩张,肌内大血管也有类似病变。束周萎缩反映了肌束的低灌注,低灌注在肌束周边纤维尤为明显。I 型干扰素诱导蛋白在束周区域表达增高。

相比之下,在 PM 和 IBM 中,T 细胞介导的细胞毒性机制占主导地位,CD8 T 细胞及巨噬细胞环绕、侵入并破坏异常表达 MHC-1 分子的正常非坏死肌纤维。MHC-1 分子在正常的肌纤维膜上不表达,可能是由活化的 T 淋巴细胞或巨噬细胞分泌的细胞因子诱导产生。PM 和 IBM 患者肌肉组织中可检测到特异性的 CD8/MHC-1 复合物,据此组织学改变可诊断为 PM(后文讨论)。细胞毒性 CD8 T 细胞含有作用于肌纤维表面的穿孔素和颗粒酶,可引起肌纤维坏死。对浸润 CD8 细胞上表达的 T 细胞受体分子分析发现其抗体结合区域克隆性扩增和保守序列,提示这是抗原诱导的 T 细胞反应。而这种假定的抗原是内源性的(如肌肉)还是外源性的(如病毒)尚不清楚。在肌纤维中并未发现病毒。在 T 细胞活化和抗原识别中起重要作用的协同刺激分子及其受体在 PM 和 IBM 中表达显著增高。参与 T 细胞介导的细胞毒作用的关键分子如图 49-2 所示。

### 包涵体肌炎中的非免疫因素

IBM 患者的空泡肌纤维中可见刚果红染色阳性的沉积物,并且存在异常线粒体及细胞色素氧化酶缺失肌纤维,这表明,除了炎症因素外,同时还存在退行性病变过程。与阿尔茨海默病类似的是,IBM 中的淀粉样沉积物是针对淀粉前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、 $\beta$  淀粉样蛋白、糜蛋白酶、载脂蛋白 E、早老蛋白、泛素及磷酸化的 tau 蛋白等的免疫反应。但目前尚不清楚这种也可见于其他空泡性肌病的沉积物是直接参与病理过程还是一种继发性改变。同样,线粒体异常可能是年龄增长引起,也可能是由细胞因子水平升高引起。肌纤维细胞因子及 MHC-1 分子表达升高可引起内质网应激,造成应激分子和错误折叠的糖蛋白积聚,并且活化核因子  $\kappa$ B,进一步活化细胞因子。

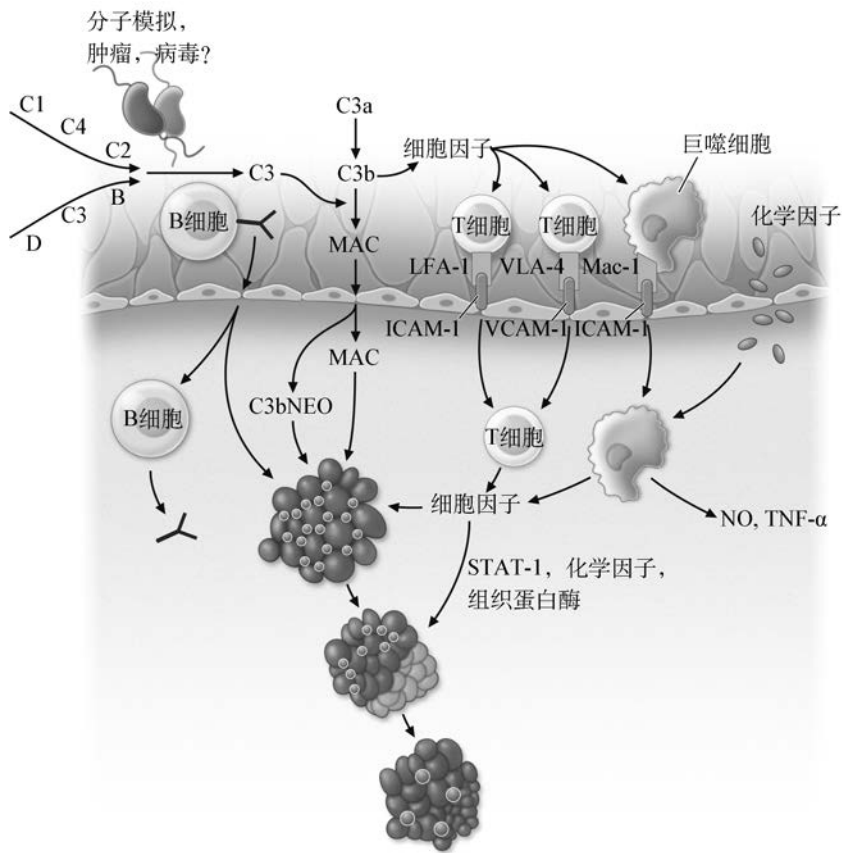


图 49-1 皮肌炎的免疫机制

自身抗体 (Y) 攻击内皮细胞,通过经典或替代途径激活补体 C3 而启动补体活化系统。活化的 C3 形成 C3b、C3bNEO 和膜攻击复合物 (MAC), MAC 沉积于肌内膜毛细血管内皮细胞壁及周围,引起毛细血管破坏、缺血或微梗死,肌束周围尤为明显,形成束周萎缩。B 细胞、浆细胞样树突状细胞、CD4 T 细胞及巨噬细胞从外周血迁入肌肉组织。单核细胞释放细胞因子,诱导内皮细胞表达血管细胞黏附分子 (VCAM)、细胞内黏附分子 (ICAM)。整合素、特异性极迟活化抗原 (VLA)-4 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA)-1 与 VCAM 和 ICAM 结合,促进淋巴细胞和巨噬细胞通过内皮细胞向肌组织内迁移

### 与病毒感染的关系及反转录病毒的作用

包括柯萨奇病毒、流感病毒、副黏病毒、流行性腮腺炎病毒、巨细胞病毒及 EB 病毒在内的多种病毒与肌炎有着非直接的联系。柯萨奇病毒可以通过分子模拟机制引起自身免疫性肌炎,其组氨酰 tRNA 合成酶(即抗 Jo-1 抗体作用靶点)与一种微小 RNA 病毒-脑炎心肌炎病毒的基因组 RNA 具有结构同源性而发病。然而,聚合酶链式反应 (PCR) 研究未发现肌肉组织中存在此病毒。

病毒与 PM 和 IBM 相关的最好证据是反转录病毒。一些 HIV 或人 T 淋巴细胞病毒 I (HTLV-I) 感染者可以患 PM 或 IBM,感染猿猴免疫缺陷病毒的非人灵长类动物也可出现相似的疾病。炎性肌

病可能首先以反转录病毒感染起病,随后出现肌炎表现。反转录病毒抗原偶见于肌内膜巨噬细胞中,但肌纤维中未见该抗原,因此提示反转录病毒的感染和复制并非持续存在。这类患者组织学表现与反转录病毒阴性的 PM/IBM 一致。肌肉中浸润的 T 细胞克隆性增殖,其中许多都是反转录病毒特异性的。这种病变需要与长期应用 AZT 引起的药物毒性肌病(表现为易疲劳、肌痛、轻度肌无力及肌酸激酶增高)相鉴别。AZT 肌病在停药之后可明显改善,其病因是 AZT 抑制了线粒体基质中的  $\gamma$ -DNA 聚合酶引起线粒体功能紊乱,组织学上以破碎红纤维为主要特征。

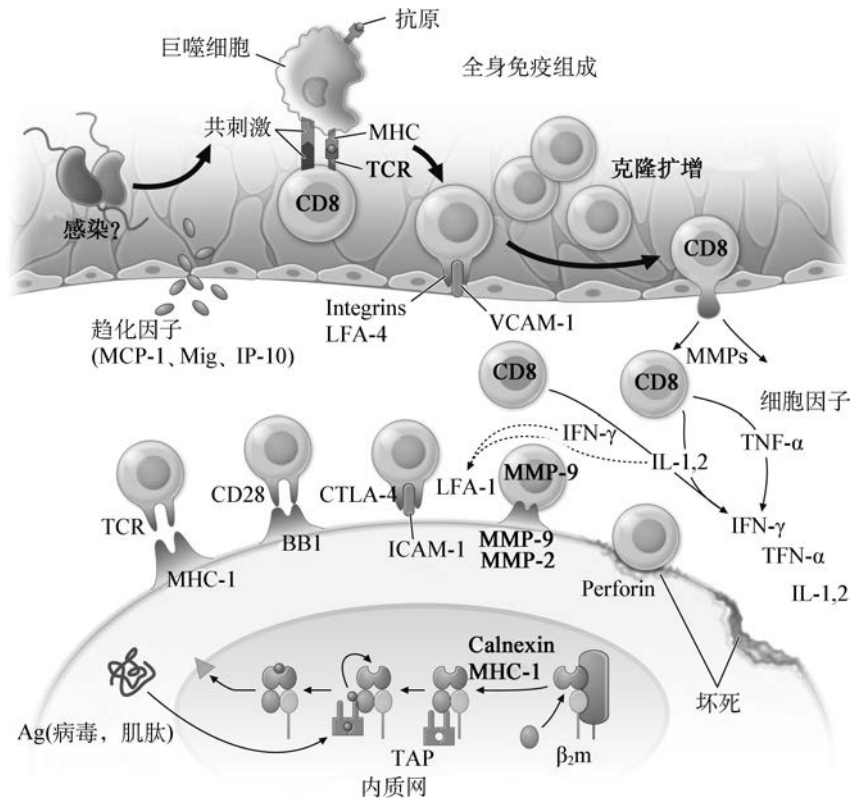


图 49-2 多发性肌炎和包涵体肌炎中细胞介导的肌肉损伤机制

抗原特异性的 CD8 细胞在外周扩增,穿过内皮细胞,通过 T 细胞受体 (TCR) 分子识别异常表达 MHC-1 的肌纤维并与其结合。协同刺激分子 (BB1 和 ICOSL) 与它们的配体 (CD28, CTLA-4 和 ICOS) 相结合,与血管细胞黏附分子 (VCAM) 和淋巴细胞功能相关抗原 (LFA)-1 等一起稳定 CD8 阳性肌纤维间的相互作用。基质金属蛋白酶 (MMPs) 促进 T 细胞的迁移,并使其易于黏附在肌纤维表面。自身攻击性 T 细胞释放穿孔素引起肌纤维坏死。 $\gamma$ -干扰素 (IFN)、白介素 (IL)-1、肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  等细胞因子可能直接造成肌纤维的损伤。这是一种坏死介导的死亡过程。MHC-1 由 1 条重链、1 条轻链 ( $\beta_2$  微球蛋白) 和 1 段抗原多肽组成,由 TAP 蛋白转运至内质网

## 鉴别诊断

除 DM 外,其他能同时引起典型皮疹和近端/广泛肌无力的临床疾病比较少见。但只引起肌无力而不累及皮肤的疾病有很多,不仅限于 PM 和 IBM。

### 亚急性或慢性进展的肌无力

这可能由失神经所引起,如脊肌萎缩症和肌萎缩侧索硬化。除肌无力外,这些病变还可出现上运动神经元体征及肌电图 (EMG) 提示的失神经支配表现。炎性肌病还需要与肌营养不良进行鉴别,肌营养不良病程通常长达数年而非数周或数月,并且 30 岁之后发病罕见。但是,即使有肌肉活检结果作为参考,慢性 PM 和快速进展性的肌营养不良区别比较困难。特别是面肩胛型肌营养不良、Dysferlin 肌病及抗肌萎缩蛋白肌病,这些类型的肌营养不良

早期肌肉组织内常见炎细胞浸润。这类病例需要给予试验性激素治疗,并行基因检测以排除肌营养不良。肌活检组织中发现 MHC/CD8 复合物有助于诊断 PM。许多代谢性肌病,如肌糖原磷酸化酶或酸性麦芽糖酶缺乏导致的糖原贮积症、肉碱缺乏引起的脂质沉积病及线粒体病均可引起肌无力,这些疾病往往有其他临床特征,其确诊有赖于对肌肉活检标本进行组织化学或生物化学的分析。内分泌肌病如高皮质激素血症、甲状腺功能亢进/减退及甲状旁腺功能亢进/减退都需要实验室检查来确诊。许多肿瘤患者的肌萎缩可能是失用性的,或由恶病质引起,少数是副肿瘤性神经肌肉病。

神经-肌肉接头疾病,如重症肌无力和 Lambert-Eaton 综合征,可引起疲劳及肌无力,但这些疾病常

有眼外肌或其他脑神经支配肌肉受累。重频电刺激及单纤维肌电图可协助诊断。

### 急性肌无力

导致急性肌无力的病因可能是急性神经病,如吉兰-巴雷综合征(参见第 46 章)、急性横断性脊髓炎(参见第 35 章),也可能由神经毒素(参见第 48 章)或嗜神经病毒如脊髓灰质炎、西尼罗河(参见第 40 章)等病毒感染引起。如果急性肌无力伴有血清肌酸激酶升高(可达数千)、痛性肌痉挛、横纹肌溶解及肌红蛋白尿等,可能是由病毒感染或代谢性紊乱引起,如肌糖原磷酸化酶缺乏、棕榈酰肉碱转移酶缺乏等(参见第 48 章)。多种寄生虫,如原虫(弓形虫、锥虫)、绦虫(囊尾蚴)、线虫(旋毛虫)等,可以引起局部或广泛的炎性肌病,称为寄生虫性 PM。金黄色葡萄球菌、耶尔森鼠疫杆菌、链球菌及其他的厌氧菌,可以引起化脓性肌炎,也称热带病性肌炎或脓性肌炎。脓性肌炎在西方很罕见,偶尔见于 AIDS 感染患者。其他细菌,如伯氏疏螺旋体(莱姆病)、嗜肺性军团杆菌(军团菌病)偶尔引起肌炎。

周期性瘫痪患者可出现急性无痛性肌无力反复发作,常在儿童期起病。慢性酒精中毒可引起伴肌红蛋白尿的痛性肌病,多在大量饮酒之后出现。伴肌红蛋白尿的急性痛性肌无力多伴长期低钾血症、低磷血症或低镁血症,通常见于长期酗酒者及肠外营养的患者。

### 肌筋膜炎

这种特殊的炎性肌病累及肌肉和筋膜,引起肌痛、皮肤硬化、易疲劳及轻度肌无力,常有血清肌酸激酶水平轻度升高。最常见的类型是嗜酸性筋膜炎,以外周血嗜酸性粒细胞增多和肌内膜嗜酸性粒细胞浸润为特征。部分嗜酸性筋膜炎患者在寄生虫感染、血管炎、混合结缔组织病、高嗜酸性粒细胞综合征或接触毒物(如毒油综合征、左旋色氨酸污染)等基础上发病,或者具有钙蛋白酶基因突变。肌筋膜炎的一种特殊类型以肌肉周围结缔组织中大片高碘酸阳性巨噬细胞浸润为特征,偶尔可见 CD8 T 细胞(巨噬细胞性肌筋膜炎)。这种组织学改变通常比较局限并且发生于数月或数年前接种疫苗的部位。这种疾病在法国以外的地方未见报道,可能与疫苗中的含铝杂质有关。多数患者激素治疗有效,总体预后良好。

### 坏死性肌炎

尽管常被诊断为 PM,这种逐渐被认识的肌病具有独有的特征。坏死性肌炎好发于秋冬季,表现

为急性或亚急性起病的对称性肌无力,肌酸激酶明显升高,肌无力症状严重。患者可伴间质性肺病或心肌病。这种疾病常在病毒感染后出现,或与肿瘤有关。部分患者抗信号识别颗粒(signal recognition particle,SRP)抗体阳性。肌肉活检可见巨噬细胞浸润的坏死肌纤维,而 T 细胞浸润罕见。肌肉中部分肌纤维 MHC-1 轻度升高。毛细血管可见玻璃样变,管壁增厚,并有补体沉积。部分患者免疫治疗有效。

### 超急性坏死性筋膜炎/肌炎(噬肉菌病)

这是一种暴发性感染性疾病,主要见于热带或卫生状况较差的地区。以肢体的肌肉和浅筋膜广泛坏死为特征。如果累及阴囊、会阴及腹膜,则称为福尼尔坏疽(Fournier's gangrene)。可能由 A 组  $\beta$ -溶血性链球菌、甲氧西林敏感的金色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、创伤弧菌、梭菌属(气性坏疽)感染引起,或是厌氧菌和兼性细菌的混合微生物感染。这些细菌产生的毒素可能作为超抗原。微小的伤口接触携带细菌的有机体后可发生感染。糖尿病、免疫缺陷及系统性疾病如肝衰竭患者易感。水痘是儿童患者的易感因素。

该病表现为受累区域的红肿、疼痛,随后出现肌肉和筋膜以大约每小时 3cm 的速度快速坏死。推荐采用紧急清创、抗生素治疗、静脉注射免疫球蛋白甚至高压氧治疗。严重患者可通过截肢来保全生命。

### 药物诱发的肌病

D-青霉胺、普鲁卡因及他汀类药物可引起与 PM 非常相似的肌炎,而左旋色氨酸污染可引起类似 DM 的肌炎。如前所述,AZT 会导致线粒体肌病。其他药物可引起组织学上与 PM、DM、IBM 差异较大的毒性非炎性肌病,如降胆固醇药物氯贝丁酯、洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀,特别是在与环孢素、胺碘酮、吉非贝齐等联合使用时。他汀诱导的坏死性肌病或无症状肌酸激酶升高在停药后可好转。少数患者即使停用他汀后肌无力仍继续进展,这些患者应行诊断性肌肉活检,如果发现炎症表现或 MHC-1 分子表达升高,建议给予与 PM 一样的免疫治疗。横纹肌溶解及肌红蛋白尿偶尔与两性霉素 B、 $\epsilon$ -氨基己酸、芬氟拉明、海洛因、苯环己哌啶相关。应用胺碘酮、氯喹、秋水仙碱、卡比马唑、依米丁、阿维 A 酯、吐根糖浆、慢性泻药及甘草会引起低钾血症。使用糖皮质激素或生长激素可能会引起肌源性无力。许多神经肌肉阻滞药如泮库溴铵,与糖皮质

激素联合应用时可导致急性重症肌病。诊断药物诱发的肌病需要详细的用药史,如果没有继发自身免疫性肌病则不需要免疫治疗。

### 肌痛或肌肉压痛导致的“肌无力”

即使不引起肌炎,风湿性多肌痛及邻近关节的关节炎也需要与炎性肌病相鉴别。这类疾病肌肉活检通常正常或仅有Ⅱ型纤维萎缩。纤维组织炎或纤维肌痛患者常有局部或广泛的肌肉疼痛、压痛和易疲劳,有时很难与关节痛相鉴别。有些病人有肌肉压痛、活动时肌肉疼痛,同时伴随一些胶原血管病的征象(如血沉增快,C反应蛋白、抗核抗体、风湿因子升高,血清肌酸激酶和醛缩酶水平轻度升高)。这些病人表现为一种“分离”式的肌无力模式:持续用力

困难,但不是真正的肌无力。多数肌活检结果正常或无特异性。非甾体抗炎药和糖皮质激素治疗有效,但多数人仍有疲劳无力感。这类由不明原因的结缔组织病引起的无力性筋膜炎,不应被认为是一种心理障碍。慢性疲劳综合征可在病毒感染后发生,表现为疲劳无力、发热、咽喉痛、淋巴结痛、肌痛、关节痛、睡眠障碍及头痛(参见第 52 章)。这些患者并非肌无力,肌活检正常。

### 诊断

临床上疑似 PM、DM、IBM 的患者需行血清肌酶、肌电图及肌肉活检以明确诊断(表 49-2)。

表 49-2 炎性肌病诊断标准

诊断标准	PM		DM	IBM
	确诊	可能		
肌源性无力 <sup>a</sup>	是	是	是 <sup>b</sup>	是,缓慢进展,远端肌肉早期受累,经常摔倒
肌电图	肌源性	肌源性	肌源性	肌源性,合并有混合电位
肌酶	升高(最高 50 倍)	升高(最高 50 倍)	升高(最高 50 倍)或正常	升高(最高 10 倍)或正常
肌活检 <sup>c</sup>	“原发”性炎症, CD8/MHC-1 复合物,无空泡	MHC-1 广泛表达,炎症较少,无空泡 <sup>d</sup>	肌束周边,肌束膜或血管周围炎性细胞浸润,束周萎缩	“原发”性炎症, CD8/MHC-1 复合物,肌纤维空泡中有 β 淀粉样沉积物,有细胞色素氧化酶缺失的肌纤维,慢性炎症改变 <sup>e</sup>
皮疹或钙化	无	无	有 <sup>f</sup>	无

<sup>a</sup>. 肌源性无力:近端较远端肌肉无力明显,眼肌和面肌不受累,亚急性起病(数周或数月)或急性起病(无神经肌肉疾病家族史,无内分泌病,未应用肌毒性药物和毒物,肌活检排除生化缺陷所致肌肉病)。<sup>b</sup>. 一些具有典型皮疹的患者,肌力似正常(非肌炎性 DM),患者易疲劳,耐力下降。详细的肌力检查可发现轻微肌无力。<sup>c</sup>. 详见正文。<sup>d</sup>. 对可疑的肌炎的患者,应给予泼尼松或其他免疫抑制药治疗,如果治疗无效,应复查肌活检,以排除其他疾病或 IBM。<sup>e</sup>. 如果肌活检未见含空泡肌纤维,但有慢性肌病表现,有肥大肌纤维、原发性炎症、CD8/MHC-1 复合物和细胞色素氧化酶缺失肌纤维,可诊断为可疑的 IBM。<sup>f</sup>. 如果没有皮疹,但肌活检显示为 DM 的特征,可诊断为可疑的 DM

肌酸激酶是比较敏感的指标,在活动期可升高 50 倍。同样,血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶、乳酸脱氢酶及醛缩酶也会升高。尽管血清肌酸激酶水平通常与疾病活动平行,但部分活动期的 PM 和 DM 患者中肌酸激酶水平也可正常,特别是合并结缔组织病时。

针极肌电图提示肌源性损害,表现为自主活动时出现短时程、低波幅的多相电位。纤颤电位、复合重复放电及正锐波等自发电位增多。混合相(短时

程和长时程多相电位)提示慢性病程及肌纤维再生,多见于 IBM。仅靠肌电图检查不能诊断炎性肌病,但可以分辨活动性或慢性肌病,并排除神经源性病变。

MRI 并不是诊断 PM、DM 和 IBM 的常规方法。但在特定情况下可以指导肌肉活检的部位。

尽管各种炎性肌病的典型病理改变有所差别,但肌肉活检仍是确诊炎性肌病,排除其他神经肌肉病最敏感和特异的检查。炎症改变是组织学上的显

著特征,在此基础上,各亚型又有其独特的病理特点(图 49-3~图 49-5)。

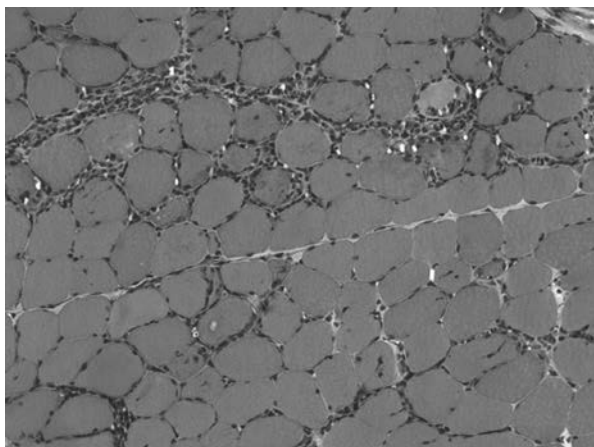


图 49-3 多发性肌炎患者肌肉病理

淋巴细胞侵入或环绕肌纤维,散在、灶性分布,与 IBM 等慢性肌病的特点不同(结缔组织增生,肌纤维萎缩或增大)

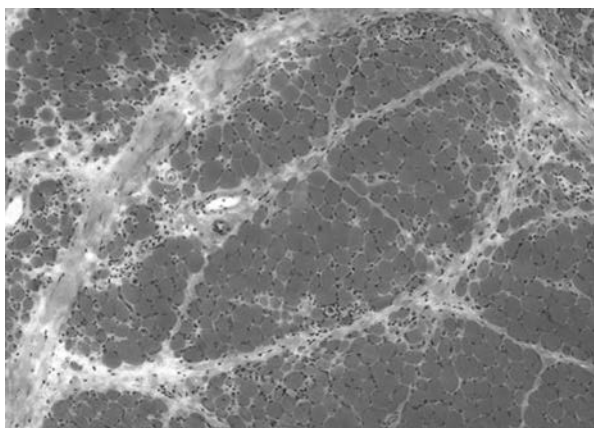


图 49-4 皮肌炎患者肌肉病理  
束周萎缩

PM 中,炎症是原发的而非反应性的,肌内膜浸润的 T 细胞环绕单个、正常的肌纤维,引起吞噬和坏死(图 49-3)。MHC-1 在肌膜广泛表达,即使未被 CD8<sup>+</sup> T 细胞侵入的肌纤维上也有表达。CD8/MHC-1 损伤目前被认为是确诊 PM,排除其他继发性、非特异性炎症反应(如部分肌营养不良)的重要指标。如果病程较长,可伴结缔组织增生,病情碱性磷酸酶阳性反应。

DM 的肌内膜炎细胞浸润多位于肌束周围或血管周围而不是在肌束内部(图 49-4)。肌内血管内皮

细胞增生并呈网状改变,毛细血管内血栓形成,管腔闭塞。肌纤维坏死、再生、吞噬。肌束多成群受累,在肌束周围形成楔形区域,可能是肌内血管微梗死导致。这可引起束周萎缩,表现为肌束外围 2~10 层的肌纤维萎缩。即使没有炎症表现,出现束周萎缩也可诊断为 DM。

IBM(图 49-5)可见肌内膜炎症反应,T 细胞侵入表达 MHC-1 的无空泡肌纤维;嗜碱性颗粒状沉积物沿裂隙样空泡边缘分布(镶边空泡);正常肌纤维缺失,被脂肪和结缔组织、假肥大肌纤维、角状或圆形肌纤维取代;胞质中偶见嗜酸性包涵体;可有线粒体异常,表现为破碎红纤维或细胞色素氧化酶缺失;荧光显微镜下,结晶紫或刚果红染色下可更好地观察空泡或空泡周围沉积的淀粉样物质。电镜下镶边空泡周边可见细丝状包涵体。至少 15% 的患者符合 IBM 的临床特点,但因肌活检无空泡或无淀粉样沉积物而被误诊为 PM。临床和病理紧密联系非常重要,如果不能确定,在其他部位再次进行肌肉活检可能会有助于诊断。

## 治疗 炎性肌病

治疗的目的是改善肌力,提高日常活动能力,减轻肌肉外其他症状(皮疹、吞咽困难、呼吸困难、发热等)。血清肌酸激酶水平随肌力改善而同时下降,但反过来并不同步。不幸的是,目前的趋势是把控制肌酸激酶水平,而不是改善肌无力程度作为主要治疗目标,这导致长期并且不必要地应用免疫抑制剂治疗并错误地评估了它们的疗效。如果在充分的试验后发现肌力没有明显改善,无论肌酸激酶水平是否降低,应考虑是否需要停药。治疗 PM 和 DM 的药物包括以下几种。

**糖皮质激素** 首选口服泼尼松治疗。根据疗效和不良反应决定是否使用其他的免疫抑制药。早期应使用大剂量泼尼松,至少每日 1mg/kg,3~4 周后逐渐减量,10 周后减至隔日 1mg/kg。如果治疗有效且无明显不良反应,进一步减量,每 3~4 周减 5~10mg,至达到控制疾病的最低有效剂量。泼尼松的疗效可用客观上肌力和日常生活能力的改善作为评价标准,其疗效通常在治疗后第 3 个月开始显现。患者自觉症状改善或仅有肌酸激酶水平下降而肌力并没有同步改善,并不能作为病情好转的可靠指标。如果在 3 个月大剂量泼尼松治疗后患者病情无明显改善,则可能对激素治疗不敏感,应尽快将激素减量,



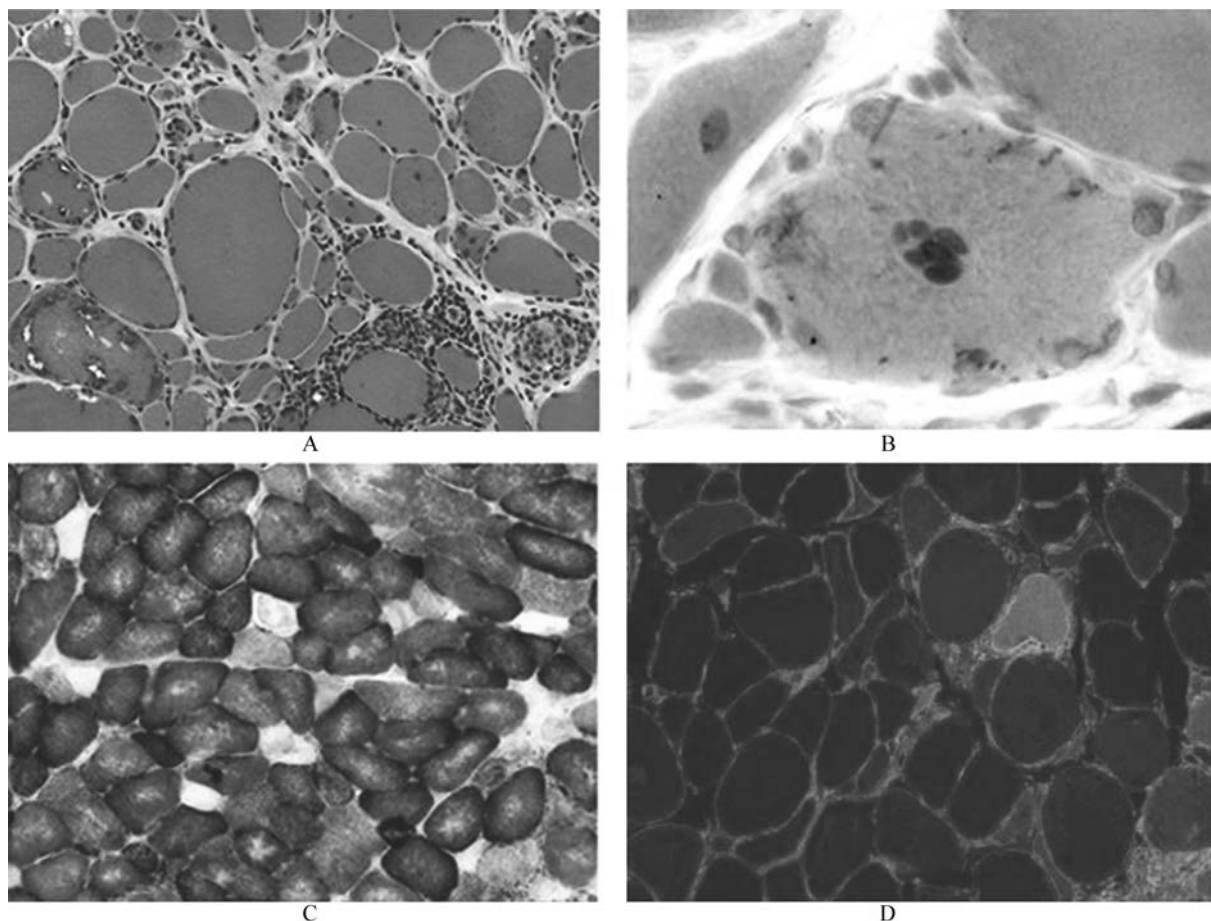


图 49-5 包涵体肌炎患者肌肉病理

A. 空泡是 IBM 的典型病理改变,伴淋巴细胞浸润非空泡或坏死肌纤维;B. 结晶紫染色示肌内膜下少许淀粉样物质沉积;C. 细胞色素氧化酶缺失,提示线粒体异常;D. MHC-1 阳性表达

在下一轮治疗中使用其他免疫抑制药。尽管没有对照性试验,几乎所有的 PM 或 DM 患者在一定时间和一定程度上对糖皮质激素都是有反应的,并且 DM 的反应优于 PM。

长期应用泼尼松可能会引起肌无力加重而肌酸激酶水平正常或不变,这种现象称为类固醇肌病。之前对大剂量类固醇激素治疗有反应的患者,出现肌无力加重可能与类固醇肌病或原发病活动有关。如果是原发病活动,则可能需要更大量的糖皮质激素,或者患者变为糖皮质激素抵抗。对于不确定的病例,可以逐渐升高或降低糖皮质激素的剂量,这样肌无力的病因可在 2~8 周显现出来。

**其他免疫抑制药物** 大约 75% 的患者需要其他治疗。如果患者在激素治疗 3 个月后无效或出现激素抵抗、激素相关不良反应、减量后出现复发或病情快速进展,出现严重肌无力或呼吸衰竭,则应加用

其他免疫抑制药物治疗。

通常使用下列药物,尽管这些药物疗效并没有经过对照研究证实。①硫唑嘌呤:耐受性好,不良反应少,长期治疗有效,起始剂量为每日 3mg/kg。②甲氨蝶呤:起效比硫唑嘌呤快,起始剂量为前 3 周每周 7.5mg(每 12 小时 2.5mg,分 3 次),每周增加 2.5mg,直至每周 25mg。罕见的不良反应为甲氨蝶呤肺炎,与原发病引起的抗 Jo-1 抗体相关的间质性肺炎很难区分。③麦考酚酯:起效比硫唑嘌呤快,起始剂量每日 2.5~3g,分 2 次服用,长期应用耐受性好。④抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗):在小型非对照试验中对 DM 和 PM 患者有效。⑤环孢素:疗效轻微并且不一致。⑥环磷酰胺(每月 0.5~1g/m<sup>2</sup>,静脉注射 6 个月):疗效有限,毒性较大。⑦他克莫司(以前称之为 Fk506):对许多难治性 PM 中有效。

**免疫调节剂** 在一项难治性DM患者的对照研究中。静脉注射免疫球蛋白不仅能改善皮疹和肌力,还对潜在的其他免疫疾病有一定作用。但持续时间较短( $\leq 8$ 周),需6~8周注射1次以保持疗效。推荐剂量2~5g/kg,分2~5天输入。非对照的观察发现静脉注射免疫球蛋白对PM同样有效。血浆置换和白细胞分离治疗对PM和DM无效。

以下是经验性的PM和DM的治疗步骤:第一步,大剂量泼尼松;第二步,激素无效的患者使用硫唑嘌呤、麦考酚酯或甲氨蝶呤;第三步,静脉注射免疫球蛋白;第四步,根据患者年龄、病情、对药物的耐受性和健康状况谨慎试用以下药物:利妥昔单抗、环孢素、环磷酰胺及他克莫司。伴间质性肺病的患者可能对环磷酰胺或他克莫司有效。

疑似PM的患者对多种免疫治疗均无效则有可能是IBM或其他疾病,如肌营养不良、代谢性肌病、药物诱导肌病或内分泌肌病。这种情况下可复查肌活检重新寻找肌病的病因。

钙质沉积也是DM的一种临床表现,治疗比较困难。但如果原发病治疗有效,可以避免新发的钙质沉积。双磷酸盐、氢氧化铝、丙磺舒、秋水仙碱、低剂量华法林、钙阻滞药、外科治疗均无效。

IBM患者通常免疫治疗无效。尽管如此,新诊断的患者可试用泼尼松联合硫唑嘌呤或甲氨蝶呤。

偶有患者在停药后出现主观上的肌无力。尽管目前尚无客观证据和对照试验,但有时可给予小剂量的泼尼松或甲氨蝶呤治疗来延缓疾病进展。两项IBM患者静脉注射免疫球蛋白的对照研究显示,30%患者有极轻微的改善。然而肌力改善程度不足以支持其作为常规治疗手段。另一项静脉注射免疫球蛋白联合泼尼松治疗的试验显示没有疗效。尽管如此,许多专家认为,对于有快速进展的肌无力和吞咽困难导致呛咳的IBM患者,给予2~3个月的免疫球蛋白治疗可能有效。

## 预后

PM和DM的5年生存率为95%,10年生存率为84%。主要死亡原因是肺、心脏受累或出现其他并发症。病情严重、治疗不及时、有严重的呼吸和吞咽困难、老龄、伴有肿瘤的患者预后较差。与PM相比,DM对药物的反应性更好,预后也相对较好。多数患者治疗有效,很多患者可完全恢复。30%患者可遗留部分肌无力。炎性肌病的患者随时可能复发。

IBM是炎性肌病中预后最差的一种。多数患者在发病5~10年需要借助辅助设备如手杖、轮椅等活动。患者年龄越大,病情进展越快。

(王勤周 译 徐广润 校)

# 第 50 章

## Chapter 50

### 住院患者神经科会诊的特殊问题

S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

住院患者神经科会诊通常会涉及某些疾病在各种脑损伤后病程和预后的问题。神经科会诊的常见原因包括卒中(参见第 27 章)、癫痫发作(参见第 26 章)、精神状态改变(参见第 16 章)、头痛(参见第 8 章)、昏迷及其他神经重症监护状态(参见第 17、28 章)。本章重点讨论在这些章节未能涉及的其他常见原因。

#### 中枢神经系统功能障碍的会诊

##### 高灌注状态

高灌注是一组神经系统疾病的共同特征,在其发病机制中起关键作用。这些看似不同的综合征包括高血压脑病、惊厥、颈动脉内膜剥脱术后综合征和钙调磷酸酶抑制剂药物毒性作用。现代影像学技术和实验模型表明,血管源性水肿通常是导致其神经功能障碍的主要机制,因此,在没有发生继发出血或梗死之前,应及时加以识别和处理,临床才能获得恢复。

成人全身平均动脉压(MAP)变动的范围可以从 50~150mmHg,这种自身调节能力有效地保持了大脑相对稳定的脑血流量。在慢性高血压患者中,脑自动调节曲线偏移,使其在非常高的压力范围内(如 70~175mmHg)进行自身调节。高血压患者的脑血流量若保持稳定则需要较高的 MAP,但其血压的迅速降低,可以使自动调节曲线下移,则容易导致缺血的发生。这种自动调节现象是通过肌源及神经源性两种方式,小动脉收缩和扩张来实现的。当全身血压超过此限制,突破自动调节界限时,机体通过增加脑血流量产生高灌注,毛细血管渗漏到间质,从而产生水肿。高灌注好发于大脑后部而不是前部,其原因在于后循环自动调节可能更容易突破一

个较低的阈值。

其中许多疾病常伴有血压升高或相对的血压升高,而有些高灌注状态,如钙调磷酸酶抑制剂毒性作用,并不伴有明显的血压升高。在这些情况下,血管源性水肿很可能主要由于毛细血管内皮细胞本身的功能障碍,导致血-脑屏障破坏。高灌注机制分成两种情况更有意义,一种是主要由于压力增高,另一种主要是由于中毒或自身免疫因素导致内皮细胞功能障碍(表 50-1)。在临床中,这两种病理生理过程很可能同时分别参与。

表 50-1 高灌注综合征的一些常见病因

病理生理机制中毛细血管的压力增高占主导地位的疾病:
高血压脑病,包括继发性原因,如肾血管性高血压、嗜铬细胞瘤、可卡因等
颈动脉内膜剥脱综合征
先兆子痫/子痫
高原脑水肿
病理生理机制中血管内皮细胞功能障碍占主导地位的疾病:
钙调磷酸酶抑制剂毒性
化疗剂的毒性(如阿糖胞苷、硫唑嘌呤、氟尿嘧啶、顺铂、甲氨蝶呤)
糖皮质激素
促红细胞生成素
HELLP 综合征(溶血、肝酶水平升高、血小板计数减少)
血栓性血小板减少性紫癜(TTP)
溶血尿毒综合征(HUS)
系统性红斑狼疮(SLE)
肉芽肿性多血管炎(韦格纳肉芽肿)

这些高灌注综合征的临床表现都是非常相似的,明显的头痛、癫痫发作,或局灶的功能缺损。头痛没有特异性,程度从轻到严重,并可能伴有意识

改变,从意识模糊到昏迷。可伴有多种类型的癫痫发作,其取决于水肿的严重程度和位置。在高灌注状态下可以出现非惊厥发作;因此,应采用较低的检查阈值才能发现这些患者脑电图(EEG)的异常改变。高灌注状态更容易累及枕叶,典型的局灶性功能缺损是皮质视觉损失。然而,任何局灶性功能缺损都取决于病变部位,因此,患者在颈动脉内膜切除术后,可以在同侧重新再灌注的大脑半球出现神经功能障碍。此时,血流量的增加起着关键作用,观察住院生命体征记录通常会发现全身血压高于基线。以上说明高灌注综合征最重要的危险因素是较快速度的血压增高,而不是血压的绝对值。

所有这些诊断都是依靠临床。这些疾病的症状是常见的和非特异性,因此应当进行全面的鉴别诊断,包括导致意识模糊、局灶性功能缺损、头痛和癫痫发作的其他原因。MRI 检查有助于提高临床医生诊断高灌注综合征的能力,虽然某些病例的 MRI 检查未见异常。典型的表现为长 T<sub>2</sub> 信号的水肿,主要位于后枕叶,不符合任何单一的血管分布区(图 50-1)。弥散加权图像通常是正常的,这符合血管性水肿而不是细胞毒性水肿的性质特点。

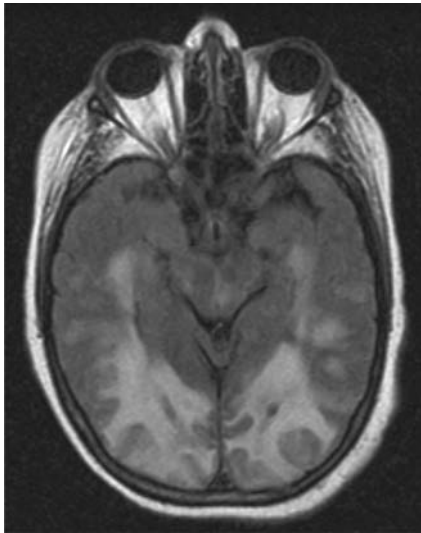


图 50-1 肝移植术后应用环孢素患者脑磁共振轴位衰减反转恢复序列 (FLAIR) 成像

该患者临床上表现癫痫发作、头痛和皮质盲。显示双侧枕叶信号增强,主要累及白质,与应用钙调磷酸酶抑制药继发的高灌注状态相一致

CT 成像缺乏敏感性,在受累区域可出现斑片状低密度病灶。以前这种经典的放射学表现也被称为可逆性后部白质脑病(RPLE)。然而,这个词已经过

于陈旧,因为其名称没有完全准确表达含义。影像学 and 临床改变并不总是可逆的;所累及的区域并非唯一在后部;而且灰质也可被累及而非白质单纯受累,所以“白质脑病”命名有其局限性。其他辅助检查如脑脊液(CSF)分析往往会出现非特异性的结果。应当指出的是,应用许多如前所述的药物,如环孢素,即使是较低剂量或经过数年后仍会出现此综合征。因此,这些药物血清浓度即使正常也不排除它们作为致病因素。

一旦诊断高灌注综合征,应尽快开始治疗。高血压通常起关键作用,因此建议在心电血压监测下应用静脉制剂如拉贝洛尔或尼卡地平,持续通过动脉通路审慎地降低血压。降低原来的平均动脉压 20% 是合理的,若再进一步降低血压,超过了患者自主调节的下限范围,则可能会导致二次缺血。

### 心脏旁路移植术后脑损伤

开放的心脏或冠状动脉旁路移植(CABG)手术治疗后常常出现中枢神经系统(CNS)损伤,包括急性性脑病、卒中和一种慢性认知功能障碍综合征,这种现象目前得到越来越多的认可。低灌注和栓塞性疾病常参与了这些综合征的发病机制,尽管这些危重患者可能涉及多种机制,更易出现各种代谢和多重药物并发症。

应用现代手术和麻醉技术已经大幅降低了由于术中血流量不足而继发缺氧损伤的发生率。尽管取得了这些进步,一些患者仍然会出现神经系统并发症,包括脑低灌注及局部低灌注状态下颈动脉痉挛或颅内血管局部狭窄所致的局灶性脑缺血。这种术后发生在血管供血区域之间的边缘部位脑梗死通常被归咎于全身性低血压,尽管有研究认为这些梗死也可以由于栓塞性疾病所致(图 50-2)。

心脏手术后脑损伤主要的机制是栓塞性疾病,可由弥散加权成像及术中经颅多普勒超声检查来证实。应当指出的是,在这些患者中的某些栓子太小,仅能从病理组织学上发现,而通过常规成像序列检测不到;因此,术后 MRI 检查阴性结果并不能排除栓子相关并发症的诊断。心脏本身的血栓及心脏手术时主动脉弓粥样斑块的脱落,释放阵雨样颗粒物进入脑循环。主动脉横断钳闭术,心脏操作,体外循环技术(“旁路”),心律失常如心房纤颤,以及通过抽吸吸入的空气都是潜在的栓子来源。组织学研究表明即使应用现代手术技术,仍可以产生数以百万计的微小栓子。

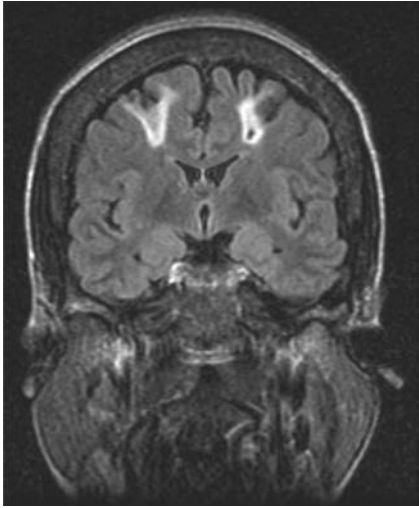


图 50-2 冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后患者脑冠状液体衰减反转恢复 (FLAIR) MRI 序列检查

该患者临床上出现低血压、精神异常。在双侧大脑中动脉, 大脑前动脉供血区域之间的边缘部位显示信号增强。相应部位弥散加权 MRI 序列中出现受限扩散, 提示急性脑梗死

这种阵雨样微栓子会造成许多临床综合征。有时, 单一的大栓子导致一个孤立的大血管卒中, 出现严重的临床表现。而释放的栓子常是多发的、微小的。当这些小栓子大量出现时, 术后可发生急性脑病, 既可以表现为亢奋状态也可以表现为行动迟钝的意识模糊状态, 而后者更常见, 常被误诊成抑郁症。心脏手术被看作是“大脑的应激测试”。存在脑血管基础疾病或者早期神经变性疾病患者, 大脑处于低储备状态, 会形成一种慢性认知障碍, 而其他处于脑高储备状态患者则不出现症状, 即使二者出现了相同数量的微栓子。从这种意义上讲, 心脏手术可有助于发现血管性痴呆和阿尔茨海默病的早期表现。

由于现代技术已经大大减少了手术低灌注并发症的发生, 目前的注意力则集中在如何减少这种不可避免的阵雨样微栓子。非体外循环冠状动脉旁路移植术具有缩短住院时间和减少围术期并发症的优点; 然而, 最近的某些数据表明, 非体外循环冠状动脉旁路移植术与非体外循环冠状动脉旁路移植术相比, 并不能更好地维护认知功能。放置在主动脉弓过滤器可捕获这些栓子, 但目前缺乏有力的证据。开展成熟的血管内手术方式, 可提供替代传统 CABG 更理想的选择, 特别是对那些术后出现认知

功能障碍的高危人群, 如高龄, 既往卒中史, 或严重的颈动脉或主动脉弓动脉粥样硬化患者。

### 实体器官移植术后脑损伤

进行实体器官移植患者术后存在神经损伤的风险, 甚至在几个月到几年以后。神经科会诊应该把这些患者作为特殊的危险人群, 既可能出现特殊的神经系统并发症, 也可能是任何危重病患者常见的并发症。

实体器官移植后患者要接受大剂量的免疫抑制药物, 而其中某些药物被报道可并发神经系统损害。如前所述, 在病人应用服用钙调磷酸酶抑制药后出现头痛、癫痫发作或局灶神经功能缺失, 应考虑高灌注综合征的诊断。引起这种神经毒性作用的主要药物是环孢素和他克莫司, 即使在其正常的血清药物浓度下也可以出现。治疗方法主要包括降低这些药物的剂量或停药。一种新型替代药物西罗莫司, 几乎不会出现神经毒性作用, 可能对某些患者来说是一个合理的选择。其他免疫抑制药物及其神经系统并发症, 如 OKT3 相关的无动性缄默症、甲氨蝶呤相关的白质脑病, 特别是经鞘内注射或同步放疗时。任何实体器官移植患者出现神经系统症状时, 需要仔细阅读药物说明书, 来明确这些可能的药物不良反应。

实体器官移植在术后早期首先出现的是脑血管并发症, 发生分水岭区域的脑梗死, 尤其是在心脏移植手术时全身性低血压情况下。心脏移植往往并发栓塞性脑梗死, 但所有实体器官移植都存在全身栓塞的危险。当肾或肝移植手术出现脑栓塞时, 应通过评估注射生理盐水超声心动图, 来仔细寻找右至左分流及肺内分流。肾和部分心脏移植的患者往往合并明显的动脉粥样硬化, 亦是卒中的另一种机制。怀疑出现脑血管并发症时, 建议进行 CT 成像或弥散 MRI 成像, 以明确诊断并排除脑出血, 而脑出血最常发生于肝衰竭或心脏旁路移植手术后继发的凝血障碍。

鉴于实体器官移植的患者长期处于免疫抑制状态, 感染是一个常见的问题。任何移植患者出现了新的 CNS 症状或体征, 如癫痫发作、精神错乱或局灶性功能缺损, 应进行颅脑成像 (一般是 MRI) 检查和有可能的腰穿检查, 从而做出中枢神经系统感染的诊断。这些患者中枢神经系统感染最常见的致病菌, 因移植的时间不同而各异。在移植后第 1 个月开始, 常见的病原菌是与外科手术和留置导尿管有

关的常见细菌。在移植后第2个月开始,CNS的机会性感染变得越来越普遍,包括诺卡菌和弓形虫以及真菌感染如曲霉病。病毒也可以感染处于免疫抑制患者的大脑,如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒和水痘,在移植后第1个月也变得更加普遍。移植后6个月,处于免疫抑制患者仍然有可能感染这些机会性细菌,真菌和病毒,但也可能出现晚期的CNS感染并发症如JC病毒相关的进行性多灶性白质脑病(PML),EB病毒驱动的B细胞克隆扩增而导致中枢神经系统淋巴瘤。

## 电解质紊乱常见的神经系统并发症

血清电解质的异常可以造成各种各样的神经系统问题,因此电解质紊乱应是住院患者神经会诊内容的其中一部分。

### 高钠血症和高渗状态

血清渗透压的正常范围是275~295 mOsm/kg,但通常只有在 $>325$  mOsm/kg时才出现神经系统症状。高渗状态通常是由于高钠血症、高血糖、氮质血症或应用外源性高渗性药物,如神经系统危重患者常用的甘露醇。高渗状态本身可以导致非特异性广泛的脑病,没有局灶性表现,但是,一个基础病变如占位在高渗状态的代谢应激下,产生症状和局部体征。某些严重高血糖患者出现高渗状态,可表现全面性癫痫发作或单侧运动障碍,而往往这是低血糖的反应,其中原因不明。所有高渗状态的治疗包括计算显性失水量和缓慢补充水分,使血清钠下降速度不超过每小时2mmol/L(mEq/L)。

高钠血症会导致细胞内水分流失,细胞皱缩。此时脑细胞会生成谷氨酰胺和尿素等溶质,以减少这种皱缩。尽管存在这种纠正机制,但出现严重高钠血症[血清钠 $>160$ mmol/L(mEq/L)]或者迅速发生时,仍然将导致细胞代谢障碍和脑病的发生。高钠血症最常见的病因是水的肾性和肾外性丢失。神经源性病因包括中枢性尿崩症,其高渗状态伴有次极量的尿钠浓度,通常是在手术,出血、浸润过程或脑疝损伤到垂体,使垂体后叶精氨酸血管加压素(AVP)释放不足所致。

### 低钠血症

血清钠浓度 $<135$  mmol/L时,通常称为低钠血症。不同低钠浓度时,神经系统症状而不同,其不仅

取决于绝对值,而且还取决于下降的速度。某些患者低钠血症发生数小时后血清钠浓度降为125 mmol/L时,可能会出现致命的癫痫发作和脑水肿。而有些患者慢性低钠血症是在数月或数年内逐渐形成的,即使血清钠浓度降到 $<110$  mmol/L,则可能没有任何症状。纠正低钠血症,尤其是慢性者,必须缓慢进行,以避免出现其他神经系统并发症。在低渗低钠状态下脑细胞出现肿胀,但可通过分泌溶质进入细胞外液随时间推移而代偿,水分随溶质离开细胞,细胞体积恢复。如果在纠正低钠血症时,血清钠浓度快速上升,脑细胞则迅速皱缩,从而导致渗透性脱髓鞘,以前被认为是仅限于脑干(脑桥中央髓鞘溶解症,参见表28-6),目前有报道也可累及CNS其他部位。

低钠血症的治疗取决于病因。高渗性低钠血症的治疗主要针对基础疾病状态,如高血糖症。等容量性低钠血症(抗利尿激素分泌综合征SIADH)处理包括限制水的摄入,应用AVP拮抗药。高容量低张性低钠血症患者的处理包括限制自由水的摄入及治疗水肿性基础疾病,如肾病综合征、充血性心力衰竭。最后,低血容量性低渗性低钠血症,则应用等渗盐水补充血容量,同时需要处理肾、肾上腺和胃肠道基础疾病。低容量低渗性低钠血症神经系统病因之一是脑耗盐综合征,其常继发于蛛网膜下腔出血,其次是其他脑部病变如脑膜炎或脑卒中。在这些情况下,肾性钠排泄的程度非常显著,此时明智的做法是给予大量的生理盐水、高渗盐水或口服钠盐,以避免脑水肿并发症。

### 低钾血症

血清钾水平 $<3.5$  mmol/L,称为低钾血症,原因在于钾的过多丢失(从肾和肠道)或者钾在细胞内外的异常分布。在非常低的水平( $<1.5$  mmol/L),低钾血症会危及生命,造成心律失常,神经系统出现严重肌无力和瘫痪。低钾性周期性麻痹是钙通道和钾通道突变所导致细胞内钾摄入过多的一种少见疾病。低钾血症的病因治疗包括口服或静脉给予钾制剂,以及纠正钾离子平衡紊乱的原因(如停止使用 $\beta_2$ 受体激动药)。

### 高钾血症

血清钾水平 $>5.5$  mmol/L,称为高钾血症,神经系统表现为肌肉无力,伴有或不伴有感觉异常。高钾血症导致心电图异常例如T波倒置、QRS复合

波增宽,通常会危及生命。在这种情况下,需要紧急处理,包括抗心律失常治疗(应用葡萄糖酸钙);促进钾离子进入细胞内(给予葡萄糖、胰岛素和 $\beta_2$ 受体拮抗药),增加钾离子的排泄(通过聚苯乙烯磺酸钠、磷利尿药或血液透析)。

### 钙离子紊乱

在甲状旁腺功能亢进或全身性恶性肿瘤时,通常出现高钙血症,神经系统表现为脑病及神经肌肉兴奋性降低导致的肌肉无力。可出现癫痫发作,但在低血钙时更常见。成人的低钙血症通常发生在甲状腺或甲状旁腺手术后。癫痫发作和精神异常是其主要的临床表现,并且通常随着钙剂的足量补充而得到缓解。手足抽搐是由于末梢神经自发的重复动作电位所致,是低钙血症的典型症状和体征。

### 镁离子紊乱

镁离子紊乱与血清水平无关,因为只有非常少量的总体镁离子位于细胞外液。低镁血症时神经系统表现为抽搐、震颤、肌阵挛。低镁血症时发生顽固性癫痫,只有注射镁剂才能缓解。与此相反,高浓度的镁则抑制中枢神经系统。高镁血症通常只发生在肾衰竭或应用镁剂时,严重时出现意识模糊和肌肉瘫痪。

## 周围神经系统功能障碍的会诊

### 卡压性神经病变

多发性神经病变是门诊神经科会诊的常见原因(参见第 45 章)。然而在住院患者,单神经病较为常见,尤其在许多外科手术和医疗操作时出现的卡压性神经病变。腕部的正中神经病变(腕管综合征)是目前最常见的卡压性神经病变,但很少是住院患者会诊的原因。围术期单神经病变包括牵引、压迫及神经缺血。神经 MR 成像可以区分并明确病因。通过临床检查即可诊断所有的单神经病变,必要时在亚急性期进行电生理诊断技术检查予以支持诊断。治疗主要包括避免重复性损伤,也可手术方法减轻神经的压迫。

### 桡神经病变

桡神经损伤的典型表现为手腕和手指背伸无力(“垂腕”),根据受伤部位,可伴或不伴上肢近端伸肌

无力。桡神经分布区出现感觉丧失,其中包括手背(图 50-3A)。腋下部位的压迫病变,如使用拐杖,出现肱三头肌、肱桡肌、旋后肌无力及垂腕。肱骨骨折或睡眠时手臂搭在凳子或椅子上(“星期六晚上麻痹”)时,其常见的压迫部位是上臂的桡神经沟。桡神经在该位置损伤,原则上肱三头肌不受累。由于桡神经损伤首先累及上肢伸肌,这些病变有可能被误诊为脑或脊髓的上运动神经元病变,锥体束所支配的肌肉无力。

### 尺神经病变

尺神经受压是继腕管综合征后第二大常见的卡压性神经病变,其最常见的卡压部位是在肘部的尺神经沟,尺神经由此表浅经过。通常开始的症状为尺神经分布区域麻木,包括第四和第五手指(图 50-3B)。肘部屈曲能增加对尺神经的压迫,而加重感觉症状,因此由于睡眠时上肢常处于屈曲状态,患者常主诉感觉异常在夜间加重。运动障碍可致残,其累及手部大多数固有肌肉,从而限制抓和捏等动作的灵活性和力度。尺神经卡压病变的病因包括尺神经外伤(击中“笑骨”),手术麻醉时摆放体位不当和慢性肘关节炎。当围术期考虑尺神经损伤诊断时,因为同样可以出现和尺神经病变相似的症状,所以也不能排除臂丛下干被牵拉或直接损伤的可能。如果临床检查是模棱两可的,在损伤几周后,应用电生理诊断技术可明确区分神经丛和尺神经病变。治疗上往往开始先采用保守方法,但多种手术方法也是有效的,包括前部尺神经转位和尺侧腕屈肌腱膜松解术。

### 腓总神经病变

腓总神经围绕在膝盖以下腿外侧面的腓骨头周围,由于其位置表浅,容易受到外伤。患者出现足背伸无力(“足下垂”)及踝关节外翻,而不是内翻。踝关节内翻是由胫神经支配肌肉的功能,这将有助于区分腓总神经与 $L_5$ 神经根病变。小腿外侧及足背出现感觉缺失(图 50-3C)。腓骨头骨折可导致腓总神经病变,其次在围术期应用支架不当,患者处于无意识状态时则易造成对腓总神经的压迫。大腿穿着紧身袜或固定石膏亦可造成腓总神经病变,偏瘦和最近体重降低都会增加其风险。

### 近端股神经病变

近端股神经病变是比较少见的,可出现明显的髌关节屈曲无力、股四头肌萎缩、伸膝无力(通常表

现腿部弯曲性下垂),以及膝反射消失。而大腿内收则不受影响,因为这些肌肉是由闭孔神经支配,从而与更近端的腰骶丛病变相鉴别。在大腿的前部,股神经感觉分支分布区域出现感觉缺失(图 50-3D)。腹膜后常见血肿或肿块等占位性病变,需要通过骨盆CT检查,排除这些情况所致的股神经病变。创伤,或者诸如肾移植的盆腔内手术后,血液进入骨盆后可形成自发性血肿。在中毒或昏迷患者,由于髋关节持续过度屈曲或伸直,可见股神经牵拉伤。少数情况下,股静脉或动脉穿刺也可并发股神经的损伤。

### 股外侧皮神经

股外侧皮神经卡压症状,俗称“感觉异常性股痛症”,包括其分布区域内的感觉减退、疼痛和感觉迟钝(图 50-3E)。该神经没有运动成分,因此,该综合征不会出现肌肉无力。症状常因站立或行走而加重。通常在穿着紧身腰带、紧身裤、紧身胸衣的情况

下,或最近体重增加,包括妊娠,股外侧皮神经在腹股沟韧带附近穿出大腿处,可出现卡压症状。应与髋关节病变如滑囊炎进行鉴别诊断。

### 产科神经病变

女性妊娠和分娩时具有发生各种神经损伤的特殊风险。孕期腰椎间盘突出症所致的神经根病变并不常见,但分娩时胎头通过骨盆或使用产钳则会造成腰骶丛压迫性损伤。头盆不称时更容易导致这些神经丛损伤,通常表现为无痛性单侧足下垂,需要与截石位分娩时出现的腓神经压迫性病变鉴别。妊娠造成的其他压迫性单神经病包括感觉异常性股痛,腕管综合征,股神经病变(胎儿大腿严重扭曲以便肩部通过产道),以及截石位分娩所致的闭孔神经病变。后者表现大腿内侧的疼痛,可伴有大腿内收无力。而且还发现妊娠和增加的特发性面神经麻痹(Bell 麻痹)之间存在明显的联系。

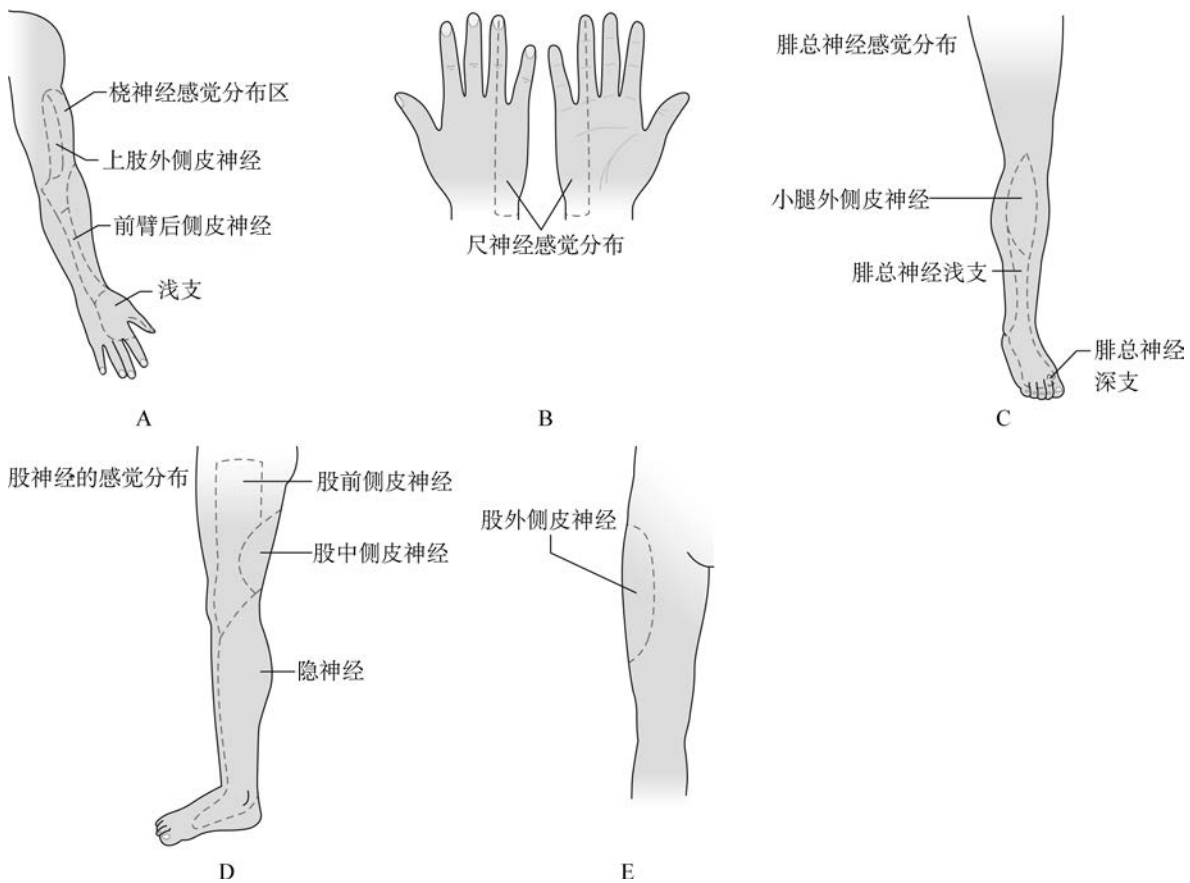


图 50-3 周围神经卡压通常影响的感觉分布

A. 桡神经;B. 尺神经;C. 腓总神经;D. 股神经;E. 股外侧皮神经

(徐广润 译 王勤周 校)

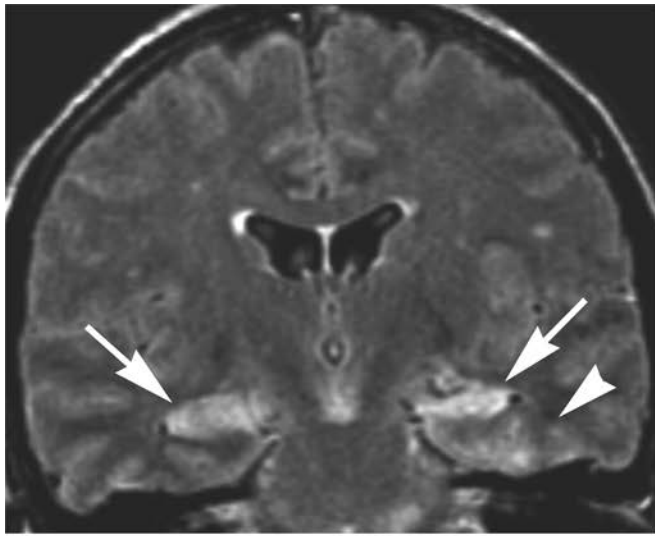


# 第 51 章

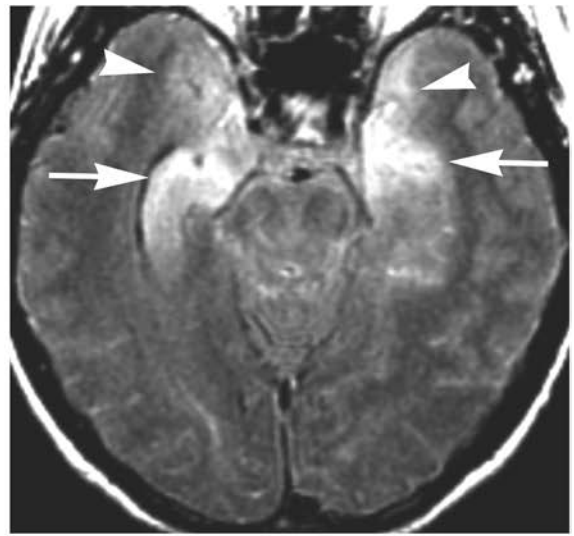
## Chapter 51

### 神经影像学图谱

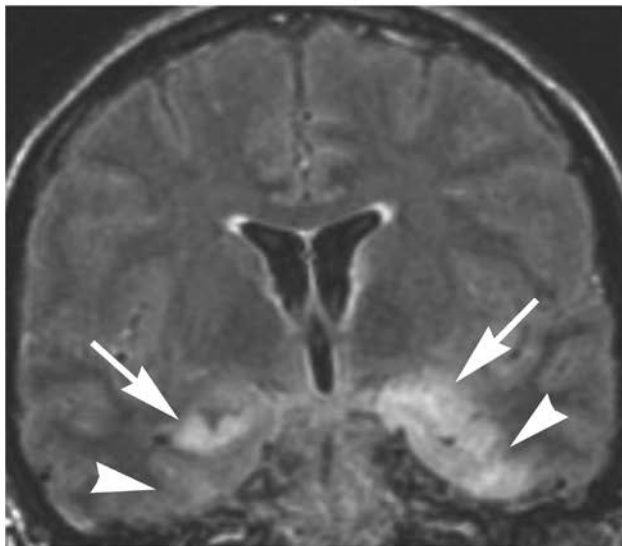
Andre Furtado, William P. Dillon



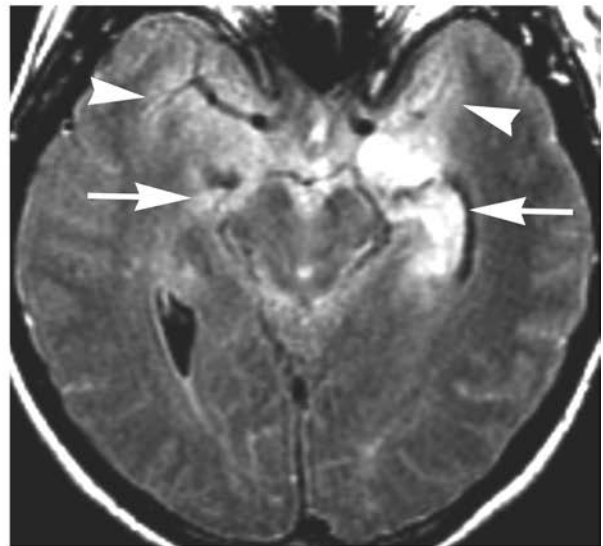
A



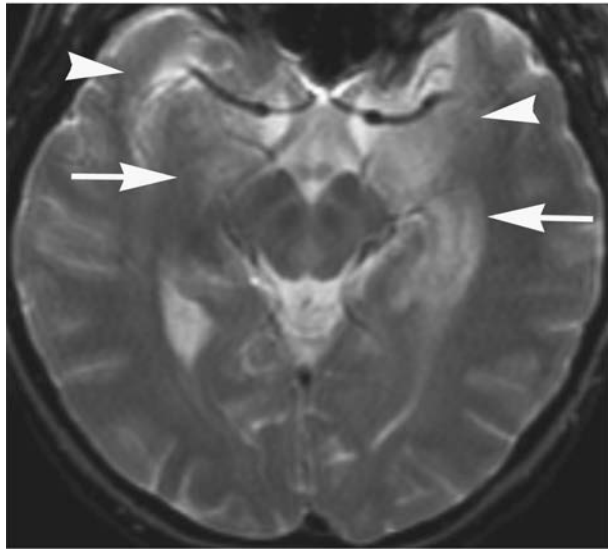
C



B



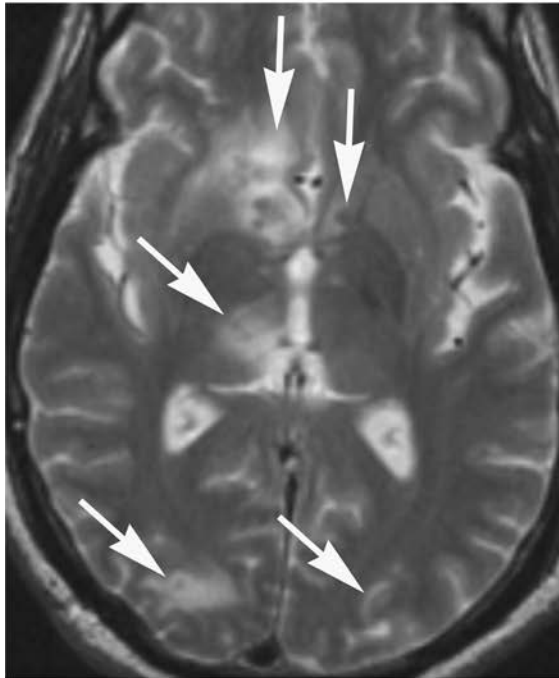
D



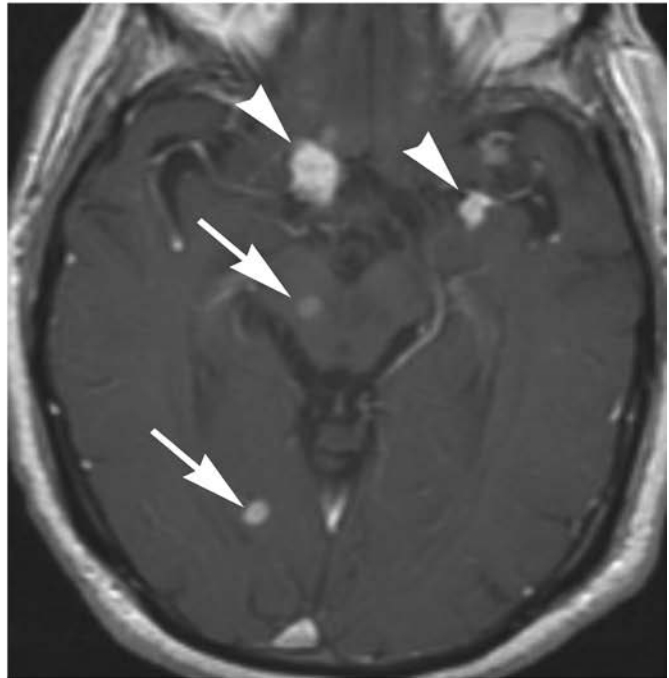
E

图 51-1 边缘性脑炎(参见第 44 章)

冠状位(图 A、图 B)、横断位(图 C、图 D) FLAIR 及横断位 T<sub>2</sub>WI(图 E)显示双侧颞叶内侧面以及海马呈异常高信号(箭头),左侧较右侧病灶明显;增强扫描未见明显强化



A



B

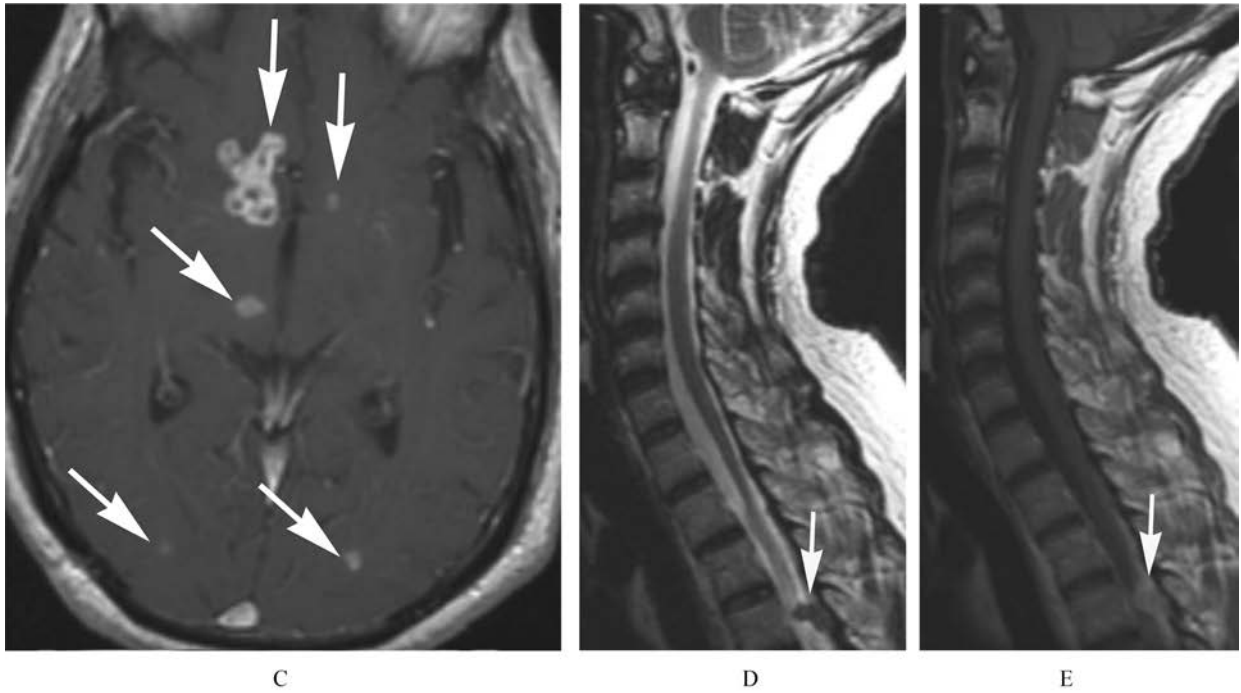
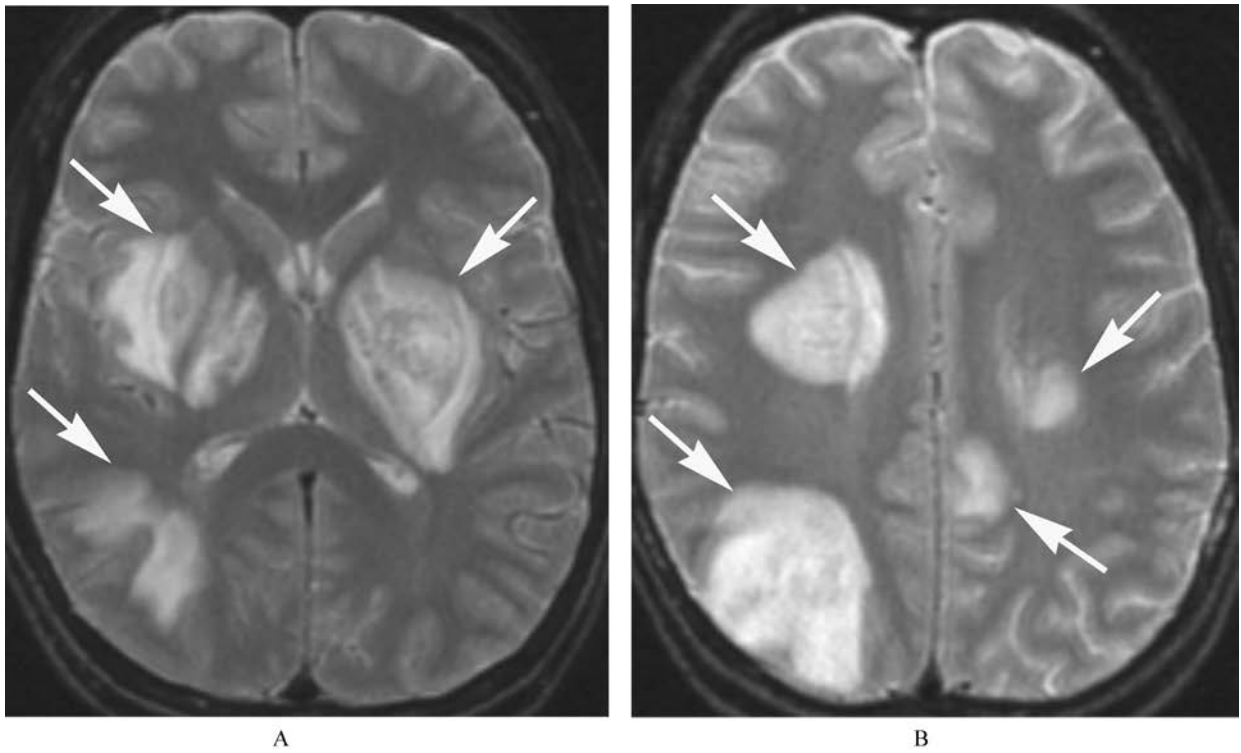


图 51-2 中枢神经系统结核感染

横断位  $T_2$  WI(图 A)可见主要位于皮质、皮质下白质及基底节区多发性病灶,病灶周围高信号伴中心低信号(箭头);增强横断位  $T_1$  WI(图 B、图 C)显示病灶环形强化(箭头),并且蛛网膜下腔可见更多病灶(箭头);颈椎矢状位  $T_2$  WI(图 D)显示在  $T_5$  节段蛛网膜下腔一低信号病灶(箭头),增强扫描  $T_1$  WI 可见病灶强化(图 E)



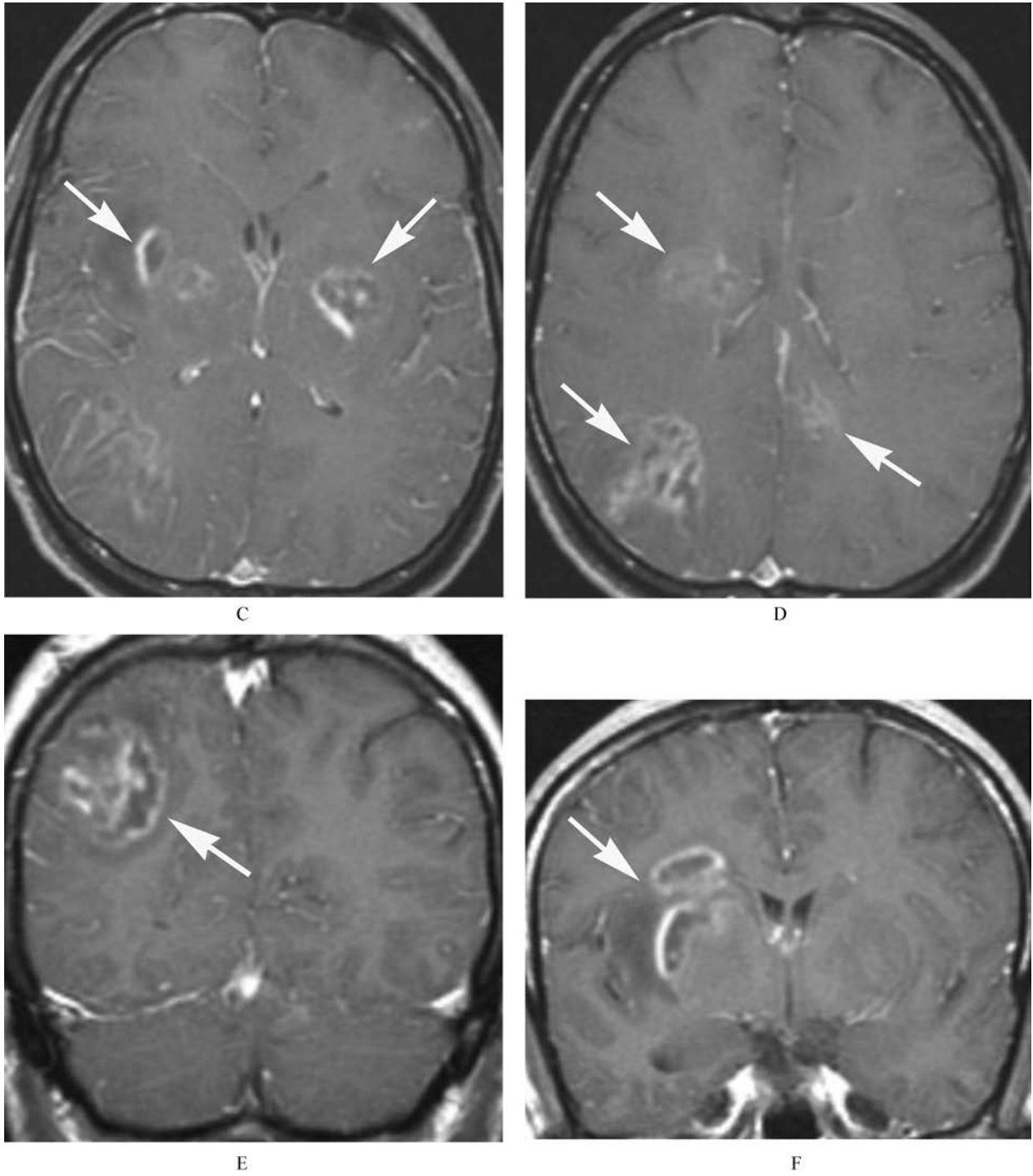


图 51-3 神经梅毒(病例 1)

横断位  $T_2$  WI(图 A,图 B)显示双侧基底节区及顶叶呈楔形分布的高信号病灶(箭头);增强横断位(图 C、图 D)及冠状位(图 E,图 F)  $T_1$  WI可见病灶不规则的环形强化(箭头)

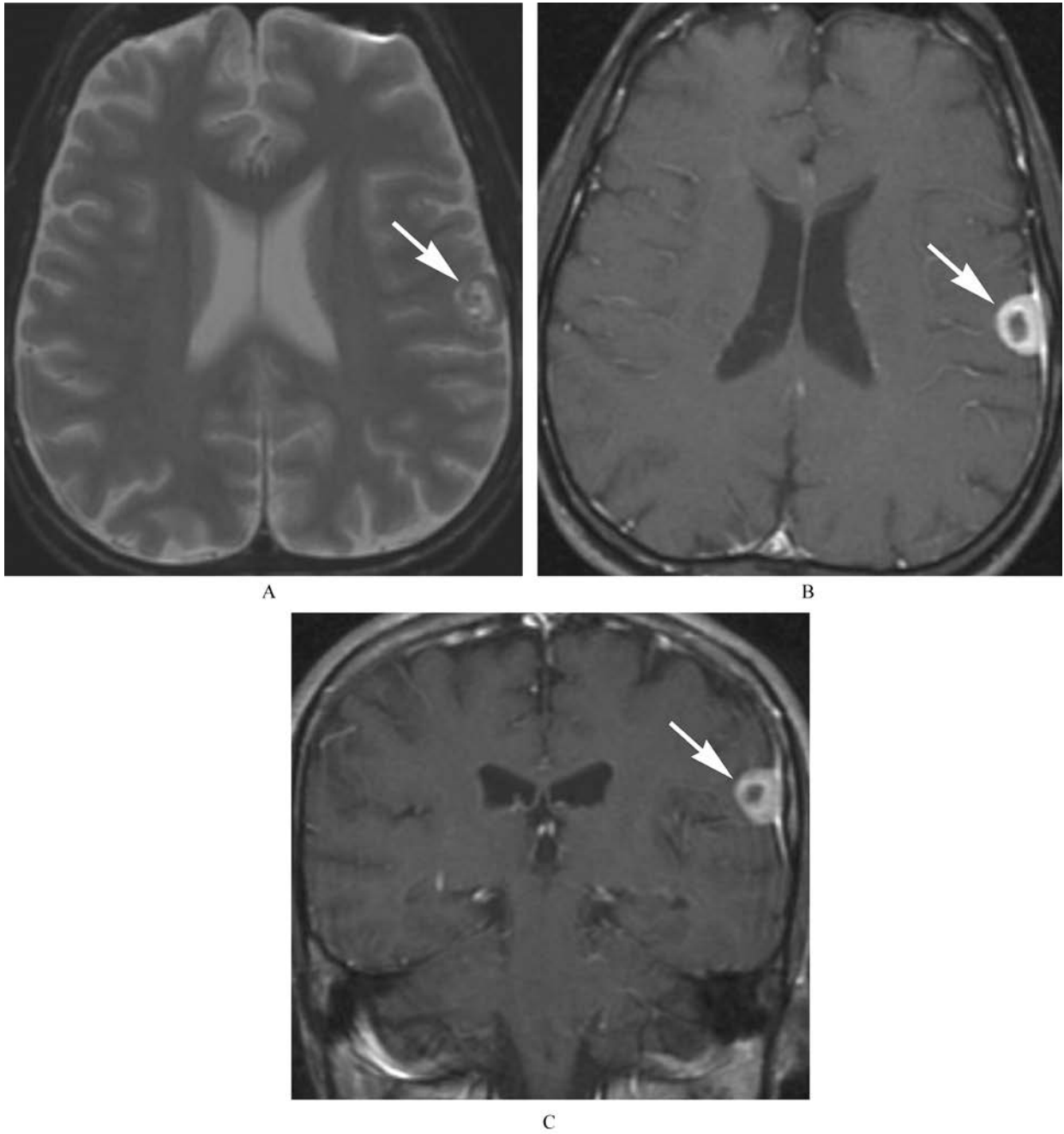


图 51-4 神经梅毒(病例 2)

横断位  $T_2$  WI(图 A)左侧额叶外侧可见以硬脑膜为基底,周围高信号中心低信号的病灶(箭头),增强横断位(图 B)和冠状位(图 C)  $T_1$  WI 可见病灶周围明显强化(箭头)

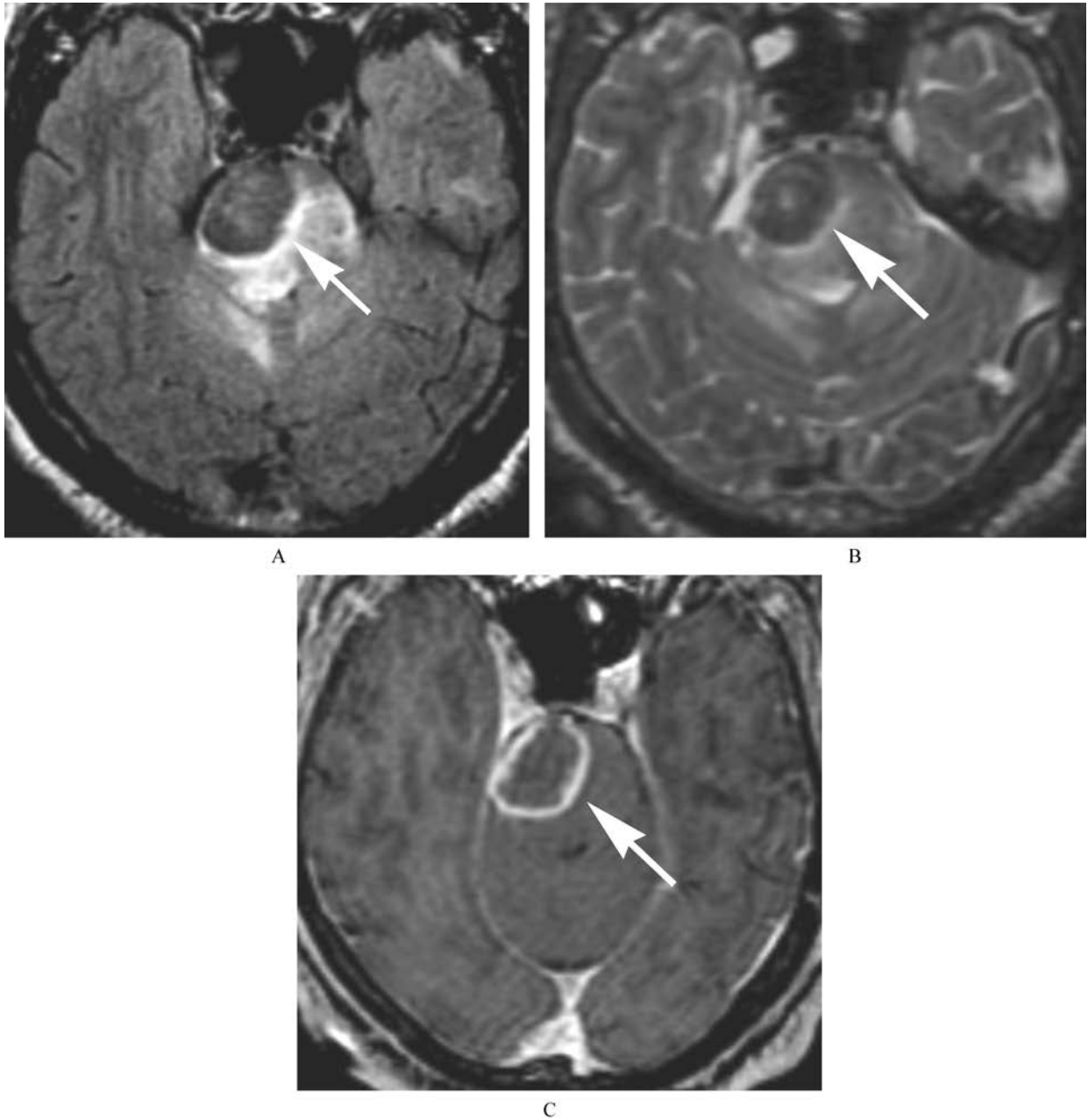


图 51-5 脑桥组织胞浆菌病(Histoplasmosis of the pons)

横断位 FLAIR(图 A)和 T<sub>2</sub>WI(图 B)显示脑桥右侧(箭头)周围血管源性水肿的低信号区;增强横断位 T<sub>1</sub>WI(图 C)显示病灶环状强化(箭头)。值得注意的是缺乏任何弥散受限的迹象(未示出)

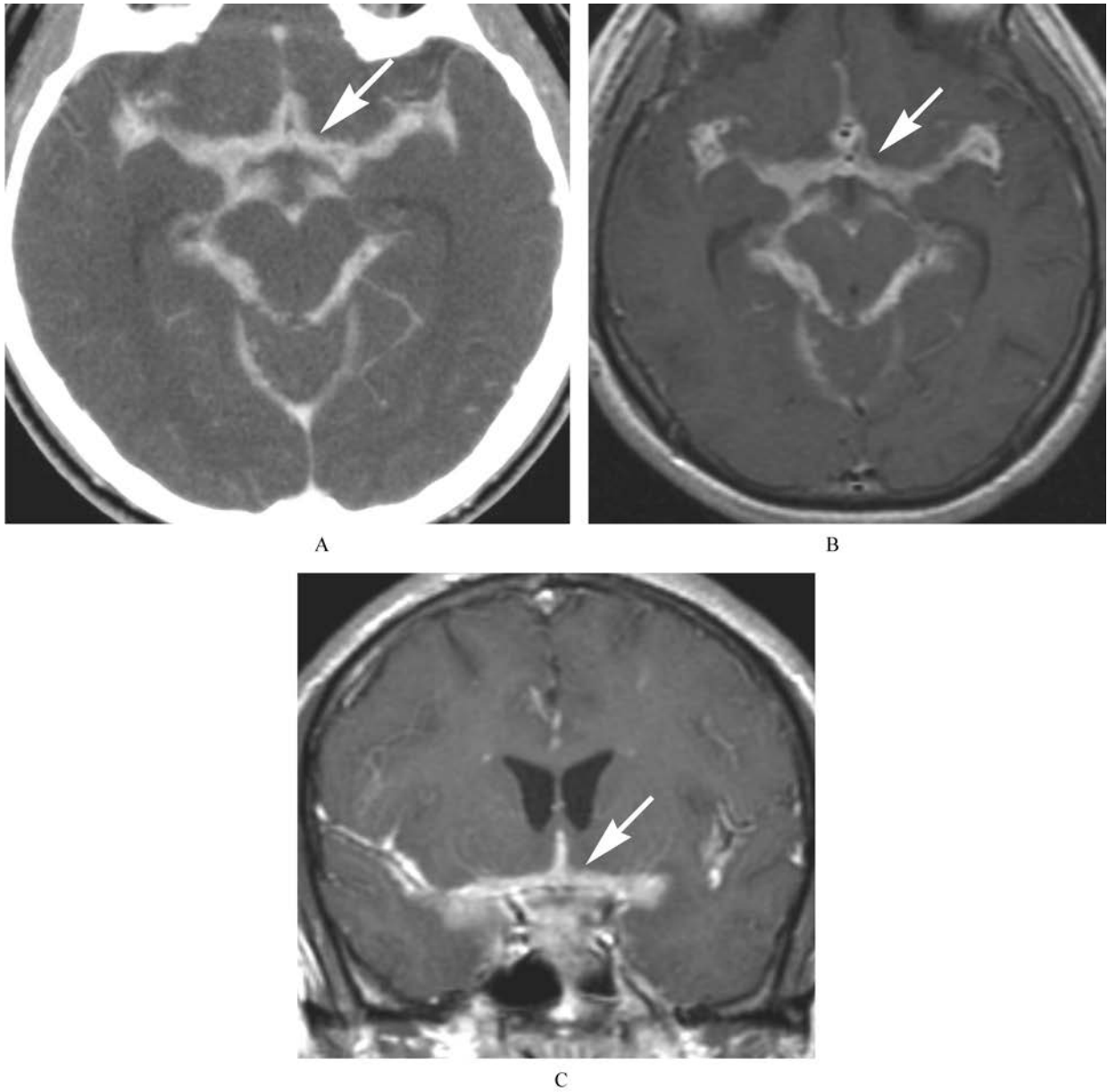


图 51-6 新型隐球菌性脑膜炎

增强横断位 CT(图 A)、增强横断位 T<sub>1</sub>WI(图 B)及冠状 T<sub>1</sub>WI(图 C)显示中脑环池(箭头)、外侧裂脑膜及大脑镰强化

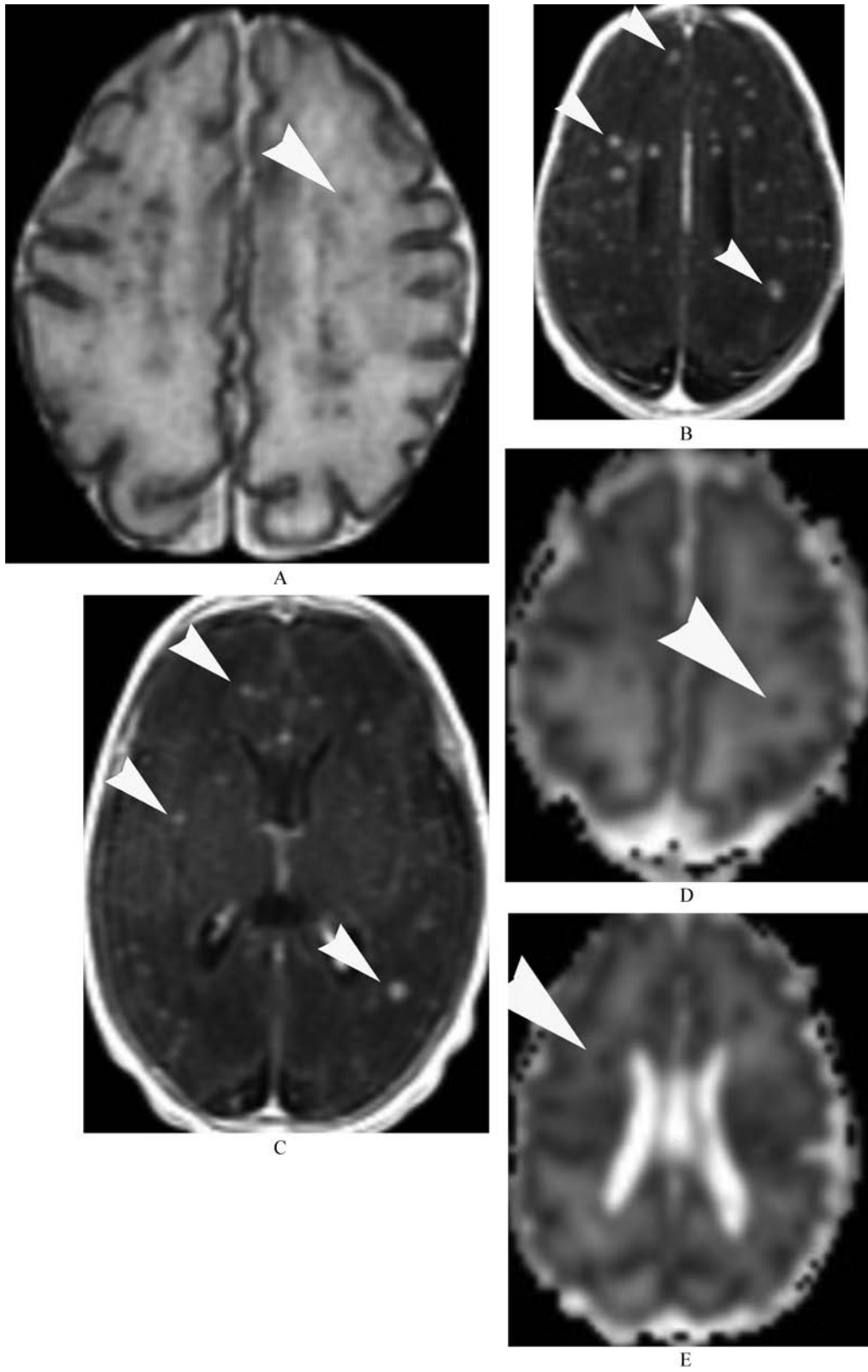
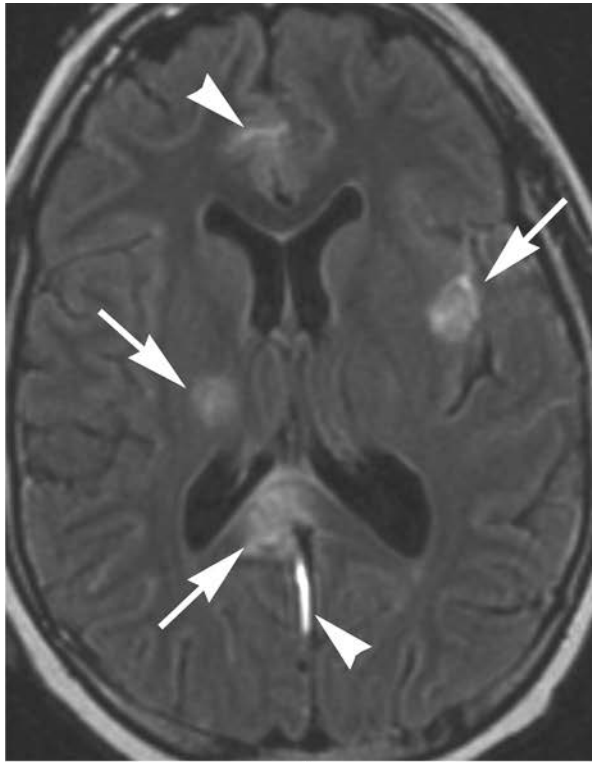


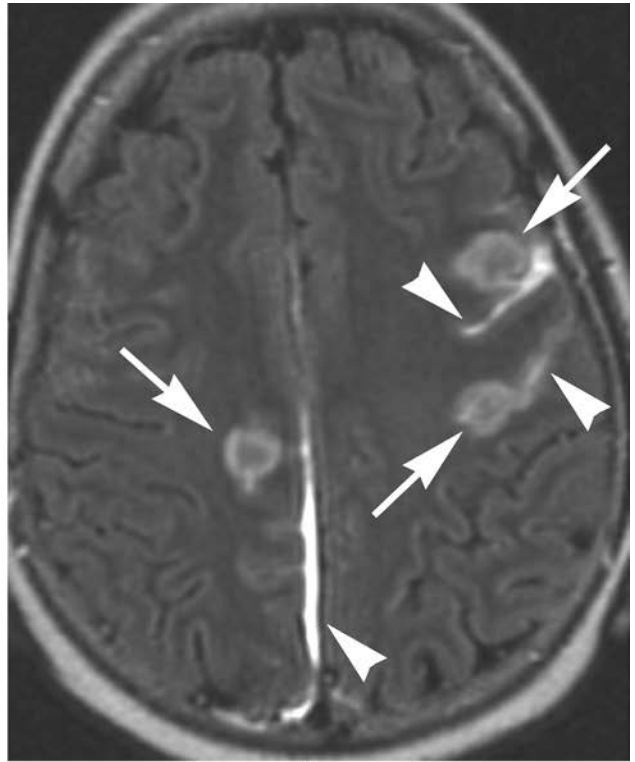
图 51-7 新生儿念珠菌

横断位  $T_2$  WI 显示脑实质多发性点状低信号病灶(图 A)(箭头),增强横断位  $T_1$  WI(图 B,图 C)见病灶明显强化(箭头),ADC 图(图 D、图 E)提示病灶处水分子扩散受限(箭头)

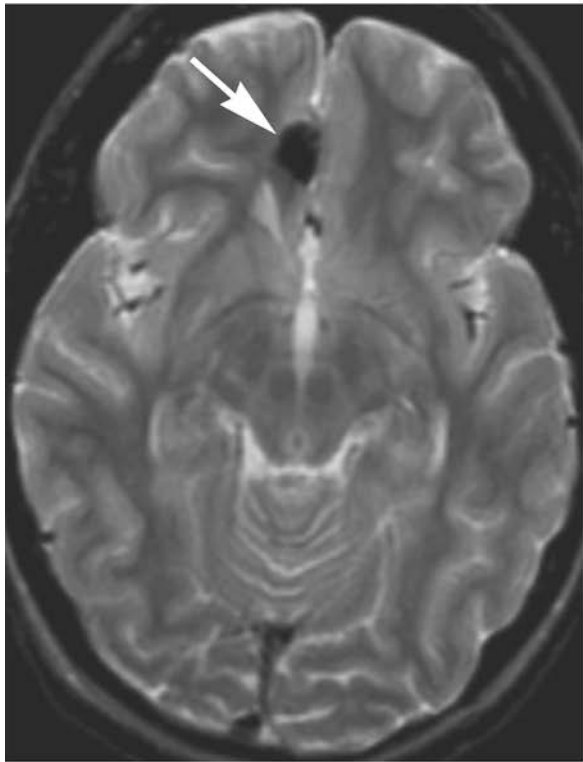




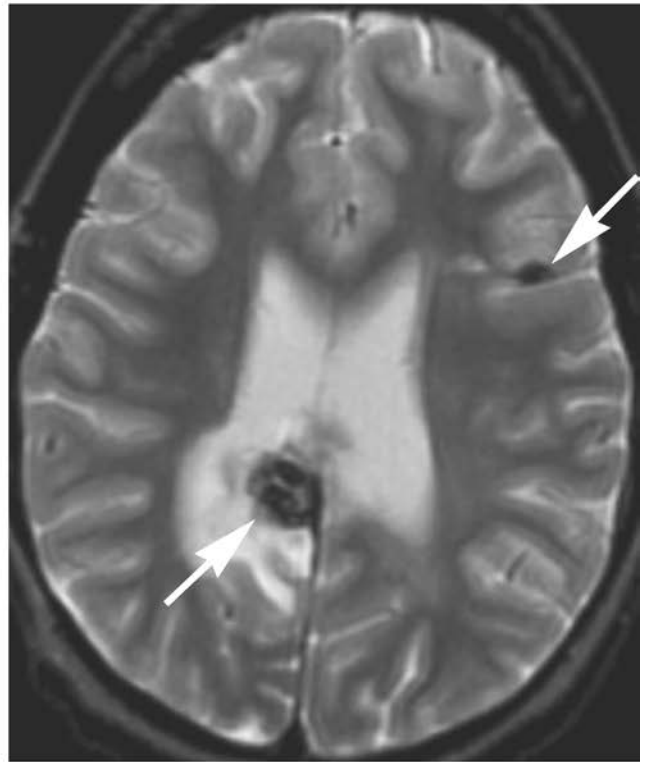
A



B



C



D

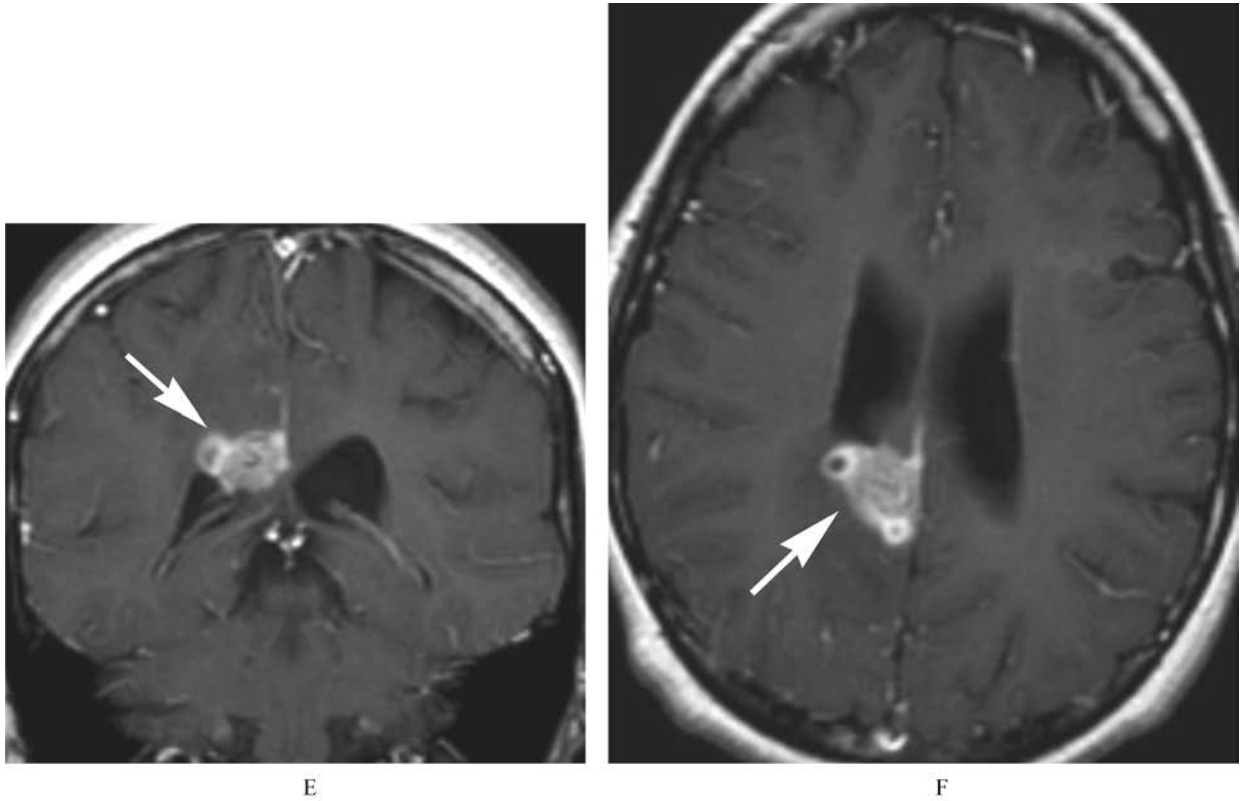
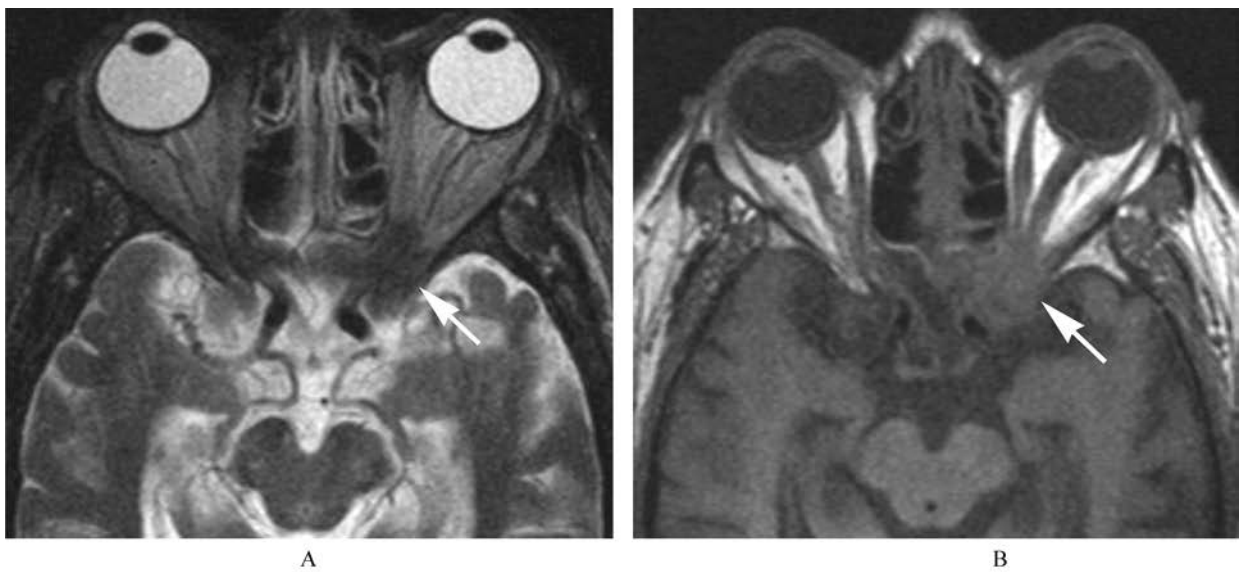
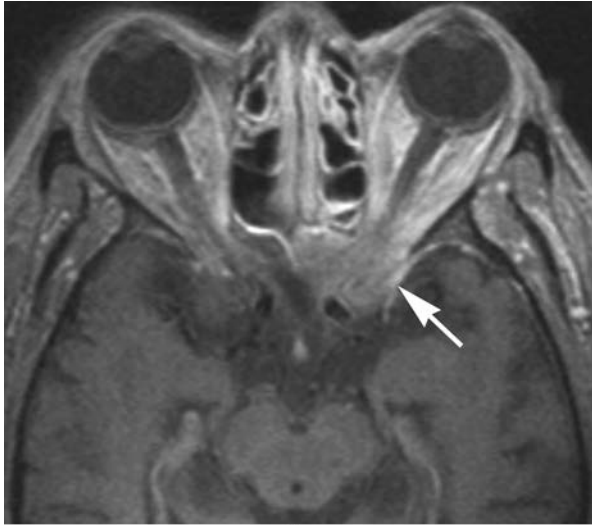


图 51-8 中枢神经系统曲霉菌感染

横断位 FLAIR(图 A,图 B)呈现基底节区、皮质和皮质下白质多发性高信号病灶(箭头),病灶附近蛛网膜下腔异常高信号(箭头),可能与出血或高蛋白有关;横断位 T<sub>2</sub>WI(图 C,图 D)显示病灶低信号(箭头),提示存在血液成分;一些病灶还提示血管源性水肿;增强冠状位(图 E)、横断位(图 F)T<sub>1</sub>WI可见病灶的边缘强化(箭头)





C

图 51-9 鼻窦侵袭性曲霉病

横断位 T<sub>2</sub>WI(图 A)显示一形状不规则低信号病灶并累及左侧眶尖(箭头),增强 T<sub>1</sub>WI 显示左前床突(箭头)低信号(图 B)及病灶(箭头)的强化(图 C)

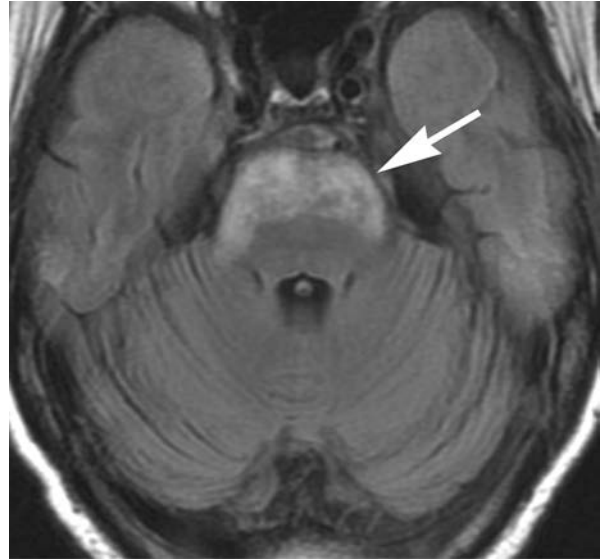
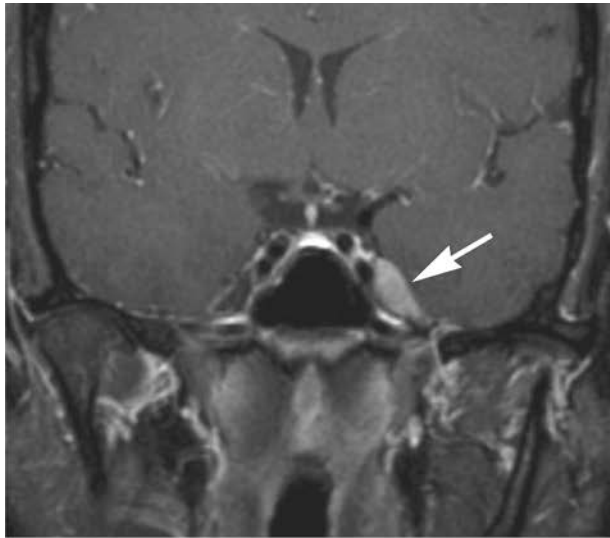
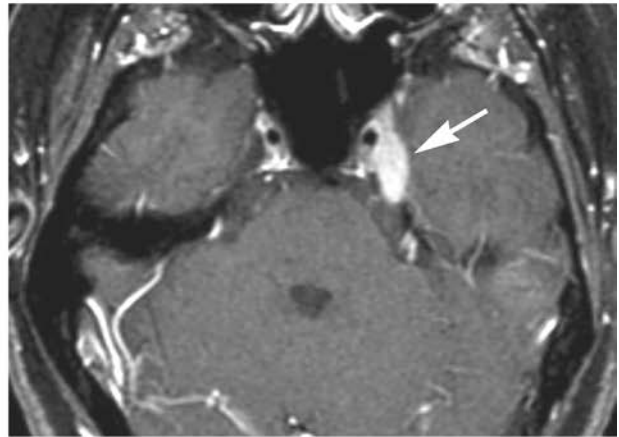


图 51-10 白塞病

横断位 FLAIR 显示脑桥腹侧(箭头)异常高信号,增强扫描病灶未强化(未示出)。脑干病变是白塞病典型的表现,主要是由血管炎和一些脱髓鞘病灶引起



A



B

图 51-11 神经系统结节病(病例 1)

抑脂增强 T<sub>1</sub>WI 冠状位(图 A)和横断位(图 B):左侧 Meckel 腔内(箭头)见边界清楚、均匀强化的异常信号

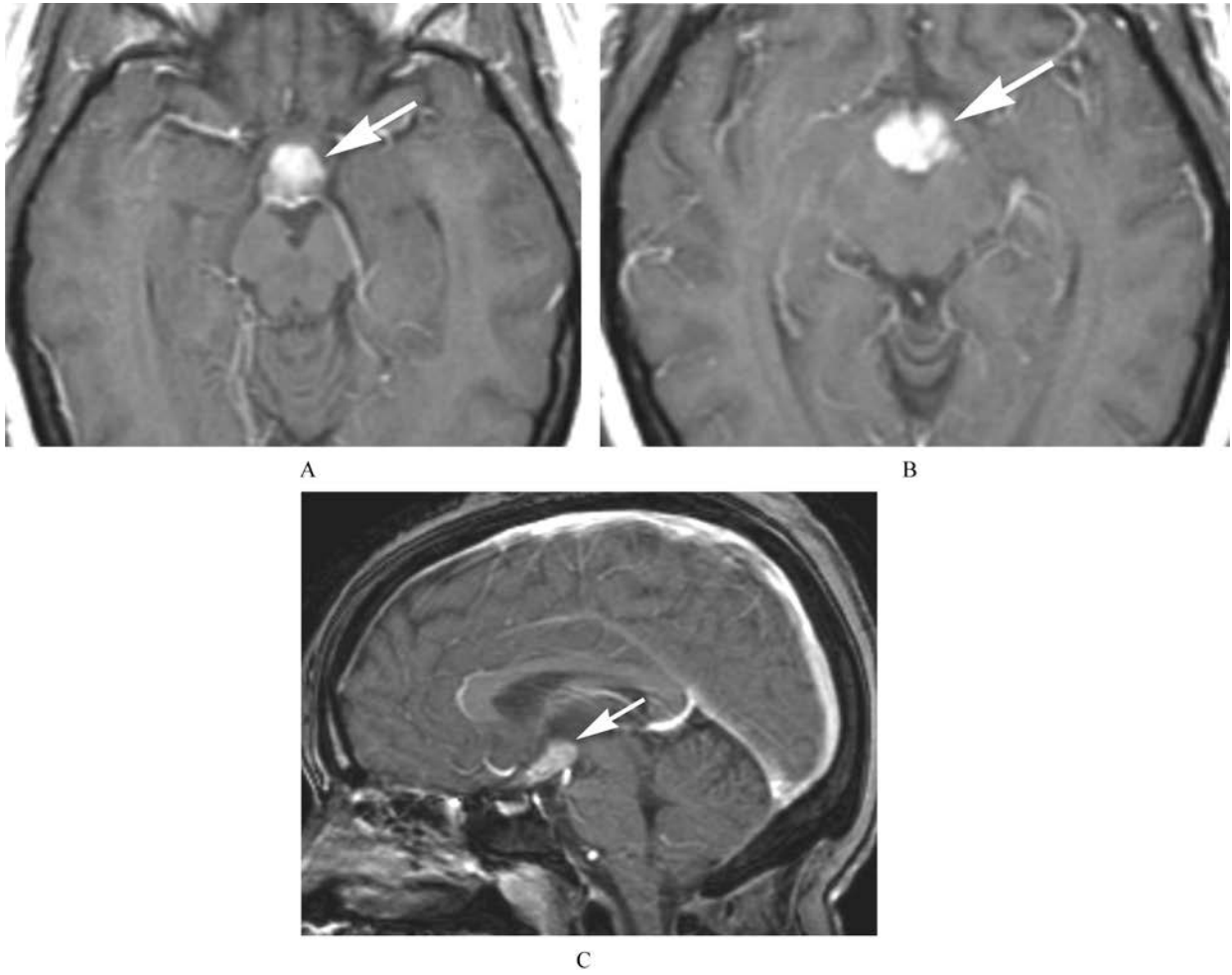
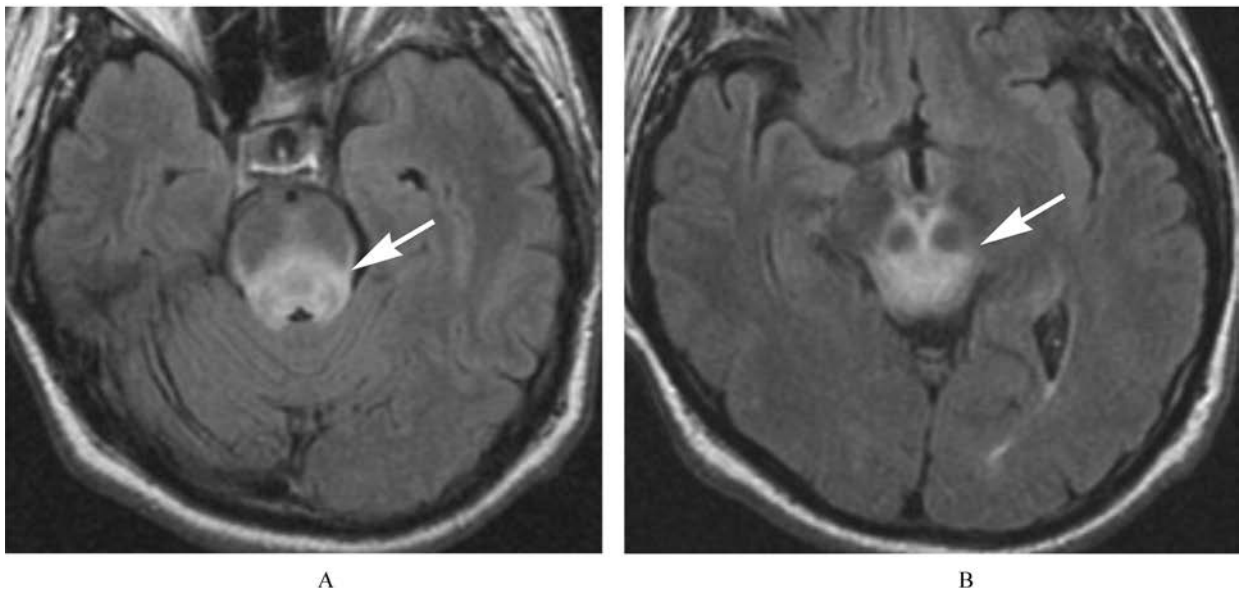


图 51-12 神经系统结节病(病例 2)

抑脂增强横断位(图 A,图 B)、矢状位(图 C)T<sub>1</sub>WI 显示下丘脑和垂体茎处病灶强化均匀(箭头)



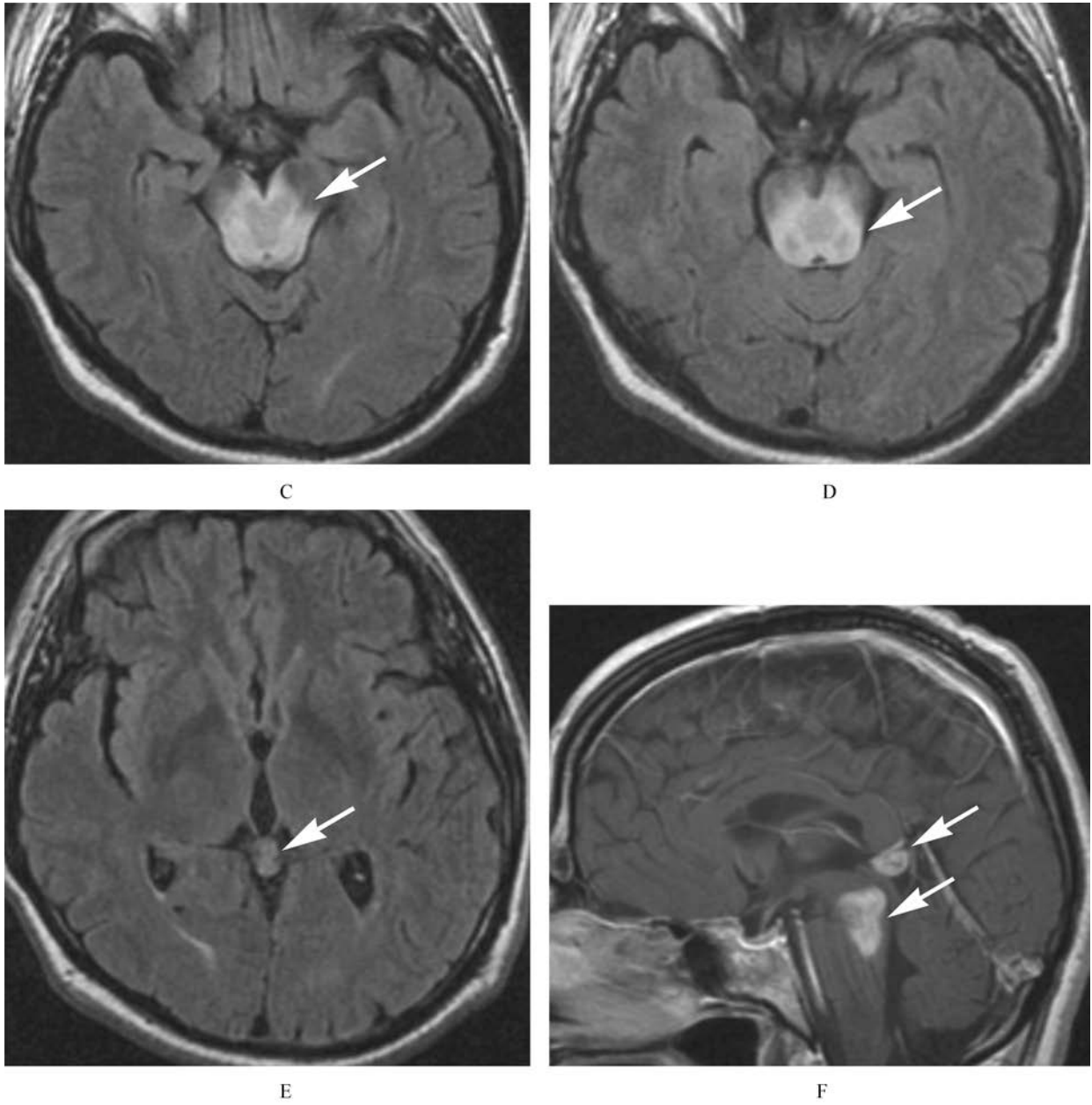
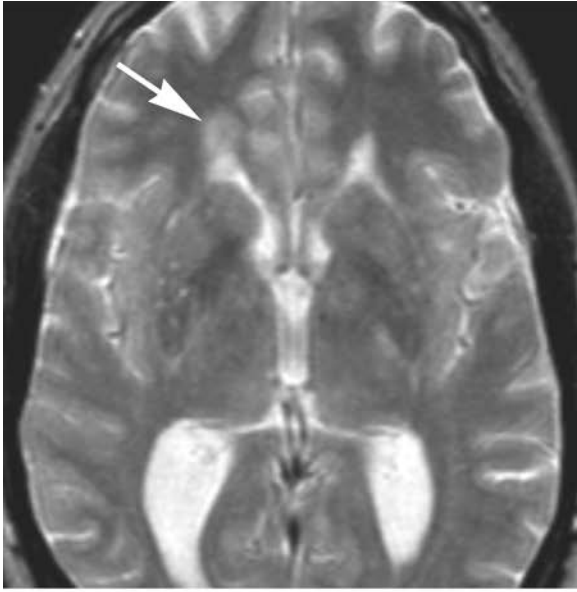
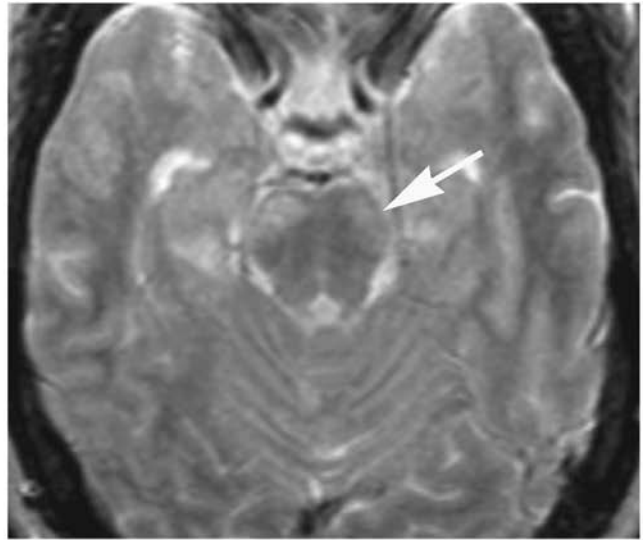


图 51-13 神经系统结节病(病例 3)

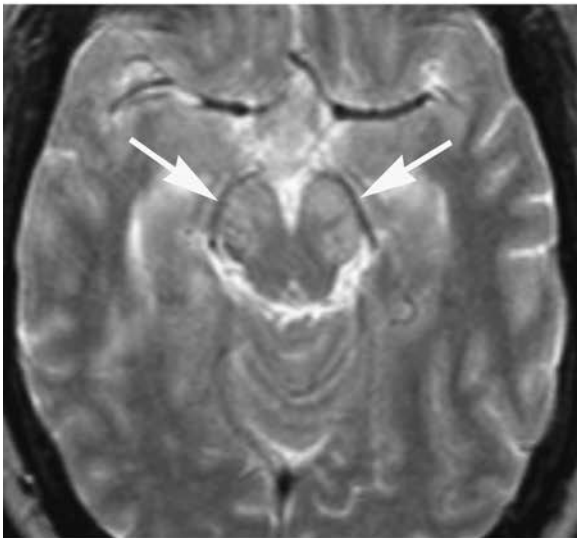
横断位 FLAIR(图 A~E)显示异常高信号,中脑、脑桥背侧及松果体区轻度肿胀(箭头),但无明显的压迫效应;增强矢状 T<sub>1</sub>WI 显示中脑、脑桥背侧和松果体区(箭头)强化



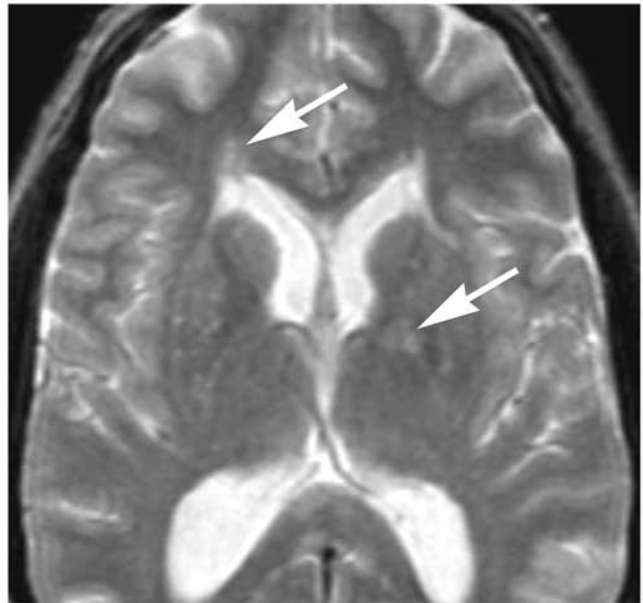
A



B



C



D

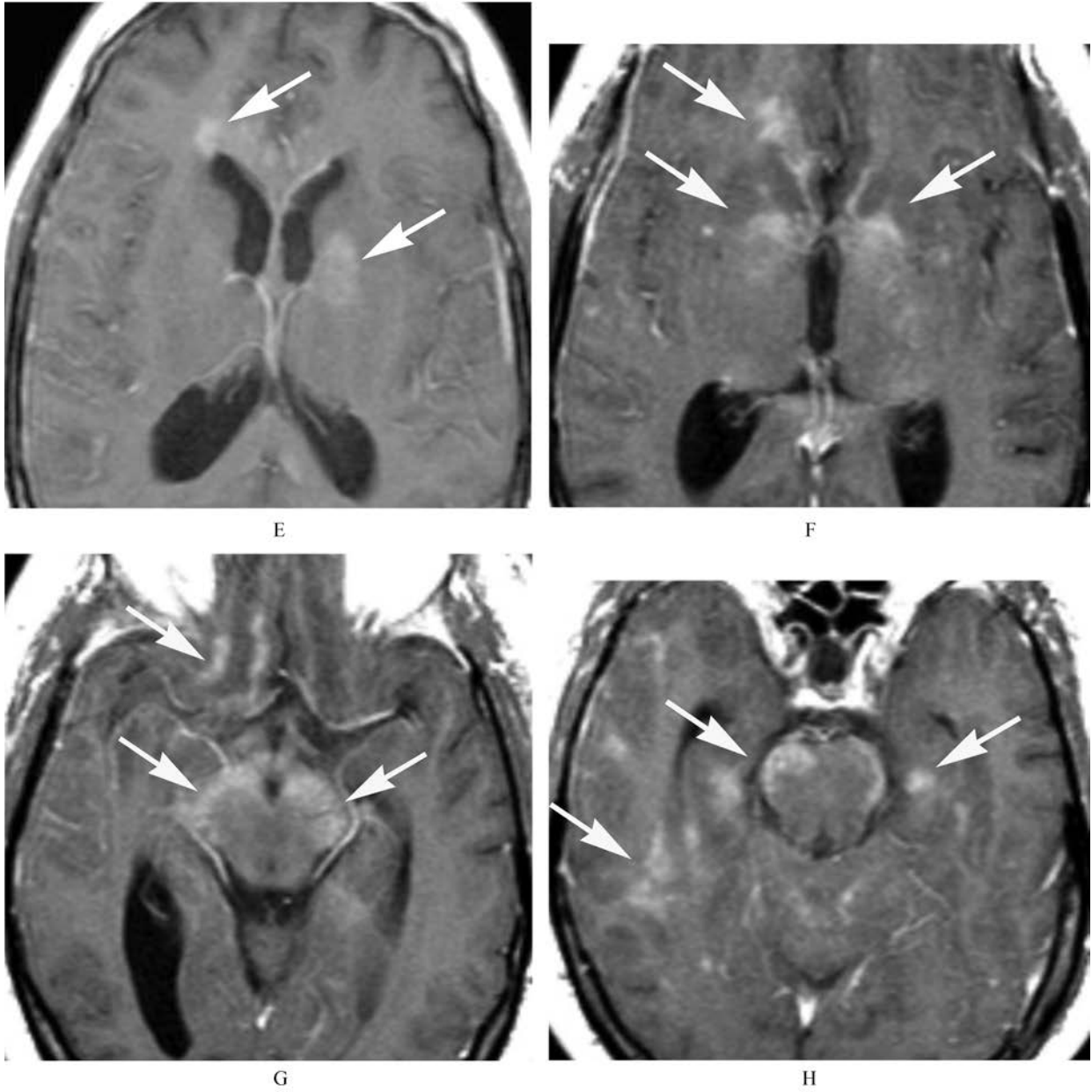


图 51-14 神经系统结节病(病例 4)

横断位  $T_2$  WI(图 A~D)显示多发的异常高信号,包括胼胝体、左侧内囊、苍白球、双侧大脑脚、双侧脑回、右侧额叶、脑室周围白质和双边颞叶的斑片状区域;增强  $T_1$  WI(图 E~H)显示在  $T_2$  WI 呈高信号区域增强后明显强化

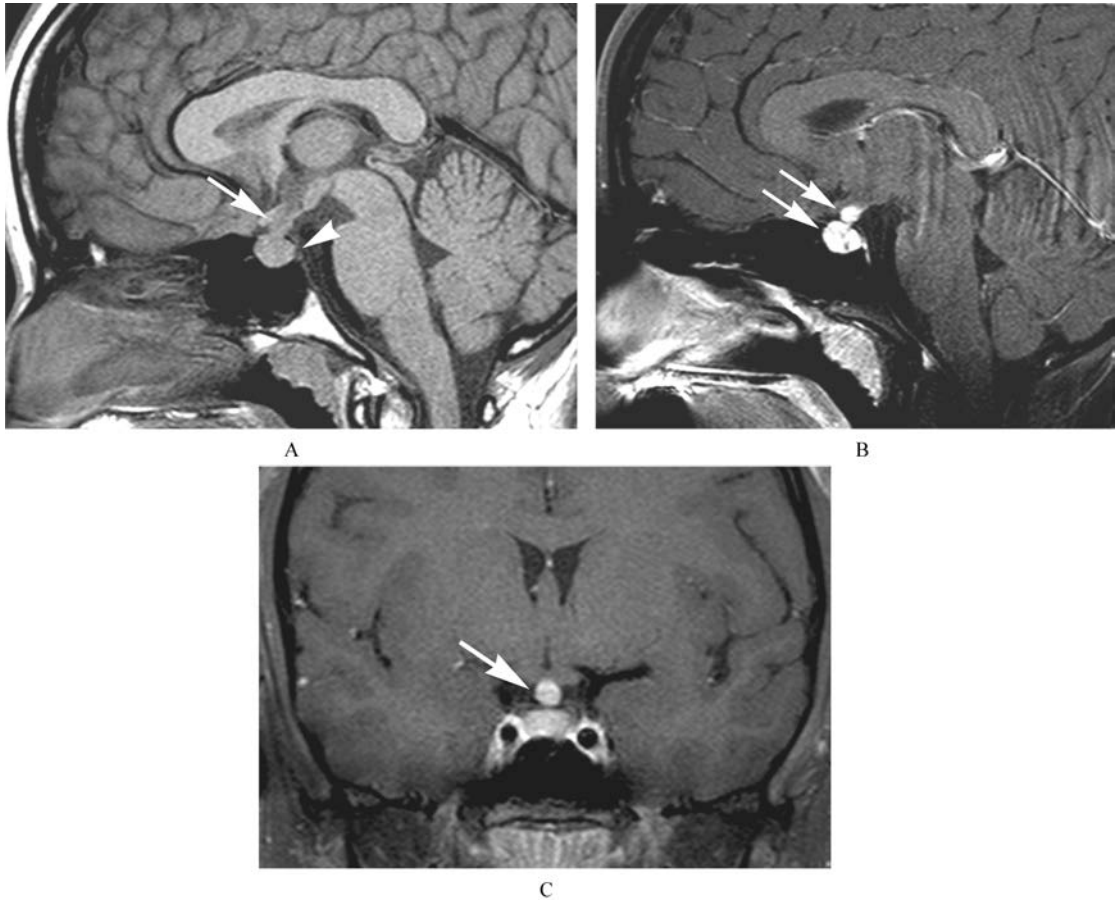


图 51-15 组织细胞增多症

矢状位 T<sub>1</sub> WI(图 A)显示垂体柄增大(箭头)和本该 T<sub>1</sub> WI 高信号的垂体后叶的缺失(箭头),增强矢状位和冠状位 T<sub>1</sub> WI(图 B,图 C)显示垂体柄和漏斗部强化(箭头)

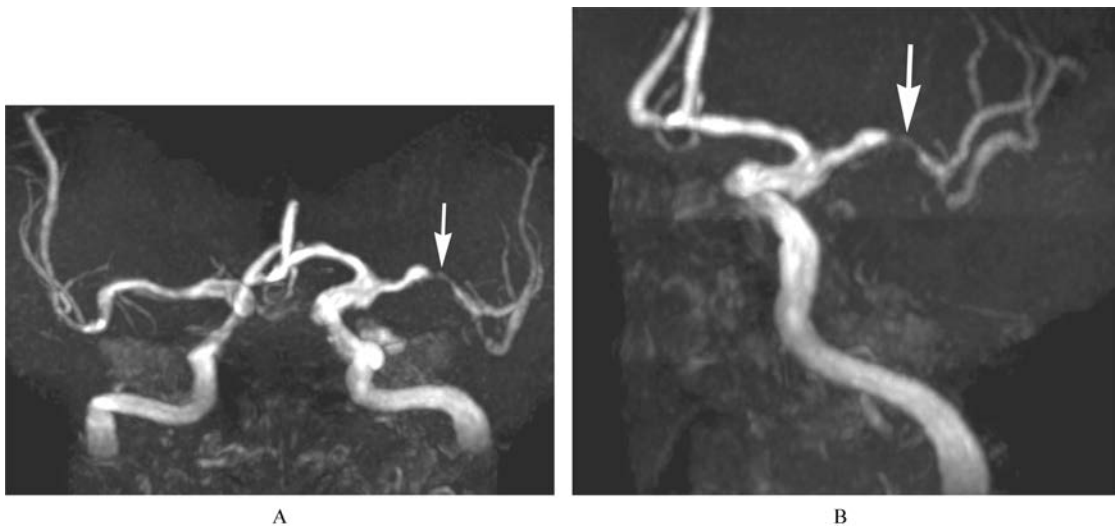


图 51-16 大脑中动脉狭窄(参见第 27 章)

TOF 磁共振血管造影(MRA)(图 A、图 B)提示左侧大脑中动脉的 M1 段狭窄,这可能是继发于动脉粥样硬化(箭头)



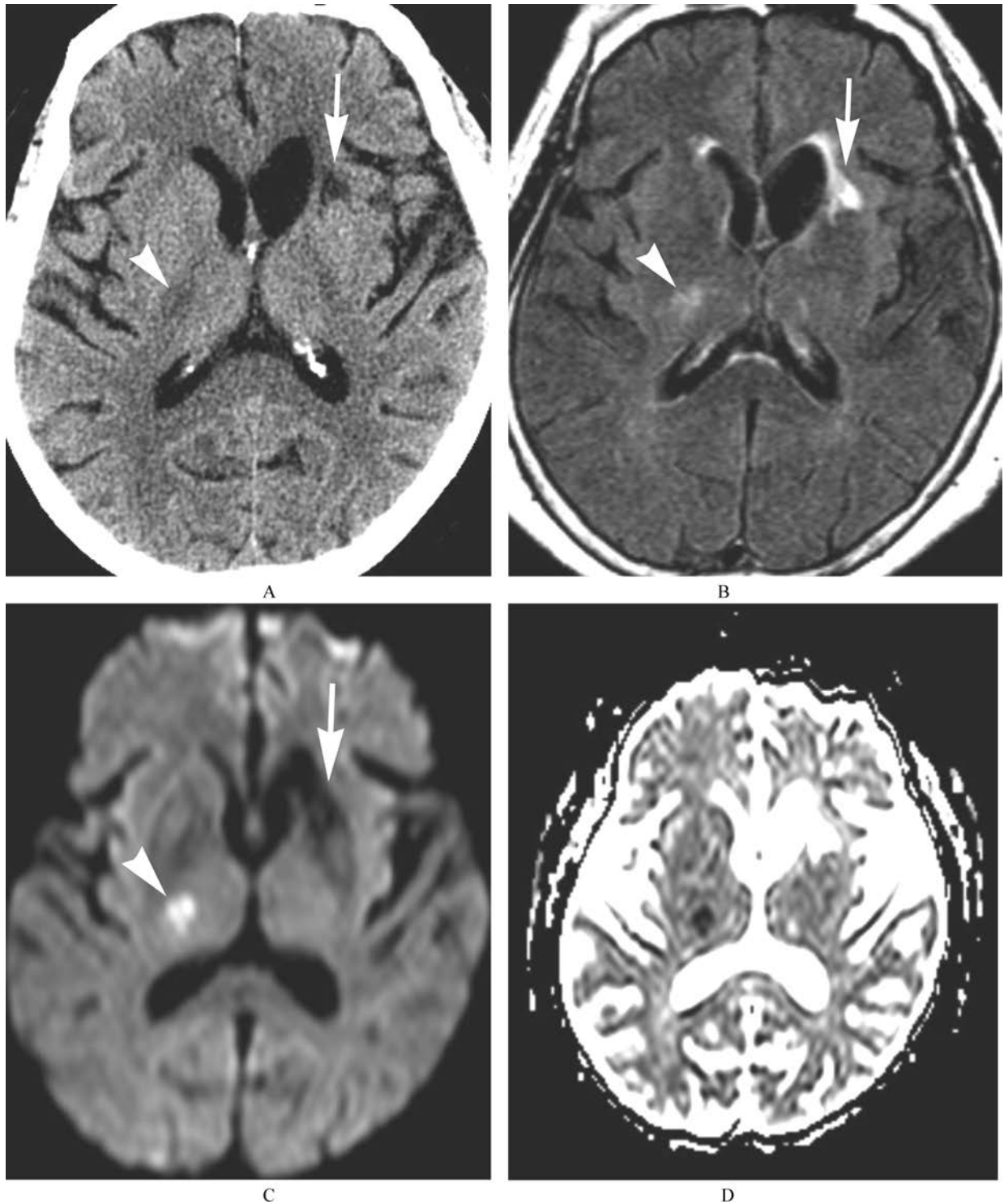


图 51-17 腔隙性脑梗死(参见第 27 章)

横断位 CT 平扫(图 A)显示左侧壳核、右侧内囊前肢异常低密度,为陈旧性梗死灶(箭头);在右侧内囊后肢腔隙性稍低密度急性梗死灶(箭头);横断位 FLAIR(图 B)显示左前壳核和内囊前肢陈旧性梗死(箭头),在右侧内囊后肢可见腔隙性稍高信号急性梗死灶(箭头);DWI(图 C)和表观扩散系数(ADC)(图 D)显示右侧内囊后肢病变部位的限制性水运动,提示为急性腔隙性脑梗死(箭头),陈旧性梗死灶无扩散受限的改变(箭头)

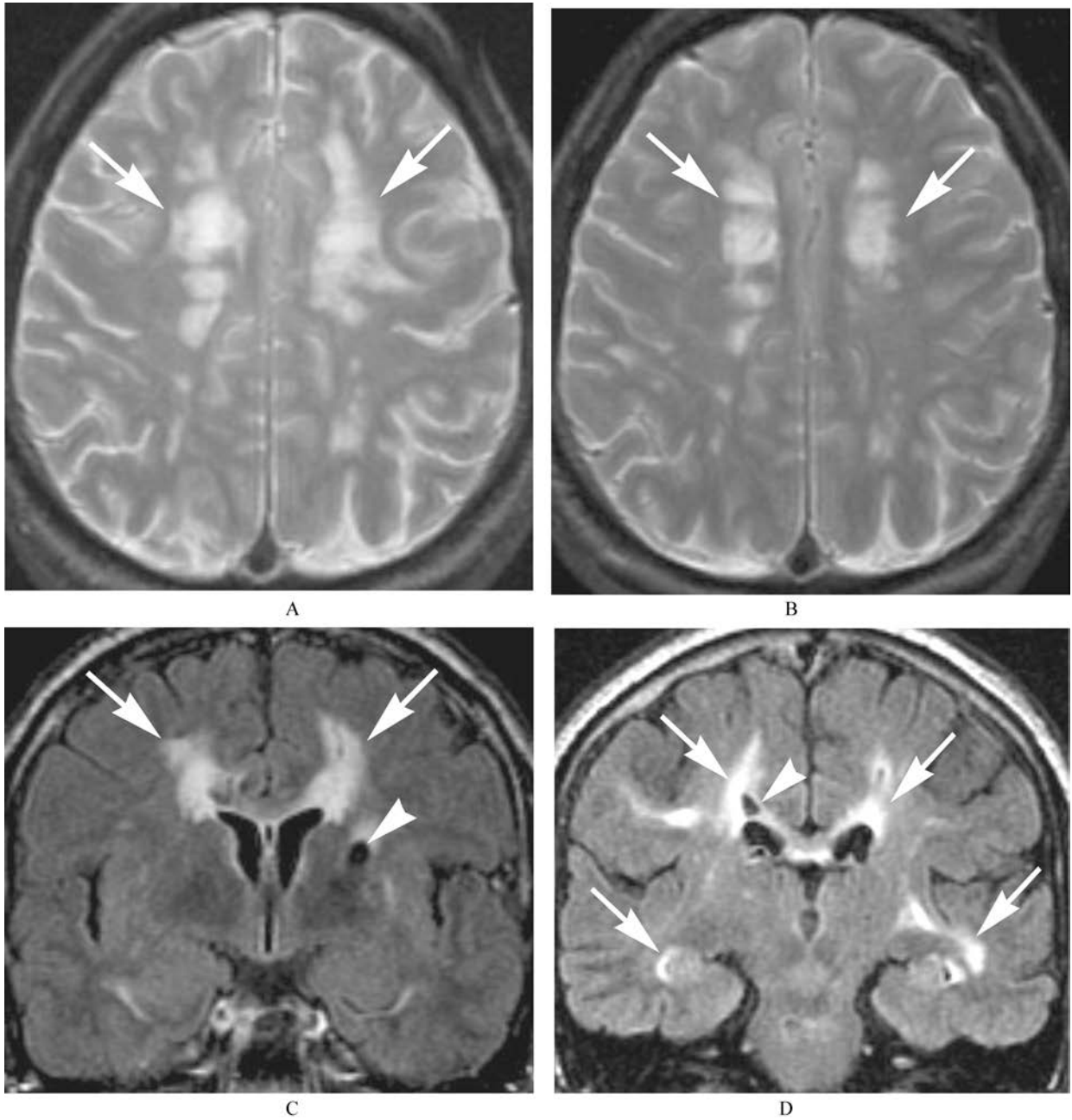


图 51-18 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)(参见第 27 章)  
横断位 T<sub>2</sub>WI(图 A,图 B)显示脑室周围白质多发的斑片状异常高信号病灶(箭头),冠状 FLAIR(图 C,图 D)显示双侧脑室周围白质区、颞叶(箭头)多个片状异常高信号病灶,部分区域已形成脑软化灶(箭头)

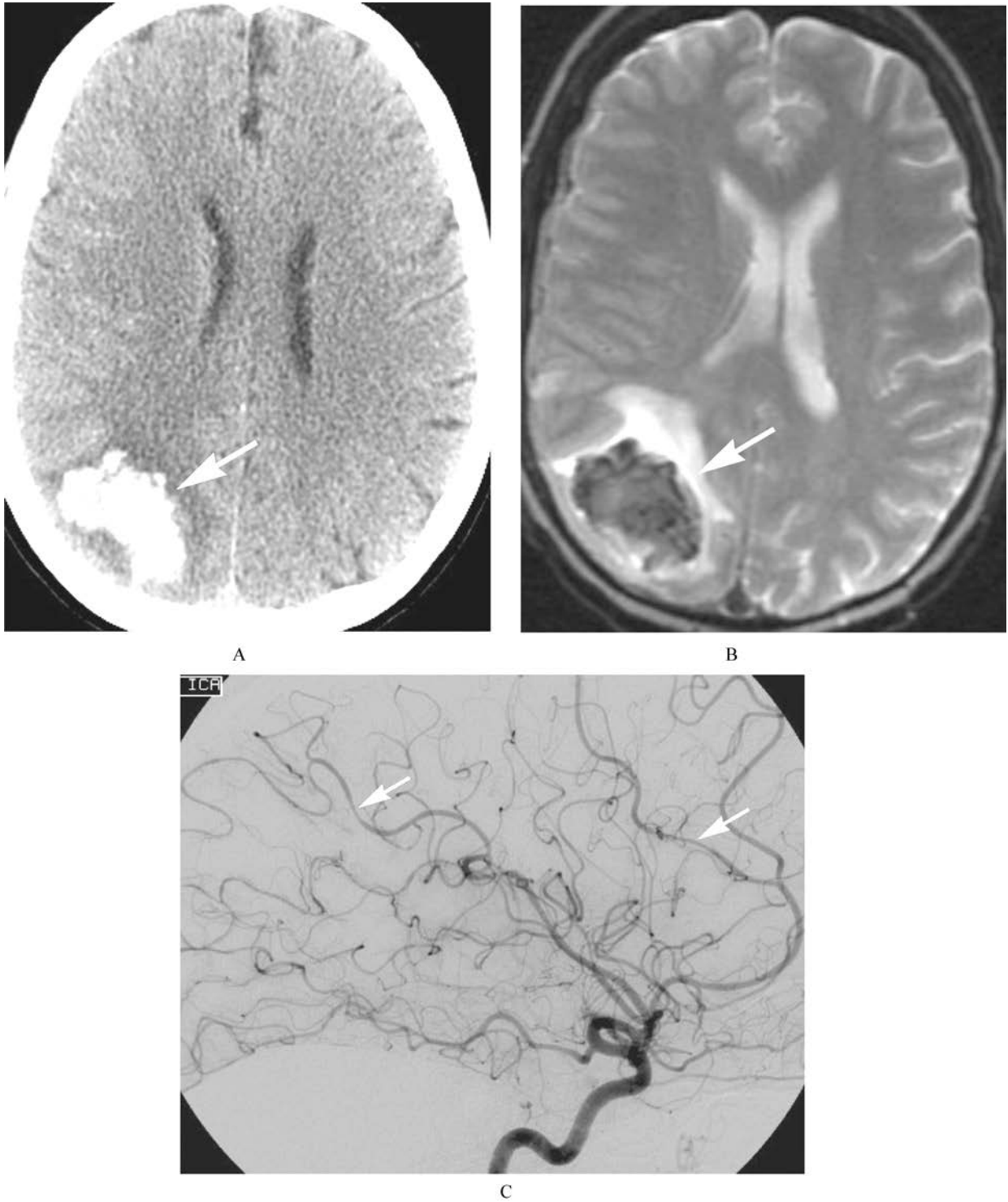
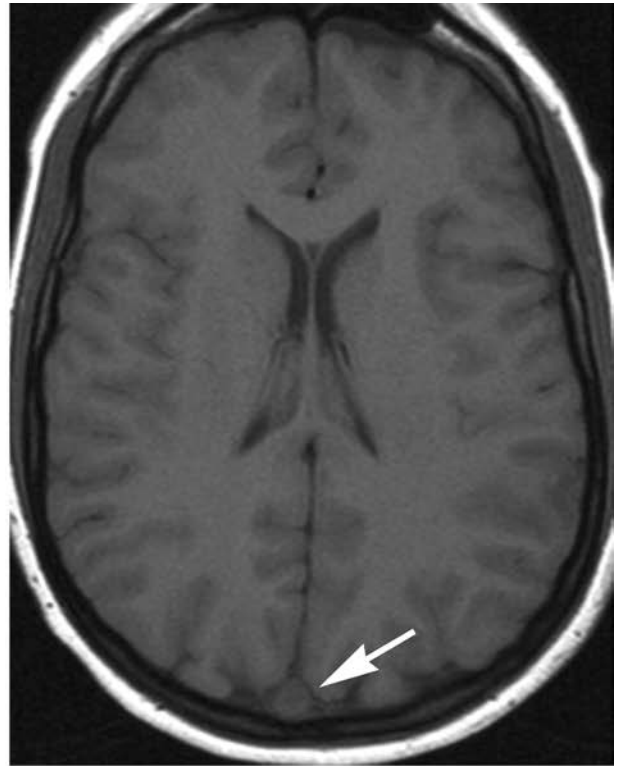


图 51-19 中枢神经系统血管炎(参见第 27 章)

CT 平扫横断面(图 A)显示右顶叶脑实质内大面积高密度血肿伴有周围大范围血管源性水肿;横断位 T<sub>2</sub>WI(图 B)显示右侧顶叶脑实质内大面积低信号血肿,周围环绕高信号的血管源性水肿。常规血管造影(图 C)显示多段颅内动脉狭窄,部分狭窄与邻近的局部动脉扩张有关,这种异常提示血管炎



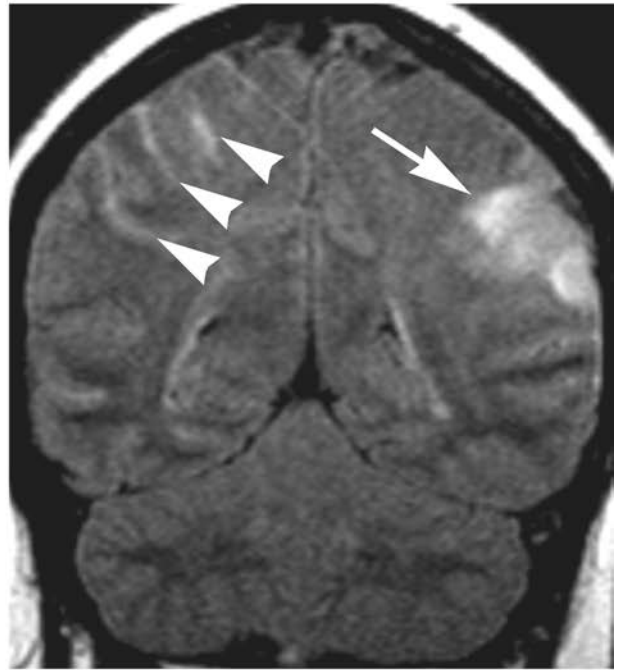
A



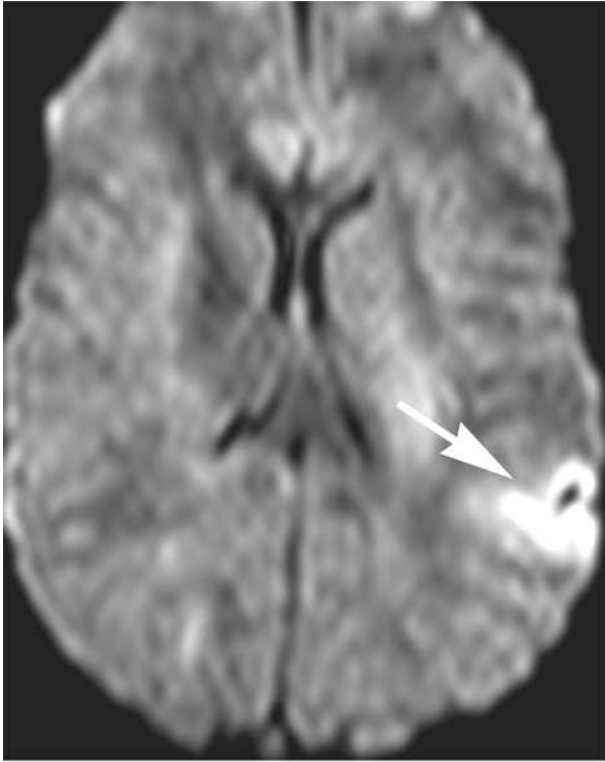
B



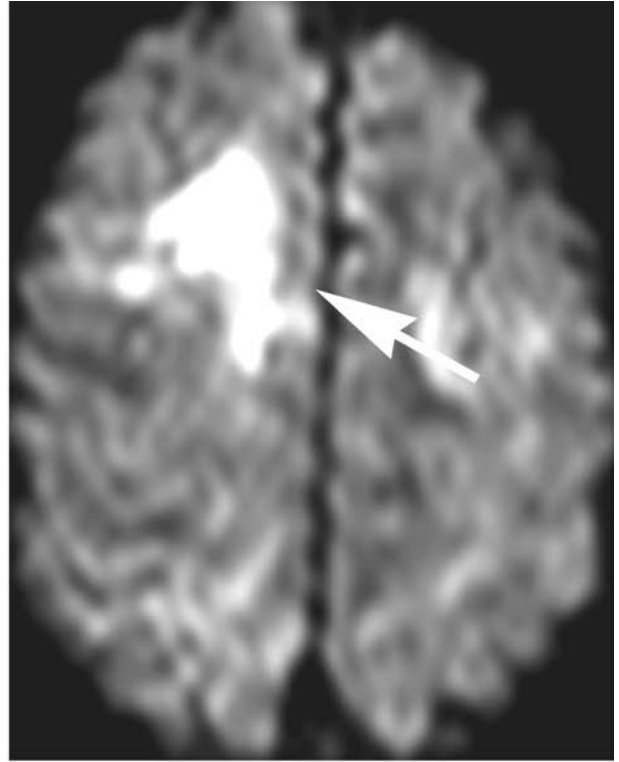
C



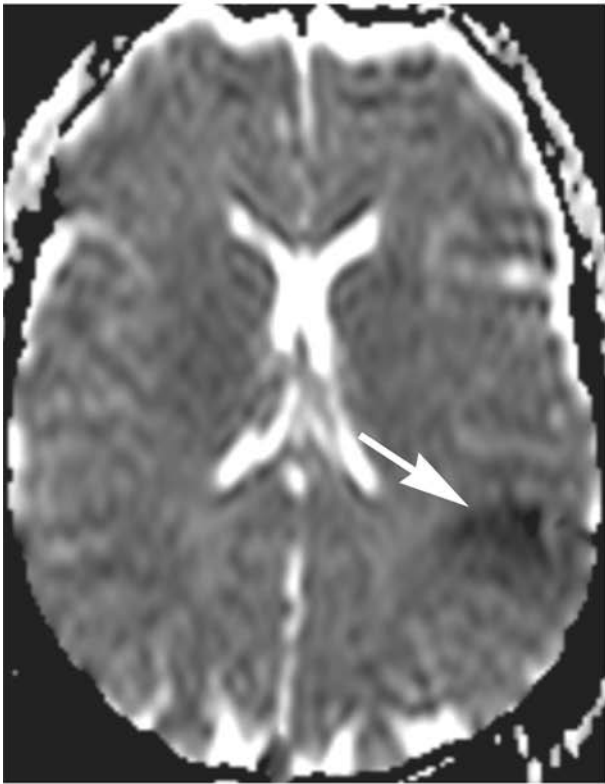
D



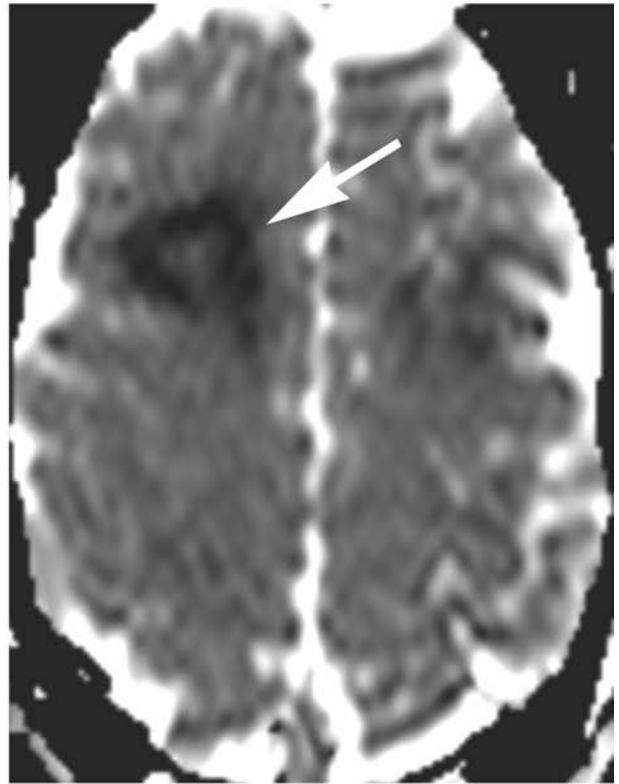
E



F



G



H

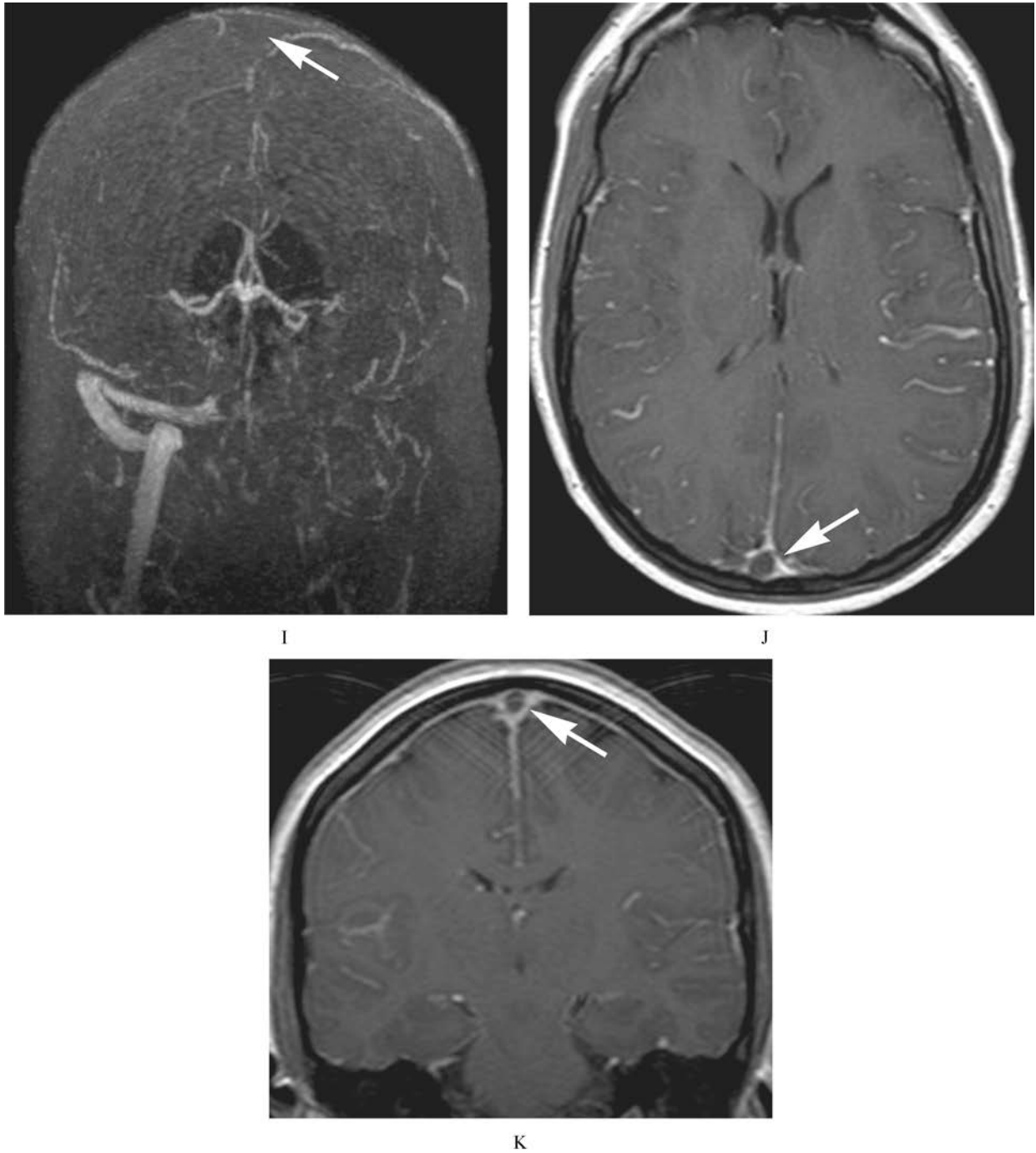


图 51-20 上矢状窦血栓形成(参见第 27 章)

脑 CT 平扫(图 A)显示上矢状窦高密度影,提示血栓形成(箭头),颞叶沟细小的线性高密度提示伴有蛛网膜下腔出血(箭头);横断位 T<sub>1</sub> WI(图 B)上矢状窦的流空效应消失提示血栓形成;冠状位 FLAIR(图 C、图 D)显示右侧额叶、左侧顶叶灰质和皮层下白质及相邻脑沟异常高信号,提示蛛网膜下腔出血伴血管源性的水肿(箭头);DWI(图 E、图 F)和 ADC 图(图 G、图 H)显示存在梗死区域;MRV 显示自上矢状窦至窦汇、左横窦、颈静脉的血流信号缺失(图 I)。增强横断位(图 J)和冠状(图 K) T<sub>1</sub> WI 显示上矢状窦充盈缺损,提示血栓形成

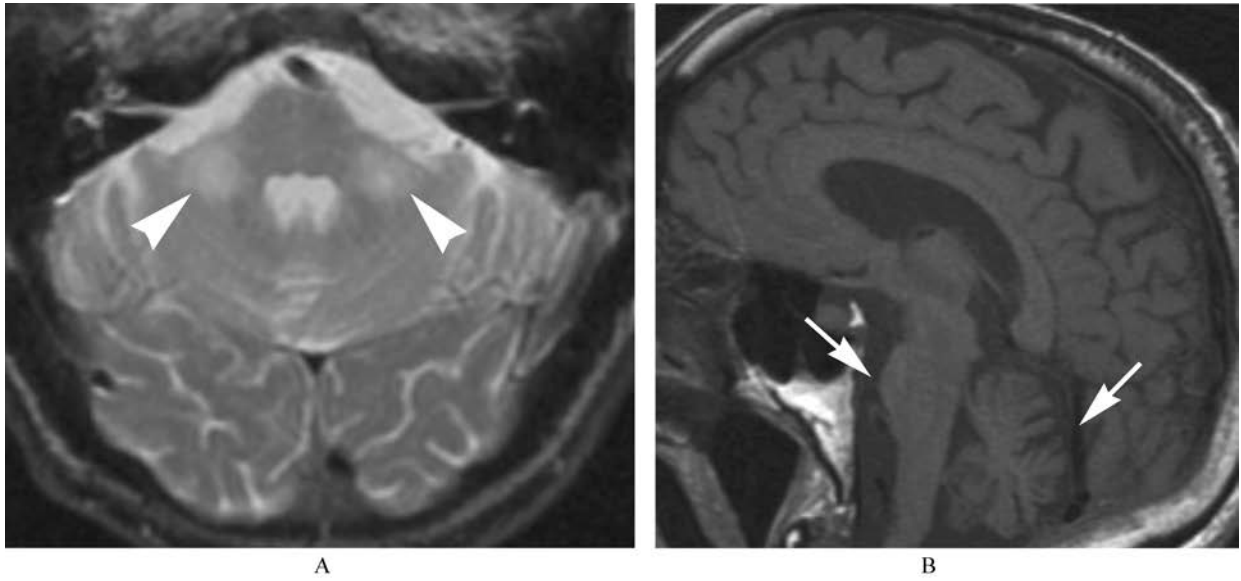
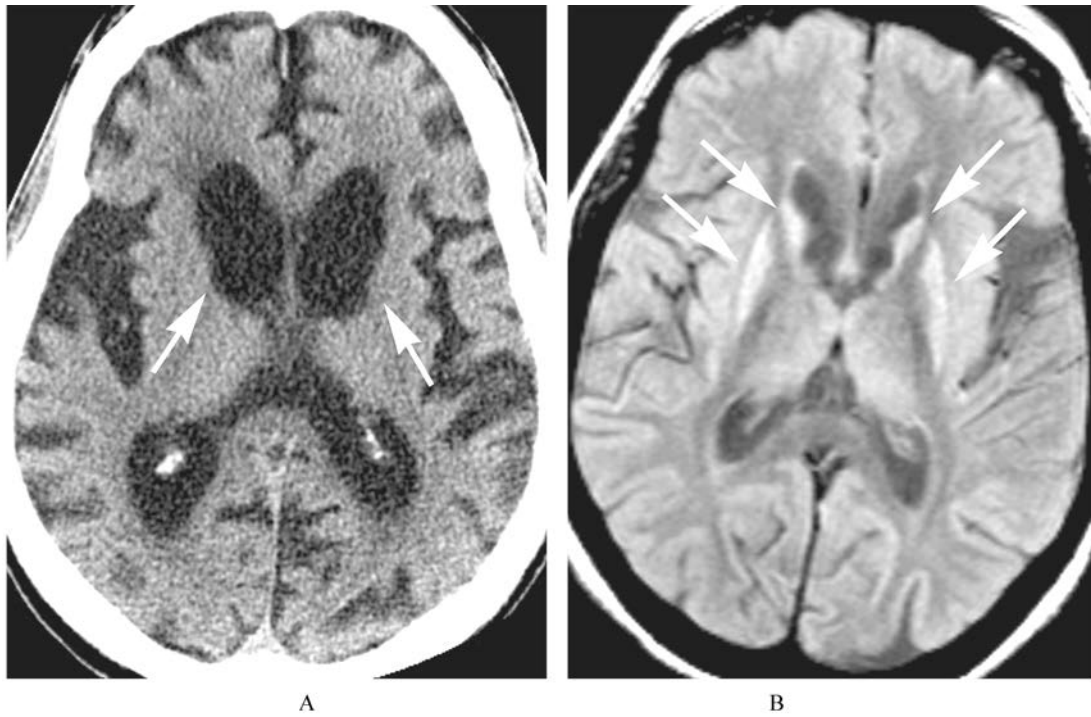


图 51-21 多系统萎缩(参见第 30 章)

横断位 T<sub>2</sub>WI(图 A)显示双侧小脑脚中间对称性边界不清的异常高信号(箭头),矢状位 T<sub>1</sub>WI(图 B)显示脑桥萎缩及小脑萎缩伴周围腔隙扩大(箭头)



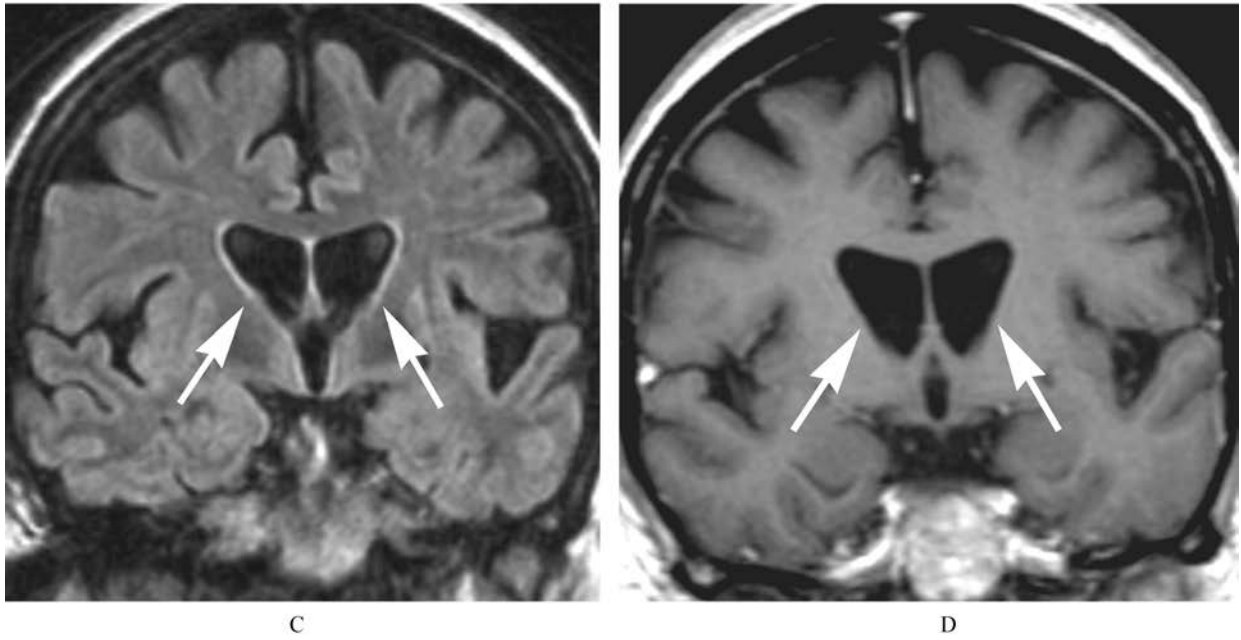
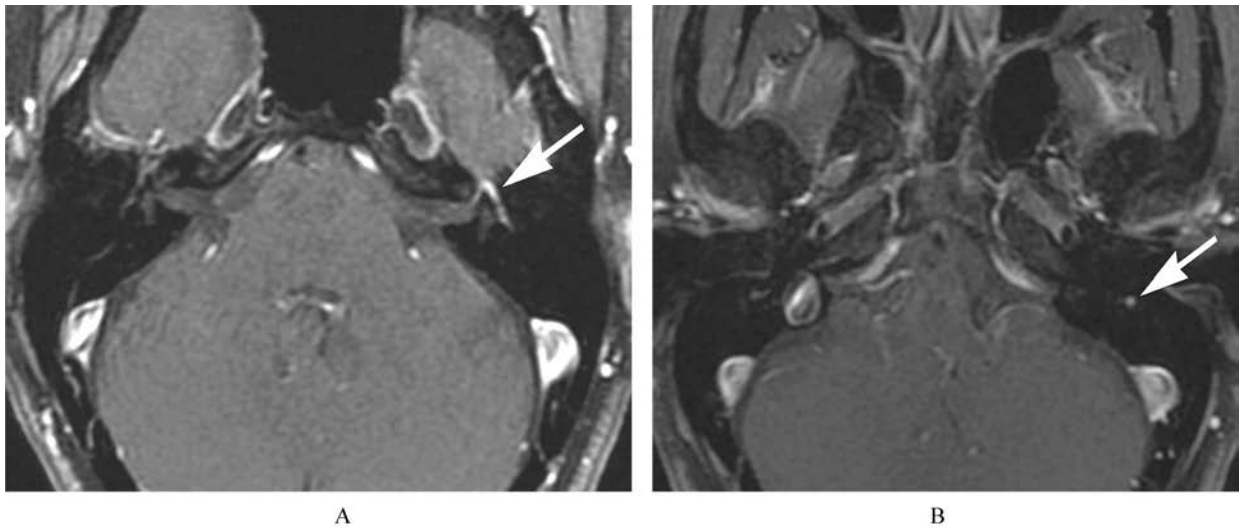


图 51-22 亨廷顿病(参见第 30 章)

横断位 CT 平扫(图 A)显示双侧对称性尾状核、壳核和苍白球严重萎缩,双侧侧脑室前角扩大(箭头),广泛的脑沟增宽提示全脑皮质萎缩。横断位(图 B)和冠状位(图 C)FLAIR 显示双侧尾状核、壳核对称性异常高信号,冠状位 T<sub>1</sub>WI (图 D)显示侧脑室前脚扩大





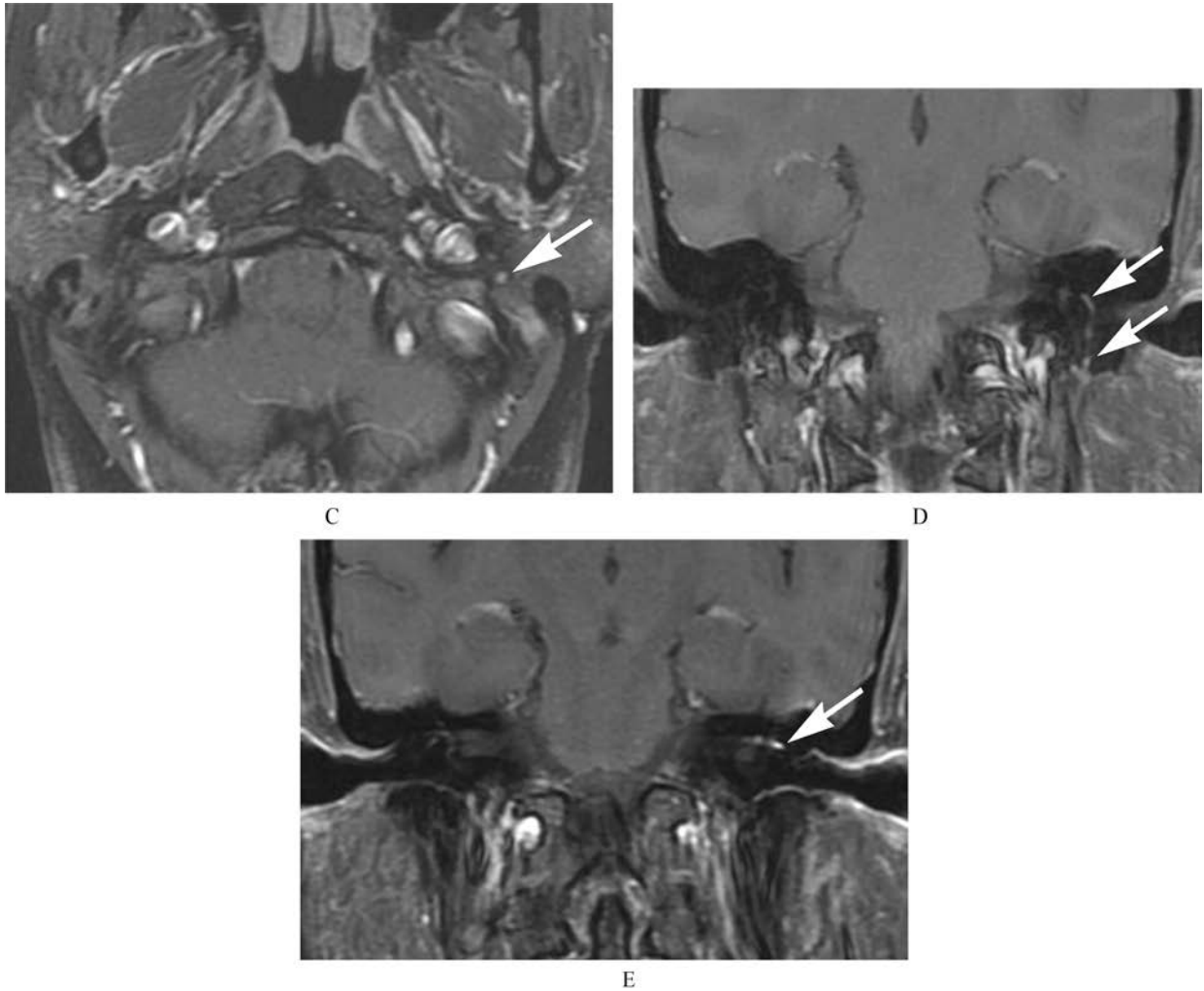


图 51-23 Bell 麻痹(参见第 34 章)

抑脂增强后横断位  $T_1$  WI(图 A~C)显示沿左侧面部神经的弥漫性强化,包括在颞骨内走行的第二、第三段(膝,鼓室和乳突)(箭头)。需要注意的是,没有弥散病变的证据。茎突乳孔内动脉影响了茎乳孔内面神经的强化,该动脉供应鼓室腔、鼓膜腔、乳突细胞和半规管的血液。经脂肪抑制增强后的冠状  $T_1$  WI(图 D,图 E)显示了面神经强化(箭头)。虽然这些高度提示 Bell 麻痹,但诊断仍需要结合临床



图 51-24 脊髓梗死(参见第 35 章)

腰椎矢状位  $T_2$  WI 显示了脊髓圆锥内异常高信号,病灶边界不清,脊髓轻度肿胀(箭头)(图 A)。增强的  $T_1$  WI 显示病灶轻度强化(箭头)(图 B)。腰椎矢状位 DWI 显示了在图 A 中  $T_2$  WI 上高信号(A)区域在 DWI 像上呈高信号(箭头)(图 C)

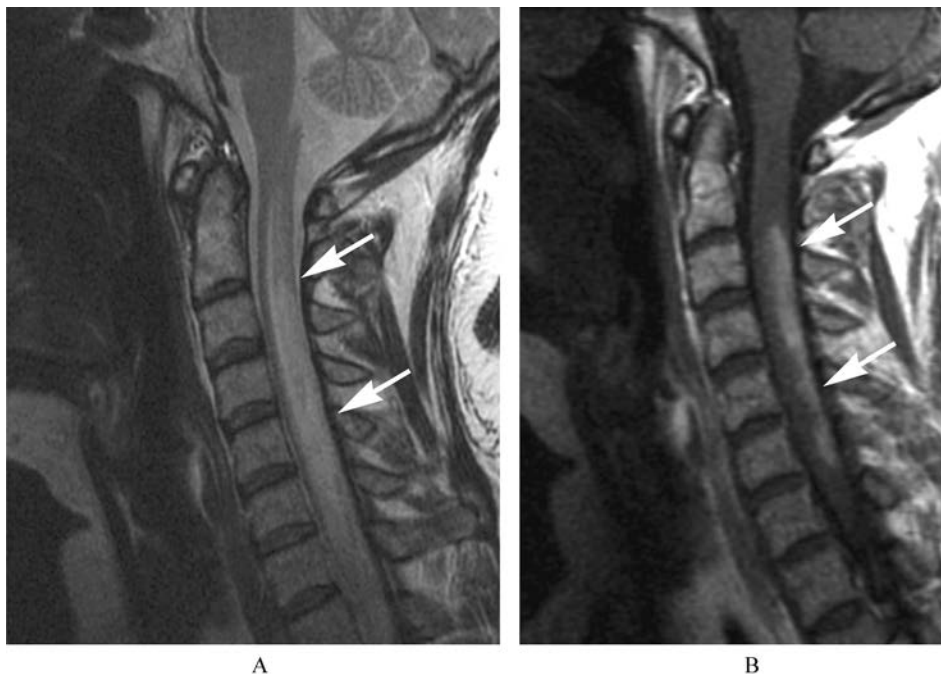


图 51-25 急性横贯性脊髓炎(参见第 35 章)

矢状位  $T_2$  WI 显示  $C_1 \sim T_1$  (箭头)髓内异常高信号及脊髓肿胀(图 A)。增强矢状位  $T_1$  WI 显示从  $C_2 \sim T_1$  (箭头)脊髓后缘异常强化(图 B)

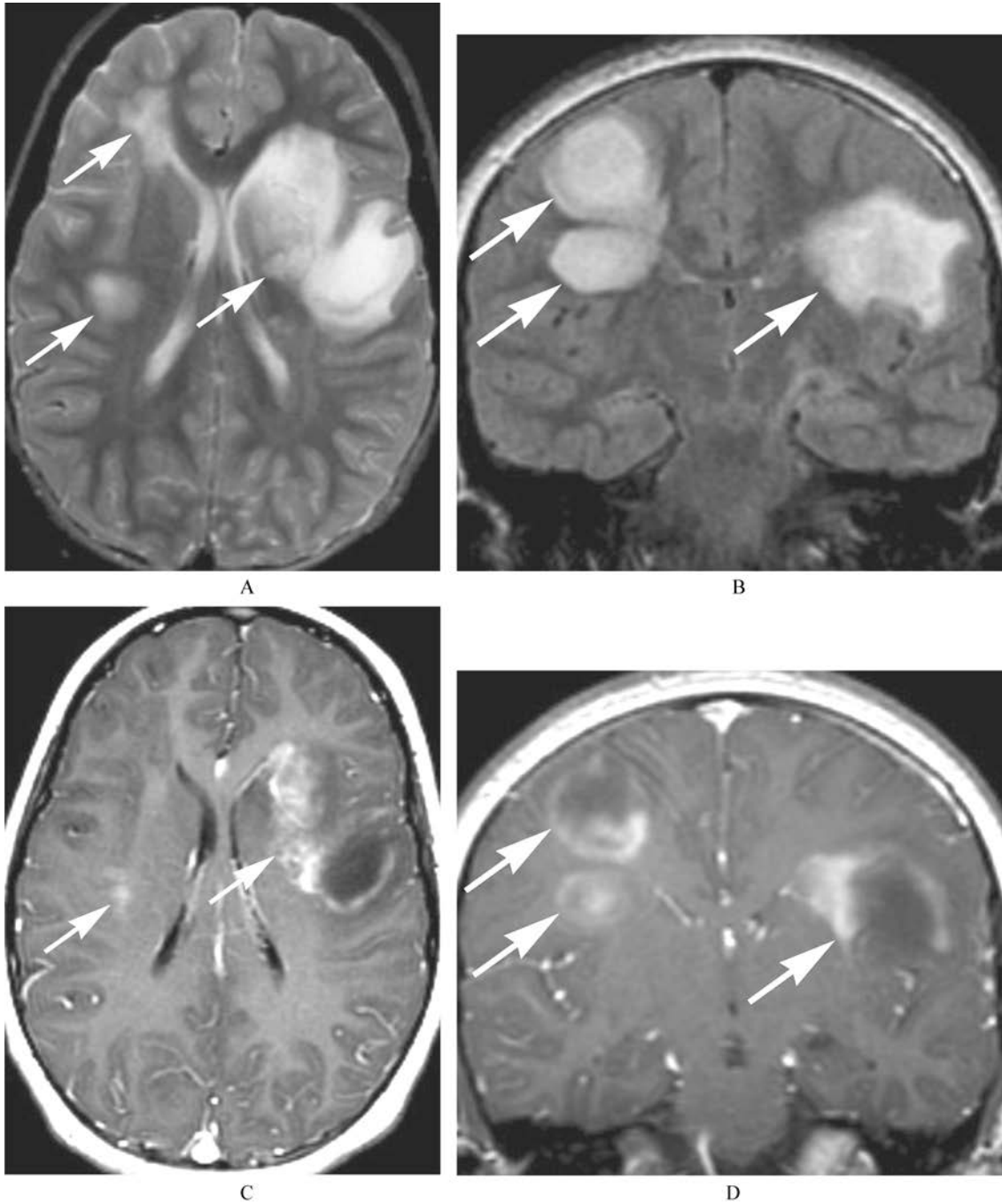
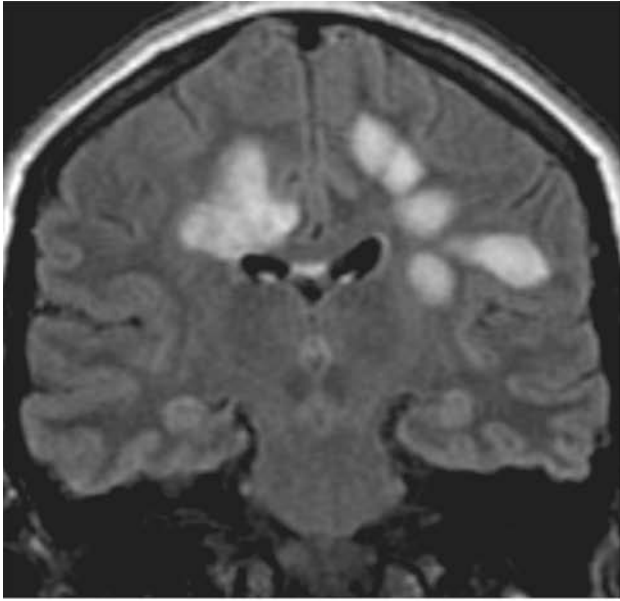
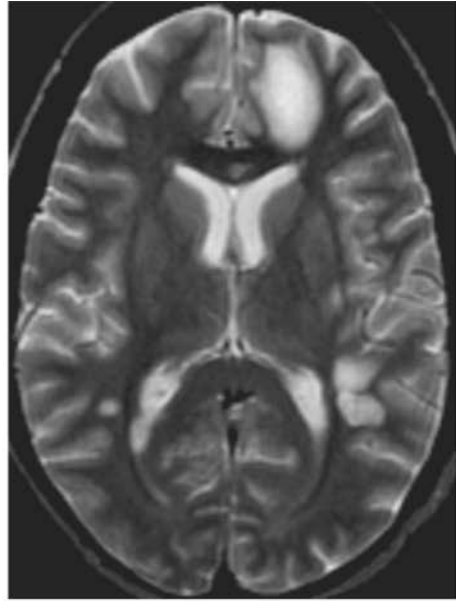


图 51-26 急性播散性脑脊髓炎(ADEM)(参见第 39 章)

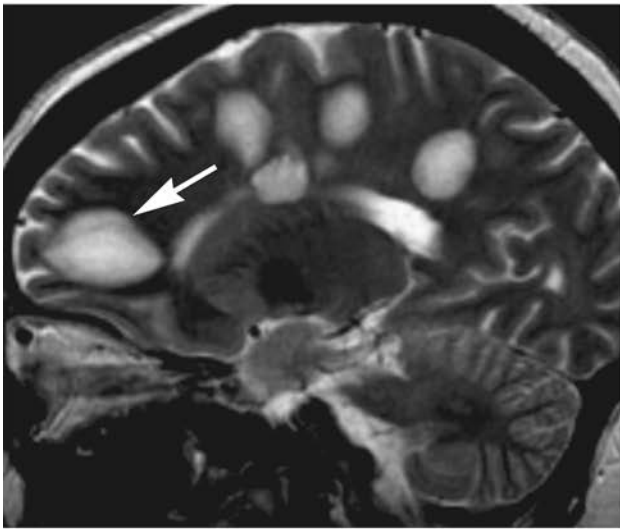
横断位  $T_2$ WI(图 A)和冠状 FLAIR(图 B)显示双侧额叶皮质下白质、左侧尾状核头部异常高信号。增强横断位(图 C)和冠状(图 D) $T_1$ WI 显示不规则强化,这与血-脑屏障破坏和炎症反应相一致。部分病灶呈现不完整的边缘强化是脱髓鞘的典型表现



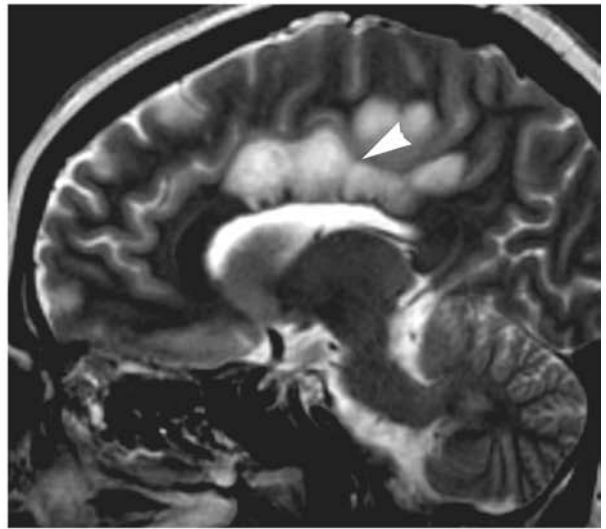
A



B



C



D

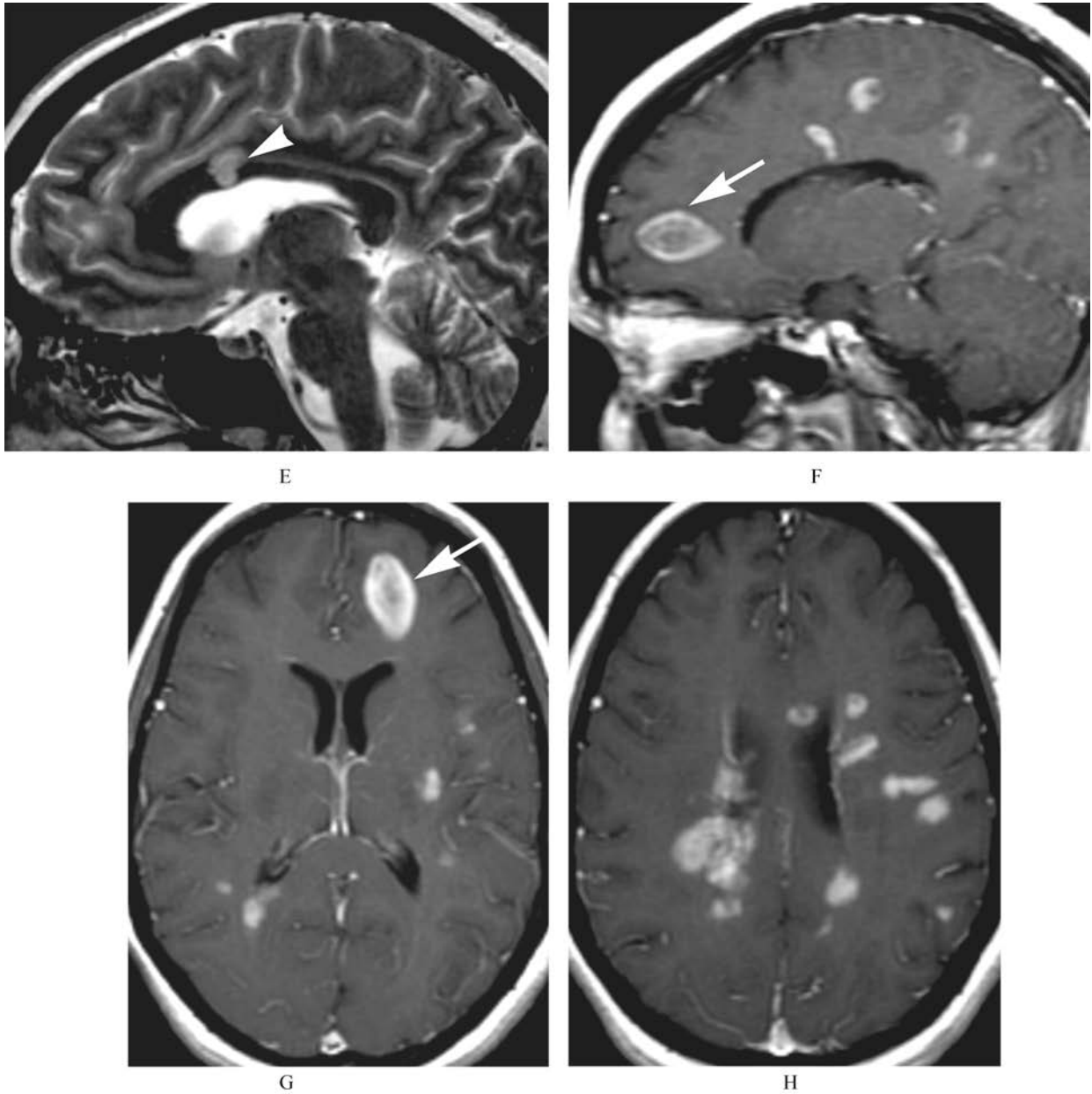


图 51-27 BALO 同心圆硬化(参见第 39 章)

冠位状 FLAIR 显示两侧幕上脑白质多个脑区异常高信号(图 A), 病变为卵圆形, 方向垂直于侧脑室, 很少有占位效应。横断位(图 B)和矢状位(图 C~图 E) T<sub>2</sub>WI 显示双侧幕上白质、胼胝体多发的异常高信号(箭头)。一些病变呈为同心圆改变, 是 BALO 同心圆硬化的典型表现(箭头)。增强矢状位(图 F)和横断位(图 G、图 H) T<sub>1</sub>WI 显示所有病灶异常增强, 并且一些病灶为同心环状强化(箭头)

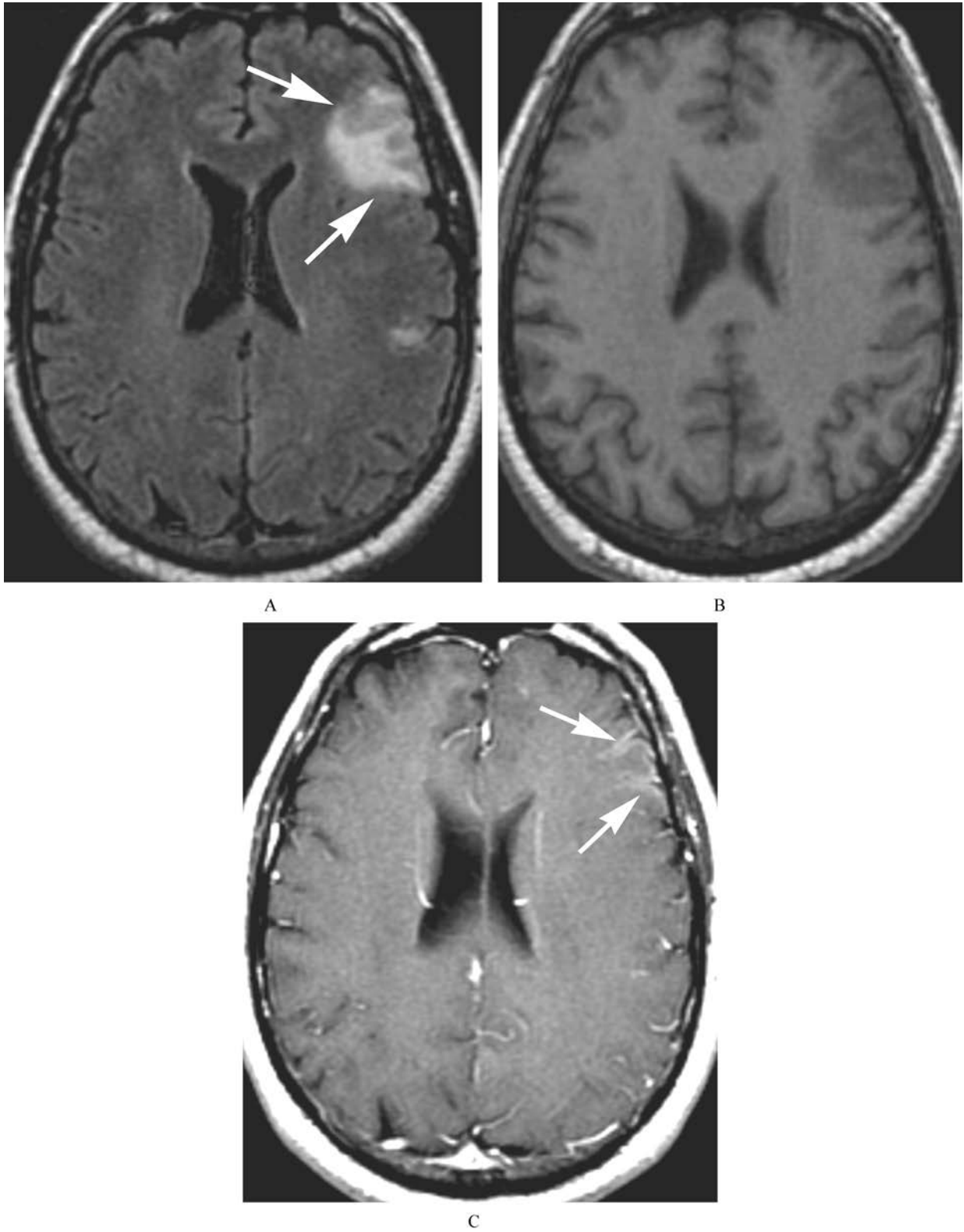
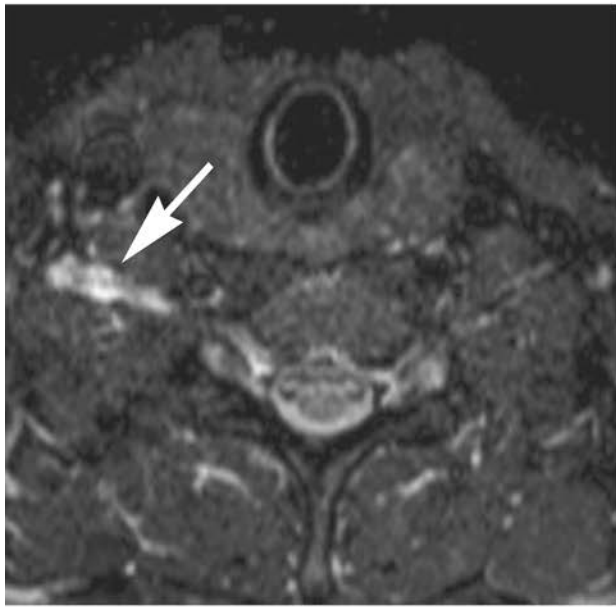
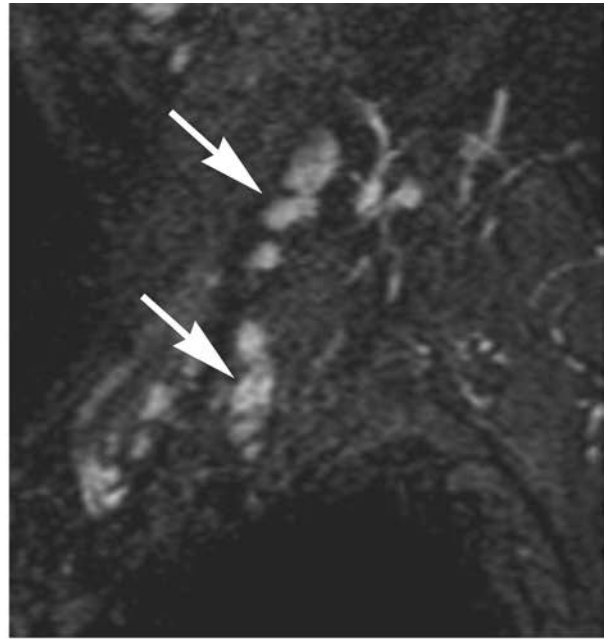


图 51-28 桥本脑病(参见第 40 章)

横断位 FLAIR(图 A)显示左侧额叶白质和灰质的异常高信号,中央前回局限性高信号病灶;增强横断位 T<sub>1</sub>WI(图 B、图 C)显示在 FLAIR 表现为高信号病灶附近的皮质/软脑膜强化



A



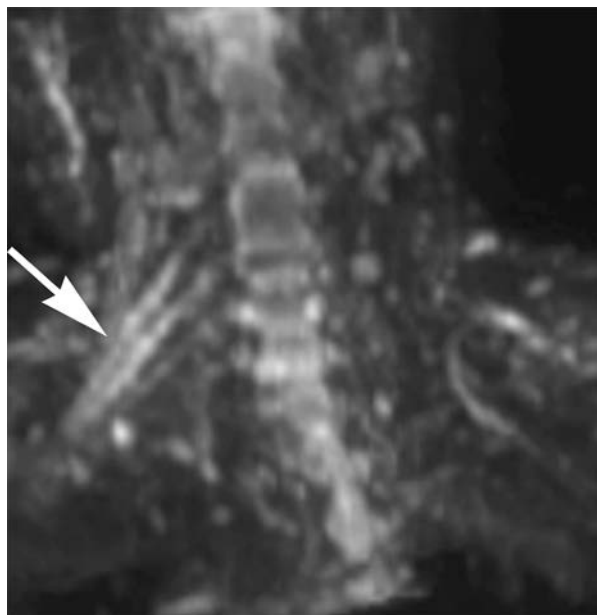
B



C



D



E

图 51-29 臂丛疾病(参见第 45 章)

短 T<sub>1</sub> 反转回复序列 (STIR) 横断位 (图 A)、矢状位 (图 B) 及冠状位 (图 C、图 D) 显示 C<sub>6</sub>~C<sub>8</sub> 神经根、神经干及其分支肿大和异常高信号 (箭头); DWI (图 E) 显示右侧 C<sub>6</sub>~C<sub>8</sub> 神经根、神经干及分支 (箭头) 弥散下降, 这些影像表现符合放射性臂丛神经损伤



图 51-30 齿状突前脱位

CT 矢状位重建图显示齿状突尖部位于寰椎前弓的下方, 提示其向前脱位



图 51-31 CT 侧块骨折

横断位 CT 显示骨折累及 C<sub>2</sub> 侧块及上关节面 (箭头)



图 51-32 压缩性骨折

矢状位 T<sub>2</sub> WI 显示 C<sub>7</sub> (\*) 压缩性骨折, C<sub>6</sub>~C<sub>7</sub> (箭头) 棘突内的高信号和 C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub> 范围略高的高信号病灶, 这提示棘间韧带损伤。注意在 MRI 扫面过程中患者颈部下面应该放置颈托以保持颈部呈直线



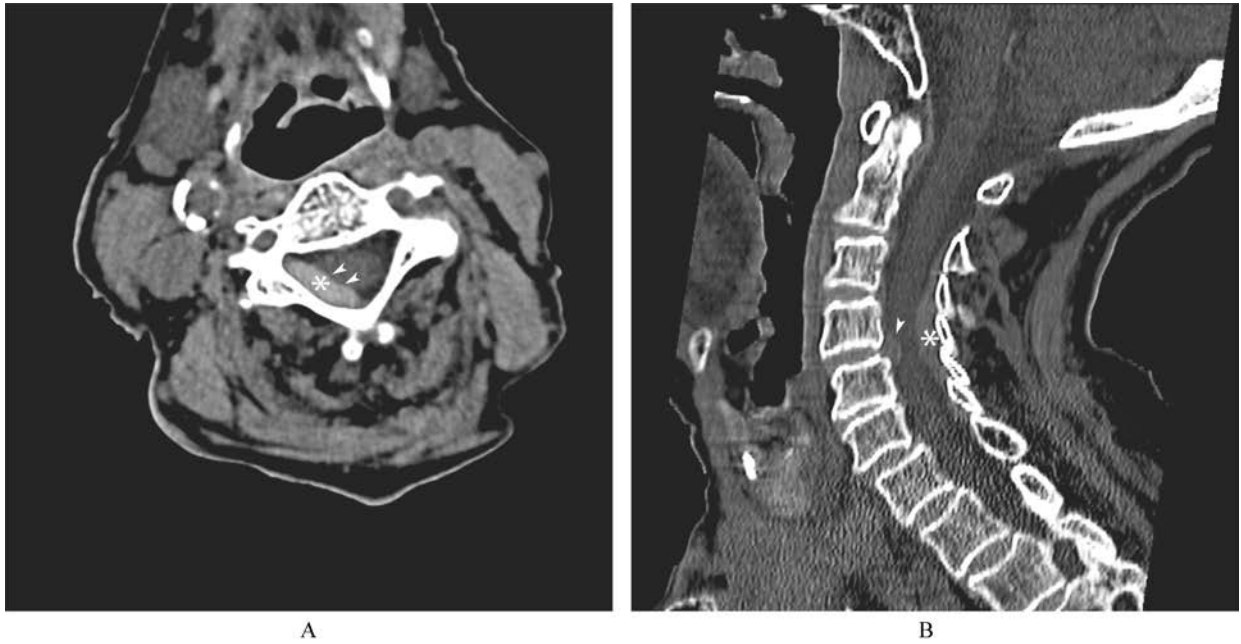


图 51-33 硬膜外血肿

横断位 CT 平扫(图 A)显示颈椎硬膜外与急性出血密度一致的高密度影(\*),同时可见脊髓受压(箭头)。重建的矢状位 CT(图 B)显示急性硬膜外血肿的范围(\*),由于对侧的椎间盘突出(箭头)进一步加重了椎管狭窄程度。CT 是诊断急性血肿首选的影像学方法



图 51-34 咽后壁软组织占位

矢状位 T<sub>1</sub>WI 显示一个过度屈曲的骨折和 C<sub>5</sub>~C<sub>6</sub> 脊髓受压向后推移(箭头),同时可见咽后部血肿(\*)。正常情况下从气道后壁到椎体前缘的距离在 C<sub>2</sub> 和 C<sub>6</sub> 水平应分别不超过 6mm 和 20mm(记忆技巧: 2 时 6 和 6 时 20)

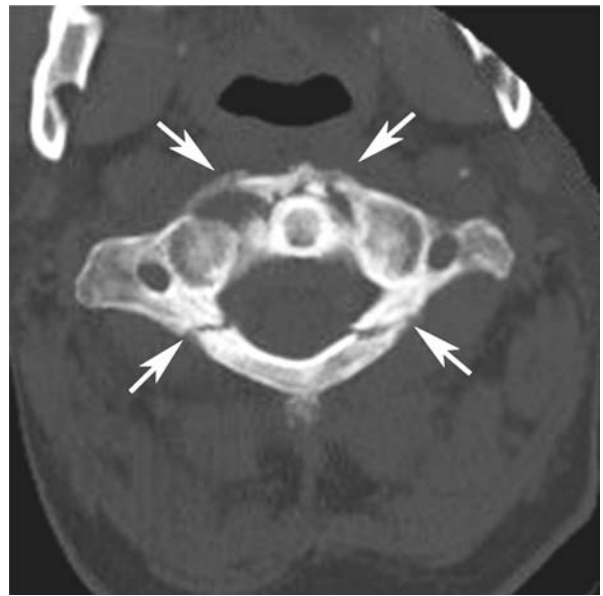


图 51-35 杰弗森骨折(Jefferson 骨折)

横断位 CT 显示 C<sub>1</sub> 有 4 处骨折线(箭头), Jefferson 骨折通常是由头部轴位受到冲击力引起,如向浅水中跳水



图 51-36 外伤后韧带损伤

重建的冠状位 CT 显示 C<sub>1</sub> 的齿状突和双侧侧块距离不对称,提示横韧带断裂

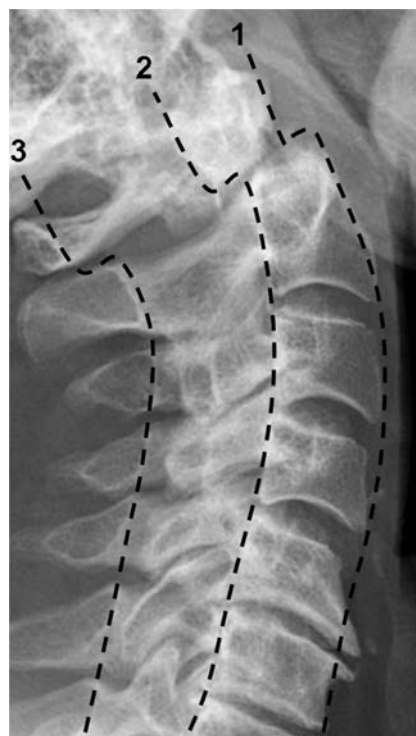


图 51-37 齿状突骨折

矢状位 CT 显示正常颈椎序列参考线中断:椎体前缘线、椎体后缘线、棘突基底连线



图 51-38 病理性骨折

矢状位 T<sub>1</sub> WI(图 A)显示 T<sub>6</sub> 椎体呈楔形(箭头),矢状位增强后 T<sub>1</sub> WI(图 B)中显示肿瘤累及硬膜外腔和后弓(\*),高度提示转移性或原发性骨肿瘤

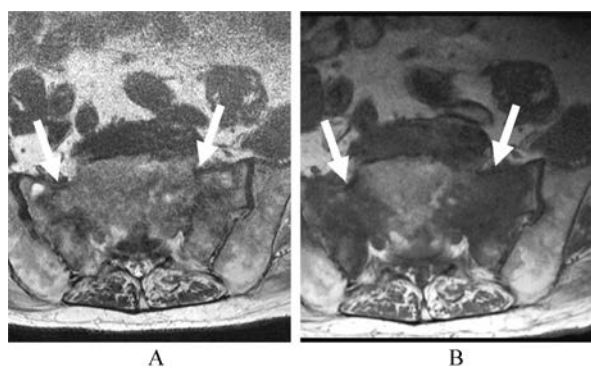


图 51-39 骶骨不全骨折

横断位 T<sub>2</sub> WI(图 A)和 T<sub>1</sub> WI(图 B)显示骶骨翼的(箭头)对称性长 T<sub>2</sub>、短 T<sub>1</sub> 信号

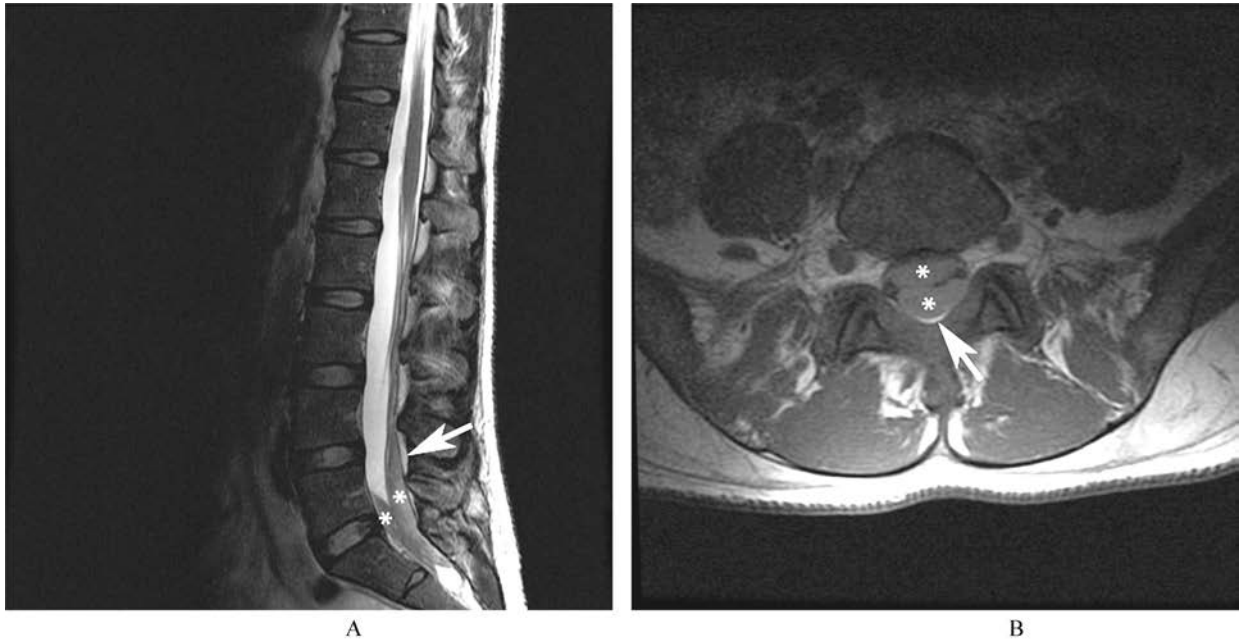


图 51-40 硬膜下血肿

矢状位  $T_2$  WI(图 A)和横断位  $T_1$  WI(图 B)显示腰骶部硬膜下血肿(\*\*),需要注意的是硬膜外脂肪受压(箭头)

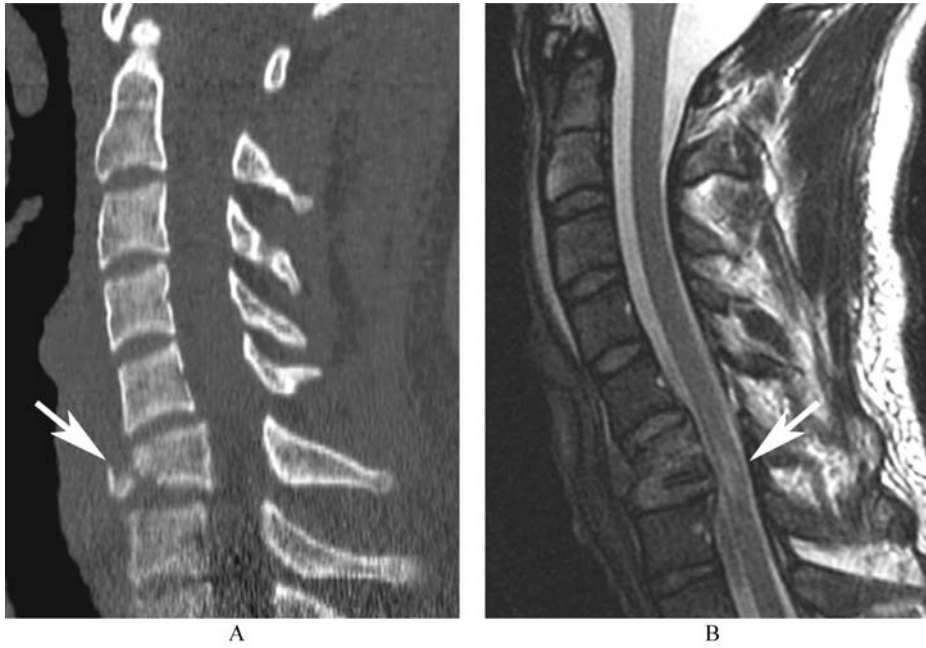


图 51-41 泪滴样骨折

矢状位 CT(图 A)可见  $C_6$  前下角骨折线(箭头);矢状位  $T_2$  WI(图 B)显示脊髓损伤(箭头)

## 第四部分 慢性疲劳综合征

---

## 第 52 章

### Chapter 52

# 慢性疲劳综合征

Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer

## 定义

慢性疲劳综合征(CFS)是一种可致日常功能严重受损的疾病,其特征表现为不明原因的持续性疲劳症状。除严重疲劳表现外,多数慢性疲劳综合征患者还报告了疼痛、认知功能障碍及醒后仍觉疲倦等合并症状。其他症状还包括了头痛、咽喉痛、淋巴结肿大、肌肉及关节疼痛、发热、入睡困难、精神问题、过敏及腹部绞痛。美国疾病控制与预防中心已制定了慢性疲劳综合征的诊断标准(表 52-1)。

表 52-1 慢性疲劳综合征的诊断标准

### 特征性表现为不明原因的慢性疲劳,持续不缓解或复发

疲劳至少在 6 个月内不缓解

疲劳属于新发或明确发病

疲劳并非由器质性疾病或持续劳累所引起

疲劳在休息后无法缓解

疲劳导致了此前的职业、教育、社会及个人活动大为减少

以下 4 项或以上症状,合并持续 6 个月:记忆力或注意力受损、咽喉疼痛、颈部或腋窝淋巴结肿大、肌痛、多处关节疼痛、新发头痛、醒后仍觉疲倦或者劳累后全身乏力

### 排除标准

疲劳可通过当前病症得到解释

严重抑郁障碍(精神病特征)或双相障碍

精神分裂症、痴呆症或妄想症

神经性厌食症,神经性贪食症

酒精或药物滥用

重度肥胖(BMI>40)

## 流行病学

慢性疲劳综合征在世界各地都有发病,成人的

患病率在 0.2%~0.4%。在美国,女性、少数族裔(非洲裔美国人和美国人原住民)及受教育程度和就业层次较低人群的患病率较高。女性约占全部慢性疲劳综合征患者的 75%。平均发病年龄在 29~35 岁。许多患者很可能尚未确诊和(或)仍未就医。

## 病因学

目前在慢性疲劳综合征的病因学方面已提出了许多假说;但目前仍没有已经确立的明确诱因。区分慢性疲劳综合征的诱发因素、促发因素及长期化因素能够帮助建立对这种复杂性疾病认识的框架(表 52-2)。

### 诱发因素

孩童期间缺乏锻炼或创伤可导致成人出现慢性疲劳综合征的风险升高。神经内分泌功能失调也可能与孩童期创伤之间存在关联,反映了在体弱上的生物学相关性。成人期的精神疾病及身体活动过度,也可增加今后慢性疲劳综合征的发病风险。双胞胎研究结果表明,慢性疲劳综合征存在家族易感性因素,但是并未发现相关的致病基因。

### 促发因素

生理或心理压力可诱导产生慢性疲劳综合征发病。大多数患者将感染(通常表现为流感样病症或感染性单核细胞增多症)作为其促发疲劳的原因。Q 热与莱姆病后,慢性疲劳综合征相对高发。但是在慢性疲劳综合征表现的患者个体与未发此类疾病患者个体在 EB 病毒载量及免疫反应性方面并无差异。虽然早前感染与慢性疲劳综合征之间存在关联性,但在直接微生物学上的因果关系并未得到证实,实际的可能性也很小。近期一项研究发现存在鼠白血病毒相关性反转录病毒(XMRV);但是该结果并未在此后多项研究中得到印证。患者通常还会报告严重伤害、手术、妊娠或分泌等其他具促发性作用

的躯体事件。失恋或失业、军事战斗及其他应激状况等严重生活事件可能也会促使慢性疲劳综合征发病。所有患者中,无法回想起任何一种促发因素的比例占 1/3。

表 52-2 慢性疲劳综合征的诱发因素、促发因素及长期化因素

<p>时间点</p> <p><b>诱发因素</b></p> <p>孩童期创伤(在性、生理及情感方面的虐待)</p> <p>孩童期缺乏锻炼</p> <p>发病前患精神疾病或存在精神病理</p> <p>发病前活动过度</p> <p>↓</p> <p><b>促发因素</b></p> <p>躯体事件(单核细胞增多、Q 热、莱姆病),手术,妊娠</p> <p>社会心理压力,生活事件</p> <p>↓</p> <p><b>长期化因素</b></p> <p>未获医生确诊</p> <p>负面自我效验</p> <p>强烈归咎于生理病症</p> <p>过于注重机体症状</p> <p>疲劳恐惧</p> <p>(缺乏)社会支持</p> <p>体力活动低下的表现</p>
--

### 长期化因素

一旦患者的慢性疲劳综合征发病,其痊愈过程会受到许多因素的阻碍。在没有认识到慢性疲劳综合征诊断的情况下,医生可能会安排不必要的诊断程序,不断提出心理上的诱因,这会影 响病情的长期化。

如果患者过于关注疾病症状且活动过少,可影响症状迁延不愈。对生理诱因的认定、对身体感觉的关注及对控制症状认识的不足,都可延长或加重疲劳及功能性损害。许多患者活动过少与负面疾病感知有关,但是与身体不适无关。他人所表现出的担忧行为有助于患者病情相关感知与行为的改善。缺乏社会支持关怀则是另一个已知的致疾病长期化因素。

### 病理生理学

慢性疲劳综合征的病理生理学尚不明确。据神经影像学研究报告,慢性疲劳综合征伴有灰质量减

少及身体活动减少;这些改变经认知行为疗法(CBT)治疗后表现为部分可逆。此外,功能性 MRI 检查数据显示,激活的异常模式与信息处理的自我报告过程之间存在相关性。神经生理学研究显示,中枢神经系统(CNS)激活模式在肌肉收缩时出现了改变。

在免疫功能异常方面的证据并不一致。已有描述报道的证据,包括抗核抗体滴度出现适度升高、免疫球蛋白亚型降低、有丝分裂原主导的淋巴细胞增殖的缺失、自然杀伤细胞活性下降、细胞因子产生紊乱及淋巴细胞亚群的变化。所有这些免疫学结果既没有在大多数患者中出现,也与慢性疲劳综合征的严重程度并无关联。在理论上,某种细胞因子(如白介素-1,可引起乏力及其他流感样症状)过量生成可导致慢性疲劳综合征症状;但是该假说缺乏令人信服的数据支持。

有某些证据表明,慢性疲劳综合征患者存在轻度的肾上腺皮质功能减退现象,其减退的程度与认知行为疗法治疗效果不良之间存在关联性。

在感知与实际认知能力上的差异是慢性疲劳综合征患者中的一致发现。

### 诊断

除全面了解患者病史外,还需要进行全身体格检查以便排除引起疲劳的其他疾病(如内分泌紊乱、肿瘤、心力衰竭等)。慢性疲劳综合征患者的心率通常略高于正常值。实验室检验结果主要用于排除其他诊断;目前尚无可用于慢性疲劳综合征诊断的检验方法。下列实验室检验筛查通常足以满足要求:全血细胞计数、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、血清肌酐水平、电解质、钙及铁、血糖、肌酸激酶水平、肝功能检查、促甲状腺激素(TSH)、抗麦胶蛋白抗体;尿分析。病毒或细菌感染的血清学检验通常不会有帮助。通过 MRI 或 CT 扫描未发现异常。慢性疲劳综合征是一种缺少任何特异病征性特点的症状综合征,因此须通过排除法进行诊断。

如果存在双相障碍、精神分裂症、药物滥用及饮食失调,则可排除慢性疲劳综合征的诊断,但在症状发病前 5 年或更长时间内解除的情况除外。此外,如果在抑郁症发病后即出现慢性疲劳,则也可排除慢性疲劳综合征的诊断。但如在疲劳病程中出现抑郁症,则并不能将慢性疲劳综合征排除在外。在所有病例中,有 30%~60%可合并有精神类疾病,尤其是焦虑及心境障碍。

## 初期管理

在疑似慢性疲劳综合征的情况下,医生应确认患者症状对其日常功能的影响。怀疑或否认的态度可加重真正的症状,进而增加医生的怀疑,从而进入了令人遗憾的信息错误传达循环之中。患者如符合所有标准(表 52-1)且已排除其他诊断的情况下,应考虑慢性疲劳综合征的可能性。

应询问患者,请其就症状(疲劳及伴随症状)、持续时间及结果(日常活动减少)进行表述。为了对症状重性程度及日常生活障碍程度进行评估,患者应对从起床到就寝的一天内典型生活进行陈述,并与症状发病前的每日平均生活进行比较。其次,寻找潜在的疲劳促发因素。疲劳的严重程度难以在定量上进行评估;但是通过简明问卷调查方法通常会有所帮助(图 52-1)。

应将目前对诱发因素、促发因素及长期化因素

的理解及有效治疗方法告知患者,并且就关于疾病管理方面的常规建议提供指导。如果无法将认知行为疗法作为慢性疲劳综合征的初期治疗选择(见下文),并且患者还存在抑郁和焦虑,这些症状应予以治疗。对于出现头痛、弥漫性疼痛及发热的患者,使用非甾体类抗炎药物可能会有帮助。即便是在症状上的适度改善都可使患者自我满足的程度及体会生活乐趣的能力出现重要的不同。

根据对照治疗性临床试验结果,已证实慢性疲劳综合征不能从阿昔洛韦、氟氢可的松、加兰他敏、莫达非尼及静脉给药免疫球蛋白及其他药物的治疗中显著获益。目前已有许多其他传统疗法及非传统疗法流传于世。但重要的是,需要指导患者避免接受可产生毒性、费用高昂或者不合理的疗法治疗。

应鼓励患者保持规律睡眠,尽可能保持正常活动,并逐步恢复到此前的锻炼及活动(工作)水平。

在这两周感觉如何?  
请对评定下列所有四条表述,选择并勾选最能反映你情况的框格

1.我感到很累	是的, 确实如此	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	不, 并非如此
2.我容易感到很累	是的, 确实如此	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	不, 并非如此
3.我感觉还可以	是的, 确实如此	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	不, 并非如此
4.身体感到被掏空	是的, 确实如此	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	不, 并非如此

---

评分:  
1分、2分及4分

是的, 确实如此	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	不, 并非如此	3: 情况相反
-------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	------------	---------

7 6 5 4 3 2 1

总分 > 18分, 表示为重度疲劳

图 52-1 简明疲劳问卷(SFQ)

## 治疗 慢性疲劳综合征

认知行为疗法与分级运动疗法(GET)是目前唯一可使慢性疲劳综合征获益的干预疗法。由于提示慢性疲劳综合征仅属于纯粹的精神疾病,并不支持在某些类型的患者中采用这些疗法。认知行为疗法

是一种定位于改善疾病相关认知与行为的心理治疗方法。将认知行为疗法应用于慢性疲劳综合征治疗的目标是通过各种技术及要素改变患者的长期化因素。该疗法包括就有关病因学模型、设定目标方面教育患者,恢复固定入睡时间与睡醒时间,挑战并改变疲劳及活动有关的病症,降低对症状的关注,将活动均匀分散到一天之中,逐步增加体育活动,计划返

回工作,并重新开始其他活动。这种干预措施通常由持续超过6个月的12~14个疗程组成,能够帮助慢性疲劳综合征患者控制其症状。

分级运动疗法则以功能失调模型及锻炼不耐受为基础,通常包括了一个为期3~5个月的居家健身项目。在设定目标心率的情况下,系统性增加步行或骑车的运动量。虽然缺少支持功能失调是慢性疲劳综合征基础的证据,但在认知行为疗法与分级运动疗法中,用于减轻疲劳的关键要点为改变患者对于疲劳及症状关注的认知。

认知行为疗法通常是一种复杂性程度更高的疗法,这可解释认知行为疗法研究相比于分级运动疗法为何表现出了改善率更好的变化趋势。

并非所有患者都能从认知行为疗法或分级运动疗法的治疗中获益。对不良转归具有预测价值的因素包括躯体共病、目前为伤残索赔状态及剧烈疼痛。

## 预后

慢性疲劳综合征在未经治疗情况下完全康复的病例较为罕见:每年的中位痊愈率为5%(范围:0~31%),改善率为39%(范围:8%~63%)。对于潜在精神类疾病患者及继续将其症状归咎于未获诊断临床疾病患者,其临床转归较差。

(张豪杰 译 张宁 校)



## 第五部分 精神障碍

---

## 第 53 章

### Chapter 53

# 精神疾病的生物学

Robert O. Messing, John H. Rubenstein, Eric J. Nestler

精神疾病是一组以情绪、认知、动机、社交紊乱为主的中枢神经系统疾病。因其发病率高,早发病和长久性,给全世界造成了重大的疾病负担。大多数精神疾病的异质性综合征,目前缺乏良好定义的神经病理学和明确的生物标志物。因此,诊断继续使用临床观察和美国精神病学协会的精神疾病诊断统计手册(2000),第4版,文本修订(DSM-IVTR)。神经影像学的最新进展开始为脑病理学提供证据,这可能有一天用于诊断和治疗。通过家族、双胞胎等研究显示,常见的精神病症状是高度遗传的,遗传的风险包括20%~90%的疾病易感性。本章主要介绍精神分裂症、心境障碍、药物成瘾这四种常见精神病的流行病学、遗传学和生物学研究。精神分裂症和心境障碍的临床表现和治疗的详细讨论在第54章节中,酒精中毒的进一步讨论在第56章,阿片成瘾在第57章,可卡因和其他毒品滥用 在第58章节中。

## 自闭症谱系障碍

DSM-IVTR 自闭症谱系障碍(ASDs)诊断标准:3岁以前出现社会性和交流能力、语言交流能力的延迟或异常、仪式化的刻板行为3个方面同时都具有本质的缺损。除了异常的社会行 ASDs 常与低智商和癫痫相关。那些表现出 ASDs 症状但相对保存认知功能和语言能力的,被描述为具有阿斯伯格综合征。

## 流行病学

ASDs 发病率有了戏剧性的增加,从20世纪50~90年代的1/1000到目前1/150的水平。这种增长是否反映疾病患病率的增加尚不确定,目前进行中的研究正在探寻遗传、环境和社会机制对这种

变化的影响。在20世纪50年代,心理因素被认为是 ASDs 的基础。这个概念是在20世纪70年代盛行,与产前风疹、苯丙酮尿症可引起 ASDs 同时提出,并从双胞胎的研究得到 ASDs 遗传病因的证据。目前关注一般疫苗或含汞基防腐剂疫苗,会导致 ASDs;然而,大的流行病学分析不支持这一病因。是否环境因素如围生期感染和各种毒素,包括酒精、违禁药物、药物和致突变剂等发挥作用尚不清楚。

## 神经病理学和神经影像学

ASDs 没有明确的神经管型表明神经发育的异常。然而,结构神经影像学 and 尸检脑组织学研究提供了解剖学上缺陷的证据。在儿童早期(1~3岁),大脑发育适度增加(约10%;影响白质和灰质),影响最大在额叶;这种增长随着年龄的增长而下降。5岁以下儿童小脑的大小增加了约7%,但在老年患者中下降,且小脑浦肯野神经元的数目减少(约30%)。最终,细胞变小,大脑边缘区的细胞密度增加。

## 遗传学

ASDs 是高度遗传的,在同卵双胞胎的一致率(60%~90%)约高于异卵双胞胎和兄弟姐妹10倍,一级亲属与一般人群比较,约50倍患病风险。ASDs 男女患病比4:1,具遗传异质性,但原因未明。目前有超过20个已知的突变基因,包括拷贝数变异,10%~20%,虽然单个因素的影响不超过1%~2%(表53-1)。许多与 ASDs 有关的基因也可引起其他疾病。例如,在 FMR1 和 TSC1 和 2 基因突变(表53-1 缩写)可导致精神发育迟滞而不是 ASDs,某些基等位基因,如 neurexin 1,与自闭症和精神分裂症都有关。ASDs 可能具有更复杂的遗传机制,包括继承的多个基因变异或遗传修饰。

表 53-1 自闭症基因库

基因符号	基因名称	功能
PTEN	磷酸酶和张力蛋白同源物	信号转导 突触功能
TSC1	结节性硬化 1	信号转导 突触功能 翻译与蛋白质稳定性
TSC2	结节性硬化 2	信号转导 突触功能 翻译与蛋白质稳定性
FMR1	脆性 X 智力迟钝 1	翻译与蛋白质稳定性 突触功能
UBE3A	泛素蛋白连接酶 E3A	翻译与蛋白质稳定性 突触功能
CNTN3	接触蛋白 3	突触功能
CNTN4	接触蛋白 4	突触功能
CNYNAP2	接触蛋白相关蛋白质类 2	突触功能
NLGN3	神经连接蛋白 3	突触功能
NLGN4	神经连接蛋白 4	突触功能
NRXN1	神经细胞表面蛋白 1	突触功能
PCDH10	原钙黏附蛋白 10	突触功能
SHANK3	SHANK3	突触功能
SLC6A4	羟色胺转运体	神经递质信号
AVPR1	精氨酸加压素受体 1	神经递质信号
OXTR	oxytosin 受体	神经递质信号
CACNA1C	电压门控钙通道- $\alpha$ 1c 亚基	离子通道
CACNA1H	电压门控钙通道- $\alpha$ 1H 亚基	离子通道
SCN1A	电压门控钠通道, I 型, $\alpha$ 亚基	离子通道
SCN2A	电压门控钠通道, II 型, $\alpha$ 亚基	离子通道
SLC9A9	钠/氢交换器	离子通道
DHCR7	7-脱氢胆固醇还原酶	代谢作用
PAH	苯丙氨酸羟化酶	代谢作用
ARX	ARX 的转录因子	基因表达
En2	齿状 2 转录因子	基因表达
MeCP2	甲基 CpG 结合蛋白 2(雷特综合征)	基因表达
RNF8	环脂蛋白 8	基因表达

## 发病机制

尽管 ASDs 具遗传异质性,但有一些共同点可

以解释发病机制。这些机制包括参与突触的形成和功能蛋白的突变,神经元的大小和突起控制,产生神经递质和调控因子,离子通道的功能,一般的细胞

代谢,基因表达,蛋白质的合成(表 53-1)。许多突变与活动相关的神经反应有明确的关系,可以影响神经系统的发展,并成为认知和社会行为的基础。它们可能是有害的,通过改变兴奋性与抑制性突触信号在局部和扩展通路的平衡,并通过改变机制控制大脑生长。另一类基因突变的影响(如 PTEN 和 TSC)负向调节从胞外刺激信号转导的几种类型,包括那些通过受体酪氨酸激酶转导的信号。他们的失调可以具有多效性,包括改变大脑和神经发育及突触发育和功能中的作用。随着发病机制的进一步认识和具体 ASDs 的定义,我们有理由相信,有效的疗法将被确定,如苯丙酮尿症的饮食治疗。此外,小鼠模型(如与脆弱的或雷特综合征突变)表明,自闭症样行为异常,可以逆转,即使在充分开发的成年动物扭转的基本病理,从而给许多受影响的个体带来希望。

## 精神分裂症

精神分裂症似乎是许多不同的疾病的异质性集合,没有很好的定义,但具有共同的临床特点。精神分裂症有 3 个主要症状群:阳性、阴性和认知症状。阳性症状包括幻觉和妄想、不正常的精神生活经历。阴性症状是正常功能的缺损如感情迟钝、语音贫乏、反社会行为和动机减弱。认知症状包括工作记忆和认知控制的行为的缺损,常常被认为是残障。抗精神病药物对阳性症状有效,一般对阴性和认知症状的无效。

## 流行病学

精神分裂症是常见病,男女患病率大致相当,全世界患病率大约在 1%。环境风险包括产前暴露于病毒感染(流感)、产前营养不良、围生期缺氧、精神药物的使用(特别是大麻)、心理压力。父亲的年龄、出生顺序、出生季节也有关。然而,这些环境的影响,与大多数精神分裂症没有一个特定的或强烈的关联。

## 神经病理学和神经影像学

精神分裂症的最明确的神经病理学改变是大脑半球侧脑室扩大,而这往往伴随着皮质厚度的减少。这些异常不是精神分裂症特有的,许多其他疾病也存在,包括许多神经退行性疾病。然而,有一个普遍的共识,精神分裂症患者的皮质厚度的减少与增加

细胞的堆积密度和减少神经纤维相关(定义为轴突、树突和神经胶质细胞过程),神经细胞数无明显变化。特定类别的前额叶皮质中间神经元持续显示编码谷氨酸脱羧酶 1 基因表达降低(GAD1),而 GAD1 只要合成脑内抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)。功能成像研究,利用正电子发射断层扫描(PET)或功能磁共振成像(MRI),在进行执行功能的心理测试时,包括工作记忆,前额叶背外侧代谢减低或神经元活动减少。据报道两候选的风险等位基因(儿茶酚氧位甲基转移酶,COMT)、代谢型谷氨酸受体 3(mGluR3)对背外侧前额叶皮质活动有影响,但这些研究结果需要更大的样本的重复性研究。类似的病理和脑成像异常在其他几个大脑区域也可见,特别是海马。也有大量报道显示精神分裂症患者存在大脑皮质髓鞘和少突胶质细胞的异常。

## 遗传学

双胞胎的研究证实了精神分裂症的遗传性。在为同卵双胞胎共同继承 50%,异卵双胞胎 10%。全基因组关联和拷贝数变异研究,已经确定了许多增加疾病的风险区域和等位基因,尤其是在 22 号染色体上的基因(破坏精神分裂 1、DISC1、COMT、神经调节蛋白 1、神经调节蛋白受体 ERBB4 与 DiGeorge 综合征(腭心面综合征)区域和 16 号染色体短臂。DiGeorge 区的缺失以杂合形式产生具有不同的临床特点和不能程度的外显率。相反,每个个体的基因在精神分裂症的贡献仍然是肯定的。此外,DiGeorge 区域内相关基因尚未确定。有一点可以明确的是这些等位基因不产生具有高程度的外显率精神分裂症。在该领域当前的观点是许多罕见的等位基因,表现有限的外显率,可能增加精神分裂症的危险。对于自闭症,相同的等位基因可能是多种疾病的一个危险因素。如染色体 16p 复制与精神分裂症和 ASDs 有关,而 DiGeorge 区域的缺失和 22 号染色体上的基因位点与精神分裂症,ASDs 和双相情感障碍有关。

## 发病机制

有几种精神分裂症神经化学机制的假说。减少的皮质功能和海马 GABA 能中间神经元与谷氨酸脱羧酶的表达减少一致。然而,这是一个原发的或代偿的功能障碍还不确切。然而,然而,小白蛋白表达的 GABA 能中间神经元缺陷会减少对脑电  $\gamma$  频率的活动,这是许多精神分裂症的特征。兴奋性神

经递质(谷氨酸)减少的功能定位基础产生的人类精神和认知症状,暴露于氯胺酮或苯环利定,是非竞争性对谷氨酸受体 NMDA 受体亚型拮抗剂。有尸检报道称精神分裂症患者的大脑中谷氨酸受体或相关蛋白水平存在变化改变,但尚未得到重复性验证。最后,在 D2 型多巴胺神经递质过度激活是疾病的基础,基于此,D2 型多巴胺受体拮抗药被用来(目前所有的抗精神病药物的作用;参见第 54 章)改善精神分裂症的阳性症状。在某些精神分裂症患者中,通过 PET 神经影像学检查,证实苯丙胺可促进纹状体中多巴胺的过量释放。然而,目前还不清楚这种异常是否反映了潜在的疾病或持久的抗精神病药物的影响。然而,目前还不清楚这种异常是否反映了潜在的疾病或持久的抗精神病药物的影响。相反,大脑前额皮质多巴胺与多巴胺 D1 受体活性减低使工作记忆受影响,基于 D1 受体激动药和拮抗药在疾病认知的影响。然而,从精神药物的作用推断出疾病的发病机制,例如,与谷氨酸和多巴胺的假设,带有色彩。努力去理解这些神经递质系统的缺陷可能会产生类似的行为表型,会得出有趣的假设。如在海马,减少谷氨酸传输(基于一个假设谷氨酸释放或谷氨酸受体缺乏)在 GABA 能中间神经元可能导致减少谷氨酸脱羧酶的表达,降低  $\gamma$  振荡,降低对兴奋性神经元的抑制。反过来,这些事件可能从腹侧盖区增加多巴胺的释放,附近的多巴胺拮抗剂则帮助系统恢复为非病理性状态。必须强调的是,这些都是工作模式,精神分裂症确切的病理生理学有待进一步建立。

覆盖这些神经递质的基础假设是推断任何牵连的几个基因突变基础上,推测精神分裂症导致相关的病理和行为异常。DISC1 最初是在冰岛家庭精神分裂症的相关性发现的。然而,如前所述,DISC1 与其他精神疾病也有关,而它在精神分裂症的作用仍然是不确定的。DISC1 蛋白参与了多种细胞功能,包括细胞的生长和成熟,神经突起的生长和增殖,甚至新的神经元的发育过程。神经调节蛋白 1 (NRG1),EGF 生长因子家族的一个成员,以及其受体 ErbB4 也与精神分裂症的几个基因研究相关。有趣的是,NRG1 与 ErbB4 在大脑皮质 GABA 能中间神经元的成熟起着重要的作用,并调节多巴胺传输至边缘脑区。此外,小鼠 nrg1-erbb4 损失会导致神经纤维减少,从而表型模拟精神分裂症病理学。另一个基因编码一个潜在的 Reelin,细胞外基质分泌的丝氨酸蛋白酶。精神分裂症与 7 号染色体上的位

点 Reelin 的关系尚未被证实,精神分裂症患者的大脑皮质 Reelin 的表达减少,对 Reelin 基因启动子甲基化增加可能有关。Reelin 在神经元迁移到相应的大脑皮质中起重要作用。在成人大脑中,皮质 GABA 能中间神经元富含蛋白质,且能调节 NMDA 受体的功能。因此,很容易得出精神分裂症 DISC1、NRG1 和 Reelin 基因可能与 GABA 能、谷氨酸能、多巴胺能机制有关,以及可能相关的病理性异常,但所有这些都只是推测。

## 心境障碍

心境障碍分为抑郁和双相障碍。抑郁障碍包括重型抑郁症、心境恶劣、轻型抑郁症。这些疾病是具有很大差异的综合征,可能由多种疾病不同的病理生理机制导致。

## 流行病学

心境障碍是常见病,双相情感障碍的患病率为 1%~2%,重型抑郁为 5%,15%~20%为轻型抑郁。40%~50%抑郁症的有遗传风险。非遗传因素如压力和情感创伤、病毒感染,甚至大脑发育的任意过程均可能是病因。抑郁症状在某些疾病状态下出现,如内分泌紊乱(血浆皮质醇分泌过多或过少、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退症)、自身免疫性疾病、帕金森病、脑外伤、某些癌症、哮喘、糖尿病和卒中等。抑郁和肥胖/代谢综合征是重要的相互影响的危险因素。在易感个体,应激性生活事件可导致明显的抑郁发作,而严重的应激会引起创伤后应激障碍(PTSD),而不是抑郁。双相情感障碍的特点是躁狂和抑郁交替性发作,是最具遗传性的精神疾病之一,具 80%的遗传风险。压力和昼夜节律紊乱可促使躁狂发作,患者表现出情感高涨、思维奔逸、活动增多。这些临床症状类似于精神分裂症的某些特征;事实上,最近的流行病学和遗传学研究对双相情感障碍,精神分裂症、分裂情感性障碍 DSM-IV-TR 的命名存在质疑。

## 神经病理学和神经影像学

人类脑成像研究大脑正在定义边缘系统的情绪神经回路(图 53-1)。这一系统的组成部分是伏隔核(重要的大脑奖赏——后面物质使用障碍章节中可见)、杏仁核、海马和前额叶皮质。鉴于抑郁症的许多症状(所谓的自主神经系统症状)包括生理功能、

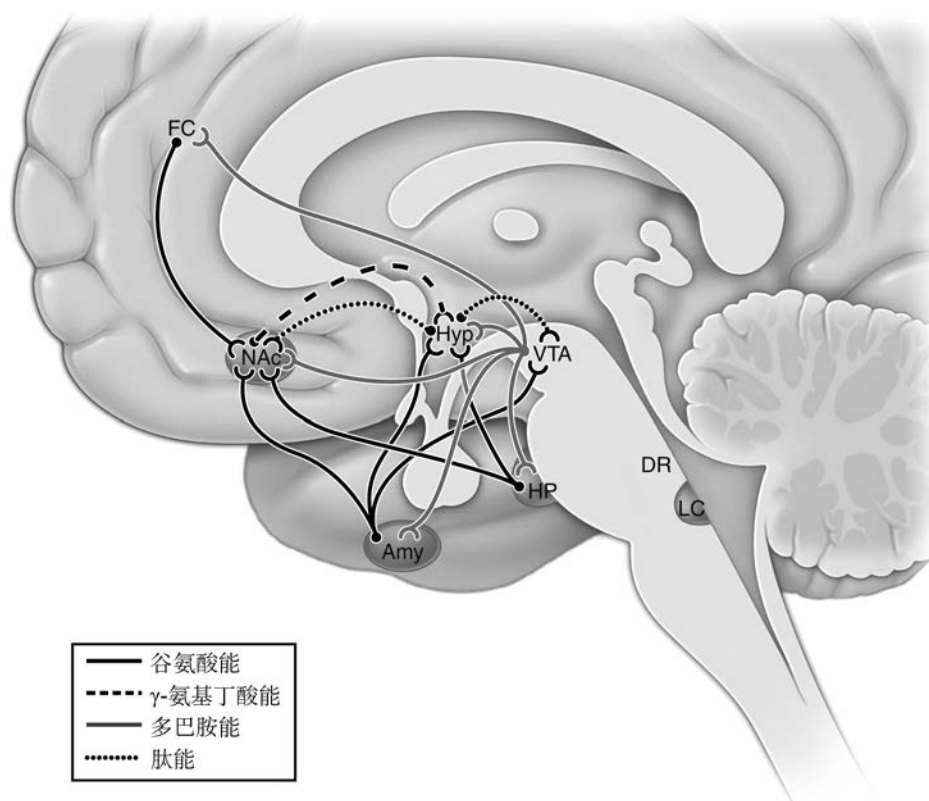


图 53-1 抑郁和成瘾的神经回路

图中显示了大脑中调节情绪和动机,并与抑郁症和成瘾相关的一系列简化的边缘回路总结。图中所示的是海马(HP)和杏仁核(Amy)、前额叶皮质区、伏隔核(NAc)和下丘脑(Hyp)。只显示了部分已知的大脑区域之间的相互联系,只显示了单胺能神经元支配的脑区。腹侧被盖区(VTA)的将多巴胺能提供给每个边缘结构。去甲肾上腺素(从蓝斑)和5-羟色胺(从中缝背核和中缝核)支配图示所有的区域。此外,下丘脑和中脑腹侧被盖区 NAc 通路之间的存在很强的连接。重要的肽能,包括那些从下丘脑弓状核释放的 $\beta$ -内啡肽和黑皮质素,以及从下丘脑外侧区释放食欲素

下丘脑的关键作用也被推定。抑郁症患者海马可见萎缩,PET 和功能性磁共振成像显示负性刺激增加杏仁核的活性,正性刺激减少伏隔核的活性。也有证据表明,前额叶皮质的活动存在变化。如前扣带皮质 25 亚区极度活跃。脑深部电刺激(DBS)伏隔核或 25 亚区,对正常人和抑郁个体的心情都有提高。虽然有大量的尸检报告提供病理结果,但至今仍无明确的抑郁症的病理机制。

## 遗传学

虽然抑郁症和双相情感障碍是高度遗传的,但特定的风险基因仍未知。如前所述,某些与自闭症或精神分裂症相关的基因似乎在一些家庭中也可导致双相情感障碍。大型全基因组关联研究已经确定了甘油二酯激酶  $\eta$ 、锚蛋白 G(ANK3)、L 型电压门

控性钙通道(CACNA1C)和染色体 16p12 富基因区域与双相情感障碍相关,但这些结果有待进一步确认研究。许多易感基因被认为与之关联,但尚未确切定义一个抑郁基因。然而,值得一提的是,一些基因的变异,可能会改变抑郁症的风险,因为它们可能与发病机制有关(后续讨论)。这些包括 1 型受体的促肾上腺皮质激素释放因子(CRHR1)、糖皮质激素受体(GR)、编码一种糖皮质激素受体的分子伴侣蛋白 FKBP5、5-羟色胺转运体基因(sla6a4)、儿茶酚 C-甲基转移酶基因(COMT)和脑源性神经营养因子(BDNF)。

## 发病机制

抑郁症的人类和动物的研究主要集中在长期的慢性应激对大脑的影响,并通过抗抑郁药物逆转,突

出的例子在这里讨论。抑郁症患者显示皮质醇和从下丘脑和其他脑区(如杏仁核)的生产的促肾上腺皮质激素释放因子相关的水平升高。在动物体内,糖皮质激素的持续升高损害海马的功能,部分是通过直接损害海马神经元,这与一些抑郁症患者海马体积缩小是一致的。海马在下丘脑-垂体-肾上腺轴起抑制作用,因此,海马功能受损将导致进一步增加糖皮质激素的分泌,建立病理前馈回路。

应激可能诱导海马的损伤和其他可能的边缘区域(如杏仁核),在动物,其可部分导致 BDNF,其他生长因子和细胞因子水平降低。此外,应激导致成年人海马新神经元的产生减少。有趣的是,抗抑郁药治疗可逆转这些压力得影响,抑郁症动物模型显示,这些药物的抗抑郁作用似乎部分取决于他们促进海马神经再生的能力。这种临床观察的结果是未经证实的,虽然成年海马神经再生的类似调控可能在某种形式的学习和记忆中很重要。应激动物的另一个重要靶标是伏隔核,许多信号事件的应激调节(多巴胺能神经传递和 BDNF 信号是其中的两个例子),对抑郁样行为异常的潜在影响。海马 BDNF 减少促进抑郁样行为,伏隔核中 BDNF 诱导促进抑郁症;脑源性神经营养因子表达的变化已在抑郁症患者脑标本中观察到。因此,调节情绪的脑源性神经营养因子的作用与特异的脑区相关。

与抑郁症相比,躁狂症和双相情感障碍动物模型更难以捉摸。在 Clock 或 GluR6 谷氨酸受体基因缺失的基因突变或过表达糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ )的小鼠,显示躁样行为异常,虽然这种相关性在人类的躁狂症上仍未知。

观察发现,三环类抗抑郁药(如丙米嗪)抑制 5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取,同单胺氧化酶抑制剂(如反苯环丙胺)是有效的抗抑郁药,从而得出抑郁症是由于缺乏这些单胺类神经递质引起的。尽管 5-羟色胺转运体和 COMT 基因的变异与一些个体情绪状态先关,但这个假设没有被很好地证实。然而,这些药物,特别是三环抗抑郁药的发现,已经成为抗抑郁的基础治疗,包括所有销售的 SSRI 抗抑郁药(如氟西汀、舍曲林、西酞普兰)、5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)和(如文拉法辛、度洛西汀),或去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如阿托莫西汀)。

所有抗抑郁药物的一个主要特点是需长期服用来提升情绪。这意味着他们的短期效应,即 5-羟色胺和去甲肾上腺素功能提升,不是抗抑郁药本身,而

是其引起大脑一连串的级联反应而达到临床效果。这些治疗药物引起的药源性适应证还没有被确定。据推测,大脑边缘系统的 5-羟色胺和去甲肾上腺素具有丰富的神经支配(图 53-1),从而为治疗作用提供解剖学基础。

锂是双相情感障碍的一个非常有效的药物,其与镁竞争,抑制镁依赖性酶,包括与蛋白激酶 C 的活化有关 GSK3 $\beta$  和参与磷酸肌醇信号转导的几种酶。这些发现使得研究重点放在 GSK3 和 PKC 抑制剂对情绪障碍潜在的新的治疗方法上。另一个常用的治疗双相情感障碍的处方药物是丙戊酸,具有多效性,包括抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)。组蛋白乙酰化通过组蛋白的 N-末端赖氨酸残基的蛋白质翻译后修饰促进转录激活,从而导致染色质解聚。HDAC 在抑郁症动物模型中已显示出有抗抑郁作用。另一种形式的基因表达的表观遗传调控是 DNA 中的胞嘧啶残基的甲基化,从而抑制基因转录。DNA 甲基化已被证明在情绪行为的母系遗传上是非常重要的。因此,低水平的养育行为母亲产下的大鼠,由于受体基因的甲基化增加,显示焦虑情绪增加和海马糖皮质激素受体表达减少。他们将这特性传给后代,但由母亲交叉培养的小鼠,显示高水平的培育逆转。随着表观遗传机制的研究进展,有希望在人类染色质上发现特定的抑郁症相关的改变。

## 物质使用障碍

DSM-IVTR 用物质依赖和物质滥用来描述物质使用障碍。不幸的是,这种物质依赖性而不是成瘾,因为依赖可以发展而不一定成瘾,而成瘾涉及的内容远远超过了本身的依赖性。生理依赖性发展通过允许稳态细胞机制重置正常功能,尽管药物持续存在;当药物摄入量突然终止,戒断综合征就出现了。酒精或其他镇静催眠药戒断引起神经系统过度活跃,而兴奋剂则产生疲劳和镇静。耐药性是对一种药物的反应减低,如依赖性,重复使用后可发展。这是由药物代谢的变化(药动学)或细胞信号(药效学耐受)决定的。但许多无成瘾性的药物产生耐受性和生理依赖性,包括  $\beta$ -肾上腺素能拮抗药(如普萘洛尔)和  $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动药(如可乐定),认识这点很重要。

一个导致滥用药物的原因是其产生快感的独特能力,一个积极的情绪状态,其特点是强烈的愉悦

感,是有益和强化的,因此他们使得使用者反复服用药物。耐受性的发展,基于大多数滥用药物在使用期间的奖励性质,促使其摄取较高的药物剂量。此外,心理(或动机)的依赖发展通过奖励相关脑区重置细胞机制,导致在药物戒断过程中类似抑郁的负性情绪症状出现。成瘾的药物也可以引起过敏,药物作用在重复使用时可叠加,如可卡因或其他兴奋剂,长期使用引起的偏执性精神病(如苯丙胺)。成瘾,因药物引起的变化,导致大脑中的奖励相关区域复杂的混合性的耐受,致敏性和动机的依赖,包括对大脑的记忆通路的强大的调理作用。

## 流行病学

物质使用障碍,特别是那些涉及酒精和烟草的物质,是非常普遍的。世界卫生组织(WHO)估计,全世界约有超过 7600 万人存在酒精使用障碍,13 亿吸烟草产品(10 亿男性、2.5 亿女性)。在美国,最广泛使用的非法药物是大麻,据报道,18~25 岁的孩子约有 17% 经常使用。美国的物质使用障碍的年度经济负担的估计,包括健康和犯罪有关的损失,生产力丢失,超过 5000 亿美元。

## 神经病理学和神经影像学

人类的影像学研究表明,成瘾药物及对它们的渴求,可激活大脑的奖赏回路(后续讨论)。然而,没有明确与成瘾风险有关的病理。滥用酒精或兴奋药的患者显示前额叶皮质的灰质的减少。功能性磁共振成像或 PET 研究显示,前扣带回和眶额皮质在注意力和抑制控制任务是活动减少。这些皮质区损伤可能通过影响决策和增加冲动导致成瘾。

## 遗传学

物质使用障碍是高度遗传的,遗传的风险估计为 0.4~0.7;然而,特定的风险基因仍然很大程度上是未知的。最好建立遗传贡献的是乙醇代谢酶基因突变在酒精成瘾风险中的保护作用。突变使得乙醇脱氢酶活性增加(ADH)和乙醛脱氢酶(ALDH)活性减低,使之成瘾,并促进乙醛在摄入酒精后的积累。这会使低剂量也产生中毒,这种冲刷反应是不愉快的,类似于用于防止复发的药物——戒酒硫反应。这些变种在东亚人中很常见,而这些变异的人很少滥用酒精。

一个促进成瘾风险的基因已经开始从大家庭和人群研究中涌现出来,但是所有的基因都只代表了

一个非常小的部分成瘾的遗传风险。最好的易感基因座是染色体 4 和 5 上含 GABAA 受体基因簇的区域,与酒精使用障碍有关,与尼古丁和酒精相关的烟碱乙酰胆碱受体基因簇位于 15 号染色体上。有许多其他成瘾易感基因的报告(如 COMT、 $\mu$ -阿片受体与 5-羟色胺转运体的变异),但仍需要进一步的研究来验证这些结果。此外,一些基因已被牵联,这是与物质滥用密切相关的。这些包括多巴胺 D4 受体基因、多巴胺转运蛋白、单胺氧化酶 A、COMT 和 5-羟色胺受体 1B 基因变异。

## 发病机制

啮齿类动物和灵长类动物的研究确立了大脑的奖赏区域为滥用药物急性作用和成瘾的重复给药的神经基础(图 53-1)。中脑腹侧被盖区(VTA)中脑多巴胺能神经元的正常功能作为奖赏的变阻器:他们的激活通过自然的奖励(如食物、性、社会互动),甚至这样的反馈是预期的,很多都是由一个预期回报的缺失或令人厌恶的刺激。这些神经元,从而传递重要的生存信号,给边缘系统,以激发奖赏相关的行为,包括运动反应、寻求和获得奖励(核伏隔核)、记忆与奖赏相关的线索(杏仁核、海马)及获得奖赏的执行控制(前额叶皮质)。

滥用药物会通过不同类型的离子通道、神经递质受体或神经递质转运体来改变神经传递(表 53-2)。虽然最初的目标是不同的,这些药物通过促进在伏隔核和腹侧被盖区的其他边缘区多巴胺神经传递而作用于大脑的奖赏回路。此外,一些药物促使阿片和大麻素受体的激活,从而调节这种奖赏回路。通过这些机制,滥用药物产生强大的奖励信号,重复用药后,通过破坏大脑的奖赏回路的方式,促进成瘾。三个主要的病理改变已有描述。首先,药物在奖赏回路产生耐受性和依赖性,使药物的摄入量不断增加,并在药物戒断过程中产生负性情绪状态,促进复发。第二,在长期禁欲阶段,药物的敏感性和奖励效果与相关的暗示也是引起复发的因素。第三,执行功能受损,从而增加冲动和强迫,都促进了复发。

滥用药物的重复摄入诱导特定的细胞信号传导、突触强度的变化(长时程增强或抑制)和大脑的奖赏回路中神经元的结构的改变(树突分支或胞体大小改变)。这些修饰部分是通过基因表达的变化,通过药物调控的转录因子如 CREB[cAMP 反应元件结合蛋白)和  $\Delta$ FosB]及其靶基因。这些药物引起



表 53-2 滥用药物的初始作用

药物	受影响的神经递质	药物靶点(作用)
阿片类	内啡肽、脑啡肽	$\mu$ 和 $\delta$ -阿片受体(激动药)
兴奋剂(可卡因,安非他明,甲基安非他明)	多巴胺	多巴胺转运体(拮抗药-可卡因,逆转运-安非他明,甲基安非他明)
尼古丁	乙酰胆碱	烟碱型胆碱能受体(激动药)
乙醇	$\gamma$ -氨基丁酸 谷氨酸 乙酰胆碱 5-羟色胺 —	GABA <sub>A</sub> 受体(阳性变构调节药) NMDA 谷氨酸受体(拮抗药) 烟碱型胆碱能受体(变构调节药) 5-HT-3 受体受体(阳性变构调节药) 钙激活钾通道(激活药)
大麻	内源性大麻素(内源性大麻素,2-花生四烯酸甘油酯)	CB1 受体(激动药)
苯环己哌啶	谷氨酸	NMDA 谷氨酸受体(拮抗药)

的适应变化是在众多的神经递质系统(如谷氨酸、GABA、多巴胺)、生长因子(如 BDNF)、神经肽(如促肾上腺皮质激素释放因子),与细胞内信号转导级联反应基础上出现的。这些适应为针对药物成瘾的个体化治疗提供了发展的空间。事实上,这些适应性的不同范围部分取决于使用的特定的成瘾物质,为治疗创造机会,这是不同类别的特殊的成瘾药物,不太可能扰乱基本的管理动机和奖赏机制。

越来越多的特征的上瘾状态的个人的分子细胞的适应和特定的行为异常之间的因果关系被确立。如通过吗啡或其他阿片类药物激活  $G_i/o$  蛋白使  $\mu$ -阿片受体急性激活,将抑制腺苷酸环化酶,导致 cAMP 的产生减少,激活蛋白激酶 A(PKA),而激活 CREB 转录因子。这些药物重复给药(图 53-2),产生内环境稳态反应,致腺苷酸环化酶上调,cAMP 产生增加,PKA 和 CREB 活性增加。这种 cAMP 信号的上调已在蓝斑核、中脑导水管周围灰质、腹侧被盖区和伏隔核被确认存在,且与阿片类药物的渴求和戒断症状有关。内源性阿片肽不产生耐受性和依赖性,而吗啡和海洛因与内源性阿片药物不同,它们诱导  $\mu$ -阿片受体脱敏和内吞能力较弱。因此,这些药物引起腺苷酸环化酶受体的长期激活和抑制作用从而为 cAMP 信号上调提供有力的刺激,这就是阿片依赖状态的特征。

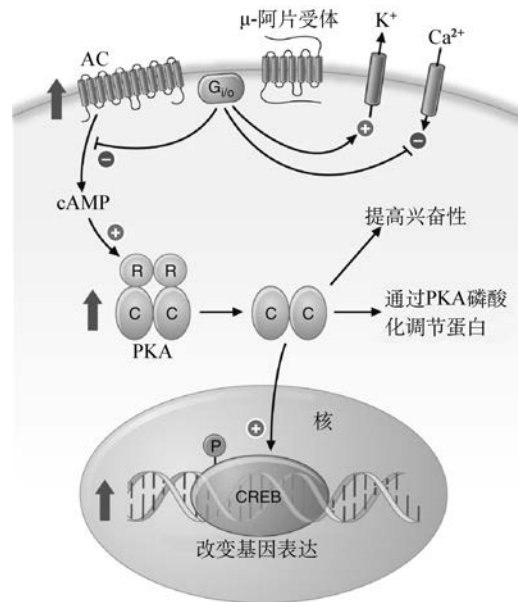


图 53-2 蓝斑(LC)上阿片类药物的作用

阿片受体激动药结合  $\mu$ -阿片受体后催化核苷酸  $G_i$  和  $G_o$  蛋白交换,使腺苷酸环化酶受抑制,通过激活  $K^+$  通道使神经元超极化,通过抑制钙通道而抑制神经递质的释放。 $G_i/o$  激活也抑制腺苷酸环化酶(AC)、降低蛋白激酶 A(PKA)活性和许多 PKA 底物蛋白磷酸化,从而改变其功能。如阿片类药物降低的 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB),这将引起神经元功能的长期变化。阿片类药物的慢性给药增加 AC 亚型水平,PKA 催化(C)和调节亚基(R)和几种蛋白质的磷酸化,包括 CREB(红色箭头表示)。这些变化有助于药物成瘾状态的表型改变。如通过 cAMP 信号增强,使蓝斑上神经元兴奋性增高,虽然这种影响的离子基础仍然未知。CREB 激活使 AC 同工酶和酪氨酸羟化酶上调,这些是儿茶酚胺生物合成的限速酶

(黄慧芬 译)

## 第 54 章

### Chapter 54

## 精神障碍

Victor I. Reus

在临床工作中精神障碍很常见,可以表现为原发性精神障碍或与其他疾病共病。在美国精神障碍和物质使用障碍的患病率接近 30%,而仅有 1/3 的患者正在接受治疗。全球疾病负担统计提示 10 个最重要的疾病病因中有 4 个起源于精神系统。

修订的第 4 版基层医生使用的 DSM-IV-PC 为基层医疗实践中最常见的精神障碍提供了一个有用的概要。目前的分类系统是多轴的,包括存在或不存在一个主要的精神障碍(轴 I)、任何潜在的人格障碍(轴 II)、一般健康状况(轴 III)、社会心理与环境问题(轴 IV)和一般社会心理功能的总体评级(轴 V)。

医疗服务分布的变化需要基层医生承担大多数常见精神障碍的初始诊断和治疗。及时诊断才能确保患者获得恰当的医疗服务和最大临床疗效。经验证的基于患者的问卷可以系统探寻大多数常见精神疾病诊断所需的症状和体征,并指导医生进入靶向评估。精神疾病初级医疗评估(和一个自我报告表格,PHQ)和基层医疗的症状源性诊断系统(SDDS-PC)是仅需 10 分钟就可完成的清单,并可联接焦虑、心境障碍、躯体化障碍、进食障碍和酒精滥用和依赖等疾病正式的诊断标准。

医生若将患者转至精神科不仅要知道何时是合适的时机,还要知道如何给出建议,因为对精神疾病的社会误解和耻辱感会妨碍这一过程。基层医生向精神科转诊应基于存在一种精神障碍症状和体征,而不是简单地因为对患者的主诉缺乏合理的解释。医生应该与患者讨论需要转诊或会诊的原因,并且向患者保证将与精神卫生专家合作继续为他提供医疗服务。当医生遇到有精神病性症状、躁狂、严重抑郁和焦虑的证据,以及创伤后应激障碍(PTSD)、自杀或杀人观念、或第一次治疗失败时,恰当的处理是请精神病学专家会诊或转诊治疗。精神障碍和成瘾

障碍的生物学已在第 53 章中论及。

### 焦虑障碍

焦虑障碍是一般人群中最常见的精神疾病,门诊患者中患病率 15%~20%。焦虑被定义为一种不安、害怕或不祥预感的主观感觉。可以是一种原发的精神疾病或是另一原发疾病的表现或对该疾病的反应。原发性焦虑可根据病程、诱发因素是否存在及其性质进行分类。评估焦虑症患者时,医生必须首先确定焦虑症状是否在另一个疾病之前或之后发生,或是由于一种药物的不良反应引起。大约 1/3 焦虑症患者的精神症状都有一个医学病因,但在没有能诊断的病因的状况下,焦虑症也可表现为躯体症状。

### 惊恐障碍

#### 临床表现

惊恐障碍定义为复发和不可预测的惊恐发作,具有强烈的恐惧和不适的不同发作形式,伴有多种躯体症状,包括心悸、大汗、震颤、气短、胸痛、头晕和濒死感或末日降临感(表 54-1)。皮肤感觉异常、胃肠道不适和不真实感也很常见。诊断标准需要至少一个月担心发作或与此相关的行为改变。焦虑障碍的终身患病率是 1%~3%。惊恐发作具有突然发作的特点,10 分钟发展至高峰,通常 1 小时后缓解,并且以非预期的形式发生。惊恐发作的频率和严重程度不一样,范围可从一周一次,到间隔数月正常的成簇发作。首次发作通常是在家以外的地方,典型的发生在青春期后期或成年早期。在一些患者,预期的焦虑逐渐发展,并导致广泛性恐惧和进展性回避可能致惊恐发作的场所和情景。广场恐惧症是一种获得性的对一些场所不合逻辑的恐惧,感觉深陷

其中或不能逃脱,在惊恐障碍的患者中很常见(表 54-2)。一般来说它可以导致患者在生活方式上、文字上和地理位置上进行性受限。患者通常会因其不能出门而窘迫,依赖同伴带其走入外界而并不情愿。所以若医生不直接追问则难以识别此综合征。

表 54-1 惊恐发作的诊断标准

<p>在一段强烈恐惧或不安的独立期间,突然出现下列 4 个或更多症状,并在 10 分钟以内达到顶峰:</p> <p>(1)心悸,心脏砰砰直跳,或心率加快</p> <p>(2)出汗</p> <p>(3)震颤或发抖</p> <p>(4)气短感或胸闷</p> <p>(5)窒息的感觉</p> <p>(6)胸痛或不适</p> <p>(7)恶心或腹部不适</p> <p>(8)感觉头晕、不稳、头晕眼花或昏厥</p> <p>(9)失实感(虚幻的感觉)或人格解体(从自我脱离)</p> <p>(10)失控或发疯的恐惧</p> <p>(11)死亡的恐惧</p> <p>(12)皮肤异常感(麻木或刺痛感)</p> <p>(13)发冷或脸潮红</p>
---

表 54-2 广场恐惧症的诊断标准

<p>(1)在特定的地方或环境里感到焦虑,可能感到有逃避困难(或窘迫),或无助感,结果出现一次不可预知的或易受情境诱发的惊恐发作或惊恐样症状。通常与广场恐惧有关的特征性情境包括,独自外出、在人群中或排队中、在桥上、乘公共汽车、火车或汽车出行等</p> <p>(2)回避情形(如出行受到限制)或者经历了显著痛苦的其他情形或对惊恐发作或惊恐样症状而焦虑,或要求有人陪伴</p> <p>(3)焦虑或恐惧性回避不能通过另一种精神障碍更好地解释,如社交恐惧症(如由于对尴尬的恐惧,限于对社交场合的回避),特定对象恐惧症(如限于对单一情形的逃避,如电梯),强迫症(如出于对污染的强迫观念而回避污垢),创伤后应激障碍(如回避对与严重应激源有关的刺激),或分离性焦虑障碍(如回避离开家或亲人)</p>
--

**鉴别诊断**

在排除其他医学病因所致的惊恐发作后,才能做出惊恐障碍的诊断。多种心血管疾病、呼吸系统疾病、内分泌疾病和神经系统疾病都可以主诉为焦

虑。真正惊恐障碍的患者经常集中在一个特定的特征,而排除其他的表现。如 20%以晕厥为主要症状,被初步诊断为心境障碍、焦虑障碍或者物质滥用障碍的患者,最常见的就是惊恐障碍。高比例的其他精神障碍合并症使惊恐障碍的鉴别诊断变得复杂,特别是酒精和苯二氮草类药物滥用,患者起初是用来试图自我医疗。75%惊恐障碍的患者在病程的某些时段,也满足重症抑郁的诊断标准。

当病史无特异性时,体格检查和有针对性的实验室检查必须用来排除由其他疾病导致的焦虑状态,如嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进或低血糖。心电图和超声心动图则可能检测出与惊恐相关的心血管疾病,如阵发性房性心动过速和二尖瓣脱垂。在两项研究中,43%有胸痛而冠状动脉造影正常的患者被初步诊断为惊恐障碍,所有门诊患者中 9%表现为惊恐障碍而被进行心脏评估。很多进行肺功能检测或有肠易激惹综合征症状的患者也被诊断为惊恐障碍。

**病因和病理生理**

惊恐障碍的病因不清,但看似与遗传易感性、自主神经反应性改变和社会学习有关。惊恐障碍表现出家族聚集;同卵双生子患病一致性达 30%~45%,全基因组筛查确定了很可能的风险位点。急性惊恐发作似与蓝斑的去甲肾上腺素能释放增加有关。静脉注射乳酸钠可引发 2/3 惊恐障碍患者的一次发作, $\alpha_2$ -肾上腺素能拮抗药育亨宾、胆囊收缩素四肽(CCK-4)和二氧化碳吸入的亦可引发。推测每种刺激都是激活了蓝斑去甲肾上腺素能神经元或中缝背核 5-羟色胺能神经元的通路。阻断 5-羟色胺再摄取的物质可以预防发作。惊恐障碍患者对躯体症状的敏感性增高,可以触发觉醒增加、导致惊恐发作;因此,治疗干预包括改变患者对产生焦虑经历认知的理解和预防发作本身。

**治疗 惊恐障碍**

治疗可实现的目标是降低惊恐发作的频率和强度。药物治疗的基础是抗抑郁药物(表 54-3~表 54-5)。选择性的 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs)对大多数的惊恐障碍患者有疗效,且没有三环类抗抑郁药(TCAs)的不良反应。美国 FDA 已批准氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和选择性 5-羟色胺-去甲肾上腺素再抑制摄取药(SNRIs)文拉法辛对该障碍的适应证。这些药物应以它们通常抗抑郁剂量的 1/3~1/

2 起始(如氟西汀 5~10mg,舍曲林 25~50mg,帕罗西汀 10mg,文拉法辛 37.5mg)。单胺氧化酶抑制药(MAOIs)也有效,尤其可能使共病不典型抑郁特征(如睡眠增多和体重增加)的患者受益。然而,失眠、直立性低血压和需要保持低酪胺饮食(避免食用奶酪和酒)限制了这些药物的使用。抗抑郁药通常要用 2~6 周才起效,且剂量需要根据患者的临床反应进行调整。

由于预期性焦虑和需要紧急处理的惊恐症状,苯二氮䓬类药物在早期有治疗作用,此后偶尔也有用(表 54-6)。如阿普唑仑 0.5mgqid 起始,增加到每日 4mg,分次服用,是有效的,但是必须对患者密切

监控,因为有些会发展为药物依赖并开始增加药物剂量。氯硝西洋亦有效,最终维持剂量是每日 2~4mg;它的半衰期更长,允许一天两次给药,且患者不太容易发展成对此药依赖。

早期心理治疗干预和旨在控制症状的教育提高了药物治疗的疗效。在跨越 12~15 个阶段的治疗方案中,患者可以学习呼吸技术、惊恐时的生理变化,并学习自愿将自己置于诱发事件中。布置家庭作业和监督依从性是成功治疗的重要组成。一旦患者获得了令人满意的反应,药物治疗需要维持 1~2 年以预防复发。对照试验提示成功率为 75%~85%,尽管完全缓解的可能性不是太大。

表 54-3 抗抑郁药

名称	通常每日用量(mg)	不良反应	注释
<b>SSRIs</b>			
氟西汀	10~80	头痛;恶心和其他胃肠道反应;神	每日 1 次服药,通常在早上;氟西汀半
舍曲林	50~200	经过敏;失眠;性功能障碍;影	衰期很长;不能与 MAOIs 联合应用
帕罗西汀	20~60	响其他药物的血浆水平(除舍	
氟伏沙明	100~300	曲林);罕见静坐不能	
西酞普兰	20~60		
艾司西酞普兰	10~30		
<b>TCAAs</b>			
阿米替林	150~300	抗胆碱能(口干,心动过速,便秘,	每天 1 次服药,通常在睡前;大多数
去甲阿米替林	50~200	尿潴留,视物模糊);出汗;震	TCAAs 的需要浓度可以监测;过量
丙米嗪	150~300	颤;直立性低血压;心脏传导阻	可致命(致命剂量是 2g);去甲阿米
地昔帕明	150~300	滞;镇静;体重增加	替林耐受性最好,特别是老年人
多塞平	150~300		
氯米帕明	150~300		
<b>混合去甲肾上腺素/五羟色胺再摄取抑制药和受体阻断药</b>			
文拉法辛	75~375	恶心;头晕;口干;头痛;血压升	每日 2~3 次服药(有缓释剂型);较
		高;焦虑和失眠	SSRIs 的药物相互作用可能性低;
			禁忌与 MAOIs 联合应用
去甲文拉法辛	50~400	恶心;头晕;失眠	文拉法辛的一级代谢产物。高剂量不
			增加疗效
度洛西汀	40~60	恶心;目眩;头痛;失眠,便秘	可能对神经病理性疼痛和张力性尿失
			禁有效
米氮平	15~45	嗜睡;体重增加;罕见中性粒细胞	每天一次服药
<b>复合作用药物</b>			
安非他酮	250~450	神经过敏;脸潮红;高危患者可出	每日 3 次服药,但也有缓释剂型;与
		现痫性发作;厌食症;心动过	SSRIs 或 TCAAs 相比具有更少的性
		速;精神病性症状	功能不良反应;对成年的 ADD 可能
			有用

续表

名称	通常每日用量(mg)	不良反应	注释
曲唑酮	200~600	镇静;口干;心室激惹状态;直立性低血压;罕见阴茎异常勃起	由于镇静作用且无抗胆碱能不良反应,低剂量对睡眠有用
奈法唑酮	300~600	镇静;头痛;口干;恶心;便秘	因肝衰竭的风险,在美国和其他几个国家停止销售
阿莫沙平	200~600	性功能障碍	过量可致死;可能引起 EPS
MAOIs			
苯乙肼	45~90	失眠;低血压;性快感缺失;体重增加;高血压危象;与 SSRIs 类联用有毒性反应;麻醉作用	可能对不典型症状的或难治性抑郁的患者更有效
反苯环丙胺	20~50		
异唑肼	20~60	局部皮肤反应,高血压	6mg 剂量无饮食限制
透皮贴剂司来吉兰	6~12		

ADD. 注意力缺陷障碍; EPS. 锥体外系症状; MAOIs. 单胺氧化酶抑制药; SSRIs. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制药; TCAs. 三环类抗抑郁药

表 54-4 抗抑郁药不良反应的管理

症状	注释和管理策略
胃肠道症状	
恶心、食欲缺乏	通常是短暂的且与剂量相关;考虑短期减量或与食物和抑酸药同时服用
腹泻	法莫替丁,每日 20~40mg
便秘	等待耐受;尝试改变饮食,使用大便软化剂,运动;避免使用泻药
性功能障碍	考虑降低剂量;药物假期
性快感缺失/阳痿;射精障碍	性生活 2 小时前使用乌拉胆碱 10~20mg 或赛庚啶 4~8mg,或安非他酮 100mg,每日 2 次或金刚烷胺 100mg,每日 2 次或 3 次
直立性低血压	不太可能耐受;增加水的摄入量,使用小腿锻炼/弹力长袜;氟氢化可的松每日 0.025mg
抗胆碱症状	等待耐受
口干、眼干	保持良好的口腔卫生;使用人工泪液、无糖口香糖
震颤/神经过敏	抗帕金森药无效;降低剂量/缓慢加量;劳拉西泮 0.5mg,每日 2 次,或普萘洛尔 10~20mg,每日 2 次
失眠	早上顿服;曲唑酮 50~100mg 睡前服
镇静	咖啡因;睡前顿服;下午服安非他酮 75~100mg
头痛	评估饮食、应激和其他药物;试着降低剂量;阿米替林每日 50mg
体重增加	减少糖类摄入;运动;考虑氟西汀
长期服用疗效丧失	与耐受相关? 增加剂量或药物假期;添加金刚烷胺 100mg,每日 2 次,丁螺环酮 10mg,每日 3 次,或吲哚洛尔 2.5mg,每日 2 次

表 54-5 选择性 5-羟色胺再摄取抑制药可能的药物相互作用

药物	作用
单胺氧化酶抑制药	5-羟色胺综合征—绝对禁忌证
5-羟色胺能激动药,如色氨酸、氟苯丙胺	潜在的 5-羟色胺综合征

续表

药 物	作 用
经P450同工酶代谢的药物:三环类抗抑郁药,其他SSRIs,抗精神病药, $\beta$ 受体阻滞药,可待因,三唑仑苯二氮䓬类药物,钙通道阻滞药	延缓代谢,导致血药浓度增加和潜在的毒性
与血浆蛋白紧密结合的药物,如华法林	继发于置换的出血风险增加
抑制SSRIs被P450同工酶代谢的药物,如奎尼丁	增加SSRI的不良反应

SSRIs. 选择性5-羟色胺再摄取抑制药

表 54-6 抗焦虑药

药物名称	等效口服剂量(mg)	起效时间	半衰期(小时)	注 释
苯二氮䓬类药物				
地西洋(安定)	5	快	20~70	活性代谢产物;镇静作用强
氟西洋	15	快	30~100	氟西洋是一个前体药;代谢产物具有活性;镇静作用强
三唑仑	0.25	中等	1.5~5	无活性代谢产物;可以引起精神混乱和谵妄,特别是老年人
劳拉西洋	1	中等	10~20	无活性代谢产物;直接与肝葡萄糖醛酸苷结合;镇静作用强
阿普唑仑	0.5	中等	12~15	活性代谢产物;镇定作用不太强;可能具有特殊的抗抑郁和抗惊恐作用;容易引起耐受和依赖
氯氮䓬	10	中等	5~30	活性代谢产物;镇静作用中等
奥沙西洋	15	慢	5~15	无活性代谢产物;直接与葡萄糖醛酸苷结合;镇定作用不太强
替马西洋	15	慢	9~12	无活性代谢产物;镇静作用中等
氯硝西洋	0.5	慢	18~50	无活性代谢产物;镇静作用中等
非苯二氮䓬类药物				
丁螺环酮	7.5	2周	2~3	活性代谢产物;每日3次服药,通常日剂量10~20mg,每日3次;无镇静作用;与酒精无叠加效应;对痴呆或脑损伤患者的激越控制有用

## 广泛性焦虑障碍

### 临床表现

广泛性焦虑障碍(GAD)患者表现为持续的、过分的和(或)不现实的担忧,伴有肌肉紧张、注意力不集中、自主性警觉、感到紧张或不安、失眠(表54-7)。通常在20岁之前发病,可能有儿童期恐惧和社交抑制的病史。GAD的终身患病率为5%~6%,一级亲属患此病的发病风险增加。有意思的是,家族研究提示GAD和惊恐障碍是完全独立的。80%以上的GAD患者也患有重症抑郁、恶劣心境或社交恐惧症。这些患者同时有物质滥用也很常见,特别是酒精和(或)镇静催眠药物的滥用。GAD患者在小事上过分担忧,看作是毁灭性事件;与惊恐发作不同,

气短、心悸和心动过速相对少见。

### 病因和病理生理

所有抗焦虑药物都作用于 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)<sub>A</sub>受体/氯离子通道复合物,这个神经递质系统与焦虑和惊恐发作的发病机制有关。目前认为苯二氮䓬类药物与两个不同的GABA<sub>A</sub>位点结合:I类具有广泛的神经解剖分布,II类集中分布于海马、纹状体和新皮质。多种苯二氮䓬类药物的抗焦虑作用和不良反应(如镇静和记忆力损害)与它们同I类和II类受体位点的相对结合力有关。5-羟色胺(5HT)和3 $\alpha$ -还原神经活性类固醇(GABA<sub>A</sub>的变构调质)也可能对焦虑有作用,丁螺环酮(部分5HT<sub>1A</sub>受体的激动药)和某些5HT<sub>2A</sub>和5HT<sub>2C</sub>受体拮抗药(如奈法唑酮)可能具有益的作用。

表 54-7 广泛性焦虑的诊断标准

- (1)在至少 6 个月的大多数日子对许多事件或活动(如工作或学校活动)过度焦虑和担忧(预期忧虑)
- (2)患者感到难以控制这种担忧
- (3)焦虑和担忧与下列 6 个症状中的 3 个(或更多)有关(至少一些症状存在于过去 6 个月的大多数日子):①坐立不安或感觉紧张;②易疲劳;③难以集中注意力或大脑一片空白;④易怒;⑤肌肉紧张;⑥睡眠障碍(入睡困难、睡眠浅或睡眠质量不满意)
- (4)焦虑和担忧的焦点并不限于轴线 I 疾病的特征。如焦虑和担忧不是关于一次惊恐发作(惊恐障碍)、在公共场所感到尴尬(社交恐惧症)、被污染(强迫症),离家或离开亲人(分离型焦虑障碍),体重增加(神经性厌食症),多种躯体不适(躯体化障碍)或患严重疾病感(疑病症)等,并且焦虑和担忧不仅仅发生在创伤后应激障碍期间
- (5)焦虑、担忧或躯体症状引起有临床意义的痛苦或社会、职业或其他重要领域功能的受损
- (6)这种障碍不是由于某种物质的直接生理作用(如滥用药物、治疗药物),或系统性疾病(如甲状腺功能亢进),也不仅仅发生在心境障碍、精神病性障碍或广泛性发育障碍的病程中

(获得许可后转载自美国精神疾病诊断与统计手册,4 版,文本修订,版权© 2000 美国精神病学)

## 治疗

药物和心理干预联合是最有效的 GAD 治疗方法,但是症状完全缓解很少见。短期使用苯二氮䓬类药物通常是可以的,最好选择劳拉西泮、奥沙西泮或替马西泮(前两种药物经结合代谢而非氧化,因而即使肝功能受损也不会体内蓄积)。治疗尽可能从最低剂量开始,且以症状为依据按需要处方。苯二氮䓬类药物有着不同的每千克体重毫克数的效价、半衰期、脂溶性、代谢途径和活性代谢产物。脂溶性并吸收快的药物(如地西泮)可快速起效,同时滥用的可能性也较高。因为会产生耐受和存在滥用和依赖的风险,苯二氮䓬类药物一般不应处方超过 4~6 周。撤药必须严密监测,因为可能复发。有必要告诫患者与酒精或其他镇静药物合用可能产生神经毒性并影响其发挥作用的能力。以乐观方式鼓励患者弄清外界环境诱发因素并设计有效的应对策略是治疗的必要组成。

苯二氮䓬类药物的不良反应通常与它们的半衰期有关。长效药物,如地西泮、氯氮䓬、氟西泮和氯硝西泮的代谢产物容易蓄积,导致镇静、认知功能损害和精神运动能力不佳。短效药物如阿普唑仑和奥沙西泮,可引起日间焦虑、早醒和停药后焦虑和失眠反弹。虽然患者对苯二氮䓬类药物的镇静作用会耐受,但是不太可能习惯于对精神运动的不良反应。较长半衰期的苯二氮䓬类药物撤药时,可以在 6~12 周逐渐地、分步地减量(每 1~2 周减 10%)。使患者逐渐停用短效的苯二氮䓬类药物通常更为困难。在试图停药前,医生可能需要给患者换用一长效的苯

二氮䓬类药物或者加用  $\beta$  受体阻滞药或卡马西平这样的辅助药物。停药反应的严重程度和持续时间有所不同,可包括抑郁、焦虑、冷漠、大汗、自主神经警醒状态和罕见的痫性发作。

丁螺环酮是一种非苯二氮䓬类抗焦虑药物,无镇静作用,不产生耐受和依赖,不与苯二氮䓬受体或酒精相互作用,也无滥用或脱抑制的可能性。然而它需要几周才能起效,而且要每日 3 次服药。以往对苯二氮䓬类药物敏感的患者不太可能对丁螺环酮有同等反应,但是有焦虑和(或)激越症状的颅脑损伤和痴呆患者可能对丁螺环酮反应较好。艾司西酞普兰、帕罗西汀和文拉法辛已被美国 FDA 批准用于 GAD 的治疗,通常使用对重症抑郁有效的相当剂量。苯二氮䓬类药物禁忌在孕期和哺乳期使用。

有 GABA 能性质的抗惊厥药可能也对焦虑有效。加巴喷丁、奥卡西平、噻加宾、普瑞巴林和双丙戊酸钠都对各种焦虑相关的综合征显示出一定的疗效。选择性作用于 GABA<sub>A</sub> 受体亚型的药物目前正在研发阶段,希望这些药物没有苯二氮䓬类药物的镇静、记忆力损伤和成瘾等性质。

## 恐惧障碍

### 临床表现

恐惧障碍的主要特征是对物体或情境有显著而持续的恐惧,暴露于此可使之立即出现焦虑反应。患者回避恐惧的刺激,这种回避通常影响职业或社会功能。惊恐发作可由恐惧刺激触发或自发出现。不像其他焦虑障碍患者,恐惧症患者通常是在特定情境下才出现焦虑。常见的恐惧症包括对封闭空间的恐惧(幽闭恐惧症)、对血或飞行的恐惧。社交恐

惧症是以对社交或公开场合的恐惧为特征,在这些场合会与不熟悉的人接触或可能被他人检验或评价。例如必须在聚会中交谈、使用公共卫生间和会见陌生人等。在每个案例中,受累个体都能意识到所经历之恐惧的过度和不合理。恐惧症的特定内容可能随着性别、民族和文化的不同而改变。

恐惧障碍较常见,人群患病率 10%。通常在成年早期首次完全满足诊断标准,但常见有追溯到儿童期早期对不熟悉的人、情境和物体的行为回避。

对女性双生子的一项研究发现,广场恐惧症、社交恐惧症和动物恐惧症的两人共同患病率,同卵双生子为 23%,异卵双生子为 15%。条件恐惧的一项双生子研究(获得性恐惧症的一个模型)证实其遗传性为 35%~45%,全基因组扫描证实 14 号染色体上之前与恐惧的小鼠模型有关的一个区域是风险位点。条件恐惧的动物模型提示恐惧刺激的加工过程发生在杏仁核的外侧核,延伸至中间核,并投射到导水管周围的灰质区、外侧下丘脑和脑室旁下丘脑。

## 治疗

$\beta$  受体阻滞药如普萘洛尔 20~40mg 事件触发前 2 小时口服,特别对治疗“表演焦虑”(不是一般的社交恐惧)上有效,且似乎是作用于阻断焦虑的外周表现,如出汗、心动过速、心悸和震颤。单胺氧化酶抑制药可缓解社交恐惧症而独立于其抗抑郁作用。帕罗西汀、舍曲林和文拉法辛也获 FDA 批准用于治疗社交焦虑。苯二氮䓬类药物在减轻恐惧性回避上有帮助,但是恐惧障碍的慢性病程限制了它们的使用。

行为关注心理疗法是治疗的一个重要组成部分

分,因为只使用药物治疗时复发率很高。认知行为策略是基于这一发现,即扭曲的感知和产生恐惧的刺激在恐惧症持久性起主要作用。个体和小组治疗阶段要教患者确认与产生焦虑的情形相关的具体负面想法,并帮助患者减少失控的恐惧。脱敏疗法中应构建恐惧情景,鼓励患者追求和逐渐掌控暴露于产生焦虑的刺激。

特别是社交恐惧症的患者,与酒精滥用和其他精神疾病(如进食障碍)共病的比例较高,如果要成功减轻焦虑,必须同时管理每种疾病。

## 应激障碍

### 临床表现

患者在经历极端痛苦的事件后,如对个人死亡或伤害的威胁或所爱的人死亡,可能发展为焦虑。这个反应可能在创伤后即刻发生(急性应激障碍)或迟发和复发(PTSD)(表 54-8)。这两种综合征的患者都经历分离和情感反应缺失的相应症状。虽然一般会通过思想侵扰再次体验、梦境或闪回中重现,特别是在原始事件线索存在的情况下,患者仍可感到失去自我和不能回忆起创伤的具体情况。患者经常会积极回避使其陷入创伤的回忆和能导致警觉、刺激和惊吓反应增加的刺激。应激障碍患者有发展为其他与焦虑障碍、心境障碍和物质滥用障碍(特别是酒精)相关疾病的风险。5%~10%的美国人在一生中的某个时段符合 PTSD 的诊断标准,女性患病似乎高于男性。

发展为 PTSD 的危险因素包括,精神疾病的既往史和高度神经质及外向型人格特点等。双生子研究发现,与 PTSD 有关的所有症状都有大量的遗传影响,而环境因素影响的证据较少。

表 54-8 创伤后应激障碍的诊断标准

1. 患者曾处于创伤性事件,同时存在以下两条:
  - (1) 患者经历、目睹或面对一个或多个涉及死亡现实或死亡威胁或严重创伤的事件,或者危及到自身或他人躯体完整性的事件
  - (2) 患者的反应包括强烈的害怕、无助或恐惧
2. 以下列 1 种(或多种)方式持续再体验该创伤事件:
  - (1) 反复出现和侵扰对该事件的痛苦回忆,包括影像、思想或感知
  - (2) 反复出现该事件的痛苦梦境
  - (3) 行动或感觉好像创伤事件正在重现(包括一种再体验的感觉、错觉、幻觉和分离性闪回发作,包括发生于清醒或酒精时)
  - (4) 接触象征或类似创伤事件的内部或外部线索的一个方面即产生强烈的心理压力
  - (5) 接触象征或类似创伤事件的内部或外部线索的一个方面即出现生理反应
3. 持续回避与创伤有关的刺激,对一般反应感觉麻木(创伤前不存在此情况),存在如下 3 项或以上:



续表

- (1) 尽力避免与创伤有关的想法、感受或交谈
- (2) 尽力避免唤起创伤回忆的活动、地点或人
- (3) 能回忆起此创伤的重要细节
- (4) 明显的兴趣减退或很少参加重要活动
- (5) 脱离或疏远他人的感受
- (6) 情感范围受限(如无法拥有爱的感觉)
- (7) 前途暗淡的感觉(如对事业、婚姻、子女或正常寿命无期盼)
4. 持续存在的警觉增加的症状(创伤前不存在此情况),存在如下 2 项或以上:
  - (1) 难以入睡或睡眠浅
  - (2) 易激惹或易发怒
  - (3) 难以集中注意力
  - (4) 过度警觉
  - (5) 夸大的惊吓反应
5. 困扰(2、3 和 4 的症状)的时程超过 1 个月
6. 此障碍导致有临床意义的痛苦或社交、职业或其他重要领域的功能受损

### 病因和病理生理

据推测 PTSD 患者蓝斑的去甲肾上腺素过度释放作为对应激的反应,海马和杏仁核投射位点的去甲肾上腺素能活性增加。这些变化从理论上会促使恐惧记忆的编码。尽管垂体-肾上腺反应迟钝,PTSD 与创伤事件相关线索也会产生更大的共鸣反应。

### 治疗

急性应激反应通常是自限性的,治疗通常包括短期应用苯二氮䓬类药物和支持式/表达式心理治疗。然而,PTSD 慢性和复发的性质要求一包括药物和行为治疗的较复杂的方法。PTSD 与围创伤期的解离症状和创伤时急性应激障碍的发展密切相关。三环类抗抑郁药如丙米嗪和阿米替林、单胺氧化酶抑制剂苯乙肼和 SSRIs 类都可减轻焦虑、侵扰症状和回避行为, $\alpha_1$ 受体拮抗药哌唑嗪也可达到此效果。在急性应激期给予普萘洛尔和阿片类如吗啡,可能对预防发展为 PTSD 有益。曲唑酮是一种镇静的抗抑郁药,晚上服经常用来改善失眠(睡前 50~150mg)。卡马西平、丙戊酸或阿普唑仑单独使用在非对照试验中也有改善的疗效。PTSD 的心理治疗方案帮助患者克服回避行为和低落,并控制对创伤再现的恐惧;通过逐步聚焦创伤事件的经历鼓励患者解除回避行为是最有效的治疗方式。

### 强迫症

#### 临床表现

强迫症(OCD)表现为影响日常生活功能的强迫性观念和强迫性行为。常见于对污染物和病菌的恐惧,以及洗手、计数行为和反复检查如门是否锁上的这些动作。疾病对患者造成紊乱的程度是不同的,但所有患者强迫活动每天占 1 小时以上,从而缓解由核心恐惧触发的焦虑。患者经常会因为对他们想法的内容或行为的特点感到尴尬而隐瞒症状。医生必须询问关于重复观念和行为的具体问题,特别是当躯体线索存在时,如磨损和红肿的手或凌乱的脱发(反复抓头发或拔毛症)。共病较为多见,最常见的是抑郁,其他有焦虑障碍、进食障碍和抽动症等。世界范围内 OCD 的终身患病率为 2%~3%。通常成年早期逐渐起病,但儿童期起病的也不少见。通常此病时好时坏,但有些患者可能表现为心理生活功能的持续恶化。

#### 病因和病理生理

双生子研究证实 OCD 具有遗传因素,一项全基因组相关研究(GWAS)报告与 2 号染色体短臂 23.2 有关;然而,至今还没有被确定的 OCD 易感基因。家族研究发现 OCD 和抽动秽语综合征(Tourette's disorder)的聚集性,两种疾病都在男性和第一个孩子中更常见。强迫行为的解剖结构被认为包括眶额皮质、尾状核和苍白球。尾状核似乎与习惯和技能学习的获得与维持有关,成功减少强迫行为的干预措施也使尾状核的代谢活性

降低。

## 治疗

氯米帕明、氟西汀、氟伏沙明和舍曲林被批准用于强迫症的治疗。氯米帕明是一种三环类抗抑郁药,由于治疗剂量(每天 25~250mg)下的抗胆碱能和镇静不良反应,经常不易耐受;对 OCD 的疗效与其抗抑郁作用无关。氟西汀(每日 5~60mg)、氟伏沙明(每日 25~300mg)和舍曲林(每日 50~150mg)与氯米帕明疗效相当,且不良反应更加温和。只有 50%~60% 的 OCD 患者显示单纯药物治疗能获得充分改善。对难治性病例,增加其他 5-羟色胺能药物如丁螺环酮、神经阻滞药或苯二氮䓬类药物可能是有益的;深部脑刺激对严重病例有效。获得治疗反应后,一般要建议长期维持治疗。

对许多患者,特别是有耗时强迫的患者,行为治疗可获得与药物治疗同等的改善。有效的方法包括逐渐增加应激情境的暴露、保持弄清应激源的日记和布置家庭作业以新的活动替代强迫行为。

## 心境障碍

心境障碍表现为一种情绪、行为和情感的调节障碍。心境障碍被再分为①抑郁障碍;②双相障碍;③与躯体疾病或酒精和物质滥用相关的抑郁(参见第 56~58 章)。重症抑郁(MDD)因缺乏躁狂或轻躁狂发作而与双相障碍区别。单纯的抑郁综合征和双相障碍的关系还不十分清楚。MDD 在有双向障碍的家庭成员中更常见,反之则不然。WHO 的疾病研究全球负担中,单相的重症抑郁根据伤残调整寿命(disability-adjusted life-years)在所有疾病中排第四位,并预测到 2020 年将排在第 2 位。在美国,与心境障碍相关的生产力损失估计每年在 551 亿美元。

### 躯体疾病相关的抑郁

躯体疾病的病程中发生的抑郁评估较困难。抑郁的症状学可能反应在处理疾病时的心理应激,可能由疾病病程本身造成,或由治疗疾病的药物导致,或可能就是简单地与躯体疾病的诊断共存。

几乎每类药物都有几种能诱发抑郁。降压药、调脂药和抗心律失常药是触发抑郁症状的常见药物。接受糖皮质激素、抗菌药、全身性镇痛药、抗帕

金森病药和抗惊厥药的患者也应考虑到医源性抑郁的可能。为确定治疗药物和患者情绪的改变是否存在因果关系,有时可能需要进行更换药物的试验治疗。

20%~30% 的心脏病患者有抑郁症表现;当应用自我报告量表时,抑郁症状的经历有更高的比例。不稳定型心绞痛、心肌梗死、心脏旁路移植手术或心脏移植所伴随的抑郁症状影响康复,且与高死亡率和医疗发病率有关。抑郁患者经常表现出心率变异性降低(副交感神经系统活性降低的指标),使患者易于发生室性心律失常和增加发病率。抑郁也似乎增加发生冠状动脉性心脏病的风险,可能是因为增加了血小板聚集率。三环类抗抑郁药(TCA)对束支传导阻滞的患者是禁忌的,而且 TCA 诱导的心动过速对充血性心力衰竭患者也要引起更多关注。SSRI 似乎不引起心电图改变或不良心血管事件,因此作为 TCA 相关并发症发病风险患者的一线用药是合理的。SSRI 可能影响抗凝药的肝代谢,从而增加抗凝作用。

癌症患者抑郁的平均患病率是 25%,但是胰腺癌和口咽癌患者抑郁发生率达 40%~50%。这种关系不仅与恶病质有关,因为与晚期胃癌相比,胰腺癌患者抑郁的高患病率持续存在。对癌症患者启用抗抑郁药物治疗可使生活质量和情绪获得改善。心理治疗方法,特别是小组治疗,可能对短期的抑郁、焦虑和疼痛症状有些作用。

神经系统疾病患者抑郁发生率高,特别是脑血管病、帕金森病、痴呆、多发性硬化和创伤性脑损伤。1/5 左侧半球(背外侧额叶皮质受累)卒中的患者伴有重症抑郁。在认知功能正常人群,晚发性抑郁可增加之后诊断为阿尔茨海默病的风险。TCA 和 SSRI 药物都是兴奋性化合物,对这些抑郁都是有效的,一些患者可使用 MAOI。

据报道糖尿病患者抑郁的患病率为 8%~27%,情绪状态的严重程度与高血糖的水平 and 糖尿病并发症的存在有关。抑郁的治疗可能因抗抑郁药对血糖控制的影响而变得复杂。MAOI 可以诱导低血糖和体重增加,TCA 可以导致高血糖和嗜糖。SSRI 与 MAOI 相似,可降低空腹血糖,但应用简单而且还能改善饮食和药物的依从性。

甲状腺功能减退与抑郁的特征非常相关,最常见抑郁情绪和记忆力减退。甲状腺功能亢进状态可能也表现出类似的情况,通常出现在老年人群。甲状腺功能正常后通常情绪有所改善,但是辅助的抗

抑郁药物有时仍需要。亚临床甲状腺功能减低也可表现出抑郁和认知功能障碍的症状,对甲状腺激素替代治疗有反应。

HIV 阳性人群抑郁的终生患病率估计为 22%~45%。抑郁和疾病进展的关系是多因素的,可能包含心理和社会因素、免疫功能的变化和中枢神经系统疾病。慢性丙型肝炎感染也与抑郁有关,干扰素  $\alpha$  治疗可能使抑郁恶化。

一些不确定病因的慢性疾病,如慢性疲劳综合征(第 52 章)和纤维肌痛与抑郁和焦虑显著相关;患者可能从抗抑郁治疗或抗惊厥药物(如普瑞巴林)中受益。

## 抑郁症

### 临床表现

重症抑郁定义为每日都存在的抑郁情绪持续至少 2 周(表 54-9)。一次发作的特征可能有悲伤、冷淡、淡漠或易激惹,通常伴有睡眠形式、食欲和体重的变化,运动激越或运动迟滞,乏力、注意力不集中和决策能力损害,羞耻感和内疚感,死亡或濒死的想法。抑郁患者对所有令人愉快的活动都显著丧失乐趣,早醒、觉得烦躁不安的情绪状态与悲伤有实质上的不同,经常注意到情绪的日间变化(早上的时间更糟)。

表 54-9 重症抑郁发作的诊断标准

1. 在 2 周内表现出 5 种(或更多)以下症状,且与之前的功能相比有所变化;至少有一个症状是①情绪低落或②兴趣或乐趣丧失。注:不包括明显由系统性疾病引起的症状,或心境不协调的妄想或幻觉。
  - (1)几乎每天大部分时间都情绪低落,由患者主观报告或被他人观察到(如感到悲伤或空虚)或被别人观察的(出现哭泣)
  - (2)几乎每天大部分时间都对所有或几乎所有活动的兴趣或乐趣明显减退(由主观叙述或被他人观察到所提示)
  - (3)在没有节食的情况下显著的体重减轻或体重增加(1 个月体重变化 $>5\%$ ),或几乎每天食欲减低或增强
  - (4)几乎每天失眠或睡眠过多
  - (5)几乎每天精神运动激越或迟滞(不仅仅是主观感觉坐立不安或迟缓,也被他人观察到)
  - (6)几乎每天感到疲乏或没有精力
  - (7)几乎每天感到无价值或过分的或不适当的内疚(可能是妄想的)(不是仅仅是对疾病感到自责或内疚)
  - (8)几乎每天思考或集中注意的能力减退或犹豫不决(或者主观叙述或者被他人观察到)
  - (9)反复出现死亡的想法(不只是对死亡的恐惧),反复出现无具体计划的自杀观念,或自伤企图或实施自杀的具体计划
2. 症状不符合一次混合发作的诊断标准
3. 症状造成有临床意义的痛苦或社会、职业或其他重要领域功能的损害
4. 症状不是由于某种物质(滥用药物或治疗药物)的直接生理作用或系统性疾病(如甲状腺功能减低)所致
5. 症状不能用丧亲之痛(如失去一个所爱的人之后)来更好的解释,症状持续 $>2$  个月或以显著的功能损害、对无价值的病态关注、自杀观念、精神病性症状或精神运动迟滞为特征

人群中接近 15% 在生命中的某个时间点有过一次重症抑郁的发作,基层医疗机构的门诊患者中 6%~8% 满足抑郁症的诊断标准。抑郁经常漏诊,而且更常见的是,给予不适当的治疗。如果一个医生怀疑一次重症抑郁发作的存在,首要任务就是确定单相还是双相抑郁,或者是否继发于全身疾病或物质滥用(占患者的 10%~15%)。医生还要通过直接询问来评估自杀的风险,因为患者在没有及时被问通常不情愿表达这样的想法。如果具体的计划暴露了或者如果显著的危险因素存在(如试图自杀的既往史、显著的绝望、并发其他疾病、物质滥用或

社会孤立),患者必须被转诊至精神卫生专家做紧急处理。医生应以一种移情和有希望的方式具体地探寻每个领域,对否认和可能最小化的痛苦都保持敏感。焦虑、惊恐或激越的存在显著增加近期自杀的风险。4%~5% 的抑郁患者有自杀行为;大多数都在死前一个月内向医生寻求过帮助。

一些抑郁患者的心境障碍似乎并不是发作性的,而且与社会心理障碍或个体生活通常经验的变化都无明显关系。恶劣心境障碍包括一种慢性、进行性、轻度抑郁症状的形式,比重症抑郁程度要轻、功能丧失少;这两种疾病有时很难区分,然而,可

以共存(“双重抑郁”)。许多表现为一种悲观、无趣和低自我评价形式的患者对抗抑郁治疗有反应。恶劣心境障碍在基层医疗患者中发生率为约5%。轻症抑郁这个名词用于经历至少两次抑郁症状持续2周,而又不完全满足重症抑郁诊断标准的患者。抛开它的名字,轻症抑郁与显著的患病率和致残相关,而且也对药物治疗有反应。

女性抑郁患病率大约是男性的两倍,而且不论男女,发病率都随着年龄的增长而升高。双生子研究提示早发性重症抑郁(25岁前)主要由遗传因素影响。负性生活事件可以促使抑郁发生,但遗传因素影响个体对这些应激事件的敏感性。在大多数病例中,生物学因素和社会心理因素共同促使和开启了抑郁发作。最强的应激来源似乎包括亲属的死亡、被袭击或严重的婚姻或夫妻关系问题。

单相抑郁障碍通常在成年早期起病,一生中间断复发。未来风险的最佳预测因子是既往发作次数;50%~60%有第一次发作的患者,至少经历一至两次复发。一些患者经历多次复发,久而久之变得更加严重和频繁。一次未经治疗的发作的时程变化很大,从几个月到1年。复发的形式和一次发作的临床进程也有不同。对于同一个体,每次发作的性质(如具体症状、频率和时程)可能都相似。小部分患者一次严重的抑郁发作可能进展为精神病状态;老年患者的抑郁症状可能与认知损害相关,类似痴呆(假性痴呆)。一种季节性抑郁的形式,被称为季节性情感障碍,可能表现为发作和缓解在一年中可预知的时间段。这种疾病更常见于女性,症状表现为愤怒、乏力、体重增加、睡眠过度 and 发作性嗜糖。距离赤道越远发病率越高,改变光照可能使症状改善。

#### 病因和病理生理

尽管单相抑郁的基因遗传证据不如双相障碍更强,同卵双生子(46%)的共病率比异卵兄弟姐妹(20%)要高,没有证据支持是共同的家庭环境的影响。

神经内分泌的异常反映出抑郁症的自主神经系统体征和症状,包括:①皮质醇和促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌增加;②肾上腺体积增加;③糖皮质激素对地塞米松的抑制反应降低;④促甲状腺激素(TSH)水平对输注促甲状腺激素释放激素(TRH)的反应减弱。抗抑郁治疗能使这些异常变为正常。重症抑郁还与前炎性细胞因子的上调有关,同样也可被抗抑郁治疗正常化。

症状严重程度的昼夜变化和昼夜节律性变更与许多神经化学和神经激素因子昼夜节律性改变提示,生物学差异可能继发于一个原始的生物节律调节的缺陷。重症抑郁患者表现出快动眼(REM)睡眠起始的减少(REM潜伏)和REM密度增加,一些患者IV期delta慢波睡眠减少。

尽管抗抑郁药物可在几个小时内抑制神经递质的再摄取,它们的治疗作用通常要在数周后才出现,提示第二信使系统和转录因子的适应性改变也是可能的作用机制。

抑郁的发病机制已在第53章进行详细讨论。

## 治疗

治疗计划要求诱导缓解的短期策略与预防复发的长期维持方案相结合。药物是获得缓解和预防复发最有效的干预措施,但配合心理疗法以帮助患者应对自我评价降低和低落的联合治疗可改善预后(图54-1)。大约40%基层医院的抑郁患者,除非提供辅助支持,否则如果症状在一个月内改善不明显,就会退出治疗和停药。①在治疗的最初4~6周,增加访视强度和频率;②补充的教育材料;③必要时请精神科会诊都会改善结局。尽管SSRIs类和其他第二代抗抑郁药的广泛使用,但没有确凿的证据表明此类抗抑郁药比三环类抗抑郁药疗效更好。只要足量使用6~8周,所有抑郁患者中有60%~70%会对任何一种药物敏感。没有完美的抗抑郁药,目前还没有哪种药物能结合起效迅速、半衰期适中、剂量和血药浓度有重要关系、不良反应小、与其他药物相互作用很少并且用药过量时相对安全等特点。

一个合理的选择抗抑郁药的方法是把患者的偏好、病史和药物的代谢和不良反应特点(表54-4和表54-5)相结合。以往对某种抗抑郁药的反应或阳性反应的家族史,通常提示首先尝试这种药物。在启动抗抑郁治疗之前,医生要评估可能存在共病的影响,并考虑它们的具体治疗。有自杀观念的患者,应给予特殊关注,因有过量服用的可能,要选择低毒性的药物。SSRIs和其他新型抗抑郁药明显在这方面更安全;然而三环类抗抑郁药的优势还不能被完全取代。多种相同药物的存在使三环类抗抑郁药相对便宜,且二代三环类抗抑郁药,特别是去甲替林和地昔帕明,在剂量、血药浓度和疗效反应之间存在明确的相关性。一个药物剂量所达到的稳定血药浓度在不同个体和血药浓度之间可以超过10倍的

重症抑郁症的医疗管理规程

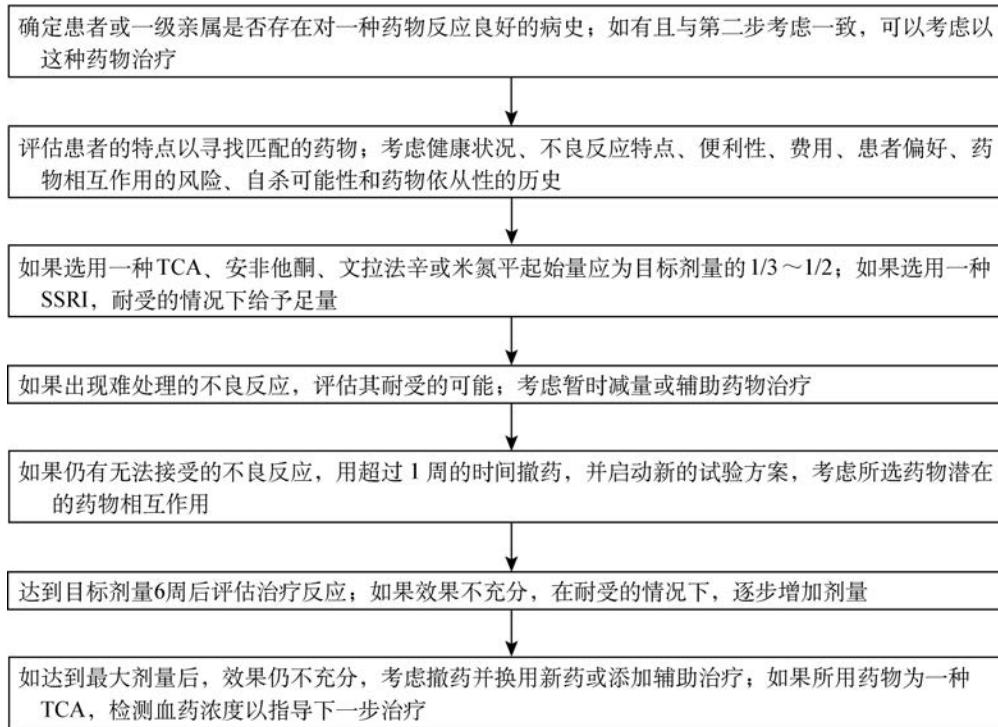


图 54-1 重症抑郁症医疗管理指南

SSRI. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制药;TCA. 三环类抗抑郁药

变化,这可能解释了对治疗的明显抵抗和非预期的药物毒性。三环类抗抑郁药的主要不良反应是抗组胺(镇静)和抗胆碱能(便秘、口干、排尿延迟、视物模糊)。三环类抗抑郁药禁用于有严重心血管危险因素的患者,且三环类制剂用药过量是可以致命的,地昔帕明的风险最大。当有自杀风险时,只用处方 10 天的药量是明智的。大多数患者需要每天 150~200mg 的丙米嗪或阿米替林或其等效药达到治疗的 150~300ng/ml 血药浓度水平并获满意的缓解;一些患者在较低剂量也有部分疗效。老年人可能需要低剂量起始并缓慢加量。药物代谢的种族差异是显著的,西班牙人、亚洲人和黑人患者与白种人相比,达到一个相当的血药浓度时通常需要更低的剂量。用基因芯片技术检测 P450 可能在预测个体敏感性上有其临床用途。

第二代抗抑郁药包括阿莫沙平、马普替林、曲唑酮和安非他酮。阿莫沙平是一种阻断去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取的二苯氧氮平类衍生物,且有一种代谢产物显示出一定程度的多巴胺阻断作用。长

期服用此药有发生迟发性运动障碍的风险。马普替林是一种强效的去甲肾上腺素能再摄取阻断药,几乎无抗胆碱能作用,但可能致痫。安非他酮是一种新型抗抑郁药,作用机制被认为是增强去甲肾上腺素能的功能;无抗胆碱能、镇静或直立性低血压等不良反应,性功能不良反应发生率低。然而,它可能与兴奋剂样的不良反应有关,可能降低痫性发作阈值,而且半衰期非常短,需要频繁服药。目前已有一种缓释剂型。

SSRIs 类如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和艾司西酞普兰与三环类抗抑郁药相比,引起抗胆碱能、镇静和心血管不良反应的风险要低,但胃肠道不适、睡眠损害和性功能障碍的发生率可能更高。除增加的运动活动外,静坐不能还包括坐立不安和焦虑的内在感觉可能更常见,尤其在治疗的第一周。应关注由于脑干的 5HT<sub>1A</sub> 受体过度刺激引起的“5-羟色胺综合征”的风险,以肌阵挛、激越、腹部绞痛、高热、高血压和死亡的可能为特点。由于这个原因,联合应用 5-羟色胺激动药时应被密切监测。考虑药

物半衰期、依从性、毒性和药物之间相互作用等因素可能对选择特定的SSRI药物有指导作用。如氟西汀和它主要代谢产物诺氟西汀,联合半衰期几乎达7天,导致延迟5周才能达到稳态浓度,且一旦停止用药,完全排泄也有类似的延迟。所有SSRIs都可能损害性功能,导致性欲减退、阳痿或难以达到性高潮。性功能障碍通常导致不依从,且应该被特别问及。降低药物剂量、周末药物假期(2~3次/月)或以金刚烷胺(100mg,每日3次)、乌拉胆碱(25mg,每日3次)、丁螺环酮(100mg,每日3次)或安非他酮(每日100~250mg)治疗有时可使性功能障碍改善。帕罗西汀似乎比氟西汀或舍曲林的抗胆碱能作用更强,且舍曲林比其他两种药产生不利的药物相互作用的风险要低。SSRIs罕见的不良反应包括由于血管痉挛引起的心绞痛和凝血酶原时间延长。艾司西酞普兰是目前SSRIs类中最特殊的一个,且似乎对P450酶系统无抑制作用。

文法拉辛、去甲文法拉辛和度洛西汀阻断去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取,但产生相对少的传统三环类药的不良反应。不像SSRIs类,文法拉辛有相对的线性剂量-反应曲线。应监测可能的舒张压升高,由于药物半衰期短,所以需要每日多次服用。也可用缓释剂型,且其一定程度上胃肠道反应发生率降低。米氮平是一种具有独特作用谱的三环类抗抑郁药。它通过阻断中枢 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体和突触后5HT<sub>2</sub>和5HT<sub>3</sub>受体,而增加去甲肾上腺素能和5-羟色胺能的神经传递。它也有很强的抗组胺作用,因此可能造成镇静。

除了西酞普兰和艾司西酞普兰,其余每种SSRIs可能抑制一个或多个细胞色素P450酶。根据具体的同工酶,大量伴随用药的代谢可被显著影响。如氟西汀和帕罗西汀通过抑制2D6,能引起1C类抗心律失常药血药浓度的显著增加;舍曲林通过作用于3A4,可能改变卡马西平或地高辛的血药浓度。

单胺氧化酶抑制药效果很好,特别是对不典型抑郁,但是在摄入富含酪胺的食物或拟交感神经药物后有发生高血压危象的风险,使其不适合作为一线用药。低剂量经皮给药的司来吉兰可能避免这个风险。常见不良反应包括直立性低血压、体重增加、失眠和性功能障碍。由于5-羟色胺综合征的风险,单胺氧化酶抑制药不能与SSRIs类联合使用;也不能与三环类合用,因为可能出现肾上腺素能亢进的作用。

电休克治疗至少与药物治疗同等有效,但它的

应用只限于难治性病例和妄想性抑郁患者。经脑磁刺激(TMS)获批用于难治性抑郁患者,且在一些对照试验中显示有效。迷走神经刺激(VNS)近期也被批准用于难治性抑郁,但是它的疗效程度存在争议。深部脑刺激是正在试验阶段用于难治性抑郁的另一种治疗方法。

不管采用何种治疗,都需要在2个月后评估效果,3/4的患者这个时候显示出改善,但是如果缓解不充分,应考虑患者的依从性,并且如果不良反应问题不大,就应该考虑增加药物剂量。如果这种方式不成功,推荐转诊至精神卫生专科。然后治疗方案包括选择更换另一种药物、联合其他抗抑郁药和(或)其他类药物的辅助治疗,包括锂、甲状腺激素、非典型抗精神病药和多巴胺激动药。虽然一项大型随机试验(STAR-D)未能显示出优效性,但是添加非典型抗精神病药已获得FDA的批准。对SSRI类药物疗效随时间减退的患者可能从添加丁螺环酮(10mg,每日3次)或喹喏洛尔(2~5mg,每日3次)或小剂量三环类如地昔帕明(25mg,每日2次或每日3次)中获益。大多数患者都会显示出一定程度的疗效,但积极治疗应继续直至达到缓解,并且药物治疗应继续至少6~9个月以预防复发。有过两次或更多次抑郁发作的患者,应考虑无限期的维持治疗。

有必要向患者宣教抑郁症相关知识和他们正在服用药物的获益和不良反应。减轻压力的建议和对酒精可能加重抑郁症状和损害药物疗效的告诫是有帮助的。应给予患者时间来描述他们的经历、观点以及抑郁症对他们自身和家庭的影响。对于联合治疗,偶尔的移情沉默可能与言语安慰同样有帮助。对照试验显示,认知-行为疗法和人际关系疗法在改善心理和社会适应上是有效的。对很多患者来说,联合治疗比单纯药物治疗更为成功。

## 双相障碍

### 临床表现

双相障碍表现为不可预知的情绪摇摆于躁狂(或轻躁狂)和抑郁。一些患者仅表现为躁狂的复发发作,这种单纯的形式伴有精神运动性活动的增加,过度的社交外向,睡眠需求降低,冲动和判断力障碍,豪爽的、浮夸的、有时暴躁的情绪(表54-10)。重度躁狂的患者可能出现妄想和偏执的想法,与精神分裂症无法鉴别。一半的双相障碍患者表现为精神运动性激越和活动,伴有烦躁不安、焦虑和易激惹。

鉴别混合性躁狂与激越性抑郁可能较困难。一些双相障碍患者(Ⅱ型双相障碍),缺乏对其躁狂的完整诊断标准,而且必需的复发性抑郁被轻度活跃的时期和精力增加(轻躁狂)所分隔。循环性情感疾病有

众多的轻躁狂期,持续时间相对短,转变为一组抑郁症状,而在严重程度和病程上都不符合重症抑郁的诊断标准。情绪的波动是长期的,且至少存在2年才能做出诊断。

表 54-10 躁狂发作的诊断标准

1. 异常并持续的情绪高涨、情感过盛或易怒情绪,持续至少1周(或如需住院,任何时程)
2. 情感障碍的时期,以下3个(或更多)症状持续存在(如情绪只是易怒,需要4个),并且已达到一定的显著程度
  - (1)自我评价膨胀或浮夸
  - (2)睡眠需求减少(例如仅3小时睡眠后就感到精力充沛)
  - (3)比平常话多或有继续讲话的压力
  - (4)思维奔逸或思维在奔跑的主观体验
  - (5)注意力涣散(如注意力很容易被吸引到不重要或不相关的外界刺激上)
  - (6)有目的的活动增多(社交、工作、学习或性行为)或精神运动激越
  - (7)过度参与具有痛苦后果的高度可能性的令人愉悦的活动(如无节制的购物、性行为轻率或愚蠢的商业投资)
3. 症状不符合混合发作的诊断标准
4. 情绪障碍足够严重到造成职业功能或一般社交活动或与他人关系的显著障碍,或必须住院治疗以防止对自身或他人的伤害,或具有精神病性特征
5. 症状不是由于某种物质的直接生理作用(如滥用药物、治疗药物或其他治疗)或系统性疾病(如甲状腺功能亢进)

明确由于躯体的抗抑郁治疗(如药物、电休克疗法、光照疗法)引起的躁狂样发作不应算作第一型双相障碍的诊断

躁狂发作的时间常常在数天到数周,但数小时的发作也有可能,通常是在早上的几个小时。未经治疗的抑郁或躁狂发作可以短至数周或长至8~12个月,很少有患者表现为不缓解的慢性病程。快速循环这个名词用于某一年内有4次或更多抑郁或躁狂发作的患者。所有患者中出现这种形式的有15%,几乎所有都是女性。一些患者的快速循环与潜在的甲状腺功能异常和医源性延长抗抑郁治疗有关。大约一半的患者存在工作能力和社会心理功能的障碍,抑郁相较躁狂对其损害更大。

双相障碍较常见,美国人群患病率约1.5%。通常在20~30岁起病,但很多患者报告儿童期后期或青春期早期存在病前症状。男女患病率相似;一生中女性可能抑郁发作更多,而男性躁狂发作更多。

### 鉴别诊断

躁狂的鉴别诊断包括由刺激或拟交感神经药诱发的继发性躁狂、甲状腺功能亢进、AIDS、神经系统疾病(如亨廷顿病或肝豆状核变性)和脑血管意外。合并酒精和物质滥用较常见,原因是判断力变差和冲动增加,或由于对潜在情绪症状和睡眠障碍的自

我治疗的一种尝试。

### 病因和病理生理

家族研究证实了双相障碍的遗传易感性;同卵双生子的共病率接近80%。双相障碍患者似乎也存在昼夜节律的改变,而且锂可能是通过使由光/暗循环控制的内在节律再同步而实现治疗作用的。双相障碍的发病机制在第53章中进行详细讨论。

### 治疗

碳酸锂是双向障碍治疗的主要手段,虽然丙戊酸钠和奥氮平在治疗急性躁狂及拉莫三嗪在抑郁期治疗同样有效。碳酸锂治疗急性躁狂可在1~2周看出效果,有效率为70%~80%。锂盐还有预防躁狂复发的作用,较小程度上也能预防抑郁复发。作为单个阳离子,锂很快被胃肠道吸收并且不与血浆和组织蛋白结合。约95%的给药量在24小时内通过肾以原形排泄(表54-11)。

表 54-11 心境稳定药的临床药理学

药物及剂量	不良反应及其他作用
锂盐 起始剂量:300mg,每日 2 次或 3 次;达到治疗作用的血药浓度:0.8~1.2mEq/L	常见不良反应:①恶心/食欲缺乏/腹泻,细微震颤,烦渴、多尿,乏力,体重增加,痤疮,毛囊炎,中性粒细胞增多,甲状腺功能减退;②噻嗪类利尿药、四环素类和 NSAIDs 使血药浓度增加;③支气管扩张药、维拉帕米和碳酸酐酶抑制药使血药浓度降低。少见不良反应:神经毒性、肾毒性、高钙血症、ECG 改变
丙戊酸盐 起始剂量:250mg,每日 3 次;达到治疗作用的血药浓度:50~125 $\mu$ g/ml	常见不良反应:①恶心/食欲缺乏,体重增加,镇静,震颤,皮疹、脱发;②抑制其他药物的肝代谢;少见不良反应:胰腺炎,肝毒性,Stevens-Johnson 综合征
卡马西平/奥卡西平 起始剂量:卡马西平 200mg,每日 2 次,奥卡西平 150mg,每日 2 次;达到治疗作用的血药浓度:卡马西平 4~12 $\mu$ g/ml	常见不良反应:①恶心/食欲缺乏,镇静,皮疹,头晕/共济失调;②卡马西平诱导其他药物肝代谢(奥卡西平无此作用)。少见不良反应:低钠血症、粒细胞缺乏症、Stevens-Johnson 综合征
拉莫三嗪 起始剂量:每日 25mg	常见不良反应:皮疹、头晕、头痛、震颤、镇静、恶心;少见不良反应:Stevens-Johnson 综合征

NSAIDs. 非甾体抗炎药;ECG. 心电图

锂盐的严重不良反应少见,但轻度不适如胃肠道不适、恶心、腹泻、多尿、体重增加、皮疹、脱发和水肿等比较常见。长时间服用可能会出现尿液浓缩功能下降,但明显的肾毒性不常发生。锂盐通过干扰甲状腺激素的合成和释放而具有抗甲状腺的作用。更严重的不良反应,包括震颤、注意力不集中和记忆力减退、共济失调、构音障碍和动作不协调。有尚无确切的证据提示锂可能会致畸,在妊娠的前 3 个月引起心脏畸形。

在治疗急性躁狂中,锂盐起始剂量为 300mg,每日 2 次或 3 次,然后每 2~3 天增加 300mg,直到血药浓度达到 0.8~1.2mEq/L。由于锂盐治疗效果在用药 7~10 天后才能出现,辅助以劳拉西泮(每 4 小时 1~2mg)或氯硝西泮(每 4 小时 0.5~1mg)可能对控制激越有益。抗精神病药物仅用于对苯二氮䓬类药物只有部分反应的严重激越患者。服用锂盐的患者应密切监控,因为达到治疗效果的血药浓度与中毒的血药浓度接近。

对于快速循环发作(每年 4 次以上)或混合性躁狂或焦虑性躁狂的患者,丙戊酸盐可能比锂盐更好。震颤和体重增加是最常见的不良反应,肝毒性和胰

腺炎是少见的毒性作用。

卡马西平和奥卡西平虽然未经 FDA 正式批准用于双向障碍,但具有治疗急性躁狂的临床疗效。第二代抗精神病药物(奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑和阿塞那平)单用或与其他心境稳定剂联合使用,也被发现有效。使用这些药物会使体重增加和其他代谢异常的风险增加。

由于双向情感障碍复发的特性,有必要维持治疗。锂的血药浓度至少维持在 0.8mEq/L 对于最佳预防方案是很重要的,并且证实可以减少自杀风险,其他心境稳定药尚未发现明显作用。患者的依从性经常是个问题,常需召集相关家庭成员给予宣教。明确并改变可能引起发作的社会心理因素是很重要的,加强生活规律同样重要。抗抑郁药物有时对于严重的突发抑郁治疗是需要的,但由于其诱发躁狂或加快循环频率的风险,一般情况下在维持治疗期间应避免使用。任何心境稳定剂长时间服用都可能出现失效。这种情况下更换药物或联合治疗通常有帮助。

急性躁狂和双相抑郁的治疗共识指南见表 54-12。



表 54-12 急性躁狂和双相抑郁的药物治疗共识指南

状态	首选药物
欣快性躁狂	锂盐
混合性/焦虑性躁狂	丙戊酸盐
伴精神病性症状的躁狂	丙戊酸盐联合奥氮平、阿立哌唑、传统抗精神病药或利培酮
轻躁狂	单用锂盐、拉莫三嗪或丙戊酸盐
伴精神病性症状的严重抑郁	文拉法辛、安非他酮或帕罗西丁加锂盐加奥氮平(或利培酮);可考虑电休克治疗(ECT)
不伴精神病性症状的严重抑郁	安非他酮、帕罗西丁、舍曲林、文拉法辛或西酞普兰加锂盐
轻到中度抑郁	单用锂盐或拉莫三嗪,必要时加用安非他酮

## 躯体形式障碍

### 临床表现

一些患者有多种躯体化主诉不能被已知疾病或酒精、消遣或处方药物作用等解释,在基层医疗实践中很常见;一项调查提示这种主诉存在率为5%。躯体化障碍的患者表现为多种躯体不适,可涉及不同的器官系统(表 54-13)。通常在30岁之前起病,且持续存在。正式的诊断标准要求至少有四种痛苦的记录,两个胃肠道的症状,一个性症状和一个假性神经系统症状。躯体化障碍患者经常出现戏剧性的

不适主诉,但主诉并不一致。共病焦虑和心境障碍的症状较常见,而且可能是由于不同医生独立采取治疗方案所致的药物相互作用。躯体化障碍患者可能是冲动的和苛刻的,而且常符合共病精神病的诊断。转换障碍的症状主要为运动或感觉功能缺陷,以及启动或加剧临床表现的心理因素。与躯体化障碍相似,这种缺陷不是故意产生或伪装的,如同人为的疾病(装病)。疑病症的本质特征是尽管在保证和恰当的医学评估下,仍然坚信存在严重的疾病。与躯体化障碍一样,疑病症患者出于他们觉得获得了不适当或不充分的评估和治疗的原因,以往与医生的关系不好。疑病症可以致残,也可以持续存在,症状时好时坏。

表 54-13 躯体化障碍的诊断标准

1. 起病于30岁前多种躯体化主诉的病史,自始持续多年,导致寻求治疗或社会、职业或其他重要功能的明显受损
2. 符合以下各项,在病程中任何时候存在某个症状:
(1) 4种疼痛症状:至少有4个不同部位或功能的相关疼痛病史(如头、腹、背、关节、四肢、胸、直肠、月经时、性交时或排尿过程中)
(2) 两种胃肠道症状:除疼痛外,至少有两种胃肠道症状病史(如恶心、腹胀、非妊娠期呕吐、腹泻或对多种不同食物不能耐受)
(3) 一种性症状:除疼痛外,至少有一种性或生殖系统症状病史(如性冷淡、勃起或射精障碍、月经不规律、月经量过多、全妊娠期均有呕吐)
(4) 一种假性神经系统症状:至少有一种不局限于疼痛的、提示神经系统疾病的症状或缺陷(转换症状,例如运动协调或平衡障碍、麻痹或局部无力、吞咽困难或咽喉部梗阻感、失声、尿潴留、幻觉、触觉或痛觉丧失、复视、失明、失聪、抽搐;分离症状,如失忆症,或除晕厥之外的意识丧失。)
3. 下述任何一项:
(1) 适当的研究后,标准2.中所列的每一个症状不能用系统性疾病或某种物质(如某种药物滥用、某种药物)的直接作用完全解释
(2) 当有一个相关的系统性疾病存在时,躯体不适或导致的社会或职业障碍超过了病史、体格检查或实验室检查结果的预期
4. 症状不是故意制造或伪装的(如人为疾病或装病)

人为疾病的患者,自觉自愿地产生疾病的躯体症状。孟乔森综合征(Munchausen's syndrome)这个名词指特别戏剧性的、慢性的或严重的人为疾病的患者。真正的人为疾病,患者满意于患病角色本身。多种体征、症状和疾病被伪装或由人为行为引起,最常见的包括慢性腹泻、原因不明的发热、肠道出血或血尿、痫性发作和低血糖。人为疾病直到发病后5~10年才能被诊断,它可以造成显著的社会和医疗花费。装病的伪造是源于渴望一些外界奖励,如麻醉药或残疾补偿。

### 治疗 躯体形式障碍

躯体化障碍患者经常要进行多种诊断性检查和探索性手术以试图找到他们的“真正”疾病。这种做法注定失败并且不能解决根本问题。成功治疗的最好办法是通过行为矫正,由医生严格地监管和调整,以提供一个持续又可预测水平的支持,而不那么明显取决于患者所呈现痛苦的水平。访视患者可以简短,且不要与诊断或治疗行为的需要有关。尽管文献有限,一些躯体化障碍患者可能从抗抑郁治疗中获益。

任何要面对患者的尝试通常会使其产生一种屈辱的感觉,并使其放弃治疗。较好的策略是引入心理因果关系的一些可能的解释,包括人为疾病作为鉴别诊断的一个选项进行讨论。不直接把心理治疗干预与诊断相关联,给患者一个可保全面子的方法,通过该法以检查与健康保健系统的病理关系,开发替代生活压力源的方法。

## 人格障碍

### 临床表现

人格障碍表现为思维、感受和人际行为相对僵化的形式,可造成显著的功能障碍或主观上为自己而悲伤。观察到的行为不是继发于另一种精神疾病,也不是由物质滥用或全身性疾病所促成。在临床实践中鉴别起来常比较困难,因为人格改变可能是严重神经系统疾病、内分泌疾病或其他疾病的首表现。例如额叶肿瘤的患者可以在神经系统检查结果在正常范围内即表现出动机和人格改变。在临床实践中人格障碍患者经常被视为“棘手的病人”,因为他们被视作要求过分和(或)不愿遵从推荐的治

疗计划。尽管DSM-IV把人格障碍描述为性质上不同的类别,也有其他观点认为,人格特征的变化从功能正常到正式的精神障碍是一个连续体。

人格障碍分为三组重叠的症状群。A组症状群包括偏执狂、类精神分裂症和分裂型人格障碍。它包括怪异的和反常的个体,与他人维持一定的情感距离。患者情感范围受限,并保持与社会隔绝。分裂型人格障碍的患者频繁出现不寻常的知觉体验,并对外部世界表达不切实际的幻想。偏执型人格障碍的核心特征是普遍的不信任和怀疑他人,而不能被现有的证据证实。B组症状群的障碍包括反社会型、边缘型、表演型和自恋型,以及行为冲动、过分情绪化和反复无常的患者。C组症状群包括回避型、依赖型和强迫型人格;人格特质为焦虑和恐惧。各组症状群之间的分界在某种程度上是人为的,很多符合一种人格障碍诊断标准的患者也符合另一种的类型的诊断标准。符合人格障碍诊断的患者,共病一个重要的精神障碍的风险增加。

### 治疗

辩证行为疗法(DBT)是一种着重于行为改变的认知-行为方法,同时提供患者接受、同情和认同。一些随机试验证实了DBT对人格障碍的疗效。抗抑郁药物和小剂量抗精神病药物在治疗A组人格障碍有一些疗效,而抗惊厥药类的心境稳定药和单胺氧化酶抑制药可考虑用于具有显著情绪反应、行为失控和(或)排斥超敏的B组人格障碍诊断的患者。焦虑或恐惧的C组患者经常对用于轴I焦虑障碍的药物(之前讨论的)有反应。医生和患者对任何所用药物的受益及其不良反应都有合理的预期是非常重要的。改善可能是不明显的,而且只有长期用药才可能观察到。

## 精神分裂症

### 临床表现

精神分裂症是一种异质性综合征,表现为语言、知觉、思维、社会活动、情感和意志力的混乱,没有特异性的疾病特征。通常在青春期后期起病,隐袭起病(少有急性起病),通常预后不良,从社会退缩和知觉扭曲发展至反复出现的妄想和幻觉。患者可能表现为阳性症状(如概念紊乱、妄想或幻觉)或阴性症

状(功能丧失、快感缺乏、情绪表达减少、注意力不集中和社会交往减少),一个月内至少有两个上述症状,且连续的表现至少持续6个月才符合正式的诊断标准。随着年龄增长,患者的阳性精神病性症状趋于减弱,一些社会和职业功能某种程度上可能恢复。1/3的精神分裂症人群是以阴性症状占优势,且伴有长期预后不良和对药物治疗反应差。然而,通常病程和个体的症状特征具有显著的变异性。

精神分裂症的4个主要的亚型是紧张型、偏执型、错乱型和残留型。许多患者有一种类型以上的症状。紧张型患者的临床表现为运动活动的显著改变、消极主义和模仿言语或模仿动作。偏执型患者着重专注于一个具体的妄想系统,且不符合错乱型的表现(即言语表达和行为错乱伴随肤浅的或愚蠢的感情)。残留型患者表现为缺乏妄想、幻觉或运动障碍的阴性症状。精神分裂症样障碍这个名词描述的是符合精神分裂症的症状要求,而不符合病程要求的患者。情感分裂性精神障碍用于具有精神分裂症症状表现和独立时期的情绪障碍的患者。预后不取决于症状的严重程度,而取决于对抗精神病药物的反应。没有复发的持久缓解有时也存在。大约10%的精神分裂症患者有自杀行为。

全世界精神分裂症存在于0.85%的人群,终身患病率为1%~1.5%。在美国每年大约有30万次精神分裂症急性发作,造成直接和间接花费627亿美元。

### 鉴别诊断

诊断主要是排除诊断,要求不存在显著的情绪相关症状、任何相关疾病和物质滥用。引起幻觉、偏执、错乱或怪异行为等的药物反应可能是剂量相关或特质性的;帕金森病药物、可乐定、奎纳克林和普鲁卡因衍生物是最常见与上述症状相关的处方药物。任何新近发生的精神病都应除外药物原因。精

神分裂症患者的神经系统检查通常正常,但运动僵直、震颤和异动症出现于1/4未治疗的患者。

### 流行病学和病理生理

流行病学调查证实了几个精神分裂症的危险因素,包括遗传易感性、发育早期的凌辱、冬季出生和高龄父母。发展为精神分裂症的个体中至少有一个子集与遗传因素有关。一级亲属患精神分裂症的人群中约6.6%患病。如果父母均患病,后代的发病风险为40%。同卵双生子的共病率是50%,异卵双生子为10%。有精神分裂症发病倾向的家庭成员也有患其他精神障碍的风险,包括情感分裂性精神障碍和分裂性人格障碍(schizotypal and schizoid personality disorders),后者是指表现为一种终身的社会与人际交往缺陷的患者,特征是不能形成亲密的人际关系、古怪行为和轻度知觉扭曲。精神分裂症的发病机制已在第53章进行详细讨论。

### 治疗

不管什么病因,抗精神病药物(表54-14)是精神分裂症急性期和维持治疗的基础,并且对幻觉、妄想和思维障碍有效。作用机制至少部分是跟其与纹状体腹侧的多巴胺D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>受体结合有关;传统抗精神病药物的临床效力对应于其对D<sub>2</sub>受体的亲和性,甚至新的“非传统”药物在一定程度上呈现了对D<sub>2</sub>受体的阻断作用。所有的神经阻滞药都会诱导伏隔核(一个连接前额叶和边缘叶皮质的多巴胺能位点)的即刻早期基因c-fos表达。新型非经典的神经阻滞药临床疗效可能涉及N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体阻断、α<sub>1</sub>-和α<sub>2</sub>-去甲肾上腺素能活性、5HT<sub>2</sub>和D<sub>2</sub>受体活性之间关系的改变,以及与D<sub>2</sub>结合更快速的解离和神经可塑性作用等。

表 54-14 抗精神病药物

名称	常规日剂量 (mg)	不良反应	镇静作用	注释
第1代抗精神病药物				
低效力				
氯丙嗪	100~1000	抗胆碱能作用;直立性低血压;光过	+++	锥体外系不良反应通常不明显;老年患者可引起抗胆碱能性谵妄
甲硫哒嗪	100~600	敏;胆汁淤积;QT间期延长		

续表

名称	常规日剂量 (mg)	不良反应	镇静作用	注释
中等效力				
三氟拉嗪	2~50	很少的抗胆碱能作用	++	大部分患者可耐受
奋乃静	4~64	锥体外系不良反应比高效价药物少	++	
洛沙平	30~100	常引起锥体外系不良反应 EPSEs	++	
吗茛酮	30~100	常引起锥体外系不良反应 EPSEs	0	轻微的体重增加
高效力				
氟哌啶醇	5~20	无抗胆碱能不良反应;锥体外系不良反应通常明显	0/+	经常过高剂量处方;有氟哌啶醇和氟奋乃静的长效注射剂型
氟奋乃静	1~20	常引起锥体外系不良反应	0/+	
替沃噻吨	2~50	常引起锥体外系不良反应	0/+	
第二代抗精神病药物				
氯氮平	150~600	粒细胞缺乏症(1%);体重增加;病性发作;流涎;高热	++	最初 6 个月需每周检查白细胞(WBC)计数,稳定后 2 周检查 1 次
利培酮	2~8	直立性低血压	+	需缓慢滴定;剂量>6mg;每日 1 次应用时可出现锥体外系不良反应
奥氮平	10~30	体重增加	++	轻度催乳素升高
奎硫平	350~800	镇静;体重增加;焦虑	+++	每日 2 次给药
齐拉西酮	120~200	直立性低血压	+ / ++	极少的体重增加;QT 间期增加
阿立哌唑	10~30	恶心、焦虑、失眠	0/+	混合激动药/拮抗药
帕利哌酮	3~12	不安、锥体外系不良反应	+	利培酮的活性代谢产物
伊潘立酮	12~24	头晕、低血压	0/+	需剂量滴定
阿塞那平	10~20	头晕、锥体外系不良反应,体重增加	++	舌下片剂;每日 2 次给药
鲁拉西酮	40~80	恶心、锥体外系不良反应	++	利用 CYP3A4

传统的神经阻滞药效力和不良反应特点不同。旧的药物如氯丙嗪和甲硫哒嗪的镇静作用和抗胆碱能作用更强,且更容易引起直立性低血压;更高效力的抗精神病药物如氟哌啶醇、奋乃静、替沃噻吨更容易引起锥体外系不良反应。“非传统”抗精神病药物的代表是氯氮平,是一种对 5-HT<sub>2</sub> 受体阻断作用强于 D<sub>2</sub> 受体且对 D<sub>4</sub> 受体的亲和力明显高于 D<sub>2</sub> 受体的二苯并二氮䓬类药物。其主要缺点是有发生恶血质的风险。帕利哌酮是一种最近批准的药物,它是利培酮的代谢产物并且有很多相似的特点。不像其他抗精神病药物,氯氮平不引起催乳素水平升高。约 30% 不能从传统抗精神病药物受益的患者对氯氮平有更好的反应,它还被证实预防自杀方面优于其他抗精神病药物;但是其不良

反应特点使其最适合用于对抗治疗的患者。利培酮为一种苯异噁唑衍生物,和氯氮平一样,对 5HT<sub>2</sub> 受体的作用比 D<sub>2</sub> 受体更强,但其还有显著的 α<sub>2</sub> 拮抗作用,这可能与其改善情绪和增加运动活性的感知能力有关。利培酮不像氯氮平那样对抵抗治疗的病例那么有效,但不具有恶病质的风险。奥氮平在神经化学方面与氯氮平相似,但有导致体重增加的明显风险。奎硫平的作用不同,具有弱的 D<sub>2</sub> 作用弱和强的 α<sub>1</sub> 和组胺阻断作用。齐拉西酮引起体重增加的作用极小且不太可能引起催乳素增加,但可能导致 QT 间期延长。阿立哌唑引起体重增加或催乳素升高的风险也极小,但其部分激动药的性质可能增加焦虑、恶心和失眠。

抗精神病药物对 70% 的首次发病患者有效。

改善作用可能在数小时或数天后观察到,但完全缓解通常需要6~8周。药物的选择主要取决于不良反应特点和治疗花费或考虑患者或家族对一些药物有良好反应的既往史。非传统药物似乎对于治疗阴性症状和改善认知功能更有效。选用任何相对低剂量的药物(如氟哌啶醇每日4~6mg,奥氮平10~15mg,或利培酮每日4~6mg)通常可以达到相同的治疗效果。该范围的剂量可阻断80%以上的D<sub>2</sub>受体,且没有更高剂量增加反应速度或程度的证据。维持治疗需仔细关注复发的可能性,并监测运动障碍的发生。间断用药治疗比规律剂量服药疗效差,但很多高剂量维持治疗的精神分裂症患者逐渐减少药物剂量可能使其社会功能改善。如果完全停药,6个月内的复发率为60%。对不依从口服药物治疗而导致复发时,可考虑给予长效注射剂(利培酮)。对于治疗抵抗的患者,换用氯氮平通常会获得快速改善,但对某些反应长时间延迟的患者必须试用6~9个月以获最大收益。

抗精神病药物可引起较广范围的不良反应,包括嗜睡、体重增加、直立性低血压、便秘和口干。锥体外系症状如肌张力障碍、静坐不能和运动迟缓也常见于第一代抗精神病药,如不给予特殊处理可能会导致依从性不好。苯海索2mg每日2次或甲磺酸苯扎托品1~2mg每日2次有较好的抗胆碱能及抗帕金森症状的反应。 $\beta$ 受体阻滞药可能对静坐不能有效。在一些罕见病例,可能会出现更严重的和有时威胁生命的不良反应,包括高泌乳素血症、室性心律失常、胃肠道梗阻、视网膜色素沉着、梗阻性黄疸和神经阻滞药恶性综合征(以高热、自主神经功能障碍、肌强直和肌酸激酶水平升高为特点)。氯氮平最严重的不良反应是粒细胞缺乏症(发生率为1%)及诱发病性发作(发生率为10%)。使用氯氮平治疗的患者,特别是最初3个月内,应每周检查血白细胞计数。

精神分裂症患者患2型糖尿病的风险似乎增加,第二代抗精神病药物在血糖调节方面的不良反应比传统药物更大,并且独立于肥胖的作用。氯氮平、奥氮平和喹硫平似乎比其他非经典抗精神病药更可能引起高血糖、体重增加和高三酯甘油血症。服用这些药物的患者需要密切监测血糖和血脂水平。

长期服用第一代抗精神病药物的一个严重不良反应是迟发性运动障碍,特点是舌和唇(颊-舌-咀嚼三位一体)重复的、不自主的和潜在不能逆转的动

作,约50%病人出现手足徐动症。迟发性运动障碍的年发病率为2%~4%,长期治疗患者的患病率为20%。患病率随年龄、服药总量和服药时程的增加而增加。第二代抗精神病药物有关的风险似乎要低得多。原因可能与自由基形成和可能的线粒体能量衰竭有关。如果在此综合征早期给予维生素E可能会减少异常不自主运动。

CATIE研究是一个“真实世界”患者使用抗精神病药物效果的大规模调查,显示超过18个月后停止治疗的比率很高。奥氮平比喹硫平、利培酮、奋乃静或齐拉西酮疗效更好,但由于体重增加和代谢影响,也具有更高的停药率。令人惊奇的是,奋乃静作为第一代抗精神病药物,没有证据显示其劣于新型药物。

精神分裂症单独药物治疗是不充分的。已证实为维持稳定和获得最佳结果,对患者家庭成员和相关社会资源进行宣教是必要的。已证实一种在社区中寻找并密切随访患者的多学科病案管理团队的治疗模式特别有效。

## 暴力的评估

基层医疗的医生可能遇到发现或怀疑存在家庭或社会暴力的情况。这种意识可带有法律和道德的义务;许多州的法律强制要求报告对儿童、配偶和老人的虐待。医生经常第一线接触到受害者和施虐者。每年大约200万美国老年人和150万美国儿童经历过某种形式的躯体虐待。配偶虐待被认为更为常见。一项对10个国家的24000名女性的调查研究发现身体或性暴力的终身发生率为15%~71%;这些受害者更容易患有抑郁、焦虑、躯体化障碍和物质滥用,并试图自杀。另外,受虐待的个体经常表露出自信心不足、含糊的躯体症状、社会隔离和一种失控的被动感受。尽管必须对受害者的这些问题进行治疗,但首要的义务是确保行凶者承担防止继续发生任何暴力的责任。施虐者的物质滥用和(或)依赖,以及严重的精神疾病可能是导致伤害的危险,需要直接干预。根据具体情况,执法部门、社会资源(如支持小组和庇护所),以及个人和家庭咨询可以作为治疗计划的适当组成部分。除提供关于虐待、再发生的可能性和严重程度和频率增加的倾向性等信息外,还应为受害者制订一个安全计划。抗焦虑和抗抑郁药物在治疗急性症状时有时可能有用,但前提是有一个独立而适当的精神病诊断存在的

证据。

### 无家可归者的精神卫生问题

无家可归者和贫困者的精神障碍和物质滥用患病率很高。依据不同的定义,估计美国无家可归者的总数在 80 万~200 万,其中 1/3 患有一种严重的精神障碍。较差的卫生条件和营养状况、物质滥用、精神疾病、躯体创伤和长时间处于外界环境,都给医疗服务的提供带来了挑战。这些人中仅少部分接受

正式的精神卫生服务;主要的接触地点是在门诊诊所和急诊。有病房的基层医疗机构为更有效地实施物质依赖的治疗和精神疾病的评估和治疗提供了重要场所。成功的治疗取决于打破传统卫生保健的行政壁垒,并认识到无家可归者身体上的约束和情感上的成本。简化医疗保健指导和随访、允许频繁的访视、并且限制药物发放的数量,使其需要持续就诊,都是可建立一个成功治疗关系的技术操作。

(张楠译程焱校)

## 第 55 章

### Chapter 55

# 战争退伍军人的神经精神疾病

Charles W. Hoge

神经精神后遗症在战争退伍军人中非常常见。随着个人防护如防弹衣、装甲车辆、战地救援及疏散到三级保健区的速度等的进步,极大地提高了战场伤者的生存率,也增加了对战争地区服役的“沉默伤”的认识。尽管对以往战争退伍老兵的精神和神经问题已完备记录在案,但伊拉克和阿富汗的冲突仍使美国国防部、退伍军人事务部和退伍军人健康管理局以独特的承诺程度来支持对战争的研究,并利用这些知识指导群体筛选、评价和治疗。

一如既往,这些冲突已产生成千上万的战争退伍军人,他们中许多已接受或将来需接受来自政府和民间医疗设施的护理。研究表明,伊拉克和阿富汗战争与精神疾病患病率的升高有显著关系。有两种疾病尤其是这些战争相关的标志性损伤,分别是创伤后应激障碍(PTSD)和轻度创伤性脑损伤(mTBI),即脑震荡。尽管在这一章节重点介绍 PTSD 和 mTBI,但重要的是理解医疗服务在所有战争与一系列健康相关问题的共存和重叠,一个多学科以患者为中心的医疗服务是必要的。

## 战争相关的神经和精神疾病的流行病学

近十年战争中的服役人员面对着多种部署至两个不同的高强度战场,累积的效应对婚姻、家庭、教育目标和普通职业都有负面影响。战中服役的压力导致的自杀率极大升高,这些人员来自两个高水平地面作战的服役分支,包括陆军和海军陆战队。

在战争区服役要面对艰苦环境中产生的极端的生理压力、持续的睡眠剥夺、躯体创伤、处于爆炸设备、狙击、伏击、火箭和迫击炮的间接火力和化学污染物的高度威胁生命的事件和危险中。像在战场上

失去一个亲密的朋友这样的特殊事件,将遗留不可消除的瘢痕。所有这些经历都对健康有叠加影响,可能通过神经内分泌和自主神经系统功能的失调等生理机制所介导。

几乎多有的退伍军人都报告有整体的或多系统的生理、认知、心理健康问题的发生率增加,回家后常成为数月或数年的治疗焦点。这些多系统健康问题包括睡眠障碍、记忆力与注意力的问题、头痛、肌肉骨骼痛、胃肠道症状(包括胃食管反流)、战时伤的残留效应、疲乏、易怒、过度亢奋症状、高血压、心动过速(有时与惊恐症状有关)、性问题和 PTSD 和抑郁相关症状。为了对有这些症状的军人提供最佳医疗,理解这些症状之间的相互关联和认识到有潜在的战争相关的生理作用的可能性非常重要。

## 战后症状

每一代军人报告的重叠和多系统健康症状都给予了不同的标签,这些症状主要是由生理还是心理原因所介导使医学专家一直争论不休。如第一次世界大战就曾引起超过 8 万英国士兵所患的“弹震症”是神经源性(“震荡”,颅内大脑由于震荡冲击被晃动)还是心理源性(“情绪的”或“神经衰弱症”)的热烈争论。第二次世界大战退伍老兵被认为患有“战争疲劳”,韩国战争退伍军人出现“战争应激反应”,越南退伍军人出现“越战后综合征”。环境暴露(如橙剂)和心理原因(酒精依赖、药物依赖和 PTSD)的作用也一直存在争论。

第一次海湾战争引起了激烈的讨论,海湾战争综合征(也称为多系统疾病)的最佳解释是环境暴露(如石油火灾、衰变铀、神经毒气和多种疫苗)还是调度到战争区域的心理压力,包括化学和生物武器的高预期伤亡率和紧张的训练活动,如在沙漠地区极

端温度下穿着不透气的全身防护制服(由橡胶、乙烯和木炭浸渍聚氨酯和其他材料制成)。尽管在 1990~1991 年近 100 万被派遣的服役人员中没有出现明确的临床综合征,研究一致发现,在海湾战争中服役的军人比派遣到其他地方或未被派遣的军人在所有健康领域(生理、认知、神经、心理)的一般症状发生率增加。另外,有很好的证据表明在这一期间部署到波斯湾区域与随后出现的 PTSD、其他精神障碍(包括广泛性焦虑、抑郁和物质滥用尤其是酒精滥用)、功能性胃肠道症状(如肠易激综合征和慢性疲劳综合征)有关。

伊拉克和阿富汗地区的冲突引起了相似的讨论,关于战后综合征如头痛、易怒、睡眠障碍、头晕和注意力问题是由于 mTBI 还是 PTSD。一些研究证明 PTSD 或抑郁症解释了大部分调度后的“脑震荡后综合征”由于脑震荡/mTBI 引起,这一结论并不被一些 TBI 方面的专家所认可,但与脑震荡后发展为持续症状的危险因素的社区研究结果一致。在过去的战争中,花了数年时间理解 PTSD 和 mTBI 与其他战争调度相关的健康问题的相互联系,以及设计有效的评估和治疗策略。

可以理解,退伍军人会对他们的战后健康问题是应激相关的或心理性的这种解释感到愤怒,因此基层医务人员对这个问题要敏感。

## PTSD

PTSD 是战区服役后最常见的精神障碍。对伊拉克和阿富汗冲突的研究发现 PTSD 的患病率在部署前(与社区总体人群样本相比较)是 2%~6%,在部署后为 6%~20%,主要取决于战争的频率和强度。许多其他的退伍军人在战区服役后存在亚临床的 PTSD,有时称为创伤后应激(PTS)或(战争应激)。这种亚临床症状可导致悲伤和影响健康,即使整体功能并未像患 PTSD 那样受损害。

PTSD 被美国精神病学会定义为:在威胁生命的创伤事件后症状持续存在(>1 个月),过程中有害怕、无助或恐惧的即刻反应。症状必须与严重的悲伤或社会、职业功能障碍有关。症状可被分为三类:①再经历症状,病人有梦魇、闪回或与创伤事件有联系的插入性想法和回忆。②过度亢奋症状,患者生理上加速,高度警觉、易惊,并存在睡眠障碍、愤怒和注意力问题。③回避症状,患者对原来能带来欢乐的事情丧失兴趣,逃避对创伤事件有提醒作用的地方、环境或其他刺激(如触发对威胁高度警惕的

拥挤的商场)。情感麻木、与其他人疏远或断绝联系、前途渺茫等其他症状,目前被分类在回避症状的症候群中,但在将来的 PTSD 定义中可能成为第四类。尽管 PTSD 是一个基于临床症状的诊断标准,但最好不要将 PTSD 看成一个情感和/或心理/精神疾病,而是一个对威胁生命的创伤的生理反应,这一过程与生理、认知、情感和/或心理症状有关。

PTSD 有很强的生理联系,基于在恐惧环境中对威胁的反应和对极端应激的反应,与神经内分泌的调节异常和自主神经系统的反应性有关。大量研究表明,PTSD 与整体生理和认知症状,包括高血压、慢性疼痛和心血管疾病,以及细胞免疫调节异常和预期寿命缩短有关。PTSD 常与其他精神疾病共存,如抑郁症、广泛性焦虑、物质使用障碍和危险行为(如攻击行为和意外事件),据估计高达 80% 的 PTSD 患者表现出一种或更多的共存疾病。酒精和物质使用最为普遍,常是自我医疗的一个反应。PTSD 也和处方疼痛和睡眠药物及尼古丁依赖的耐受和戒断综合征有关。

临床医生应理解 PTSD 的定义在用于职业军人(类似警察、消防员和其他急救人员)对创伤反应情形下的局限性。军人训练应对创伤事件,相对很少报告诸如害怕、无助或恐惧等普通民众创伤受害者的特征性反应。此外,像 PTSD 症状的这些反应是基于战士在战场环境中的适应性生存反应。如生理性过度觉醒、愤怒的应用和能够关闭其他情绪是在战场上非常有用的技能,在艰苦而现实的训练下可以在创伤事件之前就存在。只有当军人们回家后出现功能障碍时,这些反应才成为症状。

## 脑震荡/mTBI

在伊拉克和阿富汗冲突期间人们对 TBI(参见第 36 章)的认知得到增加,是由于军队广泛暴露于简易爆炸装置。部署相关的 TBI 的高发生率使人们对其高度关注,但不能将脑震荡/mTBI 从中度或重度 TBI 中鉴别。动物模型的数据表明,爆炸可能引起一种与炎症改变相关的不同种类的脑震荡;基于专业运动员(如拳击手、橄榄球运动员)处于与慢性创伤性脑病(以前称为拳击员痴呆)有关的高度重复性的损伤的病例分析,推测重复的爆炸刺激可能导致将来发生痴呆。许多伊拉克和阿富汗的退伍军人报告在调度中经历了多次脑震荡,许多人也报告忽视脑震荡且在受伤期间并未寻求治疗。

TBI 包括闭合性和穿透性脑损伤;闭合性脑损



伤依据意识丧失的时长、创伤后遗忘的时长和 Glasgow 昏迷评分(GCS, 参见第 36 章, 表 36-2)被分类为轻度(mTBI 或脑震荡)、中度或重度。一些研究估计 10%~20%被部署至伊拉克或阿富汗的军事人员在部署期间经历一次或多次脑震荡/mTBI 事件, 最常见于爆炸。

尽管存在损伤的神经生理的连续体, 但脑震荡/mTBI 和中度或重度 TBI 的临床和流行病学有着完全的区别(表 55-1)。脑震荡/mTBI 被定义为头部

打击或震荡导致小于 30 分钟(大部分仅数秒至数分钟)的短暂意识丧失(LOC), 创伤后遗忘症(PTA)小于 24 小时(大部分小于 1 小时), 或意识状态短暂改变(AOC)而无意识丧失。在伊拉克和阿富汗的大多数人有 AOC 而无 LOC 或 PTA(战士常把它称为弄响铃声)。GCSs 通常正常(15 分)。脑震荡的治疗为休息, 给大脑时间来愈合, 大多数不会导致飞机运送撤离战场, 除非有其他损伤。

表 55-1 脑震荡/mTBI 和中度/重度 TBI 的比较

	轻度 TBI(脑震荡)	中度/重度 TBI
临床病例定义		
意识丧失	<30 分钟(通常数秒至数分钟)	≥30 分钟至无限期
意识改变	<24 小时(通常<30 分钟)	≥24 小时至无限期
创伤后遗忘症	<24 小时(通常<30 分钟)	≥24 小时至无限期
格拉斯哥昏迷评分	13~15(通常 15)	低至 3
局灶性神经体征	无或短暂的	经常存在
传统的神经影像(CT/MRI)	通常阴性	有诊断意义
急性损伤后神经认知检测的临床价值	通常无定论	必要而有价值
神经元损伤	与轴索肿胀有关的代谢/离子过程, 可导致连接断开	直接损伤作用叠加代谢/离子作用
后遗症、自然史和恢复	大多数完全恢复; 自然史不一致; 发展为持续症状的百分比有争议	直接取决于损伤特点; 可能严重致残
持续脑震荡后症状或残疾的预测因子	争议很大; 具有最强预测性的危险因素包括精神疾病(如抑郁、PTSD)和负性预期	无争议, 预测因子直接与损伤的严重性和康复治疗临床进展有关

相反, 在伊拉克和阿富汗战场脑损伤中<1%的中度、重度或穿透性 TBI, 其 LOC≥30 分钟(严重至永久性昏迷), PTA≥24 小时(也可能成为永久性的), GCS 低至 3 分(最小值)。这些损伤几乎总是导致以飞机从战场撤离, 也可导致长期神经功能障碍和需要康复护理。

脑震荡/mTBI 的症状还可以包括头痛、乏力, 专注力、记忆力或注意力问题, 睡眠障碍, 易激惹, 平衡障碍和耳鸣。恢复通常很快, 症状常在数小时至数天缓解, 但在小部分患者中, 症状可持续较长的时间或变为慢性(称为持续性“脑震荡后综合征”或“PCS”)。

在部署所致脑震荡损伤和从战区返还后数月或数年持续存在的 PCS 之间建立一个明确的因果关系是有难度的, 并且常被其他引起相似症状的战后

疾病所混淆, 包括非头部损伤、其他医疗疾病、睡眠障碍、PTSD、抑郁、物质使用障碍、慢性疼痛和战时服役的整体生理影响。致使建立因果关系困难的原因是脑震荡/mTBI 的诊断标准仅指急性损伤事件且缺乏症状、时程或损伤程度; 持续性脑震荡后综合征的诊断标准还未得到充分验证。一些研究发现 PTSD 相对脑震荡/mTBI 对战场部署后 PCS 是一个更强的预测因子, 一个研究甚至发现部署后客观的神经心理损伤完全可以用 PTSD 解释。这些数据并不减弱脑震荡/mTBI 的重要性, 而强调了战争相关健康问题的复杂相互关系。

在伊拉克或阿富汗持续遭受脑震荡的退伍军人研究表明, 与基于动物模型预期相比, 爆炸机制与非爆炸机制产生相似的临床结局。爆炸可因快速大气压力变化(首次冲击波机制)和飞落的碎片

(二级冲击机制)或被扔进坚硬物体(三级冲击机制)而产生严重伤害。二、三级机制与意外事故中发生脑震荡的其他机械机制相似。首次冲击波仅造成士兵单纯的头部损伤的可能性很低,但依然有这种可能。

多系统健康问题,缺乏明确的诊断标准,如筛查等,不能很好地建立统一的公共卫生策略。虽然如此,也曾授权对从伊拉克和阿富汗归来的美国服役成员进行脑震荡/mTBI大规模人群筛查,而且为所有退伍军人管理局的退伍军人提供医疗保健设施。这些筛选过程因试图在损伤后数月或数年的患者应用急性脑震荡的诊断标准(缺乏症状、时程或损伤)而导致尖锐批评,认为他们在鼓励临床医生将常见战后症状错误地归因于脑震荡/mTBI。

管理在很大程度上是关注症状,在理想的基层保健为基础的机构内进行医疗。最佳的医疗应避免不必要的专科转诊。使用非基于证据的干预措施或缺乏沟通,都将导致负性预期。脑震荡研究表明负性预期是发生持续性症状的最重要危险因素之一。

关于部署期间出现的脑震荡(特别是多次脑震荡)的长期健康影响仍然存在许多问题,这些都是需要仔细关注的重要战伤。然而它们需要与所有其他战争相关健康问题一起考虑。

## 耻辱感和对医疗服务的隔阂

耻辱感和对其他医疗服务的隔阂增加了退伍军人治疗的复杂性。尽管在军事领导和服役人员中进行了广泛的教育,耻辱观念在战后多年几乎一直都没有改变,战士们担心如果他们寻求治疗,会被同行或领导视为弱者。研究表明,不到一半有严重精神健康问题的服役人员接受了必要的治疗。这与许多因素有关,包括全社会(特别是男人中)耻辱感的普遍性,军事团队中群体凝聚力的至关重要,PTSD的回避症状及对精神卫生专家能否提供帮助的怀疑等。

## 走近患者

## 退伍军人神经健康问题的评估方法

评估应该从仔细的职业历史作为常规医疗评估的一部分开始,包括服务的年数、军事的职业,部署地点和日期,由于服役造成的疾病或损伤和可能持续影响患者的战争创伤经历(表 55-2)。临床医生应该评估的在密集战争职业经历后再调整这一常见过程的困难程度。这有助于加强与作为一名军队的专业人员相关的许多优势:勇气、荣誉、为国家服务、战斗中的恢复力、领导力、与同事的团队协作能力和处理极端压力的技能。

当前医疗实践的一个挑战是可能存在持有不同临床观点的多个医疗服务提供者。护理应通过基层保健医生协调,如果需要应请护理管理者协助。特别重要的是持续评估由其他从业人员处方的所有药物和可能的长期不良反应、依赖或药物之间的相互作用。应特别关注慢性疼痛和睡眠障碍、以酒精或其他物质的自我医疗、长期使用非甾体类抗炎药(可以导致头痛或疼痛反弹)、长期使用镇静催眠药、长期使用麻醉镇痛药和战争相关的健康问题对社会和职业功能的影响。

应在所有战争队伍军人中常规筛查 PTSD、抑郁症和酒精使用。公共领域的三个筛选工具,被验证用于基层医疗,并已在退伍军人中频繁使用:基层医疗 PTSD 筛查的 4 个问题(PC-PTSD),患者健康问卷的两个问题(PHQ-2)和酒精使用障碍识别测试-消耗量组件(AUDIT-C)(表 55-3)。

因为急性脑震荡/mTBI 的临床定义不包括症状、时程或损伤,目前还没有用于损伤后数月或数年的筛查程序得到临床验证。然而,收集所有部署过程中的所受创伤的信息,包括任何导致意识丧失或改变,或失忆的事件都是重要的。如果发生脑震荡损伤,临床医生应该评估损伤的次数、意识丧失的持续时间和损伤机制。随后应评估创伤事件后立即出现的任何脑震荡后症状(如头痛、头晕、耳鸣、恶心、易激惹、失眠和注意力或记忆力问题),以及这些症状的严重程度和持续时间。

表 55-2 退伍军人医疗评估的特殊需要

健康问题的职业情境	部署地点和时间,战斗经历或其他部署压力,频繁转移,与家庭分离,部署对普通职业的影响(预备役人员)
部署过程中的医学问题	部署相关的创伤史(包括脑震荡),环境暴露,部署过程中的睡眠模式,咖啡因或能量饮料的摄入,其他物质的使用

续表

当前病史	目前症状,慢性疼痛的水平,睡眠问题,持续生理性过度亢奋的证据(高血压、心动过速、惊恐症状、注意力/记忆力问题、易激惹/愤怒、睡眠障碍)、长期使用咖啡因/能量饮料、长期使用非甾体抗炎药、长期使用麻醉性镇痛药物、长期使用非苯二氮革镇静催眠药、长期使用苯二氮革药物用于睡眠或焦虑
精神健康的评估	PTSD、重症抑郁症的筛查。询问自杀或杀人的观念、意图或计划及获得武器
酒精或物质使用	酒精和物质使用障碍的筛查,使用数量和频率,耐受的证据。询问关于“自我医疗”(如使用酒精助睡眠或镇静或“忘记”战场的经历)
功能障碍	目前症状对社会和职业功能的影响。高危行为(例如酒后驾车、野蛮驾驶和攻击行为)
社会支持,服役对婚姻和家庭的影	社会支持的水平。对配偶、子女和其他家庭成员压力的再调整

表 55-3 基层医疗精神卫生筛查工具

<b>PC-PTSD 筛查</b>				
1. 在过去的 1 个月中,你是否曾有过可怕的,恐怖的,或不愉快的经历,以至于你:				
不情愿但却会做关于它的噩梦或是思考它?				是 否
努力不去想它或是以你的方式去回避提醒自己想起它的情景?				是 否
时常保持警惕、戒备,或是容易受惊吓?				是 否
感觉麻木或脱离他人、活动或周围环境?				是 否
注:两个或两个以上“是”的回答(2 个及以上更具特异性)被认为是阳性指征				
<b>PHQ-2 抑郁筛查</b>				
2. 在过去 2 周内,你有多久一次为下列问题所困扰?	完全没有	很少或几天	超过一半的	几乎每天
	(0)	(1)	天数(2)	(3)
做事情几乎没有兴趣或乐趣	0	1	2	3
感到情绪低落、抑郁或无望	0	1	2	3
注:如果任一(或两个)问题标记为 2 或 3(超过半天数或更多),被认为是抑郁筛查的一个阳性结果(自:K Kroenke et al. The Patient Health Questionnaire-2: Validity of a two-item depression screener. Med Care,2003,41:1284.)				
<b>AUDIT-C 酒精筛查</b>				
3a. 你多久喝一次酒精饮料?				
从不(0) 每月 1 次或更少(1) 每月 2 次或 4 次(2) 每周 2 到 3 次(3) 每周 4 次或更多(4)				
3b. 某天当你饮酒时,你喝多少瓶?				
1 或 2(0) 3 或 4(1) 5 或 6(2) 7 或 9(3) 10 或更多(4)				
3c. 你一次饮用 6 瓶或更多有多频繁?				
从不(0) 少于每月 1 次(1) 每月 1 次(2) 每周 2 到 3 次(3) 每周 4 次或更多(4)				

AUDIT-C 筛查阳性被定义为男性总分 $\geq 4$ 分;女性 $\geq 3$ 分。一次饮用 6 瓶及以上的报告应对饮酒进行深入评估

## 治疗 退伍军人神经精神疾病

由于战后健康问题的相互关系,医疗需要仔细地协调。有帮助的特定技术包括安排定期的基层医疗访问,而不是按需访问;建立护理管理;利用良好的风险沟通原则;以合作的方式建立利用专家专长

的会诊逐层医疗方法(而不是立即为患者指派一位专家并依靠专家提供的医疗服务);和直接对基层医疗诊所所提供行为健康支持(提供转诊,并为基层医疗专业人员处方治疗抑郁或 PTSD 的药物提供教育和支持)。

重要的是不要含蓄地或明确地传达一种信息,即生理或认知症状是由于心理因素或应激产生的。

即使抑郁或焦虑在身体健康症状的病因中起着很大的作用,治疗方法也应在以病人为中心的基层医疗结构中设计,转诊也应在此框架中管理。如将转诊到精神卫生专家的主要目标解释为改善睡眠和减少生理性过度亢奋,这将对战争相关的慢性头痛、精力不集中或慢性疲劳的治疗有帮助。然而,如果基层医疗专业人员传达头痛或精力不集中问题的原因是焦虑或抑郁这样的信息,会与患者自身的观点相冲突,那么就会影响治疗的融洽性,进而使症状加剧。

服役相关的特殊问题(表 55-2)联合抑郁症、PTSD 和酒精使用障碍的筛查(表 55-3)应作为对所有退伍军人医疗服务的一个常规部分。抑郁和创伤后应激障碍的阳性筛查结果应该进行与这些疾病相关的后续问题(或应用较长的筛查工具,如 PHQ-9 或美国 PTSD 中心清单)及自杀或杀人的风险评估。对抑郁或 PTSD 症状在职业功能和人际关系中影响的评估是重要的。

酒精使用的阳性筛查结果应进行简单的动机干预包括提升对饮酒量升高的关注,告知酒精对其健康的影响,推荐限制饮酒或戒酒,探索和设定与饮酒行为有关的目标和后续需要的情况下向专业医疗转诊。这种类型的简单的基层医疗干预被证实有效,并应被纳入常规实践。促进与退伍军人关于此话题对话的方法之一就是指出与战役有关的过度亢奋反应可以导致对酒精渴望的增加,这是机体寻找方法调节此状态的过程。退伍军人可能有意或无意地增加饮酒以帮助睡眠、减少觉醒或避免考虑在“枪口指向”发生的事情。一个关键的教育策略是帮助老兵了解饮酒促成的睡眠实际上损害了睡眠结构并使睡眠更糟[如起初减少快动眼(REM)睡眠,而后 REM 活动反弹伴有晨起早醒]。

**对 PTSD 和共病抑郁的具体治疗策略** 在退伍军人中 PTSD 和抑郁共病率很高,且循证治疗方法也是类似的,包括抗抑郁药物、认知行为疗法(CBT)或两者兼而有之。心理卫生教育帮助退伍军人明白,适应性生存机制和他们在战场中呈现的技能是 PTSD 症状的基础,这种教育可以促进治疗的融洽性。对威胁保持高度警惕、关闭情绪的能力,较少睡眠而保持功能的能力、用愤怒来帮助集中精力和控制恐惧,这些都是战斗环境中有益的适应性生存技能。因此,战士们的 PTSD 既是一种医学疾病,也是一组以生理性适应和战斗中成功应用的技能为基础的反应。

必须要知道在战争环境中,战斗并不是唯一重

要的创伤。强暴、殴打和意外事故也会发生。被另一军人强暴或侵犯,是大量女性退伍军人面对的问题,这尤其是毁灭性的,因为它破坏了至关重要的、在战争环境中来自自己军队同事的安全感。

多数共识指南委员会认为 PTSD 治疗具有 A 级证据的包括认知行为疗法(CBT)和药物,特别是选择性 5-羟色胺再摄取抑制药(SSRIs)(帕罗西汀和舍曲林获得 FDA 批准用于治疗 PTSD)。尽管缺乏 FDA 的明确适应证,还是有越来越多的证据表明,5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药(SNRIs)(如文拉法辛和度洛西汀)和米氮平也有疗效(推荐剂量见表 54-3)。

认知行为疗法干预措施包括叙事治疗(通常称为“想象暴露法”),现场暴露法着重训练身体不对创伤相关提示(如拥挤的购物中心)做出反应和调节生理过度觉醒状态的技术(如横膈膜式呼吸、渐进式肌肉放松法)。大量辅助疗法,包括针灸、正念冥想、瑜伽和按摩,也被试验应用于 PTSD 的治疗。虽然本身不是循证治疗方法,但如果它们促进放松反应、缓解过度亢奋状态,也可以作为有用的辅助方式。

对 PTSD 的药物治疗与心理治疗没有“头对头”的直接比较。对基层医疗的医生而言,轻度至中度 PTSD 症状首先考虑用 SSRI 治疗,如果有更严重的症状、重大合并症、安全问题或对初始治疗反应有限应将病人转诊至精神卫生专家的做法是合理的。所有 PTSD 治疗方法都有相当一部分患者疗效欠佳,常需要添加方法或调整治疗。如果 SSRIs 出现无反应、不良反应或共病疼痛(尤其是度洛西汀,有疼痛的适应证),更换为 SNRIs 可能有用的。SSRIs 和 SNRIs 初始治疗时都会增加焦虑,病人应该被告知有这种可能,并且治疗应从最低推荐剂量开始(甚至前几天为最低剂量的一半),而后逐步加量。米氮平的使用可能会导致嗜睡和体重增加。抗抑郁药物也可能对共病抑郁有用,这在有 PTSD 的退伍军人中很常见。必须认识到所有抗抑郁药物都有潜在的药物间相互作用。

许多其他药物也被用于治疗 PTSD,包括三环类抗抑郁药、苯二氮䓬类、非典型抗精神病药物和抗惊厥药物。一般来说,这些药物的处方应该结合精神科的会诊,因为它们有更大的不良反应和风险。尤其应避免苯二氮䓬类在退伍军人中使用。研究表明它们不减少 PTSD 的核心症状,反而可能会使在 PTSD 的退伍军人中常见的物质使用障碍恶化,并可能产生显著的焦虑反弹。有 PTSD 的退伍军人经

常会报告苯二氮䓬类药物用后的症状缓解,但这通常是短暂的,而且与可导致对康复不利的耐受和依赖的高风险有关。作为抑郁、焦虑或睡眠问题辅助治疗而广泛使用的非典型抗精神病药物,有显著的长期不良反应,包括对代谢的影响(如血糖调节异常)、体重增加和心血管风险。

睡眠障碍应该首先以睡眠卫生教育处理,随后考虑抗组胺剂、曲唑酮、或非苯二氮䓬类镇静催眠药如唑吡坦、艾司佐匹克隆或扎莱普隆的应用。然而,非苯二氮䓬类镇静催眠药应谨慎用于退伍军人,因为它们可以导致与苯二氮䓬类药物类似的耐受和睡眠问题反弹。

**脑震荡/mTBI和调度后脑震荡后症状的治疗策略** 脑震荡/mTBI最好在受伤时就给予教育和休息等治疗措施,以给大脑时间来愈合合并防止二次受击综合征(一种罕见但致命的事件,表现为脑水肿,可发生于大脑从初始事件充分愈合之前的第二次脑震荡)。随机试验表明,关于脑震荡的教育,即告知患者可以预期到什么,促进对康复的预期是预防持续症状最有效的治疗。

一旦服役人员从战区返回并为战后健康问题寻求医疗,治疗要最大程度上针对症状,遵从以患者为中心的原则和合作医疗模式。认知康复在改善中、重度创伤性脑损伤的记忆力、注意力和精力集中方

面是非常有用的,尽管有专家共识支持其在 mTBI 使用,但随机临床研究并没有普遍证实其对 mTBI 有效。

对于持续性、慢性震荡后症状的临床管理的一般建议包括根据症状表现、共存健康问题和个人偏好治疗身体和认知的健康问题;处理共存抑郁、PTSD、物质使用障碍或者其他可能导致症状持续的因素。头痛是与脑震荡/mTBI 有关的最常见症状,并且头痛的评估和治疗与其他原因引起的头痛相似(参见第 8 章)。不推荐用兴奋性药物来减轻由脑震荡/mTBI 引起的神经认知反应。临床医生应该意识到治疗抑郁、焦虑、嗜睡或慢性疼痛的处方药物有潜在认知或镇静的不良反应。

神经精神问题的治疗必须配合其他战争相关健康问题的医疗服务,治疗的目标是减少症状的严重程度,提高社会和职业功能,并防止长期残疾。理解与战争相关健康问题的职业背景对与退伍军人交流和制定一个综合治疗策略是重要的。

声明:本材料已通过沃尔特里德陆军研究所的审核。对其发表和(或)出版没有异议。本文所包含的意见或主张是作者的私人观点,并不被视为官方或是反映美国陆军部或国防部的真实观点。

(张楠译程焱校)

## 第六部分 酒精和药物依赖

---

# 第 56 章

## Chapter 56

### 酒精和酒精中毒

Marc A. Schuckit

#### 引言

酒精(乙醇)可遍布全身,影响全身几乎所有的系统,能改变脑内每一神经生化物质的加工。酒精可加速多数药物在肝的代谢,酒精中毒类似许多内科疾病(如糖尿病)和精神疾病(如忧郁症)。在西方国家,不论教育程度和收入的情况,80%的人群消费酒精,其中2/3的人群早年有酗酒史,约20%的男性和10%女性在他们一生中反复患有严重的酒精相关问题。低度酒精对健康有益,但每天摄入多于3倍标准量的酒精可增加患癌症和心血管疾病的风险。酒精滥饮相关的疾病会减少寿命约10年。不幸的是,多数内科医生缺乏相关知识。本章将简要回顾有关酒精饮用、滥用和酒精依赖的知识。

#### 酒精的药物和营养价值

酒精的血浓度可以表达为每分升多少毫克酒精(如100mg/dl=0.10g/dl),酒精血浓度值0.02g/dl相当于摄入一杯酒。换算成整数,啤酒340ml(12盎司)、未加酒精的葡萄酒115ml(4盎司)、43ml(1.5盎司)80酒精度的饮料如威士忌、杜松子酒、伏特加酒每杯含10~15g乙醇,相对于一标准杯;0.5L(1品脱)80酒精度的饮料含160g(约16标准杯)乙醇,750ml葡萄酒含60g乙醇。上述饮料中还含有可影响其口味的其他成分,可能对身体有不良反应。上述物质包括甲醇、丁醇、乙醛、组胺、丹宁、铁、铅。酒精可快速降低神经元活性,与镇静药如苯二氮草类药物和巴比妥有类似的行为影响效应和交叉耐受。

口腔和食管黏膜可少量吸收酒精,胃和大肠中等量吸收酒精,近段小肠是吸收酒精的主要部位。胃快速排空(可被含二氧化碳的饮料加速排空);缺乏蛋白、脂肪或糖类(干扰吸收);稀释乙醇至中度

(最高20%的浓度)均可加速酒精的吸收。

乙醇血浓度在2%(低血浓度)至10%(高血浓度)可直接排泄入肺、尿、汗液中,但大部分在肝中代谢为乙醛。最重要的代谢通路发生在胞液中,胞液中的乙醇脱氢酶使乙醇脱氢成为乙醛,随后快速在线粒体和胞液中被乙醛脱氢酶降解(图56-1)。第二条代谢通路发生在滑面内质网的微粒体中(微粒体乙醇氧化系统,MEOS),在乙醇血浓度高时,负责10%以上的乙醇氧化。

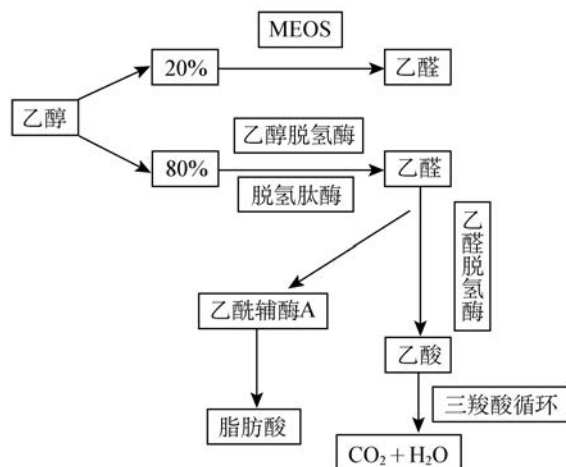


图 56-1 乙醇的代谢(MEOS,微粒体乙醇氧化系统)

酒精可提供热量(一杯酒含300kJ或70~100kcal),但酒精中缺乏营养物质如矿物质、蛋白质和维生素。另外,酒精可干扰维生素在小肠的吸收,减少叶酸、维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>3</sub>、维生素A在肝的储存。

对健康个体而言,在6~36小时酒精负荷过多可产生一过性低血糖,继发于乙醇对糖异生的急性作用,可致短暂的糖耐量实验异常(容易误诊为糖尿病),直到酒精戒断2~4周后。酒精性酮症酸中毒

可反映出脂肪酸氧化降低,如同时伴饮食欠佳或反复呕吐,容易误诊为糖尿病性酮症。对酒精性酮症酸中毒而言,患者表现为血酮升高、血糖轻度增高、阴离子间隙增高、血乳酸轻度至中度升高、 $\beta$ -羟丁酸/乳酸的比值介于 2:1 至 9:1(正常为 1:1)。

在大脑中,酒精对所有神经递质均有影响,在酗酒后的一段时间内,其急性效应常表现为上述神经递质的相反效应。最突出的效应就是  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)活性的增强,尤其是 GABAA 受体。氯离子通道的增强有抗癫痫、助睡眠、抗焦虑和肌松作用。酒精有助于 GABA 的释放,继续使用可增加 GABAA 受体的密度。在酒精戒断期间则表现为 GABA 活性的降低。急性酒精中毒可抑制兴奋性谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA),而慢性酒精中毒与兴奋性受体的亚单位下调相关。酒精急性中毒期,GABA 增多、NMDA 减少;酒精戒断期,GABA 减少和 NMDA 增多可解释中毒和戒断现象。

饮酒可使脑内的多巴胺浓度增高,从而产生愉悦感,尤其是在脑桥被盖和相关的脑区,这一效应在嗜酒者、戒酒复发者中扮演重要的角色。多巴胺通路上的改变与“应激激素”的增多有关,包括酒精中毒期促肾上腺皮质激素(ACTH),戒断期上述激素水平的下降。上述激素水平的改变归因于酒精中毒期的奖赏机制和血乙醇浓度下降期的抑郁。隔核多巴胺的改变与酒精诱导的阿片样受体改变密切相关。急性酒精中毒也可释放  $\beta$ -内啡肽。

在急性酒精中毒期,另外重要的神经生化改变包括 5-羟色胺突触水平增高,随后 5-羟色胺受体下调。乙醇对脑桥被盖区的作用导致烟碱乙酰胆碱升高,与多巴胺活性增强协调一致。在脑桥被盖区,乙醇也作用于大麻受体,促进多巴胺、GABA 和谷氨酸的释放,随后作用于大脑的奖赏环路。

### 行为效应、耐受性和依赖性

药物的急性反应取决于其剂量、血药浓度、药物之间的互相作用、既往过敏史。“法律酒精中毒”在美国许多州系指酒精血浓度为 0.08 g/dl,而其他国家的标准则为 0.04 g/dl 或更低。然而,酒精血浓度在 0.02~0.03 g/dl(饮用 1 到 2 杯酒后)时即可见行为、精神运动和认知改变(表 56-1)。睡眠紊乱见于 2 倍法律酒精中毒血浓度,死亡见于 0.3~0.4 g/dl 酒精血浓度。过量酒精所致的死亡多于药物。

反复饮酒可致获得性耐受,这是一种较为复杂的临床现象,涉及至少三种补偿机制:①每日饮酒

1~2 周后,可见代谢或药动学耐受,乙醇肝代谢率增加 30%。上述改变随后很快消失。②细胞或药效学耐受,在酒精存在的情况下,通过神经生化的改变维持相对正常的生理功能。血浓度的下降导致随后戒断症状的出现。③学习或行为耐受,在药物的影响下,个体调整其行为,以便能比预期更好运转其正常的功能。

慢性乙醇暴露所致的细胞改变在戒酒后数周或更长的时间内改变不明显。血酒精浓度的快速下降会造成戒断综合征,在戒断前 5 天内最明显,但某些症状(如睡眠紊乱和焦虑)需要 4~6 周的时间方能调整。

表 56-1 无耐受的情况下,血酒精水平的影响

血浓度(g/dl)	常规效应
0.02	抑制下降,轻微的醉酒感觉
0.08	复杂认知功能和运动成绩下降
0.20	说话明显含混不清、运动不协调、易怒、判断力变差
0.30	轻度昏迷和重要生命体征下降
0.40	死亡

### 酒精对器官、系统的影响

少量饮酒(每天 1 杯或 2 杯酒)对健康有益,可增加高密度脂蛋白、降低血小板聚集,降低冠状动脉闭塞性疾病和栓塞性卒中的风险。由于红酒中含有黄素及相关物质,少量饮用红酒对健康有益,可抑制血小板活化。中等量饮酒可降低血管性痴呆和老年性痴呆发生的风险。然而,每天规律饮用 3 杯或更多杯酒,其潜在的健康效应就会消失,有关酒精有害的知识有助于内科医生明确酒精滥用和酒精依赖的诊断,给患者提供这些知识有助于他们在行为上做出的改变。

### 神经系统

约 35% 的饮酒者(对酗酒者比例更高)经历过短暂知觉丧失,系一种短暂的顺行性遗忘发作,他们对当晚饮酒的过程部分或全面性遗忘。另外一个常见的问题是就患者在就寝前饮用 1~2 杯酒后出现睡眠障碍。尽管酒可能有助于入睡,但酒会导致睡眠结构的紊乱。睡眠结构发生改变,如快速眼动睡



眠和慢波睡眠的时间减少。酒精可使咽喉部的肌肉放松,导致打呼噜和睡眠呼吸暂停综合征的恶化,后者见于 60 岁以上的男性酗酒者,约占 75%。患者可有突出的噩梦。所有酗酒者的睡眠障碍都很显著,且容易复发。

饮酒者另外一个常见的问题就是判断力和协调性受损,其意外受伤的风险增加。在美国,约 40% 的饮酒者在醉酒时驾驶。酗酒者第 2 天常伴头痛、口渴、恶心、呕吐和疲劳症状,宿醉综合征表现为在学习和工作中时间的遗忘和短暂的认知障碍。

对酒精依赖者而言,酒精对神经系统的影响更为突出。慢性酗酒可导致周围神经病,见于 10% 的酗酒者,类似于糖尿病,患者表现为肢体的麻木、刺痛感、感觉异常,肢体末端为著。约 1% 的酗酒者可发展为小脑变性或萎缩,表现为站立和步态不稳伴轻微震颤;神经影像学提示小脑蚓部萎缩。幸运的是,仅有很少的酗酒者(约 1/500)发展为 Wernicke's 综合征(眼肌麻痹、共济失调和脑病)和 Korsakoff's 综合征(逆行性和顺行性遗忘),上述综合征有较高比例出现一个或更多个神经病理学发现。上述综合征与硫胺素水平较低相关,尤见于易感性个体,如转酮醇酶缺乏症的患者。酗酒者在酗酒数天或数周后,可出现认知和短暂的记忆损害。MRI 和 CT 上显示脑室扩大和脑沟增宽等脑萎缩征象见于 50% 的慢性酗酒者。上述改变在戒酒后通常可逆。目前尚无酗酒性痴呆综合征的单一诊断,酗酒性痴呆综合征可用于描述慢性酗酒者明显的不可逆的认知功能改变(可能系不同病因所致)。

### 精神并发症

约 2/3 的酒精依赖者符合美国精神病学会 DSM-IV 精神综合征的诊断标准(参见第 54 章)。其中约半数有先前存在的反社会型人格障碍,由于酒精和药物的依赖而表现为冲动和失控。男性终身风险为 3%,80% 以上个体表现为酒精和(或)药物依赖。另外一个常见的并发症见于对违禁物质的依赖。伴精神综合征的酗酒者先前即有精神分裂症或躁狂抑郁症和焦虑症(如惊恐障碍)。酗酒并发症和精神障碍在遗传易感性上可能互相重叠。酒精所致判断力的损害也见于独立的精神疾病,饮酒可缓解某些精神疾病的症状或某些药物的不良反应。

精神综合征可见于酗酒和随后的戒断期。酒精诱发的综合征包括持续数天到数周的强烈的悲伤(酒精诱发的感情障碍),见于 40% 的重度酗酒者,上述综合征在戒断数周后消失;10%~30% 的酗酒

者可出现短暂的严重焦虑症(酒精诱发的焦虑障碍),起始于酒精戒断时,戒酒后持续数月或更长时间;听幻觉和(或)偏执妄想表现为警觉和定向力障碍,见于 3%~5% 的酗酒者(酒精诱发的精神障碍)。

酒精诱发的精神疾病的治疗包括帮助患者戒酒、提供心理支持、心理治疗如认知行为疗法。除使用短效的抗精神病药物用于治疗物质诱发的精神症状外,物质诱发的精神疾病几乎不需要药物治疗。戒断症状通常在数天到 4 周内恢复。相反,由于酒精诱发的精神症状短暂,无须长期药物治疗,饮酒史是伴精神症状患者的重要问诊内容。

## 胃肠道系统

### 食管和胃

摄入酒精可导致食管和胃的炎症、上腹不适和胃肠道出血,酒精是出血性胃炎最常见的病因。食管贲门黏膜撕裂系胃食管连接处黏膜的纵向撕裂,强烈的呕吐可致严重的消化道出血。

### 胰和肝

饮酒者急性胰腺炎的发生率(25/1000/年)是普通人群的 3 倍,约占全部病例的 10%。酒精损害肝的糖原,导致糖原的葡萄糖转化异常、乳酸增多和脂肪酸氧化降低,结果造成肝细胞内脂肪的堆积。在健康个体中,上述改变时可逆的。然而,反复的酒精暴露,尤其是每日酗酒的患者,肝会发生严重的改变,包括酒精诱导的肝炎、中央静脉周围硬化和肝硬化,肝硬化见于 15% 的酗酒者。由于较高的易感性,酗酒者患丙型肝炎的概率较高。在饮酒的情况下,丙型肝炎与严重的肝衰竭密切相关。

## 癌症

女性每天摄入 1.5 杯酒,患乳腺癌的风险增加 1.4 倍。对男性和女性而言,每天摄入 4 杯酒患口腔和食管癌的风险增加约 3 倍,直肠癌的风险增加约 1.5 倍;每天摄入 7~8 杯酒或更多,患癌症的风险增加约 5 倍。上述后果来源于乙醇和乙醛的直接致癌诱导效应或间接干预了体内的免疫平衡。

## 造血系统

乙醇可引起红细胞体积的增加(平均红细胞体积,MCV),反映了其对于干细胞的影响。如大量酗酒伴叶酸缺乏,也可出现嗜中性粒细胞增多、网织红细胞减少、骨髓增生;倘若营养不良,可见铁粒幼细胞

性贫血。慢性酗酒可使白细胞数量减少,减少粒细胞的迁移和黏附,从而削弱对新抗原的迟发性超敏反应(如结核菌素皮肤试验假阴性)。相关的免疫缺陷可致易感性,包括肝炎和 HIV 感染,干扰对它们的治疗。饮酒可致血小板减少,戒酒 1 周后血小板通常能够恢复正常,除非有肝硬化或充血性脾大。

## 心血管系统

乙醇可降低心肌收缩力,导致周围血管扩张,从而引起血压下降和心排血量代偿性增加。酒精摄入后运动引起的心耗氧量增加较为明显。上述急性改变对普通健康饮酒者并无多大影响,但对有心血管疾病的患者有较大影响。

每天饮用 3 杯或更多会出现剂量依赖性高血压,戒酒数周后血压恢复正常。因此,酗酒是轻度和中度高血压的危险因素。慢性酗酒者患冠心病的风险是正常人的 6 倍,部分与低密度脂蛋白的增高相关。酒精作用于心肌的直接效应是导致心肌病发生的风险增高。心肌病的临床症状包括左心室损害时无法解释的心律失常、心力衰竭、心肌收缩力降低、心室的扩大伴附壁血栓和二尖瓣反流。酗酒后可能短暂出现房性或室性心律失常,尤其是阵发性心动过速,而无心脏疾病的证据,称之为“假日心脏”综合征。

## 生殖泌尿系统的改变、性功能和胚胎发育

青少年饮酒影响正常的性功能和生育。任何年龄,中等量的乙醇(乙醇血浓度 0.06g/dl)能促进性欲,但也会降低男性的勃起功能。在没有肝损害的情况下,少数慢性酒精中毒的患者可出现不可逆的睾丸萎缩伴曲细精管的收缩、射精量的减少和精子数量的下降。

女性频繁大量的饮酒会造成停经、卵巢缩小、黄体缺失相关的不孕和自发性流产风险增高。孕期酗酒者会使乙醇和乙醛快速转移至胎盘,对胚胎的发育产生严重的不良影响。胚胎酒精综合征就是最为严重的后果,见于酗酒母亲所生育的 5% 的孩子中,临床上可出现以下症状和体征:伴内眦赘皮的面容改变、耳郭形成不良、牙釉质缺陷伴细齿、房间隔和室间隔缺损、掌纹异常和关节活动受限、小头畸形伴智能减退。少见的严重病例为胎儿酒精谱系障碍,临床上包括低体重儿、低智商儿、多动行为和中度认知障碍。在孕期间,酒精的摄入量和摄入时间并无明确的说法,建议妊娠妇女完全戒酒。

## 其他方面的影响

1/2~2/3 的酗酒者会出现骨骼肌无力,系急性酗酒性肌病所致。戒酒可以改善症状但不能完全缓解。反复酗酒对骨骼系统造成的损害包括钙代谢异常、骨密度减低、骨骺生长减慢,结果导致股骨头骨折和坏死的风险增高。激素的改变包括皮质醇水平的增高,在酗酒者中会持续增高;在乙醇血浓度升高时抑制抗利尿激素的分泌,在乙醇血浓度降低时促进抗利尿激素的分泌(导致酗酒者轻度水肿);血清甲状腺素可逆性中度降低;血清三碘甲状腺原氨酸显著降低。戒酒 1 个月后激素水平应该重新评估。

## 酗酒者(酒精滥用者或酒精依赖者)

由于多数饮酒者偶尔饮酒过量,短暂的乙醇相关的病理改变在非酗酒者中很常见,尤其是在 19~29 岁的年轻人多见。若要在人生的多个阶段讨论这一问题,应该明确酒精滥用或酒精依赖的标准。

## 定义和流行病学

DSM-IV 将酒精依赖定义为 7 年内至少有 3 年出现反复的酒精相关的障碍,并在相同时间段丛集出现(如超过 12 个月相同时间段)。7 项中 2 项:耐受性、戒断症状特别重要,它们与临床的严重性相关。依赖性有助于预测伴酒精饮用问题的再发和缩短寿命 10 年余。

酒精滥用定义为 4 年内至少 1 年出现反复的酒精相关的障碍(如社会、人际、法律和职业)或在危险的情况下(如驾驶时)饮酒的个体,但不是酒精依赖者。约 50% 的酒精滥用者在 2~5 年后会出现酒精相关的问题,仅 10% 的患者,包括青少年,会继续发展为酒精依赖。

在多数西方国家,酒精依赖终身的风险男性为 10%~15%,女性为 5%~8%。美国、加拿大、德国、澳大利亚和英国的情况类似;而多数地中海国家如意大利、希腊和以色列等国偏低;爱尔兰、法国、斯堪的纳维亚则偏高。对多数土著居民而言,如美国印第安人、爱斯基摩人、毛利人和澳大利亚的土著部落更高。正如后面描述的,上述风险的不同反映出文化和遗传的差异。在西方国家,典型的酗酒者更多的是蓝领或白领工人或家庭主妇。在医生看来,酗酒者的终身风险与普通人群类似。

## 遗传

约 60% 的酒精相关性疾病归因于基因, 对儿童酗酒者(即使这些儿童早期被非酗酒者收养和抚养), 其酒精滥用和酒精依赖的风险是正常儿童的 4 倍, 同卵双生比异卵双生子的风险高。遗传变异通过中间性状得以体现, 中间性状与环境相关, 可改变酗酒和致酒精相关问题的风险。这些基因包括与应用精神作用物质所致精神障碍(冲动性、精神分裂症和双相情感障碍)高风险相关的基因。另外一些性状如喝酒时强烈的脸红反应, 通过酒精代谢酶的变异降低酒精相关疾病的风险, 尤其是乙醛脱氢酶(仅见于亚洲人群)的变异。

另外一个受遗传影响的性状, 对酒精的敏感性较低, 通过钾通道、GABA、烟碱、5-羟色胺系统的基因变异部分影响酗酒者的风险。在发展成为酒精使用障碍前, 对早期职业饮酒者进行酒精低敏感性的观察。所有的随访研究证实大量酒精摄入可达到预期的效应, 预测将来发展成为酗酒和酒精使用障碍风险。低酒精敏感性至少部分可以通过环境因素的影响如酗酒者朋友的选择、大量酒精摄入的阳性预期结果和次优处理应激的方法予以调节。

## 自然史

尽管首次饮酒的年龄(15 岁)在酗酒者和非酗酒者之间并无差异, 规律饮酒者和酗酒者首次饮酒的年龄稍微早些, 尤其是对后期出现的、与酒精使用障碍相关行为问题的患者而言, 首次饮酒的年龄更早些。在 25、26 岁时, 多数非酗酒者会节制饮酒, 而酗酒者饮酒量可能逐步增多。酒精对健康的影响主要见于十几岁到二十岁出头, 酒精障碍见于 25、26 岁。一旦明确诊断, 酒精中毒可能加重或缓解, 随着问题的发展, 暂时停止或控制饮酒精没有困难。但是, 如果没有帮助, 酒精的摄入量会增多, 随后出现

各种问题。给予治疗, 1/2~2/3 的酗酒者可戒酒数年, 即使没有正规的治疗自助小组的帮助, 至少也有 20% 的机会达到自发缓解和长期戒断。但是, 继续饮酒会使寿命平均缩短 10 年, 这也是导致死亡、心脏病、癌症、意外事故和自杀的主要原因。

## 治疗

酒精相关问题的治疗相对较为明确: ①认识到至少 20% 的人群存在酒精滥用或酒精依赖; ②掌握急性酒精中毒相关问题的诊断和治疗; ③掌握如何帮助患者陈述问题的方法; ④给酗酒者提供恰当的帮助。

## 酗酒的定义

即使在富裕地区, 20% 的患者存在酒精使用障碍的疾病。上述地区的男性和女性每天规律饮用 6 至 7 杯酒的情况下, 可通过酒精问卷调查明确的诊断, 无须实验室检查结果。γ-谷氨酰转移酶(GGT) (>35 U) 和缺糖转铁蛋白(CDT) (>20 U/L 或 >2.6%) 这两项血液学检测对酗酒者的特异性和敏感性均 ≥60%。联合使用两项检测比单独一项更为准确。上述指标可能在戒酒后 7 周内恢复到正常水平。其他血液学检测指标如 MCVs (≥91 μm<sup>3</sup>) 和尿酸 (>416 mol/L, 或 >7mg/dl) 也很有用。

酒精滥用或酒精依赖的诊断最终依靠反复出现的、与饮酒相关障碍的病史。因此, 婚姻或工作问题、法律困境、意外事故史、疾病和耐受性的调查就显得非常重要, 还要联系患者饮酒或其他药物史。一些标准化的问卷有助于诊断, 如包含 10 个问题的酒精使用障碍筛查量表(AUDIT)(表 56-2), 但它们仅仅是筛查工具, 面对面的会谈仍然是重要的诊断手段。

表 56-2 酒精使用障碍筛查量表(AUDIT)<sup>a</sup>

项目	5 分(从最低到最高)
您饮酒次数是多少?	从不(0)到每周 4 次以上(4)
在一般情况下, 您一天的饮酒量是多少标准杯? (注: 1 标准杯 = 10g 纯酒精)	1 或 2 杯(0)到 10 杯以上(4)
您每次喝 6 杯以上的次数是多少?	从不(0)到每天或几乎每天 1 次(4)
最近 1 年来, 是否一旦您开始饮酒, 就无法立即中断, 这种情况在最近 1 年中几次?	从不(0)到每天或几乎每天 1 次(4)

续表

项目	5分(从最低到最高)
您有没有因为喝酒而耽误要做的事情? 这种情况在最近1年中有几次?	从不(0)到每天或几乎每天1次(4)
在一次大量饮酒后,您是否需要次日早上喝一杯酒才能正常生活? 这种情况在最近1年中有几次?	从不(0)到每天或几乎每天1次(4)
您会不会在饮酒后感到内疚或后悔? 这种情况在最近1年中有几次?	从不(0)到每天或几乎每天1次(4)
您会不会因为喝酒而回忆不起来前夜所发生的情况? 这种情况在最近1年中有几次?	L 从不(0)到每天或几乎每天1次(4)
您有无因为喝酒而使本人或他人受到伤害的情况? 这种情况在最近1年中有几次?	没有(0);有,是在过去的1年(4)
您的亲戚、朋友、医生或其他健康教育工作者关注过您的饮酒问题或建议您戒酒吗?	没有(0);有,是在过去的1年(4)

<sup>a</sup>.AUDIT 总分 10 分,评分大于 8 分提示系有危害健康的酒精滥用

### 治疗 酒精相关的问题

**急性酒精中毒** 急性酒精中毒最优先采取的措施就是评估患者的生命体征和处理呼吸抑制、心律失常和血压。如可能伴其他药物的急性中毒事件,应考虑如阿片类和中枢神经系统镇静药(如苯二氮革类药物)。应该提供安全的积极处理方式和干预团队。如果继续采用积极的处理方法,可使用低剂量的短效苯二氮革类药物,如劳拉西泮(1~2mg 口服或静脉),必要时重复使用,但必须仔细观察重要的生命体征和注意意识改变。另外可替代的治疗方法是使用抗精神病药物(如氟哌啶醇 0.5~5mg 口服或必要时每 4~8 小时肌内注射,或必要时奥氮平每 2~6 小时肌内注射 2.5~10mg)。

**干预** 对酗酒者有两个重要的干预要素:动机会谈和简短干预。就动机会谈而言,临床医生可帮助患者在喝酒时思考资产(如社会生活中的舒适度)和负债(如健康和人际关系问题)。患者的反映非常关键,临床医生应该投入感情、仔细倾听,帮助患者衡量权重,鼓励他们对应该做出的改变负起责任。应提醒患者避免不改变饮酒方式所带来的不良后果。动机会谈的过程可以总结为 FRAMES: 对患者的回馈;患者的责任;对需要采取行动的提议,而不是命令;可以考虑的选择;与患者共情;自我效能如给患者提供成功改变自我的支持。

一旦患者开始考虑改变,应将重点转移到简短干预的设计,以帮助他们更好地理解潜在的作用。和他们讨论酗酒的后果,提出戒酒的可行性方法,帮

助他们认识和避免酗酒。动机会谈和简短干预可在 15 分钟内完成,因为患者不会立刻改变自己的行为,随后需要多次会谈以讨论最佳治疗方案,解释戒酒的好处。

**酒精撤退** 如果患者同意戒酒,酒精突然戒断会产生戒断综合征,戒断综合征与醉酒的症状相反。主症状包括手的震颤,激越或焦虑,自主神经系统过度兴奋包括心率增快、呼吸增快、体温升高,失眠。上述症状常见于酒精戒断 5~10 小时,2~3 天达到高峰,4~5 天可明显改善,戒断综合征可持续 4~6 个月。

2%~5% 的酗酒者在戒酒期间会经历一次癫痫发作,伴发的疾病、药物的误用和酒精摄入量增多均可导致发作的风险增加。上述危险因素也可导致震颤性谵妄的发生,戒断包括谵妄(精神错乱、激越、意识水平的波动)性震颤和自主神经过度兴奋(如心率显著增快、血压增高、呼吸加快),在酒精戒断的早期,识别发作和震颤性谵妄和及时干预可降低其风险。

酒精戒断治疗的第一步,需要全面对酗酒者进行体格检查,包括寻找肝衰竭、胃肠道出血、心律失常、感染、血糖和电解质紊乱的证据。提供足够的营养和口服 B 族维生素、每天 50~100mg 的维生素 B<sub>1</sub> 持续服用 1 周或更长时间。由于多数酗酒者酒精戒断期间水摄入正常或稍微过量,除非患者出现出血、呕吐或腹泻,应避免静脉输液。

酒精戒断治疗的第二步就是要认识到戒断综合征是由于中枢神经系统镇静药、酒精快速撤退所致,可以通过调整镇静药的剂量予以控制,然后在 3~5

天的时间内逐渐减少剂量。大部分中枢神经系统镇静药有效,苯二氮革类(参见第 54 章)有很高的安全范围和最低的价格,因此是首选的经典药物。短半衰期的苯二氮革类药物适合有严重肝损害或脑损害的患者,但必须每 4 小时给药以避免血药浓度的大幅度波动,从而增加发作的风险。因此,多数内科医生使用长半衰期的药物(如甲氨二氮革),如果撤药的症状越来越明显,可调整上述药物的剂量;如果患者处于睡眠状态或伴有直立性低血压,应尽量不要使用这类药物。患者第一天每 4~6 小时服用甲氨二氮革 25~50mg,或地西泮 10mg,在随后 5 天内将剂量逐渐减为零。酒精戒断症状可住院处理,身体条件较好的患者其撤药的症状较轻微,尽管此时酒精血浓度较低,患者既往无震颤性谵妄病史,戒断性发作多见于戒瘾诊所。如果戒断症状和体征较为明显,这些患者应该住院评估。

震颤性谵妄患者的治疗是一个挑战,即便治疗,可能需要 3~5 天的观察期。关注的重点在于明确诊断、控制症状、预防继发性损伤。多数内科医生推荐使用高剂量的苯二氮革类药物(如甲氨二氮革每日 800mg),积极治疗将降低激越、提高发作的阈值,但可能对改善意识障碍的作用不大。另外一些内科医生推荐使用抗精神病的药物,如前文曾经讨论过的氟哌啶醇或奥氮平,尽管这些药物对震颤性谵妄没有直接的疗效。抗精神病药物几乎不可能恶化精神错乱,但可增加发作的风险;抗精神病药物对轻度的撤药症状无多少价值。

撤药所致的全面性发作无须给予足剂量的苯二氮革类的药物,也无证据表明抗癫痫药物如苯妥英或加巴喷丁对撤药性发作有效,随着有效药物的血药浓度达标,发作的风险逐渐降低。罕见的癫痫持续状态患者必须积极治疗(参见第 26 章)。

### 酗酒患者的康复治疗

**概要** 在完成对酗酒患者的康复治疗后,60% 的酗酒者,尤其是中产阶级,维持戒酒至少 1 年,许多患者可终身戒酒。认知-行为治疗的核心方法就是帮助患者意识到改变的重要性,和他们一起工作以改变其行为模式,提高依从性。关键步骤就是通过教育优化戒酒的动机,教育患者的家庭成员,培育良好的环境,让患者免于酒精的干扰。多年酗酒者需要向专业康复和自助小组咨询,如匿名戒酒会,帮助患者在戒酒的过程中学习如何处理生活压力。酗酒复发的预防有助于患者认识到酗酒复发的风险,如果处理方法不当,会增加戒断复发的机会。

多数患者在门诊接受治疗,干预措施越强效果越佳,有些酗酒者对匿名戒酒会或门诊的处理疗效不佳。不论如何,都应参与治疗的工作人员至少保持 6 个月的联系,酒精戒断后应再随诊一年。咨询工作应关注于在没有接触酒精的情况下如何改善患者的功能,帮助患者在戒断酒精的情况下如何打发闲暇时光,发展戒酒互助小组,处理工作上的压力。

内科医生在酗酒相关的内科或精神综合症的诊断和治疗中扮演非常重要的角色,监督戒酒诊所,给患者提供康复治疗和咨询,选择适合的药物治疗。当患者在酒精戒断后出现令人苦恼的睡眠障碍时,应该使患者消除疑虑,说明这是酒精戒断后的正常现象,随后数周会自行改善。内科医生应该教会患者有关睡眠卫生的基本知识,包括就寝和觉醒的时间表。安眠药物有误用的风险,停用安眠药会出现失眠反弹现象。不应使用具有镇静效果的抗抑郁药(如曲唑酮),因为该药影响患者第二天的认知功能,导致正常的睡眠结构紊乱,可偶尔服用非处方的安眠药(具有镇静作用的抗组胺药)。帮助患者了解临床症状的本质特征,使用认知疗法和放松技术有助于缓解焦虑。

**药物康复治疗** 在康复期前 6 个月,以下药物治疗有益。第一种药物,阿片类拮抗药——环丙甲羟二羟吗啡酮每天 50~150mg 口服,能显著缩短复发,无论是使用口服制剂还是每月一次 380mg 的静脉注射制剂,对  $\mu$  阿片类受体 G 等位基因 GAI18G 多态性的个体尤为有效。通过阻断阿片类受体,环丙甲羟二羟吗啡酮可降低富含多巴胺的中脑腹侧被盖奖励系统的活动,从而降低酒精摄入所致的快乐感和奖励感。第二种药物,阿坎酸(GABA 受体激动药,戒酒药)每天约 2g,分 3 次口服,有类似的较强的戒酒效应;阿坎酸抑制 NMDA 受体,减少迁延性酒精戒断所致的轻微临床症状。早先提到的几个联合服用常规剂量的环丙甲羟二羟吗啡酮和阿坎酸临床试验表明联合用药优于单药治疗,尽管并非所有的研究都支持这一观点。

第三种药物,戒酒硫(ALDH 抑制剂)的疗效评价更为困难,每天服用剂量为 250mg。该药有呕吐和自主神经系统不良反应,不良反应系乙醇、乙醛的首个代谢物血浓度快速升高的结果所致。对心脏病、卒中、糖尿病和高血压患者而言,该不良反应很危险。该药还有导致抑郁症、精神症状、周围神经痛和肝功能损害的潜在风险。戒酒最好在配偶的监护

下服用,尤其是在诸如圣诞节这样的高风险饮酒节日。其他相关药物尚在研究中,包括烟碱受体拮抗剂伐尼克兰、5-羟色胺受体拮抗药昂丹司琼、 $\alpha$ -肾上腺素能激动药哌唑嗪、GABA-B受体激动药巴氯芬、抗癫痫药托吡酯和大麻受体拮抗药。目前尚无足够

的资料评估上述药物对酒精中毒的疗效,因此也无强力的证据支持临床上使用。

(秦 兵 译)

# 第 57 章

## Chapter 57

### 阿片类药物的滥用与依赖

Thomas R. Kosten

#### 介绍

阿片类镇痛药是临床中使用最久、也最普遍的药物之一了,但也至少从公元 300 年前。忘忧草(希腊语“从哀伤中解放”)帮助了奥德赛英雄后就开始被滥用,而在中国和远东地区吸食阿片引起的广泛传播,造成了好几个世纪的危害。自 200 年前阿片和可待因的第一次化学分离后,合成的阿片类药物就开始被广泛研发,内源性的阿片肽也于 1995 年被发现。所有这些药剂最重要的两个不良影响就是使用过量和依赖性。在美国,每年产生海洛因依赖的概率是 0.14%,仅约是处方药阿片类滥用的 1/3。这实际上低于吗啡在东南和西南地区的 2% 的依赖率。虽然这些比率相对于其他滥用的物品来说是最低的,但伴随着发病率和死亡率的增高、疾病的传播、保健、犯罪和执法成本的增加、无形的家庭负担和生产力缺失,他们的疾病负担是相当巨大的。

在《精神疾病诊断与统计手册》第 4 版(DSM-IV)中阿片类药物依赖的诊断标准是,1 年内该药物的重复使用,并在三个或更多个方面产生问题。这些方面包括了耐受、戒断症状、超常规剂量使用阿片类药物,以及不计后果地应用阿片类药物。滥用的诊断涉及法律问题,无力偿还债务问题、特殊情况下

的使用问题,以及在面对种种问题的时候继续使用。在美国,阿片类药物滥用最引人关注的方面是,它作为非法药物的获取途径而一直在显著地增加。自从 2007 年起,处方类阿片制剂已经远远超过了大麻,成为青少年早期滥用的最常见违禁品。

最常见的阿片类药物滥用是挪用羟考酮的处方,其次是海洛因和吗啡,在卫生专业人员中哌替啶和芬太尼也常被用到。两种阿片类维持治疗的药物,美沙酮和丁丙诺啡,也有被滥用,但基本上概率比较低;还有部分阿片受体激动药,如布托啡诺、曲马朵、喷他佐辛也不常被滥用。这些药物的化学过程和基础药理在各大药理课本中都有涵盖,本章节主要集中在神经生物学和药理学方面相关的滥用、依赖及其治疗。

#### 神经生物学

在过去的 30 年中,阿片类药物在神经生物学方面的阐述已经取得了实质性的进展,它们不仅在( $\mu$ ,  $\kappa$  和  $\delta$ )这三种类型的阿片受体上有作用,而且还在第二、第三和第四细胞内信使系统的级联反应及神经元动作电位上起作用。这三种受体不同的功能活动总结在表 57-1,滥用最主要归咎于  $\mu$  受体。

表 57-1 阿片类受体的作用

受体类型	作用
$\mu$ 受体(如吗啡)	镇痛,兴奋增强,咳嗽和食欲抑制,呼吸减慢,胃肠动力下降,运动,镇静,激素改变,多巴胺和乙酰胆碱释放
$\kappa$ 受体(如布托啡诺)	烦躁,胃肠动力下降,食欲下降,呼吸减慢,精神症状,镇静,利尿,镇痛
$\delta$ 受体(如埃托啡)	激素改变,食欲抑制,多巴胺释放

第四种类型的阿片受体即“孤立阿片”受体,也能调制疼痛,但它不受阿片类药物影响。这些阿片受体都是由 G 蛋白介导而产生效应,并与环磷酸腺苷(cAMP)的第二信使系统和钾通道形成偶联。阿片类药物抑制和阻断钾通道开放和神经元除极(即产生动作电位)。因此,阿片类药物能强烈地抑制神经元活动。大脑通过对这种特定通路的抑制起到镇痛、镇静的作用,而阿片类药物产生的兴奋状态涉及另一不同大脑通路的间接激活作用——即中脑-边缘多巴胺能通路的激活作用。

阿片类药物的各个作用都与  $\mu$  受体的特定神经解剖学位置相关。阿片类药物的正性强化作用和欣快感产生于中脑腹侧被盖区(VTA)到伏隔核的多巴胺通路上,这也正是阿片类药物提高多巴胺突触水平的地方。这种增加是由于 GABA 能神经元对腹侧被盖区和伏隔核活动的抑制作用。然而,阿片类药物产生的兴奋作用只发生在多巴胺快速变化的时候。大剂量、迅速摄入的阿片类药物能阻断 GABA 的抑制作用并引起伏隔核神经元的爆发式放电,这与所有滥用的药物所产生的兴奋状态是相关联的。因此,通过口服和经皮途径常规给药能缓慢增加血液和大脑中的阿片水平,产生有效的镇痛和镇静作用,而不会像通过鼻腔吸入和静脉途径那样产生阿片类药物的兴奋作用。其他急性效应如过量所导致的镇痛和呼吸抑制,是由于它刺激了其他部位的阿片受体如蓝斑核。

阿片类药物的依赖和戒断症状与环磷酸腺苷系统的慢性作用相关。第二信使的作用使得细胞内的蛋白质磷酸化,并产生直达细胞核和 DNA 的级联反应。基因产物,如 c-fos 和 c-jun,在产生的早期就被其他拥有更持久的蛋白质转录的调控基因(如基因  $\delta$ c-fos)所激活。有了这些基因的持续激活,一系列的受体水平发生了改变,其中包括受体数量的下调,神经元细胞表面受体转运的减少,G 蛋白从  $\mu$  阿片受体中解偶联,以及环磷酸腺苷第二信使系统的上调。这些效应同时也是药物依赖在遗传危险因素方面的反映。由于多基因遗传,其估计有高达 50% 的依赖风险。 $\mu$  受体基因中,特定作用的基因多态性的呈现与阿片类药物滥用的风险相关,其中包括为阿片及内源性配体  $\beta$  内啡肽在提高该受体的亲和力上产生 3 倍剂量。表观遗传的甲基化改变也发生在阿片类药物成瘾者的  $\mu$  受体的 DNA 上。DNA 的甲基化抑制了基因的转录。

这种分子级联反应将急性中毒和镇静转换成慢

性阿片依赖和戒断,并限定在蓝斑核的特定神经解剖结构内。蓝斑核是去甲肾上腺素能神经元在大脑最集中的区域,它在大脑皮质的激活方面起了很大作用。当大剂量阿片使所有  $\mu$  受体饱和并产生激活,由于钾通道的失活,动作电位的稳定速率可停止。当阿片类药物使用数周乃至数月后导致直接抑制作用持续,第二套调控效应将在环磷酸腺苷系统出现,并导致耐受性、依赖性和戒断症状。

阿片类药物的戒断症状反映了位于蓝斑核的肾上腺素神经元的过度活跃。阿片类药物抑制了这些神经元的活动,而当这种抑制作用在阿片药物的日常使用中后期持续,那么腺苷酸环化酶的产量和从 ATP 到 cAMP 的产生过程中二次上调就会发生。这种上调是对慢性阿片类抑制作用的一种恒定反映,但当停止阿片类药物的使用后这种抑制也会随之终止。这增强了腺苷酸环化酶的活性,并引起 cAMP 显著增加。现在高水平的 cAMP 激活了 Na-K<sub>a</sub> 通道并在这些肾上腺素神经元中产生高水平的动作电位。肾上腺素的激活是戒断症状的基础,使腺苷酸环化酶活性恢复到正常水平并使相关戒断症状消除,这大约需要 7 天时间调整。在戒断过程中,这种肾上腺素能神经元激活的分子模型有着重要的治疗意义,例如阿片类戒断中可乐定的使用。

## 药理作用

药物的耐受和戒断反应最快通常发生在慢性每日用药 6~8 周后,当然这也取决于用药的剂量和给药频率。耐受性的产生主要在于药效学上,而不是药动学,伴随着细胞色素 P450 或其他肝酶的诱导的相对受限。阿片类药物主要通过细胞色素 P450 系统的 2D6 和 3A4 亚家族在肝中代谢。它们先与葡萄糖醛酸结合,少部分通过粪便排出。吗啡在血浆中的半衰期通常在 2.5~3 小时,而美沙酮则超过 22 小时。半衰期最短的要数芬太尼类阿片制剂,可仅有几分钟;最长的则有丁丙诺啡及其活性代谢物,其单剂量用药阻断阿片类药物的戒断症状可长达 3 天。阿片类药物的精神耐受导致了其使用者需要不断增加药物剂量求以维持其所渴望的欣快感,同时以避免戒断症状带来的不适。一旦开始使用它,那么这种组合产生强烈依赖性的后果可想而知。在阿片类药物的依赖中,内源性阿片肽的作用是不确定的。

在临床上,阿片类药物的滥用与其给药途径及



丸药制剂迅速到达大脑是紧密联系的。静脉给药和鼻腔吸入途径之所以作为常规途径不仅仅因为它是最有效的,也因为它能迅速在大脑内达到最高的血药浓度。这种丸药首先产生一种“飞跃感”,紧接着是欣快、平静及嗜睡(“点头症状”)。海洛因的效果可持续 3~5 小时,在依赖者身上每天需要一定的剂量来阻断戒断反应。阿片戒断症状在最后一次给药后 8~10 小时开始出现。许多症状都反映了自主神经系统活动的增加。首先出现的有流泪、流鼻涕、打哈欠、出汗。在戒断症状的后期出现睡眠不安,紧接着有乏力、寒战、起鸡皮疙瘩(“冷火鸡”)、恶心、呕吐、肌肉酸痛和不由自主运动(“习惯改变”)、呼吸深大、体温过高和高血压。戒断症状的急性期可能会持续 7~10 天。稽延性戒断症状的二次阶段可持续 26~30 周,其特征是低血压、心动过缓、低温、瞳孔散大,以及呼吸中枢对二氧化碳反应性降低。

### 阿片类药物对器官的影响

阿片类药物除了对大脑有镇静和兴奋作用,对脑和外周神经系统联合有镇痛作用以外,对其他器官也都有广泛影响。一些阿片类被用作镇咳药,因为咳嗽反射通过大脑受到抑制,而恶心和呕吐也是由于其对延髓的脑干效应。一些激素的释放也受到抑制,分别包括降低皮质醇和性激素水平的促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)和黄体生成素。这些激素的减少临床上可表现为应激反应下降和性欲减低。催乳素的增加也使得男性性欲减低。另外两个受影响的激素包括促甲状腺激素的减低和生长激素的增加。阿片类药物的诱导使脑干神经元对二氧化碳增加的敏感性降低,进而导致了呼吸抑制。这种抑制通常源于使用上的过量,但是在伴有肺部疾病的患者中,尽管是很小剂量的使用,临床上都可能会带来显著的并发症。在过量使用者中,由于窒息反射的消失,吸入性肺炎是一种常见的并发症。阿片类药物降低胃肠道的蠕动,这虽对腹泻有一定帮助,但也可能会导致恶心、便秘、厌食伴体重减轻。在美沙酮维持治疗方案的初期,由于严重的便秘和中毒性巨结肠,死亡时有发生。对于一些患者,阿片类药物可能引起 QT 间期延长,并导致猝死。美沙酮及其长效制剂左美沙酮就会引起此类并发症,左美沙酮也因此从市场上召回。由于组胺释放和外周血管的扩张,可引起直立性低血压,因此阿片类药物被有效地应用于处理急性心肌梗死。

海洛因使用者尤其倾向于使用静脉注射阿片类

药物,他们还同时是多种药物的使用者,如酒精、镇静药、大麻和兴奋药。这些其他药物中,没有一种能作为阿片类药物的替代,但它们有所需的累加效应。要确信经历海洛因戒断症状的患者没有同时合并酒精或镇静药的戒断,因为这可能更危险,更难以管理。

除却始终存在的过量致死的风险,由于共用污染的皮下注射器,乙肝和艾滋病也是潜在并发症中的很大一方面。细菌感染可引起的化脓性并发症,如脑膜炎、骨髓炎和各种器官脓肿。在 20 世纪 80 年代,由于试图非法制造哌替啶而导致高特异性神经毒素(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶, MPTP)的产生,使用者出现帕金森病。

### 毒性和过量

过量致死是阿片依赖的一种比较常见并发症,它必须被迅速发现并治疗,因为纳洛酮可产生一种高度特异性的逆转物质,相对不易产生并发症。其诊断一般通过临床症状和体征,而不依赖于血液或尿液毒理学结果。表现上包括出现浅慢呼吸、瞳孔缩小(直到发生显著脑缺氧才会出现瞳孔散大)、心动过缓、低温、嗜睡或昏迷。如不及时使用纳洛酮,进展到呼吸和心搏骤停则会导致死亡。在尸体解剖中,常会发现脑水肿、肺水肿,但肺部反应最可能是对海洛因中杂质的过敏反应所致。阿片类药物通常不会产生癫痫,除非与哌替啶或高剂量曲马朵混用。

### 治疗 阿片类药物过量

阿片类药物过量除了应用纳洛酮紧急处理,临床医生还有两条一般治疗路径:阿片类药物维持治疗或解毒。在大多数阿片类药物依赖者的吸毒生涯中,多次经历了这三种处理方法。激动药和部分激动药通常被用于维持治疗和解毒。 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动药主要用于解毒。拮抗药被用来加速解毒速率并参与后续排毒以预防复发。也只有家庭医疗免费项目才有可能成功的接近医疗基础方案。各种治疗方法的成功被认为是治疗上的保留,如减少阿片和其他药物的使用,以及二次后果如艾滋病危险行为、犯罪、精神病症状及并发症等。

远离阿片类药物就如同远离大多数的药物滥用一样,比起停止用药,预防复发更加困难。阿片类药物依赖者预防长期复发需要药物和心理方法联合。长期阿片类药物滥用者倾向于选择药物治疗方法;

而短期滥用者则更适合解毒及心理干预措施。

**阿片类过量的治疗** 阿片类过量的处理需要纳洛酮及重要功能的支持治疗,包括必要时给予行插管。阿片拮抗药纳洛酮 0.4~2mg 静脉注射或肌内注射会在 1~2 分钟起效。如果是丁丙诺啡过量,那么纳洛酮则可能需要用到 10mg 或更多,但原发性丁丙诺啡过量是几乎不可能的,因为它是一种部分阿片受体激动药。部分激动意味着丁丙诺啡的剂量一旦增加,它的拮抗作用会比激动作用更强。因此,0.2mg 丁丙诺啡可产生的镇痛和镇静效果,而 20mg 的剂量所产生的阿片拮抗作用则会高达 100 倍,促发吗啡或美沙酮依赖者的戒断症状。当 10mg 纳洛酮未能将患者唤醒,那么就寻找中毒的其他原因了。然而,在使用纳洛酮达到如此大的剂量之前,必须认识到真正的目的是逆转呼吸抑制,而不是使其产生阿片类戒断症状。因为纳洛酮只能持续几个小时,而大多数阿片类药物能持续相当长的时间,因此依据过量使用的阿片(如吗啡与美沙酮),密切监测和静脉滴注纳洛酮 24~72 小时以达到能与之对抗的持续水平是经常被采用的方法。如果纳洛酮的作用有限,还需考虑其他能产生显著过量效应的镇静药物。最常见的是苯二氮䓬类,其与丁丙诺啡结合曾产生过量效应和死亡。苯二氮䓬类特异性拮抗药——氟马西尼,以每分钟 0.2mg 给药,最大可以给到每小时 3g,但它可能会导致癫痫发作及颅内压增高。像纳洛酮一样,长期管理是必要的,因为大多数苯二氮䓬类的活性比氟马西尼来得长。

重要功能的支持包括吸氧和正压通气、静脉输液,低血压者应用升压药及心电监测以检测可能需要治疗的 QT 延长。活性炭和洗胃可能对口服中毒者有帮助,但如果患者昏迷,插管也是必要的。

**阿片类戒断症状的治疗** 阿片类的解毒原则和所有药物是相同的:将滥用的药物替代为一个长效型、有口服活性的、药理作用相等的、能稳定患者病情的药物,然后逐步将替代药物撤掉。美沙酮在阿片类药物依赖者身上的使用是尤为合适的,也可选择部分  $\mu$  受体激动药——丁丙诺啡。中枢性交感神经抑制剂——可乐定,也被用于解毒。可乐定通过减少中枢交感神经的传出,降低交感神经的过度兴奋。它无麻醉作用,也不会使人上瘾。而降血压作用较弱的可乐定类似物洛非西定,也正在被开发使用当中。

1. 美沙酮的解毒作用 美沙酮剂量解毒的锥形治疗方案从 2~3 周至 180 天不等,但这种维持治

疗相对有效和低成功率的解毒方法是存在争议的。不幸的是,绝大多数患者在阿片类药物依赖的康复期间或之后,往往出现海洛因或其阿片类药物的复吸,这就提示着阿片类药物依赖的慢性反复的现象。

2. 丁丙诺啡的解毒作用 由于是丁丙诺啡是部分激动药,所以其较少产生戒断症状,并且比起完全激动药如美沙酮,它的解毒过程较短。但相比美沙酮的锥形减量方案,它确实并没有显现出更好的结果。在减少戒断症状、保证患者完成戒断协定和治疗上,丁丙诺啡优于  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动药可乐定。

3.  $\alpha_2$  肾上腺素能激动药的解毒作用 一些  $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动药能通过抑制中枢性去甲肾上腺素的过度活性来减轻阿片类药物的戒断。 $\alpha_2$ -肾上腺素受体激动药能通过对中枢神经系统的作用缓和去甲肾上腺素能亢进的症状。可乐定能减轻阿片类药物的一些戒断症状如流泪、流鼻涕、肌肉疼痛、关节疼痛、烦躁不安和胃肠道症状,但它不是滥用或依赖的药物。不幸的是,可乐定可导致显著性的低血压,这还促进了对洛非西、胍法辛和醋酸胍那苄的研究。洛非西定,每日最多可用到 2mg,并且不良反应较少,因此在这个类药物中,它更有可能取代可乐定作为阿片类戒断治疗的主导药物。可乐定或洛非西定都是典型的口服药,每日服用 3~4 次,主要的不良反应有头晕、镇静、嗜睡、口干等。与美沙酮相比,可乐定及其他  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动药对于控制戒断症状的完成率大致相当。

4. 快速、超快速阿片类解毒 阿片类拮抗药纳曲酮通常与  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动药相结合,已被表明可缩短撤药时间,而不会显著增加患者的不适。快速阿片类药物类解毒(ROD)的另一个好处是缩短阿片类药物使用与预防复发的持续性纳曲酮治疗开始的时间(稍后讨论)。比起单独使用美沙酮或可乐定的 40%~65% 的解除率,联合使用纳曲酮和可乐定的 ROD 解除率在 75%~81%。丁丙诺啡与纳曲酮和可乐定组合可将 ROD 解毒时间从 3 天减少到 1 天。超速阿片解毒是 ROD 在使用麻醉剂中的一个扩展,但由于与此相关的医疗风险和死亡率而饱受争议。

**阿片类药物依赖的激动药治疗** 美沙酮维持治疗将每日口服 1 次的阿片替代为每日 3~4 次的海洛因。美沙酮使阿片受体达到饱和,并通过诱导阿片类药物耐受达到一个较高水平,从而阻止其从其他的阿片类药物中获得快感。部分阿片受体激动

药——丁丙诺啡,也可以每天 1 次 4~32mg 舌下含服;与美沙酮相反,它可以作为诊室常规备用药品。

1. 美沙酮的维持治疗 美沙酮口服时起效缓慢,半衰期长(24~36 小时),在 80~150mg 剂量时可产生交叉耐药性,这些是它在治疗保留和减少静脉药物使用、犯罪活动及艾滋病危险行为和死亡率的作用基础。在药物注射治疗而非美沙酮维持治疗的患者中,美沙酮延长 QT 间期的概率高达 16% 以上。但 40 年来,它用在治疗阿片类药物依赖中一直是安全的。

2. 丁丙诺啡的维持治疗 自 1996 年以来,法国和澳大利亚已有丁丙诺啡舌下含服的维持治疗方法,并且在 2002 年,美国 FDA 将其认证为阿片类药物依赖管理的 III 类药物。与完全激动药美沙酮不同的是,丁丙诺啡是一种起效缓慢且持续时间长的  $\mu$  受体部分激动药,它允许两日一次的使用剂量。其部分激动作用减少了无意的过量使用的风险,但也限制了需要使用 60~70mg 美沙酮剂量的患者的疗效。并且许多美沙酮维持治疗的患者需要每天高达 150mg 的剂量。丁丙诺啡与纳洛酮以 4:1 的比例结合,以减少其滥用倾向。丁丙诺啡皮下注射已经过测试,但其结果尚未公布。

在美国,基层医疗医生开具丁丙诺啡作为阿片类药物依赖处方药物的能力,对提高治疗的方法和数量以及减少社会危害具有重要又深远的意义。在欧洲、亚洲和澳大利亚的基层医疗服务中,也发现丁丙诺啡在降低阿片类药物及药物注射相关的死亡中发挥作用。在 6 个月的随访中,将丁丙诺啡作为诊室备用药的已超过 70%。

**阿片类药物依赖的拮抗药** 使用有麻醉作用的拮抗药治疗的理由是,阻止阿片类自我用药的行为,最终将改掉这种习惯,但这种疗法在患者中的接受率较差。纳曲酮,一个长效的有口服活性的纯阿片类拮抗药,可以给到每周 3 次、每次 100~150mg 的剂量,并且按月给药的药性持续形式是可取的。因为它是一种拮抗药,所以患者在开始使用纳曲酮前,必须先从阿片依赖中脱离出来。常年累月用药,它

是安全的,其相关的不良反应(头痛、恶心、腹痛)较少,并且可用于感染乙肝或丙肝的患者而不会产生肝毒性。然而,如果肝功能高于正常水平的 3~5 倍,大多数医生就会避免开此处方。纳曲酮维持治疗合并心理疗法在减少海洛因使用方面是有效,但药物治疗依从性很低。持续 4 周的长效注射配方可显著提高依从性、保留和药物使用。在俄罗斯、中国和澳大利亚,纳曲酮皮下注射的治疗保留率已经增加了 1 倍,复发率比口服降低一半。

**药物免费治疗** 大部分阿片成瘾者进入了住院部、家庭或门诊设置的药物免费治疗单元,但比起药物治疗,除了持续 6~18 个月的家庭药物免费治疗,药物免费治疗中心 1~5 年的治疗效果是极差的。住家治疗需要完全投入到严格管制的系统中,并且在同类药物滥用的可控的社区内,这个系统必须有逐步增加的独立性和责任感。这些医药免费项目和药物治疗项目也包括致力于教育患者的人际和认知技巧的咨询和行为治疗,以应对压力、避免易于接触毒品的环境或对毒品上瘾。通过将个体逐步重新带回到更大的责任中和受保护的治疗社区外的工作环境中来预防复发。

## 预防

防止阿片类药物的滥用对医生来说是一个极为重要的挑战。阿片类处方是开启药物非法滥用格局的青少年获得药物的最常见的途径。在美国,每都有 9000 名青少年成为阿片类药物滥用者。这些药物主要来自于家庭成员,而非毒贩或者互联网。疼痛管理包括提供的给获得疼痛证明的患者以足够量的阿片类药物,以在尽可能短的时间内减轻其痛苦。患者需及时处置掉任何多余的阿片制剂,而不能将它们保存于药柜中,因为这种行为将导致药物在青少年中流转使用。最后就是,医生们永远不应该为自己开处阿片类药物。

(程 琼 刘君鹏 郑秀芬 译)

## 第 58 章

### Chapter 58

## 可卡因和其他常见的药物滥用

Nancy K. Mello, Jack H. Mendelson

可卡因和其他精神兴奋药的滥用反映了各种药物药理学特性间复杂的相互作用、使用者的个性和期望及药物使用的环境背景。包括联合使用几种不同药理作用的药物的多药滥用越来越普遍。多药滥用的一些形式,如联用海洛因和可卡因静脉滴注,是特别危险的,这也是医院急诊室一个主要的问题。有时候,一种药物被用于增强另一种药物的疗效,正如苯二氮䓬类和美沙酮的联用,或在美沙酮维持治疗的病人中可卡因和海洛因的联用。

慢性可卡因和精神兴奋药的滥用可能导致一些不良的后果,如先前存在的高血压和心脏病可能因为药物的滥用而加剧。两种或多种药物的联合使用可能增加其中一种药物滥用所产生的并发症。慢性药物的滥用通常与免疫系统功能障碍相关,并增加了的感染可能,这反过来也增加了艾滋病毒感染的风险。此外,可卡因和阿片制剂(以下简称“快球”)的合用,通常与静脉注射者共用针头相关。在美国几个大都市及欧洲、亚洲的许多地区,静脉吸毒者继续代表着 HIV 感染的最大单一团体。

### 可卡因

可卡因是一种具有强效血管收缩特性的兴奋药和局麻药。古柯植物的叶子中(古柯树)含有 0.5%~1%的可卡因。该药物通过口服、滴鼻、静脉注射或高温分解后吸入(吸烟)产生生理和行为效应。可卡因的强化效应似乎与中脑边缘系统的多巴胺能神经元的激活有关。可卡因通过在突触前神经元内与转运蛋白结合并阻断其再摄取而增加了单胺类神经递质、多巴胺、去甲肾上腺素、血清素的突触浓度。

### 可卡因使用的盛行

可卡因在美国被广泛使用,其滥用几乎发生在

所有的社会及社会经济阶层。在普通大众中,可卡因滥用的盛行一直伴随着海洛因依赖者可卡因滥用的增加,包括那些在美沙酮维持治疗中的人。静脉注射可卡因通常与静脉注射海洛因同时使用。这种组合据称减弱了可卡因后“崩溃”现象并以可卡因“兴奋”替代了美沙酮阻断的海洛因“兴奋”。

### 急、慢性中毒

静脉注射和高温溶解烟雾吸入可卡因这两种使用方法已经越来越多。鼻内给药后,情绪和感觉变化都可在 3~5 分钟被感知,其峰值发生在给药 10~20 分钟后。其作用很少超过 1 小时。高温溶解毒品吸入包括吸入强效可卡因或古柯烟,这是一种通过易燃溶剂提取而成的可卡因产品,也包括可卡因加热精炼为烟。加热精炼可卡因,包括用碳酸氢钠(裂解)制备的毒品已变得越来越流行,因为该化合物的相对高效力及其起效迅速(吸入后 8~10 秒)。

可卡因产生简短的、剂量相关的刺激,以及情绪的增强和心率、血压的增高。通常摄入可卡因后出现体温的升高,大剂量的可卡因可能诱发致死性发热或高血压。因为可卡因抑制了肾上腺素神经末梢儿茶酚胺的再摄取,增强了交感神经系统的活性。可卡因的血浆半衰期较短,为 45~60 分钟。它通过血浆酯酶代谢,并且其代谢产物通过尿液排出。在所观察的慢性药物滥用者中,可能由于其急、慢性耐受力,可卡因的欣快作用持续时间很短。频繁的自我给药(每小时 2~3 次)在慢性可卡因滥用者中经常被报道。酒精常被用来调整可卡因的兴奋作用及可卡因作用突然消失所产生的烦躁不安。可卡因的代谢产物可卡乙碱,可在那些同时滥用酒精及可卡因者的血液、尿液中被检测到。可卡乙碱诱导的心血管功能的改变与可卡因单独使用时相似;当两者一起使用时,酒精滥用加上可卡因滥用的病

理生理不良后果可能会增加。

然而,目前盛行的可卡因吸入或静脉给药的途径是相当安全的假说与应用可卡因后死于呼吸抑制、心律失常、抽搐的报道相互矛盾。除了全面癫痫发作,神经功能的并发症可能包括头痛、缺血性或出血性卒中,或蛛网膜下腔出血。在可卡因依赖者身上脑血流及灌注障碍可通过磁共振波谱分析(MRS)监测出来。吸入强效可卡因者可产生严重的肺部疾病。这种作用可归咎于可卡因的直接作用及吸入物质的残留污染作用。随着慢性强效可卡因的使用,肝坏死可能会产生。旷日持久的可卡因滥用也可能导致偏执构思、视听的幻觉,一种类似于酒精中毒的状态。

尽管使用可卡因的男女们会说药物增强他们的性冲动,但慢性可卡因的使用导致了性欲的显著减退,并对性功能产生不利影响。在男性可卡因滥用者中,已发现有阳萎及男性乳房发育,这些异常往往到用药停止后仍可持续很长一段时间。女性可卡因滥用者可能产生月经周期内的主要功能紊乱,包括溢乳、闭经和不孕。慢性可卡因的滥用由于垂体前叶催乳素分泌的多巴胺能抑制紊乱,可引起持续性的高泌乳素血症。孕妇滥用可卡因,尤其是强效烟剂,与胎儿的先天性畸形及母体围生期的心脑血管疾病风险增加存在着关联。然而,可卡因滥用本身可能不是这些围生期疾病产生的唯一原因,因为母体的可卡因滥用往往与营养不良、产前保健及多种药物滥用相关,这些都可能会增加围生期疾病产生的风险。

有报道显示对可卡因的依赖心理,导致其不能从频繁的强迫性使用中抽身而出。尽管关于躁动及自主功能亢进等戒断症状的产生仍存在争议,但可卡因的中毒后,伴随着药物的撤退可能出现严重的抑郁(“崩溃”)。

## 治疗 可卡因过量和滥用慢性

可卡因过量治疗是一种医疗急症,最好在重症监护病房内进行。可卡因毒性产生一种以高血压、心动过速、强直-阵挛性癫痫发作、呼吸困难和室性心律失常为特征的高肾上腺素状态。静脉注射地西洋,并以每 8 小时内高达 0.5mg/kg 的剂量给药,被证实能有效地控制癫痫发作。通过静脉注射 0.5~1mg 的普萘洛尔可成功控制室性心律失常。因为可卡因相关死亡的许多实例与同时使用其他违禁药物(特别是海洛因)相关,所以医生必须制订出多种药

物毒性治疗的有效应急方法。

慢性可卡因滥用的治疗需要基层医疗的内科医生、精神病医生及社会-心理医护者的共同努力。可卡因使用者的早期戒断经常因为沮丧、内疚、失眠、厌食等症状变得复杂,这些症状与主要的情感障碍症状同样严重。个体和团体心理治疗、家庭治疗及同事团体援助计划对诱导药物应用后长期的缓解常常有效。大量用来治疗各种内科疾病及精神障碍的药物已被用来减少可卡因的滥用及依赖的持续时间及严重程度。寻找安全有效的可卡因解毒药物或维持戒毒的药物仍在进行中。尽管心理疗法可能有效的,但是没有特别的心理疗法或行为矫正形式是单独获益的。

## 大麻及其化合物

除精神活性物质  $\delta$ -9-四氢大麻酚(THC)外,大麻中还含有>400 种的化合物。大麻香烟从叶子和植物开花的顶部中制备出来,典型的大麻香烟中含有 0.5~1g 的植物原料。通常 THC 的浓度在 10~40mg,但也有检测到每根香烟>100mg 的浓度。大麻含 8%~12%重量的 THC。“散列油”是一种脂溶性植物提取物,可含有 25%~60%的 THC,其可被加入到大麻或麻药中以提高其 THC 的浓度。吸烟是大麻或麻药使用的最常见方式。在溶解过程中,除了 THC 外,150 多种化合物在烟雾中被释放。尽管这些化合物中大部分不含有精神兴奋的作用,但它们可具有生理方面的效果。

THC 可迅速从肺部吸收入血,然后快速在组织中隔离。THC 主要在肝中代谢,它在肝内被转化为一种精神类化合物,即 11-羟基-四氢大麻酚,及 20 多种其他代谢产物。相比于其他大多数精神活性药物,许多 THC 代谢物,通过粪便以一个相对缓慢的清除率排出体外。

特殊的大麻素受体(CB1 和 CB2)已在中枢和周围神经系统中被发现。高密度的大麻素受体也已在 大脑皮质、基底节及海马区域中被发现。T 和 B 淋巴细胞中也含有大麻素受体,而这些似乎是用来调解大麻素的抗炎和免疫调节性能。自然产生的 THC 样配体也已被发现广泛分布于神经系统中。

## 使用的盛行

在美国,大麻是非法药物中最常用的,它的使用在青少年当中尤为普遍。大麻相对便宜,并且相比

于其他受管制的物质及药物,它通常被认为是危害较小。大麻的非常有效形式(精育无籽大麻)如今在当地很多地方都可见到,并且其同时与强效可卡因和苯环利定类合用的情况也并不少见。

## 急、慢性中毒

大麻及其化合物的急性中毒通常与 THC 的剂量和给药途径相关。相比口服摄入大麻化合物,THC 更容易在吸食大麻中被吸收。急性中毒大麻可能会产生一种类似轻到中度酒精中毒类似的放松和轻度兴奋。这种情况通常伴随着一些思维障碍、集中障碍,以及感性和精神功能障碍。高剂量的大麻可能会产生更严重的集中障碍、感知障碍,并产生更大的镇静作用。尽管大麻中毒的急性作用在普通使用者身上相对来说是良性的,但该药物可使有精神病或神经质前驱症状者产生严重的情感障碍。像其他精神活性化合物一样,这两类药物使用者的期望值和环境背景是大麻种类和影响度的重要决定因素。

随着可卡因、阿片类药物和酒精的滥用,慢性大麻滥用者可能会对共同社会需求目标失去兴趣,并逐步投入更多时间到药物的获取和使用中。然而,THC 确实不会导致独特的“动机缺乏综合征”。症状的变化有时取决于大麻的使用,轻度到中度抑郁很难区分,并且成熟功能障碍通常与延长的青春期有关。慢性大麻使用增加有精神分裂病史患者精神症状的风险也有被报道过。17 岁之前开始吸食大麻的人可能会出现更明显的认知障碍,在以后的生活中,他们也可能在多种药物滥用及酗酒问题上有更高的风险,但大麻在这种因果序列中的作用是不确定的。

## 物理效应

吸食大麻最频繁直接的物理反应就是结膜充血和心动过速。大麻引起心动过速的耐受在普通使用者身上发展迅速。不过,吸食大麻对有冠状动脉供血不足病史者可能会诱发心绞痛。相比吸食烟草,吸食大量大麻后出现运动诱发型心绞痛的概率可能会增加。所以强烈建议心脏病患者应不要吸大麻或使用其化合物。

规律每日吸食大麻者可出现肺活量的显著降低。因为吸食大麻通常涉及深度吸入且吸入的大麻可被长期存留在体内,因此大麻吸食者可能会出现慢性支气管刺激症。比起吸烟者,那些吸食大麻和烟草者,在单次呼吸中发现一氧化碳弥散功能(DL-

CO)受损更为严重。

虽然大麻与一系列不良作用存在关联,但许多这类研究仍待进一步回应和确认。关于长期吸食大麻与男性睾丸激素水平降低之间的相关报道还没有得到证实,而吸食大麻导致精子数量、精子活力和形态异常已有过报道。前瞻性研究表明,胎儿生长发育的受损与妊娠期间大量吸食大麻相关。大麻也会导致免疫系统的功能紊乱、染色体异常、DNA 及 RNA 的抑制、蛋白合成障碍;然而,这些发现尚未被证实与人体任何特定的生理效应相关的。

## 耐受及躯体依赖

惯用大麻者可迅速形成对大麻精神影响的耐受,然后更频繁的吸食并尝试获取更多大麻化合物。大麻生理效应耐受的发展速度各部不同;如大麻引起的心动过速的耐受发展迅速,而大麻引起的结膜充血发展较为缓慢。迅速停止大麻的使用,会导致大麻的行为和生理耐受作用迅速下降。

大麻长期使用出现戒断症状和体征的例子已有报道,其症状的严重程度与使用剂量和持续时间相关。这些症状通常在停止使用后数天达到峰值,包括烦躁不安、食欲缺乏、睡眠障碍。据观察,比起那些吸食大量阿片及酒精者,长期大麻使用者的戒断症状和体征通常相对较轻,几乎很少需要医疗或药物的干预。然而,持续使用高药效大麻化合物后可能会出现更严重、持续更久的戒断症状。

## 大麻的治疗价值

大麻,作为香烟吸入或作为合成的口服大麻素(屈大麻酚),已经被提出在某些情况下具有一些临床有用的药性作用。这些包括化疗患者中的止吐作用,艾滋病患者中的食欲促进作用,青光眼患者的降眼压作用,多发性硬化症者的痉挛减轻作用,以及其他神经系统疾病中的作用。可能除了艾滋病相关的恶病质外,大麻化合物的这些特性都没有明确的优于其他已知可用的疗法。

## 甲基苯丙胺

甲基苯丙胺又称为“甲基”“速度”“曲柄”“粉笔”“冰”“玻璃”或“水晶”。甲基苯丙胺是一种在多巴胺、血清素和去甲肾上腺素系统中有活性的混合作用型单胺释放剂。虽有有毒瘾发作,非法生产冰毒的秘密实验室的关闭及冰毒滥用预案的增加等,

2009 年美国司法部仍认为冰毒是仅次于可卡因的对社会存在威胁的药物。在 1998~2007 年,医院接诊冰毒患者数超过 1 倍,其中年轻人(年龄在 18~25 岁)具有最高的使用率。

冰毒可经口吸入、经鼻吸入、静脉注射或口服摄入。冰毒滥用者宣称冰毒使用可诱发欣快感,降低疲劳。滥用冰毒带来的不良后果包括头痛、注意力不集中、食欲缺乏、腹痛、呕吐或腹泻、睡眠紊乱、妄想或攻击行为和精神病。慢性冰毒滥用会导致严重的龋齿,如出现发黑、腐烂、摇摇欲坠的牙齿。冰毒严重的危及生命的毒性作用可包括高血压、心律失常或心力衰竭、蛛网膜下腔出血、缺血性脑卒中、脑出血、抽搐或昏迷。冰毒增加单胺类神经递质(多巴胺、去甲肾上腺素和血清素)从突触前神经元的释放。这类药物的欣快和强化作用被认为是通过多巴胺和中脑边缘系统介导的,而心血管作用与去甲肾上腺素相关。大脑的 MRS 研究表明慢性滥用者在额叶和基底神经节区有存在神经元损伤。

急性冰毒过量的治疗主要是对症处理。氯化铵对于酸化尿液和增强药物清除可能是有用的。硝普钠或  $\alpha$  肾上腺素受体拮抗药可能对高血压有用。镇静药可能会降低激惹及其他中枢神经系统亢进的表现。慢性冰毒依赖的治疗与那些先前所述的可卡因滥用相似,可能需要在拥有策略的住院或者门诊系统中实现。

MDMA(3,4-亚甲基二氧甲基)或摇头丸,是冰毒的一个衍生物。摇头丸通常是口服,但也可注射、吸入。它的作用可持续 3~6 小时。除了安非他明样作用,摇头丸可产生高热及生动的幻觉,还有和其他视觉扭曲作用。最近的研究表明,摇头丸使用与认知和记忆障碍相关联,并且在停止使用后会出现轻微的戒断综合征。年轻人将摇头丸用于休闲娱乐的长期后果难以预测。

## 麦角酰二乙胺(LSD)

20 世纪 60 年代麦角酰二乙胺迷幻作用的发现导致了其滥用流行。麦角酰二乙胺生产和销售的税收有严格的限制(美国食品和药品监督管理局列为一类名单的物质),同时公众认识到麦角酰二乙胺介导的迷幻作用可危害健康,这导致了麦角酰二乙胺滥用的相对减少。麦角酰二乙胺在青少年和年轻成年人中仍然很流行,而且有迹象表明,麦角酰二乙胺的青年使用者在美国的某些地区一直在增加。

麦角酰二乙胺是一种非常有效的致幻剂。低至 20 $\mu$ g 的口服剂量就可能诱发严重的心理和生理作用。口服 0.5~2 $\mu$ g/kg 的剂量几分钟之内就会产生心动过速、高血压、瞳孔散大、震颤及高热。各种奇怪的、相互冲突的知觉和情绪变化,包括视错觉、副感觉和情绪的极度不稳定,通常会在麦角酰二乙胺摄入后 30 分钟内出现。尽管药物的半衰期只有 3 小时,但麦角酰二乙胺的这些作用可能会持续 12~18 小时。

与麦角酰二乙胺使用相关的最常见的医疗急症是出现可能持续长达 24 小时的惊恐发作(“糟糕的行程”)。这种问题处理的最好方法是服下定心丸(“淡定”),并且必要时,可适当应用小剂量的抗焦虑药物。长期麦角酰二乙胺使用的不良后果包括出现精神分裂症、记忆功能紊乱、解决问题能力下降、抽象思维能力下降等风险的加强。这些疾病最好在专门的精神病院中进行治疗。

当使用该药物 4 天以上,每天使用一次或更多次时,麦角酰二乙胺介导的心理功能改变的耐受迅速发展。在继续使用后突然停用并不产生戒断迹象或症状。目前还没有临床报告显示麦角酰二乙胺可直接导致死亡。

## 苯环己哌啶(PCP)

苯环己哌啶(PCP),是环己胺的衍生物。在兽药中,它被广泛应用于大型动物的暂时制动及解剖时的麻醉。苯环己哌啶在神经系统中与离子型 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体结合,并通过这些途径阻断离子电流。苯环己哌啶很容易被合成;其滥用者大多是年轻人及多药物使用者。它通常是通过口服、吸入、吸食或静脉注射使用。它也常被用作四氢大麻酚、麦角酰二乙胺、安非他明或可卡因的掺杂物。最常见的马路制备物“天使尘”,是一种含有 50%~100%这种药物的白色颗粒状粉末。低剂量(5mg)即可产生躁动、兴奋、运动协调功能受损、构音障碍和镇痛作用。中毒体征可包括水平或垂直眼球震颤、潮红、出汗和听觉过敏。行为变化包括身体形象扭曲、思维混乱和感觉分离。高剂量的苯环己哌啶(5~10mg)可能会产生大量流涎、呕吐、肌阵挛、发热、木僵或昏迷。 $\geq 10$ mg 剂量的苯环己哌啶可引起抽搐、角弓反张和去大脑皮质状态,随即出现长期昏迷。

苯环己哌啶过量的诊断是困难的,因为患者的

最初症状(焦虑、偏执、妄想、幻觉)可能会提示为一种急性精神分裂症的表现。可以通过测定血清或尿液中苯环己哌啶的水平来确定苯环己哌啶的使用,其测定可在大多数毒理学中心进行。高剂量摄入后1~5天仍可在尿液中检测到。

苯环己哌啶的过量需要采取生命支持措施,包括处理重症监护室中的昏迷、惊厥和呼吸抑制。苯环己哌啶没有特定的解毒药或拮抗药。苯环己哌啶可通过洗胃和酸化尿液加速从人体中排泄。苯环己哌啶过量死亡可能是咽部分泌亢进、高热、呼吸抑制、严重高血压、癫痫发作、高血压性脑病和脑出血等联合作用的结果。

自从患者有了自杀或对他人施行极端暴力行为的高风险后,苯环己哌啶使用相关的急性精神病就成了精神科的一大急症。吩噻嗪不应被用于治疗,因为这些药物增强苯环己哌啶的抗胆碱作用。氟哌啶醇(每小时5mg肌内注射)可用于控制精神病行为。苯环己哌啶,如麦角酰二乙胺和麦斯卡林,相对低的剂量就可产生脑动脉痉挛。长期使用苯环己哌啶已表明可诱导失眠、厌食、严重的社会及行为的变化。并且在某些情况下,可导致慢性精神分裂症。

## 其他药物的滥用

许多其他具有多种药理学作用药物的滥用通常称之为“俱乐部药物”,因为这些常用于酒吧、音乐会和狂欢派对上。常被滥用的俱乐部药物包括氟硝西洋、 $\gamma$ -羟丁酸、氯胺酮和接下来所描述的藥物。甲基苯丙胺、摇头丸和麦角酰二乙胺也被认为是俱乐部常用药物,这些在本章节前面已有进行描述。俱乐部药物的滥用都是高剂量的,尤其是与酒精结合,是致命的,并应被视为一个医疗紧急事件。 $\gamma$ -羟丁酸和氯胺酮在血液中鉴定出来,而氟硝西洋可在尿液和头发样品中被鉴定出来。氟硝西洋和 $\gamma$ -羟丁酸中毒可分别用苯二氮草类和 $\gamma$ -氨基丁酸受体拮抗药进行治疗。

### 氟硝西洋

氟硝西洋(迷奸药)是苯二氮草类衍生物,主要用于治疗失眠。但由于它强大的催眠、抗焦虑和失忆作用,被滥用的可能性极大。它就是俱乐部药物中通常提到的“约会强奸药”或“迷奸药”。这种药物增强了 $\gamma$ -氨基丁酸A受体的活性,其过量可用氟马西尼、苯二氮草受体拮抗药治疗。氟硝西洋通常是

口服使用,但也可以鼻腔吸入或注射。同时使用酒精或阿片类药物很普遍的,这增强了氟硝西洋的镇静、催眠作用,但也增加了机动车事故发生的风险。过量会导致威胁生命的呼吸抑制和昏迷。长期使用后突然停止,可能会导致一个苯二氮草的戒断症状,包括焦虑、失眠、思维混乱和癫痫发作。

### $\gamma$ -羟基丁酸盐(GHB)

$\gamma$ -羟丁酸(羟丁酸钠)是获得美国食品及药品监督管理局批准的用于治疗嗜睡症的一种镇静药物。它被列为一种俱乐部药物,有时被用与酒精混合或与其他滥用药合用,它已被指出同约会强奸案存在密切关系。GHB通常是采取口服,它没有独特的颜色或气味。它的兴奋特性是由于它在GHB受体上有激动药活性。但高剂量使用时也存在镇静作用,反映了其在 $\gamma$ -氨基丁酸B受体上的活性。 $\gamma$ -氨基丁酸B受体拮抗药能逆转GHB的镇静作用,阿片类受体拮抗药(纳洛酮、纳曲酮)在多巴胺释放上可减轻对GHB影响。低剂量的GHB可能会产生欣快感和失控感,而高剂量的GHB则会导致恶心、躁动、抽搐及因呼吸抑而致昏迷和死亡的镇静作用。

### 氯胺酮

氯胺酮(盐酸氯胺酮、氯胺酮)是一种分离麻醉药,类似于苯环己哌啶(PCP)。在兽药中,它被用于短暂的制动。在临床医学上,它被用于镇静、镇痛及补充麻醉。氯胺酮可增加心率和血压,相比其他麻醉剂它的呼吸抑制作用更小。氯胺酮作为俱乐部药物的普及似乎反映出它在诱导解离能力、人格解体感觉及产生强烈幻觉并失忆方面的能力。它可口服、吸入[通常与烟草和(或)大麻结合],或通过静脉注射或肌内注射。像苯环己哌啶一样,它与N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体结合,表现为一种非竞争性NMDA拮抗药。氯胺酮的作用很复杂,似乎对于抗抑郁药耐药患者及慢性疼痛患者是有效的。在大多情况下,慢性娱乐用药导致记忆受损的观点仍存在争议。

## 多药滥用

尽管一些吸毒者可能更喜欢特定的药物,但多种药物同时使用也是常有报道的。多种药物滥用往往包括从钟爱的毒品中选取具有不同药理作用的毒品。同时使用不同类的化合物很常见,如兴奋剂与阿片类药物联用,或兴奋剂与酒精联用。所报告的



多药联合变化多样,表明实现状态上的主观改变,可能是多药滥用中最主要的增强因子,而不是任何特定的方向变化(刺激或镇静)。也有证据显示酒精、阿片制剂和可卡因中毒与吸烟量的增加有关。多种药物相互作用的对照研究相对较少。然而,可卡因、海洛因及酒精的结合使用增加了毒性作用及不良医疗后果的风险。多药使用模式的一个决定因素是药物的相对可得性及其成本。如以往海洛因成瘾者参与美沙酮维持治疗项目后,面临的一个最严重并发症就是酗酒。

医生必须认识到的是多药滥用和药物依赖的长期存在不一定是潜在情感障碍的一个症状。焦虑的缓解或抑郁的减轻都不能说明多药滥用的开始或长期存在。和它们的由来一样,严重的抑郁和焦虑都是多药滥用的结果。有趣的是,一些药物使用的不良后果可能逐渐增强,并造成多种药物滥用的延续。

适当治疗多种药物的滥用及其他形式的药物滥用,需要创新的干预方式。成功治疗的第一步就是解毒,在有不同药理作用的药物(如酒精、阿片制剂和可卡因)被滥用时,这一过程可能是相当困难的。因为患者可能已经记不得或否认多重用药,所以诊断性评估应始终包括精神类药物及其代谢产物在尿液中的定性检测。治疗多药滥用往往需要住院或在解毒或戒毒的最初阶段住进专门的治疗单元。如果可能的话,应该启用药物依赖患者治疗和护理的专门设施。多药滥用者在门诊解毒很可能是无效,并可能是危险的。

有力的治疗方法往往对药物滥用性疾病有效,但复发情况的常常不可预知。医生应该在患者复发期继续帮助他们,并应认识到在这种复杂的行为性疾病中,偶尔出现吸毒复发是很常见的。

(刘君鹏 程琼 郑秀芬 译)

( R-7327.01 )

## 国际内科学经典

哈里森心血管病学

哈里森神经内科学

哈里森肾病学与酸碱代谢紊乱

哈里森内分泌学

哈里森风湿病学

哈里森血液学与肿瘤学

哈里森呼吸及危重症医学

哈里森胃肠及肝病

› 销售分类 内科学/神经内科学

科学出版社 医药卫生出版社  
电话: 010-63735527 ( 投稿 ) 64019242 ( 购书 )  
E-mail: med-prof@mail.sciencep.com

全球智慧中文化

<http://www.mheducation.com>



科学在线



本书在线  
资源获取

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)



定 价：198.00元