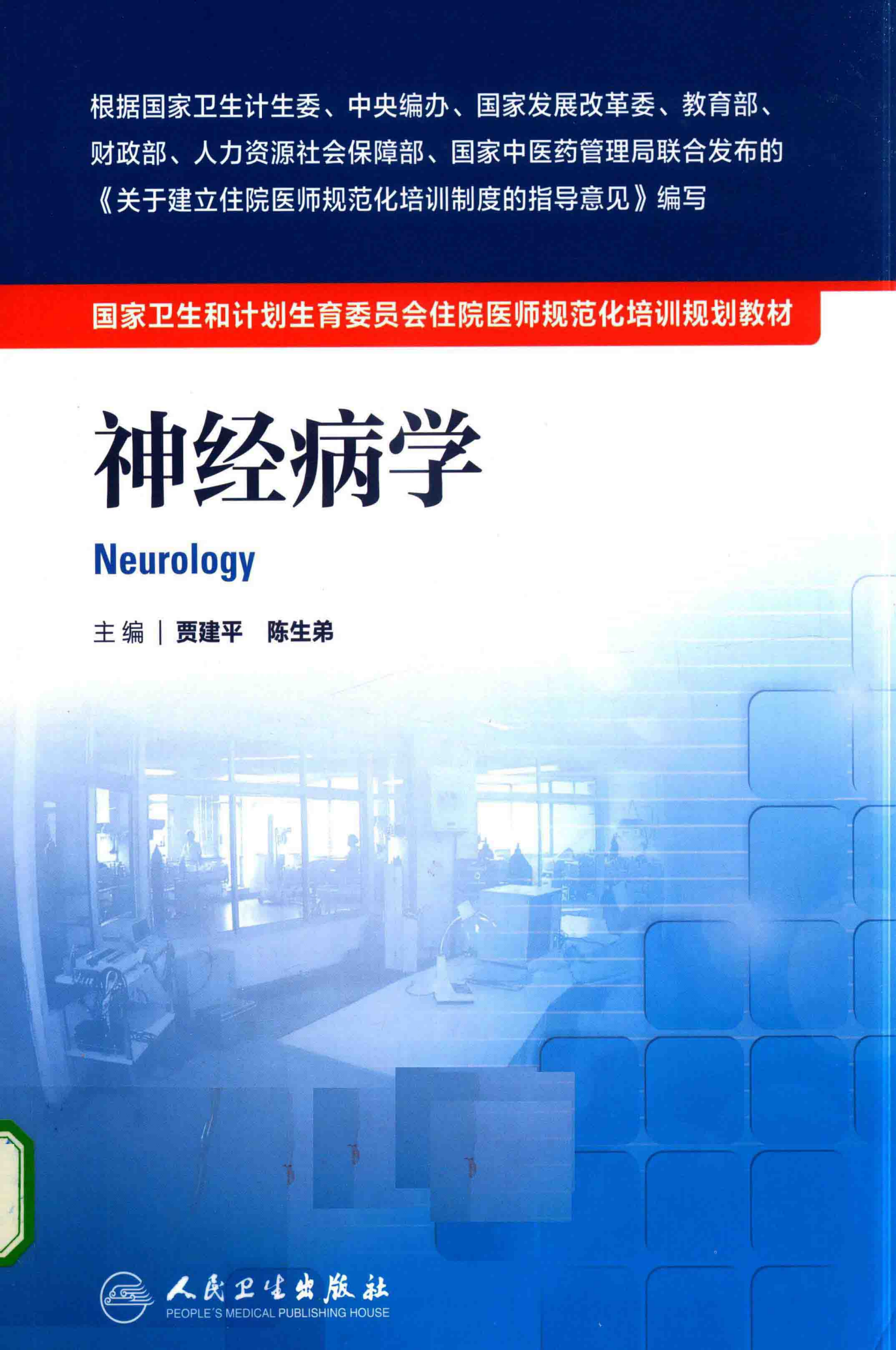
根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

神经病学

Neurology

主编 | 贾建平　陈生弟



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

神经病学

Neurology

主　编　贾建平　陈生弟

副主编　黄一宁　洪　震　周　东　唐北沙

编　者（按姓氏笔画排序）

王丽娟　广东省人民医院
王佳伟　首都医科大学
卢祖能　武汉大学人民医院
汪　凯　安徽医科大学
陈生弟　上海交通大学医学院
罗本燕　浙江大学医学院
周　东　四川大学华西医学院
洪　震　复旦大学医学院
贾建平　首都医科大学
唐北沙　中南大学湘雅医学院
焉传祝　山东大学齐鲁医院
黄一宁　北京大学医学部
宿英英　首都医科大学
楚　兰　贵州医科大学

学术秘书　武力勇　首都医科大学

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

神经病学 / 贾建平，陈生弟主编 . —北京：人民卫生出版社，2016

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

ISBN 978-7-117-22376-8

Ⅰ. ①神… Ⅱ. ①贾… ②陈… Ⅲ. ①神经病学 - 职业培训 - 教材 Ⅳ. ①R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2016）第 066014 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询，在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，大众健康资讯

版权所有，侵权必究！

神 经 病 学

主　　编：贾建平　陈生弟
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：三河市宏达印刷有限公司
经　　销：新华书店
开　　本：850 × 1168　1/16　　印张：26
字　　数：716 千字
版　　次：2016 年 5 月第 1 版　2016 年 5 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-22376-8/R · 22377
定　　价：68.00 元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

出 版 说 明

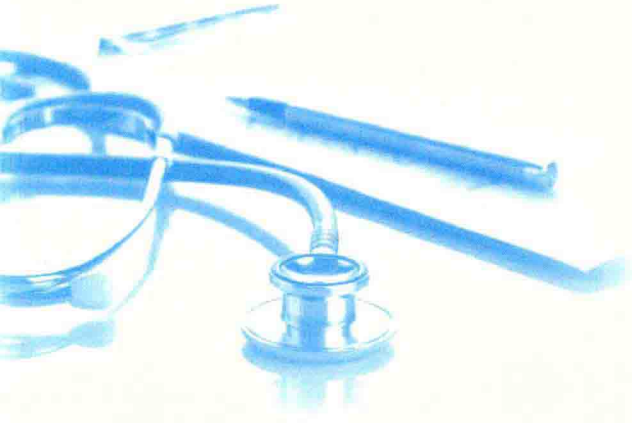
为深入贯彻国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》文件精神，满足全国各地住院医师规范化培训的要求，在国家卫生和计划生育委员会科教司领导和支持下，全国高等医药教材建设研究会、全国住院医师规范化培养教材评审委员会组织编写了《住院医师规范化培训规划教材》，人民卫生出版社正式出版。

本套教材的编写原则是：①坚持“三个对接”：与5年制的院校教育对接，与执业医师考试对接，与专科医师的准入和培训对接；②强调“三个转化”：在院校教育强调“三基”的基础上，本阶段强调把基本理论转化为临床实践、基本知识转化为临床思维、基本技能转化为临床能力；③强化“三个临床”：早临床、多临床、反复临床；④提高“四种能力”：职业道德、专业能力、人际沟通与团队合作能力、教学与科研的能力；⑤培养“三种素质”：职业素质、人文素质、综合素质；⑥实现“三医目标”：医病、医身、医心。不仅要诊治单个疾病，而且要关注患者整体，更要关爱患者心理。

本套教材强调“规范化”和“普适性”，实现培训过程与内容的统一标准和规范化。其中临床流程、思维与诊治均按照各学科临床诊疗指南、临床路径、专家共识及编写专家组一致认可的诊疗规范进行编写。在编写过程中不断地征集带教老师和学员意见并不断完善，实现“从临床中来，到临床中去”。本套教材的编写模式不同于本科院校教材的传统模式，注重体现PBL和CBL的教学方法，符合毕业后教育特点，并为下一阶段专科医师培训打下坚实的基础。

本套教材共47种。根据新近印发的《住院医师规范化培训内容与标准（试行）》的文件要求，分为临床学科（42种）、医学人文（5种）两类。本套教材充分考虑各学科内亚专科的培训特点，能够满足不同地区、不同层次的培训要求。

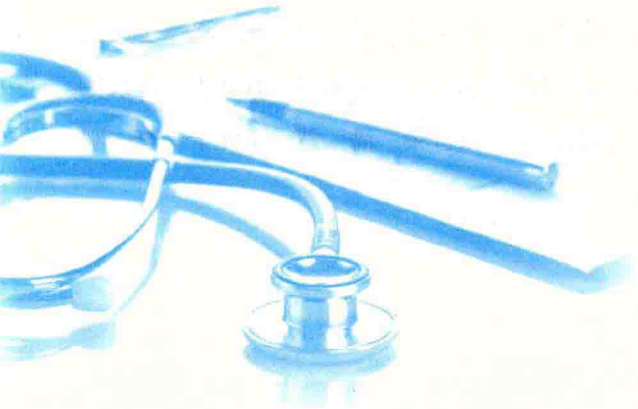
本套教材是在全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系，深化医学教育改革，培养和建设一支适应人民群众健康保障需要的临床医师队伍的背景下组织编写的，希望全国广大住院医师培训基地在使用过程中提供宝贵意见。



国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

教 材 目 录

序号	教材名称	主编	副主编
1	内科学 心血管内科分册	张 澍 霍 勇	陈 红 高海青 何 奔 周玉杰
2	内科学 呼吸与危重症医学分册	王 辰 高占成	康 健 王 虹 李海潮 代华平
3	内科学 消化内科分册	唐承薇 张澍田	陈旻湖 房静远 陈卫昌 王蔚虹
4	内科学 血液内科分册	黄晓军 吴德沛	王健民 邵宗鸿 侯 明 卢振霞
5	内科学 肾脏内科分册	梅长林 余学清	陈江华 陈 楠 付 平 倪兆慧
6	内科学 内分泌科分册	童南伟 邢小平	郭晓蕙 肖海鹏 余学锋 陈 兵
7	内科学 风湿免疫科分册	张奉春 栗占国	鲍春德 刘 毅 毕黎琦 杨念生
8	内科学 感染科分册	魏 来 李太生	范学工 张文宏 党双锁 赵龙凤
9	儿科学	申昆玲 黄国英	母得志 薛辛东 罗小平 黄松明
10	急诊医学	于学忠 黄子通	陆一鸣 陈玉国 陈旭岩 张连阳
11	皮肤性病学	张学军 涂 平	徐金华 高兴华 陆前进 晋红中
12	精神病学	唐宏宇 方贻儒	李占江 刘铁桥 胡 建 贾福军
13	神经病学	贾建平 陈生弟	黄一宁 洪 震 周 东 唐北沙
14	全科医学	于晓松 季国忠	霍洪军 赵 钢 李双庆 王 敏
15	康复医学	励建安 黄晓琳	燕铁斌 何成奇 岳寿伟 吴 毅
16	外科学 普通外科分册	刘玉村 朱正纲	王 杉 胡三元 刘青光 程南生
17	外科学 神经外科分册	李新钢 王任直	赵世光 游 潮 刘建民 康德智
18	外科学 胸心外科分册	胡盛寿 王 俊	孙立忠 高长青 庄 建 肖颖彬
19	外科学 泌尿外科分册	叶章群 周利群	黄翼然 张小东 吴 斌 黄 翔



序号	教材名称	主编	副主编
20	外科学 整形外科分册	祁佐良 李青峰	郭树忠 王晓军 郭 澍 江 华
21	骨科学	裴福兴 陈安民	翁习生 阎作勤 林建华 贺西京
22	小儿外科学	孙 宁 郑 珊	冯杰雄 刘文英 高 亚 董 蒨
23	妇产科学	杨慧霞 狄 文	王建六 赵 霞 薛凤霞 漆洪波
24	眼科学	黎晓新 王宁利	许 迅 刘奕志 刘 平 沈 晔
25	耳鼻咽喉头颈外科学	韩东一 肖水芳	许 庚 唐安洲 张 榕 潘新良
26	麻醉学	刘 进 于布为	王国林 李文志 赵国庆 任家顺
27	临床病理学	陈 杰 步 宏	王连唐 李 挺 吴 强 戚基萍
28	临床检验医学	王 前 王建中	府伟灵 李 莉 续 薇 欧启水
29	放射影像学	郭启勇 王振常	胡道予 龚启勇 滕皋军 刘士远
30	超声医学	姜玉新 张 运	王金锐 田家玮 唐 杰 李建初
31	核医学	黄 钢 李亚明	李 方 王全师 石洪成 王 铁
32	肿瘤放射治疗学	王绿化 朱广迎	郎锦义 郭小毛 马 骏 刘晓冬
33	医学遗传学	邬玲仟 张 学	赵彦艳 张咸宁 余细勇 刘睿智
34	预防医学	朱启星 傅 华	张正东 王 彤 宿 庄
35	口腔医学 口腔全科分册	周学东 白玉兴	宋宇锋 刘洪臣 章锦才 徐 欣
36	口腔医学 口腔内科分册	凌均棨 陈 智	孙 正 牛玉梅 俞立英 潘亚萍
37	口腔医学 口腔颌面外科分册	俞光岩 王慧明	王佐林 周 诺 胡勤刚 董福生
38	口腔医学 口腔修复科分册	周延民 陈吉华	高 平 陈 江 余占海 麻健丰
39	口腔医学 口腔正畸科分册	王 林 沈 刚	周 洪 邓 锋 毛 靖 王建国
40	口腔医学 口腔病理科分册	钟 鸣 王 洁	李铁军 陈 宇 周 峻 肖 晶
41	口腔医学 口腔颌面影像科分册	王铁梅 余 强	郑广宁 傅开元 程 勇 曾东林
42	重症医学	于凯江 杜 斌	管向东 王祥瑞 马晓春 康 焰
43	循证医学	王吉耀 何 耀	徐佩茹 祁艳波 王聪霞 王小钦
44	医学科研方法	陈世耀 刘晓清	张宏家 吕 明 肖志波
45	医学伦理学实践	邹和建 陈晓阳	纪宗正 张 欣 杨 薇 王兆良
46	医患沟通技能训练	李惠君 郭 媛	王 颖 刘惠军 韩新生 曹素艳
47	住院医师英语手册	唐熠达 冉志华	蔡世荣 潘 慧 金泽宁 李 刚

全国住院医师规范化培养教材

评审委员会名单

总　顾　问　赵玉沛　沈晓明　王德炳　刘德培　吴孟超
刘允怡　陈灏珠　钟南山　杨宝峰

顾　　问（按姓氏笔画排序）

冯友梅　武汉大学
吕兆丰　首都医科大学
闫剑群　西安交通大学
步　宏　四川大学
张英泽　河北医科大学
张学军　安徽医科大学
汪建平　中山大学
郑树森　浙江大学医学院
赵　群　中国医科大学
柯　杨　北京大学
桂永浩　复旦大学
陶立坚　中南大学
黄　钢　上海交通大学医学院
雷　寒　重庆医科大学
腾皋军　东南大学医学院
瞿　佳　温州医科大学

主任委员　王　辰　陈贤义

副主任委员（按姓氏笔画排序）

于晓松　中国医科大学第一附属医院
万学红　四川大学华西临床医学院 / 华西医院
王　虹　南京医科大学第一附属医院
刘继红　华中科技大学同济医学院附属同济医院
李　青　国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心
杜　贤　人民卫生出版社
邵　洁　上海交通大学医学院附属瑞金医院
陈　红　北京大学人民医院
陈旻湖　中山大学附属第一医院
林建华　福建医科大学附属第一医院
唐安洲　广西医科大学附属一院
郭启勇　中国医科大学附属盛京医院
高海青　山东大学齐鲁医院
阎作勤　复旦大学附属中山医院

委　　员（按姓氏笔画排序）

于凯江　哈尔滨医科大学附属第二医院
毛　颖　复旦大学附属华山医院
王　前　南方医科大学南方医院
王以朋　北京协和医院
王共先　南昌大学第一附属医院
占伊扬　江苏省人民医院
申昆玲　首都医科大学附属北京儿童医院
伍伟锋　广西医科大学第一附属医院
刘　彬　吉林大学第一医院
刘建国　天津医科大学总医院
刘青光　西安交通大学医学院第一附属医院
朱晒红　中南大学湘雅三医院
汤宝鹏　新疆医科大学第一附属医院
许　迅　上海市第一人民医院
吴一龙　广东省人民医院
张东华　哈尔滨医科大学附属第一医院
张成普　中国医科大学附属盛京医院
张学文　吉林大学中日联谊医院
李占江　首都医科大学附属北京安定医院
李海潮　北京大学第一医院
沈　晔　浙江大学医学院附属第一医院
狄　文　上海交通大学医学院附属仁济医院
邱海波　东南大学附属中大医院
陈　椿　福建医科大学附属协和医院
陈卫昌　苏州大学附属第一医院
陈昕煜　国家卫生和计划生育委员会科技教育司
周玉杰　首都医科大学附属北京安贞医院
罗天友　重庆医科大学附属第一医院
胡娅莉　南京大学医学院附属鼓楼医院
费广鹤　安徽医科大学第一附属医院
赵龙凤　山西医科大学第一临床医院
赵增仁　河北医科大学第一医院
唐北沙　中南大学湘雅医院
徐剑铖　第三军医大学第二附属医院（新桥医院）
贾建国　首都医科大学宣武医院
贾明艳　北京医学教育协会
高　亚　西安交通大学医学院第二附属医院（西北医院）
高　炜　北京大学第三医院
高长青　中国人民解放军总医院
诸葛启钏　温州医科大学附属第一医院
龚启勇　四川大学华西临床医学院 / 华西医院
董　蒨　青岛大学医学院附属医院
谢苗荣　首都医科大学附属北京友谊医院

主编简介

贾建平

主任医师、教授，博士生导师。首都医科大学神经病学系主任、神经病学研究所所长、阿尔茨海默病研究所所长、北京友谊医院神经病学中心主任、宣武医院神经内科首席专家，兼任中华医学会神经病学分会前任主任委员、中国医师协会神经内科分会前任会长、中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会主任委员、中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组组长。担任20余本国内外知名杂志主编、副主编和编委。

主持并参与了国家“973”、“863”、科技部“十五”攻关项目、“十一五”支撑计划项目、国家自然基金等国家及省部级课题，共计20余项。在国内权威学术期刊上发表学术论文600余篇，发表SCI论文140余篇。获得省部级奖16项。2006年被评为北京市十百千人才中的“十”顶尖层次人才，2008年获得中国医师奖，2009年获国务院特殊津贴专家，2009年被评为北京市卫生系统神经病学领军人才，2010年荣获北京市有突出贡献的科学、技术、管理人才奖，2013年第一完成人的“痴呆与轻度认知障碍的流行病学、发病机制和诊治应用研究”获国家科学技术进步奖二等奖，2015年获“北京学者”。主编本科、8年制教材以及参考书22部，参编16部。

陈生弟

上海交通大学医学院神经病学二级教授、主任医师、博士生导师。现任附属瑞金医院神经科主任、神经病学教研室主任、神经病学研究所所长，国际神经病学联盟帕金森病及相关疾病研究委员会委员、中华医学会神经病学分会副主委兼帕金森病及运动障碍学组组长、中国医师协会神经内科医师分会副会长兼帕金森病及运动障碍病专委会主委、中国神经科学学会副理事长、中国医师协会老年医学分会副会长等职。担任国际杂志 *Translational Neurodegeneration* 主编、*Neurobiology of Aging*、*Alzheimer & Dementia* 等6本杂志编委；担任国内《中华神经科杂志》等5本杂志副主编。

在瑞金医院从事神经病学医教研工作37年。长期从事帕金森病和阿尔茨海默病的发病机制及诊治研究，发表SCI论文180余篇，以第一完成人获得国家科技进步三等奖1项、教育部自然科学一等奖1项和上海市科技进步一等奖2项；主编、主译10余部教科书或专著；获得国家有突出贡献中青年专家、国务院政府特殊津贴、全国百千万人才工程国家级人选、全国宝钢教育奖优秀教师奖、全国中青年医学科技之星、上海市领军人才、市十佳医师、市育才奖和市先进工作者等荣誉称号。

副主编简介

黄一宁

现任北京大学第一医院神经内科主任、教授、主任医师、博士生导师，享受国务院津贴专家。亚太卒中专家组（ASAP）前任主席、世界神经病学联盟神经超声学会常委、中华神经病学常委、脑血管病学组副组长。

从事教学工作 30 余年，主要从事脑血管病的诊断与治疗工作。负责承担国家科技部项目，包括国家“十五”攻关，“十一五”、“十二五”重大专项，原卫生部临床学科重点项目，北京市科委项目等。2012 年美国胸科学会抗栓治疗指南中将其研究成果以最强循证依据和推荐强度（IA 级）作为非心源性缺血性卒中长期二级预防首推方法之一。2010 年获得教育部自然科学二等奖，2013 年中华医学奖三等奖，2014 年北京市科学技术奖三等奖。

洪震

现任复旦大学附属华山医院神经病学研究所所长、复旦大学医学院神经病系主任、复旦大学癫痫诊治中心主任、中华医学会神经病学分会常委、脑电图与癫痫学组组长、中国抗癫痫协会会长。

从事神经病学的临床与教学工作 30 年。先后承担了国家“九五”、“十五”、“十一五”、“十二五”攻关课题、国家自然科学基金、上海市科委重大课题。获卫生部科技进步奖一项、教育部科学技术进步奖、中华医学科技奖 3 项、上海市科技进步奖 2 项、上海市医学科技奖 2 项。先后发表论文 250 多篇，其中 SCI 论文近百篇。主编及参与编写多部专著与教材。任《中华神经科杂志》副主编及多本专业杂志编委。

周东

四川大学华西医院神经内科主任、教授、博士生导师。现任中国抗癫痫协会副会长、国际抗癫痫联盟（ILAE）内科治疗委员会委员、中国医师协会神经内科分会常务委员、四川省医学会神经病学专委会主任委员，《癫痫杂志》主编，《中华神经科杂志》编委等职务。

从事教学工作 30 余年，主编以及参编《神经病学》《神经内科疑难病案》等多部科学著作，发表 SCI 文章百余篇，荣获第七届国家卫生计生委突出贡献中青年专家、四川省学术带头人等荣誉称号，科研项目“脑血管病防治的临床及应用基础研究”荣获教育部自然科学奖一等奖。

唐北沙

主任医师、教授、博士生导师，中南大学湘雅医院神经内科、中国医学遗传学国家重点实验室副主任，神经退行性疾病湖南省重点实验室主任，中国医师协会神经内科医师分会常委，中华医学会神经病学分会委员，中国神经科学学会常务理事等。

从事临床教学工作 30 余年，荣获“卫生部有突出贡献中青年专家”称号，获国家自然科学奖二等奖、长江学者奖一等奖等 10 余项。

主要从事神经退行性疾病与遗传病（脊髓小脑性共济失调、帕金森病、老年性痴呆等）的临床和基础研究工作。承担了国家“973”计划子课题、“863”项目子课题、国家自然科学基金课题重点项目、国际（地区）合作与交流项目等 20 余项国家级课题。担任 *Scientific Reports* 等杂志编委，发表专业论文 200 余篇；主编或参编学术论著 10 余部，获国家发明专利 4 项。

前　言

为贯彻落实教育部、原卫生部联合召开的第二次全国医学教育改革工作会议精神，全面实施以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系，深化医学教育改革，培养高素质、高水平、应用型的医学人才，按照国家卫生与计划生育委员会颁布的“住院医师规范化培训标准总则与细则”的要求，人民卫生出版社于2013年7月26~28日在北京召开了主编人会议，决定编写“国家卫生与计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材”。

神经内科住院医师规范化培训教材系首次编写，少有可借鉴内容。本教材的读者定位是临床医学专业本科生毕业后，在参加住院医师规范化培训中应用，既不是对医学有所了解的本科生，也不是已经拥有一定技能要求更高的专科医师。本教材旨在推动医学教育以及人才培养模式的改革，促进毕业后各级医学人才培养的工作。在神经内科住院医师3年的规范化培训中，通过本教材的学习，使住院医师打下扎实的神经内科临床工作基础，能够掌握正确的临床工作方法，准确采集病史、规范体格检查、正确书写病历，了解各轮转科室诊疗常规（包括诊疗技术）和临床路径，基本掌握神经内科门、急诊常见疾病的诊断和处理，成为一名合格的住院医师。

本套教材和本科院校教材编写模式不同，强调基本理论向临床实践转化、基本知识向临床思维转化。因此本教材既不是本科教材的简单扩增，也不是专业参考书的简单缩编。本教材采用了以案例为引导的编写方式，按照临床诊疗流程，依照诊疗思维，将相关知识点贯穿、融合与提高。本教材共18章，先介绍神经系统症状、临床检查、辅助检查、心理检查和诊断原则，再分述临床疾病：头面部疼痛、脑血管、变性、感染、脱髓鞘、运动障碍、癫痫、神经肌肉、遗传和重症疾病。在临床各论中，除了简要叙述理论知识外，主要以病案为切入点，讲述在实际情况下如何临床问诊、检查和处理，其中穿插理论知识点，使人读起来如临其境，生动易学，印象深刻，且和临床实践交融，以期成为神经内科住院医师的良师益友。

在教材编写过程中，得到首都医科大学各级领导以及同道充分的支持，各兄弟院校提供了热情的帮助，在此表示诚挚的感谢。这本教材除了各位编委的辛勤劳动外，在最后加工和审定过程中，得到了全国各大医院神经科多位医师的认真参与，他们抱着高度负责的态度，参与了本教材的校对和修正，他们是：王锁斌、毛薇、郭冬梅、李丹、邢怡、张婧、许辉、侯婷婷、田园如画、付月、杨坚炜、王伟、张贵丽、李海涛等，在此表示诚挚的感谢。

本教材的编写由于时间仓促，不妥和错误之处难免，殷切希望使用本教材的教师和住院医师们提出宝贵的意见和建议，以便再版时修正。

贾建平

2016年1月1日

目　录

第一章　绪论……1

第二章　神经系统疾病的常见症状……3

第一节　概述……3
第二节　意识障碍……3
第三节　认知障碍……7
第四节　构音障碍……12
第五节　发作性障碍……14
第六节　视觉障碍……15
第七节　眩晕……16
第八节　头面部疼痛……17
第九节　瘫痪及肌肉萎缩……17
第十节　不自主运动……20
第十一节　步态异常……21
第十二节　感觉障碍……22
第十三节　尿便障碍……24

第三章　神经系统的临床检查……27

第一节　概述……27
第二节　病史采集……28
第三节　神经系统检查……32

第四章　神经系统的辅助检查……60

第一节　概述……60
第二节　脑脊液检查……60
第三节　神经影像学检查……64
第四节　神经电生理学检查……71
第五节　血管超声检查……85
第六节　放射性同位素检查……89
第七节　活体组织检查……90
第八节　基因诊断……92

第五章　神经心理学检查……94

第一节　神经心理学检查在神经科的应用及其意义……94
第二节　常用的神经心理学量表及其检查方法……95

第六章　神经系统疾病的诊断原则……106

第一节　诊断程序……106
第二节　临床思维……112

第七章　头面部痛…… 118
第一节　概述…… 118
第二节　偏头痛…… 118
第三节　三叉神经痛…… 125
第八章　脑血管病…… 131
第一节　概述…… 131
第二节　缺血性卒中…… 131
第三节　脑出血…… 163
第四节　蛛网膜下腔出血…… 170
第九章　神经系统变性疾病…… 180
第一节　概述…… 180
第二节　运动神经元病…… 180
第三节　阿尔茨海默病…… 190
第四节　多系统萎缩…… 199
第十章　中枢神经系统感染性疾病…… 209
第一节　概论…… 209
第二节　病毒感染…… 209
第三节　细菌感染…… 222
第四节　脑囊虫病…… 230
第十一章　中枢神经系统脱髓鞘疾病…… 234
第一节　多发性硬化…… 234
第二节　视神经脊髓炎…… 247
第十二章　运动障碍性疾病…… 255
第一节　概述…… 255
第二节　帕金森病…… 256
第三节　肌张力障碍…… 266
第十三章　癫痫…… 273
第一节　概述…… 273
第二节　癫痫的诊断和分类…… 273
第十四章　脊髓疾病…… 297
第一节　概述…… 297
第二节　急性脊髓炎…… 300
第三节　亚急性脊髓联合变性…… 309
第十五章　周围神经疾病…… 318
第一节　概述…… 318
第二节　吉兰 - 巴雷综合征…… 323
第三节　糖尿病周围神经病…… 329
第四节　Bell 麻痹（特发性面神经麻痹）…… 331
第五节　嵌压性神经病…… 333

第十六章　神经 - 肌肉接头及肌肉疾病 …… 337
第一节　概述 …… 337
第二节　炎症性肌病 …… 338
第三节　重症肌无力 …… 346
第十七章　神经系统遗传性疾病 …… 357
第一节　概述 …… 357
第二节　遗传性共济失调 …… 359
第三节　肝豆状核变性 …… 365
第四节　进行性肌营养不良 …… 372
第十八章　神经疾病急危重症监测与治疗 …… 379
第一节　概述 …… 379
第二节　呼吸泵衰竭 …… 379
第三节　颅内压增高 …… 384
第四节　癫痫持续状态 …… 389
中英文名词对照索引 …… 395

第一章 绪 论

神经病学是一门临床二级学科，也是神经科学中的一门临床分支，内容比较繁多，理论比较深奥，需要反复实践。随着相关学科如神经生物学、分子生物学和神经影像学的发展，神经病学的内涵已经发生了深刻的变化，在疾病的流行病学、病因和发病机制尤其是临床治疗等方面不断取得新的进展，成为医学学科中发展最快的热点学科之一。

神经病学包括两部分疾病：神经系统疾病和肌肉疾病。讲述这两类疾病的症状、发病机制、病因和病理、诊断和鉴别诊断、预防和治疗是神经病学的主要内容。神经系统包括中枢神经系统和周围神经系统两部分，前者主管分析综合内外环境传来的信息并做出反应，后者主管传导神经冲动。人类的语言、记忆、思维、判断、推理等高级神经功能活动，以及随意运动和感觉等无不由神经系统管理和支配。身体运动的实现，则依赖骨骼肌的正常功能。因此神经系统和骨骼肌的结构和功能发生障碍后，将会严重影响人体最基本和最重要的活动。在神经病学领域中，就神经系统疾病和肌肉疾病而言，前者占据主要内容。

我国已经进入了老龄化社会，现有老年人口 1.4 亿人，使神经系统疾病的发病率和患病率增加。在我国重大慢性疾病中，神经科疾病如脑血管病、老年变性疾病都列在其中，随着老龄化的日趋严重其患病率也在上升之中。估计目前我国有脑血管病患者 1000 余万，阿尔茨海默病患者 800 余万，帕金森病 300 余万，其治疗和护理费用构成了严重的负担，极大地阻碍了社会发展。由于科学发展和检测手段的进步，许多新的疾病如感染、脱髓鞘的疾病范畴内新的疾病被不断发现。作为神经科临床医师，必须面对新的疾病形势，积极构建新的防控策略，尤其是要加强神经内科住院医师的培养。

神经内科住院医师培养是一个合格的神经科医师必经之路，也符合国际培养医师的惯例。医学生们在学校经过了系统的理论学习，只是奠定了一个初步的理论基础。而在临床上，如何把学校所学的理论在实践中变为自己的能力，需要系统的、较长时间的实践。在实践中，面对患者，而且是和书本描写不太一样或合并多种疾病的患者，我们的年轻医师尤其是刚出学校大门的医师，如何询问病史和提炼、体格检查和分析、辅助检查判读、治疗方案的制订等，确实是一个需要时间和适当训练才能解决的问题。在做出诊断时，尤其是面对疑难病，这将考验一个医师综合水平，需要把以往的经验和理论水平结合起来，做出正确的分析，甚至经过随访才能获得。针对这种情况，我们编写了这一本神经内科住院医师规范化培训教材。

一、神经内科住院医师规范化培训教材的定位

本套教材的读者定位是临床医学专业本科生毕业后，在参加住院医师规范化培训（3 年）中应用，所以读者定位非常清晰，既不是对医学有所了解的本科生，也不是已经拥有一定技能追求更高水平的专科医师。所以，本教材在明确读者定位的基础上，严格按照卫生计生委住院医师规范化培训标准中的相关病种和技能的要求，进行内容的设计与安排。每个教育阶段都有其要求与阶段性需求，根据住院医师培训阶段读者的自身知识结构和面临的主要问题，进行了有针对性的编写，合理、科学设置内容广度与深度，合理设置内容模块。

二、神经内科住院医师规范化培训教材的内容

本套教材充分考虑到培训的实际要求以及住院医师的实际需要，在编写时进行了创新，避

学习笔记

免成为医学院校本科教材模式的重复。充分考虑了经典教材体系注重知识的系统传授，作为院校教育是适合的，但在住院医师规范化培训阶段，这样的体系可能不符合教学与临床实践需求；充分考虑了住院医师在培训前的知识储备状态（已经学过相关临床课程，已经掌握了相关的临床基础知识），在培训期间面临的主要任务（通过培训，提高实践能力，如何将相关的知识运用到临床，转化为“胜任力”），继而确定教材的编写方式与内容安排；充分考虑了住院医师在培训期间的实际需求是什么［临床实践能力的掌握与提高，即面对患者时，该干什么（发现问题、分析问题）、怎么干（解决问题）以及适当和必要的为什么（知识的巩固与扩展）］；充分考虑了住院医师缺乏的是什么：如何将已经学到的基础知识运用到临床实践中，即根据诊治流程与实际工作中的需要，将相关知识点提取、串联并活学活用（横向与纵向结合）；充分考虑了如何进一步扩展住院医师的知识点（原来的教材中仅仅是相关疾病的基础知识，临床工作中需要进一步适度扩展和增加）；充分考虑了如何安排整体框架结构、如何安排内容体系：是否应以诊疗流程为线，以诊疗思维为轴，将相关的知识点逐一串起，并做适当的结合。本教材强调基本理论向临床实践转化、基本知识向临床思维转化、基本技能向临床能力转化。因此本教材既不是本科教材的简单扩增，也不是专业参考书的简单缩编，而是真正满足医学生向临床医生过渡与转化所需求的、符合实际需要的工具书，工作中真正的住院医师的指导老师和良师益友。

三、神经内科住院医师规范化培训教材的目标与任务

本教材旨在推动医学教育改革以及人才培养模式的改革，在我国现阶段全面推进与实施毕业后各级医学人才培养的工作中，使这套教材成为毕业后医学教育的范本教材。更重要的是，成为神经内科住院医师欢迎的教材。

通过3年的规范化培训，使住院医师打下扎实的神经内科临床工作基础，能够掌握正确的临床工作方法，准确采集病史、规范体格检查、正确书写病历，了解各轮转科室诊疗常规（包括诊疗技术）和临床路径，基本掌握神经内科门、急诊常见疾病的诊断和处理，正确诊治神经内科常见病和急症。培训结束时，住院医师能够具有良好的职业道德和人际沟通能力，具有独立从事神经内科临床工作的能力。

本教材的目标是培养住院医师解决问题的能力。医学不仅仅是一门理论科学，更重要的是一门实践科学，而且医学理论也源于实践，还要到实践中去检验和发展。医学生在学校学到的理论，是抽象的和没有变为自己技能的理论，必须通过训练的方法加以解决。本教材的任务可以概括为：医学生的基础理论—医学生的实践—医学生的初步技能，一旦具备了这种技能，将为专科医师培养奠定了基础，为成为一个优秀的神经内科医师迈出了重要的第一步。

（贾建平）

学习笔记

第二章 神经系统疾病的常见症状

第一节 概 述

神经系统疾病以病灶所处的不同部位表现出差异化症状，临床上分为四类，即缺损症状、刺激症状、释放症状和断联休克症状。

1. 缺损症状 指神经结构受损时，正常功能的减弱或消失。如面神经炎时引起面肌瘫痪。

2. 刺激症状 指神经结构受激惹后，引起的过度兴奋表现。如大脑皮质受肿瘤或瘢痕等刺激后引起的癫痫。

3. 释放症状 指高级中枢受损后，原来受其抑制的低级中枢因抑制解除而出现功能亢进。如上运动神经元损害而出现的锥体束征，表现为肌张力增高、腱反射亢进和病理征阳性。

4. 断联休克症状 指中枢神经系统局部发生急性严重损害时，引起在功能上与受损部位有密切联系的远隔部位出现短暂的神经功能缺失。如急性脊髓横贯性损伤时，损伤平面以下表现弛缓性瘫痪，即脊髓休克。断联休克期过去后，受损结构的功能缺损症状和释放症状会逐渐出现。

本章主要从神经科常见症状入手，沿着从症状到疾病这一分析思路叙述，培养临床思维，提高临床医师对神经系统疾病的诊断和鉴别诊断能力。

学习笔记

第二节 意识障碍

意识（consciousness）指机体对客观环境和自身的认识能力，包括觉醒状态和意识内容两个方面。觉醒状态是指与睡眠呈周期性交替的清醒状态，由脑干上行网状激活系统（ascending reticular activating system）接受各种感觉信息的侧支传入，发放神经冲动经脑干向上传至丘脑非特异性核团中继，再由此弥散投射至大脑皮质，使大脑皮质保持兴奋，维持觉醒状态。意识内容是指知觉、思维、记忆、情感、意志等心理过程，是机体对自身和周围环境做出理性的判断并产生的复杂反应，属大脑皮质的功能。

意识障碍（disorders of consciousness）是指机体对自身和环境的感知发生障碍，是多种原因引起的严重的脑功能紊乱。意识障碍可分为觉醒状态改变和意识内容改变两方面，其病理学基础是大脑皮层、丘脑和脑干网状系统的功能异常。

一、以觉醒状态改变为主的意识障碍

（一）嗜睡（somnolence）

嗜睡是意识障碍的早期表现。患者表现为睡眠时间过度延长，但能被叫醒，醒后可勉强配合检查及回答简单问题，停止刺激后患者又继续入睡。

（二）昏睡（sopor）

昏睡是一种较嗜睡更严重的意识障碍。患者处于沉睡状态，正常的外界刺激不能使其觉醒，须经高声呼唤或其他较强烈刺激方可唤醒，对言语的反应能力尚未完全丧失，可作含糊、简单而不完全的答话，停止刺激后又很快入睡。

(三) 昏迷(coma)

昏迷是最严重的意识障碍。昏迷的实质是觉醒程度降低直至丧失,无有目的的自主活动,不能自发睁眼,缺乏觉醒 - 睡眠周期,任何感觉刺激均不能唤醒的状态。

1. 昏迷程度的评估　目前临床上按严重程度将昏迷分为三级:浅昏迷、中度昏迷和深昏迷(表 2-1)。

表 2-1　昏迷程度的鉴别

昏迷程度	无目的自发动作	对疼痛刺激反应	脑干反射[1]	腱反射	生命体征[2]
浅昏迷	可有	有回避动作和痛苦表情	存在	存在	尚平稳
中度昏迷	很少	强刺激有防御反射活动	减弱或消失	减弱或消失	轻度紊乱
深昏迷	无	无	消失	消失	明显紊乱

注:[1]脑干反射包括:瞳孔对光反射、角膜反射、咳嗽反射和吞咽反射等。
[2]生命体征包括:体温、脉搏、呼吸及血压。

2. 昏迷的病因诊断　Plum 和 Posner 将昏迷的病因分为三类(表 2-2)。

表 2-2　Plum 和 Posner 昏迷常见病因分类

病变部位	常见病因	
颅内幕上病变	1. 脑内血肿	6. 垂体卒中
	2. 硬膜下血肿	7. 脑脓肿
	3. 硬膜外血肿	8. 脑寄生虫病
	4. 脑梗死	9. 闭合性脑损伤
	5. 脑肿瘤	
颅内幕下病变	1. 脑干梗死	6. 小脑脓肿
	2. 脑干出血	7. 脑干肿瘤
	3. 脑干变性	8. 小脑肿瘤
	4. 小脑梗死	9. 后颅窝硬膜下出血
	5. 小脑出血	10. 基底型偏头痛
代谢性和其他弥漫性脑病	1. 中枢神经系统感染(脑炎、脑膜炎)	8. 肺性脑病
	2. 蛛网膜下腔出血	9. 内分泌疾病(包括糖尿病)
	3. 高血压脑病	10. 电解质紊乱
	4. 癫痫	11. 体温调节障碍性疾病
	5. 缺氧性脑病	12. 外源性毒物
	6. 肝性脑病	13. 精神性疾病
	7. 尿毒症性脑病	

在临床上,遇到昏迷患者时,必须迅速而正确地做出诊断,抓住主要矛盾,进行分秒必争的抢救和处理。

二、以意识内容改变为主的意识障碍

(一) 意识模糊(confusion)

意识模糊表现为注意力减退、情感反应淡漠、定向力障碍、活动减少、语言缺乏连贯性、对外

学习笔记

界刺激可有反应，但低于正常水平。

（二）谵妄（delirium）

谵妄是一种急性的脑高级功能障碍，患者对周围环境的认识及反应能力均有下降，表现为定向不能、注意力下降、不能仔细思考问题等，常伴有言语增多、错觉、幻觉及觉醒 - 睡眠周期紊乱，精神紧张、恐惧或兴奋不安，甚至出现冲动或攻击行为。症状常突然出现，病情呈波动性，可持续数小时、数天甚至更长。

1. 谵妄的常见病因　任何病情严重的患者或服用影响脑功能药物的患者均可出现谵妄状态，常见导致谵妄的原因如下（表 2-3）：

表 2-3　谵妄的常见病因

常见病因
一、内、外科疾病（无局限性或单侧神经体征，CSF 通常清澈）
1. 肺炎
2. 毒血症或菌血症
3. 手术后或脑震荡后状态
4. 肝性脑病、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进等代谢性脑病
5. 其他感染性发热
二、引起局灶性和单侧神经体征或 CSF 变化的神经系统疾病
1. 血管病、肿瘤或其他疾病，特别是那些累及颞叶或脑干上部的疾病
2. 脑震荡或挫伤
3. 急性化脓性、真菌性、结核性和肿瘤性脑膜炎
4. 病毒感染引起的脑炎（如单纯疱疹病毒、传染性单核细胞增多症）
5. 蛛网膜下腔出血
三、戒断状态、外源性中毒和惊厥后状态（其他内、外科和神经科疾病缺乏或共存）
1. 发生于慢性酒精中毒后的戒断、巴比妥或非巴比妥类镇静催眠药物及海洛因类药物突然停药
2. 药物中毒　东莨菪碱、阿托品等
3. 惊厥后谵妄

2. 谵妄的鉴别诊断　由于谵妄可能是由任何严重疾病所引起，故应尽可能地寻找病因，一旦明确病因后应立即针对病因治疗，常常可以逆转谵妄。但首先应区分谵妄和其他以意识内容紊乱为主要表现的疾病，尤其是老年患者应根据意识紊乱起病速度、病程长短和认知功能障碍的特点来区分谵妄和痴呆。

（1）谵妄与精神疾病（表 2-4）

表 2-4　谵妄与精神疾病的鉴别

常见体征	谵妄	精神疾病
病因	有与之相关的躯体疾病或药物滥用史、急性中毒史、惊厥发作史	精神疾病史
起病形式	急性起病	慢性、隐匿
病程	数小时、数天	漫长
对时间、地点或人物的识别	困难	正常
注意力及精神集中	难于集中且通常不协调	保持较好，通常连续、稳定且协调

学习笔记

续表

常见体征	谵妄	精神疾病
近记忆力	混杂、紊乱	保留
逻辑思维能力	丧失	保留
计算力	丧失	保留
幻觉	可为视幻觉或触幻觉	大部分为听幻觉
发热或其他体征	可有	无

(2) 谵妄与痴呆(表 2-5)

表 2-5　谵妄与痴呆的鉴别

特征	谵妄	痴呆
起病	突然	缓慢
持续时间	数小时、数天至数周	数月至数年
夜间变化	几乎总在夜间恶化	无昼夜规律
注意力	严重受损	疾病晚期可严重受损
意识水平	在清醒与昏睡间波动	早期正常,疾病晚期可有改变
语言	通常不连贯、不恰当	有时很难找到正确的词汇
记忆力	混杂、紊乱	丧失,尤其近记忆力
病因	通常急性疾病,多有服药史	Alzheimer 病、血管性痴呆等
合并其他疾病	几乎合并存在	多不合并存在
治疗	应与急诊治疗	无须急诊治疗

三、特殊类型的意识障碍

(一) 去皮层综合征(decorticated syndrome)

去皮质综合征多见于因双侧大脑皮质广泛损害而导致的皮质功能减退或丧失的状态,皮质下功能仍保存。患者表现为意识丧失,但睡眠和觉醒周期存在,能无意识地睁眼、闭眼或转动眼球,但眼球不能随光线或物品转动,貌似清醒但对外界刺激无反应。光反射、角膜反射,甚至咀嚼动作、吞咽、防御反射均存在,可有吸吮、强握等原始反射,但无自发有目的的动作。二便失禁,四肢肌张力增高,双侧锥体束征阳性。身体姿势为上肢屈曲内收,腕及手指屈曲,双下肢伸直,足部屈曲,有时称为去皮质强直(decorticated rigidity)。该综合征常见于缺氧性脑病、脑炎、中毒和严重颅脑外伤等。

(二) 无动性缄默(akinetic mutism)

无动性缄默症又称睁眼昏迷(coma vigil),由脑干上部和丘脑的网状激活系统受损引起,此时大脑半球及其传出通路无病变。患者能注视周围环境及人物,貌似清醒,但不能活动或言语,二便失禁,肌张力减低,无锥体束征。强烈刺激不能改变其意识状态,存在觉醒 - 睡眠周期。本症常见于脑干梗死。

以上两种特殊类型的意识障碍由于都存在着无目的的睁眼或眼球运动,貌似清醒,故临床上常称为醒状昏迷(coma vigil)或睁眼昏迷。因此,这两种类型的意识障碍需与由于脑桥基底部病变导致的闭锁综合征(locked-in syndrome)鉴别(表 2-6)。

学习笔记

表 2-6　去皮层状态、无动性缄默和闭锁综合征的临床特征比较

临床特征	去皮层状态	无动性缄默	闭锁综合征
意识障碍	有	有	无
眼球运动	无目的运动	无目的运动	可有眼球有目的运动
与外界联系	缺乏联系	缺乏联系	睁闭眼和眼球上下运动示意
四肢	去皮层姿势	肌肉松弛，不能运动，可出现不典型去脑强直姿势	四肢瘫
病理反射	阳性	阴性	阳性
受损部位	广泛大脑皮质	脑干上部或丘脑的网状激活系统	脑桥基底部
病因	缺氧性脑病、脑血管病、脑外伤、脑炎等	脑血管病、脑炎、大脑半球深部及中线部位肿瘤、脑外伤、肝性脑病和安眠药中毒等	基底动脉脑桥支双侧闭塞
脑电图	弥漫性中、高幅慢波	广泛性 δ 波或 θ 波，而脑干损害所特有的低电压快波出现不明显	正常或轻度慢波

第三节　认 知 障 碍

认知是指人脑接受外界信息，经过加工处理，转换成内在的心理活动，从而获取知识或应用知识的过程。它包括记忆、语言、视空间、执行、理解判断等方面。认知障碍是指上述几项认知功能中的一项或多项受损，当上述认知域有 2 项或 2 项以上受累，并影响个体的日常或社会能力时，可考虑为痴呆。

一、记 忆 障 碍

记忆是信息在脑内储存和提取的过程，一般分为瞬时记忆、短时记忆和长时记忆三类。瞬时记忆为大脑对事物的瞬时映象，有效作用时间不超过 2 秒，所记的信息内容并不构成真正的记忆。瞬时记忆的信息大部分迅速消退，只有得到注意和复习的小部分信息才转入短时记忆中，短时记忆时间也很短，不超过 1 分钟，如记电话号码。短时记忆中的信息经过反复的学习、系统化，在脑内储存，进入长时记忆，可持续数分钟、数天，甚至终生。临床上记忆障碍的类型多是根据长时记忆分类的，包括遗忘、记忆减退、记忆错误和记忆增强等不同表现。

（一）遗忘（amnesia）

遗忘是对识记过的材料不能再认与回忆，或者表现为错误的再认或回忆。根据遗忘的具体表现可分为顺行性遗忘、逆行性遗忘、进行性遗忘、系统成分性遗忘、选择性遗忘和暂时性遗忘等多种类型。

1. 顺行性遗忘　指回忆不起在疾病发生以后一段时间内所经历的事件，近期事件记忆差，不能保留新近获得的信息，而远期记忆尚保存。常见于阿尔茨海默病的早期、癫痫、双侧海马梗死、间脑综合征、严重的颅脑外伤等。

2. 逆行性遗忘　指回忆不起疾病发生之前某一阶段的事件，过去的信息与时间梯度相关的丢失。常见于脑震荡后遗症、缺氧、中毒、阿尔茨海默病的中晚期、癫痫发作后等。

（二）记忆减退

指识记、保持、再认和回忆普遍减退。早期往往是回忆减弱，特别是对日期、年代、专有名词、术语概念等的回忆发生困难，以后表现为近期和远期记忆均减退。临床上常见于阿尔茨海默病、血管性痴呆、代谢性脑病等。

学习笔记

(三) 记忆错误

1. 记忆恍惚　包括似曾相识、旧事如新、重演性记忆错误等，与记忆减退过程有关。常见于颞叶癫痫、中毒、神经症、精神分裂症等。

2. 错构　指患者记忆有时间顺序上的错误，如患者将过去生活中所经历的事件归之于另一无关时期，而患者并不自觉，并且坚信自己所说的完全正确。常见于更年期综合征、精神发育迟滞、乙醇中毒性精神病等。

3. 虚构　指患者将过去事实上从未发生的事或体验回忆为确有其事，患者不能自己纠正错误。常见于柯萨可夫综合征(Korsakoff syndrome)，可以由脑外伤、乙醇中毒、感染性脑病等引起。

(四) 记忆增强

指对远事记忆的异常性增加。患者表现出对很久以前所发生的、似乎已经遗忘的时间和体验，此时又能重新回忆起来，甚至一些琐碎的毫无意义的事情或细微情节都能详细回忆。多见于躁狂症、妄想或服用兴奋剂过量。

二、失　语

失语(aphasia)是指在意识清楚、发音和构音没有障碍的情况下，大脑皮质语言功能区病变导致的言语交流能力障碍，表现为自发谈话、听理解、复述、命名、阅读和书写六个基本方面能力残缺或丧失。不同的大脑语言功能区受损可有不同的临床表现。下面简要介绍主要的失语类型。

(一) 外侧裂周围失语综合征

包括 Broca 失语、Wernicke 失语和传导性失语，病灶位于外侧裂周围，共同特点是均有复述障碍。

1. Broca 失语　又称表达性失语或运动性失语，由优势侧额下回后部(Broca 区)病变引起。临床表现以口语表达障碍最突出，谈话为非流利型、电报式语言，讲话费力，找词困难，只能讲一两个简单的词，且用词不当，或仅能发出个别的语音。口语理解相对保留，对单词和简单陈述句的理解正常，句式结构复杂时则出现困难。复述、命名、阅读和书写均有不同程度的损害。常见于脑梗死、脑出血等可引起 Broca 区损害的神经系统疾病。

2. Wernicke 失语　又称听觉性失语或感觉性失语，由优势侧颞上回后部(Wernicke 区)病变引起。临床特点为严重听理解障碍，患者表现为听觉正常，但不能听懂别人和自己的讲话。口语表达为流利型，语量增多，发音和语调正常，但言语混乱而割裂，缺乏有意义的词句，难以理解，答非所问。复述障碍与听理解障碍一致，存在不同程度的命名、阅读和书写障碍。常见于脑梗死、脑出血等可引起 Wernicke 区损害的神经系统疾病。

3. 传导性失语(conduction aphasia)　多数传导性失语患者病变累及优势侧缘上回、Wernicke 区等部位，一般认为本症是由于外侧裂周围弓状束损害导致 Wernicke 区和 Broca 区之间的联系中断所致。临床表现为流利性口语，患者语言中有大量错词，但自身可以感知到其错误，欲纠正而显得口吃，听起来似非流利性失语，但表达短语或句子完整。听理解障碍较轻，在执行复杂指令时明显。复述障碍较自发谈话和听理解障碍重，二者损害不成比例，是本症的最大特点。命名、阅读和书写也有不同程度的损害。

(二) 经皮质性失语综合征

又称为分水岭区失语综合征，病灶位于分水岭区，共同特点是复述相对保留。

1. 经皮质运动性失语(transcortical motor aphasia)　病变多位于优势侧 Broca 区附近，但 Broca 区可不受累，也可位于优势侧额叶侧面，主要由于语言运动区之间的纤维联系受损，导致语言障碍，表现为患者能理解他人的言语，但自己只能讲一两个简单的词或短语，呈非流利性失语，类似于 Broca 失语，但程度较 Broca 失语轻，患者复述功能完整保留。本症多见于优势侧额叶分水岭区的脑梗死。

学习笔记

2. 经皮质感觉性失语(transcortical sensory aphasia)　病变位于优势侧 Wernicke 区附近,表现为听觉理解障碍,对简单词汇和复杂语句的理解均有明显障碍,讲话流利,语言空洞、混乱而割裂,经常是答非所问,类似于 Wernicke 失语,但障碍程度较 Wernicke 失语轻。复述功能相对完整,但常不能理解复述的含义。有时可将检查者故意说错的话完整复述,这与经皮质运动性失语患者复述时可纠正检查者故意说错的话明显不同,命名、阅读和书写均有明显障碍。本症多见于优势侧颞、顶叶分水岭区的脑梗死。

3. 经皮质混合性失语(mixed transcortical aphasia)　又称语言区孤立,为经皮质运动性失语和经皮质感觉性失语并存,突出特点是复述相对好,其他语言功能均严重障碍或完全丧失。本症多见于优势侧大脑半球分水岭区的大片病灶,累及额、顶、颞叶。

(三) 完全性失语(global aphasia)

也称混合性失语,是最严重的一种失语类型。临床上以所有语言功能均严重障碍或几乎完全丧失为特点。患者限于刻板言语,听理解严重缺陷,命名、复述、阅读和书写均不能,神经系统检查可见三偏征。病变为左大脑中动脉分布区大片病灶,预后差。

(四) 命名性失语(anomic aphasia)

由优势侧颞中回后部或颞枕结合区病变引起。主要特点为命名不能,表现为患者把词"忘记",多数是物体的名称,尤其是那些极少使用的东西的名称。如令患者说出指定物体的名称时,仅能叙述该物体的性质和用途。别人告知该物体的名称时,患者能辨别对方讲的对或不对。自发谈话为流利型,缺乏实质词,赘话和空话多。听理解、复述、阅读和书写障碍轻。命名性失语在临床中非常常见,是各型言语障碍的早期阶段的共同表现,例如 AD 轻微痴呆阶段,脑血管病引起的轻度言语障碍均可表现为命名障碍,随着疾病的进展命名障碍加重并出现其他言语障碍特点。

(五) 皮质下失语

皮质下失语是指丘脑、基底节、内囊、皮层下深部白质等部位病损所致的失语。本症常由脑血管病、脑炎引起。

1. 丘脑性失语　由丘脑及其联系通路受损所致。表现为急性期有不同程度的缄默和不语,以后出现语言交流、阅读理解障碍、言语流利性受损、音量减小,可同时伴有重复语言、模仿语言、错语、命名不能等。复述功能可保留。

2. 内囊、基底节损害所致的失语　内囊、壳核受损时,表现为语言流利性降低,语速慢,理解基本无障碍、常常用词不当。能看懂书面文字,但不能读出或读错,复述也轻度受损,类似于 Broca 失语。壳核后部病变时,表现为听觉理解障碍,讲话流利,但语言空洞、混乱而割裂,找词困难,类似于 Wernicke 失语。

三、失　用　症

失用症(apraxia)指在意识清楚、语言理解正常、无运动和感觉功能障碍的情况下,患者不能执行有目的的动作。临床上通常把失用分为以下几种:

(一) 观念运动性失用(ideomotor apraxia)

病变多位于优势半球顶叶。观念运动性失用是在自然状态下,患者可以完成相关动作,可以口述相关动作的过程,但不能按指令去完成这类动作。如向患者发出指令命其张口,患者不能完成动作,但给他苹果则会自然张嘴去咬。

(二) 观念性失用(ideational apraxia)

常由双侧大脑半球受累引起。观念性失用是对复杂精细的动作失去了正确概念,导致患者不能把一组复杂精细动作按逻辑次序分解组合,使得各个动作的前后次序混乱,目的错误,无法正确完成整套动作。如冲糖水,应是取糖—入杯—倒水—搅拌,而患者可能直接向糖中倒水。

该类患者模仿动作一般无障碍。本症常由中毒、动脉硬化性脑病和帕金森综合征等导致大脑半球弥漫性病变的疾病引起。

(三) 结构性失用(constructional apraxia)

病变多位于非优势半球顶叶或顶枕联合区。结构性失用是指对空间分析和对动作概念化的障碍。表现为患者绘制或制作包含有空间位置关系的图像或模型有困难,不能将物体的各个成分连贯成一个整体。

(四) 肢体运动性失用(melokinetic apraxia)

病变多位于双侧或对侧皮质运动区。主要表现为肢体,通常为上肢远端,失去执行精细熟练动作的能力,自发动作、执行口令及模仿均受到影响,如患者不能弹琴、书写和编织等。

(五) 穿衣失用(dressing apraxia)

病变位于非优势侧顶叶。穿衣失用是指丧失了习惯而熟悉的穿衣操作能力。表现为患者穿衣时上下颠倒,正反及前后颠倒,扣错纽扣,将双下肢穿入同一条裤腿等。

四、失　认　症

失认(agnosia)是指患者无视觉、听觉和躯体感觉障碍,在意识正常情况下,不能辨认以往熟悉的事物。临床上,失认可有以下几种:

(一) 视觉失认(optesthesia agnosia)

病变位于枕叶。表现为患者无视觉障碍,看到原来熟悉的物品却不能正确识别、描述和命名,但通过其他感觉途径则可认出。如患者看到手机不知为何物,但通过手的触摸和听到电话的来电立刻就可辨认出是手机。视觉失认包括物体失认、颜色失认、面孔失认和纯失读等。

(二) 听觉失认(auditory agnosia)

病变位于双侧听觉联络皮质、双侧颞上回中部皮质或优势侧半球颞叶皮质下白质。表现为患者听力正常,却不能辨别原来熟悉的声音,包括不能分辨乐音的音调,不能区别说话人的嗓音等。

(三) 触觉失认(tactile agnosia)

病变位于双侧顶叶角回和缘上回。表现为患者触压觉、温度觉和本体感觉正常,不能通过触摸辨认原来熟悉的物体,包括其形状、大小和重量等,但如睁眼看到或用耳朵听到物体发出的声音就能识别。

(四) 体象障碍(body-image disturbance)

病变位于非优势半球顶叶缘上回。表现为患者视觉、痛温觉和本体感觉正常,但对自身躯体各个部位的存在、空间位置及各组成部分之间关系的认识障碍,即自体空间失认或者人体自身的失认。临床上可分为以下几类:①偏侧忽视:对病变对侧的空间和物体不注意、不关心,似与己无关;②病觉缺失:患者对患侧肢体的偏瘫全然否认,甚至当把偏瘫肢体出示给患者时,仍否认瘫痪的存在;③手指失认:指不能辨别自己的双手手指和名称;④自体认识不能:患者否认偏瘫侧肢体的存在,或认为患肢不是自己的;⑤幻肢现象:患者认为自己的肢体已不复存在,自己的手脚已丢失,或感到自己的肢体多出了一个或数个,例如认为自己有三只手等。

五、执行功能障碍

执行功能是指确立目标、制订和实施计划,在实施过程中对照目标调整和修正计划,最终完成目标的能力和过程。执行功能从总体上是一种综合运用知识、信息,能动的认识世界和改造能力。

执行功能障碍与额叶-皮质下环路受损有关。执行功能障碍时,患者计划、设计、统筹安排能力下降,对照实施情况和既定目标调整修正的能力下降。执行功能障碍常见于血管性认知功

学习笔记

能障碍、阿尔茨海默病、帕金森病性认知功能障碍、路易体痴呆和额颞叶痴呆等。

六、轻度认知障碍

轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的一种中间过渡状态,是一类认知功能轻度下降,且达不到痴呆水平的临床综合征。与年龄和教育程度匹配的正常老人相比,客观的神经心理检查证实患者存在轻度认知功能减退,或认知能力较以往减退,但日常生活能力没有受到明显影响,达不到痴呆的标准。

(一) MCI 的诊断

MCI 的核心症状是认知功能的减退,根据病因或大脑损害部位的不同,可以累及记忆、执行功能、语言、视空间技能、运用等中的一项或一项以上,其对应的临床症状,必须满足以下两点:

1. 认知功能下降　符合以下任一条:①主诉或者知情者报告的认知损害,客观检查有认知损害的证据;②客观检查证实认知功能较以往减退。

2. 基本日常生活能力正常,复杂的工具性日常能力可以有轻微损害。

(二) MCI 的分类

1. 遗忘型 MCI　患者表现有记忆力损害。根据受累的认知域数量,又可分为单纯记忆损害型(只累及记忆力)和多认知域损害型(除累及记忆力,还存在其他一项或多项认知域损害)。前者常为阿尔茨海默病的早期导致,后者可由阿尔茨海默病、脑血管病或其他疾病(如抑郁)等引起。

2. 非遗忘型 MCI　患者表现为记忆功能以外的认知域损害,记忆功能保留。也可以进一步分为非记忆单一认知域损害型和非记忆多认知域损害型,常由额颞叶变性、路易体痴呆等的早期病变导致。

七、痴　呆

痴呆(dementia)是各种原因导致的持续性、获得性智能损害综合征,患者在无意识障碍的情况下,出现两种或以上的高级皮质功能损害,包括记忆、时间和空间定向力、语言、学习和理解判断,可以伴有精神行为或人格的变化,其智能损害的程度足以影响患者的社会或职业功能。

(一) 临床分类

根据引起痴呆病因的不同,痴呆通常分为变性病性和非变性病性两大类(表 2-7),前者主要包括 Alzheimer 病、路易体痴呆、额颞变性疾病等,后者主要包括血管性痴呆、感染性、代谢性或中毒性脑病造成的痴呆等。

表 2-7　痴呆的分类

变性病性痴呆(degenerative dementing disorders)
阿尔茨海默病(Alzheimer disease)
额颞变性疾病(frontotemporal degeneration disease)
路易体痴呆病(Lewy body disease)
弥漫性路易体病(diffuse Lewy dementia)
路易体痴呆(Lewy body dementia)
帕金森病合并痴呆(Parkinson disease with dementia)
关岛型帕金森病 - 肌萎缩侧索硬化痴呆症
皮层基底节变性(corticobasal degeneration)
苍白球黑质色素变性(Hallervorden-Spatz disease)
亨廷顿病(Huntington disease)
肝豆状核变性(Wilson disease)
进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)

学习笔记

续表

非变性病性痴呆(nondegenerative dementing disorders)
血管性痴呆(vascular dementia)
脑缺血性痴呆
脑出血性痴呆
皮质下白质脑病(Binswanger 病)
合并皮层下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)
淀粉样血管病
炎性动脉病(如结节性多动脉炎、红斑狼疮等)
正常颅压脑积水
抑郁和其他精神疾病所致的痴呆综合征
感染性疾病所致痴呆
神经梅毒、神经钩端螺旋体病、莱姆病等
艾滋病 - 痴呆综合征
病毒性脑炎
朊蛋白病(prion disease)
真菌和细菌性脑膜炎 / 脑炎后
进行性多灶性白质脑病
脑肿瘤或占位病变所致痴呆
脑内原发或转移脑瘤
慢性硬膜下血肿
代谢性或中毒性脑病
类脂质沉积病
心肺衰竭
慢性肝性脑病
慢性尿毒症性脑病
贫血
慢性电解质紊乱
维生素 B_{12} 缺乏、叶酸缺乏
药物、酒精或毒品中毒
一氧化碳中毒
重金属中毒
脑外伤性痴呆

(二) 诊断思路

在临床实际中，详细了解病史、查体，结合神经心理学检查结果是诊断痴呆的关键，而影像学和实验室检查也十分必要。以下是 Corey-Bloom 等设计的痴呆诊断途径(图 2-1)。

第四节　构 音 障 碍

构音障碍(dysarthria)是和发音相关的中枢神经、周围神经或肌肉疾病导致的一类言语障碍的总称。患者具有语言交流所必备的语言形成及接受能力，仅表现为口语的声音形成困难，主要为发音困难、发音不清，或者发声、音调及语速的异常，严重者完全不能发音。不同病变部位可产生不同特点的构音障碍，具体如下：

(一) 上运动神经元损害

单侧皮质脊髓束病变时，造成对侧中枢性面瘫和舌瘫，主要表现为唇和舌承担的辅音部分不清晰，发音和语音共鸣正常。最常见于累及单侧皮质脊髓束的脑出血和脑梗死。双侧皮质延

学习笔记

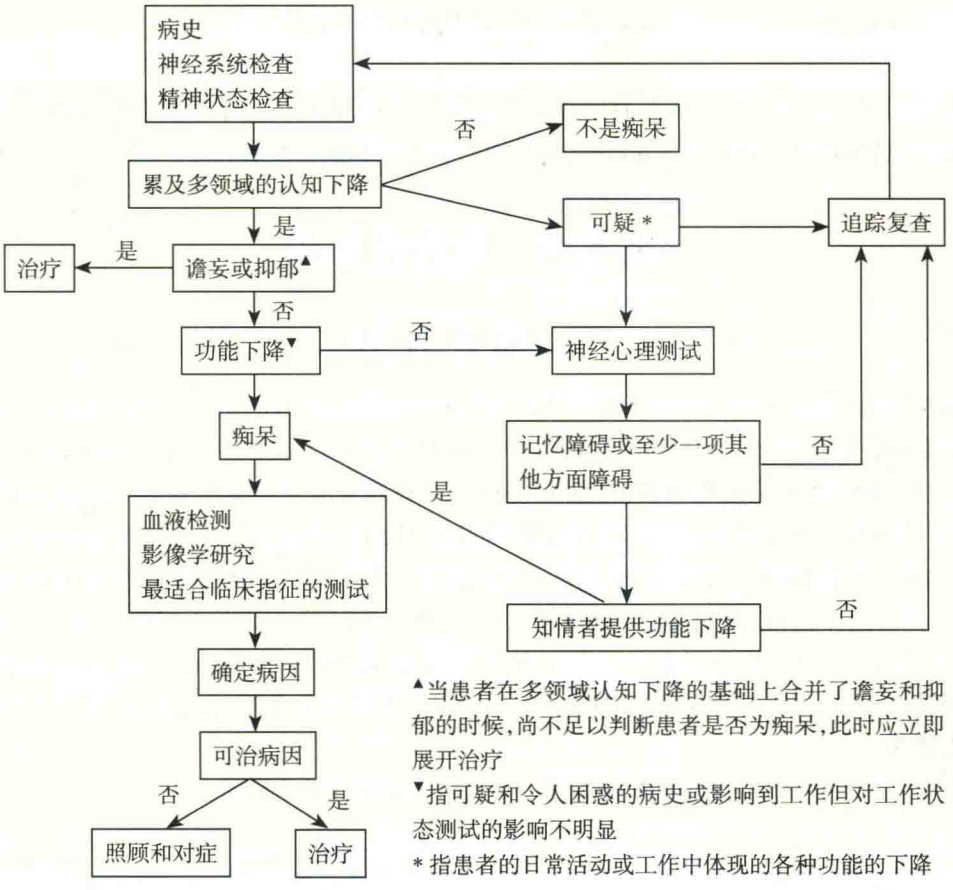


图 2-1　Corey-Bloom 等设计的诊断途径

髓束损害导致咽喉部肌肉和声带的麻痹(假性延髓性麻痹),表现说话带鼻音、声音嘶哑和言语缓慢。由于唇、舌、齿功能受到影响,以及发音时鼻腔漏气,致使辅音发音明显不清晰,常伴有吞咽困难、饮水呛咳、咽反射亢进和强哭强笑等。主要见于双侧多发脑梗死、皮质下血管性痴呆、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、进行性核上性麻痹等。

(二) 基底节病变

此种构音障碍是由于唇、舌等构音器官肌张力高、震颤及声带不能张开所引起,导致说话缓慢而含糊、声调低沉、发音单调、音节颤抖样融合、言语断节及口吃样重复等。常见于帕金森病、肝豆状核变性等。

(三) 小脑病变

小脑蚓部或脑干内与小脑联系的神经通路病变,导致发音和构音器官肌肉运动不协调,又称共济失调性构音障碍。表现为构音含糊、音节缓慢拖长、声音强弱不等甚至呈爆发样、言语不连贯,呈吟诗样或分节样。主要见于小脑蚓部的梗死或出血、小脑变性疾病和多发性硬化等。

(四) 下运动神经元损害

支配发音和构音器官的脑神经核和(或)脑神经、司呼吸肌的脊神经病变,导致受累肌肉张力过低或张力消失而出现弛缓性构音障碍,共同特点是发音费力和声音强弱不等。面神经病变影响唇音和唇齿音发音,在双侧病变时更为明显;舌下神经病变使舌肌运动障碍,表现为舌音不清、言语含糊,伴有舌肌萎缩和舌肌震颤;迷走神经喉返支单侧损害时表现声音嘶哑和复音现象,双侧病变时无明显发音障碍,但可影响气道通畅而造成吸气性哮鸣;迷走神经咽支和舌咽神经损害时可引起软腭麻痹,说话带鼻音并影响声音共鸣;膈神经损害时造成膈肌麻痹,使声音强度减弱,发音费力,语句变短。该类型构音障碍主要见于进行性延髓麻痹、急性脊髓炎、吉兰 - 巴

学习笔记

雷综合征、脑干肿瘤、延髓空洞、副肿瘤综合征以及各种原因导致的颅底损害等。

（五）肌肉病变

发音和构音相关的肌肉病变时出现此类型构音障碍，表现类似下运动神经元损害，但多同时伴有其他肌肉病变，如重症肌无力、进行性肌营养不良和强直性肌病等。

第五节　发作性障碍

一、癫性发作

癫性发作（seizure）是指由于大脑皮质神经元异常放电而导致的短暂脑功能障碍。

根据癫性发作时的大脑病灶部位及发作时间的不同，癫性发作可有多种临床表现：①意识障碍：发作初始，可有突发意识丧失，发作结束后，可有短暂的意识模糊，定向力障碍等；②运动异常：常见有肢体抽搐、阵挛等，依发作性质（如部分性或全面性）可有不同表现，如单手不自主运动、口角及眼睑抽动、四肢强直阵挛等；③感觉异常：发作时感觉异常可表现为肢体麻木感和针刺感，多发生于口角、舌、手指、足趾等部位；④精神异常：有些发作的类型可有精神异常，表现为记忆恍惚，如似曾相识和旧事如新等，情感异常，如无名恐惧和抑郁等，以及幻觉错觉等；⑤自主神经功能异常：发作时自主神经功能异常可表现为面部及全身苍白、潮红、多汗、瞳孔散大及小便失禁等。

临床上，癫性发作的病因多种多样，表 2-8 列出了发作的常见病因。

表 2-8　癫性发作的常见病因

分类	病因
原发性神经系统疾病	特发性癫痫、脑外伤、脑肿瘤、脑卒中或脑血管畸形、脑炎或脑膜炎
系统性疾病	低血糖、低血钠、低血钙、高渗状态、尿毒症、肝性脑病、高血压脑病、药物中毒、高热、缺氧性脑病

二、晕　厥

晕厥（syncope）是由于大脑半球及脑干血液供应减少，导致的伴有姿势张力丧失的发作性意识丧失。临床表现有：①晕厥前期：晕厥发生前数分钟通常会有一些先兆症状，表现为乏力、头晕、恶心、面色苍白、大汗、视物不清、恍惚、心动过速等；②晕厥期：此期患者意识丧失，并伴有血压下降、脉弱及瞳孔散大，心动过速转变为心动过缓，有时可伴有尿失禁；③恢复期：晕厥患者得到及时处理很快恢复后，可留有头晕、头痛、恶心、面色苍白及乏力的症状。经休息后症状可完全消失。

晕厥不是一个单独的疾病，其常见病因见表 2-9。

表 2-9　常见的晕厥原因

分类	病因
反射性晕厥	血管迷走性晕厥
	直立性低血压性晕厥
	颈动脉窦性晕厥
	排尿性晕厥
	吞咽性晕厥
	咳嗽性晕厥
	舌咽神经痛性晕厥

学习笔记

续表

分类	病因
心源性晕厥	心律失常
	心脏瓣膜病
	冠心病及心肌梗死
	先天性心脏病
	原发性心肌病
	心房黏液瘤及巨大血栓形成
	心包填塞
	肺动脉高压
脑源性晕厥	严重脑动脉闭塞
	主动脉弓综合征
	高血压脑病
	基底动脉型偏头痛
其他	哭泣性晕厥
	过度换气综合征
	低血糖性晕厥
	严重贫血性晕厥

第六节　视觉障碍

视觉障碍(disturbance of vision)可由视觉感受器至枕叶皮质中枢之间的任何部位受损引起，可分为二类：视力障碍和视野缺损。

(一) 视力障碍

视力障碍是指单眼或双眼全部视野的视力下降或丧失，可分为单眼及双眼视力障碍两种。

1. 单眼视力障碍

(1) 突发视力丧失：可见于：①眼动脉或视网膜中央动脉闭塞；②一过性单眼视力障碍，又可称为一过性黑矇。临床表现为患者单眼突然发生短暂性视力减退或缺失，病情进展快，几秒钟内达高峰，持续 1~5 分钟后，进入缓解期，在 10~20 分钟内恢复正常。主要见于颈内动脉系统的短暂性脑缺血发作。

(2) 进行性单眼视力障碍：可在几小时或数分钟内持续进展并达到高峰，如治疗不及时，一般为不可逆的视力障碍。常见于：①视神经炎：亚急性起病，单侧视力减退，可有复发缓解过程；②巨细胞(颞)动脉炎：本病最常见的并发症是视神经前部的供血动脉闭塞，可导致单眼失明；③视神经压迫性病变：见于肿瘤等压迫性病变，可先有视野缺损，并逐渐出现视力障碍甚至失明。Foster-Kennedy 综合征是一种特殊的视神经压迫性病变，为额叶底部肿瘤引起的同侧视神经萎缩及对侧视乳头水肿，可伴有同侧嗅觉缺失。

2. 双眼视力障碍

(1) 一过性双眼视力障碍：本症多见于双侧枕叶视皮质的短暂性脑缺血发作，起病急，数分钟到数小时可缓解，可伴有视野缺损。由双侧枕叶皮质视中枢病变引起的视力障碍又称为皮质盲(cortical blindness)，表现为双眼视力下降或完全丧失、眼底正常、双眼瞳孔对光反射正常。

(2) 进行性视力障碍：起病较慢，病情进行性加重，直至视力完全丧失。多见于原发性视神

学习笔记

经萎缩、颅高压引起的慢性视乳头水肿、中毒或营养缺乏性视神经病。

（二）视野缺损

当眼球平直向前注视某一点时所见到的全部空间，叫做视野。视野缺损是指视野的某一区域出现视力障碍而其他区域视力正常。视野缺损可有偏盲及象限盲等。

1. 双眼颞侧偏盲　多见于视交叉中部病变，此时，由双眼鼻侧视网膜发出的纤维受损，患者表现为双眼颞侧半视野视力障碍而鼻侧半视力正常。常见于垂体瘤及颅咽管瘤。

2. 双眼对侧同向性偏盲　视束、外侧膝状体、视辐射及视皮质病变均可导致病灶对侧同向性偏盲。此时，由双眼病灶同侧视网膜发出的纤维受损，患者表现为病灶对侧半视野双眼视力障碍而同侧半视力正常。枕叶视皮质受损时，患者视野中心部常保留，称为黄斑回避（macular sparing），其可能原因是黄斑区部分视觉纤维存在双侧投射，以及接受黄斑区纤维投射的视皮质具有大脑前 - 后循环的双重血液供应。

3. 双眼对侧同向上象限盲及双眼对侧同向下象限盲　双眼对侧同向上象限盲主要由颞叶后部病变引起，表现为病灶对侧半视野上半部分视力障碍。双眼对侧同向下象限盲主要由顶叶病变引起，表现为病灶对侧半视野下半部分视力障碍。常见于颞、顶叶的肿瘤及血管病等。

第七节　眩　　晕

眩晕（vertigo）是一种运动性或位置性错觉，造成人与周围环境空间关系在大脑皮质中反应失真，产生旋转、倾倒及起伏等感觉。眩晕与头昏不同，后者表现为头重脚轻、步态不稳等。临床上按眩晕的性质可分为真性眩晕与假性眩晕。存在自身或对外界环境空间位置的错觉为真性眩晕，而仅有一般的晕动感并无对自身或外界环境空间位置错觉称假性眩晕。按病变的解剖部位可将眩晕分为系统性眩晕和非系统性眩晕，前者由前庭神经系统病变引起，后者由前庭系统以外病变引起。

（一）系统性眩晕

系统性眩晕是眩晕的主要病因，按照病变部位和临床表现的不同又可分为周围性眩晕与中枢性眩晕。两者鉴别见表 2-10。

表 2-10　周围性眩晕与中枢性眩晕的鉴别

临床特征	周围性眩晕	中枢性眩晕
病变部位	前庭感受器及前庭神经颅外段（未出内听道）	前庭神经颅内段、前庭神经核、核上纤维、内侧纵束、小脑、大脑皮质
常见疾病	迷路炎、中耳炎、前庭神经元炎、梅尼埃病、乳突炎、咽鼓管阻塞、外耳道耵聍等	椎 - 基底动脉供血不足、颈椎病、小脑肿瘤、脑干（脑桥和延髓）病变、听神经瘤、第四脑室肿瘤、颞叶肿瘤、颞叶癫痫等
眩晕程度及持续时间	发作性、症状重、持续时间短	症状轻、持续时间长
眼球震颤	幅度小、多水平或水平加旋转、眼震快相向健侧或慢相向病灶侧	幅度大、形式多变、眼震方向不一致
平衡障碍	倾倒方向与眼震慢相一致、与头位有关	倾倒方向不定、与头位无一定关系
前庭功能试验	无反应或反应减弱	反应正常
听觉损伤	伴耳鸣、听力减退	不明显
自主神经症状	恶心、呕吐、出汗、面色苍白等	少有或不明显
脑功能损害	无	脑神经损害、瘫痪和抽搐等

学习笔记

（二）非系统性眩晕

非系统性眩晕临床表现为头晕眼花、站立不稳，通常无外界环境或自身旋转感或摇摆感，很少伴有恶心、呕吐，为假性眩晕。常由眼部疾病（眼外肌麻痹、屈光不正、先天性视力障碍）、心血管系统疾病（高血压、低血压、心律不齐、心力衰竭）、内分泌代谢疾病（低血糖、糖尿病、尿毒症）、中毒、感染和贫血等疾病引起。

第八节　头面部疼痛

头面部疼痛是日常生活和临床上常见的症状之一，主要包括头痛和颜面痛。头痛（headache）是指头颅上半部（眉弓、耳廓上部、枕外隆突连线以上）的疼痛。颜面痛（craniofacial pain）则是指头颅下半部（眉弓以下至下颌边缘以上的面部区域）的疼痛。

对于头面痛，需要明确其发生的速度、疼痛的部位、发生及持续时间、疼痛的程度、疼痛的性质及伴随症状、诱发因素、加重或缓解因素、前驱症状等，以利于病因诊断。

疼痛的部位对病灶的诊断有一定的参考价值（表 2-11）。

表 2-11　头面部疼痛部位与疾病的可能关系

疼痛部位	常见疾病	
全头	1. 脑肿瘤	4. 低颅压性头痛
	2. 紧张性头痛	5. 感染性疾病（颅内外）
	3. 出血性病变	
偏侧头面部	1. 血管性偏头痛	3. 鼻窦炎性头痛
	2. 耳源性头痛	4. 牙源性头痛
前头面部	1. 后颅窝肿瘤	4. 三叉神经痛
	2. 丛集性头痛	5. 幕上肿瘤
	3. 鼻窦炎性头痛	
眼部（单侧或双侧）	1. 高颅压性头痛	5. 一氧化碳中毒性头痛
	2. 青光眼	6. 海绵窦动脉瘤或动静脉瘘
	3. 丛集性头痛	7. 海绵窦炎症
	4. 三叉神经痛	
双颞部	1. 垂体瘤	2. 蝶鞍附近肿瘤
枕颈部	1. 蛛网膜下腔出血	6. 枕神经痛
	2. 高血压头痛	7. 高颅压性头痛
	3. 肌挛缩性头痛	8. 后颅窝肿瘤
	4. 脑膜炎	9. 颈肌纤维组织炎
	5. 颈性头痛	

第九节　瘫痪及肌肉萎缩

一、瘫　　痪

瘫痪（paralysis）是指个体随意运动功能的减低或丧失，可分为神经源性、神经肌肉接头性及肌源性等类型（表 2-12）。

学习笔记

表 2-12　瘫痪的分类

按瘫痪的病因	神经源性
	神经肌肉接头性
	肌源性
按瘫痪的程度	不完全性
	完全性
按瘫痪的肌张力状态	痉挛性
	弛缓性
按瘫痪的分布	单瘫
	偏瘫
	交叉瘫
	截瘫
	四肢瘫
按运动传导通路的不同部位	上运动神经元性瘫痪
	下运动神经元性瘫痪

（一）上运动神经元性瘫痪

也称痉挛性瘫痪（spastic paralysis），是由于上运动神经元，即大脑皮质运动区神经元及其发出的下行纤维病变所致。其临床表现有：

1. 肌力减弱　一侧上运动神经元受损所致瘫痪可表现为一侧上肢或下肢的瘫痪，称为单瘫；也可表现为一侧肢体的上下肢瘫痪，称为偏瘫。双侧上运动神经元受损时表现为双下肢瘫痪，称为截瘫；也可表现为四肢瘫（图 2-2）。

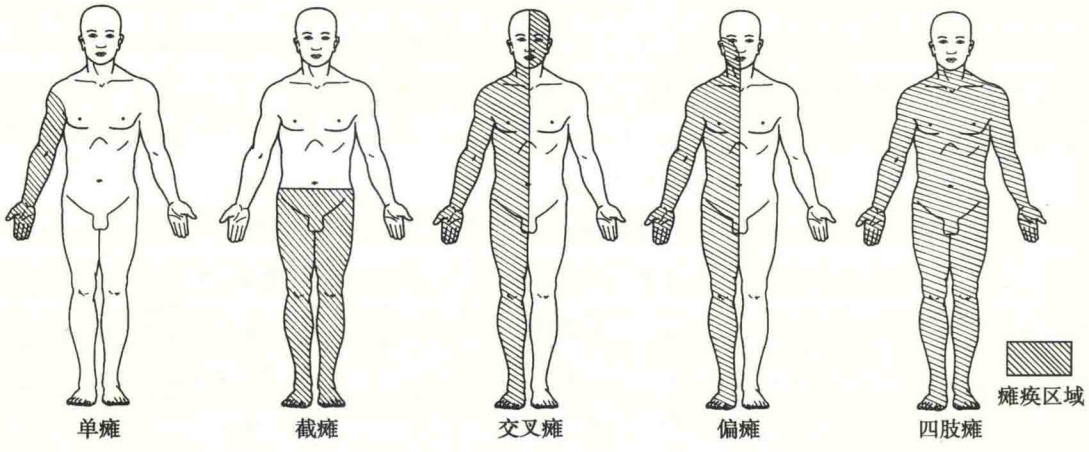


图 2-2　瘫痪的几种常见形式

2. 肌张力增高　上运动神经元性瘫痪时，患侧肢体肌张力增高，可呈现特殊的偏瘫姿势，如上肢呈屈曲旋前，下肢则伸直内收。由于肌张力的增高，患肢被外力牵拉伸展时，开始时出现抵抗，当牵拉持续到一定程度时，抵抗突然消失，患肢被迅速牵拉伸展，称之为“折刀”现象（clasp-knife phenomenon）。

3. 腱反射活跃或亢进　上运动神经元性瘫痪时，腱反射可活跃甚至亢进。腱反射过度亢进时还可有阵挛，表现为当牵拉刺激持续存在，可诱发节律性的肌肉收缩，如髌阵挛、踝阵挛等。

4. 浅反射的减退或消失　浅反射通路经过皮质，并通过锥体束下传，上运动神经元瘫痪时，

学习笔记

损伤可导致浅反射的减退和消失，包括腹壁反射、提睾反射及跖反射等。

5. 病理反射　正常情况下锥体束对病理反射有抑制作用，当上运动神经元瘫痪时，锥体束受损，病理反射就被释放出来，包括 Babinski 征、Oppenheim 征、Gordon 征、Chaddock 征等。

6. 无明显的肌萎缩　上运动神经元性瘫痪时，下运动神经元对肌肉的营养作用仍然存在，因此肌肉无明显的萎缩。当长期瘫痪时，由于肌肉缺少运动，可表现为失用性肌萎缩。

（二）下运动神经元性瘫痪

又称弛缓性瘫痪（flaccid paralysis），指脊髓前角的运动神经元以及它们的轴突组成的前根、神经丛及其周围神经受损所致。脑干运动神经核及其轴突组成的脑神经运动纤维损伤也可造成弛缓性瘫痪。下运动神经元瘫痪临床表现为：①受损的下运动神经元支配的肌力减退；②肌张力减低或消失，肌肉松弛，外力牵拉时无阻力，与上运动神经元瘫痪时“折刀”现象有明显不同；③腱反射减弱或消失；④肌肉萎缩明显。

痉挛性瘫痪和弛缓性瘫痪的鉴别见表 2-13。

表 2-13　上运动神经元和下运动神经元性瘫痪的比较

临床检查	上运动神经元性瘫痪	下运动神经元性瘫痪
瘫痪分布	整个肢体为主	肌群为主
肌张力	增高，呈痉挛性瘫痪	降低，呈弛缓性瘫痪
浅反射	消失	消失
腱反射	增强	减弱或消失
病理反射	阳性	阴性
肌萎缩	无或有轻度失用性萎缩	明显
皮肤营养障碍	多数无障碍	常有
肌束颤动或肌纤维颤动	无	可有
肌电图	神经传导速度正常，无失神经电位	神经传导速度异常，有失神经电位

学习笔记

二、肌肉萎缩

肌萎缩（muscular atrophy）是指由于肌肉营养不良而导致的骨骼肌体积缩小，肌纤维变细甚至消失，通常是下运动神经元病变或肌肉病变的结果。临床上，可分为神经源性肌萎缩和肌源性肌萎缩。

（一）神经源性肌肉萎缩

神经源性肌萎缩是指神经肌肉接头之前的神经结构病变所引起的肌萎缩，此类肌萎缩常起病急、进展较快，但随病因而异。

1. 脊髓前角细胞和延髓运动神经核病变　肢体节段性分布的肌肉萎缩，可对称或不对称，伴肌力下降、腱反射减弱和肌束震颤，无感觉障碍。延髓运动神经核病变则可引起延髓麻痹出现舌肌萎缩、肌束震颤等。常见于急性脊髓灰质炎、进行性脊肌萎缩症、肌萎缩侧索硬化症和腰骶髓外伤等。

2. 神经根、神经丛、神经干及周围神经病变　当损伤部位在神经根或神经干时，肌萎缩常呈根性或干性分布，单纯前根损伤所引起的肌萎缩和脊髓前角的损害相似，但后根同时受累则出现感觉障碍和疼痛；多神经根或神经丛的损害常出现以近端为主的肌萎缩；单神经病变时，肌萎缩按照单神经支配的范围分布。肌肉萎缩多呈进行性加重，常伴支配区腱反射消失、感觉障碍、皮肤营养障碍等，不伴有肌束震颤，可有放射痛或沿神经走行的自发痛。常见于腰骶外伤、颈椎病、吉兰 - 巴雷综合征、多发性神经病、周围神经肿瘤及外伤等。

（二）肌源性肌肉萎缩

是由于肌肉本身病变，如肌细胞膜电位异常、能量代谢障碍、肌细胞膜内病变等所致的肌肉萎缩。肌萎缩分布不能以神经节段性、干性、根性或某一周围神经支配所能解释，多为近端（骨盆带、肩胛带）对称性萎缩，少数为远端型。伴肌无力，可有假性肥大或皮肤及皮下组织萎缩，有的还可出现明显的肌肉疼痛。无感觉障碍和肌束震颤。主要见于进行性肌营养不良、强直性肌营养不良症、炎性肌病等。

第十节　不自主运动

不自主运动（involuntary movement）指患者在意识清楚的情况下，出现的不受主观控制的无目的的异常运动。不自主运动主要包括以下几种：

（一）震颤（tremor）

震颤是主动肌与拮抗肌交替收缩引起的人体某一部位有节律的振荡运动。节律性是震颤与其他不随意运动区别，主动肌和拮抗肌参与的交替收缩可与阵挛（一组肌肉短暂的、闪电样的收缩）区别。震颤可为生理性、功能性和病理性，详见表 2-14。

表 2-14　震颤的分类

分类	特点	见于
生理性震颤	震颤细微	老年人
功能性震颤		
强生理性震颤	震颤幅度较大	剧烈运动、恐惧、焦虑、气愤
癔症性震颤	幅度不等，形式多变	癔症
其他功能性震颤	精细动作或疲劳时出现	精细工作如木匠、外科医生
病理性震颤		
静止性震颤	静止时出现，幅度小	帕金森病等
动作性震颤	特定姿势或运动时出现，幅度大	小脑病变等

1. 静止性震颤（static tremor）是指在安静和肌肉松弛的情况下出现的震颤，表现为安静时出现，活动时减轻，睡眠时消失，手指有节律的抖动，每秒约 4~6 次，呈“搓药丸样”，严重时可发生于头、下颌、唇舌、前臂、下肢及足等部位。常见于帕金森病。

2. 动作性震颤（action tremor）

（1）姿势性震颤（postural tremor）：是指当肢体和躯干主动保持在某种姿势时出现的震颤，如保持上肢伸平时出现的扑翼样震颤。肢体放松时震颤消失，当肌肉收缩时又变得明显，主要发生于上肢。常见于肝性脑病、肝豆状核变性、慢性酒精中毒、特发性震颤等。

（2）运动性震颤：又称意向性震颤（intention tremor），是指肢体在运动过程中出现的震颤，轻者于肢体接近目标时出现，重者在整个运动过程中出现。多见于小脑病变，某些多发性硬化和肝豆状核变性患者也可出现此种震颤。

（二）舞蹈样运动（choreic movement）

多由尾状核和壳核的病变引起，为肢体不规则、无节律和无目的的不自主运动，表现为耸肩转颈、伸臂、抬臂、摆手和手指伸屈等动作，上肢比下肢重，远端比近端重，随意运动或情绪激动时加重，安静时减轻，入睡后消失。头面部可出现挤眉弄眼、撅嘴伸舌等动作。病情严重时肢体可有粗大的频繁动作。见于小舞蹈病或亨廷顿病等，也可继发于其他疾病，如脑炎、脑内占位性病变、脑血管病、肝豆状核变性等。

学习笔记

(三) 手足徐动症(athetosis)

又称指划动作或易变性痉挛。表现为由于上肢远端的游走性肌张力增高或降低,而产生手腕及手指做缓慢交替性的伸屈动作。如腕过屈时,手指常过伸,前臂旋前,缓慢过渡为手指屈曲,拇指常屈至其他手指之下,而后其他手指相继屈曲。有时出现发音不清和鬼脸,亦可出现足部不自主动作。多见于脑炎、播散性脑脊髓炎、核黄疸和肝豆状核变性等。

(四) 扭转痉挛(torsion spasm)

病变位于基底节,又称变形性肌张力障碍,表现为躯干和四肢发生的不自主的扭曲运动。躯干及脊旁肌受累引起的围绕躯干或肢体长轴的缓慢旋转性不自主运动是本症的特征性表现。颈肌受累时出现的痉挛性斜颈是本症的一种特殊局限性类型。本症可为原发性遗传疾病,也可见于肝豆状核变性以及某些药物反应等。

(五) 偏身投掷运动(hemiballismus)

为一侧肢体猛烈的投掷样的不自主运动,运动幅度大、力量强,以肢体近端为重。为对侧丘脑底核损害所致,也可见于纹状体至丘脑底核传导通路的病变。

(六) 抽动症(tics)

为单个或多个肌肉的快速收缩动作,固定一处或呈游走性,表现为挤眉弄眼、面肌抽动、鼻翼扇动、撅嘴。如果累及呼吸及发音肌肉,抽动时会伴有不自主的发音,或伴有秽语,故称“抽动秽语综合征”。本病常见于儿童,病因及发病机制尚不清楚,部分病例由基底节病变引起,有些是与精神因素有关。

第十一节　步态异常

步态(gait)是指行走、站立的运动形式与姿态。步态异常可分为以下几种:

(一) 痉挛性偏瘫步态

为单侧皮质脊髓束受损所致,表现为病侧上肢通常屈曲、内收、旋前,不能自然摆动,下肢伸直、外旋,迈步时将患侧骨盆提的较高,或腿外旋画一个半圈的环形运动,脚刮擦地面(图 2-3A)。常见于脑血管病或脑外伤恢复期及后遗症期。

(二) 痉挛性截瘫步态

又称“剪刀样步态”,为双侧皮质脊髓束受损步态。表现为患者站立时双下肢伸直位,大腿靠近,小腿略分开,双足下垂伴有内旋。行走时两大腿强烈内收,膝关节几乎紧贴,足前半和趾底部着地,用足尖走路,交叉前进,似剪刀状(图 2-3B)。常见于脑瘫的患者。慢性脊髓病变也表现典型的剪刀样步态,如多发性硬化、脊髓空洞症、脊髓压迫症、脊髓外伤或血管病及炎症恢复期、遗传性痉挛性截瘫等。

(三) 慌张步态

表现为身体前屈,头向前探,肘、腕、膝关节屈曲,双臂略微内收于躯干前。行走时起步困难,第一步不能迅速迈出,开始行走后,步履缓慢,后逐渐速度加快,呈小碎步前进,双上肢自然摆臂减少,停步困难,且极易跌倒;转身时以一脚为轴,并挪蹭转身(图 2-3C)。慌张步态是帕金森病的典型症状之一。

(四) 摇摆步态

又称“鸭步”,指行走时躯干部,特别是臀部左右交替摆动的一种步态。是由于躯干及臀部肌群肌力减退,行走时不能固定躯干及臀部,从而造成摆臀现象(图 2-3D)。多见于进行性肌营养不良症,也可见于进行性脊肌萎缩症、少年型脊肌萎缩症等疾病。

(五) 跨阈步态

又称“鸡步”,是由于胫前肌群病变或腓总神经损害导致足尖下垂,足部不能背曲,行走时,

学习笔记

为避免上述因素造成的足尖拖地现象，向前迈步抬腿过高，脚悬起，落脚时总是足尖先触及地面，如跨门槛样（图 2-3E）。常见于腓总神经损伤、脊髓灰质炎或进行性腓骨肌萎缩等。

（六）感觉性共济失调步态

是由于关节位置觉或肌肉运动觉受损引起，传入神经通路任何水平受累均可导致感觉性共济失调步态，如周围神经病变、神经根病变、脊髓后索受损、内侧丘系受损等病变。表现为肢体活动不稳、晃动，行走时姿势屈曲，仔细查看地面和双腿，寻找落脚点及外周支撑（图 2-3F）。腿部运动过大，双脚触地粗重。失去视觉提示（如闭眼或黑暗）时，共济失调显著加重，闭目难立征阳性，夜间行走不能。多见于脊髓痨、脊髓小脑变性疾病、慢性乙醇中毒、副肿瘤综合征、脊髓亚急性联合变性、脊髓压迫症、多发性神经病及多发性硬化等。

（七）小脑步态

是由于小脑受损所致。小脑步态表现为行走时两腿分开，步基宽大，站立时向一侧倾倒，步态不稳且向一侧偏斜（图 2-3G）。倾倒方向与病灶相关，一般当一侧小脑半球受损时，患者行走向患侧倾倒，双足拖地，步幅、步频规律性差。小脑步态多见于遗传性小脑性共济失调、小脑血管病和炎症等。

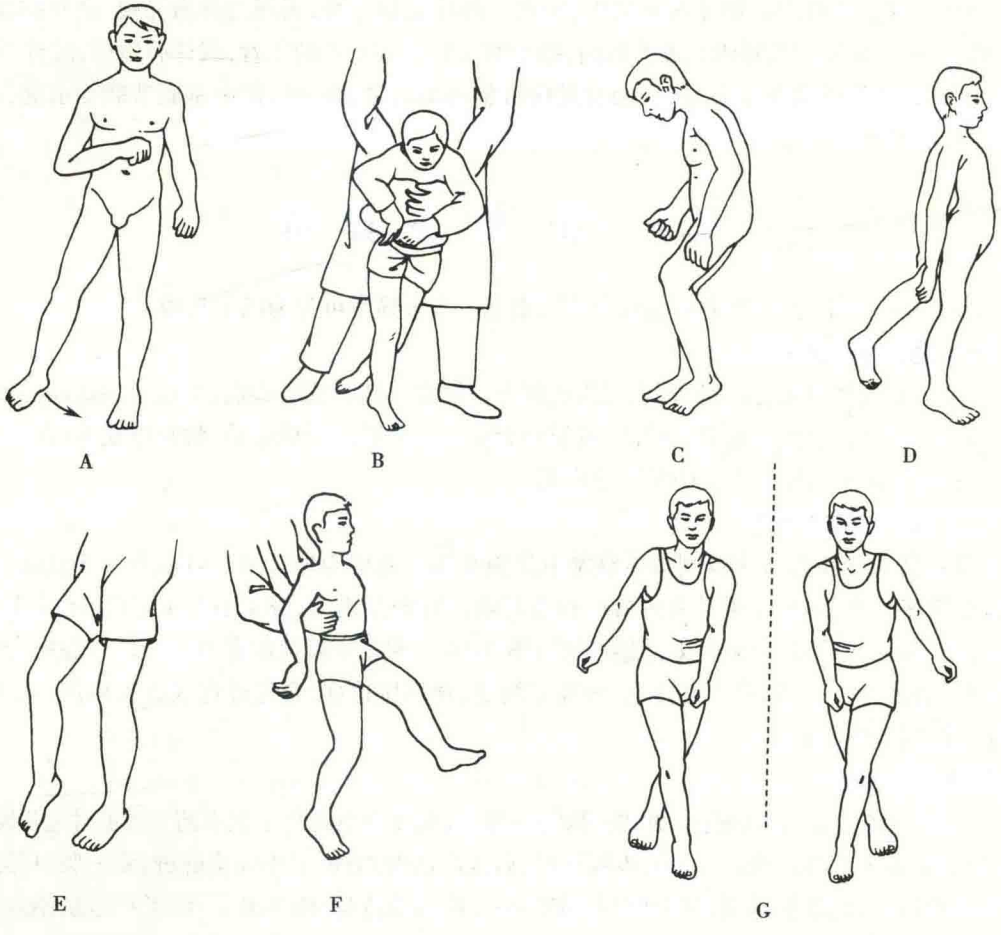


图 2-3　各种异常步态

A. 痉挛性偏瘫步态；B. 痉挛性截瘫步态；C. 慌张步态；D. 摇摆步态；E. 跨阈步态；F. 感觉性共济失调步态；G. 小脑步态

第十二节　感觉障碍

感觉障碍是神经系统疾病常见的症状和体征，有些疾病可仅表现感觉功能的丧失或受损。

临床上根据病变的性质将感觉障碍分为刺激性症状和抑制性症状两大类。

（一）刺激性症状

是指由于感觉径路受到刺激或兴奋性增高而出现的感觉障碍，其中感觉过敏属于感觉障碍“量”的改变，感觉倒错、感觉过度和感觉异常属于感觉障碍“质”的改变。

1. 感觉过敏（hyperesthesia）　给予轻微刺激引起强烈的感觉，尤以痛觉过敏多见，触觉过敏少见。最常见于周围神经疾病，此外癔症患者也较常出现此种感觉障碍。

2. 感觉倒错（dysesthesia）　为对刺激感受的错误认识，如冷的刺激产生热的感觉，非疼痛刺激产生疼痛的感觉等。临床上较少见，且仅限于浅感觉，常见于癔症。

3. 感觉过度（hyperpathia）　一般有5个特点：①潜伏期长：感觉障碍的基础上，从刺激到感觉的时间延长；②感受性低：对外部刺激阈值增高，因此对轻微刺激的辨别能力减弱；③刺激呈爆发性：当受到强烈刺激后，感觉该刺激具有爆发性，呈现剧烈的、定位不明确的疼痛或不适感；④扩散性：有时感觉刺激点向周围扩散；⑤后作用：刺激停止后在持续一段时间内仍有刺激的存在。多见于灼性神经痛、带状疱疹疼痛及丘脑痛等。

4. 感觉异常（paresthesia）　无外界刺激而发生的异常感觉，如麻木感、针刺感、冷热感、蚁走感或灼热感等。感觉异常往往为主观的感觉症状，而客观检查无感觉障碍。主要见于周围神经疾病。

5. 疼痛（pain）　是感觉纤维受刺激的表现，是躯体的防御信号，一向被认为是疾病过程中最早出现的体征之一。由于疼痛是由特定的刺激引起的，但其本质又是一种精神状态，故常常给诊断带来一定的困难。最明显的疼痛现象发生于周围神经、脊髓后根、脑脊膜和丘脑等部分受损害时。临床上常见的疼痛有以下几种：

（1）局部疼痛（local pain）：疼痛的部位和局部病变部位相一致，是病变部位的局限性疼痛，如神经炎时的局部神经痛。

（2）放射性疼痛（radiating pain）：指疼痛不仅发生在刺激局部，且可扩展到受累感觉神经的支配区。多见于神经干或后根病变时，如椎间盘突出所致的坐骨神经痛，脊髓空洞症引起的痛性麻木。

（3）扩散性疼痛（spreading pain）：某神经分支的疼痛可扩散至另一分支分布区。如三叉神经某一支受到刺激时，疼痛会扩散到其他分支；手指远端挫伤，疼痛可扩散至整个上肢。

（4）牵涉痛（referred pain）：实属扩散性疼痛的一种，为当内脏疾患时可出现相应体表区的疼痛。这是由于内脏和皮肤的传入纤维都汇聚到脊髓后角的神经元。当内脏疾患的疼痛冲动，经交感神经、脊髓后根至脊髓后角时，扩散至该脊髓节段支配的体表而出现疼痛。如胆囊炎引起右肩疼痛，心绞痛引起左肩臂疼痛，肾脏疾病引起腰疼等。

（5）灼性神经痛（causalgia）：为烧灼样剧烈疼痛。常见于含自主神经纤维较多的周围神经不全损伤时，如正中神经损伤，也可见于坐骨神经损伤。

（6）中枢痛（central pain）：当病变累及感觉传导束、感觉神经元时，不受外界刺激即可发生强烈的疼痛感，称为自发性疼痛。如丘脑腹后外侧核病变时出现的丘脑性疼痛。

（7）幻肢痛（phantom limb pain）：截肢后感到被截去的肢体仍然存在，且出现疼痛，这种现象称幻肢痛，与下行抑制系统的脱失有关。

（二）抑制性症状

是指由于感觉径路受破坏而出现的感觉减退或感觉缺失。当一神经分布区有自发痛，同时又存在痛觉减退者，称痛性痛觉减退或痛性麻痹。

1. 感觉减退（hypesthesia）　是指患者在清醒状态下，对强的刺激产生弱的感觉，是由于感觉神经纤维遭受不完全性损害所致。

2. 感觉缺失（anesthesia）　是指患者在清醒状态下对刺激无任何感觉，如受到严重烫伤而不

察觉。感觉缺失有痛觉缺失、温度觉缺失、触觉缺失、深感觉缺失。在同一部位各种感觉均缺失，称为完全性感觉缺失，见于丘脑病变、脊髓完全横贯性损伤等；在同一部位仅有某种感觉缺失而其他感觉保存，称为分离性感觉障碍，最常见于脊髓不全损伤，如脊髓前动脉闭塞、髓内肿瘤、脊髓亚急性联合变性及脊髓空洞症等。此外，三叉神经脊束核病变可引起面部洋葱皮样分离性感觉障碍，见于延髓空洞症、延髓背外侧综合征及脑干肿瘤等。

此外，癔症性感觉障碍也是临床较常见的一种“感觉障碍”，其表现为深浅感觉可全部减低或丧失。感觉障碍分布与器质性病变导致的感觉障碍分布明显不同，可各种各样，或呈散在斑块状，或呈全身型，或局限于肢体的某一段，或呈截瘫型，或偏身型，甚或手套袜套样感觉障碍。偏身型感觉障碍较常见，表现为感觉减退或丧失的界限恰恰位于正中线上，而器质性病变感觉障碍界限则与正中线尚存在数厘米的距离（正中线 2~3cm 附近感觉受双侧支配）。癔症性感觉障碍躯干、四肢、颜面程度等同，而器质性感觉障碍多肢体远端比近端重，颜面和躯干较肢体轻。有时癔症性感觉障碍除有躯体型感觉障碍外，还可有视野狭窄，视力、听觉、嗅觉、味觉的障碍。还可出现全部感觉丧失而无感觉性共济失调，温度觉丧失而无烫伤等特殊现象。

第十三节　尿便障碍

尿便障碍包括排尿障碍和排便障碍，主要由自主神经功能紊乱所致，病变部位在皮质、下丘脑、脑干、脊髓和自主神经。

一、排尿障碍

排尿障碍是自主神经系统病变的常见症状之一，主要表现为排尿困难、尿频、尿潴留、尿失禁及自动性排尿等，由排尿中枢或周围神经病变所致，也可由膀胱或尿路病变引起。由神经系统病变导致的排尿障碍可称为神经源性膀胱，主要有以下类型：

（一）感觉障碍性膀胱

病变损害脊髓后索或骶神经后根，导致脊髓排尿反射弧的传入障碍，又称感觉性无张力膀胱（图 2-4A）。早期表现为排尿困难，膀胱不能完全排空，晚期膀胱感觉丧失，毫无尿意，尿潴留或尿液充盈至一定程度不能排出而表现为充盈性尿失禁。尿动力学检查，膀胱内压力很低，为 5cmH_2O~10cmH_2O，容量显著增大，达 500~600ml，甚至可达 600~1000ml 以上，残余尿增多，为 400~1000ml。本症多见于多发性硬化、亚急性联合变性及脊髓痨损害脊髓后索或后根，也可见于昏迷、脊髓休克期。

（二）运动障碍性膀胱

病变损害骶髓前角或前根，导致脊髓排尿反射弧的传出障碍，又称运动性无张力膀胱（图 2-4B）。膀胱冷热感和膨胀感正常，尿意存在。早期表现为排尿困难，膀胱不能完全排空，有膀胱冷热感和膨胀感，尿意存在，严重时有疼痛感，晚期表现为尿潴留或充盈性尿失禁。尿动力学检查发现膀胱内压低，为 10cmH_2O~20cmH_2O，容量增大，达 400~500ml，残余尿增多，为 150~600ml。本症多见于急性脊髓灰质炎、吉兰 - 巴雷综合征等。

（三）自主性膀胱

病变损害脊髓排尿反射中枢（S2~4）或马尾或盆神经，使膀胱完全脱离感觉、运动神经支配而成为自主器官（图 2-4C）。临床表现为尿不能完全排空，咳嗽和屏气时可出现压力性尿失禁，早期表现为排尿困难、膀胱膨胀，后期为充盈性尿失禁。如不及时处理，膀胱进行性萎缩，一旦合并膀胱感染，萎缩加速发展。患者常诉鞍区麻木，查体发现感觉消失。尿动力学检查发现膀胱冷热感及膨胀感消失，膀胱内压随容量增加直线上升，膀胱容量略增大，约 300~400ml，残余尿增多，为 100ml 以上。本症多见于腰骶段的损伤、肿瘤或感染导致的 S2~4（膀胱反射的脊髓

学习笔记

中枢)、马尾或盆神经损害而排尿反射弧中断。

(四) 反射性膀胱

当骶髓以上的横贯性病变损害两侧锥体束时,完全由骶髓中枢控制排尿,并引起排尿反射亢进,又称为自动膀胱(图 2-4D)。由于从排尿高级中枢发出至骶部的传出纤维紧靠锥体束,故不仅丧失了控制外括约肌的能力,而且引起排尿动作所需的牵张反射亢进,导致尿频、尿急以及间歇性尿失禁。除急性偏瘫可出现短暂性的排尿障碍外,一侧锥体束损害一般不引起括约肌障碍。尿动力学检查:膀胱冷热感及膨胀感消失;膀胱内压随容量增加,不断出现无抑制性收缩波,且收缩压力逐渐升高,至一定压力时即自行排尿。膀胱容量大小不定,一般小于或接近正常,有残余尿,一般 100ml 以内。本症为骶段以上脊髓横贯性损害所致,多见于横贯性脊髓炎、脊髓高位完全性损伤或肿瘤。

(五) 无抑制性膀胱

是由于皮层和锥体束病变使其对骶髓排尿中枢的抑制减弱所致(图 2-4E)。临床表现为尿频、尿急、尿失禁,常不能抑制,每次尿量少,排完后膀胱膨胀感存在。尿动力学检查发现膀胱冷热感及膨胀感正常,膀胱内压高于 10cmH_2O,膀胱不断出现无抑制性收缩波,膀胱内压随之升高,膀胱容量小于正常,无残余尿。本症病变部位位于旁中央小叶、内囊或为弥漫性病变,多见于脑肿瘤特别是旁中央小叶附近的中线肿瘤、脑血管病、多发性硬化、颅脑手术后及脊髓高位损伤恢复期。

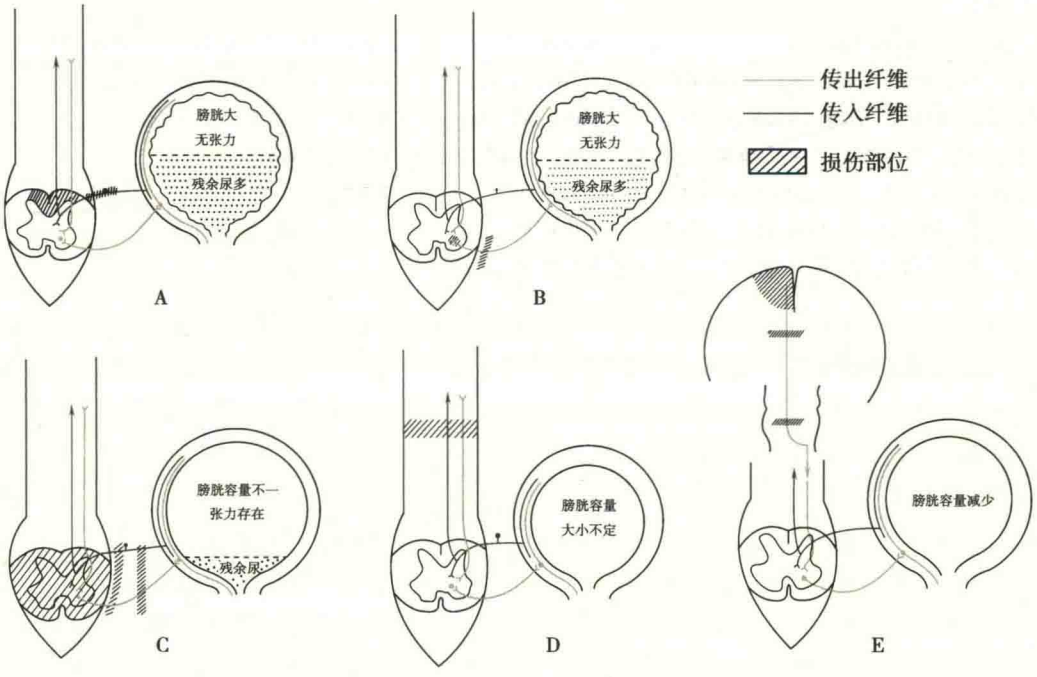


图 2-4　排尿障碍的发生机制

A. 感觉障碍性膀胱;B. 运动障碍性膀胱;C. 自主性膀胱;D. 反射性膀胱;E. 无抑制性膀胱

二、排便障碍

排便障碍是以便秘、便失禁、自动性排便以及排便急迫为主要表现的一组症状,可由神经系统病变引起,也可为消化系统或全身性疾病引起。本节主要叙述由神经系统病变引起的排便障碍。

(一) 便秘

便秘是指会阴坠胀及心情烦躁等症状,严重时可有其他并发症,如排便过分用力时可诱发

排便性晕厥、脑卒中及心肌梗死等。便秘主要见于：①大脑皮质对排便反射的抑制增强，如脑血管病、颅脑损伤。患者常 2~3 日或数日排便 1 次，粪便干硬，表现为便量减少、排出困难，可伴有腹胀、食欲缺乏、直肠肿瘤等；②S2~4 以上的脊髓病变，如脊髓横贯性脊髓炎、多发性硬化、多系统萎缩等。

（二）大便失禁

大便失禁是指粪便在直肠肛门处时，肛门内、外括约肌处于弛缓状态，大便不能自控，粪便不受控制的流出。在神经系统疾病中，大便失禁常见于深昏迷或癫痫发作患者。另外，大便失禁也是先天性腰骶部脊膜膨出、脊柱裂患者的主要表现之一。

（三）自动性排便

当脊髓病变时，由于中断了高级中枢对脊髓排便反射的抑制，排便反射增强，引起不受意识控制的排便，患者每日自动排便 4~5 次以上。主要见于各种脊髓病变，如脊髓外伤、横贯性脊髓炎等。

（四）排便急迫

由神经系统病变引起的排便急迫较为罕见，本症多由躯体疾病引起，有时可见于腰骶部神经刺激性病变，此时常伴有鞍区痛觉过敏。

（贾建平）

参考文献

1. Victor M，Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology，7th ed. New York：McGraw-Hill，2001.
2. Greenberg DA，Aminoff MJ，Simon RP. Clinical Neurology，5th ed. New York：McGraw-Hill，2002.
3. Rowland LP. Merritt's Neurology. 11th ed. Philadelphia：Lippincott Williams and Wilkins，2005.
4. 史玉泉，周孝达 . 实用神经病学 . 第 3 版 . 上海：上海科学技术出版社，2005.
5. 王维治 . 神经病学 . 北京：人民卫生出版社，2006.
6. 贾建平 . 神经病学 . 第 6 版 . 北京：人民卫生出版社，2008.
7. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民卫生出版社，2013.

学习笔记

第三章 神经系统的临床检查

第一节 概 述

本章节主要包括病史采集和神经科查体。神经科疾病种类繁多，重症患者亦多，病史采集和神经科查体对于住院医生来说是必须掌握的基本功。特别在遇到紧急情况，需要在尽可能短的时间内获得尽可能准确的病史信息，并完成与之相应的神经科查体，从而做出准确的判断。

对于病史采集和神经科查体，在临床诊疗过程中，应当注意如下的问题：

(一) 要重视患者的主诉，识别症状

采集病史始终是一个诚实的过程，应当一一记录患者的每一个症状，不能凭空想象或是捏造，哪怕你觉得有些症状并不符合逻辑。症状是现象学的范畴，只有透过症状，才能够进一步把握疾病的本质。神经科医师的第一步要学会识别患者的症状，记录下来，然后再寻找症状间的联系。

(二) 遇到急症、重症的患者，要冷静，病史采集和查体需要有的放矢

年轻的住院医师很可能已经担负起急诊的工作，必然会遇到急症、重症的患者，包括：脑疝、癫痫持续状态，还有并非一定是神经科疾病导致的昏迷等等。处理这类患者的第一步是维系生命体征，之后是有针对性的病史采集和查体；如果此时患者已经清醒，对于这类患者的病史采集和体检并非越详细越好，而是应当聚焦在对于诊断和鉴别诊断有意义的症状上，迅速判断，果断处理、有的放矢的前提是你对疾病和症状知识的充分的掌握。例如，急性头痛的患者，你能想到的常见类型有哪些，再针对这些症状和病因完成你的病史询问和体检。再如，癫痫持续状态后患者清醒，你病史询问的重点应当聚焦在造成癫痫持续状态常见的原因上。

(三) 对于第一时间无法获得主述和现病史的患者，需要第一时间查体和评估患者状态

这是非常容易遇到的情况，例如，突发昏迷或癫痫持续的患者，无人在场；敬老院送来的痴呆的老人，家属无法准确提供病史。这类患者在维系生命体征后，可以先做神经科体检，先评估，查阅患者的既往史，有时你会意外地发现有些昏迷患者近期做过垂体瘤切除，从而推断原因可能是垂体危象。

(四) 切莫忽略内科病史和必要的内科查体

这和第二条并不矛盾，前提是你对于症状的认识，常见的内科疾病也应当在你聚焦范围之内。尽管神经科已经独立出内科系统，但是许多症状是内科和神经科共有的。对于突发昏迷的患者，你是否会询问家属有关近期服药史和内分泌系统疾病的病史（如甲减、肾上腺皮质功能减退等）；对于突发双下肢乏力伴背痛的患者，你在查体时候会不会检查双侧桡动脉的搏动，听心脏杂音排除主动脉夹层？对于突发左下肢乏力的患者，你在查体时是否会检查足背动脉的搏动排除动脉栓塞？对于反复晕厥的年轻人，你有没有很好地做心脏听诊排除肥厚性心肌病呢？这些都是真实发生的病例，切莫忽略。

(五) 对于收入院的非重症患者，应当尽可能从患者主诉出发，了解详细的病史和进行完善的神经科体格检查

(六) 一定要及时书写完成病史 因为患者的症状可能时刻发生变化，也要不断观察患者体征的变化，完成日常病程记录，这也是住院医师的职责。

学习笔记

第二节　病史采集

病史采集是神经科医生必备的基本临床技能之一，也是疾病诊断的第一个环节，真实、准确、全面的病史不仅是神经疾病诊断的重要依据，而且能为下一步体检和选择有关的辅助检查提供重要线索。有些神经疾病，病史是诊断的主要依据，如偏头痛、癫痫、晕厥、原发性帕金森病等。神经科病史采集除要遵循一般临床病史采集原则外，还要注意本专业的特点。

知识点

神经科病史采集需要注意的特点

1. 神经科疾病患者中不少有意识、认知、情绪及语言方面的障碍，除了要有耐心外，要注意从家属、同事、目击者中收集病史。有时患者未能主动提供某些症状，但在后面的体检中发现有这方面的病变线索，应及时补充询问。

例如对于一位急性起病的意识障碍的患者，查体发现了眼外肌麻痹、眼球震颤、共济失调，应当进一步询问有无长期饮酒史，近期的饮食和有无慢性疾病等情况以排除 Wernicke 脑病。

2. 神经科疾病症状专科特点较强，往往患者不能准确表达，例如，“头晕”有的患者指真性眩晕，有的患者则指头昏（假性眩晕）；“麻木”有的患者指感觉减退或消失，有的则指主观感觉异常，还有的指肌无力。采集病史时要注意仔细鉴别，必要时还应该通过体征来印证症状主诉。

3. 神经科疾病症状复杂，要抓住重点、分清主次，例如眩晕患者多伴恶心、呕吐等症状，若抓不住眩晕这一主要症状，易误诊为消化系统疾病。

一、现病史

现病史是病史中最重要的部分，是对疾病进行临床分析和诊断的最重要途径。

知识点

现病史包含的主要内容

1. 起病情况　包括起病时间、症状、缓急、诱因及病因线索。
2. 主要症状及其特点。
3. 病情的发展和演变。
4. 伴随症状，包括有鉴别意义的阴性症状。
5. 诊治经过及疗效。

最终通过病史询问要对整个病程形成清晰的印象，急性起病还是逐渐起病，若是逐渐起病，时间跨度有多长，数天、数月还是数年？主要症状有哪些？演变的次序如何？它们是持续性还是间歇性？加重或缓解的因素有哪些？成功的病史采集应能对疾病的定位和性质作出初步假设：是否神经系统疾病？中枢损害、周围性损害还是两者兼有？疾病的性质可能是什么（炎症、血管性、中毒代谢性、占位、变性疾病等）？

通常需要了解以下内容：以下将归纳常见的神经科症状现病史的询问特点：

（一）头痛

1. 头痛部位，是局部、偏侧还是整个头痛。

学习笔记

2. 头痛起病形式，是突然发生还是逐渐加重。

3. 持续性还是间歇性，如为间歇性，发作时间、发作频率如何。

4. 头痛性质　是胀痛、跳痛、放电样痛还是紧箍痛。

5. 头痛严重程度，能否坚持工作，对生活的影响。

6. 加重或是已缓解？若加重，程度加重或是频率加重。

7. 头痛有无诱因、加重及缓解的因素。

8. 发病前状态，睡眠中或体力活动中。

9. 是否伴有头痛前驱症状如闪光、视幻觉等。

10. 头痛是否伴随其他症状，如发热、恶心、呕吐、抽搐、畏光、肢体乏力等。

11. 注意一些内科和眼科问题。如前额痛伴脓涕（鼻窦炎）、眼痛、视力下降（青光眼）、一侧视力下降、乏力、肌痛、颞区疼痛（颞动脉炎）。

（二）疼痛

询问内容与头痛类似，注意疼痛的部位、性质、发作情况、伴随症状、缓解加重因素及治疗情况。脊髓或脊神经根病变常有呈根性分布的疼痛或束带感。询问局部皮肤情况，近期有无疱疹。

（三）抽搐

1. 抽搐部位　是局部、偏侧还是全身。

2. 抽搐形式　肢体是伸直、屈曲还是阵挛。

3. 发作频率。

4. 单次发作持续时间。

5. 初次发作年龄。

6. 有无致病因素或诱因。

7. 有无加重或缓解的因素。

8. 伴随症状　发作前有无视物闪光、幻嗅、幻味、“胃气上升”等先兆，发作时有无头颈扭转，有无意识丧失、眼球凝视、发绀、口吐白沫、呼吸暂停、尿便失禁、舌咬伤、发作后昏睡及肢体瘫痪。频繁发作时两次发作间期意识是否恢复。

（四）晕厥

1. 晕厥发生的环境　安静的环境中或是嘈杂的环境。

2. 发病前状态和诱因　争吵或是安静状态下发病，发作前有无用力、强烈情感刺激、疼痛刺激、过度通气、咳嗽、排尿等诱因。

3. 发作的表现　意识丧失持续的时间，有无肢体抽搐、舌咬伤，发作后有无意识模糊，与痫性发作鉴别。

4. 类似发作史，如有，询问发作频率。

5. 发作和体位的关系，尤其有无突然站立。

6. 伴随症状　有无头晕、视物模糊、心慌、胸闷、面色苍白、出冷汗等先兆症状，有无胸痛、呼吸困难、下肢水肿及近期制动情况。

7. 一些容易忽略的问题　近期调整高血压用药，尤其是利尿剂（体位性低血压）；近期腹泻病史（体位性低血压）；注意，引起晕厥绝大多数是内科病因：血管迷走性、体位性低血压、心律失常、主动脉狭窄、遗传性心肌病；少数为神经系统疾病如短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）。

（五）视力障碍

1. 起病的缓急。

2. 是单侧还是双眼视力都有障碍。

3. 症状是否进展，有无缓解复发。

4. 伴随症状　视野缺损、复视、视物变形、幻视、眼痛、肢体乏力。

知识点

视力障碍的常见病因

急性起病单眼视力障碍不伴眼痛多为血管性，如急性视网膜中央动脉闭塞，颞动脉炎（颞部疼痛、乏力）。伴眼痛者如闭角型青光眼等眼科疾病，勿忘球后视神经炎（可由单侧进展至双侧）。急性起病双眼视力障碍不伴眼痛多为血管性，如后循环基底动脉尖综合征；慢性起病的视力减退要考虑白内障、黄斑变性、高血压或糖尿病引起的视网膜病变；颅内肿瘤导致颅内压增高；一些遗传代谢疾病如 Leber 视神经炎等。

（六）运动功能障碍

1. 区分是瘫痪（肌无力）还是运动协调障碍、不自主运动。
2. 起病的缓急。
3. 症状进展情况。
4. 加重和缓解的因素。
5. 持续时间，间歇性或持续性，若为间歇性则询问发作既往史，每次发作持续时间。
6. 受累部位　若是瘫痪，部位是某些肌群，还是一个肢体、偏侧肢体、四肢、双下肢，是远端重还是近端重。
7. 瘫痪的严重程度。
8. 伴随症状如何，有无肌肉跳动、肌萎缩，有无麻木、疼痛等。

（七）感觉功能障碍

1. 首先要分辨感觉障碍的性质，感觉障碍是减退或消失，还是感觉异常或感觉过敏、感觉过度。
2. 起病的缓急。
3. 症状进展情况。
4. 加重和缓解的因素。
5. 持续时间，间歇性或持续性，若为间歇性发作则需询问既往每次发作持续时间。
6. 受累部位，尤其感觉障碍的起始部位、扩展方向及范围。

（八）眩晕

1. 起病的缓急。
2. 症状进展情况。
3. 加重和缓解的因素。
4. 持续时间，间歇性或持续性，若为间歇性发作则需询问既往每次发作持续时间。
5. 症状与头位的关系及与体位变化的关系。
6. 有无视物旋转、摇晃感。
7. 伴随症状恶心、呕吐、出汗、面色苍白等自主神经刺激症状，是否有耳鸣、耳痛及听力减退，是否伴有复视、构音障碍、饮水呛咳、肢体麻木无力等脑干损害症状。

（九）认知功能减退

1. 起病的缓急。
2. 首发症状及症状进展情况。
3. 加重和缓解的因素。
4. 持续时间，间歇性、波动性或持续性。
5. 对患者日常生活的影响。

学习笔记

6. 伴随症状　头晕、头痛、视力障碍、语言功能障碍、肢体乏力、震颤、运动迟缓、步态异常、尿便控制障碍、反复跌倒，精神行为异常。

7. 一些常见病的思路　急性发病的认知功能障碍：血管性、颅内或是全身感染、药物源性、电解质紊乱、代谢性因素如（肝性脑病、血糖异常）、Wernicke 脑病、酒精戒断。慢性进行性加重的认知功能障碍：神经系统变性疾病（如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆）和无临床卒中史的脑小血管病等。

（十）意识障碍

1. 起病的缓急。
2. 症状进展情况。
3. 加重和缓解的因素。
4. 严重程度　嗜睡、昏睡、昏迷。
5. 前驱症状，是否伴有头痛、呕吐、瘫痪、抽搐、发热等症状，有无外伤、癫痫。
6. 是否接触药物、农药、鼠药、一氧化碳及其他毒物。
7. 有无可能引起昏迷的内科疾病史（感染、内分泌疾病、代谢紊乱、心肺肝肾等重要脏器严重病变等）。

（十一）排尿障碍

1. 区分是尿潴留还是尿失禁。
2. 起病的缓急。
3. 症状进展情况。
4. 有无尿意。
5. 加重和缓解的因素。
6. 了解近期药物服用情况（尤其是抗胆碱能药物，阿片类止痛药物）。
7. 伴随症状　是否伴有下肢疼痛、麻木、无力；糖尿病相关症状；发病前有无尿路刺激症状等。

（十二）构音障碍

1. 区分是构音障碍还是失语。
2. 起病的缓急。
3. 症状进展情况。
4. 加重和缓解的因素。
5. 症状是持续性还是间歇性，若为间歇性，每次发作持续的时间及发作频率。
6. 伴随症状　眩晕、头痛、视力障碍、复视、吞咽困难、饮水呛咳、肢体乏力、感觉异常、运动协调性异常。

一些常见病的思路：急性发病，数小时内达到高峰的构音障碍要考虑脑血管疾病，特别是后循环。亚急性起病，数天到数周达到症状高峰，如吉兰 - 巴雷综合征（Guillain-Barré syndrome，GBS）或重症肌无力；慢性者可见于各种神经变性疾病引起的真性 / 假性延髓性麻痹，如帕金森叠加综合征、肌萎缩侧索硬化等。

二、既　往　史

询问内容同一般内科疾病，包括既往健康状况、疾病史（包括传染病）、外伤手术史、药物过敏史等。要特别注意询问与现病史关系密切的疾病或致病因素，例如，对脑血管疾病患者要注意询问高血压、糖尿病、高血脂及心脏病史，对癫痫患者要注意询问脑炎、产伤、脑缺血缺氧、脑外伤、脑肿瘤及脑部手术史，对脱髓鞘疾病注意询问有无感染及疫苗接种史，对多发性周围神经病要注意询问有无酒精、恶性肿瘤、重金属和化学品中毒史。

学习笔记

三、个　人　史

了解出生和发育情况，有无产伤、身体及精神发育异常。生活和工作经历，有无疫区生活史和疫水接触史，有无有毒有害化学品接触史，有无冶游史。有无烟、酒、吸毒等不良嗜好。女性要询问月经、生育史。

四、家　族　史

神经科疾病有不少为遗传性疾病，如进行性肌营养不良、遗传性共济失调、肝豆状核变性、神经纤维瘤等，要询问家族中有无类似病例，必要时绘出家系图来说明分布情况。对癫痫、偏头痛、特发性震颤等有遗传倾向的疾病患者也应询问家族史。

第三节　神经系统检查

神经系统检查既要全面，又要根据病史采集获得的线索把握重点，并要与一般内科检查同步进行。检查前准备必要的专科检查工具(叩诊锤、棉签、大头针、检眼镜、近视力表、电筒、音叉、压舌板)，依次检查意识和精神状态、脑神经、运动、感觉、反射、步态。在病史询问阶段就应注意观察患者的意识状态、精神活动、姿势步态、表情、言语等。在体检之前和体检中注意与患者交流，取得患者合作。

一、一般　检　查

一般检查的目的是对患者一般身体健康状况做大致观察，检查内容包括年龄、性别、生命体征、意识和精神状态、发育体型、皮肤黏膜、姿势步态、头颈面部、躯干、四肢形态，心肺、腹部脏器功能体检等。意识和精神状态是中枢神经系统功能的综合反应，是神经系统体检的重要内容，其检查方法见下述，其余项目检查要点同一般内科检查，在此不再赘述。

(一) 体温

高热提示感染、中枢性高热(脑干或下丘脑损害)。体温过低提示休克、镇静剂中毒、甲状腺功能低下、低血糖、冻伤等。

(二) 脉搏

脉搏过缓提示高颅压、缓慢型心律失常(病态窦房结综合征、房室传导阻滞)，脉搏过快如无高热则提示休克、心衰、快速型心律失常、甲亢危象，脉搏不齐提示心律失常。

(三) 血压

血压过高见于脑出血、高血压脑病及高颅压，血压过低见于休克、脱水、严重心脏病、镇静剂中毒、中枢性循环衰竭等。

(四) 呼吸

深而快规律性呼吸常见于糖尿病酮症酸中毒，浅速规律性呼吸见于休克、心肺疾病等。中枢不同平面损害可产生多种异常呼吸：大脑广泛损害引起潮式呼吸；中脑背盖部损害引起中枢性过度呼吸；脑桥前端损害引起长吸式呼吸；脑桥后部损害引起丛集式呼吸；延脑损害引起共济失调式呼吸。注意呼吸气体的气味，有些特殊气味能帮助快速明确病因，烂苹果味提示糖尿病酸中毒，肝臭味提示肝性脑病，酒味提示急性酒精中毒，大蒜味提示有机磷中毒，氨味提示尿毒症。脑出血常有鼾声呼吸。

(五) 皮肤

黄染提示肝性脑病或药物中毒，发绀提示心肺疾病致缺氧，樱桃红色提示一氧化碳中毒。休克、低血糖、严重贫血常见皮肤苍白，高热及阿托品中毒常有皮肤潮红，出血热、败血症等急性

学习笔记

感染性疾病及血液病可有皮肤出血点。有机磷中毒、低血糖及甲亢危象可伴多汗，阿托品中毒、中暑及脱水时皮肤干燥。

(六) 头颅

注意有无伤痕、血肿及脑脊液漏。

二、意识检查

以觉醒改变为主的意识障碍的检查

第一步：判断意识障碍的严重程度

以觉醒改变为主的意识障碍在临床中会时常遇到，尤其在急诊或者 NICU。在症状学章节中，我们已经熟悉了以觉醒改变为主的意识障碍的分类即嗜睡、昏睡、浅昏迷、中昏迷和深昏迷及各自的特点。这里不再赘述。但是，我们要了解昏迷、持续植物状态（persistent vegetative state，PVS）、微意识状态（minimally conscious state，MCS）和闭锁综合征（locked-in syndrome）的鉴别（表 3-1）。

表 3-1　昏迷、PVS、MCS 和闭锁综合征的临床特征

	昏迷	PVS	MCS	闭锁综合征
意识	无	无	部分	全
睡眠 / 觉醒	缺乏	保留	保留	保留
运动反应	反射和姿势	非目的性运动	局限运动、如抓取动作	四肢瘫痪
听觉反应	无	惊愕，简单对声音定向	对声音定向，并可有非持续性语言	保留
视觉功能	无	惊愕，短暂的视觉固定	持续的视觉固定、视觉追随	保留
交流功能	无	无	偶然发声（非持续但与外界刺激有关联）	无语、无构音；但眨眼和眼球垂直运动保留
感情	无	可有反射性的哭和笑	偶然的哭和笑（有意识性的）	保留

注：

1. PVS　大于 1 个月的植物状态。

2. MCS　是具有微弱但非常明确的行为证据来证明能感知自我和环境的严重意识障碍状态。患者对外界刺激有不恒定但肯定有关联的意识反应，如对情感性语言刺激或视觉刺激有哭笑等反应（对非情感性刺激则无类似反应），对简单问题可通过语言或姿势做出“是 / 否”反应，能注视跟踪移动的物体，对摆在眼前的物体能做出指向性或抓取动作等。

也可以通过昏迷量表来评估严重程度如 Glasgow 昏迷评分（Glasgow Coma Scale，GCS），一个误区是 GCS 只适用于神经外科。

知识点

GCS 评分量表

1. 睁眼　4 分 - 自发性睁眼；3 分 - 对语言刺激睁眼；2 分 - 对疼痛刺激睁眼；1 分 - 无睁眼

2. 运动　6 分 - 按照指令运动；5 分 - 对疼痛刺激屈曲反应；4 分 - 对疼痛刺激有反应，肢体会回缩；3 分 - 异常屈曲（去皮层屈曲）；2 分 - 异常伸展（去脑状态）；1 分 - 无反应。

学习笔记

3. 语言　5分-正常交流;4分-语言模糊;3分-仅能说出不恰当的词语;2分-不能理解的发声;1分-无语言反应。

评估:正常人的昏迷指数是满分15分,昏迷程度越重者的昏迷指数越低分。轻度昏迷:13~14分。中度昏迷:9~12分。重度昏迷:3~8分。

第二步:寻找意识障碍的病因。

知识点

常见的引起昏迷的病因

1. 颅内病变　脑出血、蛛网膜下腔出血、脑梗死、颅内感染、颅内肿瘤。

2. 全身代谢性因素　低氧、低血糖、电解质紊乱、维生素B_1、B_3、B_{12}缺乏、肝性脑病、尿毒症性脑病、CO_2潴留、内分泌疾病(黏液昏迷、垂体危象、肾上腺皮质功能减退、甲状旁腺功能亢进/减退)、酸中毒、药物过量(抗精神病药物、镇静药物、阿片类药物、抗组胺类药物)。

三、神经系统检查

(一) 瞳孔

双侧瞳孔散大见于中脑严重损害及阿托品中毒,双侧瞳孔缩小见于脑桥出血、有机磷、镇静剂及吗啡中毒,一侧瞳孔散大见于钩回疝,一侧瞳孔缩小见于脑疝早期及Horner综合征。

(二) 眼底

注意有无视乳头水肿及出血。

(三) 偏瘫体征

下列体征提示偏瘫,注意观察:眼球及头部向一侧偏斜、双侧鼻唇沟不对称、偏瘫侧自发肢体活动减少、下肢外旋位、病理征阳性、肢体坠落试验阳性。肢体坠落试验检查方法是将双侧上肢提起后同时松开,瘫痪侧肢体坠落较快,即肢体坠落试验阳性。

(四) 疼痛刺激反应

观察患者对疼痛刺激的反应可助昏迷深度及运动功能障碍判断。压迫眼眶上缘或刺激肢体,有痛苦表情及肢体逃避反应提示昏迷程度较浅,无反应提示昏迷较深。

若有偏瘫,疼痛刺激时可见瘫痪侧口角向健侧偏斜,健侧肢体有防御动作,而瘫痪侧肢体防御动作减少或消失。施加疼痛刺激后出现角弓反张,上肢伸性强直并内收、旋前。下肢伸性强直,为去大脑强直,上肢屈性强直,下肢伸性强直,为去皮质强直。一般去大脑强直较去皮质强直预后更差。

(五) 脑干功能

1. 瞳孔对光反射一侧或双侧瞳孔对光反射消失提示中脑损害。

2. 角膜反射昏迷患者此反射消失提示中脑及脑桥损害。

3. 头眼反射(oculocephalic reflex)又称玩偶眼反射(doll's eye reflex)。检查方法是将患者头部快速转向一侧或前屈后仰,阳性反应是患者眼球向对侧移动,然后逐渐回到中线。

此反射的感受器是前庭器官和颈部肌肉本体感受器,传出神经为眼运动神经,反射中枢涉及前庭核、脑桥侧视中枢、眼运动神经核和内侧纵束。此反射在婴儿为正常反射,此后随着脑发育成熟被抑制。成人在清醒状态下头眼反射不能引出,当大脑弥漫性病变或功能抑制而脑干正常时,又重新出现。昏迷患者头眼反射消失通常提示脑干广泛损害,但传入或传出通路损害也

学习笔记

可使其不能引出。该反射还可用于检查个别眼外肌麻痹，例如头部转动时一侧眼球外展或内收不能，提示相应的展神经或动眼神经麻痹。

4. 眼前庭反射（oculovestibular reflex）的意义与头眼反射相同，但反应更为强烈可靠。检查方法是将 1ml 冰水注入一侧外耳道，正常反应是两眼眼震，快相指向刺激对侧，当大脑弥漫性病变而脑干正常时则表现为向刺激侧的强直性两眼同向偏斜，脑干广泛损害时无反应。

5. 紧张性颈反射（tonic neck reflex）又称颈伸展反射，将患者头部转向一侧，阳性反应是朝向面部的一侧肢体出现强直性伸展，对侧肢体出现屈曲动作。此反射在婴儿为正常反射，此后随着脑发育成熟被抑制，在去大脑强直、去皮质强直或脑干上部损害时可被引出。

（六）脑膜刺激征

脑膜刺激征阳性而无局灶性脑实质损害体征提示脑膜炎、脑炎及蛛网膜下腔出血。脑膜刺激征阳性伴局灶性脑实质损害体征提示脑膜和脑实质同时损害，如外伤、脑血管病、脑炎、脑脓肿等。

知识点

如何判断脑死亡

脑死亡（brain death）指包括脑干在内的不可逆转的全脑功能丧失状态。我国卫生部拟定的脑死亡标准（草案）包括：

1. 先决条件　昏迷原因明确，排除各种原因的可逆性昏迷（如药物中毒、低温、内分泌代谢疾病等）。

2. 临床诊断　深昏迷，脑干反射全部消失，无自主呼吸（靠呼吸机维持，呼吸暂停试验阳性）。

3. 确认试验　脑电图平直，经颅脑多普勒超声呈脑死亡图形，体感诱发电位 P14 以上波形消失，以上三项中必须有一项阳性。

4. 脑死亡观察时间　具备以上条件，观察 12 小时无变化，方可确认为脑死亡。

知识点

如何快速针对昏迷患者进行体检

1. 仔细观察瞳孔的变化　双侧瞳孔缩小提示脑干出血、阿片类药物中毒、安定类药物中毒；一侧瞳孔散大提示脑疝形成。

2. 观察眼球运动　双眼有无水平运动障碍，双眼向一侧凝视提示累及同侧额叶侧视中枢的破坏性病灶 / 同侧脑桥侧视中枢的刺激性病灶或者累及对侧额叶侧视中枢的刺激性病灶 / 对侧脑桥侧视中枢的破坏性病灶。眼球水平徘徊即眼球水平浮动是幕上广泛受损的标志，常见幕上大面积脑出血、梗死，也可见于脑炎。眼球垂直浮动表现为双眼急速下视然后缓慢返回中位，常提示急性脑桥病变。

3. 有无颈项强直，提示脑膜炎和蛛网膜下腔出血，但重度昏迷患者可以消失。

4. 观察患者体位　如有无去脑强直、去皮层强直位，如一侧下肢外旋位常提示这侧肢体瘫痪，对侧半球卒中（Jackson 征）。

5. 有无局灶神经科体征　如局限性抽搐，常提示对侧额叶病灶，腱反射是否对称，是否有病理征等（一侧还是双侧？）。

6. 勿忽略内科体征　呼吸缓慢（阿片类、安定类药物中毒），皮肤干燥，黏液水肿（甲减）等，黄疸、紫癜伴意识障碍（血栓性血小板减少性紫癜）。

学习笔记

知识点

昏迷患者的辅助检查

1. 血常规、肝肾功能、电解质(勿忘血镁、钙、磷)、凝血常规、血气分析、血氨、TSH、血浆渗透压、血糖、肾上腺功能、尿常规、尿液毒物检测。

2. 维生素 B_1、B_{12}、叶酸测定。

3. 头颅 CT、头颅 MRI、脑电图、腰穿、心电图。

(七) 以内容改变为主的意识障碍的检查

主要包括以下 2 条：

1. 意识模糊(confusion)　指在觉醒水平降低的基础上伴定向力和注意力障碍。患者有一定程度的精神活动，但局限在较狭窄范围内或意识内容较简单。对时间、地点、人物的定向力减退，唤醒后虽能回答某些问题，但表情淡漠、反应迟钝、答非所问或回答错误。

2. 谵妄(delirium)　指在觉醒水平降低的基础上伴有突出的精神运动性兴奋症状。患者有丰富的错觉、幻觉，可伴片段妄想，常伴躁动不安、言语错乱及自主神经反应(发热、脉快、血压升高、出汗、皮肤苍白或潮红)，定向力、注意力、思维判断力严重受损，不能回答问题。谵妄常与昏睡交替出现(表 3-2)。

表 3-2　谵妄和意识模糊的常见原因(I WATCH DEATH)

感染(infection)	HIV、肺炎、败血症
戒断(withdrawal)	酒精、巴比妥类药物、苯二氮䓬类药物
急性代谢障碍(acute metabolic)	酸中毒、碱中毒、电解质，肝衰、肾衰
外伤(trauma)	头部外伤、烧伤
中枢神经系统疾病(CNS pathology)	脑出血、脑梗死、脑炎、脑膜炎、癫痫、肿瘤、血管炎
缺氧(hypoxia)	肺性脑病、CO 中毒、贫血
维生素缺乏(deficiencies)	维生素 B_1、B_3、B_{12}
内分泌(endocrinopathies)	高血糖、低血糖、肾上腺皮质功能不全、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进
急性血管性因素(acute vascular)	高血压脑病
毒素和药物(toxins and drugs)	阿片类药物、抗胆碱能药物、抗帕金森病药物、除草剂
重金属(heavy metals)	铅、锰、水银、砷、铊

谵妄患者体检应当注意以下问题：

(1) 部分谵妄患者能够配合一般的神经系统体检。

(2) 检查意识层次是否改变。

(3) 瞳孔变化。

(4) 观察有无多灶性肌阵挛、姿势或运动性震颤(肺性脑病、肝性脑病、酒精戒断等)。

(5) 眼外肌麻痹，眼球震颤(Wernicke 脑病)。

(6) 有无局灶性神经系统定位体征，包括锥体束征、脑膜刺激征、肌力、感觉、共济运动(若能配合)。

(7) 有无舌咬伤痕迹(提示癫痫发作后)。

(8) 勿忽略重要的内科体征：生命体征、脱水、黄疸、皮肤色素改变(肾上腺皮质功能减退、尿毒症等)、手臂针眼、呼吸带有酒精气味、紫癜等。

学习笔记

(9) 谵妄患者的实验室检查与昏迷患者大致相同。

3. 特殊类型意识障碍

(1) 去皮质综合征(apallic syndrome)又称去皮层状态(decorticated state)或植物状态,患者常表现为无意识地睁眼、闭眼和眼球活动,无自发语言及有目的动作,无意识活动。存在觉醒-睡眠周期,但觉醒及睡眠时间缺乏规律。可有无意识的吸吮、咀嚼和吞咽动作,刺激有时可引起去皮层强直(呈上肢屈曲、下肢伸直姿势),病理反射常阳性。除大小便失禁,自主神经功能正常,生命体征平稳。患者可能在环境刺激时有无意识地眨眼、转动眼球、流泪、呻吟等反应,患者家属可能误以为患者可以交流,但实际上这些反应无持续性和可重复性,说明是无目的反应。此状态持续3个月以上临床可诊断持续植物状态(persistent vegetative state,PVS),对外伤性病因此状态持续12个月才可诊断植物状态。常见于缺氧性脑病、脑外伤后,大脑皮质受到广泛损害而网状结构上行激动系统损害较轻或已恢复。

(2) 无动性缄默(akinetic mutism)见于脑干上部和丘脑网状激活系统损害或扣带回等边缘系统损害,而大脑半球及传出通路无病变。患者可睁眼,注视检查者,并能随之转动眼球,有时对声音刺激有注视反应,貌似清醒,此现象提示其有一定注意力,但其他神经心理活动缺乏,表情极为淡漠,不言不语,无肢体活动,大小便失禁,肌肉松弛,无锥体束征,存在觉醒-睡眠周期。部分患者有过度睡眠现象,刺激后可睁眼,可伴不典型去大脑强直。预后较植物状态好,但很少恢复到正常。仅根据临床表现不易与去皮层状态鉴别,近年文献中很少提及这种意识障碍,患者常被归于“植物状态”、“微意识状态”、“无意志状态”。

4. 脑高级神经功能检查

(1) 总体认知功能检查:①定向力:包括时间、地点、人物定向。②常识:根据患者文化背景提问,判断是否具备应该知道的常识。如“现在的总理是谁?”③记忆:说出三个物件的名称或出示实物,让其识记,3~5分钟后让其回忆,若不能回忆说明近期记忆受损。询问可以核实的以往经历的事件、人物、地点、时间等信息,测试其远期记忆。④注意力:让患者重复一串随机数字(如电话号码),正常人至少能重复5位。让患者注视检查者伸出的示指不要移开,另一只手在其视野周围移动干扰之,有注意力障碍时常不自主地离开注视目标去看移动的手。⑤理解和判断:询问:“你今天为什么来看医生?”⑥抽象思维:让患者解释常用成语或比较两种物体的异同点,如“守株待兔是什么意思?”⑦计算:测试100连续减7。也可用日常事例测试,如“一斤青菜卖两毛,一块六毛钱能买几斤?”⑧语言的流利性:通过与患者谈话判断。⑨必要时可进行智能量表测试,临床常用的简明精神状态量表(Mini Mental Status Examination,MMSE)和长谷川量表(Hasegawa dementia scale,HDS)。简明精神状态量表总分30分。根据1999年协和常模,MMSE的界值分为26分(9年教育及以上),小学22分,文盲19分,MMSE的界值分受教育程度和年龄影响。

(2) 专项脑高级功能障碍检查

1) 记忆障碍:临床对记忆的测试分为即刻记忆、近期记忆、远期记忆三部分。

① 即刻记忆(immediate recall):令患者重复一串数字,从3位数字串开始,逐渐增加数字串长度,正常成人能顺向重复5~9位,低于5位提示即刻记忆障碍。

② 近期记忆(recent memory):主要评价学习新信息的能力。通常先出示3~4个实物或词语,通过重复让患者先记住(属即刻记忆),3分钟后令其回忆。对于有失语的患者,可令其从一堆物件中把刚才出示的物体找出来。

③ 远期记忆(remote memory):远期记忆测试主要通过询问以往的经历、事件、人物等信息,如以往的工作单位、同事、领导名称、生日、结婚纪念日、单位家庭门牌、电话号码等,注意提问及回答结果的评判应考虑患者的教育水平。

2) 失语症(aphasia):临床上常见的失语类型,即运动性失语、感觉性失语、传导性失语、命名

学习笔记

性失语、经皮质运动性失语、经皮质感觉性失语、经皮质混合性失语、全面性失语。失语症的检查内容包括口语表达、听力理解、复述、书写、阅读、命名等内容。具体第二章有讲解，此处不再赘述（表 3-3）。

表 3-3　失语的类型与特点判别

失语类型	命名	流利性	听力理解	重复	阅读	书写
命名性		√	√	√	√	√
运动性			√		√	
感觉性		√				√
传导性		√	√		√	√
经皮质运动性			√	√	√	
经皮质混合性				√		
经皮质感觉性		√		√		√
全面性						

注："√"为正常

3）失认症：失认（agnosia）指虽然患者的深浅感觉、视觉、听觉等基本感觉功能正常，无明显智能减退，但不能通过某种感觉途径辨认以往熟悉的物体、人物面孔、自身身体或空间结构。失认包括触觉失认、视觉失认、听觉失认、体象障碍、偏侧肢体忽略也属失认症范畴。

① 触觉失认：患者虽然皮肤浅感觉和关节肌肉深感觉正常，但不能通过触摸识别原来熟悉的物体。检查方法是令患者闭目，双手分别辨认熟悉的物体，如钥匙、手表、牙刷等，令其说出物体名称。

② 视觉失认：患者视觉正常，能看见对象却不能识别。视觉失认可表现为物体失认、颜色失认、面孔失认等类型。纯失读也是一种视觉失认表现，患者能看见文字却不明白文字的含义。检查方法是出示常用物品或其图片、患者熟悉的人物照片，令其指出物品的名称、颜色及人物身份。

③ 听觉失认：患者听觉正常，能听到声音却不明白其含义。检查方法是让患者听各种声音，如铃声、钟表声、翻书声、汽车喇叭声，令其辨别声音性质。

④ 偏侧忽略：偏侧视觉忽略常表现为看书、书写、画画忽略一侧空间，常用的测试方法是划消测试、线等分测试、画钟测试等。划消测试是让患者把一张纸上杂乱排列的英文字母（或数字、图形）中的某一符号（如字母"A"）划消掉，阳性结果是患者只划消半边纸上的字母，另半张纸上内容被忽视。线等分测试的方法是让患者把一条横线从正中分开，正常人误差不超过 10%，偏侧视觉忽略者常明显偏向一侧。画钟测试先在纸上画一个圆圈，令患者补充画成钟面，阳性结果表现为将数字画到钟面一侧。

⑤ 体象障碍：体象障碍也是一种失认的表现，它可表现为自体部位失认、偏侧肢体忽略及病觉缺失。检查时注意观察日常生活有无一侧肢体忽略现象，令其执行指令"伸出你左手拇指，放在右边耳朵上"，询问"你知道你的左侧肢体有什么问题吗？"

4）失用症：失用（apraxia）系运动的整合功能损害所致，患者虽然无瘫痪、共济运动、肌张力及感觉障碍，但不能执行原来熟悉的技巧性动作或有目的的动作。失用症尽管发生率较高，但经常不能被发现，因为患者很少主动诉说有这方面的障碍。

① 观念运动性失用：要求患者按指令性做不及物动作（如伸舌、眨眼、吹口哨、敬礼、握拳），再做及实物模拟动作（如模仿梳头、刷牙、钉钉子、点烟、开锁），再提供实物要求做实物操作。如不能完成，可做示范动作，再令其模仿。观念运动性失用的患者表现为不能按照指令完成动作包括模仿动作，但可以自发完成某些不经意的动作。

学习笔记

② 观念性失用：让患者完成多步骤的测试，如把纸折好，放入信封，再用胶水封住信封。观念性失用的患者表现为可以完成单一步骤，但无法完成复杂和多步骤的活动；对于复杂动作，其程序编制会发生错误。

③ 结构性失用：检查时可要求患者画出房子、钟面、立方体等图形；也可提供积木让其搭出一定的二维及三维结构。

（八）脑神经检查

1. 嗅神经（Ⅰ）

检查方法：患者闭目，一手将一侧鼻孔压闭，将带有气味但无刺激性的物质（如樟脑、薄荷、香水、香油、香烟、牙膏等）置于另一侧鼻孔前测试其嗅觉。一侧测试完毕，同法测试另一侧。

临床意义：

（1）鼻腔嗅黏膜病变可导致一侧或两侧嗅觉丧失。

（2）前颅凹颅底骨折可导致嗅丝撕脱引起嗅觉障碍并引起脑脊液沿嗅丝周围间隙流入鼻腔。

（3）前颅凹肿瘤压迫嗅丝及嗅束亦可导致嗅觉障碍。

（4）福斯特 - 肯尼迪综合征（Foster-Kennedy syndrome）：常见于嗅沟脑膜瘤，病变侧视神经萎缩和嗅觉缺失，对侧视乳头水肿。

（5）幻嗅：嗅中枢病变（颞叶癫痫、肿瘤），不会导致嗅觉丧失。

2. 视神经（Ⅱ）

检查方法：

（1）视力：利用视力表分别检查两眼视力，屈光不正可戴矫正眼镜测试。若视力减退超出视力表可测范围，可依次检查对一定距离的手指数、指动、光感的辨别能力，若某患者仅能分辨眼前 1 米处手指数，其视力可记录为 1 米指数。用电筒照其眼无光感说明完全失明。对不能配合检查者，可迅速将手指从侧面伸到其眼前，观察有无眨眼反应，粗略估计视力情况，还可鉴别伪盲者。视力减退需首先排除眼科疾病（如青光眼、白内障、角膜白斑、屈光不正、视网膜色素变性等）才能确定视觉神经通路损害。

（2）视野：一般先用粗测法：检查者与患者相距 1 米左右面对面而坐，先各自用手遮盖相对一侧眼睛，另一侧眼睛互相对视，检查者用示指在两人中间分别从内、外、上、下各方向的周围向中间移动，当患者看到手指时立即报告，比较两人视野范围，粗略估计患者视野缺损情况。同法检测另一侧。若发现有视野缺损，再用视野计精确测定。

眼底：患者取坐位或仰卧位，眼球正视前方勿动，检查右眼时，检查者立于右侧，以右手持检眼镜并用右眼观察，检查左眼时以上各项换为左侧。注意观察以下内容：视乳头颜色、形状、大小；生理凹陷是否存在；视乳头边缘是否清晰；血管颜色、形态；有无出血、渗出、色素沉着。

临床意义：

（1）视力障碍及视野缺损的定位诊断见图 3-1

（2）眼底改变见图 3-2

1）视乳头水肿（图 3-2A）：见于各种原因引起的高颅压，如：颅内占位（肿瘤、脓肿、血肿）、脑出血、蛛网膜下腔出血、脑膜炎、静脉窦血栓形成等。视乳头水肿的病变特点是视网膜动脉波动消失（最早出现），视乳头充血、边缘模糊、生理凹陷消失甚至隆起，可伴视乳头及附近视网膜出血。晚期可出现视神经萎缩改变。

2）视神经炎（图 3-B）：表现为视乳头轻度肿胀和充血，与视乳头水肿的鉴别要点是肿胀充血较轻且很少伴出血，视力障碍出现早且重，不伴头痛、呕吐等其他高颅压症状。晚期可出现视神经萎缩改变。

3）视神经萎缩（图 3-2C）：分为原发和继发两种。两者均有视乳头苍白，但原发性视神经萎

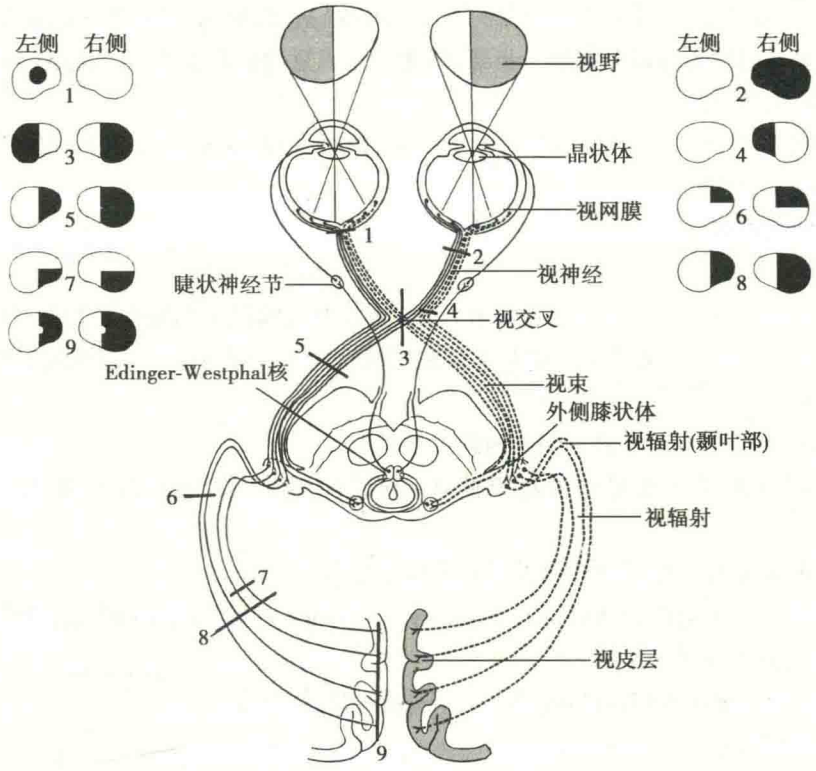


图 3-1　视力障碍及视野缺损的定位诊断

1. 右侧视乳头炎及视神经炎—右侧中央视野缺损；2. 右侧视神经损害—单眼全盲；3. 视交叉损害—双颞侧偏盲；4. 视交叉右外侧损害—右眼鼻侧偏盲；5. 左侧视束损害—右侧同向偏盲；6. 左侧视辐射下部(颞叶)损害—右上象限同向偏盲；7. 左侧视辐射上部(顶叶)损害—右下象限同向偏盲；8. 左侧视辐射全部损害—右侧同向偏盲；9. 视皮层损害—右侧同向偏盲(黄斑回避)

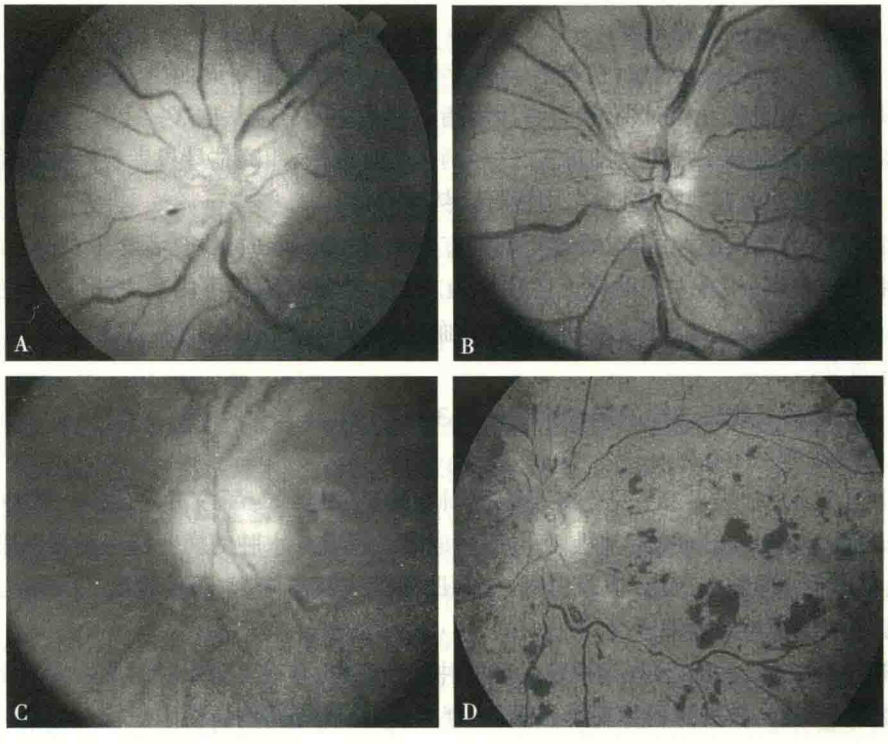


图 3-2　眼底检查

A. 视乳头水肿；B. 视神经炎；C. 视神经萎缩；D. 糖尿病眼底改变

学习笔记

缩视乳头边界清楚，可窥见筛板，见于视神经压迫、球后视神经炎、多发性硬化、神经变性疾病等；继发性视神经萎缩视乳头边界模糊，不能窥见筛板，见于视乳头水肿、视乳头炎、视网膜炎后期。外侧膝状体以后视觉通路及视觉中枢病变不引起视神经萎缩。

4）高血压眼底改变：高血压动脉硬化表现为视网膜动脉变细，反光增强，呈银丝样改变，有动静脉压迹。高血压后期或恶性高血压虽也可出现视乳头水肿、渗出及出血，但同时伴有动脉硬化改变。

5）糖尿病眼底改变（图 3-2D）：双眼视网膜出现鲜红色毛细血管瘤，火焰状出血，后期有灰白色渗出，鲜红色新生血管形成，易发生玻璃体红色积血。

3. 动眼神经、滑车神经和展神经（Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ）

检查方法：

（1）视诊：有无眼裂不对称或眼睑下垂，眼球有无斜视或同向凝视，有无眼球突出或内陷。

（2）眼球运动：嘱患者头部固定，两眼注视前方检查者的手指，然后随之向上、下、左、右、内上、内下、外上、外下各方向转动，注意观察有无活动受限及眼震，并询问有无复视。

（3）瞳孔：①观察两侧瞳孔大小、形状，有无瞳孔不等大。②瞳孔对光反射：用手电筒从侧方照射瞳孔，观察同侧及对侧瞳孔是否缩小。光照引起同侧瞳孔缩小为直接对光反射，对侧瞳孔缩小为间接对光反射。③眼调节反射：先让患者两眼平视前方远处的物体，然后突然将示指置于其眼前让其注视，观察有无两眼内聚、瞳孔缩小。

临床意义：

（1）核下性眼肌麻痹：指支配眼肌的运动神经纤维发生病变引起的眼肌麻痹。

1）动眼神经麻痹：上睑下垂，有外斜视、复视、瞳孔散大、光反射及调节反射消失，眼球不能向上、向内运动，向下运动亦受到限制。注意支配睑板肌的颈交感神经损害、重症肌无力及先天性因素亦有眼睑下垂。

2）滑车神经麻痹：眼球活动限制较小，只有向外向下活动稍受限，向外下方注视时有复视。单独滑车神经麻痹少见，多与动眼神经麻痹合并出现。

3）展神经麻痹：内斜视，眼球不能向外侧转动，有复视。

（2）核性眼肌麻痹（nuclear ophthalmoplegia）：指眼运动神经核病变引起的眼肌麻痹，常见于脑干血管病、炎症、肿瘤。特点是除相应的眼肌麻痹外，常伴有邻近的神经组织病变表现。核性动眼神经麻痹还有一个特点，那就是可选择性损害个别眼肌功能，而其他动眼神经支配的肌肉功能不受影响，如内直肌麻痹而上直肌、下直肌、下斜肌及提睑肌功能正常。

（3）核间性眼肌麻痹（internuclear ophthalmoplegia）：指内侧纵束损害引起的眼球水平同向运动麻痹，临床多见向同侧水平凝视时同侧眼球外展正常，但可伴眼震，对侧眼球内收不能，称核间性眼肌麻痹。常见于脑血管病及多发性硬化。核间性眼肌麻痹时两眼内聚运动仍正常。

知识点

眼外肌麻痹常见原因列举

1. 急性起病单侧动眼神经麻痹　①后交通动脉瘤（伴头痛，瞳孔对光消失）；②糖尿病动眼神经麻痹（一般保留瞳孔对光反射）；③脑血管意外累及中脑，如大脑脚综合征（weber syndrome）。

2. 急性起病双侧动眼神经麻痹　①Guillain-Barré 综合征（可多数眼外肌受累）；②Wernicke 脑病（可多数眼外肌受累，伴有共济失调，精神症状，饮酒史）。

3. 单侧滑车神经麻痹　糖尿病性眼肌麻痹。

4. 展神经麻痹　①颅内压增高；②脑膜病变；③糖尿病性；④鼻咽癌。

学习笔记

5. 海绵窦综合征　Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅴ(第1支和第2支)和交感支，见于海绵窦血栓、淋巴瘤、Tolosa-hunt综合征。

6. 眶上裂综合征　Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅴ(第1支)，见于肿瘤、外伤。

7. 眶尖综合征　Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅴ(第1支)和眼球突出，见于炎症、肿瘤和出血，眼眶外伤。

注：眼外肌麻痹原因十分复杂。诊断思路着重在起病的急与缓？单侧或双侧？定位在核下[包括肌肉、神经肌肉接头、周围神经(动眼神经？完全还是非完全？滑车神经？展神经？)]还是脑干眼外肌运动核团(核性)？核间性？核上性？需要结合病情特点与定位方能做出诊断。

(4) 核上性眼肌麻痹(supranuclearophthalmoplegia)：指皮质随意性侧视中枢及其联系纤维病变引起的眼球同向运动障碍。主要症状为两眼同向偏斜或凝视麻痹(gaze palsy)。若为刺激性病灶(如癫痫)，则引起两眼向对侧偏斜(即两眼向病灶对侧凝视)；若为破坏性病灶(如卒中)，则引起两眼向同侧偏斜(即两眼向病灶同侧凝视)。位于脑干的眼球同向运动中枢病变亦可引起的两眼同向偏斜或凝视麻痹，被称作核性凝视麻痹。脑桥侧视中枢病变引起的眼球同向偏斜方向正好与皮质侧视中枢相反，一侧破坏性病灶引起两眼向对侧偏斜，刺激性病灶引起两眼向同侧偏斜。在中脑上丘有眼球垂直同向运动皮质下中枢，累及上丘的破坏性病灶可导致两眼向上同向运动不能，称帕里诺(Parinaud)综合征，常见于松果体肿瘤。若为刺激性病灶则表现为眼球发作性向上转动，称动眼危象(oculogyric crisis)，见于脑炎后帕金森综合征，服用抗精神病药物亦可引起。注意正常老年人常有一定程度的向上凝视受限。

(5) 瞳孔大小及瞳孔反射改变：瞳孔正常直径为3~4mm，小于2mm为瞳孔缩小，大于5mm为瞳孔散大。

1) 瞳孔散大：单侧瞳孔扩大见于动眼神经麻痹，钩回疝早期。双侧瞳孔扩大常见内科药物如抗胆碱能药物和一些违禁药物如可卡因。

2) 瞳孔缩小：一侧瞳孔缩小多见于霍纳综合征。两侧瞳孔缩小：脑桥出血、有机磷中毒、吗啡中毒、镇静剂过量。

3) 阿-罗瞳孔(Argyll-Robertson)：表现为两侧瞳孔大小不等、边缘不整、光反射消失、调节反射存在，乃中脑顶盖前区病变所致，多见于神经梅毒。

4. 三叉神经(Ⅴ)

检查方法：

(1) 面部感觉：以针刺试痛觉，棉签检查触觉，盛有冷、热水的试管检查温度觉。注意左右对比，有感觉障碍时应注意其分布特点，是周围性、核性(节段性)还是传导束性。此外，需要对三叉神经三支分布区域逐一检查(三支分布区域见图3-3)。

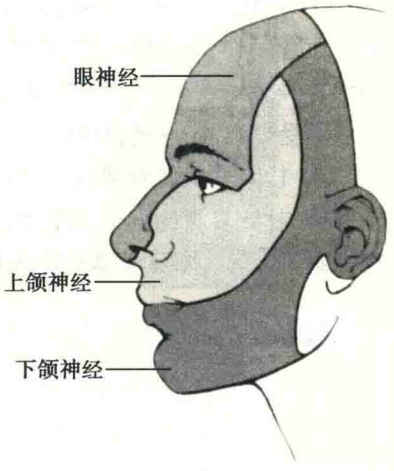


图3-3　三叉神经三支分布区域
(检查面部感觉时，需要对三支分布的区域逐一检查)

(2) 咀嚼肌运动：双手触摸两侧咬肌及颞肌，检查有无肌萎缩及肌肉松弛，再令患者做咀嚼动作，了解收缩力量，有无不对称。令患者张口，观察下颌有无偏斜，再让其向两侧移动下颌，并以阻力对抗之，检查力量大小。张口下颌偏向一侧提示该侧翼状肌麻痹。

(3) 角膜反射：以捻成细束的棉丝轻触角膜，可引起两侧迅速闭眼。刺激同侧反射性闭眼为直接角膜反射，对侧为间接角膜反射。刺激结膜引起的类似反应称结膜反射。

学习笔记

(4) 下颌反射：患者略张口，检查者以手指放在其下颏中部，用叩诊锤叩击手指，反射效应为下颌上提。传入、传出神经均为三叉神经，反射中枢在脑桥。正常人此反射轻微或不能引出，此反射增强提示脑桥以上双侧皮质脑干束损害。

临床意义：

(1) 周围性三叉神经完全损害产生同侧面部(包括眼、鼻、口腔、舌)感觉障碍及咀嚼肌瘫痪(张口时下颌向患侧偏斜)。若选择性损害某一支，则只表现此支功能障碍。

(2) 三叉神经感觉支病变还可发生三叉神经痛，表现为受累神经支配区域发作性剧烈疼痛。

(3) 核性三叉神经损害依损害部位、范围不同临床表现有所不同，若运动核损害则表现单纯的咀嚼肌麻痹，三叉神经脊束核部分性损害则表现为节段性分离性痛、温觉障碍，面部痛、温觉障碍呈洋葱皮样分布。

5. 面神经(Ⅶ)

检查方法：

(1) 运动：观察有无口角歪斜、额纹及鼻唇沟变浅和眼裂增宽。让患者做鼓腮、吹哨、示齿、闭眼、皱眉、皱额等动作，左右对比，观察有无相应的面肌瘫痪。疑有轻度面肌瘫痪时可在患者闭眼及鼓腮时给予阻力进一步验证。

(2) 味觉：检查者用酸、甜、咸、苦四种试剂(可用白醋、糖水、盐水、奎宁水代替)依次检查舌前 2/3 味觉。检查前应交代注意事项，取得患者配合。令患者伸舌，每次用棉签蘸少许试剂分别涂在两侧舌前 2/3，让其指认写在纸上的“酸、甜、咸、苦、无”五字之一表示结果，也可检查者说出这五个字让患者点头表示确认，摇头表示否定，检查中患者不能缩舌或讲话。每检查完一种味觉，用清水漱口再检查下一种。

临床意义：

(1) 面神经损伤定位：

1) 脑干面神经核：同侧周围性面瘫可伴有对侧偏瘫、病理征等长束损害表现，无听觉过敏、味觉丧失。

2) 面神经管茎乳孔远端：同侧周围性面瘫 + 味觉缺失(鼓索支损害) + 听觉过敏(镫骨肌支损害)。

3) 膝状神经节：同侧周围性面瘫伴外耳道疼痛和疱疹，称亨特(Hunt)综合征。

4) 面神经出茎乳孔：仅表现同侧周围性面瘫。

(2) 鉴别中枢性和周围性面神经麻痹(图 3-4)：前者系中央前回或皮层脑干束损害所致，后者系面神经运动核(核性)或面神经纤维(核下性)损害所致，两者的临床表现不同，在定位诊断上有重要价值。一侧中枢性面神经麻痹时，只有下部面肌瘫痪而无上部面肌瘫痪，对侧鼻唇沟变浅、示齿口角歪斜，但眼裂、额纹正常，闭眼、皱眉、皱额等动作无障碍。中枢性面瘫常合并同侧肢体偏瘫和舌下神经瘫。一侧周围性面神经麻痹时，患侧面肌全部瘫痪，表现为同侧鼻唇沟变浅、口角下垂、眼裂变大、额纹变浅或消失，示齿口角偏向健侧，鼓腮、吹哨、闭眼、皱眉、皱额等动作无法完成。

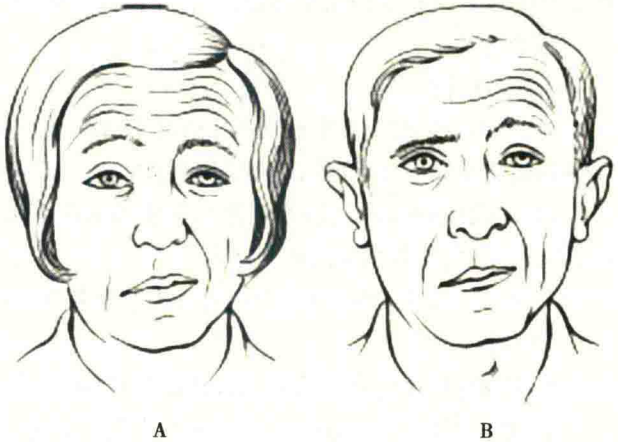


图 3-4　中枢性及周围性面瘫(A. 中枢性面瘫；B. 周围性面瘫)

学习笔记

知识点

面神经麻痹常见病因

1. 急性起病单侧周围性面神经麻痹　Bell 麻痹。

2. 急性起病双侧周围性面神经麻痹　Guillain-Barré 综合征、急性 HIV 感染、莱姆病。

3. 急性起病中枢性面神经麻痹　急性脑卒中。

4. 展神经和面神经同时受累提示 Gradenigo 综合征(又称岩尖综合征)　急性者可见于乳突炎、亚急性或慢性者见于鼻咽癌。

6. 位听神经(Ⅷ)

检查方法：

(1) 蜗神经：注意能否听见谈话声，能否听见耳旁的捻指音或捻发音，能否听见秒表或音叉振动声，测定可听最远距离，通过左右比较或与检查者的正常听力比较，判断有无听力减退。对不能配合检查的患者，在其不注意时，于其一侧或身后突然给予强声刺激(如用力拍掌)，如能引起反射性闭眼或扭头动作，说明患者有一定听力，此反射还可鉴别伪聋者。精确测定听力可行电测听检查。传导性耳聋低频听力减退较明显，神经性耳聋时高频听力减退较明显。用 128Hz 的音叉行 Rinne 试验和 Weber 试验，可鉴别耳聋的性质，即区别传导性耳聋与神经性耳聋。① Rinne 试验：用振动的音叉放于患者耳旁(检查气导)，当患者听不见时立即报告，迅速将音叉柄末端置于乳突上(检查骨导)，让其报告能否听到，再反过来测试，比较气导时间与骨导时间的长短。正常人气导时间比骨导时间长数秒，传导性耳聋气导 < 骨导，神经性耳聋虽气导 > 骨导，但两者时间均缩短；② Weber 试验：将振动的音叉柄末端置于患者额中线，比较两侧音响强度，正常两侧相同，传导性耳聋偏向患侧，神经性耳聋偏向健侧。

(2) 前庭神经：首先要观察患者有无眩晕、眼震、呕吐、步态不稳等前庭症状或体征，当怀疑前庭功能损害时，可行变温试验(冷热水试验)或旋转试验检测前庭功能。①变温试验：检查前要排除鼓膜穿孔。检查垂直半规管时患者取坐位，头略前倾；检查水平半规管时取卧位，头后仰 60°。检查者将冷水(30℃)或热水(40℃)缓慢灌入外耳道(100~250ml)，正常人一般 20~30 秒后可出现眩晕、恶心及眼震，冷水试验引起的眼震向对侧，热水引起的眼震向同侧，持续时间 40~50 秒。若持续时间不足 15 秒，或 3 分钟仍无上述反应，提示前庭功能障碍。②旋转试验：患者坐在转椅上，头前倾 30°，闭眼，将转椅向一侧旋转(10 秒，20 转以上)，突然停止转动，让患者睁眼，可见与旋转方向相反的水平性眼震，正常持续时间约 30 秒，不足 15 秒提示前庭功能障碍。

临床意义：

蜗神经损伤：

(1) 耳聋：传导性耳聋见于外耳道和中耳病变，以低频音域听力减退为主；神经性耳聋见于耳蜗和蜗神经病变，以高频音域听力减退为主。可用 Weber 和 Rinne 试验鉴别。

(2) 一侧蜗神经冲动经双侧外侧丘系传至两侧大脑皮层听觉代表区，故一侧外侧丘系或听皮层损伤，不会导致明显的听力减退。

(3) 耳鸣：多持续性存在，声音可以为各种各样，音调高低不等。

前庭神经损伤：

(1) 眩晕：要鉴别真性眩晕和假性眩晕(见第二章第七节)。

(2) 眼球震颤(nystagmus)：眼震多见于前庭系统及小脑病变。内耳、前庭神经病变(如：迷路炎、梅尼埃病)引起的眼震多伴眩晕及自主神经刺激症状，眼震方向可为水平性、旋转性，但无垂直性。中枢性前庭损害(如脑干病变)引起的眼震方向不定，两眼眼震方向可不一致，所伴眩晕症状较轻甚至缺乏。垂直性眼震是脑干损害(常为脑桥)的特异性表现。注意不少药物，如：乙醇、

学习笔记

巴比妥类、苯妥英钠等，亦可引起眼震。

(3) 平衡障碍。

7. 舌咽神经和迷走神经(Ⅸ、Ⅹ)

检查方法：

(1) 运动：首先询问有无吞咽困难、饮水呛咳，注意讲话时有无声音嘶哑、带鼻音或失声。当一侧舌咽神经和迷走神经麻痹时，让患者张口，可见患侧软腭弓下垂，发“啊”声时软腭弓不能上提，悬雍垂向健侧偏斜。必要时可通过喉镜检查有无声带麻痹。

(2) 感觉：用压舌板轻触两侧软腭及咽后壁，检查有无触觉减退或消失。检查舌后 1/3 味觉，方法同前。舌咽神经麻痹可致患侧咽部感觉缺失。

(3) 咽反射：用压舌板轻触两侧咽后壁，可引起呕吐及软腭上抬动作。此反射的传入神经为舌咽神经，传出神经为迷走神经，反射中枢在延脑，当反射通路受到损害时咽反射消失。双侧皮质脑干束损害引起的假性延髓性麻痹仅有双侧咽喉肌运动功能障碍，无感觉及咽反射消失。

临床意义：

(1) 舌咽神经和迷走神经往往同时受损，主要症状为声音嘶哑、吞咽困难、饮水呛咳，即所谓“延髓性麻痹(bulbar palsy)”。检查可见患侧软腭弓下垂，发“啊”声时软腭弓不能上提，悬雍垂向健侧偏斜，患侧咽部感觉缺失及咽反射消失。注意约 20% 的正常人咽反射不明显，但咽部感觉正常。

(2) 同时伴有Ⅸ、Ⅹ，Ⅺ受损提示颈静脉孔综合征，常见于肿瘤压迫。

(3) 同时存在真性延髓性麻痹和假性延髓性麻痹的疾病：肌萎缩侧索硬化和延髓空洞症。

8. 副神经(Ⅺ)

检查方法：

观察有无斜颈、塌肩，胸锁乳突肌和斜方肌有无萎缩。令患者转头和耸肩，以阻力对抗之，检查力量大小，有无不对称。

临床意义：

(1) 一侧周围性副神经麻痹表现为患侧肩下垂，胸锁乳突肌和斜方肌萎缩，转头(向对侧)和耸肩乏力。

(2) 颈静脉孔综合征可以累及副神经(Ⅺ)，常见于后颅窝肿瘤。

知识点

鉴别真性球麻痹和假性球麻痹

周围性舌咽神经和迷走神经损害产生真性延髓性麻痹，双侧皮质脑干束损害产生假性延髓性麻痹(pseudobulbar palsy)，两者均有声音嘶哑、吞咽困难、饮水呛咳等球麻痹症状，鉴别要点是：假性延髓性麻痹时可见双侧软腭弓下垂及活动受限，多伴长束体征及额叶释放症状(强哭强笑、出现抓握反射)，咽反射存在；真性延髓性麻痹软腭弓下垂及活动受限既可单侧也可双侧，核性损害(延髓病变)可伴长束体征，但脑干外神经纤维损害无长束体征，无额叶释放症状，患侧咽反射消失。

(3) 斜方肌和胸锁乳突肌肥大可以见于痉挛性斜颈。

(4) 斜方肌和胸锁乳突肌萎缩见于肌萎缩侧索硬化，胸锁乳突肌肌电图对于肌萎缩侧索硬化的鉴别诊断(和颈椎病鉴别)有帮助。

9. 舌下神经(Ⅻ)

检查方法：让患者伸舌，观察有无偏斜、舌肌萎缩及肌束颤动。令患者将舌抵住一侧颊部，以阻力对抗测试其力量大小。

学习笔记

临床意义：一侧舌下神经麻痹，伸舌时舌尖偏向患侧，两侧麻痹，则伸舌受限或不能。周围性舌下神经麻痹还伴同侧舌肌萎缩及肌束颤动（见图 3-5）。中枢性舌下神经麻痹由对侧皮质脑干束受损所致，无舌肌萎缩及肌束颤动，但常伴长束损害表现。

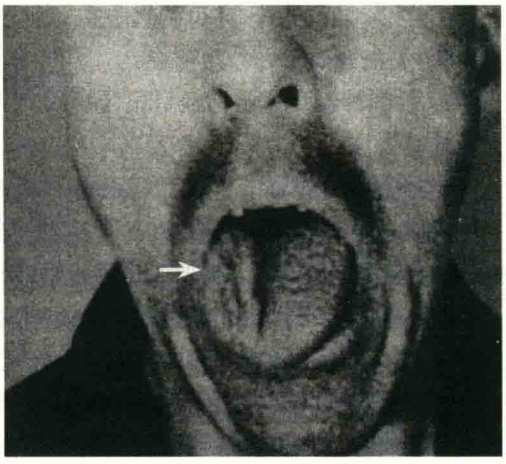


图 3-5　右侧舌下神经萎缩

（九）运动系统检查

1. 肌肉关节形态　观察有无肌萎缩或肥大及其分布，是否伴有肌束颤动，有无关节挛缩、畸形，注意左右比较。必要时可测量两侧肢体对称部位周长，一般上肢取尺骨鹰嘴、下肢取髌骨为标记，在其上、下 10~15cm 处用软尺测量。

知识点

肌 肉 萎 缩

肌肉萎缩多是下运动神经元损伤的体征。最常见于肌源性疾病（如进行性肌营养不良）、周围神经疾病和运动神经元疾病。一旦发现肌肉萎缩，下一步的辅助检查包括肌酶谱测定、肌电图和周围神经传导，必要时可以做肌肉活检。上运动神经元损伤晚期才会出现废用性肌萎缩。

2. 肌张力　肌张力（muscle tone）主要通过触摸肌肉坚实程度和感知肢体被动运动阻力来判断。检查时嘱患者尽量放松，触摸肌肉硬度，以不同速度和幅度反复被动运动其关节，体会阻力大小，并注意左右比较。肌张力增高时触摸肌肉有坚实紧绷感，被动运动肢体关节时阻力增大；肌张力降低时肌肉柔软迟缓，被动运动肢体阻力减小。若有肌张力增高，注意进一步区别其特点，是折刀样或是铅管样、齿轮样（表 3-4）。

表 3-4　肌张力异常的判断

降低	肌痉挛	肌强直
肌肉柔软迟缓，被动运动肢体阻力减小	单向阻力为主（上肢伸直、下肢屈曲），关节运动之初、快速运动时更明显	阻力大小始终一致，不受运动方向及运动速度影响，呈“铅管样”强直，叠加震颤时呈“齿轮样”强直
见于下运动神经元、小脑、急性锥体束损害（如脑卒中、脊髓炎）	见于锥体束损害	见于基底节（锥体外系）

3. 肌力（muscle strength）

（1）一般检查：令患者主动做关节运动，并以阻力对抗之，检查肌肉收缩力大小。检查上肢时，可令患者抬臂，外展、内收肩关节，分别屈伸肘、腕、指关节。检查下肢时，可令患者屈、伸、外展、内收髋关节，分别屈伸其膝、踝、趾关节。检查颈部时，可令其头部前屈、后伸。检查躯干肌，则令其做仰卧起坐动作及俯卧抬头、抬肩动作。若不能对抗阻力，则嘱其做抗重力动作，观察肢体上抬的高度及角度。不能对抗重力时，观察肢体能否在床面上移动。无关节活动时，则观察有无肌肉收缩。肌力大小可分 6 级表示：

肌力的分级：

0 级：完全瘫痪，无任何肌肉收缩活动。

1 级：肌肉可收缩，但无关节活动。

学习笔记

2级：肢体能在床面移动，但不能抬离床面。

3级：肢体能抬离床面（可对抗重力），但不能对抗附加阻力。

4级：肢体能抬离床面并可对抗一定附加阻力，但比正常差。

5级：肌力正常。

（2）轻瘫试验：轻度肢体瘫痪，一般检查不能肯定时，可做轻瘫试验明确之。

1）上肢轻瘫试验：①嘱患者两臂前伸，掌面朝下，手指并拢，瘫痪侧肢体可出现下垂、小指外展、前臂旋前动作。②两臂前伸，两手掌相对但不接触，各指用力分开，瘫痪侧手指逐渐靠拢并屈曲。

2）下肢轻瘫试验：①Mingazini试验：患者仰卧，嘱其膝、髋关节呈直角屈曲，瘫痪侧小腿会逐渐下垂；②Jackson征：患者仰卧，两下肢伸直，患侧下肢呈外展外旋位；③Barre下肢第一试验：患者俯卧，膝关节呈90°或略低于90°屈曲，瘫痪侧小腿会逐渐下垂；④Barre下肢第二试验：患者俯卧，令其足跟尽量靠近臀部，可观察到患侧足跟与臀部距离较大。

（3）个别肌肉肌力检查：怀疑个别肌肉肌力减退时（见于周围神经、神经根及脊髓节段性病变），可做针对性重点检查。肢体主要肌肉肌力神经支配及检查方法见表3-5。

知识点

上运动神经元损伤的判定

1. 皮层　多为单瘫。病变靠近中央前回上部以下肢瘫痪为主，病变靠近中央前回下部以上肢瘫痪或面部瘫痪为主，左侧病变累及额下回后部可伴运动性失语。若为刺激性病变，则表现为对侧身体部分性运动性癫痫发作。

2. 内囊　多引起对侧完全性偏瘫，即中枢性面瘫、舌下神经瘫及上、下肢瘫。内囊损害所致偏瘫常伴对侧偏身感觉障碍，若同时累及视辐射，还可伴对侧同向偏盲，称“三偏”征。放射冠受损时，临床表现介于两者之间，多为上、下肢程度不一的偏瘫。

3. 脑干　一侧脑干病变多表现为交叉性瘫痪，即病变同侧脑神经周围性瘫痪，对侧偏瘫。中脑损害可引起同侧动眼神经麻痹、对侧完全性偏瘫（Weber综合征）；脑桥损害产生同侧周围性面神经和展神经麻痹及对侧偏瘫-脑桥腹外侧综合征（Millard-Gubler syndrome）；延髓内侧损害可产生交叉性舌下神经偏瘫（Jackson综合征）。脑干病变范围较广可累及双侧锥体束，除有相应平面的脑神经损害表现外，常有四肢瘫及延髓性麻痹。

4. 脊髓　损伤平面以下随意运动丧失（常表现为截瘫），常伴传导束性感觉障碍（病变平面以下痛温觉减退或消失），有时伴括约肌功能障碍。一侧病变可引起脊髓半切综合征（Brown-Sequard syndrome）。

表3-5　肢体主要肌肉神经支配及其肌力检查方法

肌肉	主要神经根	周围神经	功能	检查方法
三角肌	C5	腋	上臂外展	上臂水平外展位，检查者将肘部下压
肱二头肌	C5~6	肌皮	屈肘，前臂旋后	前臂旋后并屈肘，检查者加阻力
肱桡肌	C5~6	桡	屈肘，前臂旋前	前臂正中位屈肘，检查者加阻力
肱三头肌	C8	桡	伸肘	伸肘，检查者加阻力
桡侧腕长伸肌	C6~7	桡	伸腕	伸腕，检查者于手背桡侧加阻力
尺侧腕伸肌	C7	桡	伸腕	伸腕，检查者于手背尺侧加阻力

学习笔记

续表

肌肉	主要神经根	周围神经	功能	检查方法
桡侧腕屈肌	C6~7	正中	腕关节屈曲并外展	屈腕，检查者于手掌桡侧加阻力
尺侧腕屈肌	C8	尺	腕关节屈曲并内收	屈腕，检查者于手掌尺侧加阻力
指伸肌	C7	桡	伸 2~5 指	伸 2~5 指，检查者加阻力
指屈肌	C8~ T1	正中、尺	屈 2~5 指	屈 2~5 指，检查者加阻力
拇短展肌	T1	正中	外展拇指	外展拇指，检查者加阻力
拇对掌肌	T1	正中	拇指对掌	拇指对掌，检查者加阻力
第一骨间背侧肌	T1	尺	外展示指	外展示指，检查者加阻力
小指展肌	T1	尺	外展小指	外展小指，检查者加阻力
髂腰肌	L2~3	股	屈髋	仰卧呈直角屈髋屈膝，对抗进一步屈髋
股四头肌	L2~3	股	伸膝	对抗伸膝
内收肌	L2~4	闭孔	内收髋	仰卧两腿伸直分开，检查者对抗并拢
臀大肌	L5~S2	臀下	伸髋	俯卧屈膝，检查者对抗膝关节抬离床面
臀中肌，臀小肌	L4~S1	臀上	外展髋	仰卧两腿伸直并拢，检查者对抗分开
股后肌群	L5~S1	坐骨	屈膝	屈膝，检查者加阻力
胫前肌	L4~5	腓	踝背屈	踝背屈，检查者于足背侧加阻力
趾长、短伸肌	L5~S1	腓	趾背屈	趾背屈，检查者于趾背侧加阻力
腓骨肌	L5~S1	腓	足外翻	足外翻，检查者于足背外侧加阻力
胫骨后肌	L4	胫	足内翻	足内翻，检查者于足背内侧加阻力
小腿三头肌	S1~2	胫	踝跖屈	踝跖屈，检查者于足底加阻力

知识点

上下运动神经元损伤的鉴别

上运动神经元损伤表现为：瘫痪肌肉肌张力高，无肌肉萎缩（可有轻度失用性萎缩），腱反射亢进，浅反射消失，出现病理反射，肌电图无失神经电位，病理检查无肌纤维变性。

下运动神经元损伤表现为：瘫痪肌肉肌张力降低，肌肉萎缩，腱反射减弱或消失，无病理反射，肌电图示失神经电位，病理检查可发现肌纤维变性。

知识点

下运动神经元损伤的判定

1. 脊髓前角　弛缓性瘫痪，呈节段性分布，无感觉障碍。如颈 5 损害引起三角肌瘫痪，颈 8~ 胸 1 损害引起手部小肌肉瘫痪，腰 3~4 损害引起股四头肌瘫痪。急性损害见于脊髓灰质炎，慢性损害见于运动神经元病（肌萎缩侧索硬化、进行性脊肌萎缩症）。后者可伴肌束颤动。

2. 神经根　前根损害瘫痪亦呈节段性分布，因后根常同时受累，故可伴根性神经痛及节段性感觉障碍，多见于髓外肿瘤、椎骨病变和脊膜炎症。

学习笔记

3. 周围神经　周围神经干损害引起瘫痪和感觉障碍，与其支配范围一致。多发性周围神经病引起四肢远端对称性肌肉瘫痪，并伴手套袜套样感觉障碍，可伴有周围自主神经功能障碍。见于吉兰-巴雷综合征。

4. 神经肌肉接头　肌无力或瘫痪有易疲劳性和昼夜波动性，无感觉障碍；见于重症肌无力。

5. 肌肉　受累肌肉瘫痪，可有肌肉萎缩、肌酶谱增高，无感觉障碍、肌束震颤，见于肌营养不良。

知识点

如何鉴别癔症性瘫痪

临床常遇到转换障碍的患者（conversion disorder），尤其在急诊。可表现为一侧肢体突发的瘫痪。Hoover 征有助于鉴别真性瘫痪和转换障碍的假性瘫痪。令患者平卧，检查者手握着健侧足跟，令患者努力抬起肌力较弱的一侧。在真性瘫痪的患者，检查者能够感觉到健侧足跟的下压；而在转换障碍的患者中，检查者感觉不到健侧足跟的下压。

4. 不自主运动（involuntary movement）　观察有无不能控制的异常运动动作，并注意其运动模式、速度、幅度、节律，情绪波动、安静、随意运动、疲劳、睡眠对其有何影响。确定不自主运动属何种类型，如舞蹈样运动、手足徐动、震颤、抽动、肌阵挛等。常见的不自主运动识别如下（亦可参考运动障碍章节）：

（1）运动减少及运动迟缓：运动减少（akinesia）指随意运动缺乏或明显减少，运动迟缓（bradykinesia）指随意运动速度缓慢笨拙，实际上由于这两种运动症状常同时存在，临床上不作严格区别。见于各种原因引起的帕金森综合征。

（2）肌强直：肌强直（rigidity）指肌张力均匀一致的增高，被动运动关节时可发现阻力增大，其特点是整个被动运动过程中阻力始终保持一致，屈伸运动的阻力也一致，而且阻力大小基本不受被动运动的速度和力量的影响，如同弯曲铅管一样，所以被称作“铅管样强直（lead-pipe rigidity）”。有时被动运动肢体关节时可感觉到转动齿轮样的节律性停顿，这一现象曾被称作“齿轮样强直（cogweel-like rigidity）”。肌强直亦见于各种原因引起的帕金森综合征。

（3）静止性震颤：震颤（tremor）指相互拮抗的肌群交替收缩或同步收缩产生的一种节律性不随意运动，表现为肢体或头面部不自主节律性抖动。锥体外系疾病的典型震颤形式是静止性震颤（static tremor），有时可伴轻度姿势性或动作性震颤。静止性震颤的特点是肢体静止时震颤明显，肢体活动时震颤减弱或消失。典型的表现是手指每秒 3~5 次的节律性抖动，状如“搓丸”或“数钱”，称“搓丸样震颤”。

（4）舞蹈症：舞蹈症（chorea）是一种迅速有力、幅度较大、无规律的不自主运动。患者手舞足蹈如同跳舞，通常上肢较下肢明显。头面部亦可累及，表现为皱眉、挤眼、咧嘴、伸舌等怪异表情动作，讲话音量节奏不规则。本症常见于遗传性舞蹈病、风湿性舞蹈病等纹状体病变以及服用抗精神病药物者。

（5）手足徐动症：手足徐动症（athetosis）又称指划症。这一症状的特点是手指、脚趾、舌或身体其他部位呈相对缓慢的、弯曲不定的不自主运动，常是一个动作接一个动作，导致受累的部位不能维持在某一姿势或位置。

（6）投掷症：投掷症（ballismus）或舞蹈动作，指肢体近端剧烈粗大、无规律、投掷样不自主运动。典型的偏侧投掷动作被认为源于对侧底丘脑核病变。

（7）扭转痉挛：扭转痉挛（torsion spasm）又称全身性肌张力障碍、变形性肌张力障碍，系围绕身体长轴缓慢不自主扭转运动及姿势异常。肢体及面部、舌运动模式同手足徐动症相似。肌张

学习笔记

力障碍的异常运动和姿势常以相似的模式重复出现。

(8) 抽动症：抽动(tics)一般被定义为间歇性、无节律、似无目的、短促、重复刻板的运动或发声。具体表现因人而异，可表现为急速的挤眉、瞬目、歪嘴、耸肩、转颈等，也可有躯干的急速抖动和扭转。喉部的抽动可发出一些不随意的怪声或下流语言。部分患者伴抽动部位的不适感。典型的抽动常见于抽动 - 秽语综合征。

5. 共济运动(coordination movement)　观察吃饭、刷牙、穿衣、取物、写字等日常活动是否协调准确，并做以下检查：

(1) 指鼻试验 (finger-to-nose test)、对指试验 (finger-to-finger test)：指鼻试验时，令患者上臂伸直，从不同方向以示指指尖指自己的鼻尖；对指试验时，令患者两臂伸直并外展，然后两侧示指指尖对指。先睁眼、后闭眼，重复进行，观察是否准确。小脑共济失调时指鼻或对指不准并有意向性震颤，感觉性共济失调睁眼无障碍，闭眼则不准。

(2) 快速轮替试验(rapid alternating test)：令患者前臂快速交替旋前、旋后，或以手掌、手背交替拍打另一侧手掌，或足跟着地，足掌连续拍打地面。小脑共济失调时这些动作显得笨拙，节奏变慢且不均匀，称快速轮替动作障碍(dysdiadochokinesia)。帕金森病亦有快复轮替动作障碍。

(3) 反跳试验(rebound test)：患者用力屈肘，检查者一手握住患者腕部对抗之，一手保护患者前胸，然后突然撤除阻力，小脑病变患者上肢活动不能终止以致反击自己胸部或面部。

(4) 跟膝胫试验(heel-knee-shin test)：患者仰卧，一腿抬高，再以足跟置于另一腿膝盖上，然后沿胫骨前面直线向下移动。小脑共济失调抬腿找膝盖不准，下移时摇晃不稳。感觉性共济失调时闭目找膝盖不准。

(5) 闭目难立征(Romberg 征)：让患者双臂平伸、两腿并拢站立，然后闭目，观察有无不稳及倾倒。感觉性共济失调时睁眼能站稳，闭眼不稳，称 Romberg 征阳性。小脑病变时，睁眼、闭眼均不稳，小脑半球病变易向患侧倾倒，小脑蚓部病变易向后倾倒，闭眼时更明显。前庭共济失调时睁眼、闭眼均不稳，闭眼更明显，但并非立即出现，而是稍等片刻后不稳才加重，倾倒方向多不固定。

(6) 起坐试验：患者仰卧，两臂交叉抱胸，无支撑情况下试行坐起，正常坐起时两下肢下压床面，小脑病变时出现屈髋、两腿抬离床面、坐起困难，称联合屈曲运动。

6. 姿势和步态　依次观察站立姿势，一般行走情况，用脚跟、脚尖及脚跟对脚尖(直线行走)行走情况。注意从前、后、侧面观察姿势步态有无异常，行走时开步、转弯、步幅、速度、节奏、姿态有无异常。

学习笔记

知识点

小脑损害的常见症状

1. 共济失调(ataxia)　一般上肢比下肢重，远端比近端重，精细动作比粗大动作明显。

2. 辨距不良(dysmetria)　指动作幅度把握不准，让患者对指或指向某一物体常偏离目标。意向性震颤(intention tremor)是辨距不良的一种特殊表现形式，其特点是做指向运动时(如：指鼻试验)出现肢体震颤，且越接近目标震颤越明显。

3. 构音障碍(dysarthria)　主要为语言节奏、重音失去正常规律，发声轻重缓急变化无常，呈断续、顿挫、暴发样语言，称暴发样语言或吟诗样语言。

4. 反跳现象(rebound phenomenon)　指对抗某种运动或姿势的阻力突然撤除，肢体运动不能及时终止导致幅度过大。

5. 快速轮替不能(dysdiadochokinesis)。

6. 姿势不稳及共济失调步态。

7. 肌张力降低(hypotonia)。

8. 眼球震颤。

知识点

小脑损害定位判别

1. 小脑蚓部损害　躯干平衡功能障碍(躯干共济失调),患者站立不稳,行走时呈共济失调步态,可有眼震,上肢共济失调、构音障碍一般不明显,多见于蚓部肿瘤。小脑上蚓部损害可单纯表现为共济失调步态,见于慢性酒精中毒。

2. 小脑半球损害　小脑半球损害主要表现为同侧肢体共济失调,亦有步态不稳,且向患侧倾斜,可伴眼震、构音障碍。常见于脑血管病、肿瘤、脱髓鞘病变。

(十) 感觉系统检查

需要依赖患者主观感受,费时费力,特别需要取得患者合作和耐心。对轻度感觉减退需要反复核实,注意左右比较、近端与远端比较。

1. 浅感觉　痛觉检查用大头针刺激皮肤,触觉检查用棉签或纸片轻触皮肤,依次检查左、右侧,肢体近端与远端,注意损害的分布和范围。发现感觉减退时,为确定其范围,一般从感觉减退区向正常区检查,若为痛觉过敏则从正常区向过敏区检查。温度觉检查用装有冷水(5~10℃)和热水(40~50℃)的试管接触皮肤,也可用手触摸患者皮肤粗略测试温度觉,患者的感觉应与检查者相反,如检查者感觉凉时患者应感觉温暖,反之亦然。一般痛、触觉无异常可不作温度觉检查。

2. 深感觉

(1) 运动觉:患者闭目,检查者轻轻夹住手指或脚趾两侧使其屈曲或背伸,令患者说出运动方向,即"向上"或"向下"。先小幅运动,若患者不能识别,再加大运动幅度。

(2) 位置觉:患者闭目,检查者将其肢体放在一定位置,令患者报告或让其用另一肢体模仿。

(3) 振动觉:将振动的音叉柄末端置于骨突起处,如手指、尺骨及桡骨茎突、鹰嘴、足趾、内踝及外踝、胫骨、膝盖、髂嵴、肋骨等,询问有无振动感,比较左右两侧感觉强弱及持续时间。

(4) 复合感觉:

1) 实体觉:患者闭目,让其触摸熟悉的物件,如钥匙、钢笔、牙刷等,再令其说出物件的形状和名称。分别测试两手辨别力并进行比较。

2) 图形觉:患者闭目,检查者用手指或竹签在其皮肤画写简单的图形、阿拉伯数字、英文字母等符号,令其说出书写的内容,左右比较。

3) 定位觉:患者闭目,用手指或棉签轻触其皮肤,让其指出刺激部位。正常误差手部<0.35cm,躯干<1cm。

4) 两点辨别觉:患者闭目,用钝脚规的两脚或一脚分别刺激皮肤,令其报告是一点还是两点,若能正确区别,逐渐缩短两脚间距离,重复刺激,直至不能区别为止,注意左右比较。正常身体各处最小两点刺激辨别距离不一,其中指尖 0.2~0.4cm、手掌 1.5~2cm、手背 2~3cm、小腿前面 4cm、后背 6~7cm。

知识点

熟记体表感觉的根性和周围性支配将有助于感觉的检查(图 3-6)

需要熟记:

①C2~4 支配头颈部;②C5~T2 支配上肢(其中,C5~7:上肢桡侧;C8~T1:前臂尺侧);③T2~T12 支配躯干(其中,T2:胸骨角;T4:乳头;T7:肋弓下缘;T10:脐;T12~L1:腹股沟);④L1~S3 支配下肢(其中,L1~3:股前;L4~5:小腿前面;S1~2:足底及下肢后面);⑤S4~5:支配鞍区。

学习笔记

一些重要的问题：传递身体不同节段的深、浅感觉纤维在脊髓有一定的排列次序。在脊髓颈段，传递痛温觉和轻触觉的脊髓丘脑束纤维由背外侧向腹内侧依次为骶、腰、胸、颈，传递本体觉和精细触觉薄束、楔束纤维由外向内依次为颈、胸、腰、骶。这种定位排列次序对髓内、髓外病变的鉴别有一定意义。

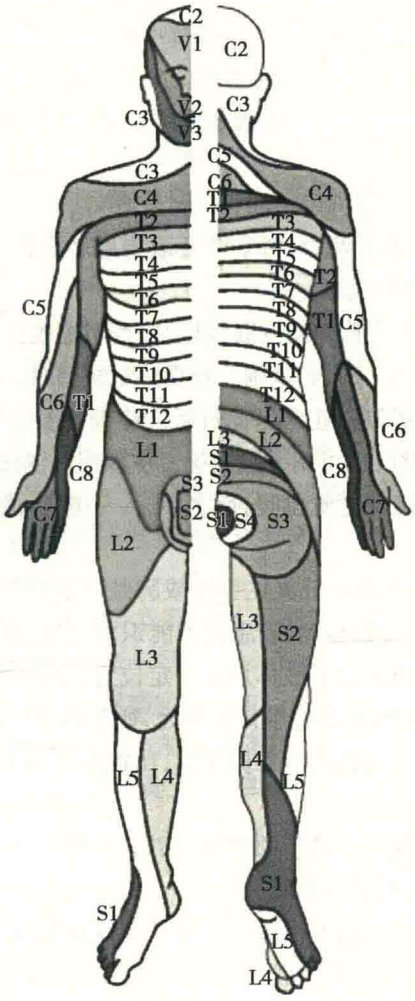


图 3-6　脊神经节段皮肤分布

知识点

感觉损伤的定位诊断（图 3-7）

1. 神经干　单支周围神经干损伤会引起该神经所支配区域感觉障碍，见于各种单神经病，如尺神经麻痹、正中神经麻痹、坐骨神经麻痹、股外侧皮神经炎等。时常有疼痛（见图 3-8 正中神经和尺神经损伤的感觉分布）。

2. 神经末梢　神经末梢损害导致末梢型感觉障碍，常为对称性，远端重于近端，呈所谓手套 - 袜套样感觉障碍，见于多发性周围神经病。一般下肢感觉障碍较上肢出现早，常伴肌无力、反射改变和自主神经功能障碍。

3. 神经根　后根损害引起节段性感觉障碍。由于相邻神经根支配区域有一定重叠，一般单支后根损害不引起明显的感觉障碍，只有两支以上相邻后根同时损害才会出现明确的感觉障碍。神经根压迫性损害常有相应节段明显的疼痛或其他感觉刺激症状，称根痛。

学习笔记

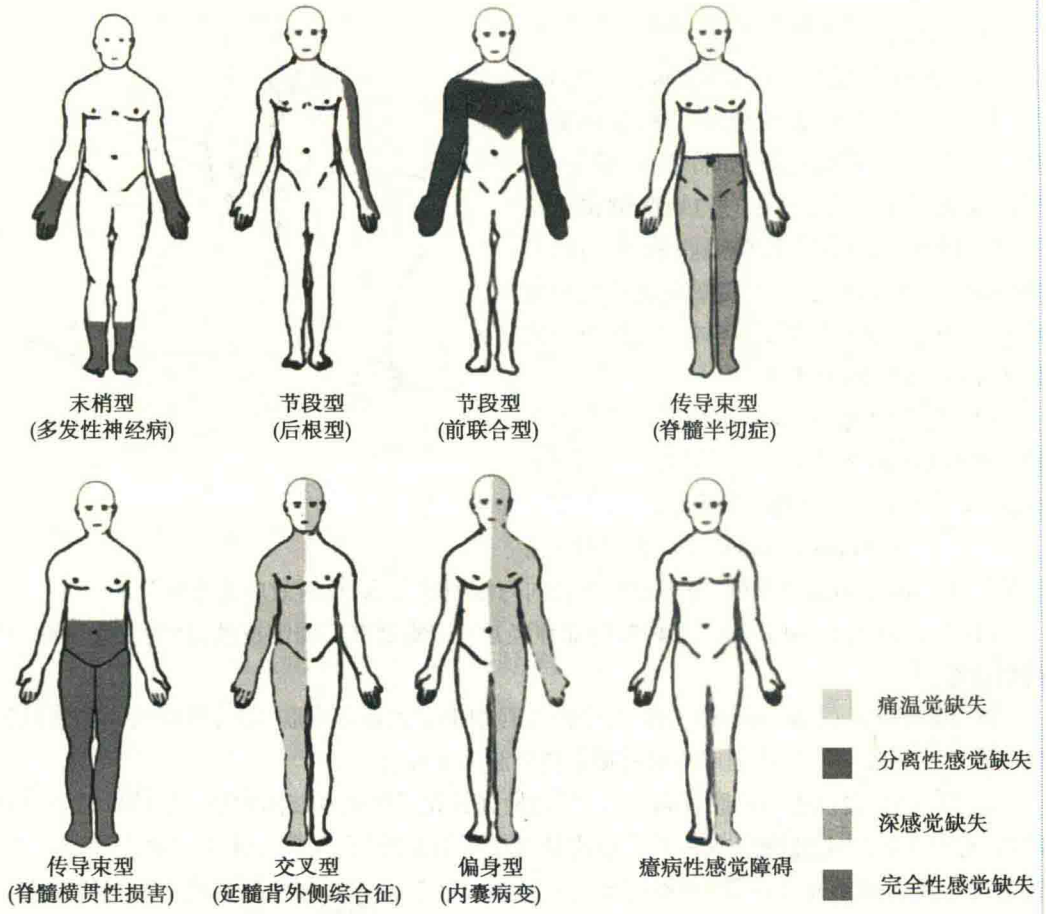


图 3-7　感觉损伤的定位诊断

4. 脊髓　脊髓损害引起的感觉障碍可分两种类型。一种类型为传导束性感觉障碍，由感觉传导束损害所致，表现为病变平面以下相应的感觉减退或消失。例如，脊髓丘脑侧束损害引起病变平面以下对侧痛、温觉丧失，后索损害引起病变平面以下同侧深感觉障碍。第二种类型为节段性感觉障碍，由后角或中央部损害所致，表现为病变节段痛、温觉丧失，触觉、深感觉保留，称节段性分离性感觉障碍，例如脊髓空洞症。

图 3-8　正中神经和尺神经分布区域

5. 脑干　延髓外侧及脑桥下部外侧病变常引起交叉性感觉障碍。见于延髓背外侧综合征(Wallenberg syndrome)。延髓内侧损害累及内侧丘系，导致对侧偏身深感觉障碍，而浅感觉保留。在上脑干，脊髓丘脑束与内侧丘系相伴而行，上脑干病变两者常同时受累，表现为对侧半身的深、浅感觉障碍。

6. 丘脑　丘脑病变引起对侧偏身各种感觉减退或缺失，常伴自发性疼痛及感觉过度。

7. 内囊　对侧偏身各种感觉减退或缺失，常伴偏瘫及偏盲。

8. 感觉皮层　对侧复合感觉障碍，痛温觉障碍较轻。通常肢体远端重于近端及躯干。局限性损害可引起对侧单肢感觉障碍。刺激性病变可引起感觉性癫痫发作。

学习笔记

（十一）反射检查

1. 浅反射

（1）腹壁反射（abdominal reflex）（T7~12，肋间神经）（图 3-9）：患者仰卧，下肢半屈曲使腹壁放松，检查者以钝器（如竹签）沿肋下缘、平脐及腹股沟上方，由外向内划两侧腹壁皮肤，反射效应为相应节段腹肌收缩，肚脐向刺激侧偏移。刺激以上三处腹壁引起的反射分别称上、中、下腹壁反射，其基本反射中枢分别位于 T7~8、T9~10 及 T11~12。

图 3-9　腹壁反射检查法

（2）提睾反射（cremasteric reflex）（L1~2，生殖股神经）：用钝器自上而下轻划大腿上部内侧皮肤，反射效应为同侧提睾肌收缩，睾丸上提。

（3）跖反射（plantar reflex）（S1~2，胫神经）：用钝器由后向前划足底外侧，至小趾根部转向内侧划过足掌，反射效应为足趾跖屈。

（4）肛门反射（anal reflex）（S4~5，阴部神经）：用钝器划肛门周围皮肤，反射效应为肛门外括约肌收缩。

（5）掌颏反射（palmomental reflex）：用钝器轻划手掌大鱼际皮肤，阳性反应为同侧颏肌收缩，颏部上抬。若反射明显增强或不对称提示皮质脑干束损害。

2. 深反射（腱反射和骨膜反射）　深反射检查首先要让患者肢体放松并且位置适当，让患者数数、检查下肢时上肢握拳或两手手指钩紧对拉可帮助放松，并且可使反射效应增强。两侧比较对确定反射异常非常重要，两侧腱反射不对称可能较两侧对称性减弱或增强更具临床意义，但注意检查时两侧叩击力量和肢体的位置必须对称。深反射强度分 5 级：

消失（–）	无肌肉收缩反应
减弱（+）	较正常反应弱
正常（++）	反应正常
活跃（+++）	较正常反应增强但无阵挛
亢进（++++）	伴有阵挛或腱反射重复反应（叩击肌腱一次引起多次肌收缩）

（1）肱二头肌反射（biceps reflex）（C5~6，肌皮神经）（图 3-10）：患者肘关节半屈曲，检查者左手拇指紧扣在其肱二头肌肌腱上，右手持叩诊锤叩击左手拇指，反射效应是肱二头肌收缩引起屈肘。

（2）肱三头肌反射（triceps reflex）（C7~8，桡神经）（图 3-11）：患者上臂外展，检查者在肘关节稍靠上握住其上臂，使其前臂可自由摇晃，叩击尺骨鹰嘴上方的肱三头肌肌腱，反射效应是肱三

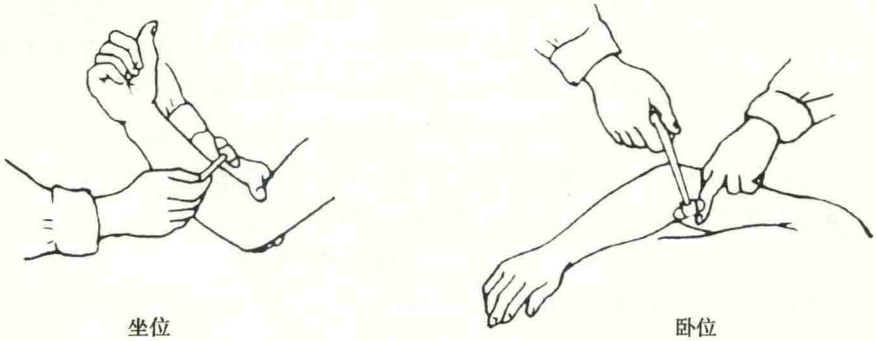
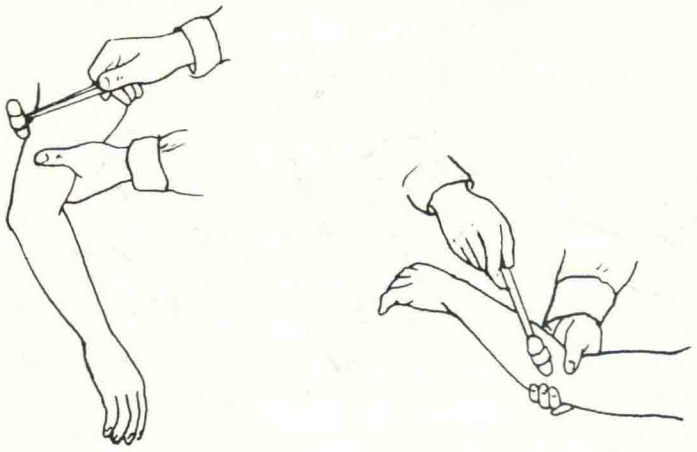


图 3-10　肱二头肌反射检查法



坐位　　卧位

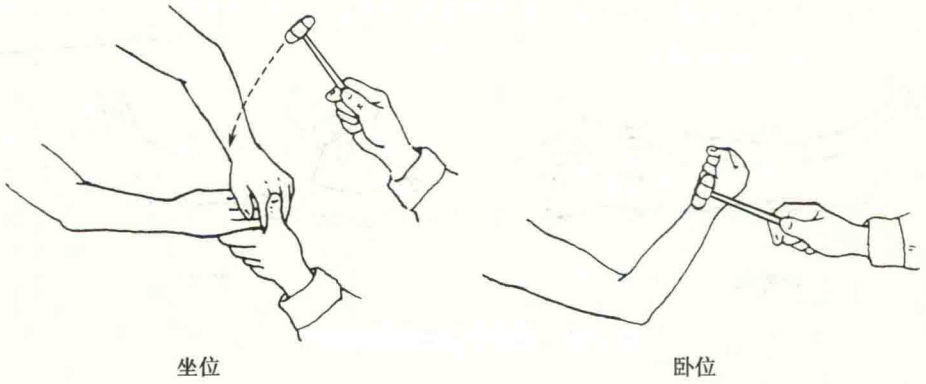
图 3-11　肱三头肌反射检查法

头肌收缩引起伸肘。

(3) 桡反射(radial reflex)(C5~6,桡神经)(图 3-12):患者前臂置于轻度屈曲和半旋前位置,叩击其桡骨下端,反射效应是肱桡肌收缩引起屈肘、前臂旋前,有时伴手指屈曲动作。

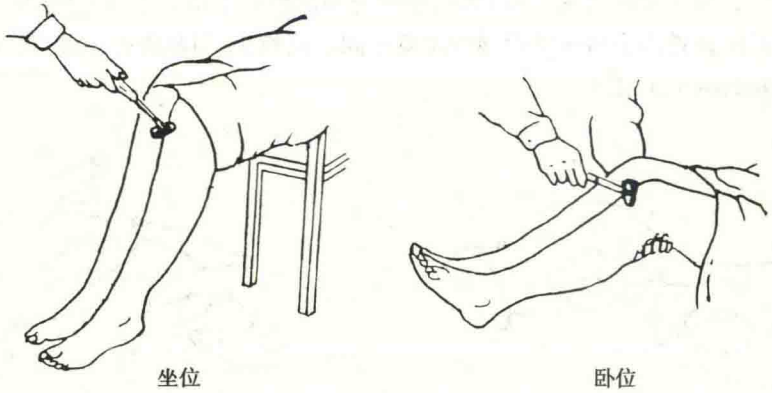
(4) 膝反射(patellar tendon reflex)(L3~4,股神经)(图 3-13):坐位检查时膝关节呈直角屈曲,小腿松弛下垂;卧位检查时检查者以左手从膝关节后方托住其两侧下肢,使膝关节呈半屈曲位。叩击髌骨下方的股四头肌肌腱,反射效应为股四头肌收缩,伸膝关节。

(5) 踝反射(achilles tendon reflex)(S1~2,胫神经)(图 3-14):仰卧位检查时,膝关节半屈曲,



坐位　　卧位

图 3-12　桡反射检查法



坐位　　卧位

图 3-13　膝反射检查法

学习笔记

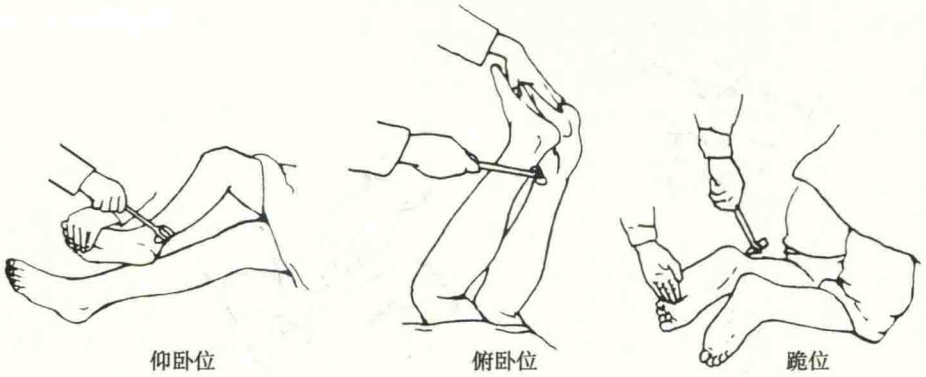


图 3-14　踝反射检查法

检查者左手握住其足部使踝关节呈直角屈曲，叩击跟腱，反射效应为踝跖屈。俯卧位检查时，膝关节呈直角屈曲，检查者向下适当按压足部使踝关节呈直角屈曲，叩击跟腱。跪位检查时，让患者跪在床上，足悬床边，叩击跟腱。

(6) 腱反射亢进特殊表现：腱反射亢进时可出现阵挛、Hoffmann 征、Rossolimo 征，目前认为是腱反射增强的特殊表现形式，虽然见于一些反射灵敏的正常人，但若两侧不对称或反应明显，仍可提示锥体束损害。

1) 阵挛(clonus)(图 3-15)踝阵挛：患者仰卧，膝关节轻度屈曲，检查者一手托住其小腿上端，一手握住足前部突然用力背屈踝关节并维持背屈位，阳性反应为踝关节连续节律性连续背屈、跖屈。正常人若有踝阵挛，次数一般在 5 次以下。髌阵挛：患者仰卧，下肢伸直，检查者用拇指和食指夹住髌骨上缘，突然用力向下方推动(不要松开)，阳性反应为髌骨节律性上下颤动。

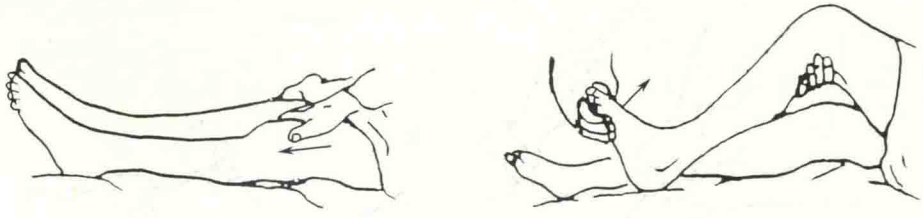


图 3-15　髌阵挛和踝阵挛检查法

2) 霍夫曼(Hoffmann)征(C7~T1，正中神经)(图 3-16)：检查者用食指和中指夹住患者中指第二节指骨并使其腕关节略背屈，再以大拇指快速弹刮患者中指指甲，阳性反应为其他手指出现屈曲动作。若检查者用手指从掌面弹拨患者中间三指指尖，引起各指屈曲，称 Tromner 征(图 3-17)，意义与 Hoffmann 征相同。

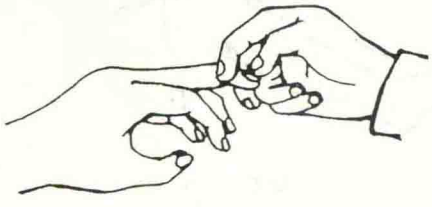


图 3-16　Hoffmann 征检查法

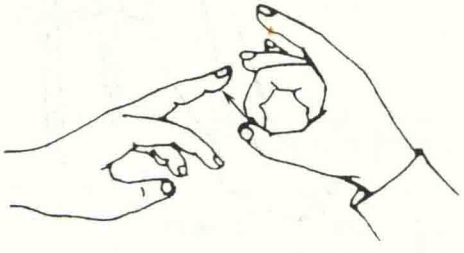


图 3-17　Tromner 征检查法

学习笔记

3）罗索利莫征（Rossolimo）（L5~S1，胫神经）：患者仰卧，下肢伸直，检查者持叩诊锤叩击脚掌前部或用手从跖面弹拨足趾，阳性反应为足趾屈曲（图 3-18）。

图 3-18　Rossolimo 征检查法

3. 额叶释放反射　见于婴儿一些原始反射，如抓握反射、吸吮反射、唇反射等，是婴儿的适应性反射，以后随着神经发育成熟，这些反射被抑制。弥散性脑损害，特别是额叶病变可使这些原始反射释放出来。上述原始反射中抓握反射不会出现在婴儿期之后的正常人，若出现则具有较大的临床意义。其余原始反射可见于少数正常人，但一般反射效应微弱，若明显增强，也有临床意义。

（1）抓握反射（grasp reflex）：在患者不注意时，触摸其手掌或手指掌面，阳性反应为不自主抓握动作，强反应时会握住检查者的手指不放松。

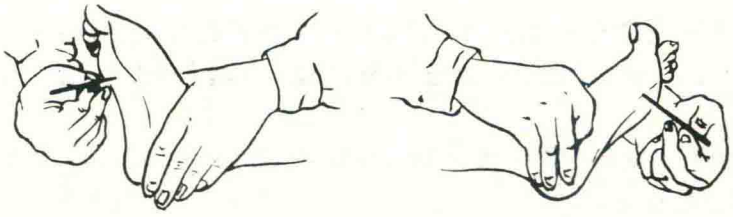
（2）吸吮反射（sucking reflex）：轻轻用手指或压舌板触摸患者嘴唇，阳性反应为吸吮或吞咽动作。

（3）噘嘴反射（snout reflex）：检查者用食指垂直置于嘴唇中线位置，再用另一手或叩诊锤叩击食指，阳性反应为噘嘴动作。

（4）眉心征（glabellar sign）：又称 Myerson 征。用手指重复敲击患者眉心，正常人开始每次敲击有眨眼反应，但很快适应不再眨眼，异常反应为随着敲击的继续仍然眨眼不止。此征主要见于帕金森病。

4. 病理反射

（1）巴宾斯基（Babinski）征（图 3-19）：检查方法同跖反射，即用竹签等钝器适度用力由后向前划足底外侧，至小趾根部再转向内侧（注意不要接触足趾），阳性反应为大脚趾背屈，有时伴其余各趾扇形散开（表 3-6）。



正常跖反射　　Babinski征

图 3-19　跖反射及 Babinski 征检查法

表 3-6　深反射改变的临床意义

腱反射减弱或消失	腱反射增强	病理反射
1. 是下运动神经元或肌肉病变的一个重要体征。提示肌肉、神经肌肉接头、周围神经、脊神经根、后根节病变 2. 深昏迷、深麻醉、深睡、应用大量镇静药物 3. 锥体束急性损害	1. 见于锥体束损害，是上运动神经元损害的重要体征 2. 腱反射增强也可见于神经症、甲亢、手足搐搦症、破伤风等神经肌肉兴奋性升高的患者	1. 锥体束损害的重要体征 2. 昏迷、深睡、使用大量镇静剂 3. 2 岁以内婴儿可出现伸性跖反射，但无病理意义

（2）Babinski 等位征（图 3-20）：临床上还有不少其他方法可引出与巴宾斯基征相同的反应，称 Babinski 等位征。检查方法分述如下：

学习笔记

Chaddock 征：用竹签等钝器从外踝下方向前划足背外缘。

Oppenheim 征：以拇指和示指沿患者胫骨前缘自上向下推压。

Gordon 征：用手挤压腓肠肌。

Schaeffer 征：用手挤压跟腱。

Gonda 征：向下紧压第 4、5 脚趾，数分钟后突然松开。

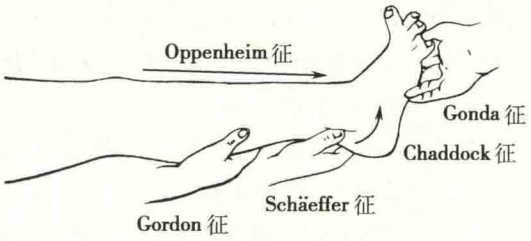


图 3-20　Babinski 等位征的检查

（十二）脑膜刺激征

脑膜刺激征是脑膜或神经根受刺激引起的保护性反应，包括颈项强直、凯尔尼格（Kernig）征和布鲁津斯基（Brudzinski）征，见于脑膜炎、蛛网膜下腔出血及颅内压增高。

1. 屈颈试验　患者仰卧位，下肢伸直，头颈部放松，检查者立于床边，一手按住前胸，一手从枕后屈曲患者颈部，正常无阻力，下颌可抵前胸。若阻力大，屈颈活动受限并有颈后部疼痛提示屈颈试验阳性。注意颈椎疾病可有屈颈活动受限，帕金森综合征患者因颈肌强直可出现颈抵抗。

2. Kernig 征　患者仰卧位，嘱其髋、膝均屈曲成直角，检查者一手固定其膝关节，另一手将小腿上缓慢抬，使膝关节伸直，若伸直受限（<135°）且伴有大腿后面及腘窝疼痛，视为 Kernig 征阳性。Kernig 征还可见于腰骶神经根及坐骨神经病变，如腰椎间盘突出、腰骶神经根炎、坐骨神经炎等。

3. Brudzinski 征　有颈征、下肢征和耻骨联合征三种表现。患者仰卧位，两下肢伸直，检查者迅速屈曲其颈部，若出现双下肢髋、膝反射性屈曲，称颈征；让患者先屈曲一侧膝关节，检查者用力将该侧下肢压向腹部（屈髋），出现对侧肢体屈曲，称下肢征；叩击耻骨联合出现双下肢屈曲、内收，称耻骨联合征。

（十三）自主神经功能的检查

1. 一般观察

（1）皮肤及黏膜：色泽有无苍白、潮红、红斑、发绀、色素脱失、色素沉着；质地有无变薄、增厚、粗糙、脱屑、潮湿、干燥；有无溃疡、褥疮、水肿；温度有无增高或变凉；有无局部或全身多汗、少汗或无汗。

（2）毛发及指甲：毛发有无增多、稀少、脱失或分布异常，指甲有无增厚、变薄、松脆。

2. 自主神经反射及功能实验

（1）眼心反射（三叉神经，迷走神经）：卧位放松，测脉率，检查者用食指和中指对双侧眼球逐渐施加压力 20~30 秒，再测脉率。正常人前后每分钟脉搏数减少 10~12 次，迷走神经损害者无反应，若每分钟脉搏数减少 12 次以上提示迷走神经功能亢进，若压迫后脉率不减少反而增加提示交感神经功能亢进，又称倒错反应。因压迫眼球可能引起视网膜剥离，该反射检查应慎重。

（2）颈动脉窦反射（舌咽神经，迷走神经）：检查者用食指和中指压迫一侧颈总动脉分叉处（平甲状软骨上缘的胸锁乳突肌内缘处）10~15 秒，可使脉率减慢，异常结果及其意义同眼心反射。该反射可能诱发心率过缓、血压过低甚至晕厥，不宜同时按压双侧动脉窦，有心脏病、颅内压增高者不宜作此项检查，检查中若发现面色苍白、出虚汗、晕厥应及时终止压迫。

（3）卧立位试验：分别测卧位、立位心率和血压。若立位心率增加 12 次以上，提示交感神经功能亢进。由卧位变为立位 5 分钟内，直立位收缩压较卧位下降 30mmHg 以上，舒张压下降 10mmHg 以上，而无代偿性心率加快为直立性低血压，提示交感神经功能损害。

（4）竖毛反射：当皮肤受到寒冷及疼痛刺激时可反射性引起竖毛肌收缩（由交感神经支配），表现为毛囊处隆起，状如鸡皮，并逐渐向周围扩散，称竖毛反应。脊髓横贯性损害时，以冰块刺激颈后或腋窝皮肤，竖毛反应在损害平面以下消失。节段性或周围性自主神经损害，以冰块刺

学习笔记

激或搔刮病变神经支配的局部皮肤不能引起竖毛反应。

(5) 发汗试验：患者仰卧，皮肤上涂一层含 1.5% 碘和 10% 的蓖麻油的淡碘酊液，待干后再涂上一层干淀粉，然后通过环境加热、口服阿司匹林或肌肉注射 1% 的毛果芸香碱 1ml 诱发出汗，汗液与淀粉、碘反应使覆盖物变成蓝色，不变色或变色较小的区域提示其自主神经功能受损。

(6) 皮肤划痕试验：用竹签等钝器在皮肤上适度用力划出一条白线，正常反应为数秒后变为一条红线并增宽带有红晕，宽度一般不超过 0.6cm。若白线持续时间较久，提示交感神经兴奋性升高；若红线持续较久，并明显增宽甚至隆起，提示副交感神经兴奋性升高或交感神经麻痹。

(7) 膀胱功能试验：怀疑神经损害造成排尿功能异常（神经源性膀胱）时，可作此项检查帮助确定病变部位。先嘱患者排尿，再导尿并测残余尿尿量，向膀胱注入 15℃及 41℃温水测试膀胱感觉功能，再排空。将导尿管接测压计，以每分钟 10ml 的速度向膀胱内注入生理盐水，每注入 50ml 测定一次压力，直至患者感到有急迫排尿感或注入液体量达到 500ml 为止，记录患者刚有尿意和急迫排尿感的膀胱容量和压力，最后将结果绘成压力 - 容量曲线。正常 150~200ml 开始出现尿意，450~500ml 有急迫排尿感。若为高张力性膀胱（尿失禁、膀胱容积变小、张力增高、无残余尿、膀胱感觉正常或模糊），提示高位排尿中枢至骶髓初级排尿中枢的下行通路损害；若为低张力性膀胱（尿潴留及充溢性尿失禁、膀胱容积增大、张力降低、有残余尿、膀胱感觉消失），提示骶髓初级排尿中枢或其传入、传出神经损害。

（陈生弟　陈　晟）

参考文献

1. Hauser SL, Josephson SA. Harrision's neurology in clinical medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Co, 2012.
2. Rowland LP. Merritt's Neurology. 12th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins Co, 2009.
3. Westover MB, Choi E, Awad KM. Pocket Neurology. New York: Lippincott Williams & Wilkins Co, 2010.
4. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Diagnosis of neurological disease /Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, Elsevier Inc, 2008.
5. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民卫生出版社，2013.
6. 吴江 . 神经病学 . 第 2 版 . 北京：人民卫生出版社，2010.
7. 陈生弟 . 神经病学 . 第 2 版 . 北京：科学出版社，2010.

学习笔记

第四章 神经系统的辅助检查

第一节 概 述

经过详细询问病史和仔细查体以后，临床医师能得出部分疾病的临床诊断。但是多数情况下还需要进行实验室检查。实验室检查在某种意义上来说是为了求证病史和查体而进行，这些辅助检查对于疾病的临床诊断和鉴别诊断有十分重要的意义。随着科学技术的迅猛发展，神经科医生进行诊断的辅助检查早已不只有脑脊液分析、X线平片、脊髓造影等，检查的手段越来越多。目前临床比较常用的辅助检查包括：脑脊液检查、神经影像学检查、神经电生理检查、血管超声检查、病理检查、基因诊断等。有些特殊检查对诊断帮助很大，但医生不能仅仅依赖辅助检查，须牢记每一项辅助检查的结果都必须与临床检查相结合才能作出正确的判断。

第二节 脑脊液检查

脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）是存在于脑室和蛛网膜下腔内的一种无色透明液体，主要由侧脑室脉络丛通过主动分泌和超滤作用形成。脑脊液经第三、四脑室流入小脑延髓池，然后分布于蛛网膜下腔内。大部分脑脊液经蛛网膜颗粒吸收到上矢状窦，小部分经脊神经根间隙吸收。

成人CSF总量为110~200ml，平均130ml，每天约生成500ml，即CSF每天可更新3~4次。中枢神经系统任何部位发生器质性病变时，如感染、炎症、肿瘤、外伤、水肿和脑脊液循环障碍等都可以引起脑脊液成分的改变。脑脊液压力、性状、化学成分、细胞学、免疫学、微生物学检查，对疾病的诊断、治疗和预后判断都有很大的帮助。

腰椎穿刺

（一）操作方法

腰穿是无菌操作，局部麻醉后进行穿刺。患者取侧卧位，尽量屈髋屈膝低头，患者的背部挨近床沿，耳下放一小枕头。最佳穿刺点是L3~4椎间隙，也就是髂脊平面，也可以选择L2~3或L4~5椎间隙。婴儿和儿童的脊髓延伸至L3~4椎间隙平面，所以腰穿时要选择较低的椎间隙。穿刺成功后拔针芯要慢，以防把神经根吸入针内引起根性疼痛。如果脑脊液流速太慢，可将患者头部慢慢抬起，或把针尾靠近取样瓶的瓶壁，利用虹吸作用加快流速。偶尔可用小型的注射器抽吸以克服蛋白过多或黏性CSF的因素。“干抽”往往是因为穿刺针位置不对或椎管完全性梗阻所致，因马尾肿瘤或慢性粘连性蛛网膜炎导致的“干抽”较少见。

成人脑脊液压力的正常值（侧卧位）为80~180mmH_2O。儿童正常值为40~100mmH_2O。脑脊液压力测定应包括初压（取脑脊液前）和终压（取脑脊液后）。当患者身体放松、腿伸直时脑脊液压力大于200mmH_2O，提示存在颅内压增高。常见于脑水肿、颅内占位性病变、感染、急性脑卒中、静脉窦血栓形成、良性颅内压增高等。压力小于80mmH_2O提示存在颅内低压，常见于脑脊液漏、脊髓蛛网膜下腔梗阻或全身脱水时。通过压颈静脉试验（Queckenstedt test）观察蛛网膜下腔是否梗阻。具体方法有指压法和压力计法，前者是用手指压住颈静脉，先分别压一侧，再压两侧，观察CSF压力变化，后者是用血压计气袋轻缚于颈部，测定初压后，分别迅速充气

学习笔记

至 20mmHg、40mmHg、60mmHg，记录 CSF 压力变化直至压力不再上升为止，然后迅速放气，记录 CSF 压力直至不再下降为止。无蛛网膜下腔梗阻时，压迫颈静脉引起测压管内液柱迅速升高 100~200mmH_2O，松开后 10 秒内下降至原水平。如果压颈时压力不升高（完全梗阻）或升高缓慢（部分梗阻），则提示存在脊髓蛛网膜下腔梗阻，称为压颈试验阳性。压迫一侧颈静脉引起升高而压迫另一侧不升高，则提示横窦梗阻（Tobey-Ayer 试验）。当存在颅内压升高或怀疑有颅内肿瘤时禁止做压颈实验，以免发生脑疝。

（二）适应证

1. 诊断性穿刺

（1）脑脊液动力学检查如压颈及压腹试验，确定椎管梗阻和颅内压异常。

（2）脑脊液常规、生化、细胞学、病原学、免疫学等检查。鉴别中枢神经系统感染如化脓性、结核性和病毒性脑膜炎，并可随访疗效。可提供诊断依据，如 CT 阴性的蛛网膜下腔出血，Guillain-Barre 综合征脑脊液蛋白 - 细胞分离，多发性硬化检出寡克隆带及 IgG 指数增高，脑膜癌病脑脊液细胞学检查发现癌细胞等。为某些诊断不明的神经系统疾病如痴呆、器质性精神症状、克雅病等提供确诊依据。

（3）腰穿注入碘造影剂及椎管造影，或鞘内注射放射性核素进行脑室、脊髓腔扫描。

2. 治疗性穿刺　鞘内注射药物治疗，如隐球菌脑膜炎、脑膜癌病等。结核性脑膜炎定期腰穿放出脑脊液，可减少炎性刺激、蛛网膜粘连和减少交通性脑积水发生。

（三）禁忌证

1. 高颅压伴有严重的视乳头水肿者，因腰椎穿刺可能诱发致死性脑疝，要慎重。当视乳头水肿是由于脑内肿瘤引起时，腰穿的危险性相当大，但当视乳头水肿是由于蛛网膜下腔出血引起时，腰穿危险性相对较小。后颅凹占位性病变或有慢性枕大孔疝者应为腰穿禁忌证。虽然脑膜炎患者行腰穿时有脑疝形成的危险，但及时明确诊断、早期正确治疗非常关键，因此如果临床上怀疑脑膜炎时，应该及早行腰穿检查。

2. 穿刺部位局部皮肤有炎症、感染或有脊柱结核者。

3. 有出血倾向者，处于休克、衰竭或濒危的患者。

4. 处于抢救垂危状态的患者，严重躁动不安、不能配合的患者。

5. 血小板减少及出血素质者穿刺易引起蛛网膜下腔、硬膜下及硬膜外出血，血小板 <50 000/mm^3 时仅限于急诊指征时可行腰穿，正在应用肝素或华法林的患者操作前应谨慎评估。

（四）并发症

1. 最常见的并发症是腰穿后低颅压头痛，严重者可伴有恶心、呕吐，是因为穿刺后患者过早起立、穿刺针过粗，导致脑脊液压力降低，牵动脑内和硬膜的血管所致，可持续 2~8 天，平卧位可以缓解。应大量饮水，也可静脉输入生理盐水。

2. 脑疝（brain herniation）是最危险的并发症，因严重颅内高压并在腰穿时过多放出 CSF 而诱发，表现为突发意识障碍甚至呼吸心跳停止。

3. 穿刺过程中无菌操作不严格可引起化脓性脑膜炎和椎间盘感染。

4. 穿刺中导入的特殊物质（如滑石粉）可引起无菌性炎症。

5. 如针尖触碰到马尾神经，会引起暂时性神经根痛，一般不需要特殊处理。

（五）脑脊液结果分析

1. 常规

（1）外观：正常 CSF 是无色透明的。轻度的颜色改变可通过在白色背景下比较脑脊液样本和水而判断。当 CSF 内红细胞数大于 200/mm^3 时，脑脊液呈雾状稍带粉红色。红细胞数达 1000~6000/mm^3 时，脑脊液呈粉红或红色。离心或静置脑脊液样品可以出现红细胞沉积。当白细胞数大于数百个或数千个时，脑脊液呈不透明状或浑浊呈毛玻璃状（米汤样），毛玻璃样多为化

学习笔记

脓性炎症。脑脊液呈红色时可做三管试验区别穿刺损伤和蛛网膜下腔出血。穿刺损伤者第二、三管样本颜色依次变淡，而蛛网膜下腔出血者三杯颜色均匀一致。蛛网膜下腔出血者数小时后红细胞溶解，上清液呈粉红色，静置一天后变为黄色（脑脊液黄变）。而穿刺损伤者脑脊液样本立即离心后上清液清亮无色。椎管梗阻，当蛋白质含量大于 10g/L 时，脑脊液呈黄色，离体后自动凝固如胶冻状，称为弗洛因综合征（Froin syndrome）。

（2）细胞：正常成人脑脊液白细胞数：0~5×10^6/L，多为单个核细胞，6×10^6~10×10^6/L 为界限状态，>10×10^6/L 即为异常。

用玻片离心法进行细胞学检查，通过脑脊液样本离心、微孔过滤，并进行 Wright-Giemsa 染色后镜检，可以辨认并进行细胞分类和发现肿瘤细胞、病原菌。CNS 化脓性感染可见中性粒细胞增多；病毒性感染可见淋巴细胞增多；结核性脑膜炎呈混合性细胞反应。脑寄生虫病时不仅细胞数升高，而且可见嗜酸性粒细胞和浆细胞增多。蛛网膜下腔出血时呈无菌炎性反应及红细胞引起的单核吞噬细胞反应，4~5 天后出现含铁血黄素的巨噬细胞，后者在出血后数周甚至数月仍可查到。

2. 生化

（1）葡萄糖：正常 CSF 葡萄糖浓度为 2.5~4.4mmol/L（50~75mg/dl），也就是血糖浓度的 1/2~2/3。CSF 葡萄糖浓度低于 2.25mmol/L 时为异常。静脉注射葡萄糖后 2~4 小时 CSF 葡萄糖浓度达到稳定，而血糖降低时，也存在同样的延迟效应。所以检测 CSF 葡萄糖浓度时应该同时抽取 CSF 和血液，而且最好是空腹状态。CSF 葡萄糖浓度明显降低常见于结核性、真菌性脑膜炎，也可见于脑膜癌病。葡萄糖增高见于糖尿病患者。

（2）蛋白

1）蛋白定量：成人腰穿 CSF 蛋白正常值为 0.15~0.45g/L。基底池 CSF 蛋白正常值为 0.1~0.25g/L，而脑室 CSF 蛋白正常值为 0.05~0.15g/L。这种差异反映了脑室到腰池的血脑屏障对蛋白通透性的梯次变化。脑脊液蛋白升高提示室管膜和脑膜存在病变。蛛网膜下腔出血时蛋白随红细胞同时溢出，其比例约为 1mg 蛋白 /1000 红细胞。由于血液对软脑膜的刺激，CSF 蛋白可能要比这一比例升高数倍。细菌性脑膜炎时，由于脑膜血管通透性增大，蛋白可达到 5.0g/L 以上。病毒性脑膜炎时，蛋白通常为 0.5~1.0g/L，有时可达到 2.0g/L 以上，但也可以正常。脑室旁肿瘤可以降低血脑屏障的作用，使腰穿 CSF 蛋白量达到 1.0g/L 以上，结核性脑膜炎多数也可达 1.0g/L 以上。少数吉兰 - 巴雷综合征和慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病的病例，CSF 蛋白值可高于 5.0g/L。因肿瘤或椎间盘突出导致椎管部分梗阻可使脑脊液蛋白值升高到 1.0~2.0g/L。蛋白质含量降低（<0.15g/L）见于腰穿或硬膜损伤引起 CSF 丢失、营养不良和良性颅内压增高症。

2）蛋白电泳：CSF 蛋白电泳的正常值（滤纸法）：前白蛋白 2%~6%，白蛋白 55%~65%，α1 球蛋白 3%~8%，α2 球蛋白 4%~9%，β 球蛋白 10%~18%，γ 球蛋白 4%~13%。前白蛋白在神经系统炎症时降低，在脑积水和 CNS 变性疾病时增高。α 球蛋白增高多见于 CNS 感染早期。β 球蛋白增高可见于动脉硬化和退行性病变等。γ 球蛋白是 CSF 的免疫球蛋白，其增高多见于 CNS 感染、脱髓鞘疾病和脑肿瘤等。

3）免疫球蛋白：目前仅知道少数类型的免疫球蛋白和中枢神经系统疾病有联系，其中最重要的是 IgG。在多发性硬化、神经梅毒、亚急性硬化性全脑炎、结核性脑膜炎和其他慢性病毒性脑膜脑炎等疾病时，CSF IgG 升高，占蛋白总量的 12% 以上，但血浆 IgG 并不升高，提示这些免疫蛋白来自神经系统。然而，血浆中球蛋白的升高会引起脑脊液球蛋白一同升高，因此，CSF 中球蛋白升高时，须作蛋白电泳明确其蛋白组分特点。此时 γ 球蛋白可能出现一个不连续的条带，是神经系统合成免疫球蛋白的标志，称为寡克隆 IgG 带（oligoclonal bands，OB）。CSF-IgG 指数、24 小时 IgG 合成率的测定以及寡克隆 IgG 带对诊断多发性硬化有重要价值。IgA 升高见于化脓性、结核性脑膜炎及神经梅毒等。

学习笔记

神经节苷脂抗体在脑脊液及血清中的水平有助于周围神经疾病如多灶性运动神经病及不同亚型吉兰-巴雷的诊断及鉴别。水通道蛋白4(aquaporin 4,AQP4)主要分布于视神经、脊髓、脑室周围区域,视神经脊髓炎谱系疾病患者AQP4抗体在血清和脑脊液中高度表达,根据检测方法的不同,其敏感性及特异性有所差异,但其检测对于视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)谱系疾病的诊断,及同其他脱髓鞘及免疫性疾病的鉴别诊断具有重要的价值,对临床分型,评价疾病活动性以及判断疗效和预后有待进一步评估。

抗天门冬氨酸(anti-N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体抗体脑炎是一种自身免疫性疾病,脑脊液中抗NMDA受体抗体水平具有较高的灵敏性和特异性,是疾病诊断的重要依据。

(3) 氯化物:正常CSF中氯化物为120~130mmol/L,较血氯水平高。氯化物降低常见于结核性脑膜炎、化脓性脑膜炎和真菌性脑膜炎。病毒性脑膜炎、脑脓肿、脊髓灰质炎等可无显著变化。

3. 病原学检查　革兰染色可以检测细菌、真菌等。适当的染色条件下偶尔可以发现抗酸杆菌。新型隐球菌一般用墨汁染色。隐球菌表面抗原检查已成为检测隐球菌感染的常规手段。偶尔可能因为高滴度风湿因子的影响出现假阳性反应,但总的来说较常规墨汁染色更为可靠。

脑脊液密螺旋体荧光抗体吸收试验(FTA-ABS)对神经梅毒的诊断特异性、敏感性均很高。依赖螺旋体抗原的检测特异性更强,可辅助排除假阳性结果。

病毒的血清学检查因为耗时太长作用有限,但对回顾性研究脑膜炎或脑炎的原因大有帮助。CSF病毒的快速检测常使用PCR技术。这种方法最宜用在病毒感染的第一周,因为此时病毒复制最活跃,遗传物质最丰富。PCR技术也适用于结核分枝杆菌的快速检测,而常规结核分枝杆菌培养需要数周时间。各种微生物感染脑脊液的区别如表4-1。

表4-1　不同微生物感染脑脊液表现

	压力及外观	白细胞数	蛋白含量	葡萄糖	其他特征
细菌	浑浊,压力明显升高	白细胞可高达1000~2000/mm^3,早期以中性粒细胞为主,中后期以淋巴细胞为主	增高,多在1~5g/L,甚至可达10g/L	20~50mg/dL;通常低于血糖水平的1/2	革兰染色有时可见细菌,病原培养可查见病原菌
病毒	清亮,压力正常或轻度升高	白细胞正常或增高,通常10~500/mm^3,多以淋巴细胞为主	正常或轻、中度增高,通常小于1g/L	正常或轻度降低	病原体检查需要特殊的培养条件,压力正常或轻度增高
真菌	压力增高,外观多清亮	白细胞多小于1000/mm^3,淋巴细胞为主	增高	显著降低	隐球菌脑膜炎可通过墨汁染色或培养确定病原体,曲霉菌,念珠菌等培养较困难
螺旋体	增高或正常,外观清亮	白细胞通常在100~10 000/mm^3,淋巴细胞为主	轻度增高	降低或正常	病原体分离困难,通常检测病原体抗原或抗体
结核分枝杆菌	压力增高,有时呈毛玻璃样	白细胞多在50~500/mm^3,早期可以中性粒细胞为主,中后期以淋巴细胞为主	增高,多在1~2g/L,如有梗阻更高	多小于50mg/dL,常显著降低	病原体检查需要特殊的培养条件

4. 渗透压和其他成分的改变　脑脊液和血的渗透压相等(295mosmol/L)。当静脉注射尿素或甘露醇等药物引起血浆渗透压增高时,脑脊液的渗透压随之增高,但有数小时的延迟

学习笔记

期。在延迟期中，血浆相对高渗，以便脑组织脱水和降低CSF容积。CSF中钠、钾、镁、钙等离子的浓度列在表4-2中。神经系统疾病时离子浓度无特异性改变。细菌性脑膜炎时CSF氯离子浓度降低，但这不是特异性改变，而是低氯血症在脑脊液中的反映。

表 4-2　正常脑脊液和血清中各组分的参考范围

	脑脊液	血清
渗透压	295mosmol/L	295mosmol/L
钠	136~150mmol/L	135~145mmol/L
钾	2.5~3.2mmol/L	3.5~5.5mmol/L
钙	1.0~1.7mmol/L	2.03~2.54mmol/L
镁	1.1~1.4mmol/L	0.8~1.0mmol/L
氯	120~130mmol/L	96~106mmol/ L
pH	7.25~7.42	7.35~7.45
尿酸	14.28μmol/L	男 149~416μmol /L； 女 89~357μmol/L
糖	45~60mg/dl	70~110mg/dl
总蛋白	0.15~0.45g/L	60~80g/L

第三节　神经影像学检查

一、头颅和脊柱 X 线平片

头颅平片主要投照体位有后前正位、侧位、汤氏位以及切线位(如图 4-1)，可以观察头颅轮廓改变、颅底畸形、颅骨骨折、骨质侵蚀、骨质肿瘤性增生、颅内肿瘤和鼻窦感染等。脊柱平片通常摄正、侧、斜位片，可以观察脊柱的生理曲度、有无脊柱裂，椎管骨性结构的形态，椎体、椎间隙、椎弓根、椎间孔、椎板和嵴突的情况，椎旁有无软组织影等。脊柱平片可以显示椎体的破坏性病变、骨折移位和 Paget 病等。目前 CT 和 MRI 的应用在很大范围内取代了平片检查。

图 4-1　正常头颅 X 线平片侧位

二、电子计算机体层扫描成像

(一) 电子计算机体层扫描

由英国 Hounsfield 及其同事于 1969 年发明的电子计算机体层扫描(computerized tomography，CT)技术使 X 线从头颅平片发展到可以从任何切面观察头颅和内容物。CT 在结果图像上可以分辨出骨质、CSF、血液和脑白质、灰质的不同密度(图 4-2)。头颅 CT 广泛应用于颅内血管病的检查，特别是脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血等的检查(图 4-3)。另外应用于颅内肿瘤、外伤、感染、先天性发育不良以及白质病变等的检查。CT 扫描有其局限性，如在颅后窝、颅中窝和颅腔高突面等处的病变因受骨性伪影干扰不易显示；CT 一般只能做横断面扫描，且组织分辨力较 MRI 低。CT 对显示脊柱、椎管和椎间盘优于平片，在诊断椎间盘脱出、椎管狭窄和脊柱外伤有较高价值。正常脊柱 CT 表现在脊柱 CT 的横断像上，由椎体、椎弓根和椎弓板构成

学习笔记

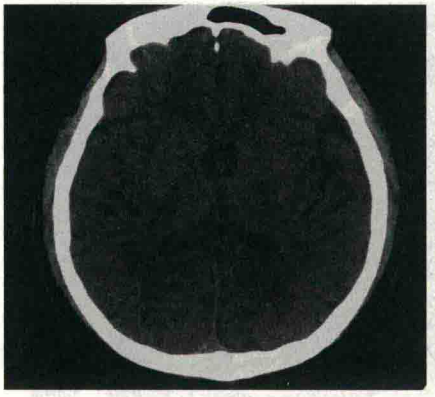


图 4-2　正常头颅 CT，显示颅骨，脑灰质、白质及脑脊液

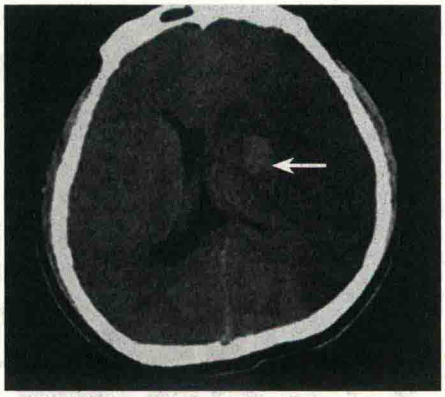


图 4-3　头颅 CT 示出血性脑梗死
左侧大脑半球大片状低密度，灰白质分界不清，广泛水肿，箭头示左侧基底节区见片状高密度影；左侧脑室受压狭窄、部分闭塞，中线结构右移

椎管骨环，脊髓居椎管中央，呈低密度影，与周围结构有较好的对比。黄韧带为软组织密度，附着在椎弓板和关节突的内侧，正常厚 2~4mm。腰段神经根位于硬膜囊前外侧，呈圆形高密度影，两侧对称。侧隐窝呈漏斗状，其前方是椎体后外面，后方为上关节突，侧方为椎弓根内壁。其前后径小于 5mm，隐窝内有穿出的神经根。椎间盘由髓核与纤维环组成，其密度低于椎体，CT 值为 50~110Hu。

（二）CT 血管成像

螺旋 CT 技术的发展不仅加快了扫描速度，减小部分容积效应，而且除传统断面外，还能进行冠、矢状面及任意斜面断层，可进行各类三维重建及血管成像（computerized tomography angiography，CTA）（图 4-4）。三维重建图像可以多方位地观察血管、肿瘤及病变周围血管情况，提供血管内外的影像信息，显示血管与邻近结构的关系；显示出动静脉畸形的主要供血动脉与引流静脉，有助于手术及放射治疗计划的制订。CTA 可以清楚的显示 Willis 动脉环以及大脑前、中、后动脉及其分支，主要用于动脉瘤、肿瘤血管、动静脉畸形、较大血管的栓塞、烟雾病等检查，还可以用于颈部血管的检查（图 4-5，图 4-6）。CTA 较 DSA 及 MRA 检查时间短，适于不能行长时间检查者，另外无动脉损伤及脑卒中危险；可很好显示钙化，不受金属夹限制。但对碘过敏及心肾功能不全者不宜检查。

图 4-4　正常颈部 CTA 显示左侧颈内动脉

（三）脑 CT 灌注成像

全脑 CT 灌注成像（computerized tomography perfusion，CTP）是近年来发展起来的一种脑血流功能成像技术，也是一种脑血管造影成像技术，可以在一次注射对比剂后得到常规 CT 平扫和增强、3D-CTP 和 4D-CTA 图像，在较短时间内完成对全脑灌注和全脑血管的评价。CTP 是利用同位素示踪剂的原理来计算脑血流灌注量，能准确反映脑血流灌注情况，提供多个脑灌注参数图，包括脑血流量（cerebral blood flow，CBF）、脑血容量（cerebral blood volume，CBV）、平均通过时间（mean transit time，MTT）和达峰时间（time to peak，TTP）的灌注参数图。CBF 是指单位时间内

学习笔记

图 4-5　CTA 颈部血管三维重建显示双侧颈内动脉及椎动脉

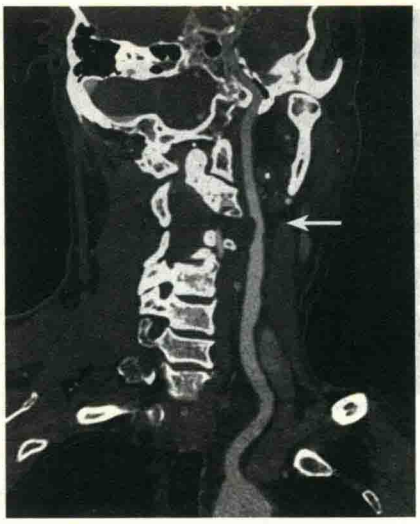


图 4-6　左侧颈内动脉轻度狭窄

流经一定量组织血管结构的血流量；CBV 指每单位脑组织中的含血量；MTT 是血液由动脉流入至静脉流出的时间，主要反映碘对比剂通过毛细血管的时间；TTP 指开始注入对比剂至脑内感兴趣区发生最大强化所需的时间。随着 16 排和 64 排螺旋 CT 的应用，CT 灌注检查技术与 CT 血管造影技术联合应用已在脑血管疾病的临床诊断和研究中广泛开展，并日趋成熟。CTP 联合 CTA 可评价脑血管病患者的脑灌注损伤的范围、程度，定量分析其血流灌注参数，预测预后同时客观地评价缺血区供血动脉的状况为预防脑梗死和治疗提供影像学依据。

学习笔记

三、磁共振成像

（一）磁共振成像

磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）是目前应用最为广泛的神经影像学技术之一，主要用于诊断颅内和脊髓病变，对海马硬化、肿瘤以及皮质发育异常尤其敏感，对于诊断脱髓鞘脑病、脑炎、脑缺血、早期脑梗死等明显优于 CT。可以提供人体的清晰，直观的组织和器官的三维解剖图像。近十年来该技术发展迅速，在检查脑和神经疾病已经成为常规手段。一些新的磁共振技术如磁共振血管成像（MRA）、磁共振脑静脉成像（MRV）、磁共振波谱分析（MRS）、功能磁共振（fMRI）、弥散张量成像（DTI）等已广泛应用于神经科学临床与科研。

MRI 图像实际上是组织中氢含量的图片，但它也受到氢原子周围的物理和化学环境影响。进行 MRI 检时，被检查者在磁场中接受一系列脉冲后，组织内的质子运动被打乱，脉冲停止后，质子的能级和相位恢复到激发前状态，这个过程即弛豫。弛豫分为纵向弛豫（简称 T_1）和横向弛豫（简称 T_2）。不同的组织有不同的质子弛豫率，因此产生不同的信号强度，形成组织间的对比（表 4-3）。T_1 图像可清晰显示解剖细节，T_2 图像有利于显示病变。在 T_1 加权像上，CSF 为低信号，皮质边界和皮质、白质交界显示清楚。在 T_2 加权像上，CSF 及梗死、水肿、脱髓鞘等病灶显示为高信号。由于在 MRI 上白质和灰质对比明显，因此独立的神经核团以及其中的病变在 MRI 均可显示。对于颞叶、后颅凹和颈延髓交界处的结构，MRI 比 CT 观察得更清楚，所有的结构都可清楚地显示冠状、矢状和横轴三位像，其信号不会被邻近的骨质结构影响（图 4-7；图 4-8）。其已经广泛应用于颅内及颈部肿瘤、感染、血管病、发育异常等的检查（图 4-9；图 4-10）。MRI 检查时间较长，需要患者配合，因此对儿童患者和神志不清楚者应用受限。MRI 检查的主要危险是会引起体内血管金属夹、金属假牙和其他铁磁物质的扭转和脱位。

MRI 的绝对禁忌证是已安置心脏起搏器者，因为强磁场会破坏起搏器。另外，通过静脉注射造影对比增强剂如 gadolinium-DTPA，可通过改变氢质子的磁性作用而获得高信号，产生有效的对比效应，增加对肿瘤，炎症等病变的敏感性。而通过选择性地抑制脂肪信号的脂肪抑制成像，使其失去亮的信号特征变为暗信号，以区分同样为亮信号的不同结构。水抑制成像技术（fluid attenuated inversion recovery，FLAIR）是一种实质性病灶显示高信号、CSF 呈低信号的成像技术。它对钙离子很敏感，可以显示早期的脑梗死和炎性脱髓鞘性病变（图 4-11）。

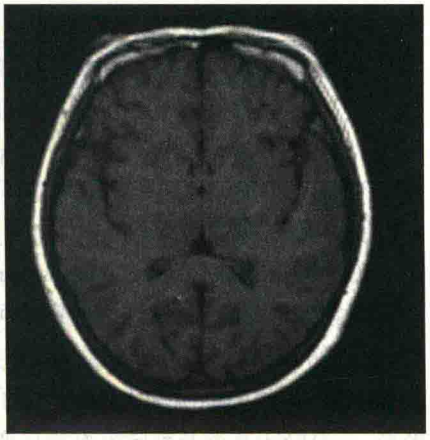


图 4-7　正常头颅 MRI T_1 像

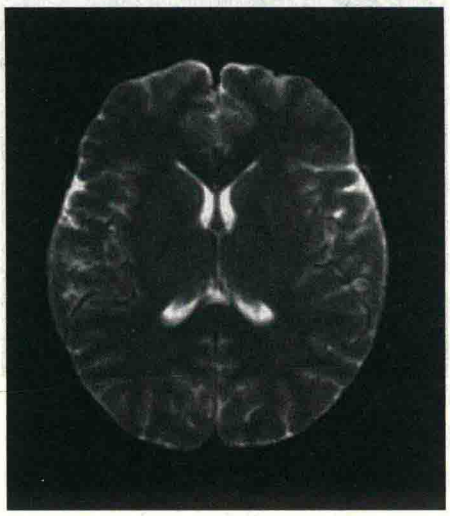


图 4-8　正常头颅 MRI T_2 像

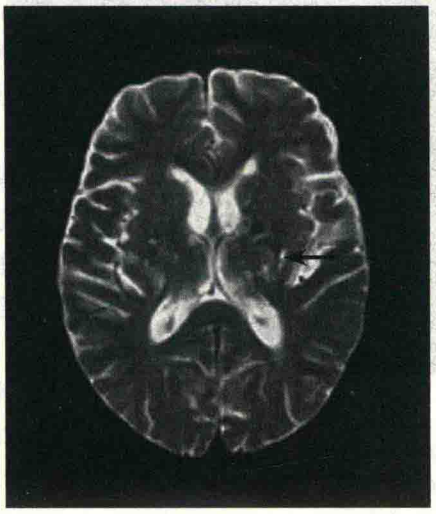


图 4-9　基底节区多发性脑梗死

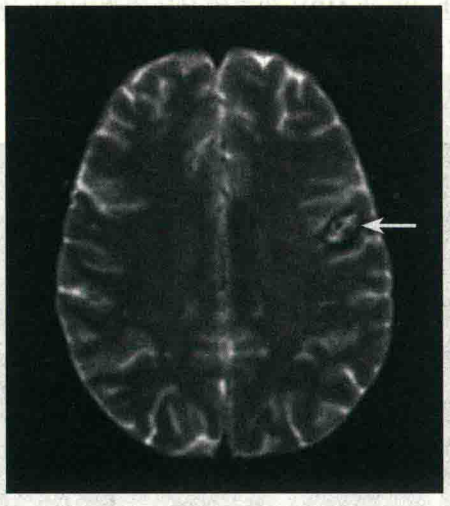


图 4-10　左侧额叶海绵状血管瘤

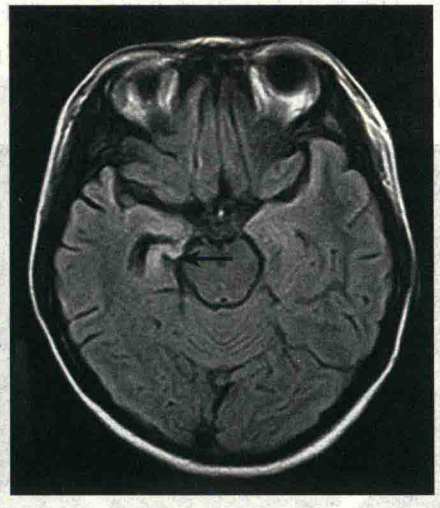


图 4-11　头颅 MRI T_2 水抑制像
见右侧海马信号较左侧稍增高、右侧室颞角稍大

学习笔记

表 4-3　正常头部各组织结构的 MRI 信号强度特征

	脑白质	灰质	CSF	脂肪	脑膜	血管	骨髓	骨皮质
T_1WI	高	中	低	高	低	低	高	低
T_2WI	低	中	高	高	低	低	中	低

（二）磁共振血管成像

磁共振血管成像（magnetic resonance angiography，MRA）利用流动血液的流空现象和流空相关增强现象实现血管成像，注射造影剂可提高 MRA 成像质量。MRA 不需插管、方便省时、无放射损伤、无创伤，但其空间分辨率差，信号变化复杂，易产生伪影。MRA 技术对颅内段的颈内动脉、大脑前动脉、大脑中动脉和大脑后动脉的正常形态进行成像（图 4-12），同时 MRA 对动脉瘤、动静脉畸形、大血管闭塞性及静脉窦血栓病变等诊断有一定价值（图 4-13），但尚不能取代 DSA 的作用。

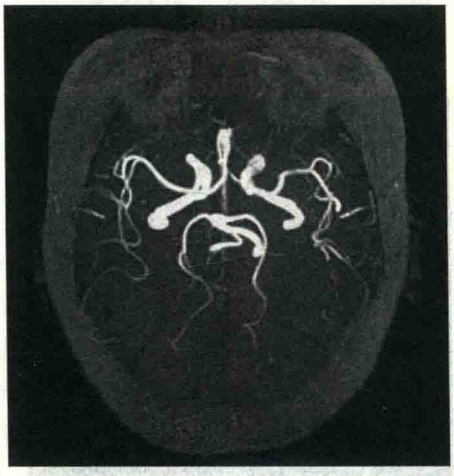


图 4-12　MRA 脑动脉正位重建图
显示颈内动脉、大脑前中后动脉及椎基底动脉

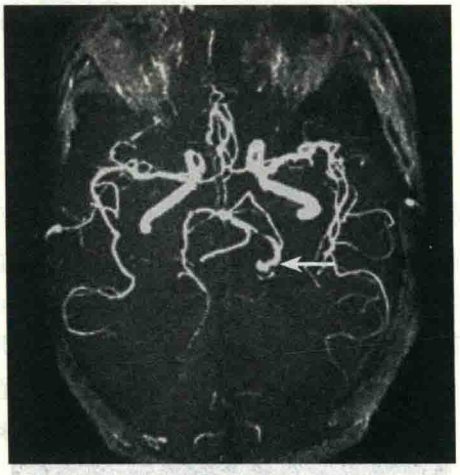


图 4-13　头颅 MRA 示左侧椎动脉狭窄，远端分支减少

（三）磁共振静脉血管成像

磁共振静脉血管成像（magnetic resonance venography，MRV）是评价颅内静脉系统的无创性检查方法。目前常用的 MRV 技术包括 2D-TOF 法、PC 法 MRV 和三维对比增强 MRV，这项技术已经被广泛应用于诊断静脉窦血栓形成、观察颅内静脉系统受肿瘤侵犯程度和评价浅、深静脉交通情况，特别是在诊断静脉窦血栓形成过程中发挥着突出作用（图 4-14）。因此 MRV 日益受

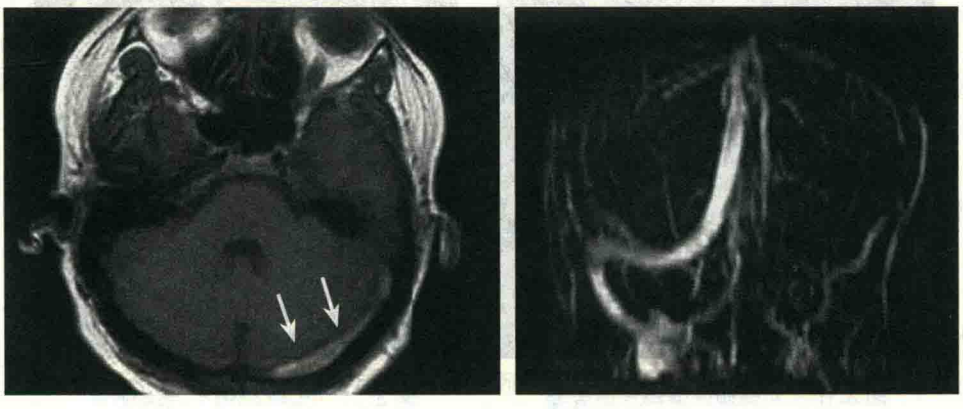


图 4-14　静脉窦血栓形成 MRV
左侧横窦血栓形成（左图）左侧横窦和乙状窦没有血管流空现象（右图）

学习笔记

到重视。静脉窦血栓是颅内静脉系统发病率最高的病变，颅内静脉系统变异和血管畸形较常见，发现变异或畸形血管，明确其走行、引流等可帮助影像学医师作出准确判断。颅内疾病亦可累及静脉系统，常见的有外伤压迫、牵拉或直接损伤静脉管壁，肿瘤的压迫、侵蚀等。

(四) 磁共振波谱分析

磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy，MRS)是利用磁共振现象和化学位移作用，进行系列特定原子核及其化合物定量分析的方法。MRS 的原理与 MRI 相似，它们的信号产生于原子核与磁场的相互作用。多种原子核产生 MRS 信号，如 ^{1}H、^{31}P、^{13}C、^{19}F、^{23}Na。其中，^{1}H 和 ^{31}P 最重要。^{1}H MRS 显示 3 个不同的峰，包括 N- 乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate，NAA)，肌酸(creatine，Cr)，胆碱(choline，Cho)。MRS 通过显示代谢物含量的多少，来反映组织代谢的改变，因而具有更高的敏感性，是探测局部神经元病变的最好工具。可以对病变部位感兴趣区进行 MRS 测量；目前用于临床的原子核主要是 ^{1}H 和 ^{31}P，可测定 N- 乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌醇、肌酸、乳酸和胆碱等 12 种脑代谢产物和神经递质的共振峰。N- 乙酰基天门冬氨酸(NAA)是正常脑组织 ^{1}H MRS 中的第一大峰，位于 2.02~2.05ppm；仅存在于神经元内，是神经元密度和生存的标志；含量多少反映神经元的功能状况。肌酸(Cr)是正常脑组织 ^{1}H MRS 中的第二大峰，位于 3.03ppm 附近，有时在 3.94ppm 处可见其附加峰(PCr)；此峰由肌酸、磷酸肌酸、氨酪酸、赖氨酸和谷胱甘肽共同组成；是脑细胞能量依赖系统的标志；峰值一般较稳定，常作为其他代谢物信号强度的参照物。胆碱(Cho)位于 3.2ppm 附近；由磷酸胆碱、磷酸甘油胆碱、磷脂酰胆碱组成，反映脑内的总胆碱量；是细胞膜磷脂代谢的成分之一。Cho 峰是评价脑肿瘤的重要共振峰之一，肿瘤快速的细胞分裂导致细胞膜转换和细胞增殖加快，从而使 Cho 峰增高；乳酸(Lac)位于 1.32ppm，由两个共振峰组成，正常情况下，细胞代谢以有氧代谢为主，检测不到 Lac 峰，或只检测到微量；此峰出现说明细胞内有氧呼吸被抑制，糖酵解过程加强；脑肿瘤中，Lac 出现提示恶性程度较高，常见于多形胶质母细胞瘤中；脂质(Lip)位于 1.3、0.9、1.5 和 6.0ppm 处，分布代表甲基、亚甲基、等位基和不饱和脂肪酸的乙烯基，此峰多见于坏死脑肿瘤中，其出现提示坏死的存在；肌醇(mI)位于 3.56ppm，被认为是激素敏感性神经受体的代谢物；mI 含量的升高与病灶内(尤其是慢性病灶内)的胶质增生有关；谷氨酸(Glu)和谷氨酰胺(Gln)位于 2.1~2.5ppm；Glu 是一种兴奋性神经递质，在线粒体代谢中具有重要功能；Gln 参与神经递质的灭活和调节活动；MRS 常用于各种脑病、脑梗死、颅内肿瘤、癫痫、多发性硬化、阿尔茨海默病、肌病等的诊断、预后和疗效判断等，如胶质瘤表现为 NAA 峰下降、Cho 峰升高，Cr 峰稍有变化(图 4-15)。线粒体疾病，MRS 表现为 NAA 信号减低和异常乳酸信号等。

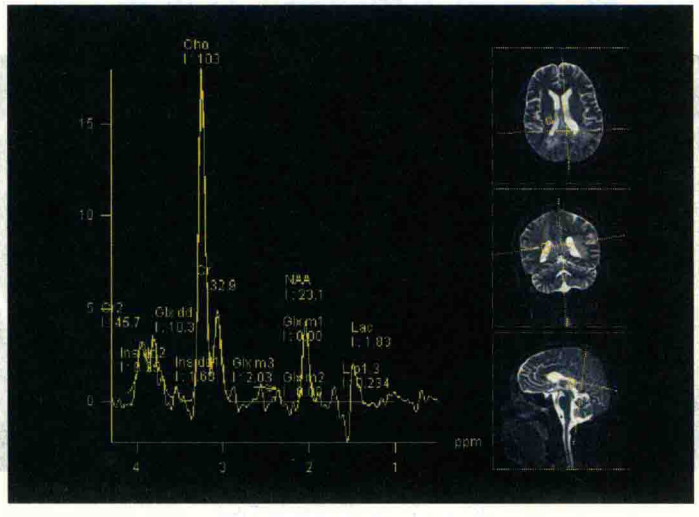


图 4-15　MRS 分析显示 Cho 明显升高，NAA 降低

学习笔记

（五）功能磁共振成像

功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging，fMRI）技术以血氧水平依赖信号（blood oxygen level dependant signal，BOLD）为基础，对皮质的功能进行定位。血中的脱氧血红蛋白含有顺磁性的铁，相当于一种内源性的对比剂。当其含量增加时，会引起局部信号降低；反之局部信号增强。成像基于脑功能活动中的生理学行为，大脑皮层某一区域兴奋时，局部小动脉扩张，血流量增加，但耗氧量仅仅轻度增加，故局部氧合血红蛋白含量增加，在 T_1 和 T_2 加权像上信号强度增高。信号强度变化反映了该区的灌注变化，利用该原理可以进行皮层视觉、听觉和运动等功能定位成像。目前，fMRI 是一种重要的研究手段，但尚未广泛应用于临床。

（六）磁共振弥散张量成像

磁共振弥散张量成像（diffusion tensor imaging，DTI）是在常规 MRI 技术和弥散加权技术基础上发展的一种新的 MRI 技术，是一种能在活体显示脑白质纤维束走向的无创成像方法。它利用水分子弥散在不均质组织中具有各向异性的特征，通过改变弥散敏感梯度方向，测得体素内水分子在各个方向上的弥散强度，在三维空间定量分析组织内水分子的弥散运动，利用所得多种参数值成像。DTI 主要用于评价组织结构的完整性、病理改变及组织结构和功能的关系。DTI 可以在活体检查脑组织的细微结构变化，同时在显示脑神经解剖、纤维连接和不同的病理改变方面有很大的价值。但 DTI 技术也有一定的局限性。由于 DTI 采用回波平面成像（EPI）序列，对运动较敏感，易产生运动伪影；另一方面，由于扩散梯度的存在可能会引起涡流，使不同方向的 DWI 图像之间不匹配，甚至在一些区域造成扭曲变形，如在脑组织之间的区域，对走行较长和纡曲的传导束显示不清等。

四、数字减影血管造影

数字减影血管造影（digital subtraction angiography，DSA）是通过电子计算机辅助成像的脑血管造影方法，其具有良好的时间和空间分辨率，能清晰显示血管病变范围、部位、严重程度及侧支循环情况，是目前诊断颅内外血管病的金标准（图 4-16）。DSA 的临床应用有利于个体化治疗，评估预后，为后期复诊和治疗提供良好的影像资料，是开展脑血管内介入治疗及动脉内溶栓等的必需手段。DSA 检查有创、有辐射，复杂费时和费用高，操作复杂，技术含量高，需专业技术团队，但其较颈部血管超声、TCD、CTA、MRA 等无创检查结果具有更高准确性。已广泛应用于出血性脑血管病包括颅内动脉瘤、脑血管病畸形、硬脑膜动静脉瘘；缺血性脑血管病以及脊髓血管病包括脊髓动静脉瘘等（图 4-17）。

图 4-16　正常脑血管 DSA

学习笔记

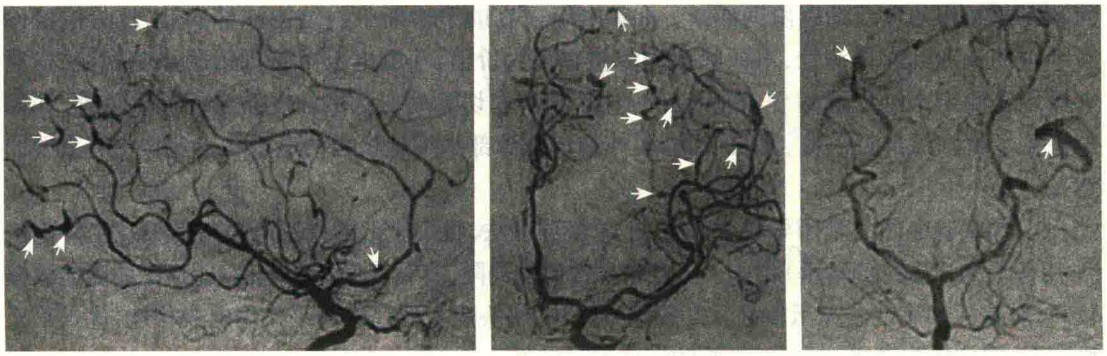


图 4-17　脑血管 DSA 检查示颅内多发梭形动脉瘤

（一）全脑血管造影术

适应证包括：①颅内外血管性病变，如出血性或闭塞性脑血管病变；②自发性脑内血肿或蛛网膜下腔出血病因检查；③头面部富血性肿瘤术前了解血供状况；④观察颅内占位病变的血供与邻近血管的关系及某些肿瘤的定性；⑤头面部及颅内血管性疾病治疗后复查。禁忌证包括：①对碘过敏者（需经过脱敏治疗后进行，或使用不含碘的造影剂）；②有严重出血倾向或出血性疾病；③有严重心、肝或肾功能不全者。

（二）脊髓血管造影术

适应证包括：①脊髓血管性病变（图 4-18 示脊髓硬脊膜动静脉瘘）；②部分脑蛛网膜下腔出血而脑血管造影阳性者；③了解脊髓肿瘤与血管的关系；④脊髓富血性肿瘤的术前栓塞；⑤脊髓血管病变的复查。禁忌证包括：①对碘过敏者；②有严重出血倾向或出血性疾病；③有严重心、肝或肾功能不全者；④有严重高血压或动脉粥样硬化者。

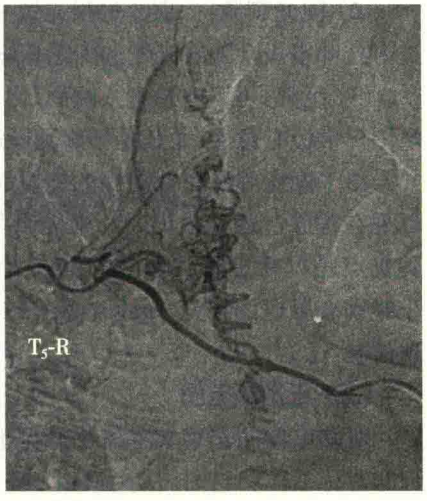


图 4-18　T_5 选择性肋间动脉造影
显示椎管内脊髓表面屈曲缠绕的引流静脉，类似弹簧样

第四节　神经电生理学检查

一、脑　电　图

脑电图（electroencephaiography，EEG）的临床应用起自 1924 年，德国 H·Berger 首先从头皮上描记出人的脑电活动。脑电检查应用电子放大技术将脑部的生物电活动放大 100 万倍，通过头皮上两点间的电位差，或头皮和无关 / 特殊电极之间的电位差描记出的脑波图线，来反映脑神经细胞的电生理功能。EEG 测定脑的自发电活动，而 CT 及 MRI 提供的是脑结构改变的各种信息。功能与结构的研究常常是互补的，当神经功能障碍不伴有可检测的脑结构改变时，电生理研究则具有重要意义。

（一）检测方法

1. 电极安置在头部用以导电的导体称之为电极。电极的式样颇多。常用的头皮电极有①氯化银管型电极；②盘状粘连电极；③针形电极；④耳垂电极等。

2. 电极安置采用国际 10/20 系统，参考电极通常置于双耳垂。还可加用特殊电极描记脑底

学习笔记

面和深部结构的电活动以协助诊断。如鼻咽电极有助于诊断中线结构深部病灶，蝶骨电极诊断颅中凹及颞叶深部病灶，对颞叶癫痫定位有很大价值，小脑电极可帮助诊断小脑病变，皮质电极用于测定大脑皮层病变、癫痫灶的范围，为手术切除病变区域的皮质组织提供依据，深部电极在了解脑深部杏仁核、海马、丘脑腹外侧核等深部脑细胞核团的电极靶点定位中有重要的意义。

3. 导联脑电图的常用导联方法有：①单极导联法，将头皮上的作用电极与无关（参考）电极（常用假设为零电位的耳垂）相连。优点是异常波较局限，有利于病灶的定位；所描记的脑电波幅较高，对脑深部病变的显示较好。②双极导联法：将头皮上的任意两个作用电极相连，优点是干扰较少，定位较为准确，对皮层表面的病变显示较好。

4. 诱发试验脑电图检查时可以进行下列操作以诱发异常脑电活动。

（1）过度换气：患者每分钟深呼吸 20 次，持续 3 分钟。过度换气能激发特征性癫痫波或其他脑电异常。

（2）闪光刺激：一束滤过强光置于患者眼前，以每秒 10~20 次的频率闪烁，患者不停的眨眼。这时枕叶电极会随着光线的闪烁相应的显示出波形。

（3）睡眠：可以在患者入睡后（自然睡眠、静脉或口服镇静药后）记录脑电图。睡眠状态时脑电图异常极有意义，尤其是怀疑颞叶癫痫或者其他痫性发作。

由于癫痫等发作性疾病的突发性和短暂性，常规脑电图描记时间短，其阳性检出率不高，所以现在常通过延长描记时间来提高阳性率。常用的有两种方法：一是录像脑电图（video EEG）其优点是可将患者发作时的临床表现和脑电图同步分析，但患者活动受限制，另一种是为 24 小时动态脑电图描记（ambulatory EEG monitoring），患者活动不受限制，但缺乏发作时的临床表现情况。

（二）正常脑电图

对脑电图的正确解释需要懂得正常或异常脑电图的特点和背景节律（与患者年龄有关），认识非对称节律和它的周期性变化，最为重要的是要把假象和真正的异常区分开。

脑电图的基本成分主要由频率、波幅、波形、位相、分布、出现方式和反应性等所组成。在脑电图中的单个电位差称为“波”，一个波从它离开基线到返回基线所需的时间即从一个波底到下一个波底所需的时间称为周期，以毫秒（ms）表示。同一周期的脑波在一秒钟内重复出现的次数称频率，以赫兹（Hz）表示。频率可反映大脑某区域新陈代谢的速度，是脑发育和衰老过程的重要指标。从出生至成人，脑电频率随年龄的增长而不断加快，老年人的脑电频率又有减慢的趋势。

脑电的基本节律波见表 4-4 及图 4-19。

表 4-4　脑波频率的分类

名称	频率（Hz）	名称	频率（Hz）
δ 活动	0.3~3.5	β 活动	14~30
θ 活动	4~7.5	γ 活动	>30
α 节律	8~13		

在清醒、安静和闭眼放松的状态下，脑电的基本节律波是：α 节律，其频率为 8~13Hz，波幅为 20~100μV，主要分布在顶枕部；β 节律，频率为 14~30 Hz，波幅为 5~20μV，主要分布在额颞部；θ 节律，频率为 4~7Hz；δ 节律，频率为 0.5~3Hz；8 Hz 以下的波均为慢波，常见于正常婴儿至儿童期，以及成年人的睡眠期。正常成人觉醒时的脑电图是以 α 波为基本频率并间有 β 波和少量低波幅的慢波所组成（图 4-20）。

学习笔记

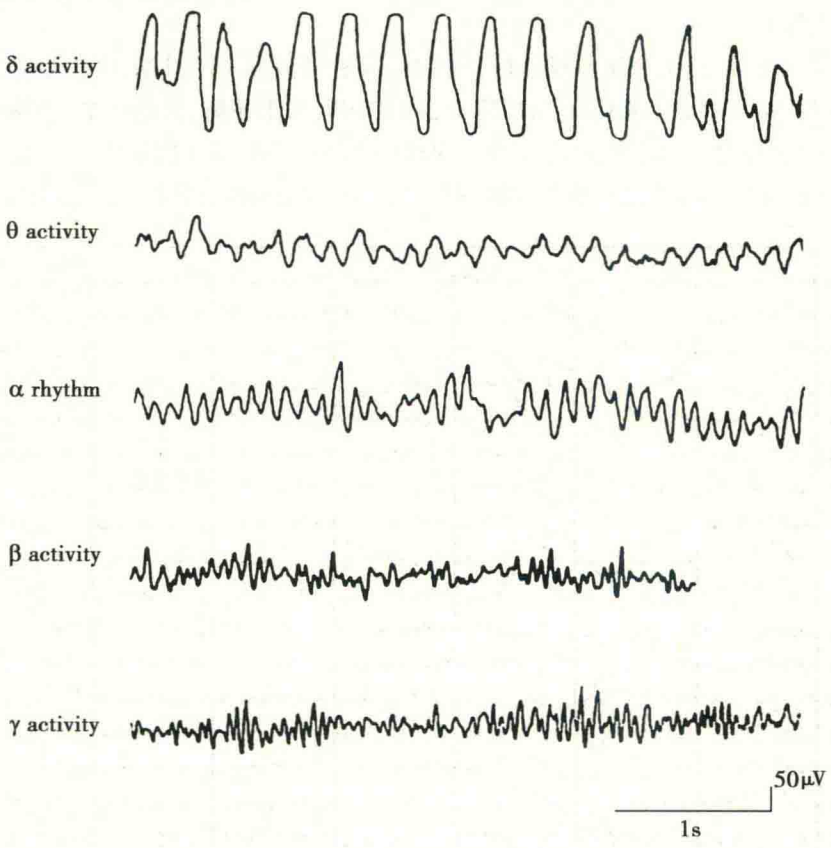


图 4-19　脑电图的基本节律

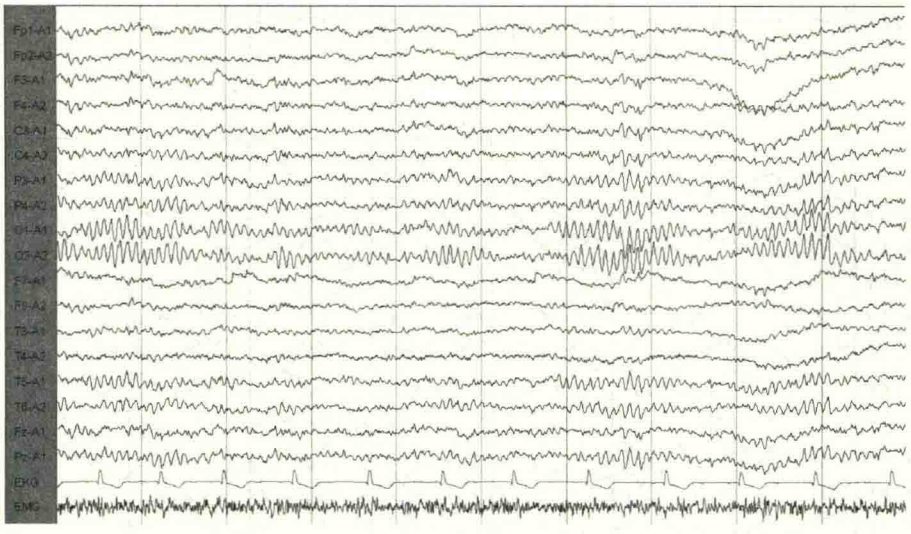


图 4-20　成人正常脑电图

清醒闭眼时顶枕区以 10Hz 左右 α 节律为主；额颞区以 β 节律为主。双侧基本对称

儿童脑电图以慢波为主，随着年龄的增加，慢波逐渐减少，而 α 波逐渐增多，14~18 岁时接近成人脑电波。儿童相对于成年人对上面提及的诱发刺激更为敏感。儿童在过度呼吸的中后阶段容易出现慢波（3~4Hz）。停止过度换气后这种慢波很快消失。婴儿枕叶主要节律的频率约 3Hz，而且极不规则。随着年龄增加，节律的频率也在增大，到了 12~14 岁，正常的 α 波成为主波。未成年人的脑电图较难解释，因为在每一年龄段都可以存在很多种波形，而这都是正常的，这就不可能用频率作为严格的分类标准。不过任何年龄的儿童出现了不对称的脑电波或者癫痫样

波肯定是不正常的。

睡眠脑电图可分为：①非快速眼动相（NREM）：又称慢波相，分为Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期。Ⅰ期（嗜睡或思睡期）：α 节律解体或减少，波幅降低，频率变慢，波形不整，持续性差。Ⅱ期（浅睡期）：α 波逐渐消失，出现顶尖波和纺锤波（图 4-21）。Ⅲ期（中睡期）：在纺锤波的基础上出现高波幅慢波，但其比例在 50% 以下（图 4-22）。Ⅳ期（深睡期）：广泛分布的高波幅慢波。②快速眼动相（REM）：

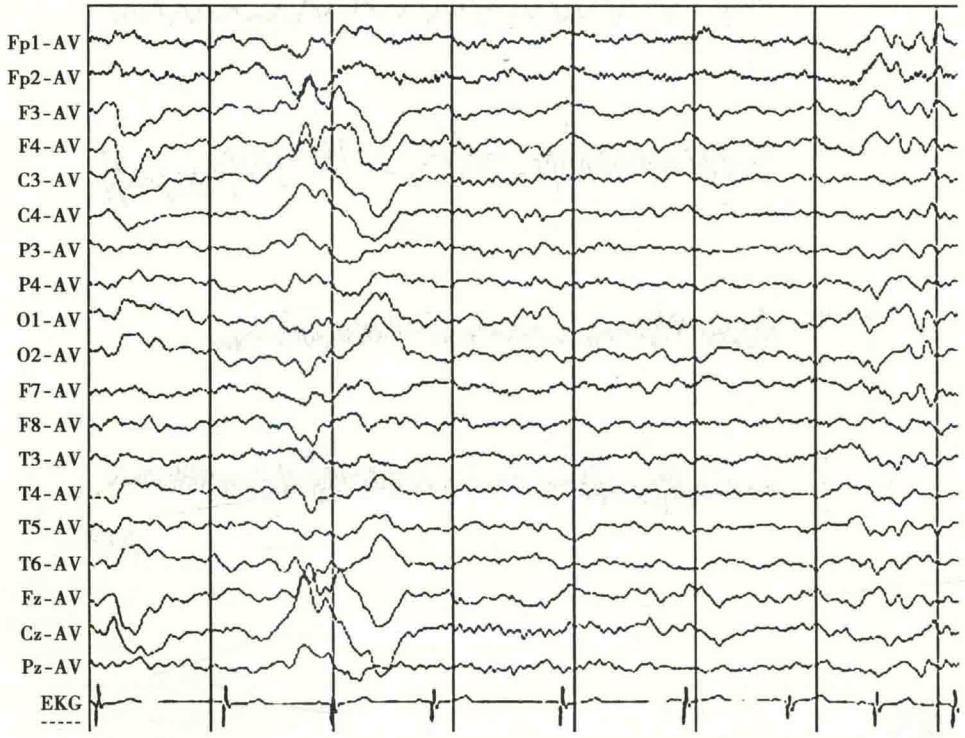


图 4-21　NREMⅡ期

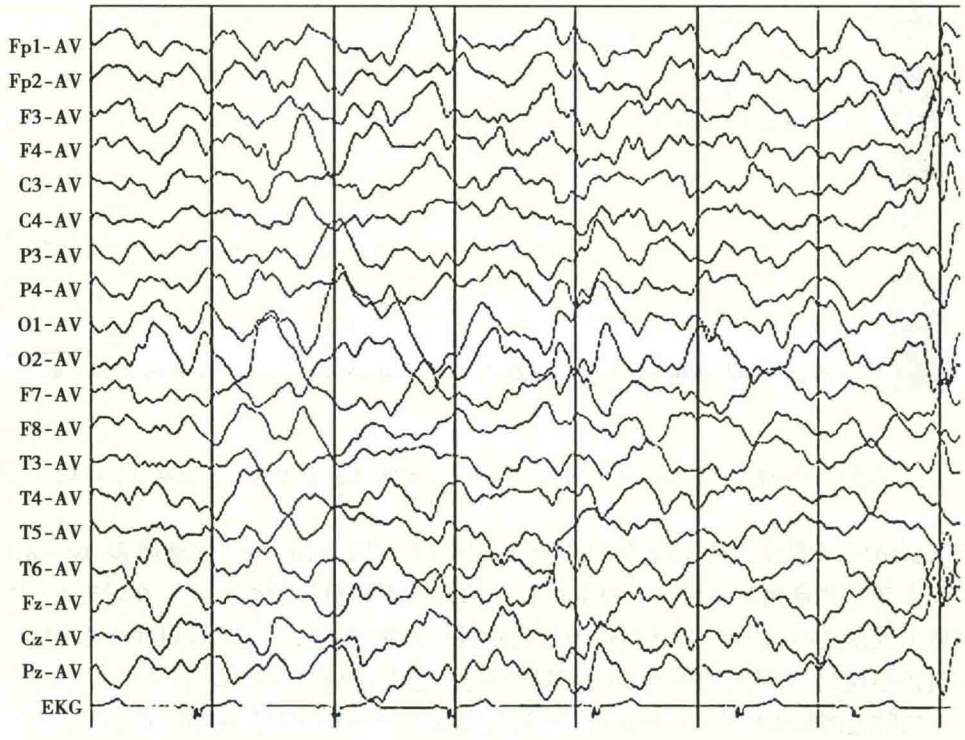


图 4-22　NREMⅢ期

学习笔记

出现低电压、混合频率的电活动(图 4-23)。

(三) 异常脑电图

一般情况下,脑电图的病理波形并非某种疾病的标志,而是疾病所引起的脑功能紊乱的表现。常见的异常脑电图有:

1. 弥漫性慢波(diffuse background slowing)背景活动为弥漫性慢波,无特异性。可见于各种原因所致的弥漫性脑病、缺氧性脑病、中枢神经系统变性疾病及脱髓鞘性脑病等。

2. 局灶性慢波(focal slowing)是局灶性脑实质功能障碍所致。常见于局灶性癫痫、脑脓肿、局灶性硬膜下或硬膜外血肿等。

3. 三相波(triphasic waves)一般为中至高波幅、频率为 1.3~2.6Hz 的负 - 正 - 负或正 - 负 - 正波。主要见于肝性脑病和其他中毒代谢性脑病。

4. 癫痫样放电(epileptiform discharges)包括棘波、尖波、棘慢综合波、多棘波、尖慢综合波及多棘慢综合波等(见图 4-24)。50% 以上的患者发作间期也可见癫痫样放电,放电的不同类型提示不同的癫痫综合征,如高幅失律是 West 综合征特征性的脑电图表现(图 4-25);多棘波和多棘慢综合波通常伴有肌阵挛(图 4-26);高波幅双侧同步对称,每秒 3 次重复出现的棘慢波提示失神小发作(图 4-27);颞叶癫痫在发作间期可见到颞区棘慢复合波(图 4-28)。

5. 弥漫性、周期性尖波(generalized periodic sharp waves)通常指在弥漫性慢活动的基础上出现周期性尖波,可见于脑缺氧和克雅病(Creutzfeld-Jakob disease,CJD)。

(四) EEG 的临床应用适应证

从临床医学的角度来讲,EEG 是评价脑功能状态的一个敏感指标,被广泛应用于中枢神经系统疾病、精神性疾病的诊断和研究,也用于心理学和认知科学研究领域。EEG 是癫痫诊断的重要组成部分(见表 4-5),而且在评价全身代谢性疾病的脑功能改变、睡眠及睡眠障碍疾病的研究,及某些特殊疾病如亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、CJD 等方面有很大诊断价值。

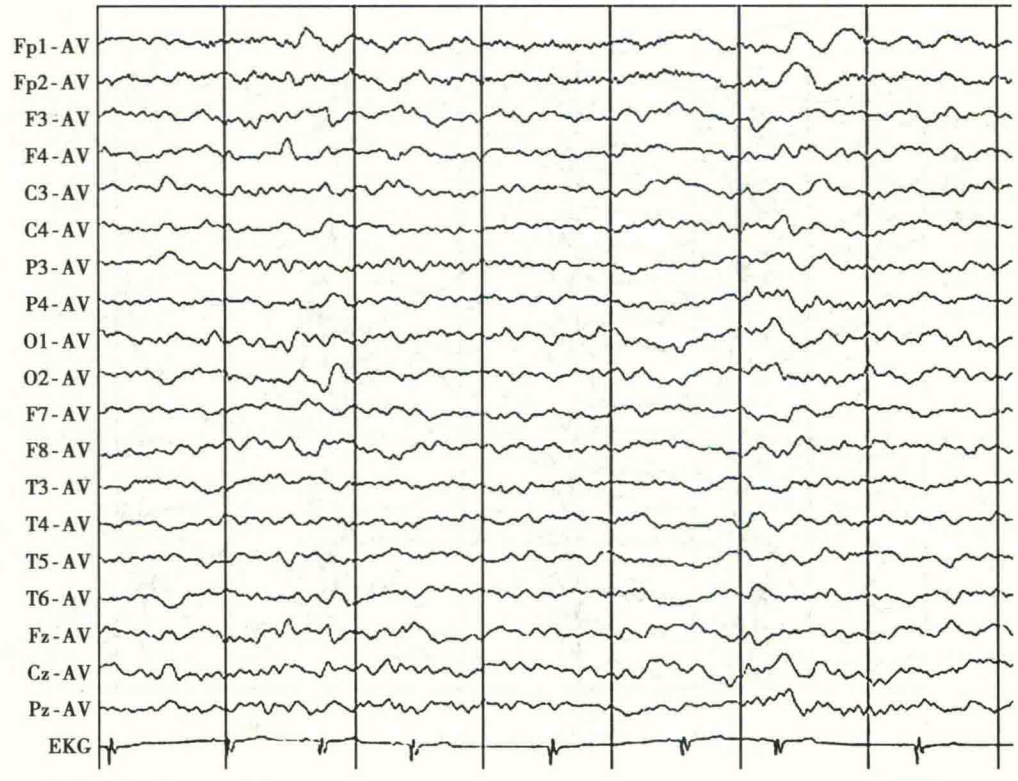


图 4-23　REM 期

学习笔记

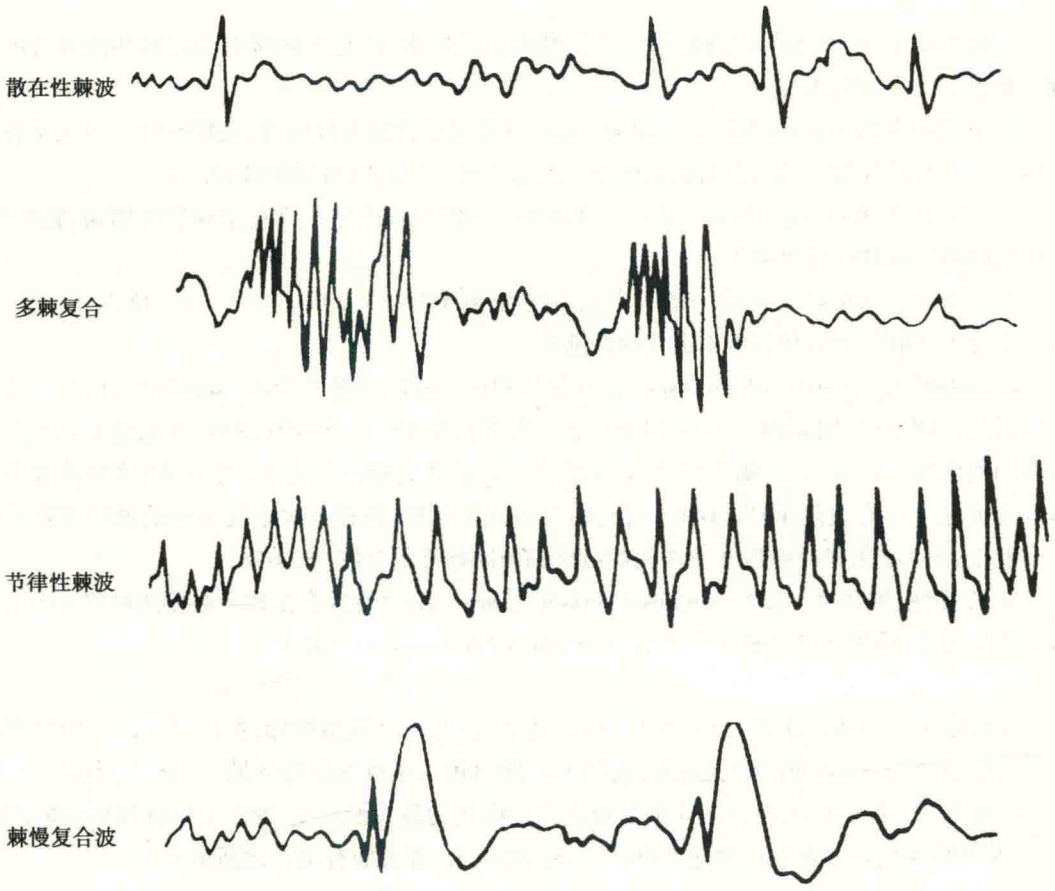


图 4-24　癫痫样波

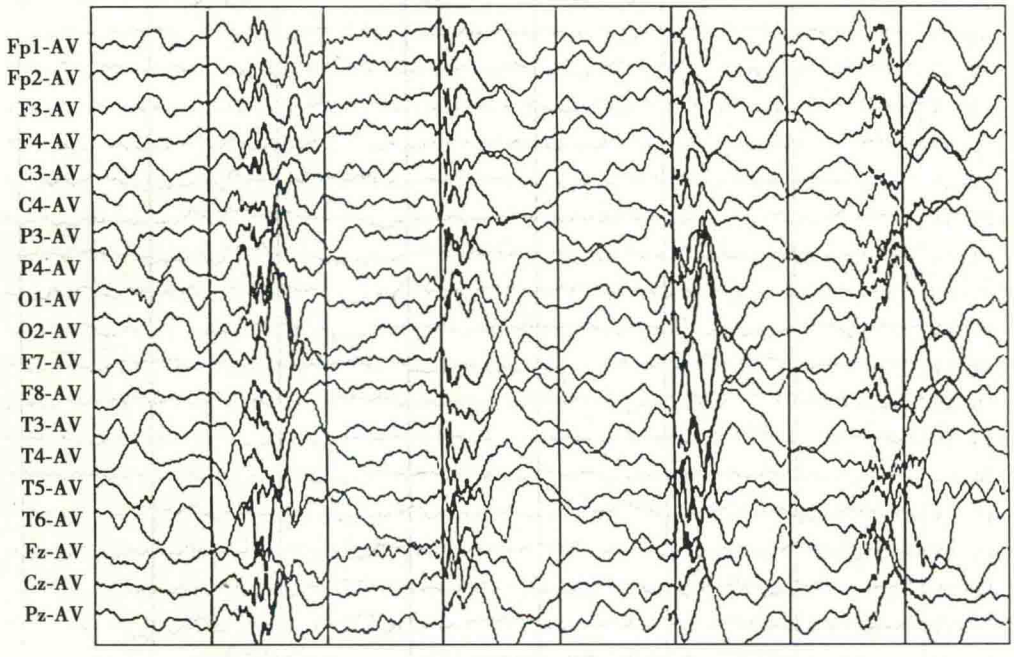


图 4-25　高幅失律（见于 West syndrome）

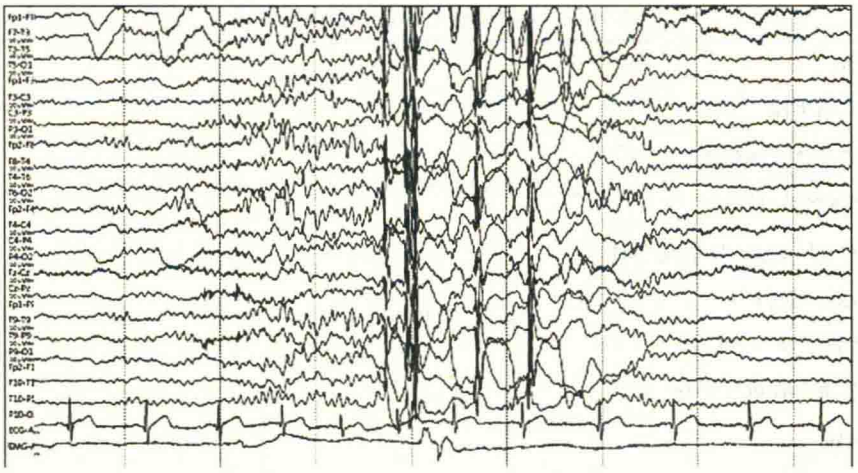


图 4-26　广泛性棘波和多棘慢波

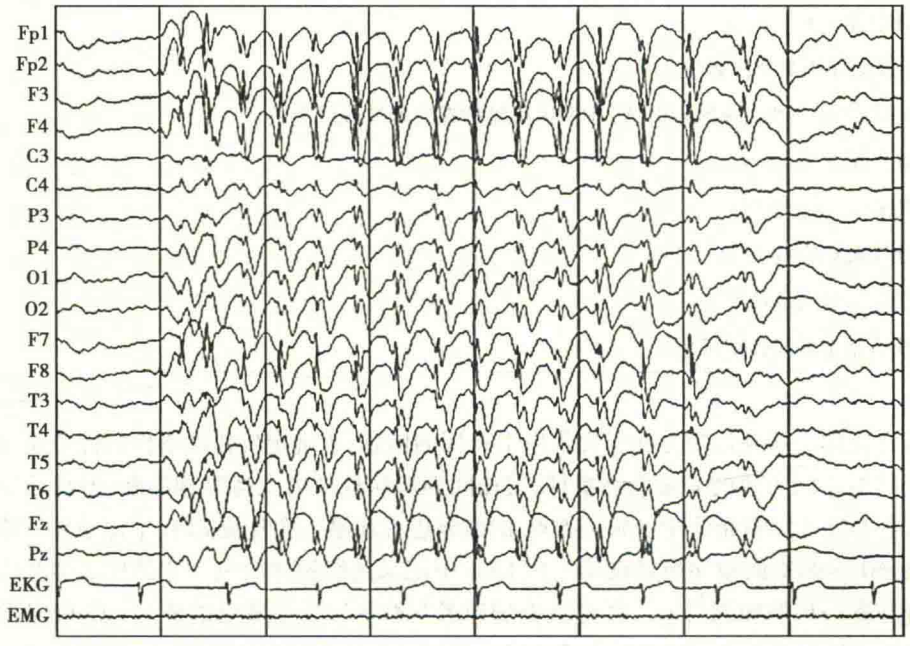


图 4-27　广泛 3Hz 棘慢复合波

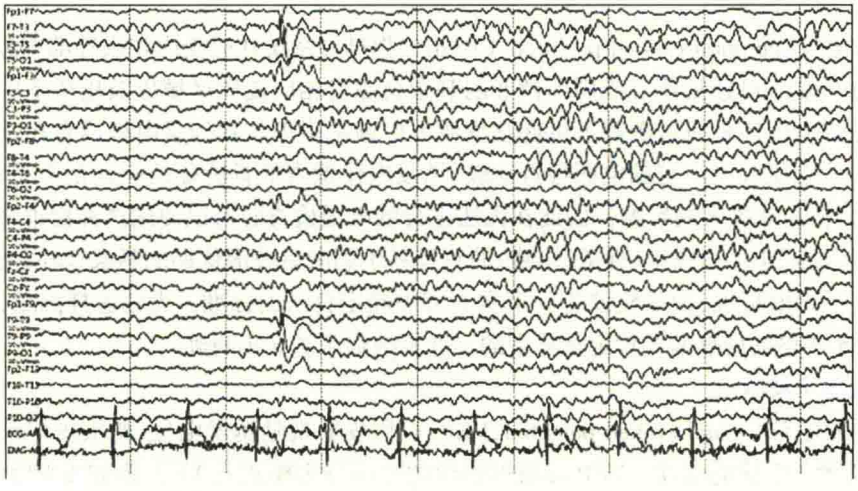


图 4-28　颞区棘慢复合波

学习笔记

表 4-5　常见癫痫综合征的脑电图表现

West 综合征
1. 背景高幅失律
2. 非节律性高波幅慢波
3. 多灶性癫痫样放电
4. 突然的电压衰减(痉挛发作时)
Lennox-Gastaut 综合征
1. 广泛性棘慢波(<2Hz)
2. 背景节律中到重度慢化
儿童失神癫痫
1. 发作时特征性广泛 3Hz 棘慢复合波
2. 过度换气容易诱发
3. 背景节律正常
儿童良性癫痫伴中央颞区棘波
1. Rolandic 区(中央 - 顶区)和(或)中颞区可见散在的棘波或棘慢波
2. 背景正常
局灶性癫痫(如颞叶癫痫)
1. 局灶性癫痫样放电
2. 阵发性局灶慢节律
3. 背景活动正常或轻度慢化

学习笔记

EEG 在癫痫的诊断治疗方面可提供以下有用的信息:①确定发作性事件的性质是癫痫发作还是由于其他原因所致的非癫痫性事件;发作间期癫痫样放电支持癫痫诊断,但缺乏发作间期癫痫样放电不能排除癫痫诊断。30%~50% 的癫痫患者在第一次常规 EEG 中记录到发作间期癫痫样放电,60%~90% 的癫痫患者在第三次 EEG 中记录到癫痫样放电。②是什么类型的癫痫发作。③符合哪一种癫痫综合征。④寻找癫痫患者突然认知功能减退的原因。⑤确定发作起源的部位。⑥评估患者有无癫痫外科的适应证。⑦估计首次癫痫发作后再次发作的几率。

二、脑诱发电位

脑诱发电位(cerebral evoked potential,EP)指中枢神经系统在感受内在或外部刺激过程中产生的生物电活动。对感觉器官或周围神经的刺激会激发相应皮质区域以及皮质下中继站的反应。无论是脑电图还是肌电图都不可能在皮质下中继站附近放置记录电极或者在背景电压中察觉几微伏的电压改变。与脑电图检查比较,诱发电位检查最具特征的一点是不受麻醉、镇静药物、甚至大脑半球损害的影响。因此在无法进行脑电图检查时可以使用这种检查来检测大脑功能。对传入诱发电位(视觉、听觉、体感)的解释基于刺激后波潜伏期的延长、波间期。虽然目前已经建立了诊断标准,但是建议每一个实验室须确定自己的标准。无论怎样测量,高于平均潜伏时间 2.5~3 倍的标准偏差肯定是异常的。波幅的临床意义不明确。

(一) 视觉诱发电位

视觉诱发电位(visual evoked potential,VEP)也称皮质视觉诱发电位,指头皮记录的枕叶皮质对视觉刺激产生的电活动。VEP 可根据刺激的性质分为模式光 VEP、弥散光 VEP 及其他类型的 VEP。临床上最常用的是棋盘格翻 VEP(PRVEP)及闪光刺激 VEP(FVEP):前者波形简单

易于分析，阳性率高和重复性好；后者波形及潜伏期变化大而且阳性率低，但适用于婴幼儿、昏迷患者及其他不能合作者。

检查通常需要在光线较暗的条件下进行，检测前应粗测视力并矫正。刺激形式一般为黑白棋盘格翻转刺激，记录电极置于 O1、Oz 和 O2，参考电极通常置于 Cz。刺激频率为 1 次 / 秒，分析时间为 500ms，叠加次数为 100~200 次。检测时受试者距离刺激器 75~100cm，注视屏幕中心点，两眼分别测试，每侧重复测定 2 次。

PRVEP 是由 NPN 组成的三相复合波，分别按各自的平均潜伏期命名为 N75、P100、N145。其中 P100 被认为是来自第一视区（17 区）或中枢区的动作电位。P100 潜伏期最稳定而且波幅最高，是 PRVEP 唯一可靠的成分。P100 潜伏期的正常值范围通常为均值 ±3SD 以内。异常的判断标准为 P100 潜伏期延长 > 均值 ±3SD，两眼潜伏期差 >10ms 以上，波幅 <3uV 或波形消失等（图 4-29）。

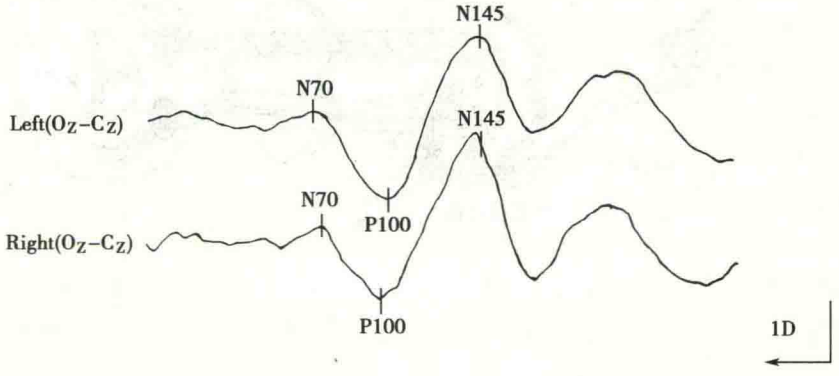


图 4-29　正常人视觉诱发电位

视觉诱发电位主要作用在于检查视通路是否存在活动性损害或残余症状。对大量已知患有视神经炎的患者进行检查发现 51 位患者中仅有 4 位患者潜伏时间是正常的。研究者还发现既往没有视神经损害病史也没有视神经损害临床表现的多发性硬化（multiple sclerosis，MS）患者中，三分之一的患者 VEP 检查有同样的异常表现。

一侧视神经的压迫性病变与脱髓鞘病变有相同的表现。视神经的许多其他病变也能表现出异常的检查结果，包括弱视、缺血性视神经病、Leber 型遗传性视神经病。青光眼以及其他损害了视网膜节细胞前结构的疾患同样会造成潜伏时间延长。

（二）脑干听觉诱发电位

脑干听觉诱发电位（brainstem auditory evoked potential，BAEP）可以研究听觉刺激的效应。将 1000~2000 次嘀嗒声交替之于一侧耳部，通过头皮电极记录信号并由计算机放大。每次刺激后 10ms 内头皮记录到 5~7 个波。根据现有研究结果，前 5 个波潜伏期稳定，波形清晰，在脑干听觉系统中有特定的神经发生源，因此有肯定的临床意义。特别是Ⅰ、Ⅲ、和Ⅴ波的出现率为 100%，价值更大；后两个波的起源尚不清楚。BAEP 异常的判断标准主要依据波形、波绝对潜伏期（PL）、峰间潜伏期（IPL）/ 双耳各波潜伏期差（IDL）及波幅等（图 4-30，图 4-31）。

如上所述，BAEP 是检验脑神经（听神经瘤和桥小脑脚其他肿瘤）和脑干听觉通路特别有用的方法。已确诊的 MS 患者中有一半 BAEP 检查出现异常，可能诊断 MS 的患者中也有少于一半的人 BAEP 检查表现出异常（通常为Ⅰ波与Ⅲ波之间的反应时间以及Ⅲ波与Ⅴ波之间的反应时间延长），患者甚至可以没有脑干损害的临床症状或体征。该检查也用于评估使用了具有听神经毒性药物的婴儿、儿童以及癔症患者的听力。

（三）体感诱发电位

体感诱发电位（somatosensory evoked potential，SEP）是将表面电极置于周围神经干，在感觉

学习笔记

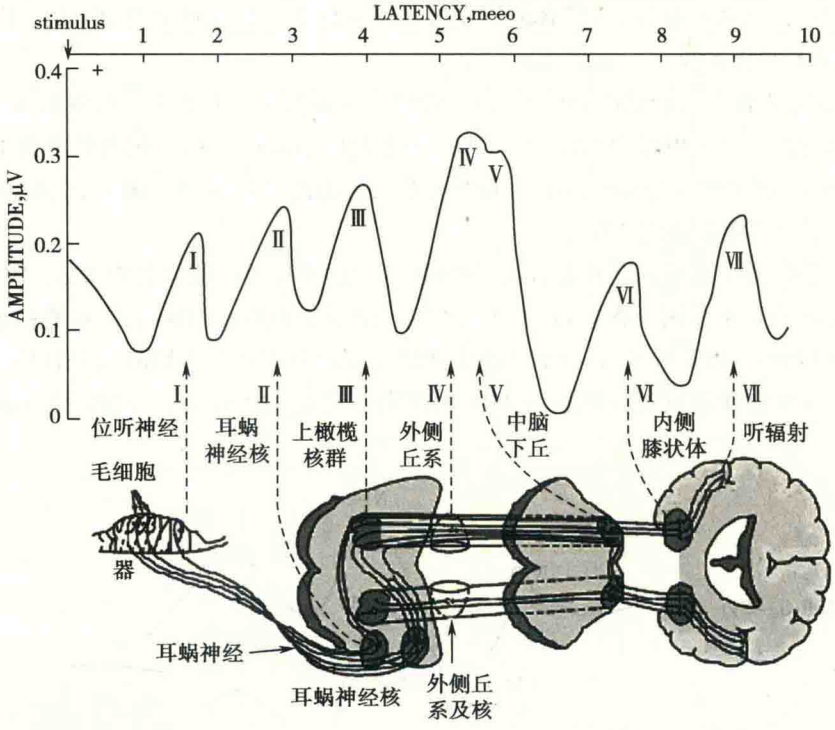


图 4-30　BAEP 各波所代表意义

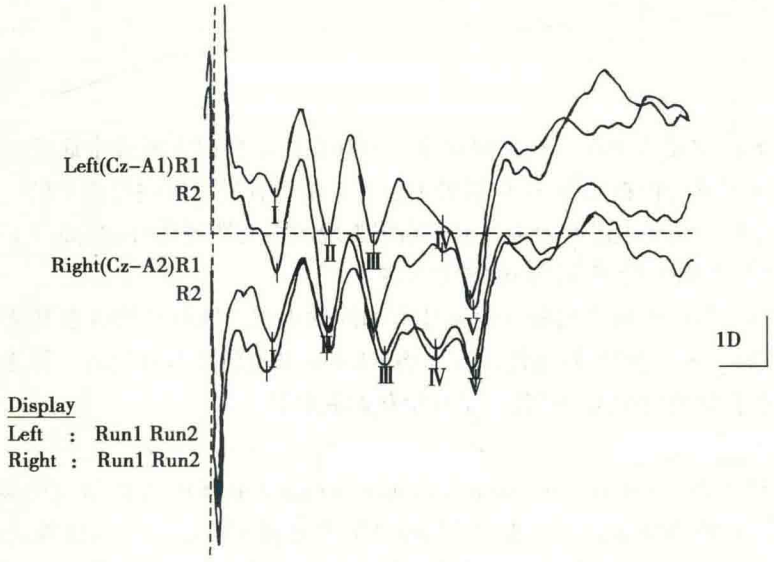


图 4-31　正常人听觉诱发电位

传入通路的不同水平及头皮相应的投射部位记录其诱发电反应。无痛性经皮电刺激作用于正中神经、腓神经、胫神经，然后在锁骨上 Erb's 点、C2 脊柱以及对侧顶叶皮质记录诱发电位，或在腰椎和对侧顶叶皮质记录诱发电位。正中神经刺激对侧顶点记录的主要电位是 P14、N20、P25 和 N35；对侧额点记录的主要电位是 P14、N18 和 N30。周围电位是 Erb's（N9）和 C7。异常的判断标准为波形消失或低平、各波潜伏期和间期延长、两侧潜伏期差明显增大等。

体感诱发电位检查可以证实躯体感觉系统的损害。通过记录外周神经、脊神经根、脊髓、延髓的 Burdach 核与 Goll 核、内侧丘系至对侧丘脑、顶叶的感觉皮质中枢的冲动信号，并通过计算机平均处理，来确定损害的部位。如果传导延迟发生在接受刺激点与 Erb's 点或腰椎间说明是

周围神经的损害；如果发生在 Erb's 点或腰椎与 C2 间说明是相应的神经根的病变，常见脊髓后角病变；如果是内侧丘系至对侧丘脑、顶叶的感觉皮质中枢通路受到损害可以发现至顶叶皮质发出的波延迟。这项检查在还没有明显的临床症状时，对确定吉兰 - 巴雷综合征、颈腰椎间盘损害、多发性硬化、颈腰椎关节强硬等疾患中脊神经根、后角、脑干等结构的损害极有帮助。

诱发电位技术同样也可用于嗅觉的试验性研究。

(四) 运动诱发电位

运动诱发电位(motor evoked potential，MEP)指经颅磁刺激大脑皮层运动细胞、脊髓及周围神经运动通路在相应的肌肉上记录的复合肌肉动作电位，可用于了解中枢运动传导功能。一般是使用无损伤性电刺激或磁圈刺激，刺激头皮相当于运动投射区部位，可以诱导出对侧肢体的电活动反应，再在 C7 棘突和 Erb's 点增加刺激，也记录到上肢和手部的电位，由此测算出运动皮质到颈髓上端的中枢运动传导时间。下肢刺激部位为大脑皮层运动区、T12 和 L1 及腘窝等，记录部位多为曲拇短肌和胫前肌等。临床用于运动通路的病变和检测瘫痪肢体的康复状态。

(五) 事件相关电位

事件相关电位(event-related potential，ERP)又称内源性事件相关电位，是与认知过程有关的长潜伏期诱发电位。ERP 主要研究认知过程中大脑的神经电生理改变，亦即探讨大脑思维的轨迹。P300 是应用最广的 ERP，其刺激形式有声音、视觉、体感等，以声刺激应用较多。P300 测定主要反映大脑皮层认知功能状况，是判定痴呆程度和智能水平的灵敏指标。对精神分裂症、假性痴呆也有一定的诊断价值，还可用于测谎等研究。

三、肌　电　图

肌电图(electromyography，EMG)是将针电极插入肌肉中，记录神经和肌肉的生物电活动，用以判定神经、肌肉功能的一种检查方法。

每个运动神经元及其所支配的一组肌纤维称为一个运动单位(motor unit)。静息状态下及活动时肌肉电活动图形(肌电图)各有其特点，肌电图异常与运动单位不同程度的病变有关。

1. 静息状态下的电活动除神经肌肉接头处的终板外，正常肌肉静息状态时一般没有自发电活动。但如果有神经肌肉疾患，那就会出现各种各样的自发异常电活动，如纤颤电位、束颤电位和正相电位(反映肌纤维应激性)。尽管正常肌肉有时也会出现束颤波(反映单个运动单位的自发活性)，但它仍然是神经源性疾患的特点，尤其是前角细胞有病变时(如肌萎缩性侧索硬化)。肌强直电位(肌纤维的高频放电，波幅和频率变化多端)最常见于肌强直营养不良或先天性肌强直等疾患，有时也出现于多发性肌炎或其他较为少见的疾患。

2. 肌肉随意运动时的电活动运动神经元的单次发放冲动可引起其轴突所支配的全部肌纤维的同步收缩，所记录到的电位即运动单位动作电位(motor unit action potential，MUAP)。正常运动单位的动作电位具有明确的时限、波幅和波形，但是要受到肌肉类型、性别、年龄等的影响(图 4-32)。肌肉大力收缩状态时，不同阈值的运动单位均参与收缩，可产生节律的、反复的动作电位；肌电图上呈密集的相互重叠难以分辨基线的运动单位电位，为干扰相(图 4-33)。许多肌源性疾患患病肌肉常常出现小的、短周期、多相的运动单位，一定程度的随意运动会激活过多的运动单位，呈病理干扰相(图 4-34)。神经源性疾患时多表现为运动单位动作电位波幅增大，时限增宽。神经源性和肌源性损害可以根据肌电图测定加以区别。但也应该注意，在失神经支配的早期或肌病的恢复、再生过程中，由于运动单位支配的肌纤维数量变化，也会出现临床和肌电图不符合的情况，需进行认真细致的判断。

3. 临床意义　EMG 是诊断和鉴别诊断神经源性、肌源性和神经肌肉接头处病变的重要方法。神经源性损害和肌源性损害均可出现自发电位，包括纤颤电位、正锐波及束颤电位等；但神

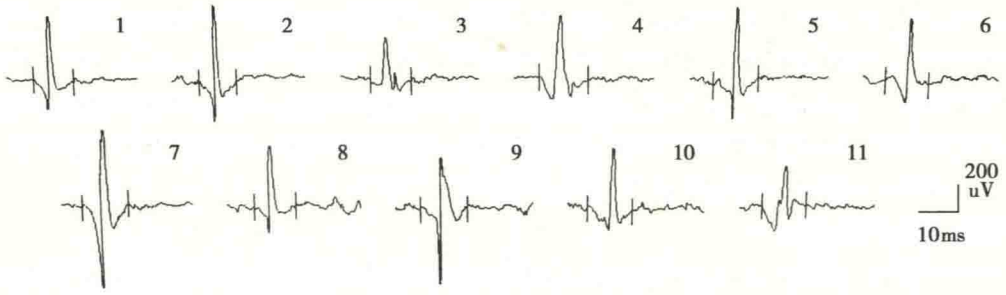


图 4-32　肌肉轻度收缩正常图形

图 4-33　正常人大力收缩时 EMG 募集电位为干扰相

图 4-34　肌源性损害大力收缩募集电位为病理干扰相

经源性损害运动单位电位时限延长、波幅增高及多相波百分比增加等，肌肉大力收缩时可见运动单位电位数量减少，表现为混合相或单纯相；肌源性损害轻收缩时运动单位电位时限缩短、波幅降低及多相电位增多（图 4-35）。大力收缩时呈低波幅干扰相，称病理干扰相。运动单位或神经肌肉接头的肌肉部分和神经部分都可能出现疾患。如果是神经疾患，病变可能是在前角细胞或是神经轴突桥接到终末分叉以前穿越神经根、神经丛、周围神经通路上的任意位置。EMG 能够发现运动单位的疾患，确定病变位置。神经肌肉疾病在初始阶段、或者患者不合作、或者由于其他一些临床症状（如疼痛）使得临床查体困难，无阳性发现时，EMG 检查却常常能够有所察觉，发现亚临床病灶或临床容易被忽视的病灶。另外，通过不同神经支配的肌肉 EMG 测定，结合神经传导速度测定可帮助鉴别神经根与神经丛病变。但是，EMG 检查本身并不能明确病因，电生理检查必须与临床资料和其他实验室检查相结合才能正确诊断疾病。

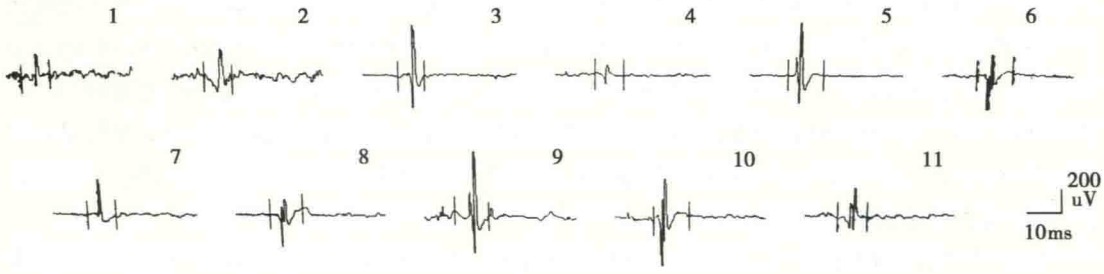


图 4-35　肌源性损害肌肉轻度收缩图形

学习笔记

EMG检查可提示预后。例如急性周围神经或颅神经疾患(如桡神经受压麻痹或贝尔面瘫等)，EMG检查发现去神经支配，提示预后较差；如果没有发现去神经支配，则提示预后较好。

四、神经传导速度

神经传导速度(nerve conduction velocity，NCV)是评定周围运动神经和感觉神经传导功能的一项技术，一般包括运动神经传导速度(motor conduction velocity，MCV)、感觉神经传导速度(sensory conduction velocity，SCV)和F波的测定。

(一) 运动神经传导速度(MCV)

当刺激周围神经的某个部位，可以在该神经支配的远端肌肉产生一个运动反应。分别刺激神经干的远端和近端，在该神经支配的肌肉上记录复合肌肉动作电位，测定其不同的潜伏期，用远端和近端之间的距离除以两点间潜伏期差，即为神经的运动传导速度。计算公式为：神经传导速度(m/s)= 两点间距离(cm)×10/ 两点间潜伏期差(ms)。MCV一般测量正中神经、尺神经和腓神经。MCV减慢多见于周围神经脱髓鞘损害，如损伤、炎症等；前角细胞疾患时减慢不显著，肌病患者的MCV往往正常。另外，MCV的波幅也能表达神经受损的程度。

(二) 感觉神经传导速度(SCV)

检测方法是把刺激电极置于感觉神经远端，将记录电极置于神经干的近端，然后测定其潜伏期和记录感觉神经动作电位；刺激电极和记录电极之间的距离除以潜伏期即为SCV。单纯SCV的减慢常提示周围神经的脱髓鞘损害，而单纯波幅降低提示轴索损害。

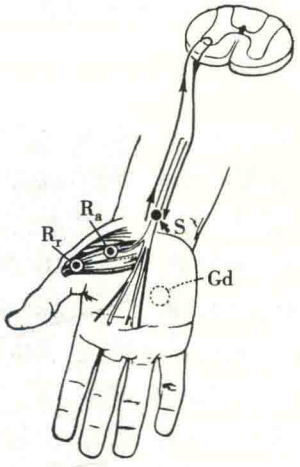


图4-36　F波检测操作示意图
于腕部刺激正中神经，拇短展肌记录

(三) F波测定

运动神经受刺激时，冲动的传导是两个方向进行的(向脊髓方向以及向神经末端方向)，引起一些脊髓前角细胞放电(图4-36)。这将在刺激直接导致的肌肉反射一段时间后出现一个小的运动反射，通常连续测定10~20个F波，然后算其平均值(图4-37)。周围神经系统近端(如神经根)损害时引出的F波异常。

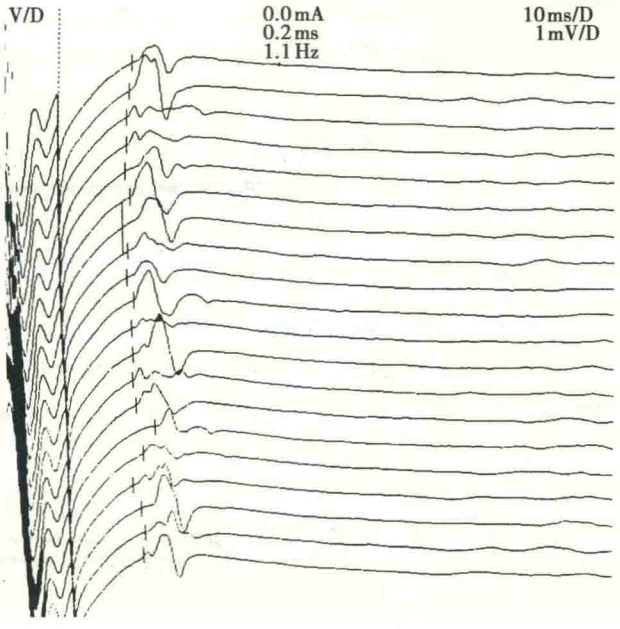


图4-37　F波反应

F波的研究对周围神经病的早期诊断、病变部位的确定以及对功能恢复的动态观察特别是累及近端的神经损害的观察，有着重要的临床价值。在多发性神经病的患者中，当直接测定远端的神经传导速度是正常或减慢并不明确时，F波潜伏期的测定可以提示有神经传导速度的延迟。另外，当病理上近端受损比远端明显，或有近端快速传导神经纤维阻滞时，F波的最短潜伏期可能有不成比例的延长。例如在吉兰-巴雷综合征，在一些常规的运动和感觉传导速度并不明显显示异常的周围神经病患者中，F波的潜伏期如有明显延

学习笔记

长，则推测这是因为近端严重受累所致。

(四) 适应证

通过神经传导速度研究可以确定有无周围神经损害，以及受损程度。下例情况下神经传导速度检查很有必要。

1. 明确感觉障碍是由于脊髓后根神经节远端或近端的损害引起(远端损害，相关纤维感觉传导速度异常)，明确神经肌肉功能失调是否与周围神经损害有关。

2. 检查单神经病患者其他周围神经有无亚临床病变。

3. 单神经病患者确定局灶损害的部位，提示预后。

4. 区分多发性神经病或复合单神经病。

5. 随访周围神经疾病患者的病情进展以及他们对治疗的反应。

6. 明确周围神经疾患时主要的病理改变。脱髓鞘神经病时传导速度显著减慢，常常出现传导阻滞现象；轴索病变，通常传导速度正常或者轻度减慢，感觉神经动作电位很小或缺失，受累肌肉肌电图检查显示失神经支配。

7. 从基因和流行病学方面研究处于亚临床阶段的遗传性周围神经疾患。

五、重复神经电刺激

(一) 定义

重复神经电刺激(repetitive nerve electric stimulation，RNS)指超强重复刺激神经干，在相应肌肉记录复合肌肉动作电位，是检测神经肌肉接头功能的重要手段。正常情况下，肌肉随意运动约 10 秒以后，以 1~10Hz 频率重复刺激运动神经，复合肌肉动作电位(compound muscle action potential，CMAP)的大小基本没有变化。而给重症肌无力患者施加低频重复电刺激时，CMAP 波幅逐渐减低，提示神经肌肉接头病变。

(二) 方法

刺激电极置于神经干，记录电极置于该神经所支配的肌肉。通常选择面神经支配的眼轮匝肌、腋神经支配的三角肌和尺神经支配的小指展肌及副神经支配的斜方肌等进行测定。确定波幅递减一般是计算第 4 或第 5 波比第 1 波波幅下降的百分比；而波幅递增是计算最高波幅比第 1 波幅上升的百分比；正常人波幅递减在 10%~15% 内(图 4-38)，高频刺激波幅在 30% 以下，而波幅递增在 50% 以下。

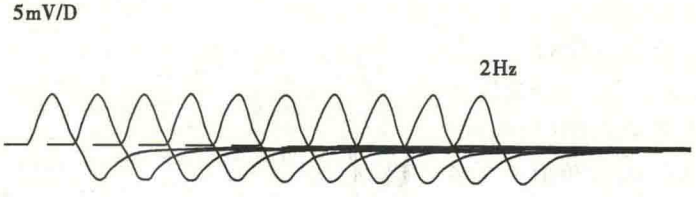


图 4-38　正常重复电刺激

(三) 异常 RNES 的临床意义

低频波幅递减 >15% 和高频刺激波幅递减 >30% 为异常，见于重症肌无力(图 4-39)；高频刺激波幅递增 >100% 为异常波幅递增，见于 Lambert-Eaton 综合征。

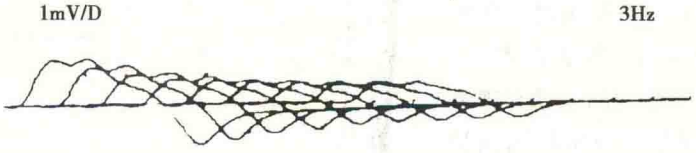


图 4-39　MG 重复电刺激

第五节　血管超声检查

(一) 颅外段动脉彩色多普勒超声

颈外段动脉彩色多普勒超声(extracranial artery Duplex Doppler examination)是一项无创检测方法,已愈来愈广泛应用于临床,可客观检测动脉结构和动脉硬化斑块形态,对缺血性脑血管病诊断有重要意义。

颈外段彩色多普勒超声检测部位包括双侧颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)、颈外动脉(ECA)、椎动脉(VA)和颈内静脉(ICV)等。检测内容包括血管壁结构(内膜、中膜和外膜),血管内径和血流动力学变化。常见的异常包括血管内膜弥漫性或节段(局灶性)增厚、管腔动脉硬化斑块形成、动脉狭窄或闭塞、血管走行异常、先天发育异常和动脉瘤等、血流方向异常如盗血综合征等。

相较 CTA,MRA 及 DSA 而言,彩色多普勒超声操作简单快捷、无创、无辐射,价格低廉,可以在床边操作,进行动态颈部血流的观察,判断有无闭塞、狭窄和斑块的形成。可以对血管的管腔进行探测,区别出非均质和均质的病理变化,有利于早期发现斑块内出血、斑块溃疡、脂质斑块,敏感性高(图 4-40)。但对判断颈动脉狭窄的严重程度及椎动脉疾病时不及 CTA 及 DSA。

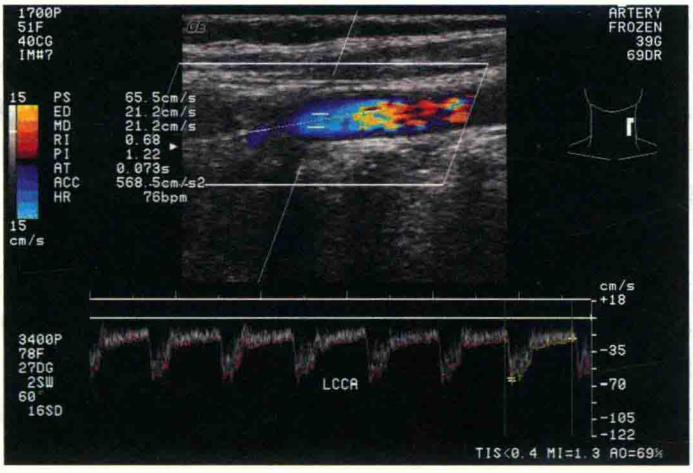


图 4-40　正常颈总动脉彩色血流图

血流呈三峰,收缩期有二个峰,第一峰 V1 大于第二峰 V2,双峰间有切迹,舒张期持续低速血流

在临床上主要用于以下方面:

1. 动脉粥样硬化　早期动脉硬化的病理原因主要是血液中的脂质沉积于血管内膜下形成脂纹,引起内膜增厚,颈动脉彩超可以通过测量内 - 中膜厚度(intima-media thickness,IMT)来反映内膜损害的程度。弥漫性内膜病变时还伴有正常平滑肌层的低回声暗带消失。若已经形成动脉粥样硬化斑块,根据彩超下斑块的形态学和声学特征,可区分为脂质性斑块、纤维性斑块和钙化性斑块,并可发现溃疡形成的火山口征及斑块内出血。

当颈动脉粥样硬化狭窄达 70%~99% 时,除硬化斑块外,彩超下可见狭窄近段流速下降,血管阻力升高,表现为舒张末流速相对减低,频谱呈高阻力型改变;狭窄段血流加速,频窗消失(图 4-41)。而狭窄远段血流速度明显减低,血管阻力下降,呈低搏动性血流改变。还可见到血流代偿表现:颈内动脉重度狭窄时,颈外动脉代偿性流速增高,血管阻力下降,呈颈内动脉化血流改变;双侧椎动脉流速代偿性增高。

颈内动脉闭塞时,彩超下见颈内动脉管腔内斑块充填或血栓形成,患侧颈总动脉管径明显

学习笔记

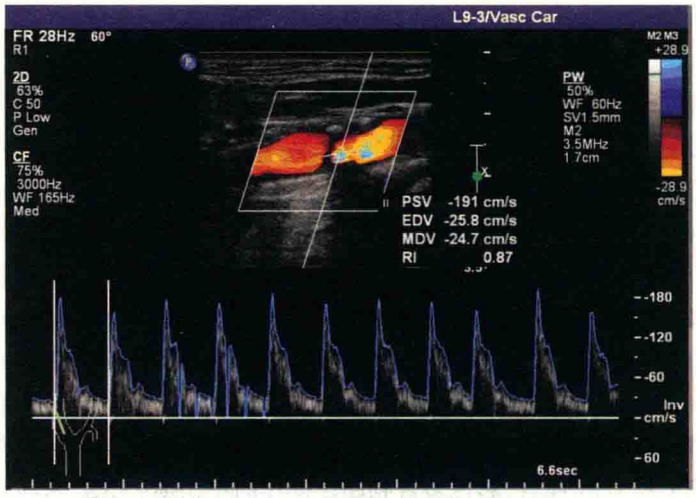


图 4-41　右侧颈内动脉重度狭窄彩色血流图

小于健侧，颈内动脉彩色多普勒无血流信号。患侧颈总动脉远段出现红蓝交替的血流信号，即血流折返现象。颈外动脉扩张，血流速度升高，血管阻力降低。双侧椎动脉流速代偿性增高。

椎动脉闭塞性疾病超声特征：椎动脉管壁增厚，内膜毛糙，可伴有斑块形成。如有狭窄可见狭窄处血流束变细。彩色血流紊乱，频谱显示峰值加快；完全闭塞则闭塞段管腔内无血流信号。狭窄或闭塞远端椎动脉呈狭窄下游频谱改变。对侧椎动脉可呈现代偿性改变，表现为内径增宽、流速加快和血流量增加。

2. 颈内动脉肌纤维发育不良　一侧或双侧的颈内动脉管径不均匀性狭窄。全程管腔血流充盈不均，呈“串珠样”改变。多表现为低流速、高阻力血流频谱特征。

3. 颈动脉夹层　颈动脉超声可作为颈动脉夹层的筛查方法。颈动脉夹层的常见超声表现为显示颈动脉内膜破口血流信号，内膜瓣分隔呈双腔结构（真腔和假腔），不规则狭窄，远端逐渐变细甚至闭塞，局部管腔外径增加，甚至呈现瘤样扩张，少数呈现壁内血肿。

4. 大动脉炎　动脉中膜外膜增厚，内膜清晰可见。重度病变者，动脉 3 层结构消失，表现为全程均匀性增厚，血管腔均匀性变细。

5. 锁骨下动脉盗血综合征　锁骨下动脉在椎动脉开口前狭窄，狭窄段血流速度增快，呈湍流。患侧锁骨下动脉狭窄程度不同，同侧椎动脉血流发生部分或全部逆转，彩色多普勒表现血流颜色翻转。频谱表现为双向血流或完全反向血流。同侧上肢动脉表现为狭窄远段血流改变：收缩早期血流峰值流速降低，舒张早期无反向血流。

（二）经颅多普勒超声检查

经颅超声多普勒（transcranial Doppler，TCD）检查是利用超声波的多普勒效应来研究脑底大血管及其分支的血流动力学的一项新技术。1982 年由挪威 Aaslid 等人首创并推广应用，1986 年三维 TCD 问世，初步解决了颅内血管的显示和定位，近年又出现了用彩色编码表示血流方向和信号强度的 M- 模（Power Motion-mode Doppler，PMD），使脑动脉检查和微栓子检测功能更强大。TCD 技术具有简便、快捷、无创伤、易重复及可监测等特点，能直接获得颅内大动脉的血流动态信息，在帮助诊断脑血管病，研究脑循环方面有其独特的使用价值。

1. 操作方法

（1）颈总、颈内及颈外动脉近端检查患者取仰卧位，头置于正位，在锁骨上缘、胸锁乳突肌下内侧触及颈总动脉搏动，沿其走行方向，尽可能将超声束与血管走行方向保持 45° 角的位置进行观察。

（2）颅内血管检查

1）颞窗：患者取仰卧或侧卧位，探头置于颧弓之上、耳屏和眶外缘之间，经颞窗可探测到大

学习笔记

脑中动脉(middle cerebral artery,MCA)、大脑前动脉(anterior cerebral artery,ACA)前段、大脑后动脉(posterior cerebral artery,PCA)的交通前段和交通后段及颈内动脉终末段(terminal internal carotid artery)。颞窗的检出率与年龄、性别等因素有关,老年、女性、肥胖者较难检测。

2) 枕骨大孔窗:患者取坐位或侧卧位,头前倾,颈屈曲,探头置于颈项中线,声束对准枕大孔区,经枕窗可探测椎动脉(vertebral artery,VA)颅内段、小脑后下动脉(posterior interior cerebellar artery,PICA)、基底动脉(basilar artery,BA)。

3) 眶窗:受检者去仰卧位,两眼闭合,探头轻置于眼睑上。声束对准眶后视神经空、眶上裂,与矢状面的夹角小于 15°,可探测同侧眼动脉(ophthalmic artery,OA)、颈内动脉虹吸段(carotid siphon,CS)。

此外尚有额上窗和前囟窗,主要适用于新生儿和 1 岁以下小儿。

2. TCD 常用的分析参数

(1) 深度:深度是指被检血管与探头之间的距离,深度是通过每一群脉冲超声波被 PW 发射器发射出去时,由距离选通预设的发射和接收脉冲波间隔时间决定的。如果预设两者的时间间隔是(Δt),根据超声波传播速度(S)和时间差即可知道对应该预设时间间隔的距离为:距离 =Δt× S/2。因此,距离选择通过不同的时间间隔预设,可以检测不同深度取样容积。深度对于识别颅内血管非常重要。如经左颞窗 TCD 检测到了某一血流频谱信号,根据深度不同,可能是以下颅内血管:同侧大脑中动脉(深度 35~65 mm);同侧大脑前动脉(深度 55~70mm);对侧大脑前动脉(深度 75~85mm);对侧大脑中动脉(深度 >90mm)。

(2) 血流方向:血流方向(direction)是指被检测到血管血流相对于探头的方向。当血流朝向探头时,接收频率(f2)> 发射频率(f0),血流频谱为基线上方的正向值称正向频移;当血流方向背离探头时,f2<f0,血流频谱为基线下方的负向值称负向频移。因此,当检测到一正向血流频谱时,提示该血流方向朝向探头,反之亦然。血流方向是识别正常颅内血管和病理性异常通道的重要参数。例如在同样检测深度 55~65mm 时,经颞窗探头角度水平或稍向前,检测到的血管可能是大脑中动脉(MCA)起始部,也可能是大脑前动脉交通动脉前段(ACA-A1),此时区别 MCA 和 ACA 就需要依据血流方向。正常状态下的 Willis 环,MCA 血流方向朝向探头,ACA 背离探头。

病理状态下,当一侧大血管出现严重狭窄或闭塞后,某些相邻血管血流方向会发生改变,根据血流方向改变可以识别病理通道的出现。

(3) 血流速度:血流速度(velocity)是指红细胞在血管中流动的速度,主要根据多普勒频移(fd)计算,血流速度是 TCD 频谱中判断病理情况存在的最重要参数,管径大小、远端阻力或近端流入压力的改变均会造成血流速度变化。血流速度又包括收缩期峰值血流速度(systolic velocity,Vs)、舒张期血流速度(diastolic velocity,Vd)和平均血流速度(mean velocity,Vm)。多种不同的病理情况下都会导致 TCD 检测到的颅内或颅外动脉血流速度改变,包括增快或减慢,因此在判读时应结合多项参数和结果仔细分析。

(4) 搏动指数和阻抗指数:搏动指数(pulsitility index,PI)和阻抗指数(resistance index,RI)是描述频谱形态的两个参数。PI 计算公式:PI=(Vs-Vd)/Vm(Vs 收缩期峰血流速度;Vd 舒张期末血流速度;Vm 平均血流速度)。RI 计算公式:RI=(Vs-Vd)/Vs。从公式中可以看出,搏动指数主要受收缩和舒张期血流速度差的影响,差值越大搏动指数越大,差值越小搏动指数也越小。如正常情况下由于颅内血管远端阻力小,因此颅内血管血流频谱的搏动指数小于颅外和外周血管。

舒张期末血流速度是舒张期残存的血流速度,反映远端血管床阻抗。舒张期末血流速度越接近收缩期血流速度时,说明远端血管床阻抗越小,搏动指数也就越小,称之为“低阻力频谱”。当舒张期末与收缩期峰血流速度相差越大时,说明远端血管床的阻抗越大,搏动指数也越大,称之为“高阻力频谱”。

病理情况下,低阻力频谱可见于动静脉畸形供血动脉和大动脉严重狭窄或闭塞后远端血

学习笔记

管，而高阻力频谱则常见于如颅内压增高和大动脉严重狭窄或闭塞的近端血管。除血流速度和血流方向之外，PI 是分析 TCD 频谱的另一项非常重要的参数。

（5）血流频谱形态：血流频谱形态（pattern of waveform）反映血液在血管内流动的状态。TCD 频谱上的纵坐标是血流速度，频谱周边（包络线）代表的是在该心动周期某一时刻最快血流速度，基线则代表血流速度为零。TCD 频谱内的每一点的颜色则代表在该心动周期内某一时刻处于该血流速度红细胞的数量。TCD 频谱信号的强度用颜色表示，信号从弱到强的颜色变化为蓝色 - 黄色 - 红色。因此，红细胞越多的地方反射信号强，呈红色。红细胞数少信号弱的地方呈现蓝色。正常情况下血液在血管内流动呈规律的层流状态，处于血管中央的红细胞流动最快，向周边逐渐减慢。正常情况下大多数红细胞处于接近中央最快流速的状态而只有极少部分贴近血管壁的红细胞呈低流速状态，所以正常 TCD 频谱表现为红色集中在周边并有蓝色“频窗”的规律层流频谱（图 4-42）。当正常层流发生变化时，TCD 频谱也会出现相应改变。血管出现严重狭窄时：①狭窄部位血流速度增快但处于高流速红细胞数量减少，呈现频谱紊乱的湍流状态；②由于狭窄后血管内径的复原或代偿性扩张，使处于边缘的红细胞形成一种涡漩的反流状态，或大量处于低流速的红细胞血流表现为多向性。因此在狭窄段包括狭窄后段在内的取样容积内检测到的 TCD 频谱完全失去了正常层流时的形态，而表现为典型的狭窄血流频谱，周边蓝色，基底部“频窗”消失而被双向的红色涡流或湍流替代（图 4-43）。

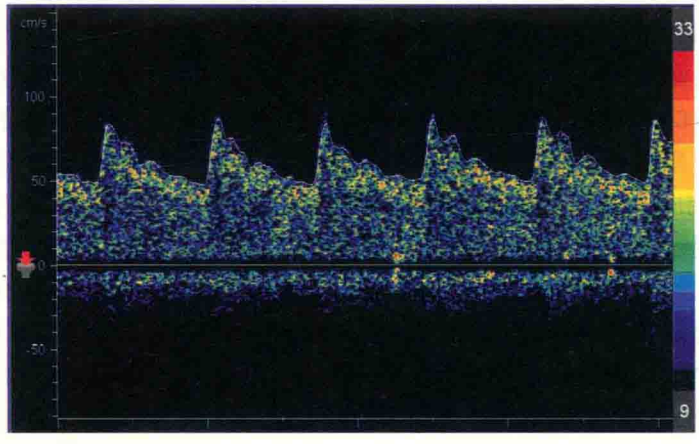


图 4-42　正常 MCA 频谱

表现为红色集中在周边并有蓝色“频窗”的规律层流频谱

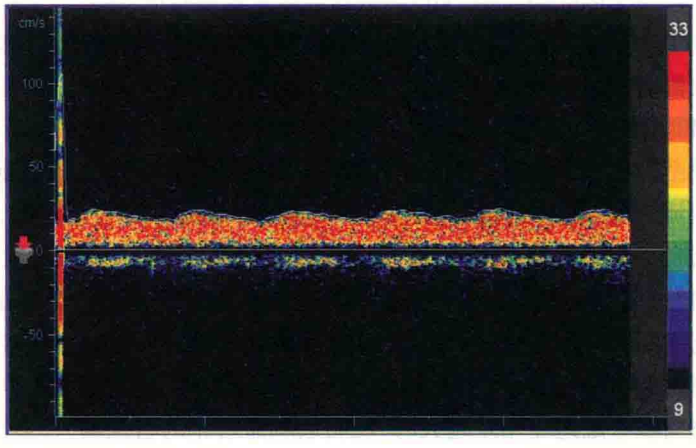


图 4-43　MCA 狭窄

血流速度减慢，收缩期上升速度减慢，峰延迟，峰尖消失而成圆钝低搏动指数波浪状频谱

学习笔记

在临床上 TCD 主要用于以下方面：①协助诊断颅内外段动脉狭窄或闭塞及其程度；②对深部脑动静脉畸形的定位、供养血管和引流静脉的确定；③判断脑血管痉挛发生的时间、部位和程度，TCD 随访观察判断蛛网膜下腔出血的预后；④协助诊断锁骨下动脉盗血综合征；⑤对脑动脉内微栓子的实时监测；⑥偏头痛；⑦监测颅内压增高和脑死亡。

在做 TCD 检查或阅读分析 TCD 报告时，需注意以下几点：①脑动脉条数检查是否完整；②每条动脉的检查是否完整；③提供的参数是否完整（深度、血流方向、收缩期及舒张期血流速度、平均血流速度、搏动指数、阻抗指数）。另外，TCD 检查也需要结合 CTA、DAS、MRA 等影像学检查，才能得出于临床更加有帮助的结论。

近年来 TCD 技术发展迅速，出现了经颅实时彩色多普勒显像（TCCS）、彩色多普勒血流显像（CDFI）、彩色多普勒能量图（CDE）等等。新型超声造影剂的应用和三维重建技术的发展弥补了超声经颅后信号衰减的不足，新技术可获得满意的颅内超声血流显像。随着新技术的应用，TCD 有着巨大的发展潜力。

第六节　放射性同位素检查

一、单光子发射计算机断层脑显像

单光子发射断层扫描（single photon emission computerized tomography，SPECT）是一种安全、无创、可动态监测脑灌注情况的检测技术，将能发射 γ 射线的放射性核素标记化合物如 ^{99m}Tc-HMPAO、^{99m}Tc-ECD 和 ^{123}I-IMP 等注入体内，体内发射出的 γ 射线为 SPECT 探头收集，经电子计算机处理成三维图像。这种技术可以研究脑缺血和脑组织代谢活跃状态下的局部脑血流（regional cerebral blood flow，rCBF）情况，以及局部作用物的代谢、蛋白质合成、细胞膜的传输作用和受体的位置、密度和分布等。它们不仅能研究各种脑疾患的特征，而且能评价疾病治疗效果和研究正常脑功能。它可以鉴别早老性痴呆和多灶性局部脑萎缩；可动态检测脑血管疾病的脑循环状态，对分析脑血管疾病的病理生理、指导临床诊断及治疗有重要作用。帮助癫痫患者手术前的癫痫灶定位；鉴别术后脑肿瘤复发与术后脑水肿及瘢痕等。

二、正电子发射计算机断层扫描（PET）

正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography，PET）是无创性探测放射活性示踪剂在脑部浓聚度的断层显像技术，作为一种活体生物化学显像，具有高灵敏度和高分辨率的特点。正电子发射同位素（通常为 ^{11}C、^{18}F、^{13}N、及 ^{15}O）由回旋加速器或直线加速器产生，并和生物活性复合物结合。示踪剂在脑内不同部位的浓度经体外检测仪无创性的检测，通过类似 CT 和 MRI 的技术重建断层图像。PET 扫描可测量局部脑血流的模式、耗氧量、葡萄糖利用、氨基酸代谢、受体的功能与分布情况。主要应用的方面是：脑代谢显像、脑灌注和脑血流显像、脑受体显像，其中以代谢显像应用最为广泛。目前阿尔茨海默病的淀粉样蛋白显像及帕金森病的多巴胺受体和转运体显像得到快速发展。淀粉样蛋白成像的示踪剂可与 β 折叠型纤维状的 β 样淀粉蛋白结合，通过放射性标记在 PET 中显示脑内淀粉样蛋白的负荷，使得老年斑的活体检测成为可能（图 4-44）。多巴胺受体 PET 显像剂可以活体检测突触后多巴胺受体，多巴胺受体显像剂多为 ^{11}C- 和 ^{18}F- 标记的放射性配体，可直接或间接了解多巴胺的储存量和代谢活动，从而有助于诊断累及多巴胺系统脑功能活动疾病，如帕金森病、亨廷顿病和精神分裂症等。针对基底节多巴胺转运体（dopamine transporter，DAT）的脑功能显像在 PD 早期诊断与病情严重度的判断已经显示出较高的临床应用和研究价值。与传统 CT、MRI 相比，PET 更重要的是功能图像，它反映的是脏器及细胞的生理和生化改变。临床主要应用于对原发性颅内肿瘤分级、鉴别肿瘤和放

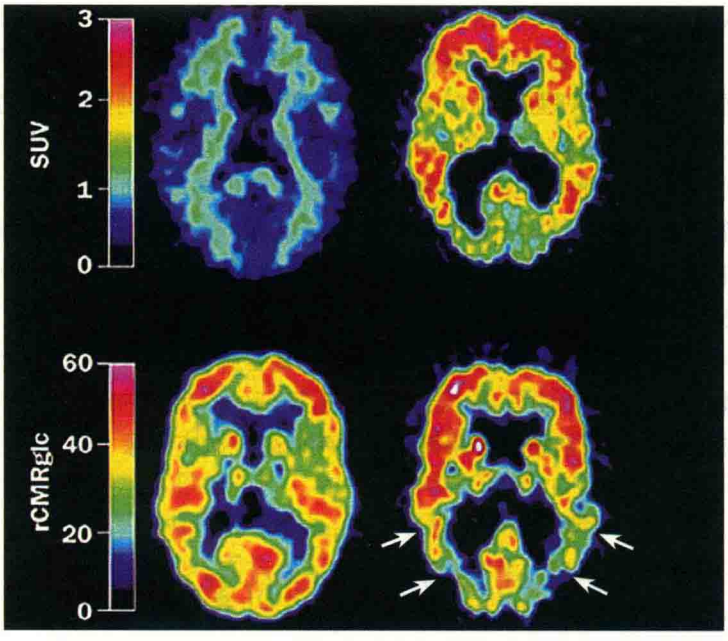


图 4-44
上图：^{11}C-PIB SUV；下图：^{18}F-FDG 脑局部糖代谢
（左侧为 67 岁正常人，右侧为 79 岁 AD 患者）
^{11}C-PIB SUV 图显示 AD 患者额叶及颞顶叶皮层高 PIB 存留，rCMRglc 低代谢

学习笔记

射性坏死组织；神经系统变性疾病包括痴呆、帕金森病等；鉴别痴呆类型，近来认为其在痴呆的早期诊断及评估方面也具有潜在价值；缺血性脑血管病的病理生理研究及治疗中脑血流和脑代谢的检测，以及脑功能的研究；癫痫灶定位，PET 显像在癫痫发作期表现癫痫灶的代谢增加，而在癫痫发作间期表现为代谢降低；如今已成为术前常规检查，特别是 MRI 检查结果阴性的癫痫患者；另外，PET 还逐渐应用到神经系统疾病的治疗效果评价中。

第七节　活体组织检查

一、脑活组织检查

脑组织活检主要适用于在非侵入性检查方法（如影像学等）不能明确诊断时，获取脑组织进行病理诊断。适于进行活检的病变多位于脑浅表部位、影像学检查能够定位、能够进行外科手术治疗、并多选择非功能区，不是重要的组织结构（如脑干、与语言和运动功能相关的皮质结构等）。脑活检标本来源一般有两条途径：一是外科手术时开颅取得；二是在 CT 立体定位下通过定向穿刺取得脑标本。随着近年来计算机技术，神经影像学技术和立体定向手术技术的不断发展，立体定向脑内病变活检术在颅内病变的定性诊断和决定治疗方案中起着越来越重要的作用。脑组织活检能够帮助诊断性质不明的颅内占位性病变、亚急性硬化性全脑炎、CJD、脑白质营养不良、Alzheimer 病等疾病。

二、神经活组织检查

神经活检是在人的活体上切取有病变的部分周围神经组织，经过特定的处理和染色，在光镜或电镜下观察周围神经组织细微结构改变的方法。包括周围神经活检和皮肤神经活检。周围神经活检多取腓肠神经，极少数患者根据需要切取腓浅神经、隐神经以及腕部桡神经的皮支

或者其他外科手术病灶临近部位的神经，皮肤神经活检可随意选取与病变部位相近的区域。神经活检有助于鉴别是以脱髓鞘为主、以轴突损害为主，或为遗传代谢障碍所致的改变，帮助周围神经病的定性诊断和病变程度的判断。

神经活检的适应证：周围神经活检可用于发现周围神经病变、判定病变的程度、确定病变性质及寻找病因。目前临床上需要进行周围神经活检的疾病主要有遗传性运动感觉性神经病、继发周围神经病（如结缔组织病）（图 4-45）、感染性疾病（如莱姆病）、中毒性神经病（抗肿瘤药物、重金属中毒等）。皮肤神经活检用于：①感觉神经病，特别是累及小纤维的感觉神经病；②有周围神经受损的症状，查体和电生理检查没有肯定异常的患者；③临床考虑自主神经病变，用皮肤神经活检判定有无汗腺或血管神经支配的异常。神经活检的禁忌证：①有出血倾向或手术部位有炎症者不宜手术；②长期大剂量应用激素的患者、糖尿病者要慎重。

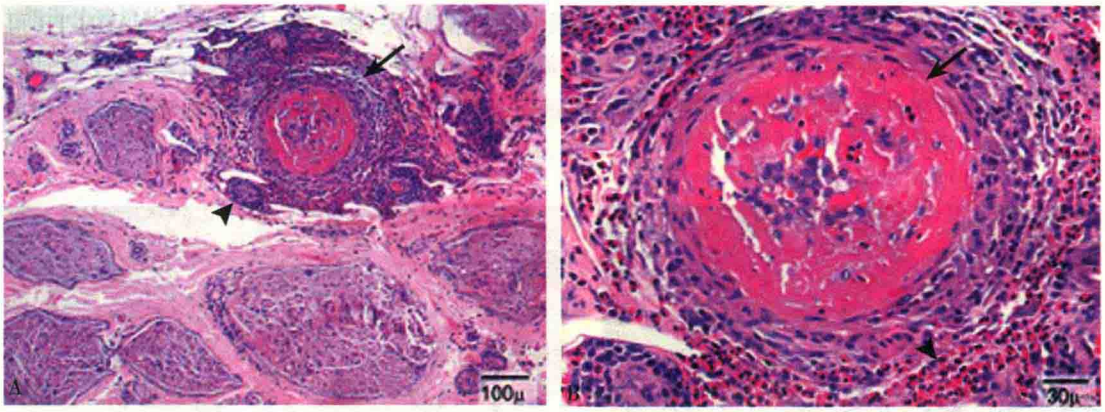


图 4-45　腓肠神经活检

显示神经小动脉坏死性血管炎和嗜酸性粒细胞浸润，符合 Churg-Strauss 综合征（Churg-Strauss syndrome，CSS）的表现。A. 低倍镜下显示神经束膜，一个大的神经外膜小动脉纤维素样坏死和嗜酸性粒细胞浸润（箭头所示）；可见一个小血管全壁炎（光箭头所示）。B. 高倍镜下显示大的小动脉呈纤维素样坏死（箭头所示），嗜酸性细胞围绕并侵入血管壁（光箭头所示）（石蜡切片 HE 染色）

三、肌肉活组织检查

肌肉活检不仅能区分病变是肌源性或神经源性，而且能提供对各种遗传性、炎症性、代谢性神经肌肉疾病的诊断和鉴别诊断的信息。神经源性病变，如运动神经元病或周围神经病的活检可见萎缩肌纤维按神经分布成簇出现，肌细胞间较少有正常肌纤维，也很少有炎性细胞，周围有大量健康肌纤维。肌源性病变，如肌病或肌炎，早期活检镜下可见受累肌肉内的肌纤维溶解断裂；变性萎缩的肌细胞间有正常肌纤维存在，萎缩肌纤维散在，肌细胞核可能处于中央，炎性病变时坏死肌纤维间可见大量炎性细胞浸润；也可能发现纤维化或脂质渗透。目前国内各家仍采用开放性肌肉活检。针刺活检常用于小儿或诊疗过程中的重复活检，仅限于肌肉量多、危险性低的股四头肌。

肌肉活检适应证：①肢体无力、肌肉萎缩或肢体肌肉疼痛，在相关辅助检查后仍不能确定病变性质者；②系统性疾病累及肌肉者，如血管炎、结节病或结缔组织病；③肌酶升高，或肌电图检查显示为肌源性损害者。肌肉活检的疾病包括先天性肌肉疾病、炎性肌肉病、代谢性肌肉病（线粒体肌病、糖原累积病和脂质沉积病）。除肌肉疾病之外，伴有肌肉损害的其他疾病，如结节性动脉周围炎、蜡样脂 - 脂褐素增多症等。肌肉活检的禁忌证包括有出血倾向或手术部位有炎症不宜手术。

肌肉活检取材原则上是选择临床和电生理均受累的肌肉，严重肌肉萎缩的患者，选病变相

学习笔记

对轻的部位，另外应避免近期作过肌电图或受损害部位的肌肉组织；慢性进行性病变时选择轻、中度受累的肌肉；急性病变时应选择受累较重的肌肉。同时注意避开表皮血管和皮肤损伤处。临床上常取用的肌肉是肱二头肌、肱三头肌、三角肌、股直肌、股四头肌和腓肠肌等。

肌肉活检标本有常规组织学、组织化学和免疫组化等染色方法。常规组织学可帮助鉴别神经源性和肌源性损害，有助于皮肌炎、多发性肌炎和包涵体肌炎的诊断及鉴别。组织化学染色可测定肌肉中各种酶的含量，有助于糖原沉积病的诊断。免疫组化染色可发现异常线粒体DNA，可标记抗肌萎缩蛋白、免疫球蛋白等，有助于肌营养不良和线粒体肌病的诊断。苏木精-伊红染色（HE）、改良 Gomori 三色染色（MGT）、辅酶 I- 四氮唑还原酶染色（NADH-TR）3 种染色是诊断神经肌肉病的最基本方法。HE 染色可以观察肌膜核的改变。肌膜核增加可见于强直性肌营养不良；固缩核聚集多见于神经源性肌病。观察坏死及再生纤维的分布和数量。MGT 易于发现杆状体肌病胞体内的异常杆状体；还能见到远端型肌病中的特征性改变镶边空泡。也可以看到线粒体肌病的破碎红纤维及肌纤维细胞色素 C 氧化酶缺失（图 4-46；图 4-47）。NADH-TR 可以确定肌纤维类型观察到肌原纤维网的异常。靶和靶样纤维多见于神经源性肌萎缩；中央轴空病可见到多数肌纤维中心部位空芯；肌源性肌病可见肌纤维内不规则形状的低活性部分，称虫噬样改变。

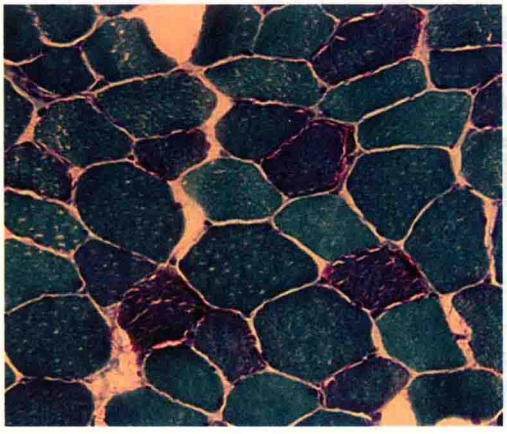


图 4-46　线粒体脑肌病破碎红纤维（RRF）（改良 Gomori×400）

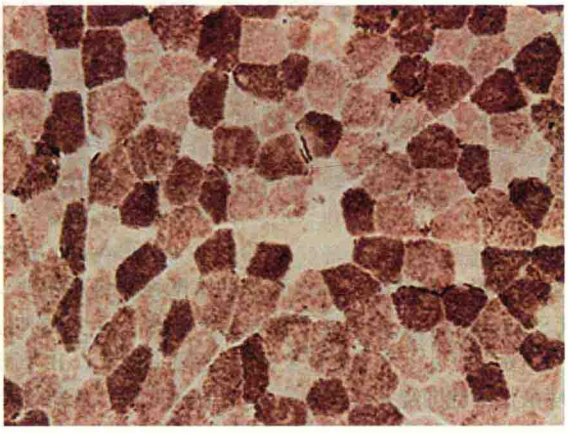


图 4-47　细胞色素 C 氧化酶化学染色可见 COX 染色阴性肌纤维血管（部分肌纤维细胞色素 C 氧化酶缺失）

第八节　基因诊断

近 10 年来，随着分子遗传学研究技术的迅速发展和人类基因组计划的圆满完成，对神经系统遗传性疾病的认识已有了相当的提高，尤其是在分子遗传学及分子诊断研究方面。基因诊断技术（DNA diagnostic）也称分子生物学诊断技术，是采用分子生物学方法在 DNA/RNA 水平检测分析致病基因的存在、变异及表达状态，直接或间接地判断致病基因和诊断疾病。目前基因诊断的方法主要包括染色体检查、核酸分子杂交技术、PCR 扩增技术、限制性片段长度多态性连锁分析技术和基因芯片（gene chip）技术等。

目前已知人类遗传性疾病有数千种，神经系统遗传病约占 60%。神经系统遗传性疾病（neurogenetic disorders）系指由遗传物质（染色体、基因或线粒体）的数量结构和功能改变所致的以神经系统功能异常为主要临床表现的疾病。依据引起遗传物质改变的起源组织不同，可将神经系统遗传性疾病分为两种类型：Ⅰ型系由神经元外胚层来源的基因表达异常，主要表现为神经系统功能障碍，经典的神经系统遗传性疾病大都归于此类；Ⅱ型则指非神经元外胚层来源的基因表达异常，通过间接因素对神经系统造成影响。现已报道的运用基因诊断方法来诊断的神经系

学习笔记

统疾病主要包括一些神经系统遗传和代谢病，如肌营养不良、线粒体病、先天性畸形等（表 4-6）。

表 4-6　常见神经系统遗传和代谢病

疾病名称	遗传方式	相关基因定位
假性肥大型肌营养不良症，包括 Duchenne 型肌营养不良和 Becker 型肌营养不良	X- 连锁隐性遗传	本病基因定位 Xp21.2~3，编码蛋白为 dystrophin
肝豆状核变性	常染色体隐性遗传	ATP7B 基因定位 13q14.3
强直性肌营养不良症	常染色体显性遗传	MD 基因定位于 19q13.3
面肩肱型肌营养不良症	常染色体显性遗传	FSHD 基因定位于 4q35
亨廷顿病	常染色体显性遗传	Huntingtin 基因定位于 4q16.3
弗里德赖希共济失调	常染色体隐性遗传	称 X25 基因，定位于 9q13
遗传性脊髓小脑性共济失调	多呈常染色体显性遗传	SCA1 基因定位于 6p22，SCA2 基因定位于 12q23~24，SCA3/MJD 基因定位于 14q32.1，SCA4 基因定位于 16q24-gter，SCA5 基因定位于 11 号染色体着丝粒区，SCA6 基因定位于 19p13
多发性神经纤维瘤病Ⅰ型	常染色体显性遗传	17q11.2（NF1 基因）
结节性硬化症	常染色体显性遗传	TSC1 基因定位于 9q34.1，TSC2 基因定位于 16p13.3
苯丙酮酸尿症	常染色体隐性遗传	PAH 基因定位于 12q22~12q24.1

（周　东）

参考文献

1. 史玉泉，周孝达 . 实用神经病学 . 第 3 版 . 上海：上海科学技术出版社，2004.
2. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民卫生出版社，2013.
3. 卢祖能，曾庆杏，李承宴等 . 实用肌电图学 . 北京：人民卫生出版社，2000.
4. 大熊辉雄，松冈洋夫，上埜高志 . 脑电图判读 step by step. 北京：科学出版社，2009.
5. 刘晓燕，临床脑电图学 . 北京：人民卫生出版社，2006.
6. 李茂绪，孔凡斌，田玉峰等 . 神经系统疾病实验室诊断学 . 济南：山东大学出版社，2006.
7. 贾建平 . 神经科特色诊疗技术 . 北京：科学技术文献出版社，2007.
8. 周东，崔丽英，洪震 . 神经病学 . 北京：高等教育出版社，2011.
9. 孙学礼 . 精神病学 . 北京：高等教育出版社，2008.

学习笔记

第五章 神经心理学检查

第一节 神经心理学检查在神经科的应用及其意义

一、神经心理学的概念与历史发展

神经心理学(neuropsychology)是研究脑与心理或脑与行为之间相互关系的学科,是心理学与神经科学的交叉学科。神经心理学不仅用于脑高级认知功能的诊断和评估,也是揭示认知过程及其脑机制的研究方法之一。

"神经心理学"一词最早于1929年由美国著名心理学教授波林(E. Boring)提出。原苏联学者鲁利亚(A. Luria)在第二次世界大战期间研究了大量的脑外伤患者的高级认知功能,于1973年出版了《神经心理学原理》,创立并发展了神经心理学这一学科。20世纪50年代,神经心理学的理论和研究方法开始进入中国,但仅有少数神经科医生从事对神经心理学的临床应用和研究。20世纪80年代,我国神经心理学的研究主要围绕言语障碍、记忆障碍、智力障碍,大脑半球不对称性等方面进行,主要涉及的疾病有脑血管病、帕金森病、脑外伤、癫痫、脑肿瘤等。近10年来,随着阿尔茨海默病等认知功能障碍疾病越来越受关注,神经心理学才逐渐被神经内科医生重视,神经心理学知识和检查方法在国内逐渐普及。然而,规范及系统的神经心理学培训仍较少,总体上,我国的神经心理学发展仍相对滞后。

二、神经心理学检查方法

传统的神经心理学检查方法以行为学检查为主,检查方法简单易行,部分检查在患者床边即可完成。

1. 体格检查 体格检查是神经心理学检查的重要内容和环节,细致的体格检查常有助于患者认知功能障碍的诊断。如患者向右侧凝视,提示患者可能存在左侧空间忽视;通过与患者谈话,可以发现患者是否存在言语障碍;通过观察患者的情绪,有助于发现患者是否存在抑郁症等疾病;而额叶释放症状阳性,提示患者可能存在额叶认知功能减退。

2. 神经心理学量表 神经心理测量是最主要、也是最有成效的临床神经心理学检查方法。目前在我国已经编制或者翻译了大量的适用于中国人群的神经心理学量表。这些量表多数可以在床边完成,部分量表只需要纸和笔即能完成,简单易行。如通过线段等分试验测查患者有无忽视症,通过数字广度测查患者的短时记忆。

3. 基于计算机的神经心理学测查 随着计算机技术的发展,对传统量表难以测查的认知功能障碍的检查得以实现,如通过电脑屏幕快速的呈现图像,可以检测视觉对消障碍的患者。目前这类心理学实验范式越来越多,能更灵活更有目的地测查患者某一认知功能,对发现和理解认知功能障碍的产生机制具有重要的意义。

三、神经心理学检查的意义

1. 为临床诊断提供症状学依据 认知功能障碍是神经科重要的临床症状。尽管神经影像学与神经电生理发展迅速,但认知功能的评估仍然要依靠神经心理学检查。如失语症的诊断,需要通过临床检查和失语症量表测查,判断患者言语障碍的类型,为临床诊断提供依据。

学习笔记

2. 为评估患者认知损伤的严重程度及康复状况提供客观依据　通过详细的临床检查以及有针对性的神经心理学量表评定，可以客观地对患者认知功能损伤的严重程度以及康复疗效进行评定。同时通过详细的神经心理学检查，提供患者具体的认知损伤的加工环节，对制订患者的康复训练方案提供依据。如不同的失语症患者可以通过不同的康复方案，更有针对性的进行认知功能训练。

3. 为研究脑结构与功能的关系提供直接的证据　不同的脑区损伤有不同的认知障碍表现。通过对脑损伤的研究，揭示脑结构与认知功能加工的关系，具有重要的研究意义。

四、神经心理学检查注意事项

1. 在神经心理学检查过程中，需要考虑患者的年龄、受教育程度、言语功能、精神状态等影响因素。

2. 神经心理学检查耗时较长，易受周围环境因素影响。故检查应在安静舒适的环境下进行，防止旁观者的干扰，检查前检查者应和患者有充分沟通，尽量减少患者紧张和不安情绪，取得患者的积极配合，以保证患者在集中注意力的前提下完成，才能获得可信的结果。

3. 神经心理学量表需要在固定的指导语下完成，检查者需要经过专业培训，测试结果才具有良好的可靠性。

第二节　常用的神经心理学量表及其检查方法

一、认知功能评定

认知功能是指人在对客观事物的认识过程中对感觉输入信息的获取、编码、操作和使用的过程。认知功能主要涉及记忆、注意、语言、思维、推理等，是人类高级神经活动中最为重要的过程。认知功能障碍是指由于不同原因导致的认知功能加工出现异常，表现为记忆障碍、语言障碍等临床症状。临床常见的认知功能障碍主要有记忆障碍、失语症、失认症、失用症及忽视症等。

(一) 记忆功能评定

1. 床边检查　对考虑有记忆障碍的患者进行床边检查，通过详细的病史询问有助于对患者记忆损伤的初步判定。如询问患者近一天所进的食物，日常生活中有无丢三落四，是否记得按时吃药，出门是否有走失等；要求患者复述和延时回忆 3 个物体的名称，有助于简单了解患者记忆的基本情况。在询问病史的过程中，需要与患者的知情者进一步核实患者日常生活情况。

2. 记忆功能检测量表

(1) Rey 听觉词语测验(Rey auditory verbal learning test，RAVLT) 是由 Rey 于 1964 年制定。测试材料为两个各包含 15 个常用具体名词的词表(词表 A 和 B)，其中词表 A 为目标词表，B 为干扰词表。测试时检查者读出 15 个词(词表 A)，速度为 1 秒钟 1 个词，要求被试在检查者读完后立即复述，可不必按原顺序说出，检查者记录下被试回答的内容，此为即刻回忆，如此共进行 5 遍，分别称为测验 1~5。然后，检查者向被试读出干扰词表(词表 B)，检查者读完后请被试回忆。然后再请被试回忆词表 A 中的词，此为短时延迟自由回忆。接下来的 20 分钟请被试完成一些其他的非记忆相关任务，20 分钟后再请被试回忆词表 A 中的词，此为长时延迟自由回忆。

在 Rey 听觉词语测验基础上，Delis 等于 1987 年制定了 California 词语学习测验，Brandt 等于 1991 年制定了 Hopkins 词语学习测验。与 Rey 听觉词语测验不同的是，California 词语学习测验的词表中包括来自 4 个语义类别的 16 个名词。这 16 个名词混合排列，任何相连的两个词不能来自同一语义分类。California 词语学习测验中还增加了短时和长时延迟线索回忆、长时延迟再认。Hopkins 词语学习测验较前两种词语学习测验简单，词表中包括来自 3 个语义类别的

学习笔记

12个名词。检查者共向被试读3遍目标清单，没有线索回忆项目。目前较常用的是California词语学习测验和Rey听觉词语测验。词语学习测验包含了对记忆的编码、存储、提取的测试，不仅能有效区分痴呆患者和正常老年人，轻度认知功能障碍和正常老年人，对于阿尔茨海默病和其他类型痴呆也有区分作用，因此该测验在痴呆的早期诊断中有十分重要的价值。

(2) 韦氏记忆量表(Wechsler memory scale，WMS)是国内外广泛应用的成套记忆量表，由Wechsler于1945年制订。该量表由七个分测验组成。

1) 常识：个人和日常知识，如你是哪年生的？你们国家的总统是谁？

2) 定向：时间和地点的定向能力，如现在是几月份？这是什么地方？

3) 计数：测试注意力。如从20倒数到1，朗读26个字母，从1开始连续加3直到40；

4) 逻辑记忆：如立即回忆朗读过的两段故事；

5) 数字广度：顺背和倒背数字；

6) 视觉记忆：如每张图片呈现10秒钟后，用纸笔立即再现；

7) 成对联想学习：其中包括意义关联强的词对，以及无意义关联、难以记忆的词对，要求被试先学习，随后作即时回忆，根据正确回忆数记分。

综合七个项目的得分，得出一个记忆商(memory quotient)。

湖南龚耀先等已对WMS进行了修订。修订的WMS有以下内容：

1) 长时记忆包括3个分测验：①个人经历；②时间空间(定向)；③数字顺序关系。

2) 短时记忆包括6个分测验：①视觉再认；②图片回忆；③视觉再生；④联想学习；⑤触摸测验；⑥理解记忆。

3) 瞬时记忆：顺背和倒背数字。

(二) 失语症检查

失语症(aphasia)是指大脑功能受损所引起的语言功能丧失或受损，常见失语类型有运动性失语和感觉性失语。运动性失语(Broca失语)以口语表达障碍为突出特点，听理解相对较好，呈非流利型失语，表现为语量少、讲话费力、发音和语调障碍、找词困难等。因语量少，且缺乏语法结构而呈电报式语言，病灶部位在优势半球额叶Broca区(额下回后部)。感觉性失语(Wernicke失语)的患者听理解障碍突出，表现为语量多，发音清晰，语调正确，短语长短正确，无语法错误，但患者常常答非所问，并不能和他人有效地交流。病变位于优势半球Wernicke区(颞上回后部)。

1. 床边检查　失语症患者可以通过详细的体检与耐心的病史询问识别。通过询问患者姓名及要求患者完成闭眼等简单指令动作，了解患者理解能力；通过对话及复述，了解患者表达能力；通过出示笔、钥匙让患者命名，了解患者有无命名障碍。通过简单的检查可以区分出感觉性失语与运动性失语等。

知识点

失语症与构音障碍鉴别

失语症是语言中枢受损所引起的语言功能丧失或受损，表现为语言理解、表达障碍。构音障碍是指因与言语表达有关的神经-肌肉系统的器质性损害导致发音肌的肌力减弱或瘫痪、肌张力改变、协调不良等，引起字音不准、声韵不均、语速缓慢和节律紊乱等言语障碍，而患者语言中枢无损伤，患者语言理解能力保持良好。

部分失语症患者由于不能正常配合体检及回答问题，可能被误诊为意识障碍。失语症患者在意识清楚的情况下往往可以完成医生示意的动作，如张嘴、闭眼等动作。

2. 失语症量表检查　语言加工的神经机制复杂，失语症可能涉及语言加工的多个环节，使用失语症检查量表可以更细致的评估患者语言障碍的具体环节和机制。国外有多种检查量表，包括波士顿失语症检查(Boston diagnostic aphasia examination，BDAE)、西方失语症成套测验

学习笔记

(western aphasia battery, WAB)、Token 测验等。国内常用的失语症评定方法有汉语失语成套测验和汉语标准失语症检查。

(1) 汉语失语成套测验(aphasia battery of Chinese, ABC):该测验是 1992 年北京医科大学高素荣教授等在西方失语症成套测验的基础上制定的,在临床上得到了广泛应用,主要包括以下六个方面的测验。测试内容较多,一般需要经过临床培训才能正确使用。

1) 口语表达:包括谈话、复述和命名。通过谈话和叙述,判断被试口语信息量和流利性;复述包括常用和不常用词,具体和抽象词,短句,长句等,注意复述中有无错词,复述过程中有没有增加或者减少词汇;命名包括对指定物体命名和列名,其中列名是检查被试在一分钟内能说出蔬菜名称的数量。

2) 听理解:包括判断题、听辨认和执行指令,测查患者听觉的理解能力。

判断题是对患者熟悉的事物以简单陈述句提问,患者只需回答"是"(或"对")、或"不是"(或"不对")。如:"北京的六月会下雪?",患者回答"对"或"不对"。听理解正常的患者能正确回答。听辨认是检查者说一个名称后,要求患者从附图中或身体部位中选出正确答案。如检查者说"梳子",被试需在多个图形中,选择出梳子的图形。执行口头指令,要求患者按口头指令执行,注意对复杂指令必须说完全句后,再让患者执行。

3) 阅读:包括视读、听辨认、朗读词配画、指令执行和选词填空等内容。视读,为视感知朗读。朗读时注意患者是否只读一半,或是以错语朗读。听辨认,要求患者从一组形似、音似或意似的字中指出听到的字。在检查时,检查者可以指出从哪一行字中选。朗读词配画,要求患者朗读一个词,无论朗读正确与否,再从相应的一组图中选出具有相同意义的图案。指令执行,要求患者先朗读所示的句子,无论朗读正确与否,均要求在读后照着句子的意思做。选词填空,让患者先看留有空挡的句子,可以朗读,也可默读,从每个句子下四个备选词中选出适当的词,使全句成为一个完整的句子。

4) 书写:包括姓名、地址、抄写、系列写数、听写、看图写、写病史或短文。看图写字,向患者出示图,说"写这个图上的东西",检查者可以按顺序地等患者写完一个后,再指下一个。写短文是要求患者围绕一件事,至少写出三个完整的句子。

5) 其他神经心理学检查:包括意识、近事记忆、视空间功能、运用、计算及利手检查。

(2) 中国康复研究中心汉语标准失语症检查量表(China rehabilitation re-search center standard aphasia examination, CRRCAE):由中国康复研究中心在 1990 年编制。此检查包括两部分内容,第一部分是通过患者回答 12 个问题了解其语言的一般情况。第二部分由 30 个分测验组成,分为 9 大项目,包括听理解、复述、说、朗读、阅读、抄写、描写、听写和计算能力。该套评定方法省去了认知能力,视空间能力以及利手的检查,只适用于成人失语症患者的临床评定。

临床病例讨论 1

患者黄××,男性,67 岁,大学教师,右利手,大学文化水平。因"记忆力下降伴认字困难 3 天"入院。

3 天前突觉头昏,自觉记忆力下降,丢三落四,但对以前的事情回忆无困难。之后发现不能认字,书写无困难,与家人沟通基本正常,但对文字阅读明显困难,甚至自己刚写出来的字也不能正确地读出来,病程中无意识障碍,无肢体麻木与无力。

既往史:有高血压史,未正规治疗。否认眼科疾病史。

神经系统检查:意识清楚,语言流利,颅神经检查双眼右侧同向性偏盲,眼球运动正常,对光反射灵敏,余颅神经未见异常,四肢肌力 4 级,肌张力正常,双侧病理征阴性,感觉和共济运动检查均正常。

学习笔记

神经心理检查：简易精神状态检查（MMSE）25 分，扣分项目为："皮球、国旗、树木"短时回忆 0/3 分；出示"请您闭上眼睛"卡片，要求按这句话的意思做动作 0/1 分；临摹图 0/1 分。蒙特利尔认知评估量表（MoCA）19 分，扣分项目为：视空间与执行功能 0/5 分；命名 2/3 分；延迟回忆 0/5 分。听觉词语学习测验（AVLT）：连续学习并回忆 3 次分别是 AVLT 14 分；AVLT 24 分；AVLT 35 分；短延迟回忆 AVLT 40 分；长延迟回忆 AVLT 0 分；再认 6 分。汉语失语成套测验（ABC）量表主要结果如下：自发谈话、系列语言、听理解中判断题、听辨认以及复述检查均正常；执行口头指令 60/80 分。命名中实物命名 14/20 分；身体命名 8/10 分；图片命名 4/10 分；反应命名 10/10 分；阅读中视 - 读 1/10 分；朗读 - 画匹配 0/40 分；读指令并执行 0/30 分；选词填空 0/30 分。书写检查中写姓名、地址、抄写、系列书写、听写以及写短文均满分。运用和计算满分。结构与空间 0/19 分。

辅助检查：头颅 MRI 轴位 FLAIR 像可见胼胝体压部、左侧颞叶及枕叶多发斑片状高信号病灶（图 5-1）。

该患者的诊断：脑梗死（左侧颞枕叶、胼胝体压部）、纯失读症、记忆障碍。

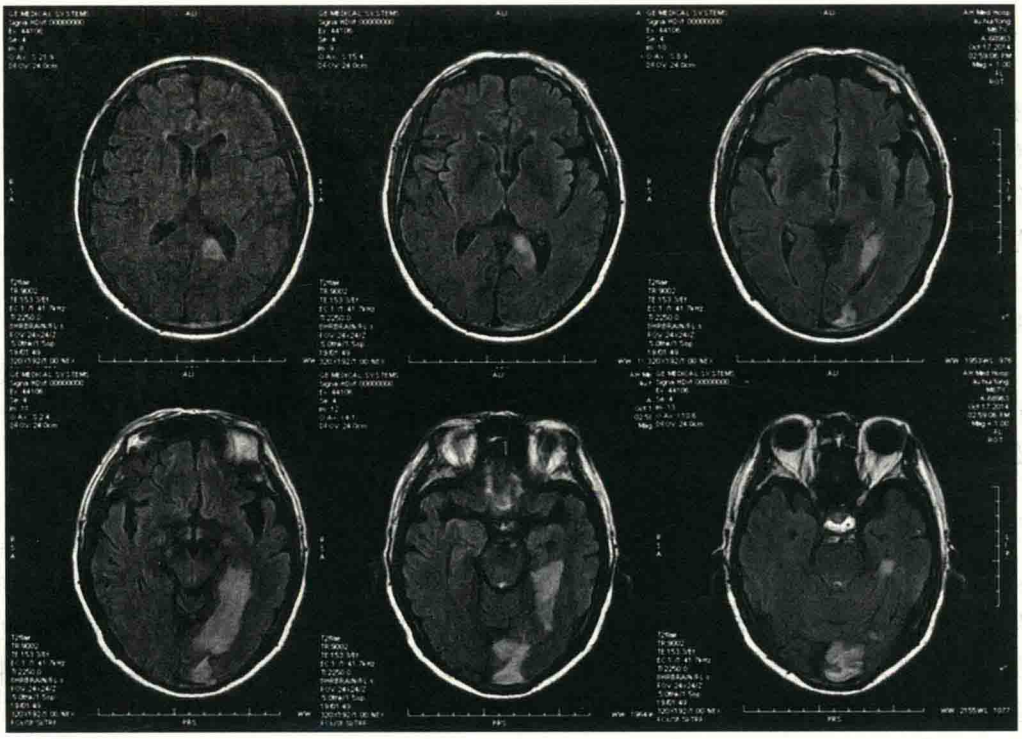


图 5-1　头颅 MRI 轴位 FLAIR 像可见胼胝体压部、左侧颞叶及枕叶多发斑片状高信号病灶

思路 1：患者以阅读障碍和记忆障碍为主要临床症状，记忆障碍以短时记忆损伤为主，通过 MMSE 及 MoCA 先测查患者的总体认知功能。同时针对短时记忆损伤进行听觉词语学习测验（AVLT）检查，进一步明确短时记忆损伤的严重程度。MMSE 及 MoCA 提示患者的整体认知功能有所下降，其中短时记忆及视空间认知功能明显受损。

知识点

记忆的分类

有关记忆的分类目前尚未统一，根据记忆保持时间的不同，可分为短时记忆（或工作记忆）和长时记忆；阿尔茨海默病患者损伤以短时记忆为主，而长时记忆相对保留。长时记忆中又可分为外显记忆（或称陈述性记忆）和内隐记忆（或称程序性记忆）（图 5-2）。

学习笔记

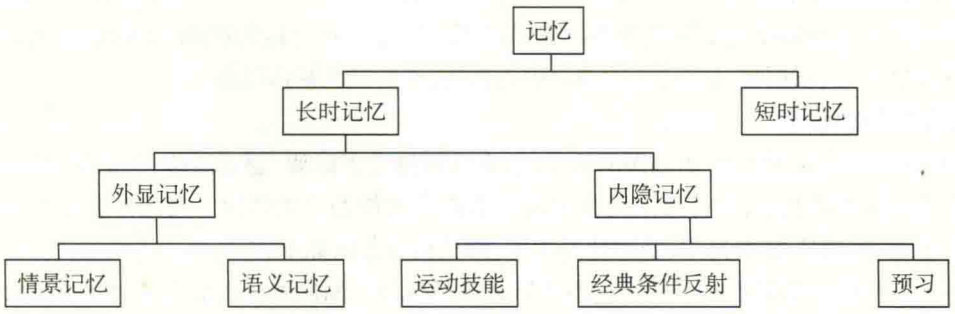


图 5-2　记忆的主要分类

思路 2：患者和家人交流基本正常，提示患者在语言理解及口语表达中损伤不明显。患者主诉无书写困难，提示患者失写症状不突出，考虑患者以失读症状为主。因此，在神经心理学检查主要测查其阅读功能。汉语失语成套测验（ABC）量表结果提示患者命名障碍以及失读不伴有失写。

知识点

单纯性失读

单纯性失读又称文字失认，是联合性失认在文字阅读上的表现。患者在文字阅读时出现拼读现象，即患者在读不出某个字的时候会努力地将这个字一部分一部分地读出来。而当他将所有部分读完后会突然将刚才未能读出的字读出来。在临床上单纯性失读有时也被称为不伴失写的失读，因为患者书写、听写能力一般完好，与其明显的失读反差非常明显。抄写可能也较正常人差，对于自己刚写过的文字也可能不认识。常见于左侧枕叶及左侧颞叶枕叶交界区损伤。

（三）视觉失认症的检查

失认（agnosia）可以粗略地理解为“不能识别”。失认症可分为视觉失认症、听觉失认症、触觉失认症。视觉失认症临床上最为常见，患者视觉感知通路正常，但不能完成复杂物品辨认与命名的任务，常可以通过触摸或者语言描述而说出物体的名称。视觉失认症包括物体失认、面孔失认、颜色失认等。根据测查目的不同，使用的测查任务也不同。

1. 物体失认症检查方法

（1）形状匹配测验：1990 年 Farah 首先提出，要求被试者从右边四个图形中选出一个与左边形状相同的图。失认症患者无法正确选择，提示失认证源于图形模板匹配障碍。

（2）功能匹配测验：1982 年 Warrington 设计，测验要求被试者从上面两个物体中选出与下面一个物体具有相同功能的物体（图 5-3）。

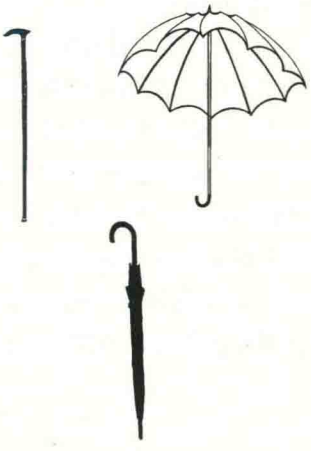


图 5-3　功能匹配测验

2. 面孔失认检查　面孔失认是患者不能识别原来熟悉的面孔，但能够通过声音、步态或者特征性的衣着等线索来辨认熟悉的人。面孔失认常发生于双侧颞枕叶下部的病变。面孔失认常通过描述面孔、面孔的识别和命名、面孔配对等任务测查。

3. 颜色失认检查　颜色失认的患者能够感知并辨别颜色，但难以完成需要提取颜色信息的任务（如橘子是什么颜色的？）。Damasio 等（1979）设计的图画填色和错色图画测验能有效地分辨

学习笔记

颜色失认症和颜色命名障碍。图画填色测验的材料是一些未着色的图画(如青蛙、柳枝)。被试需把图画填上适当的颜色。错色图画测验是呈现一些颜色不合适的图画(如绿色的狗、紫色的象),让被试辨认。根据被试在这两项测验中的表现,推断颜色辨认障碍。

(四) 失用症检查

失用症(apraxia)是指由脑部疾病所致的,在无肢体功能障碍、感觉障碍、失语症、认知障碍、痴呆或意识障碍情况下,对已形成习惯的动作表现出无能为力的状况。失用症包括肢体失用、口面失用、睁眼失用、穿衣失用、结构性失用等,常见检查方法如下:

1. 床边检查　依据躯体部位通过多种形式进行测查。如检查口面部失用时让患者吹口哨、示齿、眨眼等;检查肢体失用时让患者执行敬礼、再见、走过来等任务,或者使用实物如示范梳头、钉钉子、刷牙等动作。患者可表现为不能执行口语命令却能模仿。

2. 功能匹配实验　先呈现一个工具的图片(如铅笔),后呈现一组语义相关的图片(如笔记本、报纸、文件夹),让患者从中选择出合适的对象(如铅笔对应笔记本)。或后呈现出一组工具的图片(如钢笔、牙刷、锤子),让患者选择出在功能上与首先呈现的工具(如铅笔)功能上接近的图片(钢笔对应铅笔)。

3. 模仿使用工具　给患者呈现出 10 种工具的图片,先命名再令其模仿使用,依据其握姿、动作和手的位置评分。失用症患者不能正确的命名或命名后不能正确的模仿使用工具。

4. 自然行为测试　最早的实验是让患者做 3 件日常生活中的事情如:烤面包、包装礼品、为孩子准备午餐和收拾书包。Goldenberg 等人设计了煮咖啡和修理收音机的实验,用摄像机录下记录其完成率和错误数。失用症患者表现为动作笨拙,顺序紊乱和使用错误的工具等。国内常用给患者信纸、信封、邮票、铅笔,然后要求患者把信装入信封、写地址、贴邮票一系列寄信前的动作,失用症患者往往不能完成。

(五) 忽视症检查

忽视症,即单侧空间忽视(unilateral spatial neglect),是脑损伤(尤其是右颞顶交界区损伤)后发生的一种以忽略为主要表现的认知功能障碍,不能正确报告脑损伤对侧的刺激。

1. 床边检查　神经系统体检时忽视症患者常常向右侧凝视。在双侧视野同时两个手指运动,患者常常报告看到右侧一个手指运动。询问病史患者进食过程中容易遗漏盘中左侧的食物,阅读时容易遗漏左侧的文字。

2. 量表测查　对忽视症的测查和评定主要通过一些简单的纸笔测试的方式。下面详细的介绍常用的几种纸笔测试。

(1) 线段划消(Albert test):患者正对测试用纸,纸上呈现指向不同的线段数十条,要求被试尽可能无遗漏地划去所有线段。忽视症患者常常划掉右侧空间线段而不划或少划左侧空间线段(图 5-4A)。

(2) 自发画钟(clock drawing by memory):要求患者凭记忆画出完整钟面并在正确位置标出 12 个刻度。患者常常画出完整的轮廓,但只标出右半部分钟面的刻度(1~6 刻度);或者虽然标出了 12 个刻度,但全部标在了右半个钟面上(图 5-4B)。

(3) 线段等分(line bisection):测试纸中央呈现一条水平线段(长度大于 5cm),要求患者以目测标示线段中点。这是一个常用的和比较敏感的测试。忽视症患者常常标记在线段右侧部分,即主观中点位于客观中点右方。偏移程度与忽视严重程度相关(图 5-4C)。

(4) 临摹画花(daisy copying):要求患者尽可能正确地临摹出呈现在测试纸上的雏菊简图。忽视症患者常常遗漏左半部分的花瓣或叶子(图 5-4D)。

学习笔记

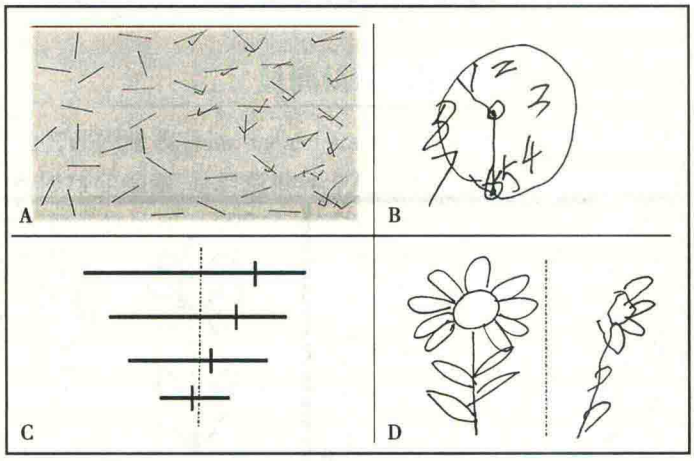


图 5-4

A. 线段划消实验；B. 自发画钟实验；C. 线段等分实验；D. 临摹画花实验

临床病例讨论 2

患者李 ××，56 岁，男，初中文化水平，因“突发左侧肢体无力 2 天”入院。入院时诊断为脑梗死。查体：意识清楚，眼球向右侧凝视，左侧肌力 3 级，左侧病理征阳性。入院治疗一周后患者左侧肌力 4 级，家人发现患者阅读文字时遗漏左侧的文字和部分文字的左侧偏旁，如：“天花板”读成“花板”，“晒”读成“西”。走路时容易撞到身体左侧。磁共振 DWI 像可见右侧颞叶、顶叶等急性期梗死灶（图 5-5）

图 5-5　患者头颅磁共振 DWI 像可见右侧颞叶、顶叶等急性期梗死灶

思路 1：患者临床症状表现为左侧空间的文字阅读时遗漏，是偏盲？失读症？还是忽视症？首先给予患者忽视症筛查。筛查结果：线段等分实验明显右偏（图 5-6A），线段划消：左侧线段遗漏明显（图 5-6B）；临摹画花：左侧花瓣和叶子遗漏（图 5-6C）。

知识点

忽视症与偏盲鉴别

第一个鉴别点，忽视症多以右侧顶叶损伤为主，偏盲多发生于枕叶以及内囊区，位于枕叶的病灶由于只影响部分纤维投射区域，常表现为象限盲。视野仪可以检查出偏盲视野缺损的范围，而忽视症患者视野可能是正常的。第二个鉴别点，忽视症测查材料放在正常视野，仍然表现为忽视现象，而偏盲患者在正常视野中应无忽视。部分患者忽视症状与偏盲是同时存在的。

学习笔记

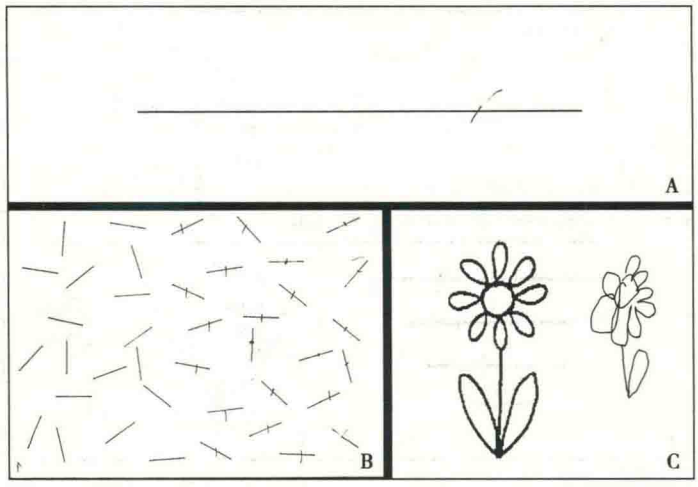


图 5-6　患者忽视症测查结果

（六）执行功能检查

执行功能（executive function，EF）：目前缺乏统一而明确的定义，广义的执行功能是个体许多认知加工过程的协同操作，以保证认知系统以灵活、优化的方式实现特定的目的。本质是对其他认知过程进行控制和调节。狭义的执行功能指抑制控制，是指按照认知任务需求抑制不适合反应的能力，被认为是执行功能的核心成分。目前临床上常用的执行功能检查大部分是针对狭义的执行功能进行的。

（1）威斯康星卡片分类测验（Wisconsin card sorting test，WCST）：这一测验首先由 Berg 于 1948 年应用，目前已经成为广泛使用的执行功能评价工具，主要检测抽象能力、任务转换和自我行为调节的灵活性。受试者根据模板对 128 张卡片进行分类，操作时不把分类的原则告诉被试者，只告诉其每 1 个选择是正确的或错误的。如果受试者连续 10 次正确分类，检查者就要改变分类原则。完成 3 种分类原则后，再将 3 种分类原则重复一遍；当完成 6 次分类或将所有卡片分类完毕，测查结束。

评定指标包括总正确数、总错误数、持续错误数、非持续错误数、完成分类数等。持续错误是指在分类原则已经改变后，受试者不放弃旧的分类原则，仍然继续按原来的原则分类。

（2）Stroop 色字干扰测验（Stroop test）：共包括 3 张卡片：A 卡：黑体字红、绿、蓝、黄；B 卡：红、绿、蓝、黄 4 种彩色点；C 卡：红、绿、蓝、黄 4 种字，用绿、蓝、黄、红 4 种颜色书写，字义与字的颜色不一致；字数或点数均为 30。要求被试者：①读 A 卡上的黑体字；②读 B 卡上点的颜色；③读 C 卡上的字；④读 C 卡文字的颜色。记录被试者读 C 卡上字的颜色时的错误次数（Stroop 1）和反应时间（Stroop 2）。该测验反映选择性抑制和冲动控制能力。

（3）词语流畅性测验（verbal fluency test）：要求受试者在 1 分钟内尽量多地说出某一类属的词，如水果、动物、蔬菜的名称。记录正确词语数和重复数。额叶损伤患者在该测试中多有异常。

（4）数字广度记忆（digit span test）：测试者读出一组数字，要求患者在听完后立即按原顺序或倒序复述。数字的数目由少到多（一般从 3 位到 9 位），完全正确复述则得分，以能正确复述的最高位数记分。该测试正序复述可反映短时记忆功能和倒序复述反应患者执行功能。该测验简单易行，易于操作。

（七）视空间能力测查量表

画钟测验（clock drawing test，CDT）：要求受试者画出一个圆，标出 12 个阿拉伯数字，并用 2 个指针标出给定的时间，如 8 点 20 分。目前上普遍采用 4 分法计分：画出闭锁的圆（表盘）1 分；12 个数字无遗漏 1 分；数字顺序与位置正确 1 分；将指针置于正确的位置 1 分。画钟测验文化

学习笔记

相关性小，操作简单，患者易于完成，对于痴呆筛查的诊断也具有良好的敏感性和特异性。

二、总体认知功能评估

(1) 简易精神状态评价量表(mini-mental state examination，MMSE)：又称简易精神状态检查表。由 Folstein 等于 1975 年编制，是目前世界上最有影响、最普及、最常用的认知筛查量表之一。主要用于整体认知功能的简单评定和痴呆的筛查。

该表由 20 题组成，共 30 项，每项回答正确得 1 分，回答错误或答不知道得 0 分。可将 20 题内容分为 6 个方面：①时间和空间定向力 10 分；②记忆力 3 分；③注意力和计算力 5 分；④回忆 3 分；⑤语言 5 分；⑥观念运动性运用 3 分；⑦图形复制 1 分。量表总分范围为 0~30 分。目前世界不同地区的不同研究中应用多种分界值，我国现有分界值各地差别甚大：北京医科大学精神卫生研究所制定的文盲组分界值≤14 分，非文盲组≤19 分；上海精神卫生中心制定的文盲组分界值≤17 分，小学组≤20 分，初中或以上组≤24 分；北京协和医院神经内科 AD 课题组制定的文盲组分界值≤19 分，小学组≤22 分，初中及以上组≤26 分。由于该量表受年龄、种族和文化程度等的影响，所以正常值在不同人群中是不同的。以上海精神卫生中心界值为例，在初中以上文化的人群，25~30 分为正常，21~24 分为轻度痴呆，14~20 分为中度痴呆，13 分及以下为重度痴呆。该量表简单，易于操作，整个过程仅需时 5~10 分钟左右，该量表有良好的信度和效度。

(2) 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment，MoCA)：MoCA 由加拿大学者 Nasreddine 于 2004 年制定。主要用于筛查轻度认知功能障碍的筛查及诊断，它具有的简便、快捷、灵敏度高、涵盖的认知领域比较全面等优点。MoCA 满分共计 30 分，完成所需时间为 10 分钟左右。该测试包括 8 个认知领域，主要为：

1) 短时记忆与延迟回忆：对 5 个词语进行 2 次学习记忆，5 分钟后进行回忆(5 分)。

2) 视空间能力：包括画钟试验(3 分)和临摹立方体(1 分)。

3) 执行能力：通过连线测试(1 分)，语言流畅性(1 分)和两个词语相似性的抽象概括(2 分)来评估。

4) 注意力、计算力和工作记忆：包括目标数字的识别(1 分)，100 连续减 7(3 分)和数字的顺背与倒背(2 分)。

5) 语言：包括熟悉度较低的 3 种动物的命名(3 分)，复述 2 个复杂句(2 分)和上述的词语流畅性测试。

6) 定向：包括时间和地点定向(6 分)。

(3) 阿尔茨海默病评估量表(Alzheimer disease assessment scale，ADAS)：ADAS 是评估阿尔茨海默病患者症状较为常用的工具，对于痴呆的早期诊断及评价疾病的进展都有作用，完成该测试需要 20~50 分钟。修订版共包括 21 条项目，其中 1~11 条评定认知功能(ADAS-cog)，12~21 条评定非认知功能(ADAS-noncog)。ADAS-cog 部分包括记忆力、定向力、语言、空间结构性和行为，但没有评价执行功能和失认。评分范围 0~70 分。非认知部分(ADAS-noncog)主要评价情绪状态和行为改变，包括抑郁心境、幻觉、妄想、激越等，其评分范围为 0~50 分。ADAS 总分 120 分，总分越高，则相应的功能损害越严重。认知部分的评分，正常人 0~9 分，轻度认知功能减退患者 10~17 分，轻度痴呆患者 18~44 分，45 分以上为重度痴呆患者。ADAS 对于痴呆的早期诊断以及痴呆的分期都适用，尤其在药物试验中用于药效评估。量表的认知部分常单独用做治疗痴呆药物临床试验中评价疗效的主要指标。ADAS-cog 不适合极轻度和极重度的患者。

(4) 临床痴呆分级评分量表(clinical dementia rating scale，CDR)：临床痴呆分级评分量表用于对痴呆患者的总体评估和痴呆严重程度分级。最初是由 Hughes 于 1982 年制订并经过多次修订。CDR 是半结构式量表，由临床医师进行评估，资料来源是患者和家属，完成评估共需要 40 分钟左右。共包括 6 个项目：记忆、定向、解决问题、社区事务、家庭生活、生活自理。各部分单独进

学习笔记

行评分，按严重程度分为5级，分别记为0、0.5、1、2、3分，即健康、可疑障碍、轻度障碍、中度障碍和重度障碍。最后根据评分原则给出总体评分，分别为正常0分，可疑痴呆0.5分，轻度痴呆1分，中度痴呆2分和重度痴呆3分。近来有一种新的评分方法在临床上的使用率也正在增加，即将CDR的6个分类的得分加成总分，用于进一步区分认知严重程度和便于临床监测病情变化。

(5) 其他：临床上用得较多的还有长谷川痴呆量表(Hasegama's dementia scale)、Mattis痴呆评估量表、扩充痴呆量表等。

三、情绪行为和日常生活能力评估

主要对患者精神状态、情绪状态、日常生活能力等进行评定，主要用于痴呆、焦虑抑郁状态的临床评定。目前记忆主诉和躯体化表现的焦虑抑郁状态在临床也较为常见，鉴于精神疾病和认知障碍的密切关系，熟练掌握以下量表也较重要。

(一) 神经精神量表评估

(1) 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale，HAMD)：由汉密尔顿(Hamilton)于1960年编制，是临床上评定抑郁状态应用最为普遍的量表。本量表有17项、21项和24项等3种版本，这里介绍的是17项版本，这些项目包括抑郁所涉及的各种症状。可用于抑郁症、双相情感障碍、神经症等多种疾病的抑郁症状的评定，尤其适用于抑郁症。然而，由于抑郁症与焦虑症两者都有类似的项目，本量表不能较好地将两者区分开来。

HAMD的评定需要由经过训练的两名医生采用交谈和观察的方式对患者进行评定。待检查结束后，两名评定员独立评分。HAMD大部分项目采用0~4分的5级评分法，少数项目评分为0~2分的3级评分法：在记分上分总分和因子分。总分即所有项目得分的总和。当2个人同时评定时，可以采用两者得分相加或算术平均数。在17项版本中总分≤7分为正常；总分在7~16分可能有抑郁症，总分在17~24分肯定有抑郁症；总分>24分为严重抑郁症。

(2) 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale，HAMA)：汉密顿焦虑量表包括14个项目，由Hamilton于1959年编制，它是精神科中应用广泛的量表之一。主要用于评定神经症及其他患者的焦虑症状的严重程度。HAMA能很好地评价治疗效果，及比较治疗前后症状变化。与HAMD相比较，有些重复的项目，如抑郁心境、躯体性焦虑、胃肠道症状及失眠等，故对于焦虑症与抑郁症，HAMA与HAMD一样，都不能很好地进行鉴别。

本量表除第14项需结合观察外，所有项目都根据患者的口头叙述进行评分。同时特别强调受检者的主观体验。评定人员需由经训练的医师担任，做一次评定，大约需10~15分钟。

评分标准：总分超过29分，可能为严重焦虑；超过21分，肯定有明显焦虑；超过14分，肯定有焦虑；超过7分，可能有焦虑；如小于7分，便没有焦虑症状，一般划界，HAMA14项版本分界值为14分。

(3) 神经精神科问卷(neuropsychiatric inventory，NPI)：痴呆患者的精神行为症状是其重要的临床特征，常见精神症状包括幻觉、妄想、多疑。对痴呆精神行为改变进行临床评定，有助于其病程的观察、治疗措施的选择及疗效的评价。因此，Cumming等于1994年针对痴呆患者所呈现的症状设计了神经精神量表。NPI不仅适用于痴呆的患者，同时可用于其他伴有精神症状的神经疾病，如帕金森病、进行性核上性麻痹等。

本量表常用于评价药物对精神症状的疗效，并有助于区别痴呆的病因。NPI评价12个常见痴呆的精神行为症状，包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、淡漠、欣快、脱抑制行为、异常动作、夜间行为紊乱、饮食异常。NPI的评分要根据对照料者的一系列提问来评分，而且既要评定症状的发生频率，也要评定严重程度。病情严重程度按3级评分(1~3分：1分为轻度，2分为中度，3分为重度)；发生频率按4级评分(1~4分：1分代表偶尔，少于每周一次；2分为经常，大约每周一次；3分为频繁，每周几次但少于每天一次；4分为十分频繁，每天一次或更多次或持续)，频率和严重

学习笔记

程度的乘积为患者的该项得分，同时还应评价患者的该项症状引起照料者的苦恼程度（0~5 分，0 分为不苦恼，5 分为极度苦恼）。患者得分与照料者得分需分别计算，分别评定 12 项，得分相加即为总分。

（二）日常生活能力评价

日常生活能力（activity of daily living，ADL）丧失是痴呆患者的核心症状，日常生活能力降低是许多复杂因素相互作用的结果。在阿尔茨海默病患者中，这种衰减是逐渐进展的。通常开始时是职业能力下降，随后是日常工具使用能力如电话、洗衣机、厨房工作，最后影响到基本的生活能力，如个人卫生管理。ADL 水平同样可以用来描述疾病的进展，特别是在晚期的痴呆患者中，已经被作为一种主要的结果评价指标。国内常用的日常生活活动量表共 20 项，每项评分标准分为 4 级，1 分代表自己可以做，2 分为有些困难，3 分为需要帮助，4 分为根本没法做。约 15~20 分钟内完成。

（汪　凯）

参考文献

1. 贾建平．临床痴呆学．北京：北京大学医学出版社，2008.
2. 贾建平．中国痴呆与认知障碍诊治指南．北京：人民卫生出版社，2010.
3. 汤慈美．神经心理学．北京：人民军医出版社，2001.
4. Brenda R. The Handbook of Cognitive Neuropsychology. London：Taylor and Francis，2001.
5. 胡盼盼，庞磚，汪凯．失用症的临床研究．临床神经病学杂志，2008，21：394-396.
6. Parton A，Malhotra P，Husain M. Hemispatial neglect. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2004，75：13-21.

学习笔记

第六章 神经系统疾病的诊断原则

神经病学作为一门独立的学科，其病变损害可涉及的范围十分广泛，包括中枢神经系统(脑、脊髓)、周围神经系统和骨骼肌等，彼此之间联系非常紧密。神经病学比其他学科更依赖临床与神经解剖之间的联系。同样的主诉，可由多个解剖部位单独或同时受累造成；另一方面，不同性质的疾病累及的部位也不尽相同，一旦做到了准确定位，即相当于缩小了定性的疾病范畴。因此，在神经科疾病的诊断过程中，特别强调“先定位、后定性”，前者确定病变部位，后者确定病变性质；以病变部位作为划分疾病的主线，然后再以定性的方式串联各种疾病。

第一节 诊 断 程 序

神经科就诊患者的病史往往涉及头痛、头晕、无力、麻木、抽搐等，临床医生须对症状进行仔细评估，然后提出神经系统疾病的初步诊断假设，同时注意有无可能是其他系统、器官疾患，还应注意是原发于神经系统的症状，还是其他系统、器官疾病引起的神经系统并发症。一般体格检查及神经系统检查时，既要有整体观念，又要有针对性，重点应放在有关假设疾病方面，从而进一步得出诊断印象，再选用必要的辅助检查，得以确认或否定其临时床旁诊断。对确认为神经系统疾病患者，应进一步作出定位、定性诊断；对有疑问的病例，需进行反复临床观察、随诊，方能明确诊断。要求做到以最少的步骤、最小危险性的检查及最低的经费，达到正确诊断的目的。

学习笔记

一、定 位 诊 断

定位诊断是根据疾病所表现的神经系统症状、体征，再结合神经解剖、神经生理和神经病理等方面的知识确定疾病损害的部位。病史中的首发症状及症状演变过程，有助于推测病变的始发部位及分析病变的扩展方式和范围。例如，在观察蝶鞍区病变患者的视野变化时，如先发现双颞侧上象限盲，而后变为双颞侧偏盲，提示病变由视交叉之下向上生长，鞍内肿瘤(sellar tumour)可能性大；反之，如先观察到双颞侧下象限盲，而后变为双颞侧偏盲，则表示病变自上而下生长，应考虑鞍上病变、三脑室附近病变，如颅咽管瘤(craniopharyngioma)。许多神经系统病变的发生都具有与一定解剖部位相关的特征，定位诊断一旦确定，也为定性诊断提供了重要的诊断信息。

(一) 定位诊断的方法和步骤

1. 详细的病史采集　一份完整而有价值的病史，最为重要的是应以患者的主诉为线索，仔细地按各症状发生的时间顺序逐一加以描述，如实、全面地反映出患者的发病经过和既往诊疗过程。就定位诊断而言，病史仔细、完整的重要性十分明显。脊髓病变患者，如先出现左下肢麻木，而后逐渐向上累及躯干、上肢，并自觉右颈枕部疼痛，则可推测病灶在右侧颈髓髓外；反之，如患者并无根痛，麻木从左上肢开始逐渐向躯干、左下肢蔓延，则可推测病灶在右侧颈髓髓内。

2. 神经系统检查　在体格检查的基础上，简易的(或最低限度的)神经系统检查应包括一般情况、颅神经、四肢肌力、肌张力、共济运动、深浅反射、病理反射、脑膜刺激征及感觉检查等。神经系统检查足以发现或排除神经系统的器质性病变(包括早期病变)，可基本避免临床工作中的漏诊。神经系统检查是在病史询问之后，对疾病有了初步的定位、定性诊断之后的评估。

3. 重点的体格检查　最低限度的神经系统检查往往不足以做出精确的定位诊断，如发现神经系统某部位有可疑病变，即应进行进一步的重点体格检查。如发现患者有单侧下肢疼痛，则应进一步检查有无坐骨神经压痛，完成直腿抬高试验等；对于同时出现共济失调和帕金森样表现的中老年患者，应进一步测量卧立位血压以寻找多系统萎缩（mutiple system atrophy，MSA）的证据。因此，往往在临床定位之后有了初步定性，而初步定性反过来又可指导补充重点体格检查的内容。

4. 必要的辅助检查　神经系统检查结果为诊断者提供了初步的定位信息，但是对于疾病的精细定位，我们还需借助相关的辅助检查。如患者表现为四肢肌无力，除了详细的询问病史、神经系统检查外，还须进一步完善血清肌酶学、肌电图，对病损部位（周围神经、神经肌肉接头和肌肉）进行精细定位；诱发电位能对躯体感觉、视觉和听觉等感觉通路以及运动通路进行检测，为早期疾病的定位诊断提供依据；定位诊断也能通过辅助检查加以验证，如患者表现为左侧肢体自发性疼痛、轻偏瘫、共济失调和同侧深感觉障碍，病损部位定位在右侧丘脑，完善头部MRI可见右侧丘脑梗死灶。定位诊断与检查结果一致，故此病灶为责任病灶。临床定位和辅助检查的不一致有时反而是疾病的特点，例如，神经系统变性疾病早期常有症状和体征，但辅助检查为阴性。

（二）病损部位特点

1. 大脑皮层和（或）皮层下病变　大脑皮层和（或）皮层下病变除可出现中枢性瘫痪、皮质性感觉障碍、皮质盲等局灶性症状外，最为突出的是可出现痫性发作及高级神经活动障碍（如意识障碍、认知功能障碍、失语、精神症状等）。各脑叶病变有各自不同的特点，如额叶损害主要表现为随意运动障碍、运动性失语、认知功能障碍、局灶性癫痫等；顶叶损害主要表现为皮质型感觉障碍、失读、失用等；颞叶损害主要表现为精神症状、认知功能障碍、感觉性失语、精神运动性癫痫等；枕叶损害主要表现为视野缺损、皮质盲等，如脑血管疾病、脑炎、颅内肿瘤等疾病。

2. 大脑半球深部病变　大脑半球深部基底核的损害，可出现肌张力改变、运动异常及不自主运动等锥体外系症状等，如帕金森病、舞蹈病等。内囊损害主要表现偏侧随意运动障碍（偏瘫）、偏身感觉障碍、偏盲（三偏征）等，如脑血管疾病等。

3. 脑干病变　单侧脑干病变多出现病变同侧周围性脑神经麻痹和对侧肢体中枢性偏瘫，即交叉性瘫痪，或病变同侧面部及对侧偏身痛温觉减退的交叉性感觉障碍，其病变的具体部位根据受损脑神经平面而作出判断，如脑血管疾病等。脑干弥漫性病损则引起双侧多颅神经和双侧传导束受损症状，如脑干脑炎等。

4. 小脑病变　小脑半球病变引起同侧肢体共济失调，蚓部病变则表现为躯干及双下肢共济失调，弥漫性小脑病变主要表现为躯干和语言共济失调，如脊髓小脑性共济失调、多系统萎缩等。

5. 脊髓病变　脊髓横贯性病变常有受损部位以下的运动、感觉及括约肌三大功能障碍，呈完全或不完全截瘫或四肢瘫、传导束型感觉障碍和尿便功能障碍，如急性脊髓炎等。可根据感觉障碍的最高平面、运动障碍、深浅反射的改变和自主神经功能障碍，大致确定脊髓病变的范围。脊髓单侧损害，可出现脊髓半切损害综合征，表现为病变平面以下对侧痛、温觉减退或丧失，同侧上运动神经元性瘫痪和深感觉减退或丧失，如脊髓肿瘤等。脊髓的部分性损害可仅有锥体束和前角损害症状如肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS），亦可仅有锥体束及后索损害症状如亚急性脊髓联合变性（subacute combined degeneration of spinal cord，SCD），或可因后角、前联合受损仅出现节段性痛觉和温度觉障碍，但轻触觉保留，呈分离性感觉障碍，在脊髓空洞症（syringomyelia）患者中可出现。

6. 周围神经病变　由于脊神经是混合神经，受损时在其支配区出现运动、感觉和自主神经的症状；运动障碍为下运动神经元性瘫痪，感觉障碍的范围与受损的周围神经支配区一致；前

根、后根的损害分别出现根性分布的运动、感觉障碍；可见于急性炎症性脱髓鞘性多发性周围神经病、多发性神经病等。

7. 肌肉病变　病变损害肌肉或神经-肌肉接头时，最常见的症状是肌无力，另外还有病态性疲劳、肌痛与触痛、肌肉萎缩、肌肉假性肥大及肌强直等，无明显感觉障碍，可见于重症肌无力、进行性肌营养不良等。

（三）确定病变的空间分布

根据病史采集、体格检查、神经系统检查及辅助检查所收集的临床资料，须对病变部位的空间分布进行综合分析。通常来说，神经系统疾病病变分布分为局灶性、多发性、弥漫性及系统性。

1. 局灶性　病变只累及神经系统一个部位，如面神经麻痹、脑肿瘤、脑出血、横贯性脊髓炎等。

2. 多灶性　病变分布于神经系统两个或两个以上部位，病变通常不对称，如视神经脊髓炎、多发性硬化、多发性脑梗死等。

3. 弥漫性　病变弥散地侵犯双侧对称结构（脑、周围神经或肌肉），如急性炎症性脱髓鞘性多发性周围神经病、病毒性脑炎、代谢性或中毒性脑病等。

4. 系统性　病变选择性损害某些功能系统或传导束，如运动神经元病、脊髓亚急性联合变性等。

（四）定位诊断的原则

1. 尽量用一个局限性病灶解释患者的全部临床表现，如果不合理或无法解释，再考虑多灶性或弥漫性病变可能。

2. 并非所有定位体征均指示存在相应的病灶，如颅内压增高患者出现的展神经麻痹，实为假定位体征，不具有定位意义。

3. 部分疾病发病之初或疾病进展过程中的某些体征可能不代表真正的病灶水平。如临床发现患者感觉障碍平面在胸髓水平，MRI 却显示颈髓外占位性病变，这与病变尚未压迫到颈髓的上行感觉纤维，使感觉障碍平面未上升到病灶水平有关。

4. 当部分体征无法用现有疾病解释时，应注意患者可能存在某些先天性异常，如先天性眼睑下垂，内斜视等。

5. 临床常遇到以往无任何病史患者，检查未见神经系统症状、体征，但 CT 或 MRI 检查却意外发现脑部病变，如无症状性脑梗死、脑肿瘤等。因此，辅助检查对神经系统疾病诊断非常必要。

二、定性诊断

定性诊断即为明确疾病病因及病理性质的诊断，主要通过病史采集了解起病形式、病程中转归（进行性加重、逐渐好转、周期性发作等），体格检查和神经系统检查确定病损部位，运用病理生理学知识进行病因分析，最后再选择适当的辅助检查，进一步明确病变性质。对疑为其他系统疾病继发的或并发的神经系统病变患者，需进一步应用病史、体格检查、辅助检查等信息，明确其他系统疾病的诊断。神经系统常见疾病的病因及临床特点如下所述：

（一）血管性疾病

起病急骤，症状在短时间内（数秒、数分钟、数小时或数天）达到高峰。多见于中、老年人，既往常有高血压、动脉粥样硬化、心脏病、糖尿病或高脂血症等病史。神经系统症状表现为头痛、头晕、呕吐、瘫痪、意识障碍、失语等。计算机断层扫描（CT）、磁共振（MRI）、数字减影血管造影（DSA）等影像学检查可获得比较确切的神经系统损害证据，如各类脑、脊髓血管疾病。

（二）感染性疾病

急性或亚急性起病，数日或数周达高峰，少数病例呈暴发性起病，病情在数小时至 1~2 天达高峰。伴有畏寒发热、外周血白细胞增加或血沉增快等全身感染中毒症状，神经系统损害的症

学习笔记

状体征较弥散。借助于血及脑脊液的微生物学、免疫学、寄生虫学等有关检查可进一步明确感染的性质和原因，如病毒性脑炎、结核性脑膜炎等。

（三）变性疾病

隐袭起病，病程及进展均缓慢，呈进行性加重。多于老年期发病，如有家族史，也可见于青少年、中青年发病。这类疾病常选择性损害神经系统中的某一部位，因而临床症状也各异。如阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）常于60岁以后起病，主要累及颞叶、海马等，主要表现为认知功能障碍；运动神经元病（motor neuron disease，MND）可于中青年发生，主要累及上、下运动神经元，表现为肢体无力、肌肉萎缩和延髓麻痹等；脊髓小脑性共济失调（spinocerebellar ataxia，SCA）常于青少年与中青年发病，主要累及小脑、脊髓等，表现为小脑性共济失调等，多有家族史。

（四）外伤

病前多有明确外伤史，呈急性起病，直接引起症状，起病即达高峰，常合并颅骨或脊椎骨折和内脏器官损伤。老年人、酗酒者、痫性发作者或脑卒中患者有时可无明确外伤史或外伤很轻微，经较长时间后才出现神经系统症状体征，如头痛、嗜睡、轻偏瘫或痫性发作等，临床易误诊，需详细询问外伤经过，以区别其是否先发病而后受外伤，X线及CT检查有助于诊断。

（五）肿瘤

起病多较缓慢，病情呈进行性加重。但某些恶性肿瘤或转移瘤发展迅速，病程较短。颅内肿瘤除常有的痫性发作、肢体瘫痪和麻木等局灶定位症状外，尚有头痛、呕吐、视乳头水肿等颅内压增高的征象。脊髓肿瘤早期出现根痛和脊髓半切征，逐渐出现截瘫和尿便障碍，腰椎穿刺脑脊液蛋白含量增高。有些脑肿瘤患者以卒中方式起病（瘤卒中），临床须注意鉴别。除原发于中枢神经系统的肿瘤外，还应注意身体其他部位肿瘤的颅内转移，可呈弥漫性分布，早期除颅内压增高症状外，可无局灶性神经系统受累症状。脑脊液检查可有蛋白含量增高，有时可检出肿瘤细胞，CT、MRI及PET检查可发现转移瘤来源。

（六）脱髓鞘性疾病

常呈急性或亚急性起病，病程常呈缓解与复发交替，症状时轻时重。部分病例起病缓慢，呈进行性加重。定位诊断可发现多个病灶疾病，如多发性硬化（multiple sclerosis，MS）、急性播散性脑脊髓炎（acute disseminated encephalomyelitis，ADEM）等。MRI、CT、诱发电位和脑脊液检查有助于诊断。

（七）代谢和营养障碍性疾病

起病缓慢，病程相对较长；大多数临床表现无特异性，多在全身多系统疾病基础上出现神经系统症状，可依据组织、体液中相应酶、蛋白质、脂质等的异常做出诊断。有些疾病常引起较固定的神经系统症状，如维生素B_1缺乏常发生韦尼克-柯萨可夫综合征（Wernicke-Korsakoff syndrome），多发性神经病，维生素B_{12}缺乏发生亚急性脊髓联合变性，糖尿病引起多发性周围神经病。有的代谢性疾病也是遗传性疾病，具有遗传性疾病的特点。

（八）中毒

呈急性或慢性起病，其原因有一氧化碳中毒、化学品、重金属、毒气、生物毒素、食物、药物中毒等，诊断中毒时需要结合病史调查及必要的血液生化检查和特殊检测方法才能确定。

（九）遗传性疾病

多于儿童及青少年期起病，也可中青年起病，家族中可有类似患者，疾病的相关症状和体征繁多，呈遗传异质性；部分疾病具有特征性，如先天性肌强直出现的肌强直、肝豆状核变性的角膜色素环、进行性肌营养不良的假性腓肠肌肥大等，为这类疾病的诊断提供了重要依据。

（十）先天畸形

病理过程在胎儿期已发生，但也可在儿童期或青少年期后出现临床症状，随着年龄的增长，

学习笔记

病情逐渐进展达到高峰，症状明显后则有停止的趋势，如脊柱裂，颅底畸形、小头畸形等。

临床病例讨论 1

患者李××，男性，65岁，退休工人，因“突发右侧肢体活动障碍半小时”于2013年12月25日19:30来急诊就诊。

该患者晚7点左右散步时突然出现右侧肢体活动障碍，站立不稳，右上肢上抬不能，伴有头痛、恶心及呕吐。起病前无感冒、发热及肢体抽搐病史。

既往史：有高血压病史12年，最高可达190/110mmHg，未予以正规降压治疗，血压未监测。

体格检查：T 37.8℃，P 96次/分，R 21次/分，BP 220/120mmHg。神经系统检查：神志清楚，双侧额纹对称，双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏，右侧同向偏盲；右侧鼻唇沟变浅，伸舌右偏；颈无抵抗，右侧肢体肌力2级，肌张力低，右侧面部及偏身深浅感觉减退，腱反射减弱，双侧病理征未引出。

（一）定位诊断

1. 患者右侧同向偏盲提示左侧视交叉后视束至枕叶视皮质受累（病变部位定位在大脑）。

2. 患者右侧肢体弛缓性瘫痪为急性病损的断联休克症状，同侧中枢性面舌瘫和肢体瘫痪提示患者左侧锥体束和左侧皮质延髓束受损。

3. 患者右侧面部及偏身深浅感觉障碍提示左侧丘脑皮质束（丘脑中央辐射）受损。

4. 综上所述，患者出现典型的偏盲、偏瘫、偏身感觉障碍即“三偏征”，表明病变部位在左侧大脑半球内囊区。

（二）定性诊断

1. 脑血管病　患者老年男性，活动状态下急性起病，血压高，有急性颅高压表现和“三偏征”体征，有脑血管病的危险因素，考虑脑出血可能性大，病因为高血压脑出血。建议完善头部CT检查，除明确病变性质、部位、大小、形状外，还能判定病变周围水肿程度和正常脑组织受压情况。该患者头部CT的检查结果（图6-1）进一步论证了诊断的准确性。

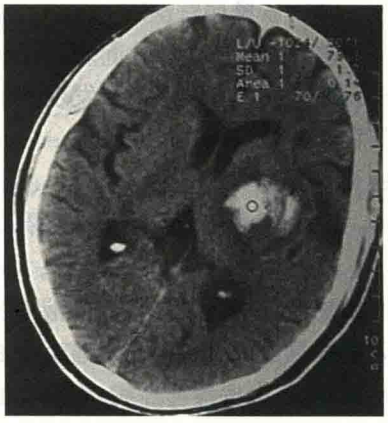


图6-1　患者头颅CT示左侧内囊出血

2. 颅内肿瘤　一般情况下，颅内肿瘤隐匿起病，慢性颅高压表现，根据发病形式可以鉴别。在瘤卒中时，也可有急性颅高压表现和局灶性神经功能受累体征，但一般不会出现内囊受损的典型“三偏征”体征，头部CT和（或）头部MRI的平扫+增强检查可以鉴别。

3. 颅内感染　急性或亚急性起病，表现为发热、头痛、痫性发作、意识障碍、精神异常等，病前有前驱感染史，脑电图、脑脊液检查、头部CT、头部MRI检查有助于鉴别诊断。

4. 硬膜下/硬膜外血肿　急性或亚急性或慢性起病，有颅高压表现和局灶性神经功能受累体征，但病前多有颅脑外伤史，头颅X线检查示颅骨骨折，头部CT和（或）头部MRI检查有助于鉴别诊断。

（三）辅助检查

该患者需进一步完善血尿常规、血生化、凝血功能、心电图检查和胸部X线等检查，以利于进一步抢救和治疗。必要时可完善头部CTA、MRA等检查。

学习笔记

临床病例讨论 2

患者王 ××，女性，29 岁，因“突发双下肢无力，二便困难 3 天”于 2013 年 6 月 7 日来急诊就诊。

该患者 3 天前无明显诱因突发双下肢无力，行走不能，二便困难伴有双下肢麻木，不知冷热，呈进行性加重。无视物模糊，无背痛，无发热，无呼吸困难，发病前 7 天有腹泻、低热病史。

既往史：身体健康，无结核及肝炎病史，无外伤史。

体格检查：T 36.5℃，P 76 次 / 分，R 18 次 / 分，BP 120/78mmHg。神经系统检查：神志清楚，语言流利，双侧额纹对称，双侧瞳孔等大等圆，眼球运动充分，无眼震，双侧鼻唇沟对称，伸舌居中；四肢无肌肉萎缩；双下肢肌力 2 级，肌张力低，双侧肋弓平面以下痛温觉减退，位置觉、振动觉消失，膝、踝反射消失，腹壁反射未引出，双侧巴宾斯基征未引出。

辅助检查：血常规正常；胸段脊髓 MRI 平扫 + 增强（图 6-2）：T4~6 椎体层面脊髓肿胀，其内可见稍长 T_1 长 T_2 信号，增强后可见不均匀条片状轻度强化。余椎体及其附件未见明显骨质异常，骨性椎管未见明显狭窄，椎旁软组织未见异常信号灶。脑脊液检查：腰椎穿刺压力为 200mmH_2O，脑脊液颜色清亮，细胞总数 150×10^6/L，白细胞数 120×10^6/L，单核 60%，蛋白 0.6g/L，糖、氯化物含量正常。

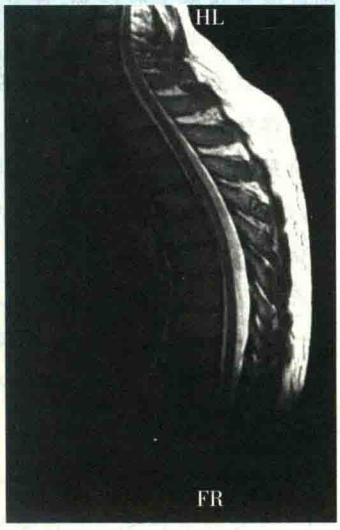


图 6-2　患者胸段脊髓 MRI 示 T4~6 椎体层面脊髓肿胀，其内可见长 T_2 信号

（一）定位诊断

1. 患者表现为双下肢无力、麻木，神经系统检查发现双下肢肌力下降，肌张力减低，腱反射消失，病理反射未引出，深浅感觉减退，伴有二便障碍，提示脊髓受损。

2. 患者肋弓平面以下痛温觉减退，腹壁反射未引出，提示脊髓 T8 水平受损。

3. 患者 T8 水平以下各种感觉、运动、自主神经功能障碍，提示脊髓横贯性损害。

（二）定性诊断

1. 急性脊髓炎　患者为青年女性，急性起病，表现为双下肢无力，感觉减退，二便障碍。患者发病前有腹泻病史，无明显外伤史，结合脑脊液检查和胸段脊髓 MRI 平扫 + 增强结果，定性诊断考虑急性脊髓炎可能。

2. 视神经脊髓炎　患者多为中青年女性，除有横断性脊髓炎的表现外，尚有视力下降等视神经炎表现，视觉诱发电位异常、血清 NMO-IgG（+）可以鉴别诊断。

3. 急性脊髓压迫症　脊柱结核、肿瘤引起椎体塌陷，压迫脊髓，可出现急性脊髓横断性损害。临床上患者常有结核中毒症状，脊柱畸形，查体局部椎体可出现压痛和叩击痛，脊柱 X 线及 MRI 可见椎体骨质破坏、椎间隙变窄、椎旁脓肿形成、脊髓及硬膜囊受压等改变，可帮助鉴别诊断。

4. 脊髓血管病　突发起病，表现为病变水平相应部位出现运动、感觉及自主神经功能障碍伴有神经根性疼痛，腰穿、脊髓 MRI 平扫 + 增强和脊髓血管造影有助于鉴别诊断。

（三）辅助检查

该患者需进一步完善头部 MRI，明确头部是否存在脱髓鞘病灶；进一步完善视觉诱发电位，

学习笔记

明确是否存在视神经损害；进一步完善结核抗体检测、结核菌素试验、肿瘤标志物、梅毒艾滋抗体检测等。必要时，可进行脊髓血管造影检查。

临床病例讨论 3

患者孙××，男性，14岁，学生，因“双下肢麻木、无力伴步态不稳、复视3天”，于2013年12月8日15：30门诊就诊。

患者于3天前无明显诱因开始出现双下肢远端对称性麻木、无力，步态不稳。此后逐渐进展累及双上肢远端，伴有复视。病程中无发热、头痛、呼吸困难、二便障碍、意识障碍等。病前1周有头痛、发热感冒病史。

既往史：身体健康，否认吸烟及饮酒史。

体格检查：T 36.7℃，P 80 次 / 分，R 18 次 / 分，BP 133/77mmHg。神经系统检查：神志清楚，言语清楚；双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏，双眼外展受限，无眼震；双侧鼻唇沟对称，伸舌居中；双上肢远端肌力5-级，近端肌力5级，双下肢远端肌力4级，近端肌力5级，四肢肌张力降低，深感觉无异常，双上肢腱反射减弱，双下肢腱反射消失；双腕关节以远、双踝关节以远痛觉减退，指鼻试验(+)，轮替试验(+)，跟膝胫试验(+)，Romberg征睁闭眼(+)，走一字步不能，醉汉步态，双侧巴宾斯基征阴性；颈无抵抗，克氏、布氏征阴性。

辅助检查：血常规、肝肾功能、电解质正常；心电图：窦性心律，大致正常心电图；头部MRI未见明显异常。

(一) 定位诊断

1. 患者双下肢无力并逐渐累及至双上肢，神经系统检查发现四肢远端肌力减退、浅感觉减退，肌张力降低，腱反射减弱或消失，双侧巴宾斯基征阴性，提示为对称性脊神经受累。

2. 患者复视，神经系统检查发现双眼外展受限，考虑眼外肌麻痹，提示展神经受损。

3. 患者步态不稳，神经系统检查发现指鼻试验(+)，轮替试验(+)，跟膝胫试验(+)，Romberg征睁闭眼(+)，走一字步不能，醉汉步态，考虑小脑性共济失调，提示小脑受累。

4. 综上所述，患者病变定位于多对脊神经、展神经等周围神经损害和小脑。

(二) 定性诊断

1. 急性炎症性脱髓鞘性多发神经病　患者为青少年男性，急性起病，单相病程，进行性加重，病前1周有头痛、发热等感冒症状，主要临床表现为四肢对称性弛缓性瘫痪、末梢型感觉异常、复视及共济失调，定性诊断考虑为脱髓鞘性疾病；结合患者眼外肌麻痹、小脑共济失调、腱反射减弱或消失，考虑急性炎症性脱髓鞘性多发神经病的变异型Miller-Fisher综合征(MFS)。

2. 低钾周期性瘫痪　表现为急性起病的四肢弛缓性瘫痪，呼吸及脑神经一般不受累，无感觉障碍及神经根刺激症状；血清电解质检查示低钾；有反复发作病史；补钾治疗有效。

3. 重症肌无力　亚急性起病，数周或数月内达高峰，表现为受累骨骼肌病态疲劳、症状波动、晨轻暮重；疲劳试验、新斯的明试验及肌电图可以鉴别诊断。尤其注意重症肌无力眼肌型与Miller-Fisher综合征鉴别，两者均累及眼外肌，但前者瞳孔括约肌不受累及。

(三) 辅助检查

该患者需进一步完善脑脊液检查，明确有无蛋白-细胞分离及寡克隆区带；进一步完善肌电图检查，明确病变部位及性质；必要时可进行腓肠神经活检。

第二节　临 床 思 维

当今世界科学技术的迅猛发展，极大地促进了医学科学的发展，使临床诊治疾病的水平大

大提高。但是，现代技术永远不能完全取代传统的体格检查和科学的临床思维。由于神经科有其发展的特殊性，使之有别于其他的医学学科，因此，建立符合神经科本身特点的临床思维方法对神经科疾病的诊断及治疗至关重要。

神经科医师临床思维培训应遵循以下步骤：①养成全面细致的习惯，通过详细的问诊、神经系统检查及辅助检查等，收集可靠详实的临床资料，剔除无关紧要的体征和不可靠的临床资料，以避免其分散临床判断的注意力；②应用神经解剖、神经生理、神经病理学等知识对所收集的临床资料进行综合分析，尽可能合理地解释出病变的部位，确定疾病相关的功能与解剖结构的异常，做出定位诊断；③结合起病形式、疾病进展演变过程、个人史、家族史、临床检查及辅助检查资料等综合分析，判断疾病的病因，做出定性诊断；④明确疾病性质后，制订合理的治疗方案；⑤根据疾病的性质、部位、患者的综合状态等因素评估疾病对患者生理功能、心理状况、社会适应能力等方面的影响，评估患者的预后。

除此之外，由于神经科疾病的特殊性，在思考诊断过程中，应遵循以下重要原则：①遵循一元论原则，即尽量用一个病灶或一种原因解释患者的全部临床表现与经过，如难以解释或解释不合理时，再考虑多病灶或多原因的可能。②首先考虑常见病、器质性疾病及可治性疾病，再考虑少见病或罕见病、功能性疾病及目前尚缺乏有效治疗的疾病；宁可优先考虑常见病的少见表现，也要少考虑少见病的常见表现。③病史、症状与体征是诊断资料的主要来源，也是临床思维导向的主要依据，仔细询问病史、症状与全面细致的神经系统检查是临床医生的基本功。④辅助检查的选项应体现临床思维的针对性和目的性，为肯定或排除诊断提供依据，应服从于临床思维而不可盲目检查；对一些价格昂贵或有创检查，在选择时应考虑费用 / 效益比或危险 / 效益比。⑤神经系统是人体的一部分，神经系统疾病可造成其他系统或器官的损害，反之机体其他系统的诸多疾患也可导致神经系统损害或功能障碍，在定性诊断中，要有全局观念，考虑到其间的因果关系。

一、疾病诊断的局限

随着医学科学的发展，疾病的诊断也显露出一些不可避免的局限性，遵循上述的临床思维方法，在大多数情况下神经病学的诊断可以做出解剖学诊断。然而，即使是最严格地应用临床方法和实验室检查，仍然有许多患者诊断不明。在这种情况下，我们可遵循以下经验：①集中分析主要的可靠而肯定的症状和体征，通常检查到的体征要比询问到的主观症状更可靠，运动系统或反射等体征比感觉系统的体征更肯定；②不能过早地局限于某些体征，忽略了其他诊断的可能，避免过早地下结论，病情在不断变化，诊断应当随着新资料的获得而加以调整；③当临床表现不符合所考虑的疾病特点时，应考虑另一种疾病的可能，一般情况下遇到常见病不典型表现几率，要比遇见罕见病不典型的几率大得多；④临床定位应该建立在患者的主、客观整体反应基础上，绝不能认为神经系统检查的敏感度一定低于神经影像检查；⑤尽可能进行组织活检，获取细胞、组织病理学资料，这样有利于明确诊断。

二、疾病诊断的发展

神经系统疾病的定位诊断比其他任何学科更依赖于与临床与神经解剖之间的联系。临床医生通常可以明确一个诊断的范围来很大程度上解释患者描述的病情，通过神经影像学等技术，这一可能的范围将被进一步限定，诊断也将被进一步明确。神经影像等技术的发展不仅为神经科医生增添了有力的定位诊断工具，而且使得人们对疾病的认识更为全面、深入。最新的神经影像学发展为我们提供了大量新的重要的诊断技术，使我们在没有任何侵入性操作的基础上能快速、精确地看清大脑、脊髓的结构。以头颅 MRI 为例，3T 以下的常规 MRI，多发性硬化的病灶仅能分辨到白质部分；而在 3T 以上的 MRI，则可能发现皮层灰质的病灶信号，原来无病灶

学习笔记

的白质区可能发现新的病灶；在 7T MRI 上则可分辨出在病理切片中才能看到的以小静脉为中心的病灶影像。MRI 的特殊显像技术，如弥散张量成像（DTI），可清晰地看出纤维束的走行及病灶对该纤维束的影响和比邻关系，极大地有助于神经外科手术或活检的实行。不同类型的 MRI 序列也有不同的敏感范围，超早期脑梗死的病灶在常规 MRI 中很难分辨，但在弥散加权成像（DWI）上可清楚看到。因此，神经影像的定位作用只有在临床医生充分更新知识体系，熟练运用各种影像技术之后才能充分发挥出来。

在现代诊断学快速发展的今天，有创的活检虽不一定是理想的检查手段，但在神经科临床工作中，尤其是神经肌肉病和一些脑部疾病的诊断过程中，活检仍然是最直接、也可能是最有效的诊断手段。神经分子病理是近年来在传统组织病理学基础上结合分子生物学技术发展而来，主要针对遗传性肌病致病基因及其所编码蛋白进行检测的定性诊断手段。随着越来越多神经遗传病致病基因的克隆，利用各种 DNA 分析技术对神经系统遗传性疾病进行的基因诊断也逐步得到推广。

临床病例讨论 4

一、门诊初诊情况

患儿吴 ××，男，3 岁，主因“步态异常 1 年”，于 1971 年 5 月 7 日来门诊就诊。

自患儿 2 岁左右起父母渐发现其行走时踮脚，步态不稳，并出现双下肢僵硬，易跌倒，行走速度较同龄儿减慢。病程中无肢体无力、麻木、大小便障碍、抽搐等。智能尚可。

个人史：第二胎，足月顺产，自然分娩。2 个月抬头，8 个月独坐，14 个月扶墙站立，24 个月独行，语言等其他生长发育同正常同龄儿。

家族史：否认家族史，父母非近亲结婚。

体格检查：T 36.5℃，P 78 次 / 分，R 20 次 / 分。神经系统检查：神志清楚，语言流利，双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏；双侧鼻唇沟对称，伸舌居中；四肢肌力正常，双下肢肌张力增高，双下肢腱反射活跃，深浅感觉无异常，指鼻试验、轮替试验稳，双侧巴宾斯基征阳性，剪刀步态；颈无抵抗，克氏征、布氏征阴性。

定位诊断：患儿踮脚行走、双下肢僵硬，体查发现双下肢肌张力增高、腱反射活跃、巴宾斯基征阳性提示为双侧锥体束受累。

定性诊断：脑性瘫痪：根据患儿为婴儿期隐袭起病，运动障碍及姿势异常，运动功能生长发育明显落后于同龄儿，虽未找到明确的围产期病因，定性诊断仍考虑脑瘫可能性大。建议采取物理疗法、康复训练、药物治疗等降低肌肉张力、改善运动功能。

二、门诊随诊（第一次）情况

患者于 21 岁（1990 年 3 月 8 日）来门诊复诊。

患者自 2 岁左右出现步态异常诊断为“脑性瘫痪”后，一直坚持物理治疗和康复训练，但步态异常仍呈逐年加重趋势，并出现双下肢无力、僵硬感，行走速度较前明显变慢，有时需辅助行走。6 岁左右逐渐出现反应迟钝、言语不利，学习成绩差，小学肄业。

神经系统检查：神志清楚，记忆力、计算力差；构音不良，假性延髓性麻痹；双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏；双上肢肌力 5 级，双下肢肌力 4 级，双下肢肌张力增高，呈折刀样，双上肢腱反射活跃，双下肢腱反射亢进，双侧髌、踝阵挛阳性，双侧巴宾斯基征阳性，剪刀步态。感觉检查正常，轮替试验、指鼻试验稳。

MMSE：12 分。头部 CT：未见明显异常。

定位诊断：患者反应迟钝，学习成绩差，存在精神发育迟滞，提示大脑皮层或皮层下受累；患

学习笔记

者构音不良，假性延髓性麻痹，提示双侧皮质延髓束受累；双下肢僵硬，下肢肌张力增高、腱反射亢进、巴宾斯基征阳性提示双侧锥体束受累。

定性诊断：

1. 复杂型痉挛性截瘫　根据患者为婴幼儿起病，缓慢进展，双下肢进行性肌无力、肌张力增高、腱反射亢进、巴宾斯基征阳性、剪刀步态，伴有精神发育迟滞及构音不良，排除其他疾病，可以考虑为复杂型痉挛性截瘫。该患者无家族史，父母非近亲结婚，考虑可能为痉挛性截瘫散发病例。

2. 肾上腺脑白质营养不良　男性患者，儿童期或青少年期起病，进行性精神运动障碍、视力及听力下降伴肾上腺皮质功能不全，尿 17- 酮类固醇和 17- 羟皮质类固醇降低等内分泌异常可作为鉴别诊断依据。

3. 脑性瘫痪　是指婴儿出生前到出生后 1 个月内，由于各种原因导致的非进行性脑损害综合征，症状体征随年龄增长可能有所改善而与其他遗传代谢疾病鉴别。该患者临床症状及体征呈逐年进行性发展而非呈静止性，并出现精神发育迟滞等表现，不符合脑性瘫痪临床特点。

三、门诊随诊（第二次）情况

患者于 31 岁（2000 年 4 月 5 日）来门诊复诊。

与第一次复诊时相比，双下肢肌无力进一步加重，3 年前需借助辅助器械行走。

神经系统检查：神志清楚，记忆力、计算力差；构音不良，假性延髓性麻痹；双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏；双上肢肌力 5- 级，双下肢肌力 3 级，双下肢肌张力稍高，四肢腱反射活跃，双侧髌、踝阵挛阴性，双侧巴宾斯基征阳性，感觉检查正常，轮替试验、指鼻试验稳。

头部 MRI：胼胝体发育不良（图 6-3）。

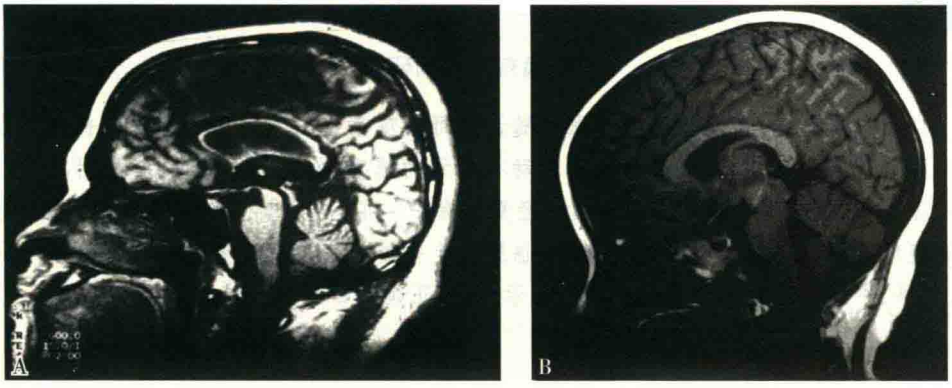


图 6-3　患者头颅 MRI 示胼胝体发育不良（A）与正常对照（B）

定位诊断：患者构音不良，假性延髓性麻痹，提示双侧皮质延髓束受累；双下肢肌张力高，双侧巴宾斯基征阳性提示双侧锥体束受累。

定性诊断：该患者无家族史，结合患者起病形式、病情演变及头部 MRI 检查，考虑可能为痉挛性截瘫并胼胝体发育不良散发病例。

四、门诊随诊（第三次）情况

患者于 38 岁（2007 年 11 月 14 日）来门诊复诊。

与第二次复诊时相比，患者出现四肢肌萎缩，5 年前已完全卧床。

神经系统检查：神志清楚，记忆力、计算力差；构音不良，假性延髓性麻痹；双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏；双上肢肌力 4 级，双下肢肌力 3 级，双下肢肌张力降低，四肢腱反射减弱，双侧巴宾斯基征阳性。四肢肌萎缩，以远端肌群更为明显。感觉检查正常，轮替试验、

学习笔记

指鼻试验稳。

肌电图：四肢多发性周围性神经损害，符合周围神经病电生理改变（运动纤维轴索性损害）。

基因检测：KIAA1840 基因复合杂合突变（图 6-4）。

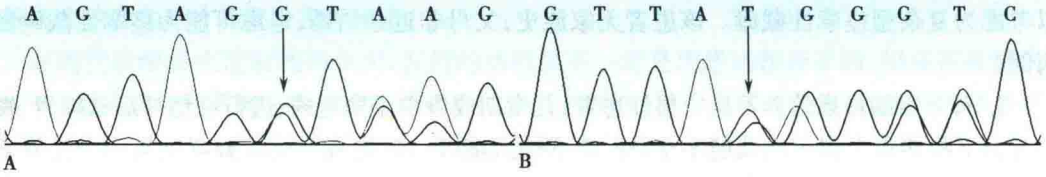


图 6-4　患者 *KIAA1840* 基因突变检测提示复合杂合突变

A 图：c.654-655delinsG（p.S218RfsX219），来源于父亲；B 图：c.3719-3720delTA（p.I1240VfsX263），来源于母亲

定位诊断：患者四肢肌萎缩、肌无力、肌张力降低、腱反射减弱提示下运动神经元损害；患者吞咽困难、假性延髓性麻痹提示双侧皮质延髓束受累；患者认知障碍、小便失禁提示幕上病变（弥漫性、额叶、旁中央小叶或胼胝体联络纤维等）；患者巴宾斯基征阳性，提示双侧锥体束受累。综上所述，随着病程延长、病情进展，患者受累范围进一步扩大，既有中枢受累，也有周围神经受累。

定性诊断：基于 KIAA1840 基因 2007 年被克隆，其报道病例与该病例临床表型非常相似，且亦有散发病例报道，故对其进行 KIAA1840 基因突变检测。基因诊断证实该患者携带 SPG11 致病基因 KIAA1840 基因的复合杂合突变，可诊断为遗传性痉挛性截瘫并胼胝体发育不良，SPG11 基因型。

知识点

疾病自然史的研究

自然史包括起病、病程演变和医学随访视野所观察到的预后。该患者在长期随访后，出现除锥体束损害症状外，又出现下运动神经元的损害，如肌张力降低、腱反射减弱、四肢肌肉萎缩等，这与疾病晚期合并周围神经受累有关。在一些神经系统疾病的晚期，严重、复杂的症候很可能掩盖其特征性的表现，临床医生需有疾病自然史概念，认真研究病程的演变，从早、中期临床特征性表现中得到启示，给出正确的诊断和治疗。

知识点

遗传性疾病的鉴别

该患者婴幼儿期发病，无家族史，父母非近亲婚配，疾病早期很难将其归类于遗传性疾病，但值得注意的是一些遗传性疾病由于不完全外显、表型异质性、新发突变等原因，临床可表现为散发。同时，婴幼儿期发病的遗传性疾病须与先天性疾病鉴别，后者往往发展到一定高峰期后呈相对静止状态，而前者多为缓慢进展病程，对于此类患者只能通过长期随访方能得出正确诊断。该患者由于父母均为 KIAA1840 基因杂合突变携带者，其本人因刚好同时携带两个杂合突变而患病，故临床表现为散发。在疾病早期，由于神经影像学技术尚不发达，故无法发现其早已存在的胼胝体发育不良。在科技高速发展的今天，相信随着神经影像等技术的发展，更多疾病基因的克隆，神经系统疾病的定位、定性诊断将更为直观和准确。

（沈　璐　唐北沙）

学习笔记

参考文献

1. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民卫生出版社，2013.
2. Rowland LP，Pedley TA. Merritt's Neurology. 12th ed. Philadelphia：Lippincott Williams &Wilkins，2009.
3. Baehr M，Frotscher M. Duus' Topical Diagnosis in Neurology：Anatomy，Physiology，Signs，Symptoms. 5th ed. New York：Thieme Publishers，2012.

第七章 头面部痛

第一节 概 述

头面部痛包括头痛和面痛，头痛指局限于头颅上半部，包括眉弓、耳轮上缘和枕外隆突连线以上部位的疼痛。面痛是指眉弓与耳轮上缘连线以下、下颌下缘以上和耳朵以前的疼痛。按有无明确病因，大致将其分为原发性和继发性头痛或面痛两大类。原发性头痛不能归因于某一确切病因，也可称为特发性头痛，主要包括偏头痛、紧张型头痛和丛集性头痛，继发性头痛的病因可涉及各种颅内病变如脑血管疾病、颅内感染、颅脑外伤，全身性疾病如发热、内环境紊乱以及滥用精神活性药物等。面部常见疼痛有：三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经痛、颞颌关节痛等。

详细的病史能为头面部痛的诊断提供第一手资料。在头痛或面痛患者的病史采集中应重点询问疼痛的起病方式、发作频率、发作时间、持续时间，头痛的部位、性质、疼痛程度及伴随症状；注意询问疼痛的诱发因素、前驱症状、加重和减轻的因素。另外，还应全面了解患者年龄与性别、睡眠和职业状况、既往病史和伴随疾病、外伤史、服药史、中毒史和家族史等一般情况对疼痛发病的影响。在头痛或面痛的诊断过程中，应首先区分是原发性或是继发性。原发性头痛或面痛多为良性病程，继发性头痛或面痛则为器质性病变所致，任何原发性头痛或面痛的诊断应建立在排除继发性头痛或面痛的基础之上。全面详尽的体格检查尤其是神经系统和头颅、五官的检查，有助于发现头痛或面痛的病变所在。适时恰当的选用神经影像学或腰穿脑脊液等辅助检查，能为颅内器质性病变提供客观依据。

学习笔记

第二节 偏 头 痛

偏头痛（migraine）是一种临床常见的慢性神经血管性疾病，属于原发性头痛的范畴。临床表现为发作性、中重度、搏动样疼痛，多为偏侧，一般持续 4~72 小时，可伴有恶心、呕吐和（或）畏光、畏声，光、声刺激或日常活动可加重头痛。无先兆偏头痛（migraine without aura）是最常见的偏头痛类型，约占 80%。部分患者头痛发作之前可出现可逆的局灶性脑功能异常症状，即为视觉性、感觉性或语言性先兆，称之为先兆偏头痛（migraine with aura）。病史典型的患者多数在首次就诊时就能得到确诊。不典型者往往需要与各种原发性及继发性头痛相鉴别。偏头痛的处理包括患者教育、药物治疗及非药物治疗。药物治疗又包括头痛发作期治疗和头痛间歇期预防性治疗，应注意根据循证医学证据个体化治疗。

偏头痛的诊疗环节

1. 详尽的病史采集是诊断偏头痛的关键环节。应详细询问患者头痛的起病形式，头痛的部位、性质、严重程度、持续时间，发作频率，头痛的伴随症状，有无诱因、前驱症状，头痛诱发或缓解因素以及既往史、家族史、用药史等。

2. 查体时重点检查头面部、颈部和神经系统。注意查看有无皮疹，有无颅周、颈部、鼻窦压痛以及颞动脉、颞颌关节异常。对每个患者，特别是初诊患者，均应进行眼底检查明确有无视乳头水肿并检查脑膜刺激征。应关注生命体征如有无发热，血压是否正常。还要注意评价患者有无抑郁、焦虑等情况。

3. 头痛的诊断过程中要特别注意一些预警信号即由某些特殊病因所引起的特别症状和体

征，以排除继发性头痛。如是否伴有视乳头水肿、脑膜刺激征、发热或局灶性神经系统体征等。必要时使用神经影像、血液和脑脊液等检查辅助诊断。

4. 当考虑为原发性头痛时要具体分析头痛的临床特征，根据偏头痛的诊断标准进行诊断，并作出具体分类。如无先兆偏头痛、有先兆偏头痛、慢性偏头痛等。

5. 诊断为偏头痛的患者应该根据临床发作的具体情况给予相应的治疗措施，可分为急性期治疗和预防治疗。

6. 诊断为偏头痛的患者要注意避免药物使用过量，从而导致药物过度使用性头痛。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者王××，女性，38岁，会计，主因“反复发作性头痛20余年，再发伴恶心呕吐3小时”就诊于我院急诊。

患者20余年前开始出现头痛，头痛最常发生于右侧额颞部和眼眶周围，有时位于双侧颞部，疼痛多表现为搏动性，偶为胀痛，常伴有畏光、畏声、恶心，偶有呕吐。每次头痛发作持续时间不等，多为半天到2天，头痛发作时患者不能进行正常学习或工作，常感乏力，需卧床休息。在月经期、睡眠不佳及紧张时容易诱发。头痛严重时患者自行口服“去痛片”可缓解。患者头痛起病时每年发作3~4次，后来发作频率增加为每月发作1~2次，性质基本同前。3小时前患者晨起后再次出现双颞部胀痛，较剧烈，呈持续性，伴恶心，呕吐1次，呕吐物为胃内容物，量约100ml。无肢体活动不利，无言语不清，无视物模糊，无发热，呕吐后头痛无明显缓解，遂至急诊就诊。

既往史：既往体健。无烟酒嗜好。

家族史：其母从20多岁时开始出现间歇性偏侧搏动性头痛，常发生在月经期，绝经后已甚少发作。

查体：T：36.5℃，P：80次/分，R：19次/分，BP：160/98mmHg。神志清楚，精神萎靡，痛苦貌，语言流利，结膜无充血，眼底检查示视乳头清晰，未见视乳头水肿，颅神经检查未见明显异常，四肢肌力5级，共济运动正常，深浅感觉无异常，四肢腱反射对称存在，病理反射未引出，颈软，克氏征阴性。

急诊辅助检查：头颅CT未见明显异常；心电图示窦性心律，正常心电图；血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质未见明显异常。

思路1：问诊时注意询问头痛的起病形式，头痛的部位、性质、严重程度、持续时间，头痛的伴随症状，有无诱因、前驱症状，头痛加重或缓解因素，根据患者的搏动性头痛性质，伴恶心呕吐，头痛性质与既往发作相同，体格检查无神经系统阳性发现。故初步诊断为原发性头痛，继发性头痛的可能性较小。现予以对症处理，立即肌肉注射甲氧氯普胺10mg止吐，地西泮5mg肌注镇静。恶心感减退后，予以复方对乙酰氨基酚片1片口服。

知识点

头痛患者的病史询问和查体

原发性头痛就诊时往往无阳性体征，诊断主要依据详细病史。偏头痛患者病史采集应注意头痛的起病形式，头痛的部位、性质、严重程度、持续时间，头痛的伴随症状，有无诱因、前驱症状，头痛加重或缓解因素以及既往史、家族史、用药史等。

头痛患者体格检查要全面而有重点。除体温、血压等生命体征外，着重检查头面部、颈部

和神经系统。注意查看有无皮疹，有无颅周、颈部、鼻窦压痛以及颞动脉、颞颌关节异常。对每个患者，特别是初诊患者，均应进行眼底检查明确有无视乳头水肿并注意有无脑膜刺激征。

知识点

头痛预警信号

1. 伴有视乳头水肿、神经系统局灶症状和体征（除典型的视觉、感觉先兆外）或认知障碍。
2. 突然发生的、迅速达到高峰的剧烈头痛（霹雳样头痛）。
3. 伴有发热。
4. 成年人尤其是50岁后的新发头痛。
5. 有高凝风险的患者出现的头痛。
6. 有肿瘤或艾滋病史者出现的新发头痛。
7. 与体位改变相关的头痛。一旦预警信号（表7-1）出现，应引起警惕，及时进行相应的辅助检查。

表7-1 头痛预警信号

病史或体征	须除外的疾病	可能需做的辅助检查
突然发生的头痛	蛛网膜下腔出血、脑出血、瘤卒中、脑外伤、颅内占位性病变（尤其是后颅窝占位）	神经影像学检查，腰穿
逐渐加重的头痛	颅内占位性病变、硬膜下血肿、药物使用	神经影像学检查
神经系统局灶性体征和症状（除外典型的视觉、感觉先兆之外）、认知功能	颅内占位性病变、脑卒中、动静脉畸形	神经影像学检查
头痛伴发热、颈项强直或皮疹	脑炎、脑膜炎、Lyme病、系统性感染、结缔组织病	神经影像学、腰穿、血液检查、活检
视乳头水肿	颅内占位性病变、假性脑瘤综合征、颅内感染	神经影像学检查、腰穿
50岁后的新发头痛	颅内占位性病变、颞动脉炎	神经影像学检查、血沉
新发头痛患有以下疾病者		
肿瘤	转移	神经影像学检查、腰穿
艾滋病	机会感染，肿瘤	神经影像学检查、腰穿
有高凝风险（如妊娠期和产后）	皮层静脉/静脉窦血栓形成	神经影像学检查
与体位改变相关的头痛	低颅压	神经影像学检查、腰穿

二、进一步神经内科门诊就诊情况

急诊给予止痛、镇静、止吐治疗药后，患者头痛有所缓解。依据急诊医生建议，转诊至神经内科门诊进行进一步评估。该患者的病例特点：中年女性，反复发作头痛，每次持续数小时至2天。头痛特点为偏侧搏动性，多数是头痛剧烈，伴随恶心、呕吐、畏光、畏声，不能维持日常工作生活。发作间期完全正常。诱发因素包括月经来潮、睡眠不佳、紧张等，休息及服用止痛药可缓解。《疼痛程度数字评估量表》头痛程度评分6分。查体：除发现头皮触痛外，无其他神经系统阳性体征。其母亲也有类似病史。

学习笔记

思路 2：该患者的临床诊断是什么？

该女性患者的头痛性质以及其他伴随症状与既往发作完全一致，因此这是一次慢性头痛的复发，而非新发头痛。发作期头痛较剧烈，存在头皮痛觉过敏，无视乳头水肿，脑膜刺激征阴性，无神经系统局灶性定位体征。急诊室头颅 CT 和血常规等均正常。初步诊断为原发性头痛。

原发性头痛主要包含偏头痛、丛集性头痛和紧张型头痛。患者虽有时有眼眶周围疼痛，但发作时持续时间较长，没有丛集发作期，不伴有同侧结膜充血、流泪、鼻塞、流涕等症状，该患者为女性，且有家族史，故丛集性头痛不考虑。紧张型头痛往往为轻中度，一般不影响患者的日常生活，活动后头痛不加重，甚至反而减轻，不伴随呕吐、畏光、畏声。因此，综合临床表现和家族史，首先考虑偏头痛。

知识点

常见原发性头痛的鉴别

根据头痛多次发作以及典型病史，多数偏头痛患者在首次就诊时就能得到确诊。但对于第 1、2 次发作就诊的患者则难以与紧张型头痛或丛集性头痛相鉴别（表 7-2）。

表 7-2　常见原发性头痛的鉴别

	偏头痛	紧张型头痛	丛集性头痛
家族史	多有	可有	多无
性别	女性远多于男性	女性多于男性	男性远多于女性
周期性	多无，部分女性与月经周期有关	多无	多有，有丛集发作期，间期发作，频率为隔日一次至每日 8 次
持续时间	头痛持续 4~72 小时	不定	头痛持续 15~180 分钟
头痛性质	搏动性	压迫、紧箍、钝痛	锐痛、钻痛、难以言表
头痛程度	中重度	轻中度	重度或极重度
活动加重头痛	多有	多无	多无
伴随症状	多有恶心呕吐、畏光畏声	多无，可伴食欲减退，对光线、声音可轻度不适	同侧结膜充血或流泪、鼻塞、流涕，眼睑水肿，额面部流汗，瞳孔缩小，和（或）眼睑下垂

知识点

偏头痛发作的临床表现

偏头痛发作的临床表现：发作性、多为偏侧、中重度、搏动样疼痛，一般持续 4~72 小时，可伴有恶心、呕吐和（或）畏光、畏声，光、声刺激或日常活动可加重头痛（偏头痛常见发作诱因见表 7-3）。临床可分为 4 期，为前驱期、先兆期、头痛期和恢复期，但并非所有患者或所有发作均具有上述四期。

表 7-3　偏头痛发作的常见诱因

内分泌因素	月经来潮、排卵、口服避孕药、激素替代治疗
饮食因素	酒精、富含亚硝酸盐的肉类、味精、巧克力、干酪、饮食不规律
心理因素	紧张、应激释放（周末或假期）、焦虑、烦恼或抑郁
自然 / 环境因素	强光、闪烁等视觉刺激、气味、天气变化、高海拔
睡眠相关因素	睡眠不足、睡眠过多
药物作用	硝酸甘油、西洛他唑、利舍平、肼苯达嗪、雷尼替丁等
其他	头部创伤、强体力活动、疲劳等

学习笔记

思路 3：该患者偏头痛发作前无视觉、感觉及言语障碍等先兆，故该患者偏头痛的类型应诊断为无先兆偏头痛。

知识点

无先兆偏头痛和先兆偏头痛的国际诊断标准

根据 2014 年 1 月发表的国际头痛疾病分类第二版（ICHD-Ⅱ），偏头痛可分为无先兆偏头痛、先兆偏头痛、儿童周期性综合征、视网膜性偏头痛、偏头痛并发症和可能的偏头痛。其中前两种最为常见，它们的诊断标准如下：

无先兆偏头痛诊断标准

1. 符合 2~4 特征的至少 5 次发作。

2. 头痛发作（未经治疗或治疗无效）持续 4~72 小时。

3. 至少有下列中的 2 项头痛特征　①单侧性；②搏动性；③中或重度头痛；④日常活动（如步行或上楼梯）会加重头痛，或头痛时会主动避免此类活动。

4. 头痛过程中至少伴有下列 1 项　①恶心和（或）呕吐；②畏光和畏声。

5. 不能归因于其他疾病。

伴典型先兆的偏头痛性头痛诊断标准

1. 符合 2~4 特征的至少 2 次发作。

2. 先兆至少有下列中的 1 种表现，但没有运动无力症状：①完全可逆的视觉症状，包括阳性表现（如闪光、亮点或亮线）和（或）阴性表现（如视野缺损）；②完全可逆的感觉异常，包括阳性表现（如针刺感）和（或）阴性表现（如麻木）；③完全可逆的言语功能障碍。

3. 至少满足以下 2 项：①同向视觉症状和（或）单侧感觉症状；②至少 1 个先兆症状逐渐发展的过程≥5 分钟，和（或）不同的先兆症状接连发生，过程≥5 分钟；③每个先兆症状持续 5~60 分钟。

4. 在先兆症状同时或在先兆发生后 60 分钟内出现头痛，头痛符合无先兆偏头痛诊断标准中的 2~4 项。

5. 不能归因于其他疾病。

思路 4：在所有导致残疾的疾病中，偏头痛位居第七。偏头痛常对患者的日常生活带来严重影响。在作出偏头痛诊断之后，还需进一步评估其严重程度。常用且简便的方法是数字分级法（numerical rating scale，NRS）。这不仅有助于医患双方全面了解疾病对患者生理、心理和社会生活等方面的影响，更有助于选择治疗方式，随访判断疗效。

知识点

头痛严重程度评分

可采用 NRS（图 7-1）对患者疼痛程度进行评估。将疼痛程度用 0~10 个数字依次表示，0 表示无疼痛，10 表示最剧烈的疼痛。交由患者自己选择一个最能代表自身疼痛程度的数字，或由医护人员询问患者：你的疼痛有多严重？由医护人员根据患者对疼痛的描述选择相应的数字。按照疼痛对应的数字将疼痛程度分为：轻度疼痛（1~3），中度疼痛（4~6），重度疼痛（7~10）。

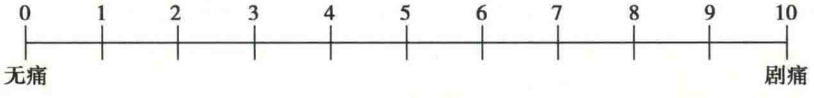


图 7-1　疼痛程度数字评估量表

学习笔记

思路 5:偏头痛急性期如何处理?

偏头痛的治疗目的是减轻或终止头痛发作,缓解伴发症状,预防头痛复发。该患者既往使用去痛片有效。该药属于非甾体类消炎镇痛药(NSAIDS),目前不存在使用该类药物的禁忌,如活动性消化道出血等,故可以继续给予复方对乙酰氨基酚片。

知识点

偏头痛急性期治疗

1. 避免过度疲劳和精神紧张,保持安静,卧床休息,避免诱发因素。

2. 减轻或终止头痛发作 药物选择应根据头痛程度、伴随症状、既往用药情况等综合考虑,可采用阶梯法、分层选药,进行个体化治疗。轻-中度头痛:单用 NSAIDs 如阿司匹林、对乙酰氨基酚等可有效。中-重度头痛可直接选用偏头痛特异性治疗药物,如曲普坦类药物和麦角碱类药物,以尽快改善症状。部分患者虽有严重头痛但以往发作对 NSAIDs 反应良好者,仍可选用 NSAIDs。

3. 缓解伴发症状 止吐、镇静。

知识点

急性期治疗有效性指标

①2 小时后无痛;②2 小时后疼痛改善,由中重度转为轻度或无痛(或疼痛评分下降 50% 以上);③疗效具有可重复性,3 次发作中有 2 次以上有效;④在治疗成功后的 24 小时内无头痛再发或无须再次服药

思路 6:该患者是否需要预防性治疗?

是否需要预防性治疗因根据头痛发作程度、频率、对生活工作的影响程度、偏头痛类型以及患者本人的医院等综合决定。该患者最近每月都有 1~2 次发作,对生活和工作均构成了严重影响,但考虑到预防性治疗的长期性(6~12 个月),患者表示不能坚持。故未予以预防性治疗。

知识点

何种情况下需要进行预防性治疗

存在以下情况时应与患者讨论使用预防性治疗:

1. 患者的生活质量、工作或学业严重受损(须根据患者本人的判断)。

2. 每月发作频率在 2 次以上。

3. 急性期药物治疗无效或患者无法耐受。

4. 存在频繁、长时间或令患者极度不适的先兆,或为偏头痛性脑梗死、偏瘫性偏头痛、基底型偏头痛亚型。

5. 连续 3 个月每月使用急性期治疗 6~8 次以上。

6. 偏头痛发作持续 72 小时以上。

7. 患者的意愿(尽可能少的发作)。

学习笔记

知识点

偏头痛预防性治疗的药物

偏头痛的预防性药物包括β肾上腺素能受体阻滞剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、抗惊厥药和钙通道阻滞剂。分为一线药和二线药(见表7-4),首选单药治疗,必要时可联合治疗。

表7-4 偏头痛预防性治疗一线药物

药物	用法用量	不良反应
普萘洛尔	10~60mg/次,2次/日	抑郁、低血压、不能耐受活动、阳痿等
氟桂利嗪	5~10mg/次,1次/睡前	疲劳感、体重增加、抑郁、锥体外系症状
丙戊酸	400~600mg/次,2次/日	嗜睡、体重增加、脱发、震颤、肝功能损害
托吡酯	25~200mg/d	意识模糊、感觉异常、认知障碍、体重减轻、肾结石
阿米替林	25~75mg/d,睡前	嗜睡
文拉法辛	37.5~225mg/d	嗜睡、体重增加

三、再次就诊情况

患者回家后头痛仍时有发作,近来4个月因工作压力大,焦虑较为明显,失眠较多,头痛发作频率增多,几乎每天都有,多为右侧搏动性疼痛,有时为双额颞部,伴有恶心,开始时服用"复方对乙酰氨基酚片"1片后头痛有所缓解,但次日患者头痛常再发,服用"复方对乙酰氨基酚片"的剂量逐渐增大,头痛缓解的时间也逐渐延长,头痛的性质基本同前,就诊于神经内科门诊。

思路7:此时该患者头痛的诊断。

该患者头痛发作频率增多,持续时间延长,服用NSAIDs类药物后效果不佳,每月发作超过15天,持续超过3个月。根据诊断标准应该诊断为慢性偏头痛。

知识点

慢性偏头痛的诊断标准

1. 至少3个月头痛【紧张型头痛和(或)偏头痛】每月≥15天。

2. 至少有5次发作符合无先兆偏头痛的诊断标准。

3. 至少3个月,每月有≥8天头痛符合下列(1)和(或)(2)项,即符合无先兆偏头痛的疼痛及伴随症状。

(1) 至少符合①~④中的两项:

①单侧性;②搏动性;③中或重度疼痛;④日常活动(如走路或爬楼梯)会加重头痛或头痛时避免此类活动。

且符合⑤或⑥中的至少一项:

⑤恶心和(或)呕吐;⑥畏光和畏声。

(2) 推断患者为偏头痛发作,曲普坦类或麦角胺类药物能使头痛缓解。

4. 没有药物过度使用,且不能归因于其他疾病。

思路8:该患者4个月来头痛频率增加,发作时服用复方对乙酰氨基酚片止痛治疗,剂量逐渐增加,头痛缓解时间延长,故近期出现的头痛还应该与药物过度使用性头痛鉴别。但患者头痛性质无变化,服用止痛药物后头痛有缓解,而非加重或恶化。故不支持"药物过度使用

学习笔记

性头痛”。

知识点

药物过度使用性头痛

药物过度使用主要指使用过于频繁且规则，如每月或每周有固定天数。临床常见每月规则服用麦角胺、曲普坦、阿片类≥10天或单纯止痛药≥15天，连续3个月以上，在上述药物过量使用期间头痛发生或明显恶化。头痛发生与药物有关，可呈类偏头痛样或同时具有偏头痛和紧张型头痛性质的混合性头痛，头痛在药物停止使用后2个月内缓解或回到原来的头痛模式。

思路9：该患者该如何处理？

首先要控制头痛诱因，包括改善情绪、睡眠，避免加重头痛的食物及药物。药物治疗中证据最充分的是托吡酯。予以处方托吡酯25mg 3次/日，健康教育以增强依从性。

四、随访情况

半年后，通过改善情绪、睡眠，避免加重头痛的食物及服用托吡酯等，患者头痛发作显著减少，程度较前明显减轻。

第三节 三叉神经痛

三叉神经痛（trigeminal neuralgia）定义为在面部三叉神经分布区域内出现的短暂的反复发作性剧烈疼痛，发作时多突然发生，可呈电击样，这种疼痛通常是单侧，常影响神经的一个或多个分支，间歇期无症状。病程呈周期性发作，疼痛可自发，也可因刺激扳机点诱发。每年发病率约(4~5)/10万，是最常见的神经痛。

在国际头痛协会最新版的头痛分类中，将原发性三叉神经痛和继发性三叉神经痛区分开来，原发性三叉神经痛包括所有没有明确病因的三叉神经痛，神经系统检查无阳性体征，如特发性三叉神经痛及血管压迫第五对颅神经所致的三叉神经痛；而继发性三叉神经痛是指继发于肿瘤、恶性神经鞘瘤、颅底结构异常等导致的三叉神经痛，此型疼痛常呈持续性，并可查出三叉神经邻近结构的病变体征。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者王××，女性，40岁，公司办公室职员。主因“反复右侧下颌部剧烈抽痛10天”就诊于我院神经科。

患者10天前出现右侧下颌部剧烈疼痛，向右侧耳前区域放射，疼痛呈刀割样或电击样。疼痛发作30~60秒之后会自行停止，每天发作3~5次，疼痛常因触及右侧口周、面部运动所诱发，因此害怕洗脸、大声讲话等。疼痛间隙期无其他不适。曾到口腔诊所就诊，诊断为“牙龈炎”，予以口服抗生素和口腔局部处理，疼痛未明显缓解。随后她来到医院口腔科就诊，口腔科的医生考虑不排除神经内科疾病，因此转诊至神经内科。

既往史：既往体健，无烟酒嗜好。

家族史：母亲也有类似头痛病史。

查体：BP：150/90mmHg。神清，精神萎靡，结膜无充血，双侧瞳孔等大等圆，对光反应

学习笔记

灵敏，眼球活动自如充分，眼底检查视乳头清晰，无视乳头水肿。面部痛、触觉正常，咬肌无萎缩，咀嚼有力，下颌无偏斜。双侧额纹面纹对称，伸舌居中，四肢肌力、肌张力正常，腱反射正常，深浅感觉无异常，共济运动正常，脑膜刺激阴性，双巴征(-)。

辅助检查：常规颅底MRI平扫未见明显异常；心电图示窦性心律，正常心电图；血常规、凝血功能、肝肾功能、电解质未见明显异常。

思路1：根据详细询问病史和体检以及初步获得的辅助检查结果，首先考虑该患者的诊断是什么？

该患者表现为发作性剧烈的头面痛，从疼痛的分布范围来看，符合三叉神经的第二、三支，因此定位诊断为右侧三叉神经，定性诊断需区分原发性三叉神经痛和继发于其他病因的三叉神经痛。

知识点

三叉神经痛临床典型特点

1. 疼痛部位　不超出三叉神经分布范围，常局限于一侧，以第二、三支最常受累。95%以上的三叉神经痛患者为一侧性。

2. 疼痛性质　刀割样或针刺样，每次发作持续15~30秒，每日发作数次，间隙期无任何症状。随着病情加重，发作间歇期逐渐缩短、疼痛逐渐加重，可影响进食和休息，此病一般镇痛药物完全无效。

3. 诱发因素及“扳机点”　平时的日常生活动作，比如说话、咀嚼、刷牙、洗脸等可诱发疼痛发作。有些患者触摸鼻旁、口周、牙龈、眉弓内端等区域也可引起疼痛发作，这些敏感区域被称为“扳机点”或“触发点”。有时患者为了减少发作常常不洗脸、大声说话、甚至不敢进食。

4. 体征　发作时可伴有同侧面肌抽搐、面部潮红、流泪和流涎，故称痛性抽搐。疼痛发作时患者常用手揉搓同侧面部，导致面部皮肤变得粗糙。因不敢吃饭、洗脸、常不修边幅，患者显得消瘦、面容憔悴、情绪抑郁。客观神经系统检查多无三叉神经功能缺损表现及其他局灶性神经系统体征。

知识点

三叉神经痛鉴别诊断

1. 不典型面痛　一般分界不清，疼痛常为持续性，程度较轻，伴面部出汗，潮红等，可行蝶腭神经阻滞。

2. 舌咽神经痛　是舌咽神经支配区反复发作性剧痛的疾病，属特发性神经痛的一种。疼痛部位：耳深部、耳下后部、咽喉部、舌根部等，以中耳深部痛最多。疼痛特点：发作性疼痛，为针刺样、通电样疼痛，夜间痛约半数。扳机点：为舌根部、腭、扁桃体、咽部。多在吞咽食物时，且在咀嚼动作时发作。伴随症状：发作时有唾液和泪腺分泌增加、发汗等。局麻药用于咽部、舌根部喷雾或涂抹有效。

3. 三叉神经支炎　此病多发生于眶上神经，为持续性剧痛，发作后数日，部分患者额部出现带状疱疹。少数患者可发生角膜炎与溃疡。病原是一种病毒。此病有自限性，大多在1~3周内痊愈。镇痛药物、维生素或局部麻醉药、糖皮质激素治疗皆有效。

4. 牙痛　临床常可遇到将本病误诊为牙痛，几次拔牙总不能止痛。细心查看牙有无病变，牙痛的阵发性不太明显，牙痛无“扳机点”；牙痛的发作与食物冷热关系很大。

学习笔记

5. 偏头痛 偏头痛是周期性、轻重不等的头痛(多为单侧),有时患者表现为前额部头痛。此病发作前可有先兆,如同侧眼看到闪光暗点或视力减退,甚一时性同侧偏盲。头痛发作时可持续数小时至数日。此病发作多有一定的时间规律,难以确诊时可行口服麦角胺咖啡因帮助鉴别诊断。

思路 2:根据初步获得的临床资料,判断该头痛为原发性还是继发性。

该患者的头痛为单侧,每次持续时间短暂,存在明显的扳机点,体格检查未发现神经系统阳性体征,常规头颅 MR 未显示异常,因此首先考虑为原发性三叉神经痛。

知识点

三叉神经痛的病因学

分为原发性和继发性

1. 原发性三叉神经痛的病因学有两种学说,周围病因学说和中枢病因学说。目前临床和实验研究提示三叉神经脱髓鞘是三叉神经痛的主要原因,机械压迫缺血,包括微血管压迫、髓鞘营养代谢紊乱等可能是诱因,神经纤维的退行性变是病变基础,其发作过程是周围刺激和中枢受累的共同参与过程。

2. 继发性三叉神经痛多能找到原发疾病,它的治疗主要针对原发病进行治疗。疼痛性质多为持续性,触痛点不明显,以青年较多,常伴感觉异常。常见原因为:肿瘤、感染、疱疹、外伤等。

思路 3:对于这个患者,最需要考虑的继发性三叉神经痛的病因。

首先考虑多发性硬化。多发性硬化好发于这个年龄段的女性,有少数患者以三叉神经痛为首发表现,需注意随访。

知识点

如何区分原发性和继发性三叉神经痛

发病年龄较小和出现异常的三叉神经诱发电位很有可能是继发性三叉神经痛。三叉神经感觉缺失或双侧三叉神经病变会更倾向于诊断为继发性三叉神经痛的可能,但不具备这些特征也并不能排除继发性三叉神经痛。

知识点

常用的辅助检查

颅脑 3D-TOF-MRA 检查能了解三叉神经根是否与血管相邻;颅脑 MRI 或 CT 检查排除肿瘤;头颅 MRA 检查排除血管瘤;腰穿脑脊液检查排除颅内感染。国内外研究表明,对于没有三叉神经系统阳性体征的三叉神经痛患者,常规的神经影像检查可能有助于 15% 的患者确认病因。

二、进一步检查情况

患者来到神经内科门诊,根据病史、查体及辅助检查,神经内科医生对患者的临床特点进行总结和评估。根据已有的临床资料,初步诊断原发性三叉神经痛。并给患者处方卡马西平 200mg 口服,2 次 / 日,同时叮嘱患者注意可能有过敏反应、血常规、肝肾功能方面的副作用。

学习笔记

思路 4:此时是否需要马上做高分辨率 MR 以明确三叉神经与周围血管的关系?

原发性三叉神经痛首选药物治疗,因此一般此时不需要进一步检查。

知识点

高分辨 MRI 检查

研究表明通过 MRI 确诊的血管压迫与原发性三叉神经痛发病有显著的相关性。但是敏感性和特异性有很大的差异(敏感性 52%~100%,特异 29%~93%),这可能是由于采用不同的 MRI 技术导致结论的不一致。但研究还是建议患者在实施血管减压手术前进行高分辨的 MRI 检查明确神经和血管位置关系。

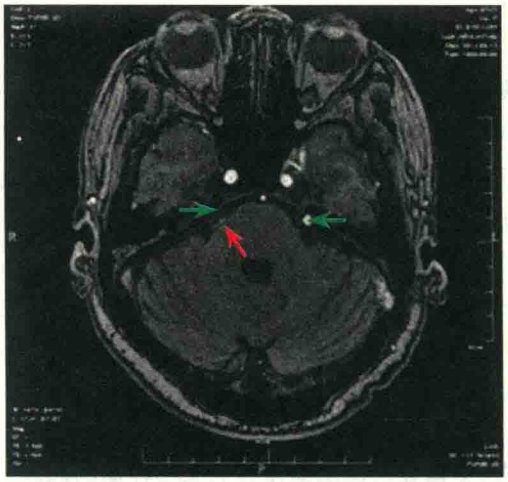


图 7-2 高分辨的 MRI 显示右侧小脑上动脉分支与右三叉神经的关系

红色箭头:血管;绿色箭头:三叉神经

思路 5:此时药物治疗的首选药物是什么?

卡马西平,从小剂量开始,逐渐加量至疼痛控制且患者能够耐受。

知识点

药物治疗选择

卡马西平对三叉神经痛患者中止疼痛是有效果的。此外,奥卡西平、巴氯芬、拉莫三嗪、匹莫齐特对三叉神经痛患者止痛可能有效,眼科局部麻醉对于治疗三叉神经痛无效。没有充分证据来支持或反驳氯硝西泮、加巴喷丁、盐酸替扎尼定、丙戊酸盐和局部辣椒碱使用对三叉神经痛的止痛效果。考虑到现有治疗三叉神经痛药物作用机制的相对有限性,联合治疗被认为是必要的,然而目前尚无文献比较单药治疗和联合治疗的优劣。

三、再次就诊情况

患者 1 个月后再次就诊神经科,抱怨服用卡马西平后尽管头痛频率减少,但仍每天都有 1~2 次发作,严重影响生活质量,加量至 200mg 口服,每日 3 次时出现头晕、恶心、步态不稳,复查血常规白细胞减少至 2.8×10^9/L。

思路 6:此时应更换药物还是转向外科治疗?

考虑到患者使用卡马西平有一定效果,但由于副反应而无法加量,此时并不足以认为药物

学习笔记

治疗无效，因此可以尝试使用安全性更高的药物，比如奥卡西平。

知识点

药物治疗选择

最新的美国神经病学学会（AAN）和欧洲神经病学学会联盟（EFNS）联合拟定的三叉神经痛诊疗指南认为，三叉神经痛的一线治疗药物有2种：卡马西平（200~1200mg/日）和奥卡西平（600~1800mg/日）。虽然卡马西平的疗效优于奥卡西平，但后者安全性更好。如果两者都无效，下一步应请脑外科或五官科协助。在不能进行外科手术的情况下，如患者身体原因不能耐受手术，则目前有限的证据支持以拉莫三嗪辅助治疗或者换用巴氯芬，以及其他常用于治疗神经性疼痛的药物，如加巴喷汀、普瑞巴林、5-羟色胺再摄取抑制剂和三环类抗抑郁药等，但他们对三叉神经痛的疗效还不确切。此外，应鼓励患者根据发作频率来调整药物剂量。

思路7：患者换用奥卡西平450mg，3次/日，仍每天发作，此时你的下一步打算？

此时可考虑外科治疗，首选三叉神经微血管减压术，可做高分辨率MR明确三叉神经与周边血管的空间关系。

知识点

接受外科手术治疗的适应证

药物治疗效果不佳，剂量太大；药物治疗无效的患者；或药物治疗副作用太大（出现头昏、行路不稳、皮肤过敏、白细胞减少、肝功能损害），无法持续治疗的患者；或因这一疾病造成精神上，身体上极大的困扰，以至对生活或工作造成影响的患者。对这些患者，择期行手术治疗，这样不但可减轻疼痛，减少并发症，并且能够最大程度地改善患者的生活质量。

知识点

现有的手术方法

①开颅显微血管减压手术；②经皮肤三叉神经半月节球囊压迫撕脱手术；③经皮肤三叉神经半月节热凝射频术；④经皮肤三叉神经节甘油阻滞手术；⑤三叉神经周围支阻滞术；⑥伽玛刀或光子刀三叉神经节阻断术。

四、随访情况

高分辨率MR显示右侧三叉神经与小脑上动脉关系密切，故转神经外科行开颅显微血管减压手术，手术后头痛消失，目前未服用任何止痛药物。

（罗本燕）

参考文献

1. 于生元．中华医学会疼痛学分会．头面痛学组．中国偏头痛诊断治疗指南．北京：中国疼痛医学杂志，2011，17：65-86.
2. Silberstein SD，Olesen J. International Headache society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. 1st revision.Cephalagia，2005，25：460-465.
3. Silberstein SD，Yound WB，Goetz CG，et al. Headache and facial pain. In：Textbook of clinical neurology. 2nd

学习笔记

ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2005.
4. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? J Headache Pain, 2011, 12: 593-601.
5. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management., European Journal of Neurology. 2008, 15: 1013-1028.
6. Harsha KJ, Kesavadas C, Chinchure S, et al. Imaging of vascular causes of trigeminal neuralgia.J Neuroradiol, 2012.39: 281-289.
7. Emril DR, Ho KY. Treatment of trigeminal neuralgia: role of radiofrequency ablation.J Pain Res, 2010, 12: 249-254.
8. Bennetto L, Patel NK, Fuller G. Trigeminal neuralgia and its management.BMJ, 2007, 334: 201-205.
9. Brito A.J. Trigeminal neuralgia . Acta Med Port, 1999, 12: 187-193.
10. Zhang J, Yang M, Zhou M, et al. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. Cochrane Database Syst Rev. 2013, 12: CD004029.

学习笔记

第八章 脑血管病

第一节 概 述

脑卒中是我国第一大致残和第二大致死性疾病，具有高发和易复发的特点。卒中后第一年复发率为10%，5年内达30%。脑卒中可简单定义为血管疾病引起的急性局灶性神经功能缺损。世界卫生组织的脑卒中定义是：迅速发展的、症状持续24小时以上的局灶性（或全面性）脑功能障碍的临床症候，没有除了血管外其他可解释的原因。病理上，脑卒中分为脑梗死和脑出血（包括颅内出血和蛛网膜下腔出血）。其中，缺血性卒中占85%，脑出血约占10%，蛛网膜下腔出血约占5%。

在临床实践中，影像学改变和症状可能是无关的，不应该仅依据头颅影像学描述来对脑卒中进行诊断。卒中的诊断应结合临床表现、既往病史、查体、辅助检查等进行全面综合的分析从而形成病因、发病机制、病理生理过程的综合诊断，同时评估并发症和下一步诊疗计划，从而指导康复和进行二级预防。

脑卒中的准确诊治应该包括以下四个阶段和层次：①病情评估：初步确定脑组织病理改变（缺血、梗死或出血）、病情严重程度、急症处理；②病因和发病机制：血管、血液或者血流动力学在发病过程中所起的作用；③并发症的评估和治疗；④二级预防。

急性脑卒中的评估遵循简单快速原则。“时间就是大脑”，在稳定病情的前提下尽快明确卒中类型（缺血性卒中、脑出血或蛛网膜下腔出血），进入相应卒中类型的诊治流程，有效实施相应的特殊治疗，如缺血性卒中的溶栓治疗、高血压性脑出血的早期快速降压治疗、动脉瘤性蛛网膜下腔出血的早期干预。

学习笔记

第二节 缺血性卒中

缺血性卒中（cerebral ischemic stroke）是指颈动脉或椎基底动脉系统血液供应障碍造成局部脑组织坏死，从而引起突发的局灶性神经功能障碍。通常包括脑血栓形成、脑栓塞和腔隙性脑梗死。缺血性卒中有三个主要的发病机制为：血栓形成、栓塞和低灌注（血流动力学障碍）。各种机制之间又是相互关联的。缺血性卒中评估时考虑发病机制对指导治疗具有非常重要的意义。

以前传统的教材将短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）独立来讲，因为TIA传统的定义为一过性缺血引起的局灶性神经系统功能障碍，症状一般在24小时内完全缓解。但随着影像学的普及和发展，发现很多TIA表现的患者影像学上显示有新发梗死病灶形成。因此，2009年美国卒中协会提出了基于组织学的TIA新定义：脑、脊髓或视网膜局灶性缺血所致的、不伴急性梗死的短暂性神经功能障碍。新定义强调根据有无梗死灶来区分TIA和脑梗死。研究显示TIA后7天、1个月和3个月发生脑卒中的风险高，分别为8%、12%和17%。因此，TIA患者也需要像急性缺血性卒中一样给予临床诊疗，积极诊治病因及预防卒中复发。

缺血性卒中的主要危险因素是那些导致动脉硬化和心脏病的危险因素，包括可控制（高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒等）和不可控制（年龄、遗传因素）的危险因素。动脉夹层、遗传代谢性血管病、大动脉炎、小血管炎等非动脉粥样硬化性血管病相对少见。

缺血性卒中发病迅速，大部分患者发病时间明确，如刚睡醒时发现或吃饭时发生等。根据不同的血管解剖定位有着不同的临床表现。颈动脉系统通常表现为：对侧偏瘫、偏身感觉障碍、

同向性偏盲；优势侧半球病变时失语、失用、失认；非优势侧半球病变可有视空间障碍；黑矇-交叉性瘫痪（病侧一过性单眼黑矇和对侧偏瘫）。大脑中动脉闭塞所致的偏瘫上肢重于下肢，因为累及了皮层（下肢在大脑前动脉的分布区）。颈内动脉系统的大血管闭塞和腔隙性脑梗死可根据临床上的皮层体征区分（凝视、失语、忽视、偏盲）。椎—基底动脉系统通常表现为：偏瘫、交叉瘫或四肢瘫，偏身感觉障碍、交叉性感觉障碍，偏盲、皮质盲，眩晕、呕吐、耳聋、耳鸣，复视、构音障碍、吞咽困难、饮水呛咳、共济失调等。

溶栓治疗和卒中单元是缺血性卒中急性期最有效治疗。第二阶段诊治的目的是了解发病机制，重点是针对血管状态和心脏方面进行评估，对急性期治疗和恢复期二级预防提供指导，同时对于病情稳定的患者进行早期康复锻炼可以改善患者预后。缺血性卒中二级预防包括控制危险因素、抗血小板或抗凝以及他汀类药物治疗等。

一、脑血栓形成

脑血栓形成（cerebral thrombosis）是缺血性卒中中最常见的类型，是在脑动脉粥样硬化引起的血管壁病变的基础上，出现管腔狭窄、闭塞、血栓形成，造成局部脑组织因血液供应缺乏或中断而发生缺血缺氧、坏死软化，引起相应的神经系统症状和体征。临床上又称为动脉粥样硬化性脑梗死。

患者多有高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、大量饮酒、高同型半胱氨酸、代谢综合征、动脉粥样硬化等血管危险因素。发病年龄较大，多在60岁以上。但近年来逐渐年轻化的趋势明显。常于安静或睡眠状态下起病。既往可有单次或反复多次TIA发作史。起病较缓慢，症状常在数小时或数天内达到高峰。根据受累血管不同有着不同的神经功能缺损临床表现（梗死范围与某一脑动脉供血区相一致）。头颅CT在早期多正常，24~48小时内出现低密度灶。头颅MRI显示长T_1长T_2信号梗死灶。影像学所示病灶符合血管分布。

脑血栓形成诊疗环节

1. 详细询问患者发病时的症状特征、持续时间、起病方式以及相关病史和血管危险因素。注意询问既往有无类似症状发作。

2. 通过详细的查体来推测神经功能缺损可能发生的部位及相应的供血动脉。对于临床表现呈TIA样发作患者查体时重点关注是否还遗留有相关体征，从而从临床上推测是TIA还是脑梗死。

3. 急诊头颅CT检查主要目的在于排除出血性卒中。另外，部分患者可有早期征象，如大脑中动脉高密度征、岛带征、灰白质分界不清、脑沟变浅等。正确识别早期征象对溶栓决策等具有重要的临床指导意义。

4. 常规头颅MRI检查旨在进一步明确梗死灶部位以及病灶分布是否符合血管分布。DWI和PWI对急性缺血早期诊断和血流灌注评估有重要价值。尤其对于临床表现为TIA的患者，头MRI可以确定有无脑梗死的证据。

5. 颅内外大血管状态评估、心脏检查以及血液化验检查有助于明确发病机制，对治疗具有重要指导价值。

6. 脑血栓形成早期溶栓是最有效的治疗。不适合溶栓治疗的患者急性期主要是抗血小板、他汀类药物治疗以及控制血管危险因素（包括控制血压、血糖等）。大面积脑梗死合并颅高压的患者需要脱水降颅压治疗。

7. 大面积脑梗死患者（如恶性大脑中动脉综合征、大面积小脑梗死）还可能需要神经外科进行去骨瓣减压。

8. 重症患者积极防治肺部感染、应激性溃疡、下肢深静脉血栓形成、褥疮等并发症。

9. 对有中重度颅外动脉狭窄的患者需要评估是否有介入或外科手术指征。症状性颅内动脉狭窄目前主张短期联合双联抗血小板治疗（3个月）。

学习笔记

10. 缺血性卒中/TIA患者需要长期随访进行二级预防，包括抗血小板治疗、他汀治疗以及控制血管危险因素（控制血压、血糖等）。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者王××，男性，71岁。主因“突发右侧上下肢力弱、言语不清2小时”于2012年12月3日急诊入院。

6个小时前（清晨7点）患者睡醒时发现右侧上下肢力弱，可以自行行走，右上肢可以抬举，右手可以持物，伴轻微言语不清，尚能交谈。2个小时前右上下肢力弱较前加重，右上肢抬举费力，言语不清加重，只能说简短的句子和词语，听不懂家人说话。

既往史：高血压10年，近2年开始服用降压药“氯沙坦50mg qd”，平时血压控制在130~150/85~90mmHg。吸烟40年，每日10支。不饮酒。否认糖尿病史。

查体：BP170/90mmHg，神志清楚。听理解差，能执行简单的指令，如张口、握拳等；口语表达差，只能说简单的字词，复述差。双眼向右侧不全凝视麻痹。双侧瞳孔等大正圆，对光反射灵敏。床旁手试法粗测视野检查不合作，视反射法提示右眼右侧出现刺激时反应差。右侧面部痛觉减退，右侧角膜反射减弱。右侧鼻唇沟变浅。伸舌偏右。右侧偏身痛觉减退，触觉和深感觉查体不能合作。右上肢肌力4级，右下肢肌力3级，右侧上下肢肌张力减低，右侧腱反射减低，右上肢Hoffmann征(+)，右下肢Babinski征(+)，右下肢Chaddock征(+)。颈无抵抗，双侧Kernig征(−)。

辅助检查：急诊检查头颅CT未见异常；血常规、肝肾功能、血糖、电解质以及凝血功能正常；心电图正常。

思路1：根据病史的问诊确定发病时间。

该患者是睡醒时发现症状的，为静态起病，清晨7点只是发现症状时间，而不是发病时间，这时应注意追问能明确的无症状的最后时间是什么时候。比如12月2日晚上几点睡觉的，睡觉前是否有症状，若无则以睡觉的时间计算，若患者凌晨2点起床小便时还完全无症状，则以凌晨2点为发病时间。

知识点

缺血性卒中发病时间的确定

脑卒中的发病时间是按照患者末次看起来是正常的时间起算的。问诊时应首先明确是动态起病还是静态起病，其次是具体发病时间，以及病情发展情况。

思路2：询问病史容易忽视的问题。

该例患者1个月前曾出现过右手持筷时掉落，自觉右手无力，抬起有点费力，持续5分钟左右自行缓解，没有引起注意。3天前觉右侧面部和右半身有点麻，持续几分钟缓解。这提示患者在此次发病前有两次TIA临床发作，并且症状局限在右侧肢体，提示左侧颈内动脉系统（颈内动脉或大脑中动脉）可能存在血管病变。

知识点

脑血栓形成病史采集注意事项

很多患者的卒中往往从TIA发展而来，尤其是大动脉粥样硬化的患者，而患者叙述症

学习笔记

状时常常只叙述重点，容易忽视一过性症状，因此问诊时一定要注意询问在此次发病前是否有过肢体力弱、麻木等情况发生。往往可以通过询问病史来获得缺血性卒中发病机制方面的信息。例如，反复刻板性的 TIA 发作提示血流动力学异常所致卒中，而多次 TIA 发作每次症状不同则可能提示动脉 - 动脉源性栓塞或心源性栓塞。

知识点

不同血管供血区梗死的临床表现——前循环

1. 颈内动脉　病因涉及动脉粥样硬化、栓塞、血管炎、夹层或 Moyamoya 病等。单眼一过性失明、黑矇是颈动脉狭窄的一个重要症状。患者有时也会出现低灌注性视网膜病或全面性眼缺血综合征。颈内动脉狭窄在听诊时可闻及杂音，但在极度狭窄时杂音也会消失。颈内动脉急性血栓形成时会出现 Horner 征。

2. 大脑中动脉　病因多系原位血栓形成。完全大脑中动脉闭塞：如果主干闭塞，且侧支循环不充分，就会发生整个供血区域的梗死：双眼同向性凝视（额叶受损）、失语（优势半球）、偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲（顶叶和颞叶受损）。非优势半球受累时，出现偏瘫侧的体象障碍如患肢病觉缺失。急性完全性大脑中动脉闭塞患者有时会在发病 48 小时内发生致死性的脑水肿（恶性大脑中动脉综合征），需在适宜情况下进行外科减压手术。大脑中动脉分支闭塞：会出现部分上述症状：上支闭塞影响额叶，出现偏瘫、偏身感觉障碍、凝视和运动性失语；下支闭塞影响颞叶，出现流利性 / 感觉性失语。大脑中动脉远端栓塞：小皮层支闭塞，例如栓塞，可仅表现为力弱或单独的皮层体征，难与腔隙性梗死症状相鉴别。大脑中动脉穿支梗死（纹状体 - 内囊梗死），可有单侧的运动和感觉障碍以及皮层体征（不同于单纯腔隙性脑梗死），但皮层体征比皮层本身病变恢复起来更快。对于纹状体 - 内囊梗死的患者，应积极寻找心源性和同侧颈内动脉来源的栓子，条件允许下行高分辨核磁血管成像了解 MCA 血管壁情况。

3. 大脑前动脉闭塞　应该警惕一些不常见的病因，如蛛网膜下腔出血继发血管痉挛所导致大脑前动脉的闭塞。大脑前动脉闭塞可表现为对侧偏瘫，下肢常受累，有些患者也会出现运动忽视和失用。

4. 脉络膜前动脉闭塞　所产生的症状包括轻偏瘫（面部、上肢和下肢），明显的感觉缺失和偏盲，常为短暂性的。然而不同于完全性大脑中动脉梗死引起的偏盲，其他的皮层症状可以是轻微且短暂的。

知识点

不同血管供血区梗死的临床表现——后循环

1. 大脑后动脉闭塞　常源于栓子。相比于其他大血管闭塞而言，更多的大脑后动脉闭塞患者都患有房颤。大脑后动脉主要供应枕叶，故常常仅发生偏盲。若梗死区域较靠前，影响到顶枕叶，则忽视和偏盲一起出现。大脑后动脉也供应丘脑和颞叶后内侧，这些部位受累时出现意识模糊、丘脑性失语和记忆力下降。如果双侧大脑后动脉供血区都发生梗死，例如栓子堵塞在基底动脉尖处时则会发生皮质盲、意识障碍。有时患者会遗留有管状视野，可辨认较小的物体，但无法辨认较大的物体。记忆力尤其是近记忆受损会较严重。

2. 椎动脉闭塞　椎动脉闭塞或栓塞以小脑下后动脉闭塞造成的延髓背外侧综合征（Wallenberg 综合征）最常见。椎动脉栓塞或闭塞还可导致脑干和小脑更广泛的梗死。椎动脉发生动脉粥样硬化最常见部位是椎动脉从锁骨下动脉发出的起始部。

学习笔记

3. 基底动脉闭塞 尽管大脑中动脉和大脑后动脉更多的情况下是被栓子栓塞，而非原位血栓形成，基底动脉则恰好相反。这是因为基底动脉比椎动脉管径粗，它的闭塞更多是由于发生了严重的动脉粥样硬化从而在原位形成了血栓。这会造成供应脑干的穿支血管的低灌注，以及小脑上动脉血流不足。可表现为很多不同的临床特征。延髓尾组颅神经核受累会出现真性延髓性麻痹症状。若双侧锥体束受损则会有假性延髓性麻痹。脑桥梗死会累及第 VI 对颅神经，出现凝视麻痹、核间性动眼神经麻痹、针尖样瞳孔和闭锁综合征。若栓子位于基底动脉尖处，则会引起眼球垂直运动障碍、瞳孔异常、昏迷。累及单侧或双侧大脑后动脉的起始部导致偏盲或皮质盲。

思路 3：定位诊断：右侧偏身痛觉减退定位于左侧丘脑皮质束；右侧脑性偏瘫定位于左侧皮质核束和皮质脊髓束；听理解差、口语表达差，提示存在 Wernicke 失语和 Broca 失语，分别定位于相应的语言中枢及其联系纤维；双眼向右侧凝视麻痹，定位于左侧额中回后部皮质侧视中枢。综合上述：面舌瘫和肢体瘫痪在同侧提示病变在脑桥中上部以上，结合失语和凝视麻痹情况定位于左侧大脑半球，考虑为大脑中动脉供血区。

知识点

脑血管病的定位诊断原则

定位诊断主要根据阳性体征，还要结合重要的阴性体征。不仅要针对病变解剖部位做出定位诊断，还要对病变血管支配区域做出初步判定，初步判断符合前循环或者后循环病变，这就需要掌握颈动脉系统和椎 - 基底动脉系统的供血区域和相应症状，哪些是共有症状，哪些是特征性症状。颈动脉系统特征性症状有高级皮层功能损害（如失语，注意与严重构音障碍鉴别）、单眼黑矇。椎 - 基底动脉系统特征性症状有眼肌麻痹、复视、交叉瘫、交叉性感觉障碍、双眼视力改变（如双眼视力下降、皮质盲）。在此基础上，尽可能进一步定位病变血管水平，可能位于主干还是分支或穿支。有些位于脑桥上部平面的基底部的小梗死灶，也会导致对侧脑性偏瘫，而并不表现出眩晕、眼震、交叉瘫等脑干病变征象，与大脑半球梗死相似，定位诊断要考虑该可能性，两者有时从临床表现上难以鉴别，需要影像学尤其是头 MRI 的证实。

神经系统的定位诊断主要根据体征进行，同时还要参考病史。例如 TIA 患者查体无任何定位体征，此时要根据发作时临床表现进行供血血管的定位。因此，脑血管病的定位诊断需遵循纵向定位（定具体的纵向纤维束）、横向定位（即病变位于哪个水平，是大脑半球病变还是脑干、小脑病变）和解剖血管定位的原则。

思路 4：定性诊断：患者老年男性，既往有高血压和吸烟史，静态起病，病情逐渐加重，表现为右侧脑性偏瘫、偏身感觉障碍、失语以及凝视麻痹，根据临床特点和头颅 CT 诊断缺血性卒中：脑梗死，左侧大脑中动脉供血区，大动脉粥样硬化性。

知识点

缺血性脑卒中 TOAST 分型

缺血性脑卒中 TOAST 分型是根据血管状况分型，一直以来广为接受，它将缺血性卒中分为以下五大类：

1. 大动脉粥样硬化 脑大动脉或其皮层分支狭窄（>50%）或闭塞，血管病变原因有可能是动脉粥样硬化。临床和影像学提示可能是大动脉粥样硬化造成的梗死。排除心源性栓塞。

学习笔记

2. 心源性栓塞 有基础心脏病，有不同动脉支配区或身体其他部位栓塞现象，排除大动脉粥样硬化造成血管栓塞的可能性。

3. 小血管闭塞 临床症状符合腔隙综合征，无皮质功能障碍，影像学病灶小，排除心源性栓塞以及同侧颅内外大动脉狭窄所致动脉-动脉源性栓塞。

4. 其他明确病因的 明确非动脉粥样硬化所致血管病变，如动脉炎、动脉夹层；高凝状态以及一些血液科疾病等。病灶部位及大小不限。

5. 原因未明的 做完所有检查还是无法肯定卒中原因，或由于检查不详尽无法确定卒中原因，也可能找出多种原因但还难以下最后诊断。

这种分类强调了脑血管与心脏的评估，对卒中复发和干预有指导意义。不同发病机制引起的缺血性卒中容易复发的程度依次排序如下：房颤引起的卒中、多血管狭窄引起的卒中、颅内血管病变引起的卒中、合并糖尿病和高血压等多个危险因素的卒中、脑梗死-脑出血相互转化。该方法有简单易懂、应用广泛等优点，但也有些缺点，例如对大动脉粥样硬化的诊断过于严格，小血管闭塞的诊断过于宽松。基于以上理由，各国学者陆续提出新的缺血性卒中分型，主要是对动脉粥样硬化和小动脉闭塞的诊断标准进行了改良和优化。

知识点

中国缺血性卒中亚型（Chinese Ischemic Stroke Subclassification，CISS）

临床工作中经常会遇到一些穿支动脉供血区孤立梗死灶，直径不一定大于1.5cm，血管影像学检查也未发现载体动脉有>50%的狭窄，按TOAST分型往往被分到小动脉闭塞或小血管病，但高分辨磁共振血管成像发现可能是载体动脉粥样硬化斑块堵塞穿支动脉开口。因此，随着影像学技术的不断进步，我国学者提出了中国缺血性卒中亚型，将穿支动脉粥样硬化纳入到分型中。

1. 大动脉粥样硬化 包括主动脉弓和颅内外大动脉粥样硬化。对于穿支动脉区孤立梗死灶类型，以下情形也归到此类：其载体动脉有粥样硬化斑块（高分辨核磁）或任何程度的粥样硬化性狭窄（经颅多普勒、影像学血管成像）。将大动脉粥样硬化性梗死的发病机制又进一步分为载体动脉斑块或血栓堵塞穿支、动脉到动脉栓塞、低灌注/微栓子清除率下降以及混合型。

2. 心源性栓塞 潜在病因包括如心房颤动、二尖瓣狭窄、心脏瓣膜置换术后、左心室附壁血栓、既往4周内的心肌梗死、病窦综合征、扩张性心肌病、感染性心内膜炎等。

3. 穿支动脉疾病 指由于穿支动脉开口粥样硬化或小动脉玻璃样变所导致的急性穿支动脉区孤立梗死灶。与临床症状相吻合的发生在穿支动脉区的急性孤立梗死灶（不考虑梗死灶大小）以及载体动脉无粥样硬化斑块或任何程度狭窄的均可判定为穿支动脉疾病。需要注意：同侧近端颅内外动脉有易损斑块或>50%狭窄，孤立穿支动脉急性梗死灶归类到不明原因；有心源性栓塞证据的孤立穿支动脉梗死也归类到不明原因，因为存在多病因。

4. 其他明确的病因 存在其他疾病（如感染性疾病、遗传性疾病、血液系统疾病、血管炎等）的证据，并与本次卒中相关，且可通过血液学检查、脑脊液检查及影像学检查证实并排除了大动脉粥样硬化或心源性卒中的可能性。

5. 病因不明 未发现能解释本次缺血性卒中的病因。分为多病因（存在两个以上病因，但难以确定哪一种与该次卒中有关）、无确定病因（未发现确定的病因，或有可疑病因但证据不够强，除非再做更深入的检查）以及检查欠缺（常规血管影像或心脏检查都未能完成，难以确定病因）。

思路 5:急性缺血性卒中的急诊评估。

对于急性缺血性卒中,时间就是大脑,尤其对于发病 6 小时内的患者必须尽快完成溶栓前评估。首先要通过问诊初步判断是不是急性卒中,然后通过急诊头颅 CT 检查来确定是缺血性卒中还是出血性卒中。同时通过血液检查,包括血常规、凝血功能、血糖、肝肾功能等,排除低血糖、严重肝肾损害等。急性缺血性卒中评估第三步就是确定是否适合溶栓治疗。疑诊急性缺血性卒中的患者到达急诊室后应在 1 小时内完成急诊评估,并对适合溶栓的患者予以静脉溶栓。

知识点

脑血栓形成的临床特征及急诊评估

大动脉粥样硬化性血栓形成多发生在老年人,既往有血管危险因素,安静状态或睡眠中起病,起病数小时或数天内有进展,局限性神经功能缺损症状和体征可以用某一血管供血区来解释。患者到医院需要尽快完成第一阶段评估和进行非常必要的检查,任何多余或者可以延缓的检查都应避免,以免耽误抢救患者时间。这些检查包括头颅 CT,同时包括:①血常规,包括白细胞计数、红细胞计数、血小板计数和血红蛋白计数,是最基本检查;②肝功能、肾功能、电解质;③凝血功能(PT、APTT、INR);④ECG。

知识点

脑卒中急诊的影像学选择

至今为止,头颅 CT 仍然是卒中急诊首选的影像学检查。虽然头颅 CT 仅仅反映脑组织密度的改变,但相较于 MR 有三个优势:①及时发现脑出血:判断脑出血的敏感性较高,95% 以上脑出血和蛛网膜下腔出血根据 CT 可以诊断。但是很小量出血仍有可能漏诊。值得注意的是,偏瘫症状轻重不一定反映脑出血量的多少。因此,当 CT 未发现出血,不能绝对排除脑出血或者蛛网膜下腔出血,结合临床发病过程可以帮助鉴别。②节省时间:和 MR 相比,CT 的速度较快。③提高卒中诊断的敏感性和特异性:新发脑梗死根据临床表现和头颅 CT 诊断的特异性和敏感性可以达到 95% 以上。但是即使很有经验的神经科医生,仅凭临床鉴别脑出血和脑梗死敏感性和特异性都超不过 70%。头颅 CT 正好弥补了这一缺陷。相对面积较大的脑梗死 12 小时后可在 CT 上显现。

思路 6:做出急性脑梗死的诊断后,该患者是否能溶栓。

该患者在 7 点早起时发现偏瘫,2 小时后赶到医院,看似在 3 小时治疗时间窗内。但是他的发病时间不是很肯定,实际发病时间可能在夜间任何一个时候,我们只能根据最后见证其无症状时间,即昨天晚上十点上床计算发病时间,到达医院已经离发病 11 个小时了,失去了溶栓时间窗,不能溶栓。应该进入第二阶段评估和治疗,即脑血管状态和脑组织病理变化范围和程度评估。确定症状首发时间是非常重要,以便遵从目前指南在发病 4.5 小时内进行溶栓治疗。对于睡醒后发现由缺血性卒中导致的神经功能缺损的患者,则不适合行溶栓治疗。

知识点

缺血性卒中静脉溶栓时间窗及药物选择

至今为止,治疗脑梗死有效药物只有静脉使用 rt-PA,目前国内外的急性缺血性卒中指南(2013 年美国心脏病学会急性缺血性卒中早期处理指南及 2014 年中国急性缺血性卒中

学习笔记

指南)均建议4.5小时内使用。但需要说明国内rt-PA说明书仍为发病3小时内使用,因此3~4.5小时尚未纳入医保。此外,2014年中国急性缺血性卒中指南指出4.5~6小时内推荐静脉使用尿激酶,对于无条件使用rt-PA的患者,发病6小时内可应用尿激酶。

知识点

发病3小时内可用rt-PA治疗的缺血性卒中患者入选和排除标准

入选标准

年龄18岁及以上
临床诊断为急性缺血性卒中
已经过有经验的团队评估
有可测的神经功能缺损
在开始治疗之前症状发生<3小时
格拉斯哥昏迷评分>8分

排除标准

症状轻微或快速缓解
治疗前CT(或MRI)显示出血
可疑的蛛网膜下腔出血
任何部位活动性出血
最近21天内出现胃肠道或泌尿道出血
血小板计数小于100×10^9/L
近期使用肝素治疗且APTT高于正常值
近期使用华法林治疗且INR升高
前14天内经历过重大手术或外伤
近期心肌梗死后心包炎
神经外科手术,严重头部外伤或前3个月内脑卒中
颅内出血史(任何时候)
已知的动静脉畸形或动脉瘤
近期不可压迫部位动脉穿刺
近期腰椎穿刺术
血压持续高于185/110mmHg
血糖异常(<3mmol/L或>20mmol/L)
可疑的或已知的妊娠
活动性胰腺炎
脑卒中发病时有癫痫发作

注意和限制事项

年龄>80岁
严重神经功能缺损(NIHSS>22分)
治疗前CT示可见的梗死改变>1/3MCA供血区
糖尿病视网膜病

注:APTT:活化的部分凝血酶原时间;CT:计算机断层扫描;INR:国际标准化比值;MCA:大脑中动脉;MRI:磁共振成像;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表。

学习笔记

知识点

发病 4.5 小时内可用 rt-PA 治疗的缺血性卒中患者入选和排除标准

入选标准

诊断为缺血性卒中，有可测的神经功能缺损。

在开始治疗之前症状发生在 3~4.5 小时之间。

相对排除标准

年龄 >80 岁

严重卒中（NIHSS>25 分）

口服抗凝剂，无论 INR 数值多少

同时具有糖尿病史和缺血性卒中史

知识点

静脉使用 rt-PA 治疗急性缺血性卒中的观察和治疗方法

rt-PA 0.9mg/kg（最大剂量 90mg），60 分钟内输完。先将 10% 剂量用 1 分钟静注。

收入重症监护室或卒中单元监护。

如果患者出现严重头痛、急性高血压、恶心或呕吐，停药（如果发生在给予 rt-PA 过程中），急诊查头颅 CT。

定时测量血压，最初 2 小时每 15 分钟 1 次，随后 6 小时每 30 分钟 1 次，最后每小时一次直至 rt-PA 治疗后 24 小时。如果收缩压超过 180mmHg 或舒张压超过 105mmHg，要提高测血压的频率；给予降压药以维持血压低于 180/105mmHg。

推迟留置胃管、尿管或动脉内测压导管。

静脉使用 rt-PA 后 24 小时，在开始使用抗凝剂或抗血小板药前，复查头颅 CT 或 MRI。

知识点

缺血性卒中患者的血压管理方案

为了减少溶栓后的过度再灌注，出血转化，溶栓之前血压一定要降至 180/100mmHg 以下。不需要溶栓治疗者血压也应该积极控制，但是考虑到如果存在血管狭窄性改变，过快的血压降低会导致低灌注，因此在既往血压很高的患者建议快速降压不超过 20%，阶梯性逐渐降低。并且建议使用短效的静脉降压药物，并严格监测血压，随时调整血压。

知识点

建议脑卒中患者使用的降压药物

拉贝洛尔	5~100mg/h，间断注入，每次 10~40mg，或者连续点滴 2~8mg/min
艾司洛尔	负荷量 500μg/（kg·min）；维持量 50~200μg/（kg·min）
硝普钠	0.5~10 μg/（kg·min）
尼卡地平	5mg/h，每 15 分钟增加 2.5mg/h，最大量为 15mg/h
肼苯哒嗪	10~20mg，q4~6h
依那普利拉	1.25mg，q6h，根据需要调节剂量，最大量为 10mg/d

学习笔记

知识点

急诊动脉溶栓的适应证

大多数支持溶栓有效的证据是来自静脉溶栓。静脉溶栓简易、便捷，易于实施。但静脉用药发生全身副作用的风险相对大些。相比之下，动脉溶栓具有以下优点：可行初步的血管造影明确动脉阻塞部位，其次阻塞局部注射溶栓剂可以大大降低全身副作用的发生风险。PROACT Ⅱ随机试验提示动脉内溶栓疗效可能很好，甚至对那些经挑选的发病后达6小时的患者也是如此。然而，动脉内溶栓需要专业设备和有经验的神经放射学家，这一点限制了其推广应用。此外，相比静脉途径，建立动脉通路相对会延迟治疗。因此，有一些试验正在研究静脉溶栓联合动脉溶栓的益处，以确定这种组合能否给初始静脉用药未能获益的患者带来更好地结果。动脉内溶栓对基底动脉血栓形成的患者更有益，时间窗或许可达发病后12小时，尤其是尚未形成后循环梗死的患者。

知识点

急性期治疗

超溶栓时间窗患者或时间窗内不适合溶栓的患者，发病48小时内给予阿司匹林治疗可减少缺血性卒中复发率。阿司匹林效果微弱但是效果肯定，约1%患者获益，避免死亡或残障，不显著增加症状性脑出血的风险。推荐在卒中后24~48小时内口服阿司匹林（初始剂量325mg）。氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的有效性尚不肯定。静脉溶栓后需要溶栓后24小时复查头颅CT明确无脑出血后再启动阿司匹林治疗。急性缺血性卒中不建议用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂。急性期尽早启动他汀强化治疗具有神经保护作用。

学习笔记

二、入院后进一步检查情况

患者入院后进行血尿常规、血生化、凝血功能、同型半胱氨酸等检查，除LDL-C：4.8mmol/L，余均在正常范围。患者次日在病房检查经颅多普勒和颈部彩超，发现左侧颈内动脉狭窄95%，局限性，狭窄远端血流速度减慢。虹吸部血流减慢，眼动脉血流方向由外向内流，压迫下颌动脉可见眼动脉血流下降；左侧后交通动脉开放，有高速血流伴涡流；左侧大脑中动脉血流减慢，脉动指数下降。进一步完善了颈部MRA（图8-1）、头颈CTA（图8-2）和斑块MRI（图8-3）检查。

图8-1 患者颈部MRA显示左侧颈内动脉严重狭窄

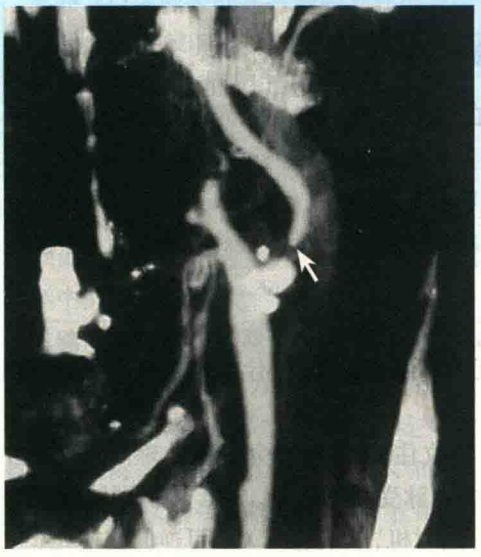


图 8-2　患者头颈部 CTA 显示左侧颈内动脉严重狭窄伴钙化

图 8-3　患者颈动脉斑块高分辨核磁 T1 相，显示左侧颈内动脉严重狭窄，管腔内均质脂质板块（箭头）

思路 7：患者进行血管评估的时限。

在患者到医院后应该 1 个小时内完成第一阶段评估，并开始治疗，紧接应该进入第二阶段的评估和处理：了解血管状态。血管状态决定了患者病情是否会继续恶化，可能的恢复程度，是否近期复发和是否容易发生出血转化等预后的决定因素。最好在 24 至 48 小时内完成血管评估。

思路 8：该患者血管评估方法的选择。

由于患者在危重阶段，容易发生颅内压力增高、发生并发症、继发其他重要器官损伤。做血管检查优先选择无创或者微创检查，故首选经颅多普勒超声和颈部血管彩超。

知识点

经颅多普勒超声和颈部血管彩超的特点

优点：无创、安全、便携、便宜。经颅多普勒超声主要反映管腔内血流状况，操作性强，可以在床旁或病房中完成，需要患者配合较少，适合于卒中患者的血管筛查。在有丰富临床经验和超声操作经验的医生检查下，可以获得可靠的血管信息。经颅多普勒超声还可以评估侧支循环情况、进行微栓子监测和发泡试验。颈部血管彩超可以直观的反映管壁斑块情况，准确评估颈动脉血管狭窄程度。目前三维超声的应用可以立体观察斑块形态，测量斑块体积。

缺点：经颅多普勒超声主要反映管腔内血流状况，间接反映血管结构，受颞部骨头薄厚影响，不能直接反映血管壁情况，检查结果的准确性直接与操作医生的技术水平有关。

知识点

头颈部血管 CTA 的特点

优点：特异性和敏感性都高，时间和空间分辨率都很高，主要用于血管结构成像。一次性检查范围可涵盖主动脉弓包括颈部以上血管狭窄、血管壁、血管畸形和动脉瘤情况。在以下情况如：血管超声检查结果不理想，或者想获得更多血管信息，如血管畸形、动脉瘤、颈动脉颅内段和椎基底动脉的情况，可以选择 CTA 检查。

缺点：需要注射造影剂，对肾功能可能有影响。对肾功能不全患者不适宜。

学习笔记

知识点

磁共振血管成像的特点

优点：也可以观察血管管腔，空间分辨率高，在做常规 MRI 中便可同时完成。

缺点：但是头＋颈的磁共振血管成像时需要更换线圈，故需进行两次检查，耽误时间，由于现代多排 CT 应用，现在适用颈部 MRA 检查明显减少。

斑块核磁有助于分析斑块性质和结构组成，获得斑块在血管壁上的分布情况，为临床提供更多的信息。

思路 9：此例患者此前存在 2 次发作右侧肢体无力和感觉异常，是什么表现？当我们遇到此类情况应该如何处理？

TIA 表现。TIA 属于神经科急诊范围，应该尽早收住院进一步检查和处理。TIA 患者有 50% 以上可以发现血管狭窄，在我国人群中以大脑中动脉受累最多见。TIA 应视同脑梗死评估和治疗。但是，可惜的是该患者耽误了最有价值治疗的时机，以致造成了不可逆的脑梗死。

思路 10：该患者的发病机制。

此患者的发病机制应该考虑血管狭窄导致动脉到动脉源性栓塞。血管超声显示颈段颈内动脉狭窄是非常可靠的，结合 TCD 检查显示颅内侧支循环建立，可以肯定该患者颈内动脉有严重的狭窄，并且是引起之前 TIA 和此次脑梗死的原因。

知识点

血管闭塞结局的影响因素

局部血管闭塞的结局的相关因素：①该血管供应的脑组织区域；②闭塞的性质；③闭塞速度；④闭塞持续时间；⑤侧支循环情况。考虑这些因素之间的相互影响。若一侧颈内动脉狭窄 95%，如果血栓形成发生在狭窄部位局部（也就是说没有栓塞脑部），而闭塞的颈内动脉远端大脑半球的侧支循环充分的话，将不会出现缺血症状。相反，如果缺乏有效的侧支循环，即使血栓形成发生在局部，也可能导致整个颈内动脉供血区大面积梗死。如果侧支循环很差，那么灌注最差、最不耐受缺血缺氧的部位就会发生梗死。已经有证据显示，脑梗死发生前反复出现 TIA 者，相当于缺血耐受试验，可以减少脑梗死的容积。

当侧支循环建立充分，不会引起脑的灌注压力下降。但是，还应该考虑其他因素，即动脉到动脉源性栓塞。95% 狭窄处粗糙管壁处血小板活化形成白色血栓，栓子脱落到远端造成脑栓塞。栓子可能脱落到同侧大脑前动脉起始部，由于通过前交通动脉建立了充分的侧支循环，因而不会造成任何缺血梗死。如果栓子脱落到大脑中动脉起始部一小时后才自溶，那么大脑半球表面的脑膜侧支循环可以维持这段时间内部分皮层的血供，而源自大脑中动脉的豆纹动脉深穿支血供则完全被阻断，由于没有侧支血供，深部区域很快就发生不可逆的梗死。随着缺血时间的延长，脑表面侧支循环区域发展成缺血半暗带、低灌注，最终脆弱的侧支循环不再能代偿灌注，整个大脑半球就发生梗死。

血管闭塞也可能发生在之前并没有基础狭窄或其他局部病变的血管上。例如，心源性栓子造成的栓塞，颈内动脉狭窄造成远端动脉到动脉源性栓塞如大脑中动脉闭塞。有时候血栓形成很难与栓塞鉴别，而低灌注则很容易识别。然而，考虑缺血的宏观机制非常重要。颈内动脉动脉粥样硬化性闭塞很难通过溶栓来再通，但是如果患者发生的是分水岭缺血，那么维持或升高血压治疗将有效。相反，心源性的新鲜红色栓子造成的大脑中动脉近端闭塞，溶栓将是一个行之有效的再通方法。

学习笔记

思路 11:该患者的本次卒中发作的责任血管。

颈部血管狭窄 80% 以上颅内侧支循环开放,Willis 环是反应最快、最有效的侧支循环通路,眼动脉是连接颈外动脉和颈内动脉的通路。正常情况下颈内动脉压力大于颈外动脉,血流由内向外流,该患者的血流方向反向,提示颈内动脉狭窄已经引起颅内段脑灌注压力下降,低于颈外动脉。并且导致后循环向前循环供血,都提示颈部狭窄已经严重影响颅内灌注,应该是该次卒中的责任血管。

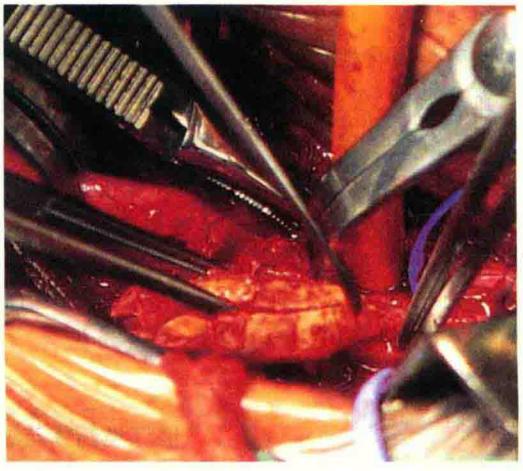


图 8-4 患者接受颈动脉内膜切除术的术中照片,可见左侧颈内动脉狭窄处斑块富含脂质

思路 12:经三个星期治疗,患者病情稳定,mRS=2 分。下一步干预方式是什么?

针对该例患者,经多学科讨论决定采取颈动脉内膜切除术。颈动脉内膜切除术和颈动脉支架术对有症状的颈动脉狭窄治疗效果相当,前者技术成熟,已经大量病例证实效果显著;后者技术较新,近年在我国更为普及。考虑到该患者颈动脉狭窄较长,我们选择了内膜切除术。术中见到狭窄斑块由大量脂质组成(图 8-4)。

知识点

颈动脉手术的适应证

1. 同侧颈动脉系统 TIA 或卒中有恢复可能。
2. 严重狭窄(≥70%,NASCET 方法,除外次全闭塞)并且症状发生在 6 个月以内。
3. 中度狭窄(50%~69%,NASCET 方法)并且症状发生在 2 个月以内,患者为男性。
4. 患者必须能够耐受手术,并且由有经验的外科团队进行手术。

NASCET:北美症状性颈动脉内膜剥脱研究

三、门诊随访期情况

患者出院后坚持阿司匹林 100mg qd 抗血小板治疗、他汀类药物治疗(强化他汀治疗,低密度脂蛋白控制在 1.8mmol/L 以下),控制血压(血压目标值 130/80mmHg),戒烟。定期神内门诊随访;监测血压,控制血压平稳达标;观察卒中恢复情况,改良 Rankin 评分评估残疾情况;定期检查血常规、肝肾功能、血糖、肌酶谱、尿便常规等,保证血脂、血糖等达标,同时监测有无他汀、抗血小板药物不良反应发生(他汀类药物常见肝酶升高、肌酶升高,少数有肾功能损害;阿司匹林常见胃肠道不良反应)。

知识点

缺血性卒中二级预防

1. 危险因素控制 如控制高血压、糖尿病、血脂异常、戒烟、改变生活方式。
2. 缺血性卒中二级预防三大基石 抗血小板、他汀类药物、降压治疗。
3. 对于动脉粥样硬化性缺血性卒中 /TIA 患者推荐强化他汀治疗。

学习笔记

知识点

缺血性卒中危险因素

缺血性卒中是由原位血栓形成、栓塞或血流动力学障碍引起血管堵塞造成的。因此，缺血性卒中的主要危险因素是那些导致动脉硬化和心脏病的危险因素。相比之下，非动脉粥样硬化性血管病少见得多。缺血性卒中的主要危险因素包括可控制(高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒、高同型半胱氨酸血症、代谢综合征等)和不可控制(年龄、遗传因素)的血管危险因素，以及房颤、心脏病(先天性、心肌梗死、心脏瓣膜病、心内膜炎等)。而动脉夹层、遗传代谢性血管病、大动脉炎、小血管炎等非动脉粥样硬化性血管病相对少见。需要重点指出的是胆固醇水平增加是缺血性卒中/TIA的重要危险因素之一，其中低密度脂蛋白的升高与缺血性卒中的发生密切相关。

知识点

他汀类药物与缺血性卒中一级预防

对于缺血性卒中一级预防，常规检测血脂水平，若LDL-C>3.9mmol/L，应该进行生活方式改善，并启动他汀类药物治疗；LDL-C<3.9mmol/L但伴有颅内和(或)颅外大动脉粥样硬化证据，推荐使用他汀类药物治疗以降低缺血性卒中/TIA的风险。

知识点

他汀类药物与缺血性卒中二级预防

SPARCL研究发现阿托伐他汀强化治疗可显著降低卒中相对危险，成为缺血性卒中他汀治疗的里程碑。

伴有胆固醇增高的缺血性卒中/TIA患者，应该按照指南进行生活方式干预及他汀类药物治疗，目标LDL-C水平降至2.6mmol/L以下或降幅达到30%~40%；伴有冠心病/糖尿病/吸烟/代谢综合征/脑动脉粥样硬化但无确切易损斑块或动脉源性栓塞证据或外周动脉疾病之一者，视为缺血性卒中/TIA极高危Ⅱ类人群，应将LDL-C降至2.1mmol/L以下或降幅大于40%。基于SPARCL研究，对于非心源性栓塞的缺血性卒中患者，他汀类药物治疗不必考虑缺血性卒中亚型的不同。

对动脉粥样硬化性缺血性卒中/TIA患者，无论是否伴有胆固醇水平升高，均推荐尽早启动强化他汀类药物治疗，建议将目标LDL-C控制在2.1mmol/L以下，或降幅大于40%。

二、脑栓塞

脑栓塞(cerebral embolism)是指血液中各种栓子(包括血液中异常的固体、液体、气体)随血流进入脑动脉引起血流阻塞导致相应供血区脑组织发生缺血性坏死，造成相应的神经功能缺损。占缺血性脑卒中的10%~20%。

脑栓塞可发生在前循环，也可发生在后循环。以大脑中动脉供血区最常见。脑栓塞发生出血性梗死的几率远较脑血栓形成大，为30%~50%。脑栓塞病变范围受栓子大小及侧支循环的影响。脑栓塞起病可以是动态，也可以是静态，但从静态到动态时发病较多。发病急骤，在数秒至数分钟内即可达到高峰，而且多是起病当时最重，以后可以逐渐缓解。起病时可以出现癫痫发作和短暂性意识障碍然后逐渐缓解。

学习笔记

脑栓塞的诊疗环节

1. 详细询问起病情况及病情发展经过、相关病史，特别是基础心脏疾病，如心律失常、瓣膜病、心肌梗死等。

2. 查体时注意兼顾神经科以外的内科查体，尤其是心脏查体，例如有无心脏杂音、脉搏短绌等。

3. 急诊阶段尽快完善第一阶段评估，包括常规实验室检查、床旁心电图和头颅 CT 检查，适合溶栓的实施溶栓治疗。

4. 临床疑诊脑栓塞时在第二阶段评估重点要进行心脏疾病方面评估，如 Holter、床旁心电监测和超声心动图等。当然诸如经颅多普勒和颈部血管彩超的血管评估也还是应该常规进行。怀疑矛盾栓塞时进行 TCD 发泡试验，如果发现右向左分流，进一步行经食管超声心动图，甚至胸部高分辨 CT 或 DSA，明确心内、心外右向左分流情况。

5. 不适合溶栓的脑栓塞患者应该考虑抗凝治疗，但中 - 重度患者不应急于给予抗凝治疗。

6. 脑栓塞的治疗除了治疗脑梗死外，还要同时治疗原发疾病，例如控制或纠正心律失常、心功能不全等，减少或根除栓子来源以防止再栓塞。

7. 心源性脑栓塞患者二级预防需要口服抗凝药物治疗并预防卒中复发，若不能接受口服抗凝药物治疗则需要抗血小板治疗。

8. 对于有其他非心源性栓子相关病史者应进行针对性的个体化诊治。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者李 ××，男性，81 岁，主因“突发意识障碍伴左侧上下肢力弱 2.5 小时”急诊入院。

入院当天上午 9 点患者于大便时突然出现左上肢力弱，站起后不能自己行走，后经家人发现，搀扶行走至卧室。自服药物，难以吞咽，11 点时家人发现其呼之不应，11 点半入急诊科。急诊查体：BP 220/110mmHg，心率 132 次 / 分。心律不齐，第一心音强弱不等。神经系统查体：呼之不应，压眶有反应，双眼向右侧凝视，左侧鼻唇沟浅，左侧上下肢轻瘫试验（+），右侧上下肢有自主活动。左上下肢肌张力减低，腱反射左 < 右。左侧 Chaddock 征（+）。颈无抵抗。

既往史：高血压病 20 余年，最高可达 220/100mmHg，平时口服“硝苯地平控释片”，血压控制不稳定。1 年前因高血压性心脏病住院治疗。房颤 1 年余。前列腺肥大。2002 年行黑色素痣切除术。否认高脂血症、冠心病和糖尿病史。右利手。

辅助检查：头 CT：脑萎缩，未见异常密度灶。血常规、肝肾功能、血糖、电解质正常。心电图正常。

1 小时后查体：神志清楚，言语不清，定向力，理解力可。双眼球向右凝视。左侧鼻唇沟浅，示齿口角右偏，伸舌左偏。左侧上肢肌力 0 级，左侧下肢肌力 2 级，左侧肌张力适中，腱反射左侧较右侧低，左侧 Chaddock 征（+），右侧 Chaddock 征（−）。

思路 1：问诊时应注意患者起病时以及之后的病情发展情况和平时有无心功能不全的症状。

与前面一节的病例不同，该患者动态起病，发病时间明确，发病后数小时内病情迅速发展达到高峰，病情重，发生昏迷。患者高龄，因高血压性心脏病住过院，还有房颤病史，因此需要注意追问心功能情况，例如有无双下肢水肿、尿少，平时活动耐量如何，有无夜间端坐呼吸等。

知识点

脑栓塞病史采集

心源性栓塞是最常见的脑栓塞，因此基础心脏病史的询问不容忽视。例如有无风心病、

学习笔记

心肌梗死、先天性心脏病、心律失常、心功能不全等病史。

随着人口老龄化，诸如房颤的心脏传导系统退行性变在老年人中发生率也越来越高。很多老年人卒中发病前并未被诊断过房颤。因此，急诊第一阶段评估时一定要注意询问患者平时有无阵发性心慌病史，注意心脏听诊和心电图检查。老年患者注意通过询问病史初步获得有无心功能不全的信息。

知识点

脑栓塞的栓子来源

1. 心源性 心源性是脑栓塞中最常见的原因之一。引起脑栓塞常见的心脏病有瓣膜病性心房纤颤和非瓣膜病性心房纤颤、心脏瓣膜病、感染性心内膜炎、心肌梗死、心肌病、先天性心脏病、二尖瓣脱垂、心房黏液瘤、心脏手术等。其中心房纤颤，尤其是非瓣膜病性心房纤颤是导致心源性脑栓塞的最常见原因。心脏瓣膜病最多见的是风湿性心脏瓣膜病，其次先天性心脏瓣膜发育异常。心肌梗死后存在节段性室壁运动不良也是较为常见的原因。各种因素引起局部血流缓慢、瘀滞或形成涡流，从而容易形成附壁血栓，再加上发生心律失常，容易使附壁血栓脱落。

2. 非心源性 主动脉弓及其发出的头臂干、锁骨下动脉、颈动脉及其分支的动脉粥样硬化斑块局部内容物或附着物脱落，即动脉-动脉源性栓塞，也是常见原因；但通常将之归入大血管性卒中。少见的非心源性原因有癌细胞脱落、脂肪栓塞、寄生虫卵、感染性脓栓等。气栓可见于胸外科手术、潜水员和飞行员的减压病、气胸、气腹等情况。

3. 反常栓塞 是指静脉系统的血栓通过心脏内或心脏外的异常交通从右心系统进入左心系统，从而引起缺血性脑卒中，又称作矛盾栓塞。临床发现气体栓塞、脂肪栓塞和减压病都与反常栓塞有关。卵圆孔未闭，尤其是合并房间隔瘤时，易发生反常栓塞，常常是青年卒中或隐匿性卒中的重要原因。

4. 不明来源 少数病例虽经检查却仍未找到栓子来源。

知识点

卒中的心源性因素

房颤是常见的心脏病，60岁以上的人群中有高达5%的患病率。房颤也是卒中的一个重要的危险因素，每年有约4%的无栓塞相关症状病史的房颤患者有卒中风险，有TIA或卒中病史的房颤患者再发卒中的风险为12%左右。其他并存的危险因素（如年龄、高血压或左心室功能不全）也会增加卒中风险。病态窦房结综合征也会导致血栓的生成。有10%~20%的瓣膜性心脏病患者会发生卒中，因为异常的心脏瓣膜会促进血栓的形成和栓塞。其中最重要的疾病曾被认为是风湿性二尖瓣狭窄，而现在则认为是基于原始瓣膜或手术修复后的瓣膜上发生的心内膜炎。心内膜炎的临床表现可以千变万化，包括缺血、颅内出血、蛛网膜下腔出血、脑病和脑炎。心内膜炎在人工瓣膜上更常见，且治疗常常无效。Libman和Sacks首先描述了非感染性心内膜炎，包括单纯的瓣膜增厚，以及由血小板和纤维蛋白组成的赘生物。

除心肌梗死外，系统性血栓的发生率约为3%，且绝大多数的血栓会影响大脑。大多数血栓会继心肌梗死之后在心室中形成。在心肌梗死的患者中，有约30%的患者会在梗死后被发现左心室血栓。血栓会在3天之内形成，栓塞通常会在心肌梗死后平均2周内发

学习笔记

生。然而，虽然卒中很少是心梗所表现出来的临床特征，但是在无症状心梗患者中，卒中常可以作为症状被表现出来。卒中的风险与心功能受损的关系还是颇为确切的。

卒中的心源性因素也可分为高危性和低危性（如下表）。房颤仍然是心源性栓塞的最重要的原因。

高危因素	房颤（尤其是伴随其他危险因素的房颤）
	心脏瓣膜病
	瓣膜修补术后
	细菌性心内膜炎
	非感染性心内膜炎
	心脏手术
低危因素	心肌梗死
	心室 / 心房壁瘤
	心肌病（如淀粉样变、酒精性心肌病、可卡因）
	中隔畸形（如房缺，卵圆孔未闭，房间隔瘤）
少见因素	心脏内病变（如黏液瘤，弹性纤维瘤）

知识点

矛盾栓塞

静脉血栓形成进入到体循环动脉所致的矛盾栓塞近来也逐渐被关注，这是卒中的一个重要的潜在危险因素。然而，在存在矛盾栓塞和卒中的潜在路径的患者中（如卵圆孔未闭），很难明确导致矛盾栓塞的栓子是在心脏内形成的还是来源于静脉系统例如深静脉血栓，也不能确定卒中是否与心脏的异常无关。然而，出现以下三个典型表现时提示是真正的矛盾栓塞：

1. 有导致静脉血栓的原因（例如口服避孕药）。
2. 卒中发生在分流或矛盾栓子易出现的时机（例如发生在 Valsalva 动作时）。
3. 卒中的症状是一个典型的心源性栓塞（例如大脑后动脉闭塞或小的皮层梗死）。

最常见的潜在心内分流是卵圆孔未闭。然而，在人群中大约有 25% 的人有卵圆孔未闭，这就很难将卵圆孔未闭和卒中的发生相关联。在年轻隐源性卒中患者中，卵圆孔未闭的发生率约为 50%。最近的研究表明，卒中发生以后，单纯的卵圆孔未闭每年导致卒中再发的风险只有 2%。而这一数值在合并房间隔瘤的患者中上升到了 15%，表明卵圆孔未闭合并房间隔瘤可能是栓子的主要来源。

知识点

针对脑栓塞的评估流程

疑诊脑栓塞患者在完善血管状态评估的同时需要重点评估心脏方面情况。常规包括超声心动图、24 小时动态心电图，旨在了解心脏结构情况、心功能、有无附壁血栓以及心律失常。延长持续心电监测时间有助于提高心律失常的检出率。上述检查无异常发现，可进一步行 TCD 发泡试验明确有无右向左分流。存在右向左分流时继续进行经食管超声心动图、胸部高分辨 CTPA 或 DSA 检查明确是心内分流（卵圆孔未闭 / 房间隔缺损）还是心外分流（如肺动静脉瘘等）。另外还需要注意凝血功能，积极寻找有无高凝状态因素或证据。系统性红斑狼疮、抗磷脂抗体综合征和恶性肿瘤也是形成栓塞的潜在诱因。对于矛盾栓塞患者应寻找静脉系统血栓形成证据。

学习笔记

知识点

卒中的血液因素

有许多血液因素会导致卒中，尤其当血液因素与其他危险因素并存时。例如矛盾栓塞时寻找高凝状态的相关检查非常重要。

重要因素	镰形细胞病
	任何原因导致的红细胞增多症
	血小板增多症
	抗磷脂抗体综合征
少见因素	血栓性血小板减少性紫癜
	阵发性睡眠性血红蛋白尿
	白血病和骨髓瘤
不确定因素（除外颅内静脉血栓形成和矛盾栓塞）	
	活化蛋白 C 抵抗 ± 凝血因子 V Leiden 突变蛋白 C
	蛋白 S
	抗凝血酶Ⅲ缺乏
	凝血酶原 G20210 突变
	其他血栓形成倾向
其他原因导致的高凝状态	恶性肿瘤（尤其是胃癌）
	血管炎
	高胱氨酸尿症
	药物（如避孕药、静脉应用免疫球蛋白）
	肾病综合征
	DIC（弥散性血管内凝血）

思路 2：定位诊断：双眼向左侧凝视麻痹，定位于右侧额中回后部皮质侧视中枢；左侧脑性偏瘫定位于右侧皮质核束和皮质脊髓束，面舌瘫和肢体瘫痪在同侧提示病变在脑桥中上部以上，结合凝视麻痹情况定位于右侧大脑半球，有意识障碍，考虑为大脑中动脉主干的大面积梗死。

知识点

脑栓塞发生部位的特点

局限性神经功能缺损与栓塞动脉供血区的功能相对应。约 4/5 脑栓塞发生于颈内动脉系统，特别是大脑中动脉；1/5 发生在椎 - 基底动脉系统。因为大脑中动脉是颈内动脉的延续，而其他颈内动脉的分支与颈内动脉由一定的角度发出，栓子不易进入。椎动脉相对较细，而且一侧椎动脉栓塞可不出现症状，因此后循环栓塞较少。

思路 3：定性诊断：患者老年男性，既往有高血压性心脏病和房颤病史，动态起病，病情很快达到高峰，出现昏迷、凝视麻痹以及左侧瘫痪，之后病情有自发缓解，考虑脑栓塞，心源性。

知识点

脑栓塞的临床特点及栓子来源

1. 起病突然，很快达到高峰。
2. 临床症状或影像学提示累及大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉区域皮层及皮层

学习笔记

下病变，或提示多发血管区域病变（如同时累及前循环、后循环或双侧大脑半球）。没有颈部血管和颅内大血管近端狭窄或者闭塞。

3. 存在心脏（左房或左室血栓、心房黏液瘤、心房颤动、瓣膜病、心肌病导致射血分数小于25%、急性心肌梗死等）、主动脉弓或者大血管（血栓斑块或夹层动脉瘤）、静脉系统合并心内分流（脂肪、肿瘤、气体、深静脉血栓）或者血液系统（高凝、高血液黏稠度）及其他系统疾病，即有产生栓子来源的基础。

4. 在下列情况下即使不能找到栓子来源也不能排除栓塞可能性：二尖瓣后瓣钙化、卵圆孔未闭合并或者不合并房间隔瘤、左房自发超声增强、瓣膜腱索断裂、心房扑动、心肌病射血分数大于25%。

5. 已知容易发生栓塞危险的围术期（心脏、大血管手术、血管造影或血管介入）。

6. 肺部增强CT或CT血管成像显示肺动静脉瘘。

知识点

脑栓塞的特征性表现及其机制

1. 起病快，迅速达到高峰，易造成大面积脑梗死，但可有部分自发缓解：脑栓塞脑组织病变范围受栓子大小及侧支循环的影响，由于栓子突然堵塞动脉引起供血区急性缺血，侧支循环不容易建立，缺血范围常较大，水肿重，同时局部酸中毒使血管扩张，栓子还可以部分自溶，因此栓子向远端移动，可使缺血范围缩小，症状减轻。

2. 受累部位不固定　由于栓子常为多发且易破碎，具有移动性，故脑栓塞常可为多灶性的（较小的栓子通常栓塞远端，近皮层或皮层下），可以同时发生在不同的动脉供血区（如前、后循环同时累及或双侧半球同时受累）。

3. 易发生出血性脑梗死　大面积的梗死易合并出血。较小的栓子栓塞多发生在近皮层处，较大栓子则栓塞在动脉主干部位。

思路4：第一阶段诊治完结，诊断考虑脑栓塞。该患者是否能溶栓？

该患者有明确发病时间，到达医院距离发病时间只有2.5小时。头颅CT大致正常。应该进行溶栓治疗。血管内机械取栓已经获得美国FDA批准应用，适用于药物溶栓失败者。需要专业设备和有经验的操作者，只能作为辅助治疗手段，不能首选。

患者年龄大于80岁选择溶栓需慎重，但不是禁忌证，仍然可以考虑rt-PA溶栓方案。但是要对患者的疗效和风险进行评估，与患者家属交代病情，签署知情同意书。

该患者有溶栓指征但是出血风险大，疗效可能不好，依据如下：80岁以上；意识障碍伴凝视麻痹，此征象可以作为相对溶栓禁忌证；血压大于180mmHg；房颤造成大面积梗死。

该患者最终接受了溶栓治疗。给予rt-PA 0.9mg/kg静脉溶栓，患者左上肢肌力恢复至2级，左下肢肌力4级。

知识点

非瓣膜病性房颤引起的脑栓塞特点

非瓣膜病性房颤引起的脑栓塞在我国人群中发病率不高，占缺血性卒中6%左右。但是随着人口老年化，以及医生对该类患者的重视，已经发现发病率逐渐增高。这类患者特点是：高龄多见；起病急骤；通常梗死面积大，神经功能损伤严重；溶栓中可以见到栓子向远端移行，遗留分支梗死，大血管检查多正常；容易合并癫痫；容易合并出血转化；容易复发；

学习笔记

死亡率高。

脑栓塞栓子阻塞较大的血管引起血管壁的坏变，当栓子溶解碎裂并向远端移动，侧支循环建立使得血液重新灌流通过原已受损的血管壁，血液容易漏出至组织间。因此脑栓塞容易发生出血性梗死、出血性转化。这点让很多人对脑栓塞患者溶栓很是顾忌。实际上脑栓塞超早期溶栓治疗还是行之有效的，因此需要强调脑栓塞并不是溶栓禁忌证。

二、入院后进一步检查情况

患者入院后进行血尿常规、血生化(肝肾功能、血糖、电解质、血脂)、凝血功能(包括PT、APTT、INR、FIB、FDP、D-dimmer)等化验检查均在正常范围。心电图显示持续性房颤心律。TCD和颈部血管彩超显示颅内外大血管正常。超声心动图示二尖瓣轻度反流，主动脉瓣钙化。头颅MRI显示大脑中动脉下支供血范围有新鲜梗死灶。

思路5：患者下一步治疗方案。

患者溶栓治疗后24小时复查头颅CT未发现脑出血，颞叶低密度病灶，中线结构居中。患者意识清楚，吞咽功能评估无呛咳，未予留置胃管。予低分子肝素5000IU q12h皮下注射抗凝治疗。同时给予脑保护、抑酸及补液、营养支持治疗等。急性期无应激性溃疡、肺部感染等并发症发生。患者病情稳定，每日经口进食量逐渐恢复到病前水平，逐渐停用补液、营养支持、抑酸等治疗。两周后给予华法林口服抗凝治疗，调整INR 2.0~2.5水平，具体来说如下：华法林初始剂量是3mg，低分子肝素与华法林重叠应用3天后停用，每天监测PT、INR。华法林选择下午给药，目的是便于根据每天化验结果及时调整华法林用量。为了减少药物相互作用，开始应用华法林后停用脑保护、改善循环等输液治疗。华法林口服第7~10天INR维持在目标范围，予出院。出院时患者左上肢肌力3级，左下肢肌力5⁻级。

知识点

心源性脑栓塞抗凝时机

非瓣膜病性房颤引起的脑卒中非常容易复发，2周内复发率为7%~8%。所以要尽早启动预防复发措施。不管是阵发性或持续性房颤，使用抗凝治疗可以减少75%以上的卒中发生。通常溶栓后24小时使用低分子肝素，10天后换成口服抗凝剂。多数伴有房颤的卒中或TIA患者，应在发病14天内启动口服抗凝药物治疗。若患者出血风险较高(如大面积脑梗死、出血性转化、未予控制的高血压、或出血倾向)，可以考虑在14天之后再启动口服抗凝药物治疗。

对于伴有阵发性或持续性房颤的卒中或TIA患者，推荐应用华法林进行抗凝治疗(目标INR值为2.5，范围2.0~3.0)。

知识点

抗栓治疗的选择

对于伴有阵发性或持续性房颤的卒中或TIA患者，推荐应用华法林进行抗凝治疗(目标INR值为2.5，范围2.0~3.0)。对于伴有阵发性或永久性非瓣膜病性房颤患者，阿哌沙班、华法林和达比加群均可用于预防卒中复发。应根据患者所存在的危险因素、药品价格、耐受性、患者意愿、可能存在的药物相互作用以及其他临床特征(包括肾功能、已接受VKA治疗

学习笔记

患者既往 INR 控制情况）对抗栓药物进行个体化选择。非瓣膜病性房颤患者选用利伐沙班预防卒中复发也是合理的。对于缺血性卒中或 TIA 患者，不推荐联合应用口服抗凝剂（如华法林或一种新型抗凝药）和抗血小板药物。

但若患者合并临床冠状动脉疾病（特别是急性冠脉综合征或置入冠状动脉支架后）可以考虑联合用药。伴有房颤的缺血性卒中或 TIA 患者，若不能接受口服抗凝药物治疗，推荐应用阿司匹林单药治疗；在阿司匹林治疗基础上加用氯吡格雷也可能是合理的。心脏金属瓣膜患者要终生服用抗凝药物。

知识点

不同患者抗凝目标值

通常，在房颤患者中，国际标准化比值（INR）的目标值是 2.5（2.0~3.0）。金属瓣膜患者中，INR 目标值是 3.5（3.0~4.0）。对于大多数适应证，需要控制 INR 在 2.5 左右。房颤分析临床试验证实 INR 小于 2.0 不能够有效预防血栓栓塞，然而 INR 大于 4.0 出血风险会逐步增高。

知识点

口服抗凝剂的种类及其特点

华法林：最常用，价格低廉，可以根据 INR 调整用量。开始使用 3mg/ 日，3~5 天后复查 INR 根据是否达标或超标，调整华法林用量。调整好剂量后可以每 2 个月复查一次 INR。缺点是容易受合并用药、饮食等因素影响抗凝效果，需要反复抽血监测。

达比加群：Ⅱa 因子直接抑制剂，我国药监局批准用于房颤预防脑卒中的新一代抗凝药。每次 150mg bid。不需要调整剂量。缺点是生物利用度低（8%）。无法监测个体抗凝效果。

立伐沙班：Xa 因子直接抑制剂，口服，使用更方便，不需要调整剂量。目前在我国药监局没有批准其预防脑卒中的适应证。

阿哌沙班：Xa 因子直接抑制剂，口服，使用方便，不需要调整剂量。目前在我国没有上市。

三、门诊随访情况

患者出院后继续口服华法林 3mg/d，定期复查凝血功能（主要看 PT、INR），INR 目标范围 2.0~2.5。出院后第一次门诊随访时间是出院后 2 周。由于出院回家后饮食与住院期间饮食可能存在较大区别，因此出院后第 1 个月采取每 1~2 周复查 1 一次 PT、INR，INR 基本维持在目标范围，之后每 1~2 月复查 1 次 PT、INR，同时复查血尿便常规（监测血常规的目的是通过看血红蛋白有无急剧下降来判断有无内出血；监测尿便常规是为了及时发现泌尿系统、消化系统出血）。出院后患者经康复锻炼，半年后患者左上肢肌力恢复至 4 级，左下肢肌力 5 级，改良 Rankin 评分 2 分。

思路 6：如何有效评估抗凝风险与获益。

抗凝治疗是预防房颤患者血栓栓塞事件的有效措施，但与此同时出血性并发症的风险也增加。因此，在确定患者是否适于进行抗凝治疗前应评估其获益风险比。目前 CHADS2 评分系统是临床应用最为广泛的评估工具。若无禁忌证，所有 CHADS2 评分≥2 分的房颤患者均应进行

学习笔记

长期口服抗凝治疗。

知识点

缺血性卒中二级预防抗凝治疗适应证

已经被证实的适应证：

心源性栓塞

房颤

机械瓣

近期心肌梗死

左心室动脉瘤

扩张性心肌病

大脑静脉和静脉窦血栓形成

可能的适应证：

近期大动脉闭塞

颈内动脉闭塞

基底动脉闭塞

近期颈动脉颅外段夹层

手术或支架前严重颈动脉狭窄

使用抗血小板药治疗但仍发生进展性 TIA

易栓症或易栓状态

矛盾性栓塞

学习笔记

知识点

华法林抗凝治疗注意事项

应用华法林治疗初期应每日检测一次 INR。当 INR 达到目标值且华法林剂量相对固定后，每 4 周检测一次即可，稳定的患者最长可 3 个月检测一次。如在治疗过程中应用了可能影响华法林作用的药物或发生其疾患，则应增加检测频度，并根据情况调整剂量。增强华法林抗凝作用的常用药物包括：抗血小板药、非甾体类抗炎药、奎尼丁、水合氯醛、氯霉素、丙咪嗪、西咪替丁等。减弱华法林抗凝作用的常用药物包括：苯巴比妥、苯妥英钠、维生素 K、雌激素、利福平、螺内酯等。一些中药也可对华法林抗凝作用产生明显影响，故同时接受中药治疗时也应加强监测。一些食物如西柚、芒果、大蒜、生姜、洋葱、海带、花菜、甘蓝、胡萝卜等也可增强或减弱华法林的抗凝作用，应对患者进行指导。

知识点

房颤患者卒中风险评估

CHADS2 评分：

充血性心脏衰竭（1 分）

高血压（1 分）

年龄≥75 岁（1 分）

糖尿病（1 分）

卒中或短暂性脑缺血发作史(2分)

CHADS2评分0~6分者的年卒中发病率分别为1.9%、2.8%、4.0%、5.9%、8.5%、12.5%和18.2%。

CHA2DS2-VASc

充血性心力衰竭/左心功能不全(1分)

高血压(1分)

年龄≥75岁(2分)

糖尿病(1分)

卒中或短暂性脑缺血发作史(2分)

血管疾病(1分)

年龄65~74岁(1分)

性别 女性(1分)

CHA2DS2-VASc评分对中低危患者可能有更好预测价值,1~6分时的年卒中发病率从1.3%直线上升至9.8%,但7、8、9分的年卒中发病率分别为9.6%、6.7%和15.2%。

思路7:哪类人群抗凝的出血风险较大?

抗凝治疗可增加出血风险,因此在治疗前及治疗过程中应注意对患者出血风险进行评估。目前有多种评估方法应用于临床,其中HAS-BLED评分系统被认为是最为简便可靠的方案。HAS-BLED评分越高,出血风险越大。HAS-BLED评分为0~1分时,大出血的年风险约为1%;评分为2、3、4或5分时,大出血的年风险分别为:2%、4%、9%和13%。HAS-BLED评分为0~2分者属于出血低风险患者;评分≥3分时为出血高危人群。需要指出的是,出血风险增高者发生血栓栓塞事件的风险往往也增高,这些患者接受抗凝治疗的净获益可能更大。因此不应将HAS-BLED评分增高视为抗凝治疗的禁忌证。

知识点

房颤患者出血风险评估(HAS-BLED评分)

高血压(1分)

肝脏功能异常(ALT3倍以上,胆红素2倍以上)(1分)

肾功能异常(肌酐>200mmol/L)(1分)

卒中史(1分)

出血事件(1分)

INR波动(1分)

年龄超过65岁(1分)

药物(抗血小板药物联用、非类固醇类抗炎药)(1分)

酗酒(1分)

三、腔隙性脑梗死

腔隙性脑梗死(lacunar infarction),常简称为腔梗。从病理学的角度讲,腔隙(lacune)是指深部梗死的坏死组织被清除后残留于脑组织内的小腔洞,病灶直径通常小于20mm。腔隙性脑梗死最主要的原因是高血压小动脉病,以及其他原因导致的小动脉病。腔隙性脑梗死常常表现为特定的临床综合征,如纯运动性卒中、纯感觉性卒中、共济失调性轻偏瘫、构音障碍-手笨拙综合

学习笔记

征，感觉运动性卒中等，这些综合征被称为腔隙综合征（lacunar syndrome）。随着影像学技术的发展，影像学上也采用了腔梗和腔隙的概念，尤其是磁共振成像（MRI）技术的普及应用，对腔隙性脑梗死的认识得以拓展。影像学所见的腔隙性脑梗死可以表现出与之对应的临床症状，又称为腔隙性缺血性卒中（lacunar ischemic stroke），是一种常见的缺血性卒中亚型，也可以没有可觉察的临床表现，称之为“静息性（silent）”。

腔隙性脑梗死的诊疗环节

1. 详细询问患者发病时的症状学特征，注意是否符合腔隙综合征的临床表现。

2. 仔细询问既往史，尤其注意高血压的诊断、病程、用药和控制情况。以及既往询问有无其他脑血管病危险因素。

3. 进行系统全面的神经系统查体，判断是否符合某一种类型的腔隙综合征的临床表现。

4. 进行头部 CT 或 MRI 检查。对于急性脑血管病患者，由于大多数医疗机构不具备急诊 MRI 的条件，临床实践中只能选择进行急诊头 CT 检查，可以除外脑出血、较大面积的脑梗死以及其他需要和急性缺血性卒中鉴别的情况，如硬膜下血肿、脑肿瘤等。有条件者，尽快完善头 MRI 检查，包括常规序列和 DWI 序列，以确定病变部位、大小，是否符合腔隙性脑梗死的影像特征。

5. 有条件最好入院，或者在急诊尽快完成急性缺血性卒中的相关检查评估，包括脑血管检查、心脏检查、血液学检查。上述检查主要目的是进一步明确脑梗死的病因，确立腔隙性脑梗死的诊断。

6. 腔隙性脑梗死的急性期治疗与整体缺血性卒中的早期处理原则相同。包括卒中单元、抗血小板药物治疗、危险因素的控制、并发症或并发症的全面处理等。

7. 腔隙性脑梗死的二级预防同缺血性卒中的二级预防原则。包括控制危险因素、抗血小板治疗、他汀类药物治疗等。出院后仍需进行长期随访。重点强调血压控制。推荐单一抗血小板药物治疗。

8. 腔隙性脑梗死的预后通常相对较好。但是危险因素长期控制不佳已经导致严重小血管病变者，也易于复发。多次复发可以导致认知功能减退、情感障碍、步态障碍、平衡功能障碍、排尿障碍、假性延髓性麻痹、血管性痴呆等。

9. 腔隙性脑梗死作为小血管病，既有缺血复发风险，又有脑出血风险。脑微出血和严重脑白质病变可以辅助识别脑出血高危患者。具体如何用于评估溶栓、抗凝、抗栓治疗的出血风险，对临床是个挑战，有待于更进一步的研究。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者赵××，男性，65 岁，退休职工。主因“右侧肢体力弱 1 天”急诊就诊。该患者于发病当日 7:00 早餐时，无明显诱因安静状态下突然出现右侧肢体力弱，右手不能使用筷子，尚可拿杯子，右上肢可抬举，可行走，右下肢拖曳。不伴肢体麻木、头痛、头晕、构音障碍、言语困难。持续不缓解。

既往史：高血压病史 10 年，最高可达 180/100mmHg，近两年开始服“硝苯地平缓释片 10mg qd”，之前未规律服药。发现糖尿病半年，空腹血糖 8.3mmol/L，未诊治。吸烟史 50 年，平均每日 20 支。不饮酒。家族中无类似疾病史。

查体：T:36.5℃，P:70 次 / 分，R:16 次 / 分，BP:165/90mmHg。神志清楚，语言流利，眼球各方向活动充分，未见眼震、复视。双侧额纹等深，右侧鼻唇沟稍浅，示齿口角略左偏。伸舌轻度右偏。右侧上下肢肌力 4 级。左侧上下肢肌力 5 级。四肢肌张力对称适中。右侧上

学习笔记

下肢腱反射活跃，左侧上下肢腱反射适中。右侧上肢 Hoffmann 征(+)，右下肢 Babinski 征(+)。深浅感觉、共济运动查体正常。

急诊辅助检查：头 CT 未见明显异常。心电图示窦性心律，左室高电压。血液学检查包括血常规、肝功、肾功、电解质、凝血功能筛查均正常，随机血糖 10.3mmol/L。

思路 1：问诊时的注意事项。

要遵循适用于所有急性脑血管病的普遍原则。详细询问患者发病时的症状学特征，重点注意是否符合腔隙综合征的临床表现。询问既往史时重点关注高血压病程、用药和控制情况。关注提示可能是腔隙性脑梗死的相对特异的临床症状和体征，包括腔隙综合征的临床表现和危险因素方面。

知识点

病史采集原则

对于一位急性脑卒中 /TIA 患者，在医生接诊时，只有从问病史开始收集全面的临床信息，才能做出关于诊断和鉴别诊断、病因诊断的初步判断，这是为了下一步更有针对性的进行检查评估，做到心中有数。所以接诊腔隙性脑梗死和其他急性脑卒中 /TIA 的患者一样，需要注意从以下方面询问病史：①哪儿不好？（针对症状，主要症状、阳性症状和重要阴性症状）②什么时候得的病？几点钟？（发病时间，尽可能精确，尤其是可能符合溶栓适应证的患者）③发病当时正在做什么？（起病形式，动态 / 静态）④现在和刚得病时比，好一些？重一些？还是没变化？（病情演变，对于提示卒中病因、预测急性期进展加重的风险有帮助）⑤之前有没有诱因？（针对诱因）。⑥之前有没有类似症状？（针对 TIA 或脑血管病史）⑦其他的病？治疗？（针对既往疾病史，尤其是脑血管病危险因素）⑧病前情况？（针对既往功能状态）⑨医疗保障来源？（了解社会经济因素）⑩家庭情况？（了解社会家庭因素、社会经济和家庭因素可能对于疾病诊治有某种程度的影响）。

知识点

腔隙性脑梗死临床特点

应特别注意腔隙性脑梗死往往在安静状态下起病，症状相对比较轻微，表现为多种不同的腔隙综合征。腔隙性脑梗死相对较少出现 TIA。

知识点

腔隙性脑梗死的危险因素

腔隙性脑梗死的危险因素以高血压、糖尿病、吸烟最为常见，突出的是高血压尤其是长期控制不佳的高血压。但是这些因素也见于大动脉粥样硬化性卒中。腔隙性脑梗死与心源性脑栓塞相比较而言，高血压、糖尿病更为常见，房颤等心源性栓子来源的基础疾病较为少见。相对较年轻的患者还要注意询问家族史，对于家族史阳性的年轻患者，尤其是没有传统危险因素时，需要考虑少见原因的脑小血管病可能，如 CADASIL 等。

思路 2：定位诊断：患者右侧下部面肌力弱，伸舌右偏，考虑右侧中枢性面舌瘫，定位于左侧皮质延髓束。右侧上下肢中枢性偏瘫，考虑定位于左侧皮质脊髓束。综合考虑定位于左侧大脑半球。因为缺乏眩晕、眼震、复视、共济失调等脑干和小脑病变的表现，也支持大脑半球病变，位

学习笔记

于前循环供血区。进一步分析上下肢瘫痪程度比较一致，考虑病变可能位于纤维比较集中的内囊膝部和后肢。

思路 3：定性诊断：根据患者为老年男性，有高血压、糖尿病、吸烟等脑血管病危险因素，急性起病，迅速出现局灶性神经系统损害的表现，考虑急性脑卒中。因为安静状态下起病，症状相对轻，无头痛、呕吐、颅压高表现，考虑缺血性脑卒中。因为右侧脑性轻偏瘫，符合腔隙综合征纯运动性卒中的临床表现，结合高血压、糖尿病、吸烟等危险因素，尤其是高血压长期控制不佳，有小动脉病变的病理生理基础，病因诊断首先考虑腔隙性脑梗死可能。

知识点

腔隙性脑梗死临床表现

腔隙性脑梗死所致的症状相对轻微，没有皮层受累的症状体征，如凝视、失语、抽搐、意识障碍等。腔隙综合征是指腔梗导致的特定症状或体征。常见的腔隙综合征包括纯运动性卒中、纯感觉性卒中、感觉运动性卒中、共济失调性轻偏瘫、构音障碍 - 手笨拙综合征等。最常见类型是纯运动性卒中，也称为纯运动性轻偏瘫，病灶常位于内囊、脑桥，也可以位于放射冠、豆状核、壳核、内囊前肢和尾状核、延髓锥体等部位。纯感觉性卒中的病灶常位于丘脑、丘脑皮质投射纤维、脑干感觉通路。腔隙综合征除上述几种常见类型之外，还有若干其他表现。

思路 4：该患者的鉴别诊断。

需考虑其他病因类型的缺血性卒中，如大动脉粥样硬化性脑梗死、脑出血、硬膜下血肿，表现为卒中样症状的卒中模拟病（stroke mimics），如癫痫发作后的 Todd's 瘫痪、低血糖、脑肿瘤等。

学习笔记

知识点

腔隙性脑梗死的鉴别诊断

鉴别诊断包括缺血性卒中与非缺血性卒中之间的鉴别诊断、缺血性卒中不同病因亚型之间的初步鉴别诊断。腔隙综合征提示可能是腔隙性脑梗死这一卒中亚型，但是并不绝对。很多情况下仅仅根据临床信息鉴别是困难的，即便得到头 CT 影像之后，进一步确定卒中亚型往往还要依靠更为全面深入的影像学评估和其他实验室辅助检查。

二、入院后诊治情况

患者入院后行头 MRI 显示左侧内囊区新发梗死灶，表现为 DWI 高信号、T_1WI 略低信号、T_2WI 高信号、T_2 FLAIR 高信号。同时 MRI 显示深部和脑室周围白质病变，T_2WI 和 T_2 FLAIR 斑片状高信号（图 8-5）。颈部血管彩超显示颈动脉内中膜增厚。TCD 显示阻力指数升高。脑血管超声未见血管狭窄。头 MRA 未见血管狭窄。心脏超声显示左室壁增厚，主动脉瓣轻度反流，左室射血分数正常范围。血脂检查显示 LDL-C 3.2mmol/L，甘油三酯 1.8mmol/L。HbA1C 7.6%。

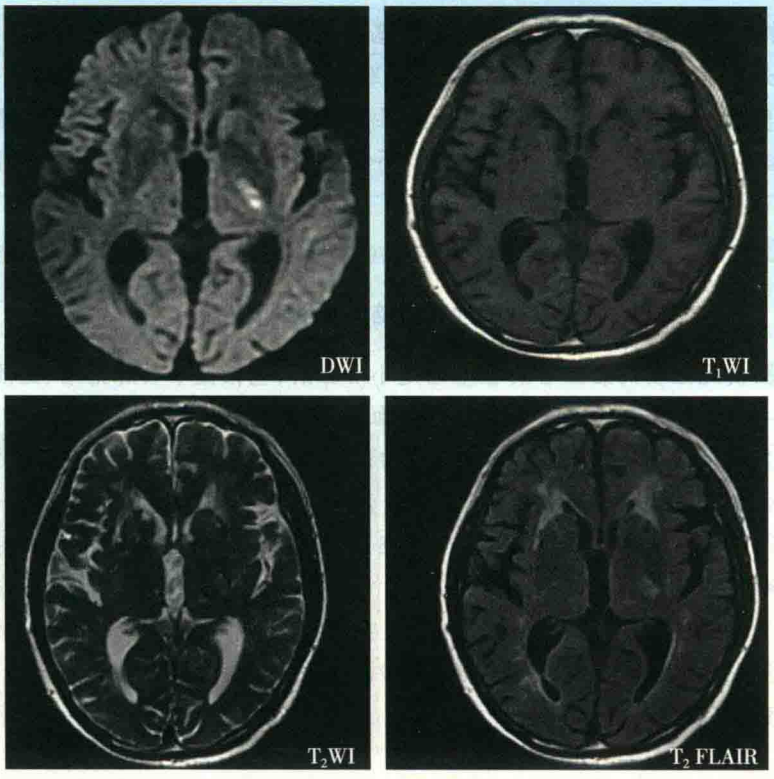


图 8-5 头 MRI 显示左侧内囊区新发梗死灶，同时显示多发腔隙、深部和脑室周围白质病变、扩大的血管周围间隙

思路 5：该患者有没有必要进一步行脑结构影像学评估？对于腔隙性脑梗死的诊断，头 CT 是否已经足够？头 MRI 有何优势？

对于腔隙性脑梗死患者进行头 CT 检查，由于病灶体积小，或者与陈旧腔隙灶共存，CT 往往不能显示或明确责任病灶，序列 CT 随访对比可能有助于发现责任病灶，但是头 CT 往往不能胜任。因此不推荐使用 CT 评估腔隙性脑梗死和脑小血管病，除非可能用于大型的流行病学研究中，或者不能进行 MRI 检查时。MRI 与 CT 相比有着突出的优势，是目前检测腔隙性脑梗死和脑小血管病的最重要工具。推荐尽可能使用 MRI 评估腔隙性脑梗死。需要进行的 MRI 序列包括：轴位 DWI（和 ADC 图）、FLAIR、T_2WI、T_1WI。有条件者最好进行 T_2* 或磁敏感序列（SWI），以评估脑微出血。由于 DWI 对很小的新发病变也非常敏感，表现为高信号，ADC 值下降，对于新发腔隙性脑梗死病灶的发现独有其突出优势。DWI 新发腔隙性脑梗死病灶直径上限可以达到约 20mm，没有直径下限，尽管极少数病例 DWI 会有假阴性。新发腔隙性脑梗死常见部位在基底节区，尤其是壳核、丘脑、内囊和脑桥。

知识点

腔隙和腔隙性脑梗死的概念

腔隙的概念起源于神经病理学术语，最初指脑内小的腔洞。以后腔隙一词的含义不断演变，涉及临床概念、影像学概念和病理学概念，造成一定的混乱和滥用。目前主流观念认为，腔隙是指由于累及了脑内大动脉穿支的原发性小动脉病导致的小的深部梗死。腔隙不适用于非血管源性小病灶，也不适用于血管源性的大动脉主干病变引起的深部梗死。例如，炎性脱髓鞘等非血管源性病变引起的小深部病灶不能称为腔隙。大脑中动脉主干病变时，除了累及大脑皮层的大梗死灶以外的深部病灶，该深部病灶可以和皮层病灶延续或不

学习笔记

延续，不能称为腔隙；或者由于动脉到动脉栓塞导致多发急性小梗死灶，无论位于皮层、皮层下白质还是深部，都不能称为腔隙。注意此观念中腔隙这一术语具有病因学含义，推测是小动脉病变所致小深部梗死，病理改变是深部梗死的坏死组织被清除后残留于脑组织内的小腔洞。但是也有些观念认为腔隙应该不包括病因学意义，腔隙和腔梗并不等同。

知识点

腔隙性脑梗死的脑血管病理改变

腔隙性脑梗死主要的脑血管病理基础是小动脉病，包括微小动脉粥瘤、脂质透明样变和纤维素样坏死，这两者都最常见于慢性高血压患者。腔梗主要位于基底节区，尤其是壳核、丘脑、内囊和脑桥，位于大脑前、中、后动脉和基底动脉的穿支供血区。豆纹动脉由Willis环及大脑前、中动脉主干发出，主要供应壳核、苍白球、尾状核、内囊。丘脑穿通动脉由Willis环后半部和大脑后动脉发出，主要供应中脑及丘脑。豆纹动脉和丘脑穿通动脉为管径100~400μm的小动脉。基底动脉旁正中分支管径在40~500μm左右，供应脑桥。穿支动脉的共同特点是管径小，由大动脉主干直接发出，之间没有管径逐渐缩小的移行血管过渡，穿支与主干成直角发出，这些解剖特点决定了穿支易于受到血流冲击力的影响，导致小动脉病变、闭塞。

知识点

腔隙性脑梗死的大小

可以看出，病灶大小对于腔隙性脑梗死的诊断很重要。腔隙性脑梗死的体积在0.2~15mm^{3}之间，直径小于20mm。由于每支穿支动脉供血区域的大小变异很大。腔隙性脑梗死可以很小，仅稍大于该穿支动脉的管径，在CT上不被显示；也可以相对较大。较大的腔隙性脑梗死提示可能是较大的一支穿支动脉闭塞，或穿支动脉起源于主干后较近端发生闭塞。

知识点

影像学腔隙特征

腔隙在CT上表现为小的、圆形或卵圆形的低密度灶，边界清楚。在MRI上表现为直径3~15mm、圆形或卵圆形、充满液体的腔洞，T_1WI和T_2WI上与脑脊液信号相同，T_2 FLAIR上表现为中心脑脊液样低信号，周边绕以高信号环；有时T_2 FLAIR上也会表现为腔洞中心完全是高信号。常见部位同样主要位于基底节区，尤其是壳核、丘脑、内囊和脑桥。

知识点

影像学腔隙的临床意义

影像学发现的腔隙多数是由小的梗死病灶演变而来，代表着腔梗后的遗留改变，但是并不绝对。有学者建议当推测腔隙为血管起源时采用“推测病因为血管起源的腔隙(lacune of presumed vascular origin)”一词，它也是小血管病的一种影像学标记。可能有既往相对应的卒中临床症状，而更多的是缺乏明确对应的临床症状。

学习笔记

知识点

脑小血管病的影像学标志

由于在体成像中脑小血管本身不可直视，目前是采用脑小血管病变导致的脑实质病变来反应脑小血管病本身，作为潜在的脑小血管病的标志。脑小血管病的影像学标志有新发腔梗、腔隙、脑白质病变（white matter lesion，WML）、扩大的血管周围间隙（dilated perivascular space，dPVS）、脑微出血（cerebral microbleeds，CMBs）、脑萎缩。腔梗患者头 MRI 上除新发腔梗灶之外，往往合并存在一项或多项其他改变。提示高血压小血管病患者中出血与缺血风险共存。影像学所见 WML 和 dPVS 均报告为多发腔梗或缺血灶，是临床常见的错误。

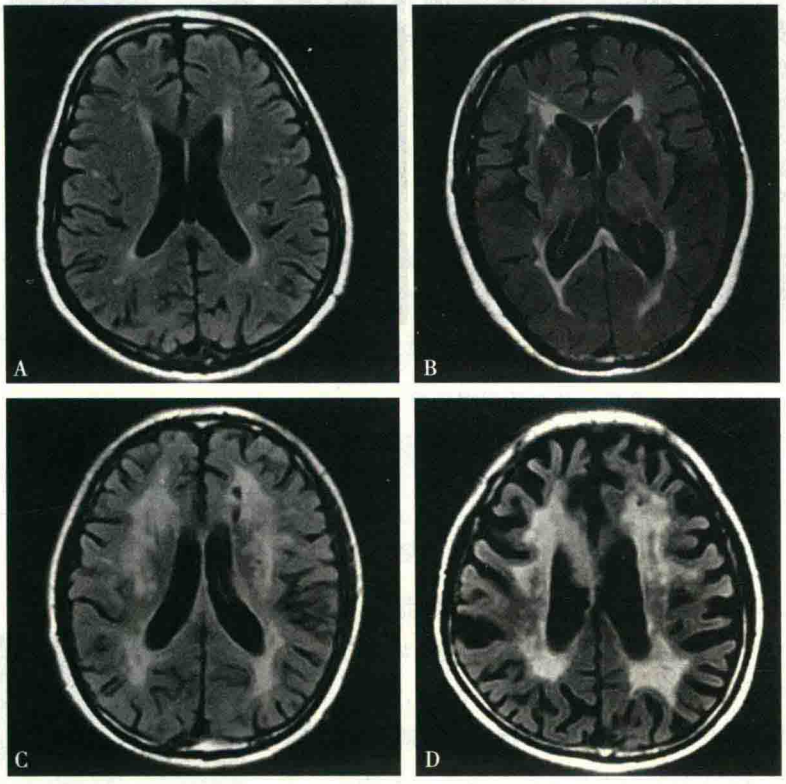


图 8-6 不同程度的脑白质病变，是小血管病的影像学标志之一

知识点

dPVS 影像学表现

PVS 是由于环绕在动脉、小动脉、静脉和小静脉周围的脑外液体间隙，自脑表面穿入脑实质形成的充满液体的间隙。正常的 PVS 在神经影像学检查不可见。dPVS 在 MRI 所有序列上的信号与脑脊液相同，边界清楚，沿着血管走行，成像平面平行于血管走行时呈线型，垂直于血管走行时呈圆形或卵圆形，常常以基底节下部最明显，也见于半球白质、中脑，直径通常小于 3mm（图 8-7）。

学习笔记

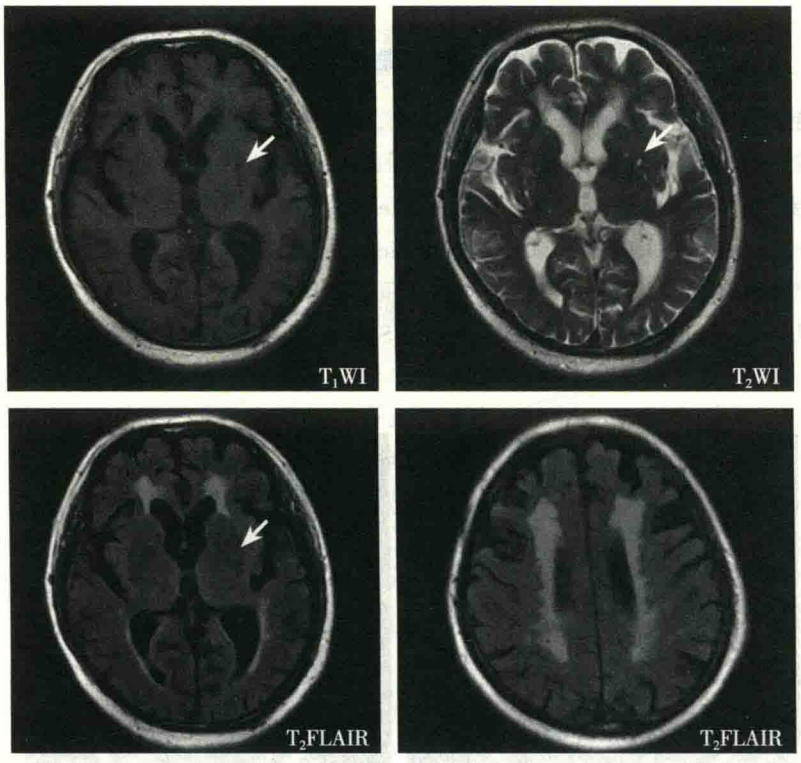


图 8-7 另一例患者，头 MRI 显示扩张的血管周围间隙与脑白质病变，箭头所指是其中一个扩张的血管周围间隙

学习笔记

知识点

脑微出血

CMBs 这一术语来自影像学定义，是指在 T_2* 和 SWI 显示的小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、黑色信号缺失灶，体积小，直径通常 2~5mm，最大不超过 10mm，周围至少一半被脑实质围绕。通常情况下，T_1WI、T_2WI、T_2FLAIR 和 CT 成像不能显示 CMBs。需要与血管断面流空影、钙化等鉴别。研究 CMBs 时可用微出血解剖评定量表（microbleed anatomic rating scale，MARS）。CMBs 病理是由血管周围巨噬细胞内包含的血液分解产物尤其是含铁血黄素聚集而成，代表小血管周围的微小出血。CMBs 最主要原因是高血压性小动脉病变和脑淀粉样血管病。高血压患者的 CMBs 主要位于深部（基底节、丘脑）和幕下（脑干、小脑）（图 8-8），反映了高血压小动脉硬化，还会出现深部 + 皮质 - 皮质下的受累模式。脑淀粉样变性血管病的 CMBs 多见于脑叶、皮质 - 皮质下区域，严格脑叶分布的 CMBs 提示脑淀粉样变性血管病。

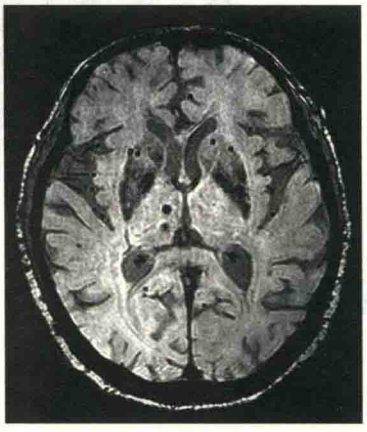


图 8-8 另一例患者，T_2* GRE 序列显示高血压病患者的 CMBs 分布为深部受累模式，反映了穿支小动脉病变

思路 6：该患者进行了脑血管影像学、心脏和其他检查，既然腔隙性脑梗死是小动脉闭塞，那么是否有必要进行这些检查呢？

缺血性卒中患者常规需要完善颅内外血管评估、心脏方面检查以及化验检查。穿支小动脉闭塞的诊断需要排除大动脉粥样硬化、心源性栓塞及其他明确病因。

知识点

腔隙性脑梗死的临床评估

无论是作为症状的腔隙综合征，还是影像学发现的小深部梗死灶，并非意味着病因一定就是小动脉病所致腔隙性梗死，也可以见于大动脉主干病变、心源性以及其他原因导致的卒中。如动脉源性或心源性栓塞导致的小梗死灶，主干病变闭塞穿支开口等。所以有必要进行脑血管、心脏和其他检查。脑血管检查可以选择颈部血管彩超、TCD，必要时进行 MRA 或 CTA。心脏检查选择心电图、心脏超声，必要时 Holter。血液学检查针对血常规、血糖、血脂等。针对高血压的检查包括：血压监测，评估其他高血压靶器官损害表现，如心脏、肾脏损害；眼底动脉检查；ECG 和心脏超声评估左室肥厚；尿常规和肾功能等。对于血压不稳定者，可选择 24 小时动态血压监测，有助于了解血压水平和动态血压变化。

如果未发现主干病变和心源性栓子来源的高危情况，进一步支持腔梗的诊断。如果有阳性发现，就要进一步分析哪种情况是最可能的病因。如果主干病变堵塞一支或多支穿支开口，也会造成深部梗死灶，但是不符合小动脉病变导致腔梗的概念。如果主干病变严重造成狭窄，通过血管检查容易发现；如果主干病变较轻并未造成狭窄，此时常规血管影像检测难以发现，高分辨磁共振斑块成像将有助于判断。

三、治疗和随访情况

患者因为超出溶栓时间窗，急诊未能溶栓。予口服肠溶阿司匹林 100mg qd、氨氯地平 5mg qd 控制血压、阿托伐他汀 10mg qn。同时服用口服降糖药并监测血糖。病情稳定好转，一周后出院门诊康复并随访。

知识点

腔隙性脑梗死的急性期治疗原则

腔隙性脑梗死急性期治疗与整体缺血性卒中的早期处理原则相同，包括卒中单元、抗血小板药物治疗、危险因素的控制、并发症或并发症的全面处理等。有研究发现，中 - 重度 WML、CMBs 会增加溶栓后出血风险，而腔隙性脑梗死患者常常并存 WML 和 CMBs，但是受时间窗的限制，临床实践中难以常规在溶栓前完成 MRI 和脑血管检查。总体而言目前腔隙性脑梗死的急性期治疗还是遵循指南进行。

知识点

腔隙性脑梗死的二级预防

腔隙性脑梗死的二级预防同缺血性卒中的二级预防原则，包括控制危险因素、抗血小板治疗、他汀类药物治疗等。出院后仍需进行长期随访。危险因素的控制主要是控制血压、糖尿病、吸烟。

学习笔记

知识点

腔隙性脑梗死的血压管理

重点强调血压控制，这对于预防脑梗死复发或脑出血都是最重要的措施。皮质下小卒中的二级预防（SPS3）研究中，3020 例缺血性皮质下小卒中患者接受降压治疗，收缩压靶目标分为两组，分别为≤130mmHg 和 130~150mmHg，随访 12 个月，靶目标≤130mmHg 组的缺血性卒中有非显著性降低，而出血性卒中有显著性降低。据此，2014 年美国 AHA/ASA 指南推荐对新发皮质下小卒中的患者，考虑将收缩压降至 130mmHg 以下。

但是急性期过度降压理论上可能会减少脑血流、扩大梗死面积，因此有观念认为卒中发病 2~3 周之后再开始积极降压治疗。对于已经很严重的脑小血管病患者，存在脑血流自动调节障碍，强化降压可能会减少脑灌注、加重脑组织缺血，强化降压作为二级预防措施是否更为有效缺乏充分的研究证据。建议选用减少血压变异性的药物，如长效钙拮抗剂（CCB）、ACEI 制剂和 RAS 受体阻断剂。β 受体阻断剂减少了心率自动调节能力，会增加血压变异性，不推荐使用。降压过程中要注意监测，避免过度降压和体位性低血压。

知识点

腔隙性脑梗死患者他汀类药物应用

目前缺乏他汀类药物针对腔隙性脑梗死二级预防的研究。SPARCL 试验亚组分析发现，强化降脂对小血管病亚组也可以降低卒中复发。使用他汀是否会增加脑出血尚无定论。因此临床上现行处理原则是他汀类药物可以用于腔梗，对于未合并冠心病、脑血管狭窄等动脉粥样硬化病的腔隙性脑梗死患者，可以使用常规降脂治疗。

知识点

腔隙性脑梗死的抗血小板药物治疗选择

腔隙性脑梗死的二级预防仍然需要使用抗血小板药物，尽管效果可能不如大动脉粥样硬化性卒中。SPS3 研究结果显示，与单用阿司匹林相比，阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗并不能减少卒中复发风险，反而增加出血风险 1.9 倍。因此推荐单一抗血小板药物治疗。可以选用的药物有阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑。西洛他唑可能是更好的选择。

知识点

脑微出血和白质病变对抗栓治疗的影响

CMBs 和严重 WML 可以辅助识别脑出血高危患者。具体如何用于评估溶栓、抗凝、抗栓治疗的出血风险，由于缺乏更充分的研究证据，指南未做阐述。有观点认为 CMBs 数目大于 5 个以上者脑出血风险高，抗血小板治疗应该慎重。

思路 7：腔隙性脑梗死因其较轻的临床症状和功能受损，是否有较好的预后？

腔隙性脑梗死的预后通常相对较好。急性期可存活，如果死亡与其他并发症有关，而与腔隙性脑梗死无关。急性期并发症也较少出现。神经功能缺损在发病后数周内恢复较好，绝大多

学习笔记

数可以生活自理。腔隙性脑梗死复发的比例约为四分之一，尤其高血压长期控制不佳者更易复发。腔隙状态作为腔隙综合征的一部分，是指多发腔梗的临床状态，表现为数次轻偏瘫之后出现的进行性神经功能下降，伴有构音障碍、平衡失调、尿失禁、假性延髓性麻痹、表现为小碎步的步态障碍。多次复发还可以导致情感障碍、认知功能减退甚至血管性痴呆等。所以出院后应该长期随访并关注认知功能。另外腔梗作为脑小血管病的缺血表现，其缺血复发风险和脑出血风险共存，这给临床带来了挑战。

第三节 脑 出 血

脑出血(intracerebral hemorrhage，ICH)是指脑动脉、静脉或毛细血管破裂导致脑实质内出血，以动脉破裂者最多。脑出血占所有脑血管病的20%。我国人群，特别是北方人群中脑出血比例较高，约30%的卒中由脑出血引起。55岁以上脑出血发病率明显增加，到80岁前每十年发病率增加1倍。

脑出血的诊疗环节

1. 详细而迅速地询问患者发病时的症状及相关病史，快速而有重点的进行意识水平及神经系统查体，判断患者是否为卒中，并保持患者气道、循环及生命体征平稳。
2. 在患者能够耐受的前提下进行急诊头颅CT平扫确诊。
3. 根据NIHSS评分和Glasgow昏迷量表判断患者严重程度，根据出血部位和估算出血量。
4. 结合病史、实验室检查、影像学特点判断病因。
5. 根据患者基线血压水平、出血量、年龄及病因个体化控制血压。
6. 控制颅内压增高。
7. 支持治疗，包括血压、痫性发作、体温的管理及营养支持。
8. 防治并发症。
9. 控制病因，二级预防。
10. 脑出血的外科治疗。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者王××，女，56岁，主因“突发左侧上下肢力弱伴左侧半身麻木1小时”来诊。

患者1小时前与人发生口角时突发左侧上下肢力弱，需扶墙行走，伴左侧头面部和肢体麻木，言语略不清晰。无头晕、头痛、恶心、呕吐，无吞咽困难和饮水呛咳。

既往史：高血压病3年，平时血压最高180/110mmHg，未规律服用降压药物。否认糖尿病、高血脂、吸烟、饮酒史。

查体：BP：185/100mmHg，P：77次/分，T：36.1℃，R：17次/分。神志清楚，轻度构音障碍。双侧瞳孔等大正圆，直径3mm，对光反应灵敏。左侧面部痛觉减退，左侧鼻唇沟浅，伸舌左偏。左侧半身痛觉减退，左侧偏身音叉振动觉减退。左侧上肢肌力3级，左下肢肌力2级，右上下肢肌力5级，左侧肌张力较右侧略低，未引出病理征。颈无抵抗。

辅助检查：急诊头颅CT示：右侧丘脑高密度灶(图8-9)。心电图提示窦性心律，大致正常心电图。

学习笔记

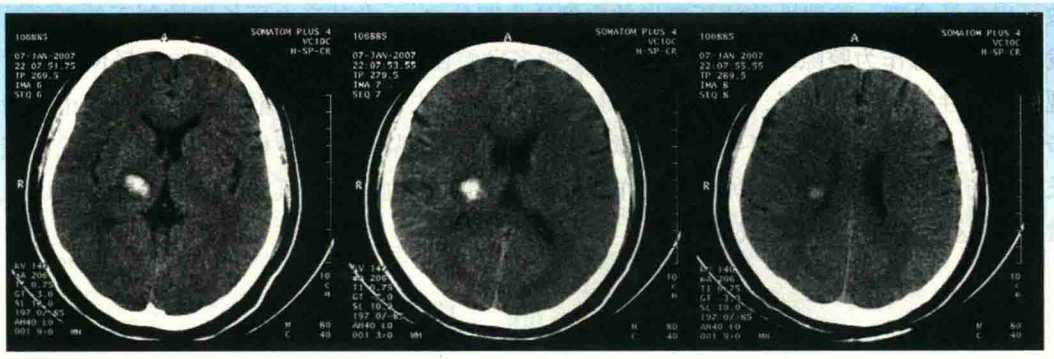


图 8-9 头颅 CT 显示右侧丘脑高密度影，轻度占位效应，周边有低密度影

思路 1：问诊时应特别注意询问患者或目击者发病时间、症状、诱因及年龄。特别注意询问有无外伤史、高血压病史、缺血性卒中病史、糖尿病史、服用药物史，以及合并的其他可能诱发出血的内科疾病。

思路 2：定位诊断：左侧面部及左侧偏身痛觉减退，定位于右侧丘脑皮质束。左侧中枢性面舌瘫，定位于右侧皮质延髓束。左侧上下肢肌力减退，定位于右侧皮质脊髓束，肌张力减低和病理征阴性，考虑为脑休克期。综合考虑为右侧大脑半球损害。该患者神经系统体征符合右侧大脑半球损害，结合头颅 CT，定位于右侧丘脑。

知识点

脑出血的临床特点

脑出血的临床表现常为突发的局灶性神经功能缺损症状，多为急性动态起病，常伴有头痛、恶心、呕吐、血压升高及不同程度的意识障碍。与脑梗死相比，脑出血在发病初期的几个小时内出现病情恶化很多见，超过 70% 的患者发生血肿扩大，还有 12% 发生在 4~24 小时内。因此，对脑出血患者的迅速诊断和周密管理至关重要。相关病史的采集有助于病因鉴别。

知识点

不同部位脑出血的临床特点

1. 基底节区出血　常见于壳核、丘脑和尾状核头出血，是最常见的脑出血部位，主要由豆纹动脉破裂所致。壳核出血表现为对侧偏瘫、眼球向病灶侧同向偏视。尾状核出血相对少见而且很小的血肿即可破入脑室。当病灶很大时临床表现与壳核出血相似，如果血肿很小，会出现类似蛛网膜下腔出血症状，表现为头痛、脑膜刺激征且几乎无局灶体征。丘脑出血导致对侧肢体显著的感觉异常。

2. 脑叶出血　占脑出血的 5%~10%，常见于脑淀粉样血管病。血肿常累及一个脑叶，也会累及多个脑叶。临床表现可有偏瘫、癫痫、失语、头痛、尿失禁、视野缺损等。皮层病灶出现的体征与部位相符。

3. 脑桥出血　约占脑出血的 10%。这类脑出血病情相当危重，大于 5ml 的出血量即可出现昏迷、四肢瘫痪、呼吸衰竭等，还可出现应激性溃疡、中枢性高热，多数患者在发病后 48 小时内死亡，是极为凶险的一类脑出血。

4. 小脑出血　约占脑出血的 10% 左右，可出现眩晕、共济失调、频繁呕吐、后枕部疼痛等症状。小脑位于后颅窝，出血量大于 10ml 即有手术指征。

5. 脑室出血　脑室内出血与蛛网膜下腔出血一样表现为头痛、呕吐、颈部僵硬及意识下降。

学习笔记

思路 3：定性诊断：患者为中老年女性，有高血压病史，血压控制不佳，有情绪激动的诱因，急性活动中起病，出现神经系统局灶定位体征，结合头颅 CT 的高密度灶，考虑为脑出血。病因考虑为高血压性脑出血。

知识点

脑出血的病因

脑出血的病因常见为以下几类：

1. 高血压性脑出血，占全部脑出血的 70%~80%。以 50 岁以上患者多见，有高血压病史，常见出血部位是壳核、丘脑、小脑和脑桥，以及大脑中动脉的分支豆纹动脉供血区和基底动脉旁正中分支供血区。患者无外伤、淀粉样血管病等证据。这些血管脆弱的根本因素是长期高血压引起的小血管透明样变性。在没有高血压的老年患者中亦能发现相同的病理改变。

2. 脑淀粉样血管病　多见于老年患者或家族型脑出血患者，多无高血压病史，常见出血部位是脑叶，如顶叶及枕叶，且常有反复发作的病史，确诊需行病理组织学检查。

3. 微出血灶　多无临床症状，在磁共振梯度回波序列上表现为圆形低信号病灶，常见部位为基底节区、丘脑、皮层 - 皮层下区。

4. 动脉瘤　可经全脑血管造影确诊。

5. 血管畸形　以动静脉畸形最常见，海绵状血管瘤次之。

6. 肿瘤　有卒中发作的临床表现，有颅内原发肿瘤或全身肿瘤脑转移的征象，头颅 CT 或 MRI 显示颅内肿瘤或转移瘤伴出血的影像学改变。

7. 出血性梗死。

8. 其他少见原因，如溶栓或抗凝导致、血液病、血管炎、静脉窦血栓形成及药源性脑出血。

知识点

高血压性脑出血的常见部位

高血压性脑出血的发病机制及常见部位：高血压导致脑穿支动脉玻璃样变和小的动脉瘤形成，破裂部位按顺序排列，分别见于：①大脑中动脉的内侧豆纹动脉，出血部位在丘脑，容易压迫内囊；②大脑中动脉的外侧豆纹动脉，出血部位在壳核，容易压迫外囊；③基底动脉中央旁穿支动脉，出血部位多在脑桥中央旁；④小脑后下动脉和后上动脉，出血部位于小脑半球灰质核团。

思路 4：该患者的鉴别诊断：①脑淀粉样变性：也是脑出血的常见病因。但常出现脑叶出血，且无高血压病史。该患者的病史及出血部位均不符合脑淀粉样变性脑出血的特点，此诊断可能性不大。②梗死后出血：患者活动中起病，发病当时头颅 CT 仅见高密度病灶，梗死后出血可能性不大。

思路 5：患者在急诊首选的辅助检查是什么？

急诊头颅 CT。

知识点

脑出血的影像学评估

头颅 CT 可迅速准确地显示绝大多数脑出血的部位、出血量、占位效应、是否破入脑室或蛛网膜下腔及周围脑组织受损的情况，是疑似卒中患者首选的影像学方法。

CT对出血十分敏感，能够证实脑出血的诊断，并可以明确脑出血部位。脑出血的部位对潜在病因有一定的提示作用。例如该患者为右侧丘脑出血，符合高血压性脑出血的常见好发部位。而脑叶出血，尤其是不伴有高血压的高龄患者，很可能是淀粉样变性脑血管病所致。但是高血压性脑出血也可见于脑叶。临床多用简易公式来估算血肿量[血肿量(ml)=0.5× 最大面积长轴(cm)× 最大面积短轴(cm)× 层面数 × 层厚(cm)]。CT还可以显示血肿周围的水肿和血肿的动态变化。CT显示的水肿带为血肿围绕的一薄层的低密度晕环，代表水肿或渗出的血清。7~10天后血肿的高密度值开始降低，从血肿周边向中心发展。经过两周至两月后变成等密度，再以后变为低密度腔，常为卵圆形或裂隙状。

思路6：判断患者病情严重程度。

脑出血患者的病情严重程度可从以下方面判断：

1. 出血部位　脑干出血和小脑出血预后较差，患者病情通常较重。

2. 出血量　幕上结构出血大于30ml，小脑出血大于10ml均属于大量脑出血，具有手术指征，需要严密观察患者病情。

3. 脑水肿程度　如果脑水肿程度重，出现中线移位、脑干受压等，也属危重情况。

4. 患者方面　出现意识障碍，Glasgow评分或NIHSS评分在患者发病后进行性加重，均提示患者病情进展，需要及时复查头颅影像学以正确判断病情。

5. 合并疾病　患者合并其他内科并发症，如应激性溃疡、肺部感染等也会加重病情。

学习笔记

知识点

脑出血血肿扩大的评判

与缺血性卒中相比脑出血患者在发病初期病情恶化的发生率高。约20%的脑出血患者在从上急救车到到达医院急诊室的过程中GCS评分下降超过2分。当GCS评分下降6分时，死亡率将超过75%。导致病情恶化的原因通常是血肿扩大。以往认为脑出血后由于血凝块和周围脑组织的压迫局限作用，出血会在数分钟内停止。但是随着影像学的发展人们发现，即使在凝血机制正常的患者中早期血肿扩大也很常见。血肿扩大通常采用的定义为：头颅CT显示血肿体积较前增加33%以上。约三分之一的脑出血患者会发生早期血肿扩大，主要见于出血发生后最初数小时，随着时间的延长出血扩大的风险下降，发病24小时后很少再发生出血扩大。血肿扩大的原因有：破裂动脉持续出血或再出血、血肿周围组织的继发性出血。在临床方面，患者发病后越早进行CT检查，复查时发现血肿增大的可能性越高。在发病3小时内接受CT检查的患者中，高达28%~38%CT复查发现血肿增大超过1/3。在影像学方面，血肿形状不规则提示血肿扩大的可能。此外，对比剂增强CT在急性期有可能显示高密度点征，提示血管壁完整性破坏，局部对比剂渗漏，是预测血肿扩大的影像学指标，可协助确定血肿风险增高的患者。血肿增大是临床病情恶化以及残疾率和病死率增高的预测因素，控制过高的血压是预防早期血肿扩大的重要措施。

思路7：除头颅CT以外，患者还需进行的辅助检查。

完善头颅CT以外，患者还需进行以下实验室检查以全面评估病情，制订下一步治疗方案。

1. 血常规　了解白细胞、血小板、血红蛋白水平，特别是血小板计数与脑出血病因密切相关。

2. 血生化　了解肝肾功能、血脂、血糖、尿酸和电解质水平，特别是血糖水平在脑出血急性

期有可能升高，血脂过低也是脑出血的高危因素。

3. 凝血功能　了解出凝血时间，对于判断脑出血原因非常重要。

4. 心电图　脑出血急性期患者可能出现心率或心律的改变。

5. 胸片　如果怀疑心脏或肺部疾病需要完善，或者患者出现发热、怀疑吸入性肺炎时。

6. 血气分析　对于重症患者或出现呼吸困难的患者需要进行此项检查。

7. 血管病变　如果头颅 CT 提示脑出血同时合并蛛网膜下腔出血、颅内异常钙化、特殊部位或其他迹象提示血管病变，应尽快进行血管方面的检查。如果患者能耐受，应首选数字减影血管造影，如果患者不能耐受或受其他条件限制，可选择头颈 CTA 或 MRA。

8. 脑实质病变　头颅 MRI 能够显示脑肿瘤、脑微出血、脑梗死等脑实质病变，对脑出血的病因分析提供依据。

知识点

不同影像学手段在脑出血评估的作用

1. 头颅 CT　对出血非常敏感，在大部分医院急诊室均配备此设备，且检查时间短，因此是急诊诊断脑出血的首选检查。

2. 头颅 MRI　磁共振对出血性病变同样敏感，并且能够根据血肿成分的改变清晰的显示血肿的信号随时间演变的过程。脑出血后氧合血红蛋白依次转化为脱氧血红蛋白、正铁血红蛋白、含铁血黄素，MRI 信号演变过程可以分为超急性期、急性期、亚急性早期、亚急性晚期、慢性期，每一期均有特征性表现。头颅 MRI 梯度回波序列和磁敏感序列对于陈旧性出血的识别十分敏感。既往微小出血后遗留的含铁血黄素沉积，在梯度回波序列表现为小圆形无信号区，黑色小点状，最大直径不超过 5mm。微出血在脑实质的集中分布情况，反映了小血管病变的分布和程度，如底节区多数微出血很可能是高血压性小动脉病变。脑叶多发微出血而底节很少受累预示着潜在的淀粉样变性脑血管病。不过考虑到设备、检查时间、费用以及患者病情等因素，上述检查可在患者病情平稳的前提下择期进行。

3. 其他检查　从影像学角度，如果合并蛛网膜下腔出血、血肿形状不规则、早期出现与血肿不成比例的水肿、不同寻常的出血部位以及其他异常结果的存在（如肿瘤），应怀疑继发性脑出血的可能。头颅 MRI/MRA/MRV 或者 CTA 对于继发性出血的原因都十分敏感。如果临床高度怀疑或无创性检查提示可能的血管病因，可考虑行全脑血管造影。

二、入院后进一步检查及治疗

患者血常规、凝血酶原时间、国际标准化比值（INR）、活化部分凝血激酶时间、肝肾功能、电解质和血糖，胸片以及心电图检查均在正常范围。进行经颅多普勒及颈部血管彩超检查，提示双侧颈总动脉内中膜增厚。进行头颅 MRI 检查，提示右侧丘脑亚急性血肿。梯度回波及磁敏感序列未发现微出血灶。给予持续心电监护、监测生命体征、出入量。安静卧床，定时翻身。给予 20% 甘露醇 125ml 每 12 小时 1 次静脉注射，吡拉西坦注射液每日 1 次，以及补液、抑酸、保持水电解质平衡等治疗。经过吞水试验，患者误吸风险低，给予半流食过渡到普食。患者入院后血压波动于（140~150）/（90~100）mmHg，继续按原方案给予口服降压药物治疗，监测血压，逐渐恢复正常。患者病情未加重，生命体征平稳，给予床旁肢体功能康复。

思路 8：该患者下一步治疗计划。

脑出血的治疗包括内科治疗和外科治疗。对大多数患者来说，外科治疗效果不确切。以下一些特殊情况：小脑出血直径 >3cm，如神经功能恶化、脑干受压、脑室梗阻引起脑积水，应尽快

学习笔记

手术清除血肿；不推荐单独进行脑室引流，应同时进行外科血肿清除术；脑叶血肿距离表面 1cm 内且出血体积大于 30ml 者，可考虑开颅清除血肿；用立体定向或内镜抽吸进行微创血肿清除的疗效待进一步证实；目前没有足够的证据表明，超早期开颅术能改善功能结局或降低死亡率；对于 72 小时内的较大量基底节出血可以考虑微创血肿粉碎清除术。对于本例患者，不具有手术适应证，应选择内科治疗。

知识点

脑出血急性期治疗

脑出血急性期的治疗包括 5 个方面。

1. 一般对症支持治疗，以及监测神经功能状态和生命体征。

2. 预防和治疗神经系统并发症（如水肿或癫痫发作）和内科并发症（如误吸、感染、褥疮、深静脉血栓或肺栓塞）。

3. 早期二级预防减少脑出血复发。

4. 尽早开始康复锻炼。

5. 对有手术适应证的患者选择外科治疗。

知识点

脑出血的内科治疗

1. 颅内压增高 ①抬高床头，镇静和镇痛；②可使用甘露醇静脉注射，也可用甘油果糖或呋塞米或大剂量白蛋白；③短暂的过度通气可间断用于颅高压危象；④对伴有意识水平下降的脑积水患者可行脑室引流。

2. 高血压 脑出血后 3 小时内 17%~38% 的血肿会增大，3~6 小时有 6%~16% 血肿会增大，6~24 小时内最多的报道也只有 10% 血肿会增大，多数报道血肿基本稳定了。发病 6 小时内快速降血压可以显著减少血肿扩大，减少残疾。对于发病当时血肿已经很大，降低血压效果不明显，因此对于重症患者无效，总体死亡率下降不明显。该患者到医院离发病 1 小时，通常脑水肿不重，CT 中见到血肿不大，周围有水肿带，血压很高。SBP>160mmHg 都应该快速降压。所谓快速降压指在 1 小时内将 SBP 降至 140mmHg。当然，如果血压很高，大于 220mmHg，快速降压可能会影响脑灌注压，应该慎重。目前指南推荐收缩压 >180mmHg 或舒张压 >100mmHg 应予降压，可静脉使用短效药物，并严密观察血压变化，每隔 5~15 分钟测量一次。

3. 止血治疗 使用重组Ⅶ因子和其他凝血药在临床研究中都没有显示显著效果。重组Ⅶ因子虽然可以限制血肿体积增大，但可能增加血栓栓塞风险，不推荐无选择使用。

4. 神经保护剂 神经保护剂的疗效和安全性尚需开展更多高质量的临床试验进一步证实。

知识点

脑出血患者的支持治疗

1. 高血糖 43% 的脑出血患者会发生高血糖，血糖增高会增加患者死亡率。卒中后高血糖与应激反应有关。脑出血患者急性期应监测血糖，必要时应用胰岛素使其控制在正常范围，但也应谨慎避免低血糖发生。

学习笔记

2. 痫性发作 脑出血可能引起癫痫发作，尤其是脑叶出血更易发生。痫性发作提示预后不良，有研究发现脑叶出血患者短期应用抗癫痫药物能够降低癫痫发生率，但缺乏随机对照试验证实。脑出血急性期发生痫性发作应首先应用静脉药物尽可能快的控制发作，可选药物包括苯二氮䓬类药物。在脑出血恢复期及后遗症期，癫痫也可能发作，则首选口服抗癫痫药物长期治疗。急性期仅发作一次并控制后，可以不长期口服抗癫痫药物。

3. 深静脉血栓和肺栓塞 对于瘫痪程度重、长期卧床的患者，应重视深静脉血栓及肺栓塞的预防。可早期行血 D- 二聚体检查，增高者进一步行彩色多普勒超声检查。对明确深静脉血栓或高危患者，在确认出血停止后可考虑给予小剂量低分子肝素皮下注射预防深静脉血栓形成，但应注意出血的风险。鼓励患者尽早活动，被动活动患肢，避免下肢静脉输液，特别是瘫痪侧肢体。可使用弹力袜及间断气压法预防深静脉血栓。

知识点

脑出血治疗新进展

1. 血肿清除术 2005 年和 2013 年进行的大规模临床研究(the surgical trial in intercerebral hemorrhage，STICH)没能证实血肿清除术能够改善患者预后。但是，外科手术对于一些部位的出血，特别是幕下结构出血对于改善患者预后，这一点还是得到公认的。此外，对于距离皮层距离小于 1cm 的脑叶出血，外科手术带给患者的损伤最小，患者能够从血肿清除术获益。除此之外，能够以最小损伤清除血肿，并辅以帮助血肿溶解药物的器械都在研究和实践中。

2. 加速红细胞吞噬 血肿中的红细胞溶解后会释放出一些细胞因子，产生神经毒性作用，因此，加速红细胞吞噬或延缓红细胞溶解将可能产生神经保护作用。目前一些有可能促进红细胞被巨噬细胞吞噬的临床试验正在进行，如吡格列酮。

3. 铁超载 脑出血后，血肿内红细胞破坏后释放出铁离子，脑组织出现的铁超载对神经元具有毒性作用，将进一步加重神经元损伤以及脑水肿。脑出血后的铁超载在发病后很早就出现，在发病第 10~14 天达到高峰，随后逐渐下降，但持续时间长达数月。关于铁螯合剂去铁胺对于脑出血患者的临床研究也在进行当中。此外，米诺环素也是一种铁螯合剂，它在脑出血后对铁超载的作用也在研究中。

4. 血肿扩大 INTERACT 研究证实脑出血早期快速降压能够减少血肿扩大，但它对脑出血远期预后的影响还不清楚。此外，Ⅶ因子或激肽释放酶也被发现对减少脑出血后血肿扩大可能有益。

5. 继发脑室出血和脑水肿 42%~55% 的自发性脑出血会继发脑室出血。脑室内出血明显增加患者死亡率。它会导致脑室系统发生梗阻而发生急性脑积水。虽然研究证实清除脑室内出血不能改善患者预后，但目前关于如何快速清除脑室内积血的研究仍在进行。

三、治疗转归及门诊随访

患者经甘露醇脱水降颅压、控制血压治疗，病情稳定，患者左侧肢体肌力恢复至Ⅳ级，血压正常，3 周后复查头颅 CT 血肿吸收，转入康复医院继续康复治疗。口服降压药物控制血压，预防再发脑出血。

学习笔记

知识点

脑出血的预后

脑出血的预后主要决定于血肿的位置及大小，其次是患者年龄、出血的原因、出血后并发症的发生和严重程度比如脑水肿、脑积水、颅内压升高及系统并发症，包括肺栓塞、心肌梗死和肺炎等。总体来说幕上出血及幕下出血的30天死亡率分别为58%、31%。与患者或者其亲属估计预后、讨论可能的结局时，值得注意的是脑出血的改善可能晚于脑梗死的改善，但有些患者血肿吸收后最终获得良好的恢复。

知识点

脑出血康复治疗原则

脑出血患者恢复的速度和程度因人而异。康复锻炼应在患者病情稳定的情况下尽早开始，急性期以被动活动患肢、床旁康复为主，随着病情稳定增加运动量。经数月康复锻炼后有半数幸存者仍生活不能自理。认知、心理治疗以及社会支持程度都会影响患者康复，应尽早开始多学科的康复治疗。

知识点

脑出血二级预防

对于高血压脑出血的患者，控制血压可降低脑出血的复发率，尤其是脑叶和半球深部的出血，建议将血压控制在140/90mmHg以下。避免过度饮酒。口服抗凝药会增加再次出血的风险，对未合并瓣膜性房颤的自发性脑叶出血不建议长期抗凝。抗血小板药物对脑出血复发的风险明显低于抗凝药物。

学习笔记

第四节 蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage，SAH)是一种发病急骤、死亡率高的疾病，整体发病率约为9/10万人口。年轻人和女性多见。主要原因是颅内动脉瘤破裂所致，约占85%以上。50%~60%患者在到医院之前或者发病后一个月内死亡。存活者30%遗留神经系统残疾。中脑周围的非动脉瘤出血约占10%，预后良好，遗留残疾少。其余5%病例由其他原因引起，包括动静脉畸形、血管炎、肿瘤、硬脑膜动静脉瘘、硬脑膜静脉窦血栓形成、颈动脉或者椎动脉夹层动脉瘤、凝血疾病以及药物因素。

大多数动脉瘤性SAH是散发的。最近研究显示有相当多的证据支持遗传因素在颅内动脉瘤的发生中起作用。颅内动脉瘤与遗传性结缔组织病有很大关系，尽管比例很小，只占所有病例的5%。这些疾病包括常染色体显性遗传性多囊肾、Marfan综合征、弹性假黄瘤病、Ehlers-Danlos综合征及α_1-抗胰蛋白酶缺乏病。家族性颅内动脉瘤占动脉瘤性SAH患者的7%~10%。阳性家族的无症状成员中大约1/3血管造影可找到动脉瘤证据。SAH患者兄弟姐妹患病的风险是普通人群的6倍，父母为3倍，直系亲属总的发病率增加4倍。家族性动脉瘤破裂时其大小比散发性动脉瘤小一些，并表现出遗传早现的特点，连续数代出血年龄逐渐提前。家族性病例的动脉瘤多见于相同和(或)镜像位置，并且与受累个体亲属关系程度相关。

蛛网膜下腔出血的临床诊疗环节

1. 症状特点 发病形式特别，表现为突然发作的爆裂样头痛，77% 有恶心呕吐。

2. 查体 意识障碍很常见，其中意识模糊或嗜睡为 30%，短暂性意识丧失占 1/3，昏迷 17%。多出现脑膜刺激征。约 64% 有神经系统局灶症状，包括一侧动眼神经麻痹、偏瘫、下肢瘫。眼底检查可见视网膜出血。

3. 辅助检查 头颅 CT 检查明确诊断，在临床高度怀疑，但是 CT 检查阴性结果时行腰穿脑脊液检查协助诊断。

4. 明确诊断后尽快完成动脉瘤检查 DSA 是诊断金标准。CTA 特别是三维 CTA 诊断敏感性达 77%~97%，特异性达 87%~100%，可以作为筛查使用，或者作为不考虑介入治疗检查。MRA 显示较大的动脉瘤敏感度 85%~90%，特异性 90% 以上。

5. 重复血管检查 在早期血管检查阴性患者，可以在 2~4 星期后复查，约有 2%~5% 患者可以发现新的动脉瘤。

6. 早期治疗以整体支持为主，镇静止痛，绝对卧床，减少血管痉挛，适当补液。

7. 动脉瘤治疗 可选择显微外科血管瘤钳夹或血管内弹簧圈栓塞。把握手术时机，尽快手术可以减少血管瘤再出血。

8. 并发症处理 神经系统并发症很常见，包括血管痉挛(46%)、脑积水(20%)、再出血(7%)。再出血如果不进行血管瘤治疗，2 周内有 15%~20% 再出血，再出血后死亡率 50%~70%。血管痉挛 20%~30% 引起脑梗死，蛛网膜下腔出血后 3~14 天是高发期。脑积水见于 10%~35% 患者，急性期常见于中脑导水管堵塞，慢性期则主要是脑脊液吸收障碍所致。3%~18% 病例发生抽搐，多在蛛网膜下腔出血发病 24 小时内发生。6%~15% 发展为长期癫痫。23% 患者发生肺水肿，可以是心源性或者神经源性肺水肿。低钠血症常很顽固，可以是低血容量盐耗低钠血症或者抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone，SIADH)引起，两者治疗原则不同，应该加以鉴别。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者刘 ××，女，56 岁，因“突发剧烈头痛伴右侧肢体抽搐半天”就诊。

患者晚饭时与他人吵架，突然剧烈头痛，表述为有生以来最剧烈的头痛，伴颈枕部发僵，不敢活动，约 10 分钟后呕吐一次胃内容物。即联系 120 救护车，送往医院途中右侧上下肢抽动，不伴意识丧失及尿便失禁，约 1 分钟左右自行缓解。

既往史：发现高血压 2 年，一直服用“氨氯地平 5mg/ 日”，血压控制在正常范围。每天服用“阿司匹林 100mg”。否认颅脑外伤史。既往时常头痛，但是都较该次头痛程度轻。

急诊查体：血压 180/100mmHg，神志清楚，强迫头位，两手紧抱头枕部。颈部明显抵抗。

思路 1：头痛是非常常见的临床主述，门诊中约 30% 患者是因为头痛主述来就诊，绝大多数是良性的。如果每个患者都进行留观和全面检查会浪费大量人力和物力。但是该患者有如下要点不能忽略，遗漏将会铸成大错。

学习笔记

知识点

突发剧烈头痛的重要鉴别

1. 脑膜炎可以有剧烈头痛，脑膜刺激征。但是头痛发生相对缓慢，常常合并引起头痛的疾病的其他表现，如发热。

2. 枕大神经痛多有上感症状，早起发病，疼痛剧烈，部位局限在枕后，闪电样加重，中间可有缓解。

3. 偏头痛发作头痛程度较轻，有既往病史，很少强迫头位，很少脑膜刺激征。

4. 蛛网膜下腔出血头痛突发，患者常主述头痛是有生以来最严重的一次。该病例需要考虑。应该留观，紧急进行进一步检查和处理。

思路 2：如何评估该患者的病情严重程度及预测患者的预后。

通常判断 SAH 病情程度有五分法 Hunt-Hess 分级和 GLASGOW 昏迷评分（GCS）。GCS 可能更为可靠。GCS15 分患者中 14.8% 患者预后不好；GCS13~14 分，没有局灶体征者 29.4% 预后不好；GCS13~14 分有局灶体征者 52.6% 预后不好；GCS7~12 分患者中 58.2% 预后不好；GCS3~6 分 92.7% 预后不好。该患者 GCS 评分为 15 分，意识清楚，Hunt-Hess 分级为Ⅱ级，预后较好。

知识点

蛛网膜下腔出血疾病严重程度的判断

1. 意识状态　分别为意识清楚、嗜睡、昏迷、深昏迷。
2. 头痛程度。
3. 颈抵抗程度。
4. 神经系统局灶体征。
5. 意识障碍是判断预后最重要的参数，发病同时出现意识障碍者预后不佳。

知识点

蛛网膜下腔出血的 Hunt-Hess 分级

分级	临床表现
Ⅰ级	无症状，或者轻度头痛，轻度颈部僵硬
Ⅱ级	中度至严重的头痛，颈部僵直，颅神经麻痹
Ⅲ级	嗜睡，意识模糊，轻度局灶神经功能缺损体征
Ⅳ级	昏迷，偏瘫，早期去脑状态
Ⅴ级	深昏迷，去大脑强直，濒死状态

思路 3：患者既往使用降压药、阿司匹林是否需要继续服用。

入院时血压仍然偏高。高血压是蛛网膜下腔出血的危险因素。但是急性期血压过低容易发生血管痉挛，很多因素也会造成血压降低。应该暂时停用降压药，但是要密切监测血压。

虽然没有治疗显示使用阿司匹林会增加蛛网膜下腔出血，但是很多资料显示使用阿司匹林的患者一旦脑出血，出血量较大。该患者应该马上停用阿司匹林且没有必要使用针对阿司匹林的治疗。

学习笔记

二、入院后进一步检查和治疗情况

1. 到达医院后，即刻进行头颅CT室检查。发病约20分钟的头颅CT检查示环池及侧裂池高密度影（图8-10、图8-11）。

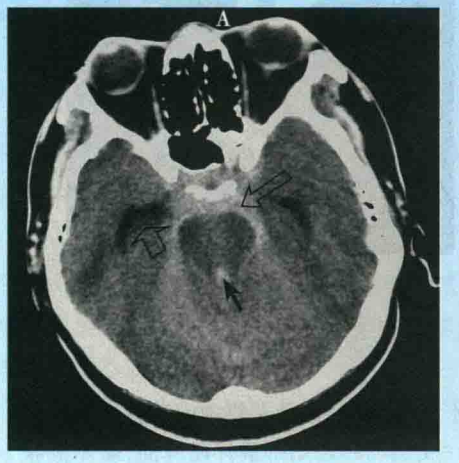


图8-10 头颅CT显示脑干包围池周围充满高密度左侧较浓厚。另外可见中脑导水管也充满高密度影，导致脑积水，双侧颞叶的侧脑室下角扩张

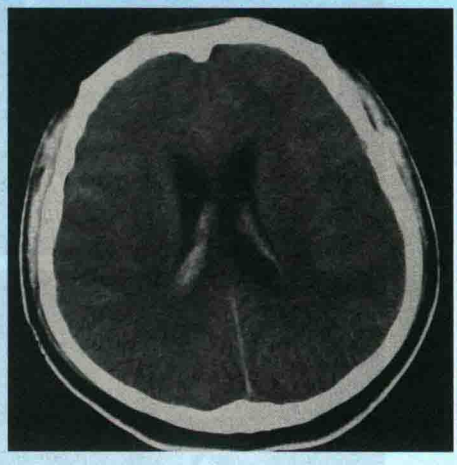


图8-11 同一患者不同层面的CT显示脑皮层水肿，脑沟变窄同时有些部位充有血液信号

2. 患者DSA检查显示左侧颈内动脉靠近床突段宽颈动脉瘤，直径约3.3mm。另外左侧后交通动脉也有一动脉瘤，直径2mm（图8-12、图8-13）。

3. 该患者到达医院当天晚上被送到手术台进行开颅，手术中看见左侧颈内动脉发出后交通动脉部位囊样动脉瘤，部分瘤体镶嵌在床突内。手术咬开部分岩骨，暴露出全部动脉瘤瘤体，使用金属夹钳夹瘤体颈部。

4. 次日早晨检查TCD发现右侧大脑中动脉血流明显增快，峰值血流速度达160cm/s，4小时后复查峰值血流速度增加达200cm/s。即给予甘露醇脱水及尼莫地平静脉泵入。第三日晨复查TCD示血流速度维持在200cm/s。患者呼之不应，压眶反应存在，对光反射灵敏，右侧鼻唇沟浅，口角左偏，右侧上肢活动减少，右下肢呈外旋位，右上肢轻瘫试验（+），右

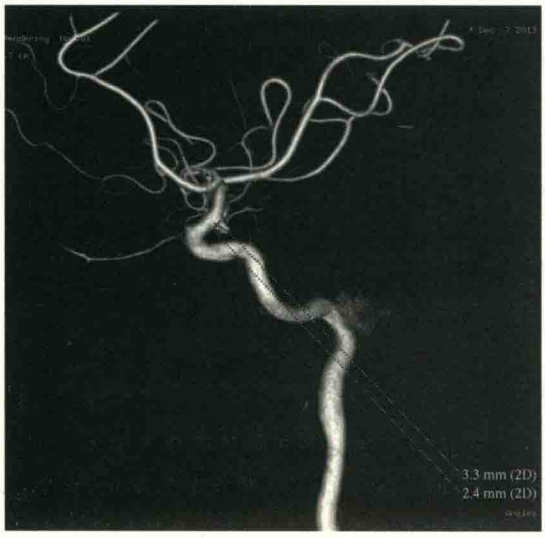


图8-12 患者DSA检查3D成像显示后交通动脉起始部宽颈动脉瘤，3.3mm×2.4mm

学习笔记

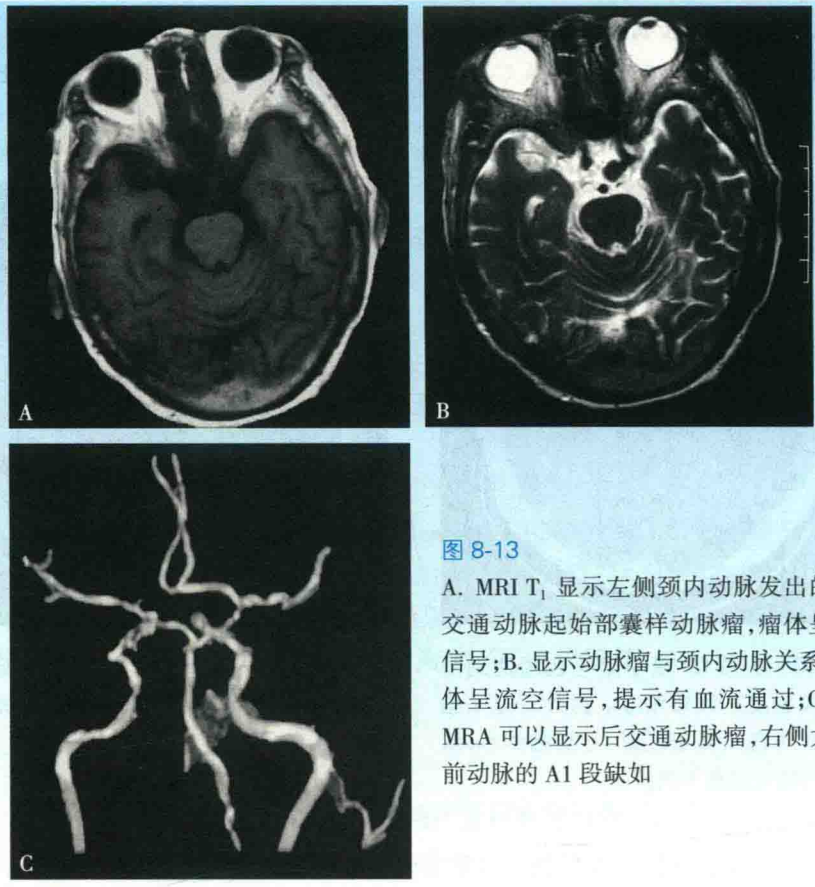


图 8-13
A. MRI T_1 显示左侧颈内动脉发出的后交通动脉起始部囊样动脉瘤，瘤体呈等信号；B. 显示动脉瘤与颈内动脉关系，瘤体呈流空信号，提示有血流通过；C. 为 MRA 可以显示后交通动脉瘤，右侧大脑前动脉的 A1 段缺如

学习笔记

Babinski 征(+)，右 Chaddock 征(+)。继续治疗至第 10 天神志转清，第 4 周复查，头颅 CT 示高密度影有所吸收，左内囊区出现低密度灶。查体示右侧中枢性面舌瘫，右上肢肌力 4 级，右下肢肌力 0 级，肌张力低，右 Babinski 征(+)，右 Chaddock 征(+)。

5. 住院第三天患者除了发生偏瘫以外，还表现出精神淡漠、嗜睡，偶有视幻觉、乏力，血压 96/60mmHg，血生化检查显示血钠 126mmol/L，血钾 3.6mmol/L。肝肾功能正常。尿量 2500ml/24h。即予静脉补液 4000ml/24h，其中生理盐水 1000ml，另外加入 50% 氯化钠 40ml。10mg 地塞米松入壶，bid。2 天后血钠 140mmol/L。精神明显好转。

思路 4：当怀疑蛛网膜下腔出血时，应该首选什么检查？该患者发病早期的临床表现如何解释？

怀疑蛛网膜下腔出血时首选头颅 CT 检查。蛛网膜下腔的新鲜血液在 CT 影像中表现为高信号，具有非常高的特异性。头颅 CT 头痛发作 24 小时内敏感性最高。轻度的出血在 24 小时内可能血液信号就消失了。严重的出血患者中，50% 以上一星期后还可以看到。

该患者在发病早期发生抽搐，提示大脑皮层刺激病灶，CT 显示脑沟内填充血液信号，证实病变。患者的 CT 检查还显示中脑导水管中有血液信号，侧脑室急性扩张，特别是侧脑室下角明显扩张，解释了患者发病早期即出现脑组织水肿和颅内高压症状。

知识点

蛛网膜下腔出血动脉瘤发生部位

CT 显示血液信号浓缩部位，常常提示动脉瘤所在部位。由于自发性动脉瘤破裂出血最好发的部位是颈内动脉末端后交通动脉发出处，以及大脑前动脉起始部。分布在前循环

的颈内动脉末端、大脑前动脉起始部、大脑中动脉近端分叉处占了90%，另外在基底动脉末端和椎动脉颅内段也是比较常见的部位。因此这些部位出现血液信号最为常见。

知识点

腰穿检查对蛛网膜下腔出血诊断的意义

腰穿曾经是蛛网膜下腔出血诊断的金标准，随着CT应用和经验积累，其地位已经被现代影像学取代，已经退居次要的检查技术。但是，当CT检查阴性，临床又高度怀疑时，腰穿仍不失为一个非常有用的检查手段。脑脊液改变有2个特点：①蛛网膜下腔出血后1~3小时脑脊液就可以黄变，持续2~3周。分光光度计确定更为可靠。脑脊液含铁血黄素阴性CSF有助于除外SAH。②留取脑脊液时分3管(5管更好)，如果3管脑脊液都红染，支持蛛网膜下腔出血。而3支试管中红细胞数目递减提示穿刺损伤而不是SAH，但是此方法可信度不高。

当出血量较少、少量渗血、出血时间较长，以及脊髓蛛网膜下腔出血等情况下，头颅CT都可能出现阴性，此时应该果断选取腰穿检查。

思路5：明确蛛网膜下腔出血诊断后，应该尽快寻找出血的原因，特别要重视寻找动脉瘤。85%以上非创伤性蛛网膜下腔出血是由于动脉瘤破裂所致，并且动脉瘤还是再次出血的潜在危险因素，另外多发性动脉瘤也不少见。因此，下一步骤应该要排除动脉瘤。现代的影像学检查对动脉瘤都有帮助。

知识点

常用的颅内动脉瘤检查方法

常用的颅内动脉瘤检查方法有DSA、CTA和MRA，大的动脉瘤在CT和磁共振检查中也可以发现。

1. DSA检查是诊断颅内动脉瘤的金标准。此患者发生蛛网膜下腔出血，急性期需要预防再次出血，尽快明确动脉瘤，同时干预治疗，急性期患者生命不稳定，早期处理动脉瘤有一定风险，如增加心律失常、肺水肿、癫痫等，但是可以明显减少动脉瘤再次出血、血管痉挛，以及后续的并发症。现代蛛网膜下腔出血处理建议早期进行动脉瘤的干预。在条件允许的情况下，推荐首选DSA检查并同进行动脉瘤栓塞治疗。

2. CTA是近年发展很快的技术，可以通过表面成像和核心成像观察到血管内血流成像，也可以看到管壁成像，更容易显示动脉瘤。特别是3D CTA的技术应用，可以显著提高发现动脉瘤的概率，敏感性77%~97%，特异性87%~100%，可以成为一线检查。缺点是需要造影剂较多，不易与DSA近期重复使用。因此，在急性期考虑到检查和治疗同时进行时，还是DSA首选。CTA用于动脉瘤筛查更为合适。

3. MR血管成像可发现绝大多数直径大于3mm的动脉瘤。敏感性是85%~90%，特异性超过90%。但是对小的动脉瘤容易漏诊。其优点是不需要造影剂，很适宜于筛查和重复检查。更大的动脉瘤和瘤内血栓通过CT和MRI可以看到。本例患者在中脑环池周围高信号环绕，需要考虑非动脉瘤性、中脑环池的蛛网膜下腔出血，此类型占蛛网膜下腔出血的10%，预后较好且很少有神经系统并发症。其他5%由一些罕见原因引起，包括动静脉畸形(包含脊髓动静脉畸形)、血管炎、肿瘤、硬脑膜动静脉瘘、硬脑膜静脉窦血栓、颈动脉或椎动脉夹层、凝血异常疾病以及药物。

学习笔记

知识点

颅内动脉瘤的常见发生部位(图 8-14)

90% 的动脉瘤分布在 Willis 环的前循环部分。

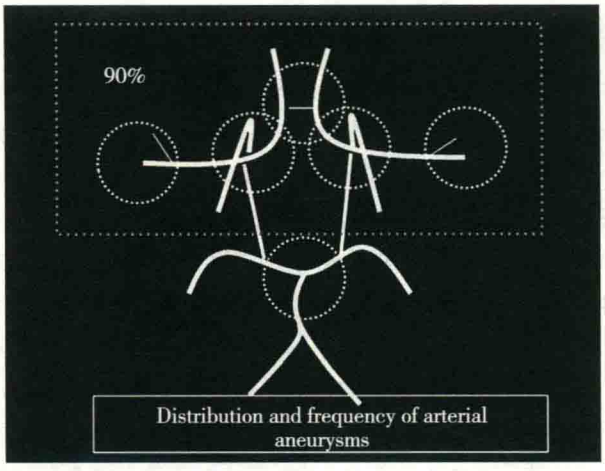


图 8-14 Willis 环动脉瘤分布示意图

知识点

非动脉瘤性蛛网膜下腔出血

52% 的原发性蛛网膜下腔出血是由于动脉瘤破裂引起的,另外还有一些患者可能是由于血管急性、凝血障碍、静脉出血等所致。但血管造影时发现动脉瘤的机会较低,可能是部分动脉瘤在破裂之后被血块封堵了,此例患者可能属于此类。

思路 6:处理动脉瘤的时机和方式,选择治疗要考虑的问题。

处理动脉瘤有两种方法,目前最常用的是血管内介入弹簧圈栓塞。但是本病例动脉瘤呈宽颈,置放弹簧圈有困难。因此,采用了开颅动脉瘤钳夹术。该例患者的左侧后交通动脉瘤延伸到颈动脉的床突段,给动脉瘤钳夹造成困难,常常需要咬开床突岩骨,完全暴露瘤体。

知识点

动脉瘤处理方法

对大部分动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者而言,破裂动脉的外科夹闭或血管内栓塞应尽早进行以降低再出血风险。动脉瘤的治疗应由多科会诊讨论(如有经验的脑血管外科和血管内科专家进行讨论),根据患者和动脉瘤的特点决定治疗方案。如果讨论认为既可以做血管内栓塞也可以做外科夹闭,那么应考虑血管内栓塞。无明确禁忌证,破裂动脉瘤栓塞或夹闭术后的患者应在术后进行造影复查。若复查发现临床症状明显的残留血管瘤,推荐再次进行栓塞或手术夹闭。对于那些伴有脑实质大量出血(50ml 以上)大脑中动脉动脉瘤患者更推荐行夹闭手术。而高龄(70 岁以上)、临床表现为低级别(世界神经外科联盟分级Ⅳ/Ⅴ级)的动脉瘤性蛛网膜下腔出血以及基底动脉尖部动脉瘤的患者则更推荐血管内栓塞。

学习笔记

知识点

多发性动脉瘤

在血管造影中发现多发性动脉瘤。无症状性动脉瘤破裂的风险取决于其大小及位置。未破裂动脉瘤的国际研究(ISUIA)提出前循环动脉瘤(不包括后交通动脉瘤)5年累积破裂率分别为0%(<7mm)、2.6%(7~12mm)、14.5%(13~24mm)、40%(>25mm);相对的后循环及后交通动脉瘤的破裂风险分别为2.5%、14.5%、18.4%、50%。10%~15%患者在血管检查中可以发现多发动脉瘤,多无症状,图8-15显示尸解发现侧后交通动脉瘤。

图8-15 尸体解剖显示左侧大脑后动脉动脉瘤直径约4mm,另外左侧后交通动脉有一无症状的动脉瘤,约2mm

思路7:患者发病第三天临床症状再次加重,并出现了神经系统局灶体征,需要考虑再次出血、血管痉挛、脑疝。

知识点

血管痉挛的监测和治疗

发病后3~7天是血管痉挛高峰期,严重时出现脑梗死,表现为偏瘫。该患者应该考虑发生了严重的血管痉挛。TCD显示大脑中动脉血流增快180cm/s是血管痉挛的重要依据,特别是动态多次监测,两次血流速度增加20cm/s以上更为可靠。常规监测TCD对预防和控制血管痉挛很有帮助。患者在第三天出现意识障碍、右侧偏瘫,提示发生了脑梗死,应该复查头颅CT,加强使用钙通道阻断剂。但是同时患者发生了血压下降,可以考虑扩容,甚至静脉给予升压药物,提高动脉血压。都是行之有效的治疗血管痉挛方法。患者四周后体检和复查CT证实了脑梗死。尼莫地平,一种钙离子通道拮抗剂,被证明可以降低34%的脑梗死风险,因而使SAH不良预后减少40%,常规用量是60mg/4小时。注意观察血压,在稳定血压的前提下使用。

思路8:患者蛛网膜下腔出血急性期发生血压下降,发生了一系列水电解质改变,其中血钠下降明显、尿量增加,与蛛网膜下腔出血是否有关?与血管痉挛和脑梗死是否有关?

此病例的低钠血症符合盐耗综合征,给以补钠、扩容治疗,低钠血症得到缓解。

学习笔记

知识点

蛛网膜下腔出血患者低钠血症原因分析和治疗

低钠血症在严重的蛛网膜下腔出血中很常见，约占1/3患者，多在出血量大的危重患者。随后可以诱发和加重脑水肿、血管痉挛和脑梗死。严重的低钠血症可以引起抽搐，也是昏迷的重要原因。以往认为蛛网膜下腔出血引起的低钠SIADH，需要严格控制进入的液体量。现在研究显示，更常见的低钠血症是脑盐耗造成的。机制是水钠丢失所致，与心房钠肽、脑尿钠肽和C型尿钠肽水平紊乱以及神经系统对肾功能直接作用相关。

知识点

低血容量盐耗低钠血症和抗利尿激素分泌异常综合征的鉴别

二者机制和治疗原则不同，关键点是尿钠分泌，鉴别要点如下：

1. 低血容量盐耗低钠血症　低血钠；血清渗透压增高，血清钠和BUN不增高；尿相对稀释，流量增加；尿钠浓度升高。

尿钠分泌：尿钠浓度(mEq/L)× 尿量(L/24h)高于钠摄入，提示钠负平衡。

2. 抗利尿激素分泌不当综合征　低血钠；血容量正常，或者高血容量；尿钠升高；尿浓缩，尿流量低。

尿钠分泌：尿钠浓度(mEq/L)× 尿量(L/24h)等于钠摄入。

三、门诊随访情况

1年后复查，家属诉患者渐出现反应迟钝，生活不能自理，大小便不能控制。查体：神志清楚，定向力可，理解力、计算力明显下降，记忆力减退。右侧中枢性偏瘫，右上肢屈曲痉挛，右下肢伸直，右侧踝阵挛(+)，右下肢病理征(+)。复查头颅CT示侧脑室明显扩张，皮层变薄。

知识点

蛛网膜下腔出血的慢性并发症

正常压力脑积水是蛛网膜下腔出血的重要并发症，见于10%~35%患者，表现为步态不稳、小便失禁，认知功能下降，该患者的临床表现和头颅CT改变都符合该诊断。头颅磁共振检查出来脑室扩大，皮层变薄外，还可以显示特征性的侧脑室旁白质高信号。正常压力脑积水是由于蛛网膜下腔出血造成脑脊液重吸收障碍造成。预防和治疗关键在于急性期减少血液残留，脑室引流，或者腰穿引流，脑室-腹腔分流术。

知识点

蛛网膜下腔出血的预后

SAH院前死亡率是3%~26%，30天内总死亡率是45%~60%。总体发病率是25%~33%，引起大部分患者出现血管痉挛，尽管最初的神经功能缺损及干预治疗也可以导致。不良预后的主要危险因素有入院意识水平、年龄、CT出血量。超过50%的生存者报告记忆力、情绪及神经心理功能障碍。除此之外，2/3的存活者中一半可以在发病一年后返回工作。迅速的体格检查及神经心理学评估对康复很重要。

(黄一宁)

学习笔记

参考文献

1. Hones HR. Netter's Neurology. Philadelphia: Elsevier Inc, 2005.
2. Clarke C, Howard R, Rossor M, et al. Neurology, a Queen Square Textbook. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009.
3. Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al. Stroke pathophysiology, diagnosis, and management. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; Philadelphia: Elsevier, 2004.
4. Ardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol, 2013, 12: 822-838.
5. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol, 2010, 9: 689-701.
6. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol, 2009, 8: 165-174.
7. The SPS3 Study Group. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. Lancet, 2013, 382: 507-515.
8. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. Cerebrovasc Dis, 2013, 35: 195-201.

学习笔记

第九章 神经系统变性疾病

第一节 概 述

神经系统变性疾病是指由于遗传性和尚未明确的因素引起的一组以神经元变性和继发性髓鞘脱失为主要病理特征的慢性进行性疾病。

临床上，神经系统变性疾病常有一些共同的特点：①起病隐袭，不能说出确切的发病日期；②临床症状缓慢进展，病程较长；③可有家族遗传病史；④常常选择性地损害一定解剖部位和特定功能系统的神经元，临床常表现某一系统的症状。如肌萎缩侧索硬化主要累及皮质—脑干—脊髓的运动神经元和皮质脊髓束，表现为上下运动神经元性瘫痪的症状。⑤部分疾病可损害多个系统，临床表现多样化，常有重叠，分类困难。如多系统萎缩可同时累及小脑、脑桥、基底节、锥体外系和自主神经系统。⑥实验室检查一般异常指标较少，且无特异性。⑦影像学检查可以正常或仅有脑萎缩。

神经系统变性疾病的病理改变有些共同的特征：①中枢神经系统内某个或某些特定部位的神经细胞萎缩或脱失，伴有继发性髓鞘脱失；②胶质细胞反应：星形胶质细胞增生、肥大；小胶质细胞增生为棒状细胞（格子细胞缺如）；③无明显特征性的组织反应和炎性细胞。

目前尚无有效的办法能阻止神经系统变性疾病的进展，所有的治疗仅能暂时缓解和减轻症状。但随着发病机制研究的深入，新的针对病因治疗正在进行临床试验，但应用于临床尚需时日。

学习笔记

第二节 运动神经元病

运动神经元病（motor neuron disease，MND）是一组主要侵犯脊髓前角细胞、延髓运动神经核、大脑皮质锥体细胞和锥体束的神经系统慢性进行性变性疾病。临床表现为上运动神经元和下运动神经元损害的不同组合。多数患者同时累及上运动神经元和下运动神经元，称为肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS），若单纯累及下运动神经元（脊髓前角细胞），称为进行性肌肉萎缩（progressive muscular atrophy，PMA），若单纯累及延髓运动神经核，称为进行性延髓麻痹（progressive bulbar palsy，PBP），若单纯累及上运动神经元（锥体细胞和锥体束），称为原发性侧索硬化（primary lateral sclerosis，PLS）。实际上，后三类中相当数量的患者随着病情发展，成为ALS，因此它们或许是 ALS 的变异型。因此，MND 主要指 ALS。在中枢神经变性疾病中，该病的发生率仅次于老年性痴呆和帕金森病，排在第三位。临床主要表现为进行性发展的骨骼肌萎缩、无力、甚至呼吸肌麻痹、延髓麻痹和锥体束征。

目前 MND 的病因和发病机制尚不完全清楚，根据研究提出多种假说。①遗传因素：95% 的 ALS 为散发，约 5% 有家族史，遗传方式可为常染色体显性或隐性。目前发现的基因突变包括超氧化物歧化酶 1（SOD1）、TAR DNA 结合蛋白基因（TARDBP）、FUS、OPTN、ANG、UBQLN2、C9ORF72 等，在一些散发性 ALS 患者中也发现了与家族性 ALS 相同的基因突变。这些基因突变可以导致蛋白质异常，从而使神经元细胞凋亡。进行基因筛查可以使某些 ALS 患者获得早期诊断，也有助于寻找治疗 ALS 的靶点。②兴奋性氨基酸毒性：突触间隙兴奋性氨基酸水平升高，神经元去极化，钙离子过度内流，使运动神经元细胞内钙离子稳态被破坏，从而导致运动神经元

的损害。③氧化应激:SOD1 主要生理功能就是清除氧自由基。现已发现 150 多种 SOD1 的突变与 ALS 发病相关。1%~4% 散发 ALS 和 20% 家族性 ALS 存在 SOD1 基因突变。④其他学说,如线粒体功能障碍、神经丝异常、细胞凋亡、环境因素等。

运动神经元病的诊疗环节

1. 详细询问患者的临床病史,包括肌肉无力、萎缩的发生、发展过程,有无肌肉跳动、肢体痉挛、吞咽困难、构音障碍,有无呼吸费力、憋气,还应注意有无感觉障碍、尿便障碍。

2. 询问患者既往史,如小儿麻痹、颈椎病等病史,家族遗传史,重金属等接触史。

3. 查体时重点关注上、下运动神经元受累的体征。下运动神经元受累体征包括肌肉无力、萎缩和肌束颤动。肌肉范围包括舌肌、面肌、咽喉肌、颈肌、四肢肌肉、背部肌及胸腹肌。上运动神经元受累体征包括肌张力增高、腱反射亢进、阵挛、病理征阳性等。

4. 临床疑诊 MND 的患者应进行神经电生理检查,发现进行性失神经和慢性失神经的表现,排除周围神经疾病。包括同芯针肌电图和神经传导测定。并注意有无神经传导阻滞现象。有条件者可行单纤维肌电图和经颅磁刺激运动诱发电位检查。

5. 临床疑诊 MND 的患者应进行神经影像学检查,如头颅和脊髓的 MRI,主要是排除由于颅底、脑干、脊髓或椎管结构性病变导致的上 / 下运动神经元损害的疾病。

6. 临床疑诊 MND 的患者应进行血液和脑脊液相关检查,排除临床表现类似 MND 的疾病或合并 MND 的其他疾病。血液学检查包括常规、生化、肌酸激酶、红细胞沉降率(ESR)及风湿免疫学指标、甲状腺功能、蛋白电泳、神经节苷脂(GM-1)抗体、肿瘤标志物等;脑脊液检查包括常规、生化、神经节苷脂(GM-1)抗体、寡克隆区带等。

7. 诊断为 MND 的患者应进行功能评分、呼吸功能、吞咽功能、营养状况和心理状态等评估。

8. 诊断为 MND 的患者应使用延缓病情发展的药物,还要给予营养管理、呼吸支持、心理治疗及对症治疗。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者王 ××,女性,45 岁,农民。主因“进行性双上肢无力 1 年半,加重伴言语不清半年。”于 2010 年 6 月 30 日就诊。

该患者于 1 年半前无明显诱因出现左上肢无力,逐渐加重,上举困难,持物费力;1 年前累及右上肢,并发现双手部肌肉萎缩,左侧肢体重于右侧。伴有双上肢肌肉跳动,有时双下肢抽筋。半年前开始言语不清,偶有饮水呛咳。无肢体麻木、疼痛,无呼吸困难。睡眠尚可,尿便正常,发病后体重减轻约 3 公斤。

既往体健,无小儿麻痹等病史,无家族遗传病史。

查体:T :36.3℃,P:70 次 / 分,R:18 次 / 分,BP:120/75mmHg。一般内科查体无异常。神志清楚,构音障碍。计算力、记忆力及定向力均正常。双眼球各方向运动正常,无眼震,双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏。双侧面部痛觉对称存在,张口下颌不偏。双侧额纹对称,鼻唇沟等深。悬雍垂居中,双侧软腭上抬力弱,咽反射减弱,转颈耸肩力可,但颈前屈力弱,双侧舌肌萎缩,可见束颤。双上肢肌张力正常,双侧肩带肌、上臂肌肉、双侧大、小鱼际肌、骨间肌均萎缩,左侧肢体明显,左侧肢体可见肌束颤动。左上肢近端、上臂肌力 3^- 级,右上肢近端、上臂肌力 3^+ 级,双手分指并指力弱。双下肢肌张力略增高,双下肢肌肉无萎缩,双下肢肌力 5 级。双下肢共济运动正常。双侧肢体痛觉、音叉振动觉、关节位置觉正常。双上肢腱反射(+++),双下肢膝腱反射(+++),跟腱反射(++),踝阵挛(+)。双侧 Hoffmann 征(−),双侧 Babinski 征、Chaddock 征均(+)。颈软,Kernig 征(−)。

学习笔记

辅助检查：血清肌酸激酶正常。头颅 MRI 未见异常。颈椎 MRI 可见第 4~5 颈椎间盘轻度膨出，脊髓信号未见异常。肌电图示右侧拇短展肌、右侧胸 12 椎旁肌及左侧胸锁乳突肌可见纤颤电位，右侧拇短展肌、左侧第一骨间肌、右侧胸 12 椎旁肌及左侧胸锁乳突肌运动单位减少，运动单位电位时限增宽、波幅增高，多相波增多。右侧拇短展肌、左侧第一骨间肌大力收缩时呈巨大电位。神经传导测定示左侧正中神经波幅下降，余运动和感觉神经传导速度正常。

思路 1：问诊时应特别注意肌肉无力、萎缩的发生、发展过程，有无肌肉跳动、肢体痉挛、吞咽困难、构音障碍，有无呼吸费力、憋气，还应注意有无感觉障碍、尿便障碍。还应注意既往史、家族史的收集。

知识点

MND 患者的病史询问

对于 MND 来说，病史是证实疾病进行性发展的主要依据。MND 往往隐袭起病，早期症状不明显，而被忽视。疾病进展也很缓慢，到就诊时常常已经出现明显的肌肉萎缩、无力，并产生功能障碍。因此对病史应当积极追问。MND 早期症状包括说话含混不清，上肢举起重物力量减弱，用手捏持物品无力，下肢单足站立力弱，足下垂而易绊倒，肌肉跳动，抽筋。症状发展开始常不对称，从一个区域发展至另一个区域。

思路 2：患者的诊断：根据患者为中年女性，隐袭起病，病情进行性发展。言语不清，伴有饮水呛咳，查体可见构音障碍，双侧软腭上抬力弱，咽反射减弱，颈前屈力弱，双侧舌肌萎缩伴束颤，考虑脑干运动神经核损害；双上肢近端、远端肌肉、手部肌肉萎缩，肌力减退，考虑脊髓前角（颈段）运动神经元损害；双下肢肌张力增高，膝腱反射活跃，跟腱反射亢进，双侧下肢病理征阳性，考虑双侧锥体束损害；肌电图显示胸锁乳突肌、上肢肌肉、胸段椎旁肌神经源性损害，且神经传导速度正常，考虑脑干运动神经核、颈段和胸段脊髓前角细胞损害。综合定位为上、下运动神经元损害，可临床诊断 ALS。

知识点

MND 的诊断思路

定位诊断依据患者的症状、体征和辅助检查。重点是确定上运动神经元和下运动神经元受累的证据。

下运动神经元损害的包括肌肉无力、肌萎缩、肌束颤动。脑干运动神经核受损时出现咀嚼肌无力、面肌无力、构音不清、吞咽困难、饮水呛咳、颈肌无力、舌肌萎缩及束颤；颈段脊髓前角运动神经元受损时出现上肢肌肉（近端、远端、手部）萎缩、肌力减弱、束颤（肌肉跳动）、肌张力降低、腱反射减弱；胸段脊髓前角运动神经元受损时出现胸背肌和腹肌萎缩，痉挛；腰骶段脊髓前角运动神经元受损时出现下肢肌肉（近端、远端、足部）萎缩、肌力减弱、束颤（肌肉跳动）、痉挛、肌张力降低、腱反射减弱。

上运动神经元受累证据主要通过临床体检发现，包括肌张力增高、腱反射活跃或亢进、阵挛、病理征阳性；吞咽困难、饮水呛咳、构音障碍伴有强哭强笑等假性延髓麻痹的表现。在明显肌肉萎缩无力的区域，如果腱反射正常或活跃，即使无病理征，也应考虑锥体束受损。

2006 年的诊断标准将神经电生理检查（肌电图和神经传导速度）结果等同于体格检查，因此神经电生理检查结果也具有定位诊断的意义。

学习笔记

知识点

ALS 的诊断标准

世界神经病学联盟在 1994 年出版了 ALS 的 EI Escorial 诊断标准，将病变累及神经系统体区分为颈区、胸区、腰骶区、延髓区。根据病变累及的神经系统体区数量分成 4 级：只有 1 个体区的上运动神经元或下运动神经元损害列为可疑 ALS；1 个体区上、下运动神经元同时损害为可能 ALS；2 个体区为拟诊 ALS；3 个体区以上为肯定 ALS。经 4 年临床使用，于 1998 年修订的 EI Escorial 标准去除了“可疑 ALS”的分类，增加了实验室证据支持的拟诊 ALS。2006 年的 Awaji 标准加入了下运动神经元损害的电生理标准（活动性及慢性失神经表现），与临床表现具有相等诊断价值，同时将束颤电位引入诊断标准，在判定下运动神经元损害时与纤颤电位具有同等价值。提高了电生理指标在诊断 ALS 中的地位，使早期诊断有了可能。

知识点

中华医学会神经病学分会的 ALS 诊断标准

2012 年，中华医学会神经病学分会发表了《中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南》，其诊断标准包括 2 个方面。

ALS 诊断的基本条件：

(1) 病情进行性发展：通过病史、体检或电生理检查，证实临床症状或体征在一个区域内进行性发展，或从一个区域发展到其他区域。

(2) 临床、神经电生理或病理检查证实有下运动神经元受累的证据。

(3) 临床体检证实有上运动神经元受累的证据。

(4) 排除其他疾病。

ALS 的诊断分级：

(1) 临床确诊 ALS：通过临床或神经电生理检查，证实在 4 个区域中至少有 3 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据。

(2) 临床拟诊 ALS：通过临床或神经电生理检查，证实在 4 个区域中至少有 2 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据。

(3) 临床可能 ALS：通过临床或神经电生理检查，证实仅有 1 个区域存在上、下运动神经元同时受累的证据，或者在 2 个或以上区域仅有上运动神经元受累的证据。已经行影像学和实验室检查排除了其他疾病。

思路 3：MND 根据累及上运动神经元和（或）下运动神经元的不同，可分为 ALS、PMA、PBP 和 PLS 等类型。不同类型临床表现不完全相同，但随着疾病进展，多数病例可发展成为 ALS。

知识点

ALS 的临床特点

ALS 的临床特点为：为最多见的 MND 类型，90% 以上为散发性，5%~10% 有家族史。起病年龄多数在 40~70 岁。首发症状约 75% 患者位于上肢，而 25% 以球部症状起病。多数患者以不对称的局部肢体无力起病，如肩部无力、走路僵硬、跛行、易跌倒，手指活动不灵活（如持筷、开门、系扣）等。少数以吞咽困难、构音障碍等症状起病。极少数患者以呼吸系统症状起病。随着病情的进展，逐渐出现肌肉萎缩、“肉跳”感（即肌束震颤）、抽筋，并

扩展至全身肌肉。进入病程后期，除眼球活动肌外，全身运动系统均受累，累及呼吸肌，出现呼吸困难、呼吸衰竭等。多数患者死于呼吸衰竭或其他并发症。约 10% 患者可有肢体远端感觉异常和麻木，但客观检查一般没有感觉异常。一般没有大小便障碍。5% ALS 患者出现认知功能障碍。

近年来的研究显示，额颞叶痴呆（frontotemporal dementia，FTD）与 ALS 在临床、影像、病理学和遗传特点上均存在重叠性。约 5% ALS 患者符合 FTD 的诊断标准，而 30%~50% 的 ALS 患者虽然未达到 FTD 诊断标准，但也出现了执行功能减退的表现。FTD 患者的临床表现包括：注意力减退、执行功能障碍、计划及解决问题能力减退、流利性或非流利性失语、人格改变、易激惹、智能减退等高级皮层功能障碍，但记忆力通常不受累或受累轻微。

知识点

PBP 的临床特点

PBP 的临床特点为：隐袭起病，脑干运动神经核受累主要表现为构音不清，吞咽困难，饮水呛咳，咀嚼无力，舌肌萎缩伴肌束颤动。若同时损害皮质脑干束，出现强哭强笑，下颌反射亢进，吸吮反射阳性。随着病情进展也会出现肢体的上下运动神经元受累体征。而肌电图检查很可能在早期即出现肢体神经源性损害的表现。该类型病情进展快，多在 1~2 年内死于呼吸肌麻痹或肺部感染。

知识点

PMA 的临床特点

PMA 的临床特点为：为成年起病，男性较多。隐袭起病，进行性加重，但进展较 ALS 慢，存活时间较长，部分患者可长达 10 年以上。首发症状为双上肢远端的肌肉萎缩无力，或从单侧肢体开始。少数从下肢远端开始，逐渐累及肢体近端肌肉以及颈部肌肉，伴有肌束颤。累及延髓支配肌肉出现舌肌萎缩，吞咽困难。晚期出现呼吸肌受累。许多患者临床仅见下运动神经元受累，诊断符合 PMA，但尸检可见锥体束病变，单纯 PMA 尸检仅占 MND5%。

知识点

PLS 的临床特点

PLS 的临床特点为：多在 40 岁后发病，起病隐袭，进展非常缓慢。主要表现皮质脊髓束受累的症状、体征，下肢重于上肢。疾病后期皮质延髓束受累出现假性延髓麻痹。存活时间长，可长达 20 年。但患者若临床表现仅见锥体束损害表现，而肌电图发现广泛下运动神经元损害征象，仍应诊断 ALS。单纯 PLS 较少见。

知识点

连枷臂综合征和连枷腿综合征

连枷臂综合征和连枷腿综合征：10 多年前，又命名了一种 ALS 的变异型疾病，叫做连枷臂综合征（flail arm syndrome，FAS）和连枷腿综合征（flail leg syndrome，FLS）。FAS 主要表现为对称性双上肢近端肌萎缩和无力，而下肢和延髓支配区域无或仅轻度受累。由于上肢近端的三角肌、冈上肌、冈下肌、胸锁乳突肌和小圆肌等明显萎缩，导致双侧上肢呈现特

学习笔记

征性姿势，即肩部下沉，上臂、前臂和手旋前。病程进展可累及上肢远端和手部肌肉。FLS以对称性双下肢远端肌肉无力、萎缩为主要表现，而其他区域无或仅轻度受累。虽然FAS及FLS患者仅表现为下运动神经元损害而与PMA有一定重叠，但FAS和FLS具有相对良性的病程，临床症状分布具有特殊性，被认为是ALS的一种比较良性的变异型。

思路4：在ALS的诊断中强调要除外脊髓性肌萎缩、肯尼迪病、平山病、脊髓灰质炎后综合征、遗传性痉挛性截瘫等疾病。

知识点

脊髓性肌萎缩的临床特点

脊髓性肌萎缩（spinal muscular atrophy，SMA）是一组因SMN1基因缺失导致的常染色体隐性或显性遗传病，病理表现为脊髓前角细胞或脑干运动神经核的变性、丢失。临床表现为下运动神经元受累，即肌张力低下、肌无力和肌萎缩，近端重于远端。

根据起病年龄及病程可分为SMA-Ⅰ（婴儿型，Werdnig-Hoffmann病）、SMA-Ⅱ（中间型）和SMA-Ⅲ（少年型，Kugelberg-Welander病）、SMA-Ⅳ（成人型）。SMA-Ⅰ型在生后6个月内发病或出生时已有明显症状，四肢无力，喂养困难，呼吸困难，始终无独坐能力，预后差，约18个月内死亡。SMA-Ⅲ型多在18个月内起病，无力和萎缩从肢体近端开始，缓慢加重，临床表现类似肢带型肌营养不良。常有脊柱侧弯、肢体畸形，呼吸功能不足，行走功能障碍。SMA-Ⅱ型介于SMA-Ⅰ和SMA-Ⅲ型之间，出生后6~18个月发病，婴儿期吸吮、吞咽功能正常，无呼吸困难，可独立坐，但不能独立行走，可生存至10~20岁，多死于呼吸肌麻痹。SMA-Ⅳ型少年或成年起病，进展缓慢，临床表现为肌无力、萎缩和肌束颤动，近端重于远端，易与以下运动神经元受累为主要表现的ALS相混淆。但病程较长，临床进展缓慢，寿命接近正常。SMA通过基因检测可明确诊断。

知识点

肯尼迪病的临床特点

肯尼迪病（Kennedy disease），又称为脊髓延髓性肌萎缩（spinal and bulbar muscular atrophy，SBMA），是一种成年发病的X连锁隐性遗传性神经肌肉疾病。该病于1968年首先由Kennedy报告，患者往往30~50岁起病，缓慢进展，由于主要累及脑干和脊髓下运动神经元，突出表现为肢体近端肌肉和延髓支配肌肉的萎缩、无力和肌束震颤。常以下肢近端无力为首发症状，但进展缓慢，多年后仍保持独立行走能力。

尽管舌肌萎缩非常严重，患者构音障碍相对较轻或不明显。其他症状包括上肢姿位性震颤，肢体用力时肌肉痉挛、腱反射减弱或消失、男性乳房女性化、睾丸萎缩、精子减少及不育症。其致病基因定位于Xqll-12，是由于雄性激素受体（androgen receptor，AR）基因1号外显子CAG序列重复突变所致。化验血肌酸激酶常升高，甚至可达正常值的10倍。肌电图表现为神经源性损害，AR基因1号外显子CAG序列重复数超过40即可明确诊断。

知识点

平山病的临床特点

平山病（Hirayama disease，HD），即青年上肢远端肌萎缩症，是日本学者平山惠造在1959

学习笔记

年首先报道的一种良性自限性的运动神经元疾病。发病机制仍不明确。青春期(10~20岁)隐袭起病,男性为多。临床以局限于前臂远端和手部为主的肌萎缩伴肌无力为特点,伴寒冷麻痹和手指伸展时有肌束震颤,症状多为一侧,部分患者为双侧症状,但仍以一侧为主。无明显感觉异常。症状可进行性发展,但绝大多数在5年内停止发展。肌电图示萎缩肌肉呈神经源性损害,NCV正常。对侧同名的无萎缩肌肉也可出现神经源性改变。颈椎MR示颈段脊髓萎缩(下颈段为主),颈髓前后径变扁平,屈颈时脊髓前移,硬脊膜外腔增宽,其内可见流空血管影。

知识点

脊髓灰质炎后综合征的临床特点

脊髓灰质炎后综合征(post-poliomyelitis syndrome,PPS),是指儿时患过急性脊髓灰质炎的患者,其运动功能稳定若干年后再次出现新的神经肌肉症状,表现为原来受累或未受累的肌肉出现新的无力、萎缩、疲劳或疼痛等症状,多数发生于急性脊髓灰质炎后20~30年。

Halstead于1991年提出PPS诊断标准:

(1) 既往肯定的脊髓灰质炎病史。

(2) 急性期后部分或全部神经功能恢复。

(3) 神经功能保持稳定至少15年以上。

(4) 在既往受累或未受累的肌肉新出现以下两种或两种以上症状:过度疲劳,肌肉和(或)关节疼痛、肌肉无力、肌肉萎缩、对寒冷不耐受。

(5) 起病隐袭、或急性/亚急性起病。

(6) 排除其他疾病。本病肌电图呈现广泛前角细胞损害。本病病程缓慢,不累及上运动神经元,预后一般较好。

知识点

遗传性痉挛性截瘫的临床特点

遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia,HSP)以进行性双下肢肌张力增高、无力和剪刀步态为主要表现,为一遗传性疾病,主要为常染色体显性遗传,而常染色体隐性和X连锁遗传较少见。根据临床表现可分为单纯型和复杂型。单纯型仅表现为进行性下肢无力、痉挛、膀胱功能障碍。复杂型除上述症状外还伴有癫痫、痴呆、锥体外系异常和周围神经病等。HSP借助阳性家族史,发病年龄较小,基因检测异常等与PLS相鉴别。

二、入院后进一步检查情况

患者入院后进行血液学检查包括血常规、血生化、红细胞沉降率及风湿免疫学指标、甲状腺功能、蛋白电泳、神经节苷脂(GM-1)抗体、肿瘤标志物等均正常;脑脊液检查包括:常规、生化、神经节苷脂(GM-1)抗体、抗脑组织抗体、寡克隆带等均在正常范围;胸部CT未见明显异常。

思路5:MND患者入院后的常规检查应关注哪些项目?

目前诊断MND除了神经电生理检查外,缺乏可靠的生物学标志。辅助检查主要是除外其

学习笔记

他疾病，进一步确定 MND 的诊断。

1. 包括血常规、血生化、红细胞沉降率及风湿免疫学指标、甲状腺功能、蛋白电泳、神经节苷脂(GM-1)抗体、肿瘤标志物、同型半胱氨酸、维生素 B_{12}、叶酸等。

2. 脑脊液检查包括　常规、生化、神经节苷脂(GM-1)抗体、抗脑组织抗体、寡克隆带、病理细胞学等。

3. 胸部 X 片、CT，必要时行全身 PET-CT。

4. 脑与脊髓 MRI 检查。

知识点

MND 辅助检查在鉴别诊断中的应用

1. 通过化验红细胞沉降率及风湿免疫学指标可除外干燥综合征等血管炎性疾病；化验甲状腺功能、甲状旁腺功能除外甲状腺和甲状旁腺疾病；化验蛋白电泳以除外单克隆丙种球蛋白(不明意义的单克隆丙种球蛋白，Waldenstrom 巨球蛋白血症，骨硬化性骨髓瘤等)引起的类似 MND 的疾病；脑脊液蛋白、寡克隆区带和细胞学化验还有助于除外淋巴瘤等病变；化验神经节苷脂(GM-1)抗体以除外多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy，MMN)；化验肿瘤标志物、抗脑组织抗体、病理细胞学以除外副肿瘤综合征。还可化验重金属如铅以除外铅中毒。

2. 胸部 CT 用于除外肺癌等病变，PET-CT 则有助于早期查出全身各部位肿瘤性病变。

3. 脑与脊髓 MRI　不仅有助于除外颈椎病、腰椎病以及肿瘤性病变，还可在部分 MND 患者中发现 T_2、Flair 和 DWI 像中显示沿着皮质脊髓束及中央和额叶皮层有明显的高信号。目前先进的 MRI 技术包括弥散张量成像、磁共振波谱等，作为发现皮质脊髓束病变的新技术，主要用于研究。

思路 6：MND 患者的基因检测

遗传因素是 ALS 的病因及发病机制之一，有约 5% 的 ALS 患者具有阳性家族史。目前发现的基因突变包括 SOD1、TARDBP、FUS、OPTN、ANG、UBQLN2、C9ORF72 等；在一些散发性 ALS 患者中也发现了与家族性 ALS 相同的基因突变。所以，对 ALS 患者进行基因检测有利于遗传学诊断及亲属的遗传咨询。而遗传学研究，也会为寻找该病的发病机制及可能的治疗手段提供有力的帮助，因此有条件时可给予基因检测。

思路 7：MND 患者神经电生理检查的意义

中国 ALS 诊断和治疗指南指出：当临床考虑为 ALS 时，需进行神经电生理检查，以确认临床受累区域为下运动神经元病变，并发现临床未受累区域也存在下运动神经元病变，同时排除其他疾病。神经电生理检查是临床体检的延伸。2006 年的 Awaji 标准明确指出下运动神经元损害的电生理标准，与临床表现具有相等诊断价值。这些为 MND 的确诊和早期诊断提供了依据。

神经电生理检查主要包括神经传导测定和同芯针肌电图检查。前者主要用来诊断或排除周围神经疾病，若仅有上肢不对称性肌萎缩时，还要行运动神经传导阻滞检查以除外 MMN。下运动神经元病变的判断主要通过同芯针肌电图检查。肌电图可以证实进行性失神经和慢性失神经的表现。

(1) 进行性失神经表现：主要包括纤颤电位、正锐波。当所测定肌肉同时存在慢性失神经的表现时，束颤电位与纤颤电位、正锐波具有同等临床意义。

(2) 慢性失神经的表现：包括运动单位电位的时限增宽、波幅增高，通常伴有多相波增多；大力收缩时运动单位募集减少，波幅增高，严重时呈单纯相。

学习笔记

(3) 当同一肌肉肌电图检查表现为进行性失神经和慢性失神经共存时，对于诊断 ALS 有更强的支持价值。

(4) 肌电图诊断 ALS 时的检测范围：应对 4 个区域均进行肌电图测定。其中脑干区域可选择测定一块肌肉。如胸锁乳突肌、舌肌、面肌或咬肌。胸段可选择胸 6 水平以下的脊旁肌或腹直肌进行测定。在颈段和腰骶段应至少测定不同神经根和不同周围神经支配的 2 块肌肉。其他电生理检查如运动诱发电位虽有助于发现 ALS 患者的上运动神经元受累，但是其敏感性低。

思路 8：在中国 ALS 诊断和治疗指南中，对 ALS 的诊断还强调了除外其他可以表现类似 ALS 或与 ALS 合并出现的疾病如颈椎病、腰椎病、多灶性运动神经病、副肿瘤综合征、甲状腺疾病、干燥综合征、单克隆丙种球蛋白病等。

知识点

多灶性运动神经病的临床表现

多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy，MMN)为免疫介导的周围神经病。仅累及运动系统，表现为不对称的上肢远端肌肉无力、萎缩，逐渐累及上肢近端和下肢，也可下肢起病，可伴有肌束颤动，腱反射减退或消失。血清 IgM 型抗 GM1 抗体可阳性。该病病程较长，进展缓慢，无上运动神经元受累表现，无球部症状，血清抗 GM1 抗体阳性，神经电生理可见运动神经传导阻滞，静脉应用人血免疫球蛋白和环磷酰胺治疗有明显效果，可与 MND 进行鉴别。

知识点

肌萎缩侧索硬化与副肿瘤综合征的鉴别诊断

副肿瘤综合征：少部分 MND 患者可伴有恶性肿瘤，称为副肿瘤性 MND 或 ALS 综合征，其发病机制可能是肿瘤导致的远隔效应或肿瘤产生的副蛋白导致免疫反应的结果。涉及肿瘤类型包括小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、淋巴瘤、生殖细胞瘤和胸腺肿瘤等。临床表现或与典型 ALS 相同，或仅有下运动神经元受累表现，还可伴有其他神经系统症状。副肿瘤性 MND 或 ALS 综合征常先以 MND 症状引起注意而就诊，因此对拟诊 MND 的患者应完善肿瘤标志物、抗脑组织抗体及其他辅助检查，排除合并肿瘤的可能。

知识点

肌萎缩侧索硬化应与颈椎病鉴别

颈椎病：颈椎病中下部颈椎间盘突出可造成相应的神经根和脊髓受压，产生上肢的下运动神经元损害和下肢的上运动神经元损害，上肢肌肉萎缩，下肢腱反射活跃，病理反射阳性。与 ALS 表现相似。但颈椎病延髓支配肌肉不受累，且上肢有根性疼痛等感觉症状，肌电图胸锁乳突肌和胸段椎旁肌不出现神经源性损害，上肢同一节段肌肉的肌电图有些正常、有些异常，因此易于 ALS 鉴别。当合并腰椎病时上下肢均可以出现神经源性损害，此时同样是上下肢同一节段的肌电图正常与异常共存，而 ALS 的肌电图则全部异常。当 ALS 合并较严重的脊髓病时，往往忽视 ALS 的存在，而进行颈椎的手术，导致术后病情进一步加重，应当引起重视。

思路 9：该患者下一步治疗：

学习笔记

1. 谷氨酸兴奋性毒性拮抗剂　利鲁唑 50mg，每日 2 次口服。
2. 大剂量维生素 B_{12}、维生素 B_1 及其他神经营养药物。
3. 加强营养，采用高蛋白、高热量、富含维生素的食物，适当的康复锻炼。
4. 针对患者的焦虑，给予抗焦虑药物及其他心理治疗。

知识点

运动神经元病的治疗

目前 MND 仍是一种无法治愈的疾病，但有许多方法可以改善患者的生活质量，尽可能延长生存期。治疗中除使用延缓病情发展的药物外，强调了应给予包括营养管理、呼吸支持和心理治疗等的综合治疗。

延缓病情发展的药物：①利鲁唑（riluzole）：化学名为 2- 氨基 -6（三氟甲氧基）- 苯并噻唑，其作用机制包括稳定电压门控钠通道的非激活状态、抑制突触前谷氨酸释放、激活突触后谷氨酸受体以促进谷氨酸的摄取等。该药是目前唯一经多中心临床研究证实可以在一定程度上延缓病情发展的药物。常见不良反应为疲乏和恶心，个别患者可出现丙氨酸氨基转移酶升高，需注意监测肝功能。当病程晚期患者已经使用有创呼吸机辅助呼吸时，不建议继续服用。②其他药物：虽然在动物实验中，有多个药物对 ALS 的治疗中显示出一定的疗效，如肌酸、大剂量维生素 E、辅酶 Q_{10}、碳酸锂、睫状神经营养因子、胰岛素样生长因子、拉莫三嗪等，但在针对 ALS 患者的临床研究中均未能证实有效。

三、门诊随访期情况

患者经检查确诊为 ALS，住院 10 天后带药出院，嘱患者坚持服用利鲁唑及其他神经营养药物。

6 个月后患者吞咽困难进一步加重，经门诊指导给予软食、半流食，并采取少食多餐的方式，保证营养供给。8 个月后患者出现夜间憋气，平卧不能，肺功能检查用力肺活量（forced vital capacity，FVC）为 65%，开始使用无创双水平正压通气（Bi-level positive airway pressure，BiPAP）。10 个月后患者吞咽非常困难，先给予鼻饲肠内营养，并征求患者是否同意行经皮内镜胃造瘘术（percutaneous endoscopic gastrostomy，PEG），患者表示不接受手术。

患者在出院近 18 个月时呼吸无力现象加重，咳嗽无力，呼吸道分泌物过多不能排除，遂再次入院行气管切开术，给予呼吸机辅助呼吸。此时四肢肌肉萎缩明显，上肢肌力为 0，下肢肌力 2 级，营养状况差。给予加强营养、抗感染及对症治疗，在住院 1 月后死于肺部感染。

思路 10：如何保证 ALS 的营养状况？

1. 当患者在能够正常进食时，应采用均衡饮食，吞咽困难时宜采用高蛋白、高热量饮食以保证营养摄入。

2. 对于咀嚼和吞咽困难的患者应改变食谱，进食软食、半流食，少食多餐。

3. 当患者吞咽明显困难、体重下降、脱水或存在呛咳误吸风险时，应尽早行 PEG，可以保证营养摄取，稳定体重，延长生存期。

思路 11：如何尽可能地维持 MND 患者的呼吸功能，延长生存期？

建议定期检查肺功能。注意患者呼吸肌无力的早期表现，尽早使用无创 BiPAP。BiPAP 是一种功能最全面的双气道压力呼吸机模式，可分别设置较高的吸气压和较低的呼气压，患者在

学习笔记

吸气时机器提供较高的吸气压力以保持气道开放，呼气时提供较低的呼气压力，以保证患者呼气顺畅，且机器与呼吸能够保持同步。临床实践证实，BiPAP 的早期使用能显著延长 ALS 的生存期。当患者咳嗽无力时，应使用吸痰器或人工辅助咳嗽，排除呼吸道分泌物。当病情进展，无创通气不能维持血氧饱和度 >90%，二氧化碳分压 <50mmHg 或分泌物过多无法排出时，可以选择气管切开，有创呼吸机辅助呼吸。

思路 12：MND 患者的其他症状治疗措施。

目前还缺乏治愈 MND 的方法，但早期服用利鲁唑、尽早使用 BiPAP、适时给予 PEG 等可以延缓患者的生命。同时对于 MND 患者的其他症状也要给予对症治疗，如疼痛、失眠、流涎、便秘、痛性痉挛等。按摩、理疗、协助患者进行肢体锻炼都对患者有益。心理支持和细致全面的护理对提高患者生存质量，延缓生存期也非常重要。

第三节　阿尔茨海默病

阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经系统变性疾病。AD 是老年期痴呆的最常见类型，约占总数 50% 以上。65 岁以上的老年人约有 5% 患有 AD，随年龄的增长患病率升高，85 岁以上可达 20% 或更高；女性患者多于男性。病变主要累及前脑基底、海马及大脑皮层，以老年斑（细胞外淀粉样蛋白沉积）、神经原纤维缠结以及神经元变性死亡为主要病理特征。

AD 的病因至今尚未明确。已提出以下诸多假说：①遗传因素：约 5% 的患者有明确的家族史。患者一级亲属中 AD 的发病率是一般人群的 4.3 倍。②β- 淀粉样蛋白（β-amyloid，Aβ）瀑布假说：该假说是目前被广泛认可的学说，认为 Aβ 的生成与清除失衡是神经元变性和痴呆发生的始动因素，可诱导 tau 蛋白过度磷酸化、炎症反应、神经元死亡等一系列病理过程。③神经递质障碍：AD 患者大脑中存在广泛的神经递质异常，包括乙酰胆碱系统、单胺系统、氨基酸类及神经肽类等。这些递质对学习和记忆等认知功能有重要的作用。

AD 的主要临床特征是：隐匿起病，呈持续进行性发展的智能衰退。主要表现为：①记忆障碍是最早出现和最主要的症状，早期以近记忆力受损为主，逐渐出现远记忆障碍；②视空间障碍：早期即可出现外出后找不到家门，迷路；日常生活中因不能准确判断衣服的上下和前后，表现为穿衣困难；③语言障碍：找词困难常首先出现，可有命名困难、重复语言；④执行功能障碍：表现思维迟缓，抽象逻辑思维困难，判断力差，不能进行分析和总结，不能完成已熟悉的工作；⑤失认和失用：失认和失用多出现于中期，可出现面容失认和自我认识不能，失用表现为丧失已熟练掌握的技能，严重者不会使用任何工具；⑥人格改变和精神症状：患者逐渐变得孤僻，对周围环境兴趣减少。精神障碍日益突出，包括焦虑、抑郁、情绪不稳、幻觉妄想等；⑦运动障碍：AD 晚期逐渐出现锥体系和锥体外系的症状和体征，对外界刺激无任何有意识的反应，表现为无动性缄默。

AD 的临床诊断必须遵循临床症状符合痴呆的诊断标准，并且病情发展的模式为起病隐袭，持续的进行性智能衰退。早期记忆减退，视空间和语言障碍。随之失语、失认、失用，认知功能明显衰退，人格和行为障碍，晚期才出现锥体系和锥体外系体征。排除可引起痴呆的其他脑和躯体疾病，再结合影像学检查，可明显提高 AD 的诊断率。

AD 的临床诊疗环节

1. 详细询问起病年龄，缓慢起病、进行性发展的病程特点以及是否有家族史。

2. 从认知功能、精神行为症状、日常生活能力三方面入手详细了解患者主要表现及出现的先后及发展变化。

（1）认知功能包括记忆力、视空间、执行功能、语言等。

学习笔记

(2) 精神行为症状：人格改变、焦虑、抑郁、情绪不稳、幻觉妄想等。

(3) 日常生活能力：社会功能和家庭日常生活能力。

3. AD 的临床诊断必须遵循临床症状符合痴呆的诊断标准，并且病情发展的模式为起病隐袭，进行性智能衰退。

4. 头颅 MRI 可除外其他类型痴呆，AD 患者早期可出现海马萎缩，之后出现脑皮层萎缩、脑室扩大等。

5. 脑脊液 Aβ 和 tau 蛋白检查：脑脊液 Aβ 减低和 tau 蛋白增高对 AD 诊断有重要意义。

6. 目前 AD 的治疗药物主要为胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂。

临床病例讨论

一、第一次门诊就诊

患者唐 ××，女性，72 岁，会计，大专文化，因“记忆力减退 2 年”来我院记忆门诊就诊。

2 年前，家属发现患者记忆力减退，主要为近记忆力减退，经常“丢三落四”，在家找不到自己放置的东西，忘记熟人的名字，经提醒有时能记得，有时回忆不起来。出门买东西往往要列一个购物清单，否则容易忘记买的东西。远记忆力不受影响，年轻时的事情能清晰回忆。退休在家，做家务能力基本不受影响，但做饭时偶有忘记放盐，曾有 1 次烧糊饭。2 年来上述记忆障碍呈进行性加重，患者为此苦恼，有时有情绪低落，多虑。为明确诊断来诊。发病来睡眠正常，饮食二便正常。

既往史：高血压病史 4 年，平日规律口服降压药，血压控制在 130/80 mmHg 左右。否认脑血管病史。

家族史：母亲 78 岁时曾出现记忆力下降，82 岁完全糊涂，生活不能自理，85 岁去世。

查体：T：36.5℃，P：72 次 / 分，R：18 次 / 分，BP：135/70mmHg。一般内科查体无异常。神经系统查体：神志清楚，言语流利，对答切题。时间、地点和人物定向力均正常，计算力和理解判断能力正常，记忆力减退，让患者记住 5 种物品，1 分钟后仅能回忆出 2 种。颅神经检查正常，四肢肌力 5 级，肌张力正常，共济运动正常。无深浅感觉障碍。腱反射对称存在，未引出病理反射。颈无抵抗，Kernig 征 (−)。

辅助检查：血尿常规、血糖、血脂、肝肾功能、甲状腺功能均在正常范围。神经心理学检查：MMSE 测定 26 分；MoCA 24 分，HAMD 10 分，CDR 测定 0.5 分；Hachinski 缺血量表指数 2 分。头颅 MRI 检查示海马轻度萎缩 (图 9-1A，B，C)，脑皮层萎缩不明显。

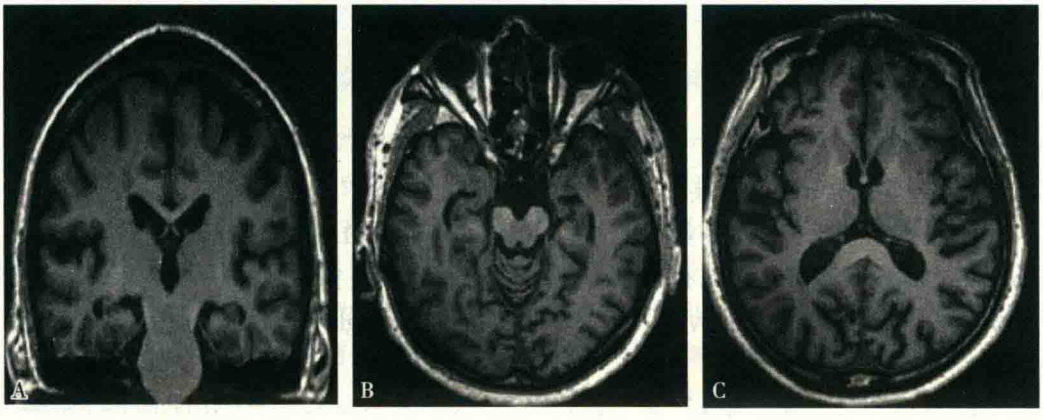


图 9-1　患者的头颅 MRI

A. 双侧海马轻度萎缩；B. 脑皮层轻度萎缩；C. 侧脑室无明显扩大

学习笔记

思路 1：该病例特点：老年女性，隐袭起病；以近记忆力减退为主要症状，逐渐进展，伴有情绪低落，基本不影响日常生活。既往高血压病史，母亲有类似疾病；查体除记忆力下降外，无其他认知功能减退证据，神经系统无阳性定位体征；神经心理学检查 MMSE 评分 26 分，CDR 评分 0.5 分，HIS 缺血指数 2 分。头颅 MRI 检查示海马轻度萎缩。该患者符合轻度认知功能障碍（mild cognitive impairment，MCI）的 Peterson 标准，考虑为遗忘性 MCI（amnestic MCI）。

知识点

轻度认知障碍的 Peterson 诊断标准

MCI 的 Peterson 诊断标准：①起病隐袭；②记忆障碍是主要的主诉；③有记忆减退的客观检查证据（记忆下降的程度以低于年龄和教育程度匹配的对照组 1.5 个标准差以上为定量标准）；④可以伴有其他认知功能障碍，但是记忆减退更突出；⑤总体认知功能正常；⑥日常生活能力保留，日常生活能力量表（ADL）<23。

知识点

美国国立老化研究所和阿尔茨海默协会关于 AD 源性轻度认知障碍诊断标准

2011 年美国国立老化研究所和阿尔茨海默协会对此标准进行了修订，制定了 AD 不同阶段的诊断标准，包括 AD 痴呆期、轻度认知障碍期（AD 源性 MCI）和 AD 临床前期。其中 AD 源性 MCI 的临床诊断标准：

1. 符合 MCI 的临床表现　①患者主诉，或者知情者、医生发现的认知功能改变；②一个或多个认知领域受损的客观证据，尤其是记忆受损；③日常生活能力基本正常；④未达痴呆标准。

2. 发病机制符合 AD 病理生理过程　①排除血管性、创伤性、医源性引起的认知功能障碍；②有纵向随访发现认知功能持续下降的证据；③有与 AD 遗传因素相关的病史。

在临床研究中，MCI 和 Pre-MCI 期的诊断标准还采纳了两大类 AD 的生物标志物。一类反映 Aβ 沉积，包括脑脊液 $A\beta_{42}$ 水平和淀粉样蛋白 PET 成像；另一类反映神经元损伤，包括脑脊液总 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白水平、结构 MRI 显示海马体积缩小或内侧颞叶萎缩、氟脱氧葡萄糖 PET 成像、SPECT 灌注成像等。目前对这些生物标志物的理解还有限，其临床应用还有待进一步改进和完善。

知识点

MCI 的分类

MCI 主要有两种分类方法：

1. 根据累及的认知域分类　遗忘型 MCI（amnestic MCI，aMCI）和非遗忘型 MCI（non-amnestic MCI），前者存在记忆损害，后者存在其他认知域损害，记忆相对保留。根据累及认知域多少，又可进一步分为单一认知域损害型（MCI single domain）和多认知域损害型（MCI　multiple domain）。

2. 根据病因分类　MCI 可由不同疾病引起，如阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、脑小血管病、路易体病、额颞叶变性等。另外，一些疾病可能导致持久的轻度认知障碍，如脑外伤、脑炎、营养缺乏等。

学习笔记

知识点

MCI 的诊断流程

MCI 的诊断应遵循以下流程：

首先，依据患者的认知功能和生活能力（最好有神经心理学证实），根据诊断标准（见上述诊断标准）做出是否 MCI 的诊断。

其次，如果是 MCI，则根据损害的认知域对患者进行初步分类，如遗忘型 MCI 和非遗忘型 MCI、单一认知域损害型和多认知域损害型等，揭示出患者的认知损害特征。

最后，结合 MCI 的起病和发展情况、认知损害特征，有或无神经系统原发疾病、精神疾病（或应激事件）或系统性疾病的病史和体征以及必要的辅助检查，做出 MCI 的病因学诊断。

知识点

神经心理评估在诊断 MCI 中的作用

神经心理评估是诊断和研究 MCI 的重要手段。神经心理检查可以客观反映患者的认知功能，有助于 MCI 的确立；可以明确认知障碍的特征，对患者进行进一步分类和病因诊断；可以监测认知功能的变化，及早发现可能转化成痴呆的患者。神经心理评估包括以下 3 部分内容：认知功能、日常和社会能力、精神行为症状。常用的量表有简易精神状态检查（MMSE）、蒙特利尔认知功能评定（MoCA）、California 词语学习测验（CVLT）、韦氏成人智力量表（WAIS-RC）和临床痴呆评定量表（CDR）等，Hachinski 缺血量表（HIS）用于与血管性痴呆的鉴别。

知识点

脑脊液检查在 MCI 诊断中的作用

脑脊液中 tau 蛋白能够反映脑内神经元和轴索变性，$A\beta_{42}$ 降低则反映了类淀粉蛋白的沉积，二者都与 AD 的特征性病理变化有关。研究发现 MCI 患者的这两项指标介于 AD 和正常对照之间，88% 的 MCI 患者脑脊液中 tau 蛋白增加，$A\beta_{42}$ 降低，基线期和随访期这一变化持续存在。脑脊液中 tau 蛋白增加和 $A\beta_{42}$ 降低还可预示遗忘型 MCI 向 AD 转化，两个指标联合预示转化的敏感度和特异度分别为 83% 和 72%（Ⅰ级证据）。

知识点

影像学检查在 MCI 诊断中的作用

遗忘型 MCI 最常见的脑结构变化是海马和内嗅皮质的萎缩，二者较正常老年人萎缩分别达 13% 或 11%。应用内嗅皮质体积为指标，可以把 66% 的 MCI 与正常对照区别（Ⅱ级证据）。海马体积是区分遗忘型 MCI 与正常对照的最敏感指标，敏感度达 70%~79%（Ⅱ级证据）。应用自动 MRI 测量分析方法时，内嗅皮质厚度、海马体积和缘上回的厚度识别 MCI 的敏感度和特异度分别为 74%~90% 和 91%~94%，而且与脑脊液 tau 蛋白、异常磷酸化 tau 蛋白以及 $A\beta_{42}$ 的水平密切相关，提示这些指标能够反映潜在的病理变化（Ⅱ级证据）。海马和内嗅皮质萎缩还是预示遗忘型 MCI 向 AD 转化的可靠指标（Ⅰ级证据）。

思路 2：该患者诊断为遗忘性 MCI，下一步治疗计划：

该患者临床诊断为遗忘性 MCI，有家族史，头颅 MRI 检查示海马轻度萎缩，符合 AD 源性

学习笔记

MCI 的临床诊断标准，因此，可予以胆碱酯酶抑制剂治疗。

二、第二次门诊随诊

2 年后随访，患者记忆力减退较前加重，甚至记不住自己家的电话号码，常反复诉说一件事情或者反复询问同一个问题，有时反复购买东西。逐渐出现不能到离家较远的地方活动，曾有一次迷路，可以在居住的小区内活动。复杂的家务放弃，只能在家属的要求下做一些简单的家务，如扫地等。生活尚可自理。近 1 年性格逐渐孤僻，对家人漠不关心，情绪不稳，易激惹，常常因小事而暴怒，无故骂家人。无明显的幻觉。饮食二便正常。

神经系统查体：神志清楚，表情呆滞，言语清晰但缓慢，语言空洞，对医生的提问漫不经心。记忆力减退，不知道自己家的电话号码，不记得早餐所进食物。计算力差（100−7=97，再减 7=92，再减 7=？）。时间定向力差，知道是哪一年但不知道是几月几号，地点和人物定向力基本正常。理解判断力差，不能概括总结两种事物的相同点和不同点。神经系统查体无局灶性阳性体征。辅助检查：血尿常规、血糖、血脂、肝肾功能、甲状腺功能均在正常范围。神经心理学检查：MMSE 测查 20 分（图 9-2）；CDR 评定为 1 分；Hachinski 缺血量表积分 2 分。头颅 MRI 检查示脑萎缩，内侧颞叶和海马萎缩明显，脑室轻度扩大，脑沟和脑池轻度增宽（图 9-3A，B，C）。

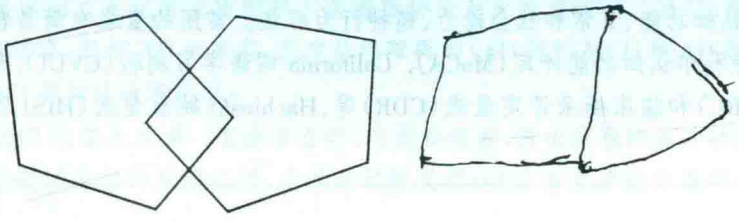


图 9-2　MMSE 中的图形复制

左侧：为目标图形；右侧：为患者临摹的图形，反映患者的空间能力下降

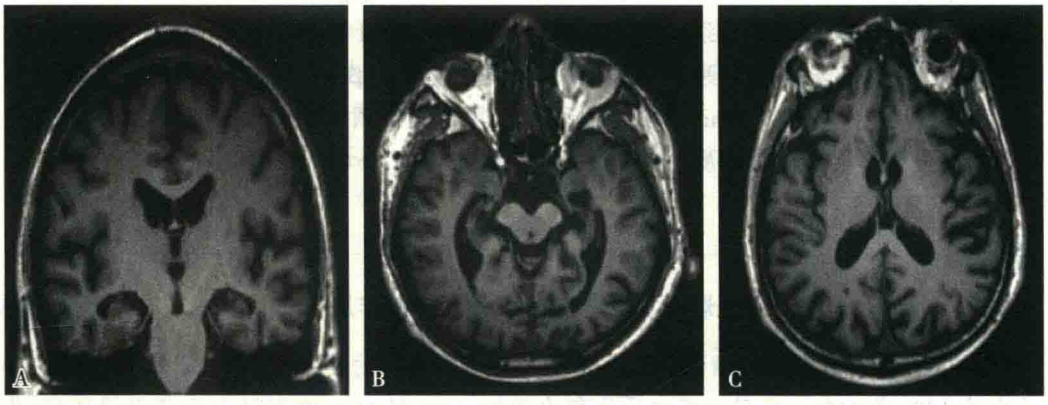


图 9-3　患者的头颅 MRI

2 年后随访头颅 MRI：双侧海马萎缩较 2 年前明显，侧脑室扩大、脑皮层萎缩

思路 3：该患者的诊断分析

1. 定位诊断　患者有记忆力、逻辑思维、定向力和计算力在内的认知障碍和情绪不稳、行为异常等精神障碍，无明显的局灶性神经功能缺损，定位于大脑皮层广泛受损，以颞叶、额叶和顶叶为主。

2. 定性诊断　分析如下 ①患者的神经心理学症状：A. 认知障碍，患者有多种认知能力障碍，包括记忆力、定向力、计算力、视空间、概括抽象等。B. 日常能力减退，认知障碍导致患者日

常能力严重减退，不能去离家较远的地方，不能购物、做饭等。C. 神经心理学检查证实患者认知异常。根据以上 3 条，痴呆诊断成立。②隐袭起病，持续进展，病情无缓解和波动，以记忆减退为首发症状，随病情进展，智能全面衰退，精神行为症状早期不突出，结合影像学显示颞叶内侧和海马萎缩明显，符合 AD 的特征。③无神经系统局灶体征，病史、体检和辅助检查排除其他导致痴呆的疾病。最终诊断为 AD（轻度）。

知识点

美国国立老化研究所和阿尔茨海默协会 AD 痴呆阶段的临床诊断标准

1. 很可能的 AD 痴呆

（1）核心临床标准：①符合痴呆诊断标准；②起病隐袭，症状在数月至数年中逐渐出现；③有明确的认知损害病史；④表现为遗忘综合征（学习和近记忆下降，伴 1 个或 1 个以上其他认知域损害），或者非遗忘综合征（语言、视空间或执行功能三者之一损害，伴 1 个或 1 个以上其他认知域损害）。

（2）排除标准：①伴有与认知障碍发生或恶化相关的卒中史，或存在多发或广泛脑梗死，或存在严重的白质病变；②有路易体痴呆的核心症状；③有额颞叶痴呆的显著特征；④有原发性进行性失语的显著性特征；⑤有其他引起进行性记忆和认知功能损害的神经系统疾病，或非神经系统疾病，或药物过量或滥用证据。

（3）支持标准：①知情者提供的信息和神经心理测验结果提示进行性认知下降的证据；②找到致病基因（APP、PS1 或 PS2）突变的证据。

2. 可能的 AD 痴呆　有以下任一情况时，即可诊断。

（1）非典型过程：符合很可能的 AD 痴呆诊断标准中的第 1 和 4 条，但认知障碍突然发生，或病史不详，或认知进行性下降的客观证据不足。

（2）满足 AD 痴呆的所有核心临床标准，但具有以下证据：①伴有与认知障碍发生或恶化相关的卒中史，或存在多发或广泛脑梗死，或存在严重的白质病变；②有其他疾病引起的痴呆特征，或痴呆症状可用其他疾病和原因解释。

知识点

NINCDS-ADRDA 的 AD 诊断标准（2007 年）

2007 年，美国国立神经病语言障碍卒中研究所和阿尔茨海默病及相关疾病学会（NINCDS-ADRDA）制定了新的研究用 AD 标准，该标准不再延续 AD 的两步诊断程序（患者先达到痴呆的标准，再符合 AD 的特征），不要求患者必须痴呆。新标准的制定对 AD 的早期诊断提供了有效的依据。以下为 NINCDS-ADRDA 的 AD 诊断标准（2007 年）。

很可能 AD 的标准（probable AD）：符合 1，同时具有 2、3、4 和 5 中的一条或以上。

核心条件：

1. 早期突出的情景记忆损害，包括以下 3 点：

（1）患者本人主诉或知情者报告的记忆障碍，缓慢起病，逐渐进展，持续 6 个月以上。

（2）客观评估证明患者情景记忆明显损害：常表现为回忆障碍，而且在有效编码的前提下，线索提示或再认不能够明显改善这种回忆障碍或使之正常。

（3）情景记忆障碍单独存在或与其他认知异常并存。

支持条件：

2. 内侧颞叶萎缩

应用感兴趣区体积定量或肉眼体积定量技术，患者脑 MRI 显示海马、内嗅皮层、杏仁

学习笔记

核萎缩(与年龄匹配的常模比较)。

3. 脑脊液异常标志物

(1) $A\beta_{42}$ 水平降低,总 tau 或者异常磷酸化的 tau 增高,或者 3 者同时存在。

(2) 其他今后将发现的、经证实的标志物。

4. 特征性的功能 PET 影像

(1) 双侧颞顶叶葡萄糖代谢减低。

(2) 已证实的新型示踪剂,包括匹兹堡 B 复合物(PiB)或 2-(1-{6-[2-18F- 乙基](甲基)氨}-2- 萘 - 乙叉)丙二腈(18F-FDDNP)等显示患者脑内存在 AD 病理改变。

5. 患者为已被证实的常染色体显性遗传 AD 家系的直系成员。

排除标准:

1. 病史

(1) 突然起病。

(2) 早期出现以下症状:步态异常、癫痫、行为异常。

2. 临床特征

(1) 局灶性神经系统体征,包括偏瘫、感觉障碍、视野缺损。

(2) 早期出现的锥体外系体征。

3. 其他可以解释患者记忆障碍和相关症状的疾病

(1) AD 以外的痴呆。

(2) 抑郁症。

(3) 脑血管病。

(4) 中毒和代谢性疾病(必要时进行相关指标的检查)。

(5) MRI 的 FLAIR 加权像或 T_2 加权像所示的内侧颞叶异常提示感染或血管病变。

确诊 AD 标准:

(1) 符合临床诊断标准,同时脑活检或尸检符合 AD 病理标准。

(2) 符合临床诊断标准,同时具有基因检测的证据(1、14 或 21 号染色体突变)。

思路 4:该例患者的鉴别诊断。

(1) 额颞叶痴呆(FTD):可有缓慢发展的记忆力下降、性格改变及社会行为衰退,与 AD 有相似之处。但 FTD 以性格改变和社会行为衰退为主,记忆力、定向力的衰退早期不明显。本患者早期以记忆力、定向力等认知功能减退为主,性格改变出现较晚,且 MRI 显示为大脑皮质的广泛萎缩,故不支持 FTD 的诊断。

(2) 血管性痴呆(VaD):是仅次于 AD 的常见痴呆类型。本患者虽有高血压病史,但规律服药,未有卒中发作。起病隐袭,病程非阶梯状进展,无局灶性神经系统体征,Hachinski 评分 2 分。MRI 未发现缺血病灶,脑白质变性轻微。可排除 VaD。

(3) 路易体痴呆(DLB):可表现为慢性认知功能障碍,与 AD 相似。但本患者认知功能障碍为非波动性,无视幻觉和帕金森样运动障碍,故可排除 DLB。

知识点

额颞叶痴呆的临床表现

额颞叶痴呆(frontotemporal dementia,FTD)是一组以额颞叶萎缩为特征的中枢神经系统退行性疾病。临床上以明显的人格、行为改变和认知障碍为特征,可以合并帕金森综合征和运动神经元病。

学习笔记

额颞叶痴呆临床表现:①缓慢起病,发病年龄在30~90岁,60岁为发病高峰,女性多于男性;②人格和行为改变最早出现且最为突出,如对家庭和工作漠不关心、乱开玩笑、不修边幅及冲动性行为等。情感改变也较为常见,可表现为淡漠、抑郁、易激惹、暴怒等。部分患者可出现饮食习惯改变;③早期言语障碍不明显,疾病中期可出现言语障碍,多为言语输出减少,言语迟钝、用词困难、少言或缄默不语、重复刻板样语言与命名不能等,表现为"非流利性失语";④记忆障碍早期相对保留,FTD的记忆障碍与AD相比发生较晚,而且患者的空间记忆多无缺损;⑤影像学检查,CT和MRI表现为特征性的局限性额叶和颞叶萎缩,多不对称。

知识点

FTD的临床诊断标准

McKhann等2001年提出的FTD临床诊断标准为:

1. 行为或认知损害 ①人格的早期和进行性改变,以调整行为困难为特征,经常导致不恰当的反应;②语言的早期和进行性改变,以语言表达困难或严重命名障碍和找词困难为特征。

2. 上述行为或认知损害导致显著的社会或职业功能缺损,与病前功能水平比较有明显下降。

3. 病程以隐匿起病、持续加重为特征。

4. 上述行为或认知损害并不是由于其他神经系统疾病(如脑血管意外)、躯体疾病(如甲状腺功能减低)或药物依赖所致。

5. 排除谵妄期间发生的损害。

6. 损害不能用精神疾病(如抑郁症)解释。

知识点

路易体痴呆的临床表现

路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)是一种神经系统变性疾病,临床主要表现为波动性认知障碍、帕金森综合征和以视幻觉为突出代表的精神症状。是发病率仅次于AD的老年变性性痴呆。DLB的起病年龄介于50~80岁,男性患者略多。DLB的病因不清,多为散发。病理提示路易小体主要由不溶性的α-突触核蛋白(α-synuclein)形成,异常蛋白的聚集可能导致神经元功能紊乱和凋亡。

本病多在中年后期和老年期发病,隐袭起病,缓慢进展。主要表现为波动性认知功能障碍、反复发作的视幻觉等精神症状和帕金森样运动障碍等。

1. 波动性认知功能障碍是DLB早期出现且持续存在的症状,患者发展为全面的痴呆通常需要数年。

2. 精神症状 反复出现完整、详细的视幻觉为其突出特点,视幻觉内容形象、具体、生动是诊断DLB的核心特征。

3. 帕金森样运动障碍 与经典的帕金森病相比,路易体痴呆的静止性震颤常不明显,左旋多巴治疗效果不佳。锥体外系症状可与认知障碍在一年内相继出现有诊断意义。

4. 其他症状 DLB患者常见快速眼动期睡眠障碍,患者在睡眠的快速眼动期出现肢体抽动和不自主活动,伴有梦境回忆。此外患者常对镇静药异常敏感,对常规剂量的安定药物有严重的副反应。

5. 影像学检查　CT和MRI可见明确皮层萎缩的部位，DLB内侧颞叶萎缩没有AD明显。

6. 神经心理学检查　DLB认知功能障碍主要表现在注意、执行功能、视空间功能障碍，记忆障碍不如AD突出。

知识点

DLB的临床诊断标准

2005年，McKeith等对DLB诊断标准进行了修订，将DLB分为很可能（probable）DLB和可能的（possible）DLB。标准如下：

1. 诊断DLB必须具备的症状　①进行性认知功能下降，以致明显影响社会或职业功能；②认知功能以注意、执行功能和视空间功能损害最明显；③疾病早期可以没有记忆损害，但随着病程发展，记忆障碍越来越明显。

2. 三个核心症状　①波动性认知功能障碍，患者的注意和警觉性变化明显；②反复发作的详细成形的视幻觉；③自发的帕金森综合征症状。如果同时具备两个核心症状则诊断为很可能的DLB（probable DLB），如只具备一个，则诊断为可能的DLB（possible DLB）。

3. 提示性症状　①REM期睡眠障碍；②对抗精神病类药物过度敏感；③SPECT或PET提示基底节多巴胺能活性降低。具备一个或一个以上的提示性症状，同时具有一个或一个以上的核心症状，则诊断为很可能的DLB；无核心症状，但具备一个或一个以上的提示性症状可诊断为可能的DLB；只有提示性症状不能诊断很可能的DLB。

思路5：AD患者主要采取综合性治疗策略。

1. 心理社会治疗　鼓励患者尽可能地参与各种社会活动，处理自己的日常生活；提供职业训练、音乐治疗和群体治疗等，以延缓衰退速度。调整环境，防止摔伤、自伤、外出不归等意外的发生；有效的护理能延长患者的生命及改善生活质量。

2. 胆碱酯酶抑制剂　多奈哌齐（donepezil）、卡巴拉汀（rivastigmine）、加兰他敏（galanthamine）、石杉碱甲（huperzine A）等，可改善AD患者的记忆力和认知功能，是目前应用最广泛的治疗轻中度AD的药物。可选用其中一种胆碱酯酶抑制剂。

知识点

AD的其他药物治疗

1. 临床上有时还使用脑代谢赋活剂，如吡拉西坦、茴拉西坦和奥拉西坦；微循环改善药物如麦角生物碱类制剂；钙离子拮抗剂如尼莫地平；抗氧化剂如维生素E等作为改善症状的辅助用药。

2. 控制精神行为症状　针对AD患者出现的精神症状，可给予抗抑郁药物和抗精神病药物。前者常用选择性5-HT再摄取抑制剂（SSRIs），如氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林等；后者常用不典型抗精神病药，如利培酮、奥氮平、思瑞康等。用药原则是低剂量起始，缓慢增量，增量间隔时间稍长，尽量使用最小有效剂量，治疗个体化，注意药物间的相互作用等。

知识点

《中国痴呆与认知障碍诊疗指南》关于AD认知功能障碍治疗

1. 多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏治疗轻中度AD患者，改善认知功能、总体印象和日

学习笔记

常生活能力疗效确切(Ⅰ级证据)。

2. 胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏,除可改善 AD 患者认知功能、全面功能和日常功能外,对轻 - 中度、中 - 重度 AD 的早期精神行为异常治疗有效(Ⅰ级证据)。

3. 美金刚是 N- 甲基 -D- 天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体拮抗剂,对中 - 重度 AD 疗效确切,可有效改善患者的认知功能、全面能力、日常生活能力(Ⅰ级证据)。

知识点

《中国痴呆与认知障碍诊疗指南》关于 AD 精神行为症状治疗推荐

1. 在使用促认知药物后,精神行为症状无改善时可酌情使用精神药物[A 级]。

2. 使用药物前应与知情者商讨精神药物作用及可能出现的不良反应,并权衡用药的利弊,谨慎调整剂量[A 级]。

3. 精神药物使用应遵循低起始剂量、缓慢增量,直至症状改善[A 级]。

三、治疗经过及其转归

患者门诊治疗 24 周后复诊,MMSE 和 CDR 评分没有变化。此后门诊随访,两年后进展为中度痴呆。

第四节　多系统萎缩

多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA)是一组成年期发病、散发性的神经系统变性疾病。临床主要表现为不同程度的自主神经功能障碍、帕金森综合征、小脑性共济失调和锥体束征等症状的重叠与组合。由于起病时累及各系统的先后顺序和严重程度不同,导致各不相同的临床表现。但随着疾病的发展,最终出现多个系统全部损害的病理表现和临床表现。国外流行病学调查显示 50 岁以上人群中 MSA 的年发病率约为(3~5)/10 万,多于中年或老年前期发病,平均发病年龄 54.2 岁(31~78 岁)。

MSA 的病因尚不明确。其病理学标志是在神经胶质细胞胞质内发现嗜酸性包涵体,包涵体的核心成分为 α- 突触核蛋白(α-synuclein),因此被归为突触核蛋白病(synucleinopathy)。病变主要累及纹状体 - 黑质系统、橄榄 - 脑桥 - 小脑系统和脊髓的中间内、外侧细胞柱和 Onuf 核。目前认为 MSA 的发病机制可能有两条途径:一是原发性少突胶质细胞病变假说,即先出现以 α- 突触核蛋白阳性包涵体为特征的少突胶质细胞变性,导致神经元髓鞘变性脱失,激活小胶质细胞,诱发氧化应激,进而导致神经元变性死亡;二是神经元本身 α- 突触核蛋白异常聚集,造成神经元变性死亡。α- 突触核蛋白异常聚集的原因尚未明确,可能与遗传易感性和环境因素有关。

以往 MSA 包括纹状体黑质变性(striatonigral degeneration,SND)、橄榄脑桥小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy,OPCA)和 Shy-Drager 综合征(Shy-Drager syndro-me,SDS)三种类型。目前 MSA 主要分为两种临床亚型,其中以帕金森综合征为突出表现的临床亚型称为 MSA-P 型,以小脑性共济失调为突出表现者称为 MSA-C 型。

自主神经功能障碍(autonomic dysfunction)往往是首发症状,也是最常见的症状之一。常见的临床表现有:尿失禁、尿频、尿急和尿潴留、男性勃起功能障碍、体位性低血压、吞咽困

难、瞳孔大小不等和 Horner 综合征、哮喘、呼吸暂停和呼吸困难，严重时需气管切开。斑纹和手凉是自主神经功能障碍所致，有特征性。男性最早出现的症状是勃起功能障碍，女性为尿失禁。

帕金森综合征（parkinsonism）是 MSA-P 亚型的突出症状，也是其他亚型的常见症状之一。MSA 的帕金森综合征的特点是主要表现为运动迟缓，伴肌强直和震颤，双侧同时受累，但可轻重不同。抗胆碱能药物可缓解部分症状，多数对左旋多巴（L-dop-a）治疗反应不佳，1/3 患者有效，但维持时间不长，且易出现异动症（dyskinesias）等不良反应。

小脑性共济失调（cerebellar ataxia）是 MSA-C 亚型的突出症状，也是其他 MSA 亚型的常见症状之一。临床表现为进行性步态和肢体共济失调，从下肢开始，以下肢的表现为突出，并有明显的构音障碍和眼球震颤等小脑性共济失调表现。检查可发现下肢受累较重的小脑病损体征。当合并皮质脊髓束和锥体外系症状时常掩盖小脑体征的发现。

其他临床表现包括：

1. 20% 的患者出现轻度认知功能损害。

2. 常见吞咽困难、发音障碍等症状。

3. 睡眠障碍，包括睡眠呼吸暂停、睡眠结构异常和 REM 睡眠行为异常等。

4. 其他锥体外系症状　肌张力障碍、腭阵挛和肌阵挛皆可见，手和面部刺激敏感的肌阵挛是 MSA 的特征性表现。

5. 部分患者出现肌肉萎缩，后期出现肌张力增高、腱反射亢进和巴宾斯基征，视神经萎缩。少数有眼肌麻痹、眼球向上或向下凝视麻痹。

MSA 的临床诊疗环节

1. 详细询问起病年龄，缓慢起病、进行性发展的病程特点及家族史。

2. 从自主神经功能不全、帕金森综合征、小脑性共济失调三组综合征入手详细了解患者主要症状表现及各系统症状出现的先后及发展变化。

（1）自主神经功能障碍（尿失禁伴男性勃起功能障碍，或体位性低血压）。

（2）帕金森综合征：运动迟缓，伴强直、震颤或姿势反射障碍，对左旋多巴类药物反应不良。

（3）小脑功能障碍：步态共济失调，伴小脑性构音障碍、肢体共济失调或小脑性眼动障碍。

3. 直立试验　测量平卧位和直立位的血压和心率，站立 3 分钟内血压较平卧时下降≥30/15mmHg，且心率无明显变化者为阳性（体位性低血压）。

4. 头颅 MRI 发现壳核、脑桥、小脑中脚和小脑等有明显萎缩，第四脑室、脑桥小脑角池扩大。高场强（1.5T 以上）MRI 的 T_2 加权像可见壳核背外侧缘条带状弧形高信号、脑桥基底部“十字征”和小脑中脚高信号。

5. 膀胱功能评价　有助于早期发现神经源性膀胱功能障碍。

（1）尿动力学实验可发现逼尿肌反射兴奋性升高，尿道括约肌功能减退，疾病后期出现残余尿增加。

（2）膀胱 B 超有助于膀胱排空障碍的诊断。

6. 肛门括约肌肌电图　早期可出现神经源性损害，此项检查正常有助于排除 MSA。

7. 多导睡眠图　可发现睡眠呼吸暂停、REM 睡眠行为障碍等异常。

8. 对于病程短，进展迅速，症状不典型的患者需进一步检查排除肿瘤。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者张 ××，女性，56 岁，主因“尿急，尿失禁 2 年，步态不稳 18 个月，言语不清伴头晕

学习笔记

10个月”于2013年2月24日神经内科门诊就诊。

患者2年前无明显诱因逐渐出现尿急，偶尔出现尿湿裤子。18个月前患者出现步态不稳，易跌倒，逐渐加重。12个月前出现双手动作笨拙，持物不稳，用筷子吃饭时动作不协调，写字困难，偶有饮水呛咳。10个月前家属发现患者言语不清，经常尿失禁，需使用尿不湿，起床时患者自觉头晕，眼前发黑，全身无力，持续数分钟后缓解。

既往史：6年前患者出现睡眠中喊叫，翻身坐起，挥舞肢体，曾从床上坠落，醒来时自述发作时噩梦，数天发作一次。否认高血压、糖尿病、心脏病病史，否认家族遗传病史。

查体：T：36.5℃，P：77次/分，R：17次/分，BP：卧位125/85mmHg；立位90/60mmHg。神志清楚，言语缓慢，构音不清，眼球各方向活动充分，未引出眼震。双侧额纹面纹对称，伸舌居中，四肢肌力5级，肌张力铅管样增高，双上肢腱反射对称存在，双下肢腱反射增高(+++)，双Babinski征(+)。深浅感觉无异常。双指鼻、轮替、跟膝胫试验不稳准，行走步基宽，不能走直线。Romberg征(+)。

辅助检查：头颅CT：双侧大脑半球对称，中线结构居中。脑实质及密度无明显异常改变。幕上脑室扩大，脑沟、脑裂略增宽。小脑半球脑沟增宽，桥前池、桥小脑脚池扩大。可疑脑桥、小脑萎缩。

思路1：病史问诊时应特别注意发病的年龄，起病的形式，主要症状出现的先后及演变过程以及既往史、个人史、家族史的收集。

知识点

MSA一般特点

MSA多为中年起病，平均发病年龄50岁左右，男性略多见，男女比例约为1.3∶1。通常隐袭起病，病情进展较缓慢，无家族史。

思路2：定位诊断：患者尿急、尿失禁，体位变化时出现头晕，立卧位血压相差35/25mmHg，定位于自主神经系统。言语缓慢，构音不清，双指鼻、轮替、跟膝胫试验不稳准，行走步基宽，不能走直线，Romberg征(+)，定位于小脑。四肢肌张力铅管样增高定位于锥体外系。双下肢腱反射增高(+++)，双Babinski征(+)，定位于双皮质脊髓束。

知识点

定位诊断意义

定位诊断是神经系统疾病诊断的重要方法和特有的诊断思路，是指临床医生根据神经解剖学、生理学和病理学知识及辅助检查的结果对症状体征进行分析，推断其发病部位。正确完成定位诊断取决于对神经系统解剖、生理和病理的理解以及对神经结构病损后症状体征的掌握。

思路3：定性诊断：患者56岁女性，否认家族史。隐袭起病，缓慢进展，逐渐加重。先后出现自主神经系统、小脑、锥体外系、皮质脊髓束多个神经结构受损表现，以自主神经系统及小脑损害更为突出，按照2004年的MSA改良Gilman诊断标准，考虑MSA-C型诊断可能性大(见表9-1，表9-2)。

表 9-1　MSA 改良 Gilman 诊断标准(2004)

诊断分级	定义
可疑	1 项定义标准,附加 2 个不同系统的疾病特征
可能(P 型)	自主神经定义标准,附加帕金森综合征对左旋多巴治疗反应不良
可能(C 型)	自主神经定义标准,附加小脑功能障碍的标准
确诊	病理学证实

表 9-2　MSA 临床表现及其特征

临床表现	定义标准	疾病特征
帕金森综合征	运动缓慢加肌强直或位置不稳定或震颤	肢体反复运动的速度和幅度进行性降低,肌强直,原始位置性反射丧失,震颤(位置性、静止性或两者),对 L- 多巴或其他多巴胺能药物反应不良或暂时反应
小脑功能障碍	步态共济失调加肢体共济失调或持续性凝视诱发的眼球震颤或共济失调性构音障碍	宽基步态和姿态及步幅不规律,肢体共济失调和共济失调性语言,凝视诱发的眼球震颤
自主功能障碍	体位性低血压(收缩压下降 >30mmHg 或舒张压下降 >15mmHg)或持续性尿失禁和阳痿或两者	体位性低血压,尿失禁,膀胱充盈困难,阳痿
皮质脊髓束征	不作为诊断 MSA 的定义标准	伸性跖反射和腱反射增强

知识点

MSA 的排除标准

1. 病史

(1) 30 岁以前发病。

(2) 相似疾病的家族史。

(3) 有系统性疾病或可查出的原因能解释临床症状。

(4) 与药物无关的幻觉。

2. 体格检查

(1) 存在痴呆(DSM 标准)。

(2) 垂直扫视明显缓慢,或垂直性核上性凝视麻痹。

(3) 存在局限性皮质功能障碍,如失语、异己手(肢)和顶叶综合征。

3. 实验室检查　有代谢、分子遗传和影像学证据支持由其他病因所致。

思路 4:该患者的鉴别诊断

(1) 遗传性共济失调:是一组以慢性进行性共济失调为特征的遗传变性病,有明显的家族遗传史,且发病年龄较早(平均 28~39 岁),平均病程较长,约 14.9 年。分子遗传学基因检测有助于诊断。

(2) 其他引起获得性小脑性共济失调的疾病:慢性酒精中毒、多发性硬化、原发或转移性小脑肿瘤,副肿瘤综合征(亚急性小脑变性)、小脑扁桃体下疝等。

(3) 继发性自主神经功能不全:自主神经功能不全可继发于糖尿病、淀粉样变性病、多巴胺 β- 羟化酶缺乏症和药物中毒、Guillain-Barré 综合征等。

(4) 纯自主神经功能不全:只表现为自主神经功能不全,缺乏其他系统受损症状体征。

学习笔记

知识点

MSA 的鉴别诊断

MSA 早期，特别是临床上只表现为单一系统症状时，各亚型需要排除各自的相关疾病。在症状发展完全，累及多系统后，若能排除其他疾病则诊断不难。

1. MSA-P 应与下列疾病相鉴别

(1) 帕金森病：症状体征发展多不对称，静止性震颤明显，左旋多巴疗效好。可出现自主神经功能不全表现，但症状不如 MSA 突出。

(2) 进行性核上性麻痹：是一种少见的神经系统变性疾病，以姿势不稳、运动障碍、垂直性核上性眼肌麻痹、假性延髓性麻痹和轻度痴呆为主要临床特征。双眼向上及向下凝视麻痹是该病特征性表现。

(3) 皮质基底节变性(corticobasal degeneration，CBD)：有异己手(肢)综合征(alien hand syndrome)、失用、皮质感觉障碍、不对称性肌强直、肢体肌张力障碍、刺激敏感的肌阵挛等有鉴别价值的临床表现。

(4) Lewy 体痴呆：肌强直较运动缓慢和震颤更严重，较早出现的认知功能障碍，特别是注意力和警觉性波动易变最突出，自发性幻觉、对抗精神病药物过度敏感，极易出现锥体外系等不良反应。

2. MSA-C 应与多种遗传性和非遗传性小脑性共济失调相鉴别。

3. MSA 继发性自主神经功能不全需与原发和继发性自主神经功能不全鉴别。

二、住院后进一步检查情况

入院后行血尿便常规、血生化、血肿瘤标记物、血叶酸和 $VitB_{12}$、免疫相关检查等常规检查，均未见异常。头 MRI 检查：中脑、脑桥、延髓及小脑萎缩(图 9-4)。

尿动力学检查提示膀胱顺应性降低，逼尿肌收缩功能受损。肌电图提示双下肢神经源性损害，神经传导速度未见异常。肛门括约肌肌电图为神经源性损害。

多导睡眠图显示快速眼动睡眠期患者出现发作性肢体舞动，在床上翻滚，叫喊，该期颏肌肌张力增高，出现大量肌电活动(图 9-5)。

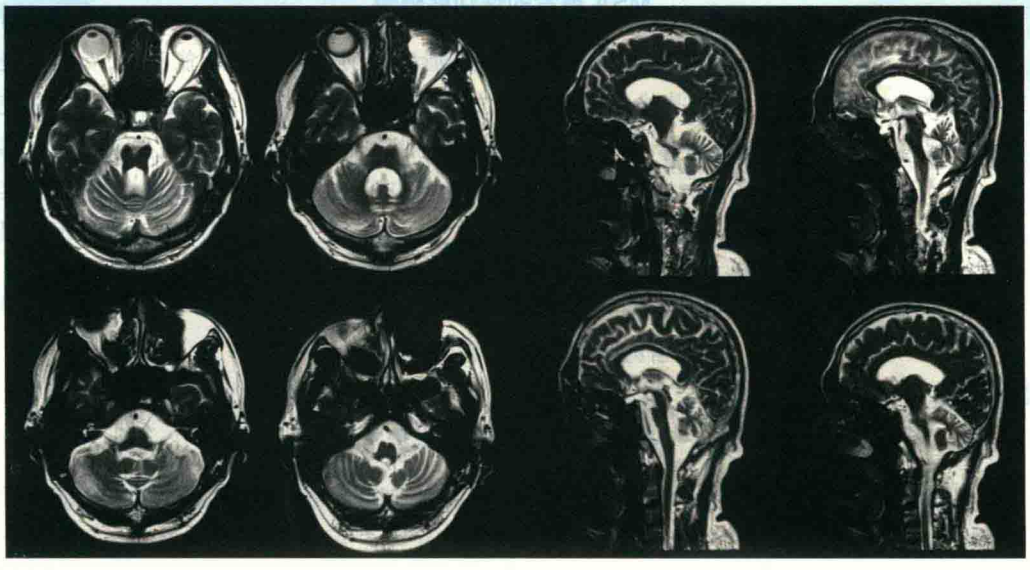


图 9-4　头 MRI 显示中脑、脑桥、延髓及小脑萎缩

学习笔记

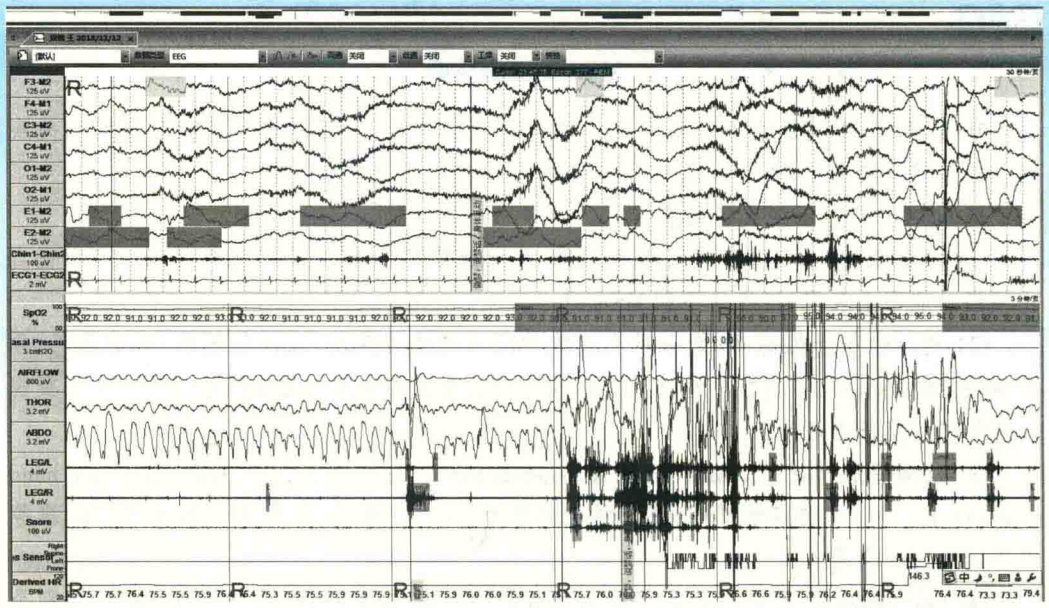


图 9-5　PSG 显示快速眼动睡眠期肌张力增高，出现大量肌电活动

思路 5：拟诊为 MSA 的患者入院后需进行哪些辅助检查？

辅助检查的主要目的是进一步明确诊断，评估疾病的严重程度，发现亚临床损害。

1. 一般检查　血尿便常规、血生化、血肿瘤标记物、血叶酸和 $VitB_{12}$，免疫相关检查。

2. 直立试验测卧立位血压　测量平卧位和直立位的血压和心率，站立 3 分钟内血压较平卧时下降≥30/15mmHg，且心率无明显变化者为阳性（体位性低血压）。

3. 尿动力学检查。

4. 影像学检查　头 MRI。

5. 神经电生理检查　肛门括约肌肌电图、肌电图及神经传导速度、视觉、听觉、体感及运动诱发电位，多导睡眠图。

6. 量表评估。

知识点

MSA 患者的性功能障碍

性功能障碍是最早出现自主神经功能障碍，男性患者可出现勃起功能障碍，女性可表现为性快感的缺乏，其后依次是排尿障碍和体位性低血压，前两者常常早于其他神经系统表现出现。性功能障碍患者常常羞于启齿，排尿障碍则易被误诊为前列腺疾病或泌尿系感染。故对于存在性功能障碍和排尿障碍的患者需进行肛门括约肌肌电图检查十分必要，其原理主要是基于骶髓 Onuf 核在本病中的特异性丢失。肛门括约肌肌电图发现神经源性损害有助于 MSA 的早期诊断，另外病程后期若此检查结果正常则有助于排除 MSA 诊断。

知识点

MSA 患者的尿动力学异常

尿动力学检查是一种检查下尿路功能，评价排尿障碍的方法。MSA 患者的尿动力学异常表现为逼尿肌 - 尿道外括约肌协同功能障碍、膀胱残余尿 >100ml、逼尿肌过度活跃伴收缩功能受损（充盈期逼尿肌过度活跃、排尿期逼尿肌活动减少）。其病理基础为脑桥排尿中枢、

学习笔记

黑质纹状体、小脑蚓部、骶髓的中间外侧柱神经元退行性变和前角 Onuf 核的丢失以及后根神经节胆碱能纤维的受损。对于 MSA 患者而言，其结果是出现尿频、尿不尽感及充盈性尿失禁。MSA 患者早期表现为逼尿肌反射亢进，随病程进展，逐渐发展为膀胱排空不全。

知识点

MSA 患者的体位性低血压

MSA 患者出现体位性低血压主要包括三种情况：体位性低血压、排尿后低血压、餐后低血压，均可伴有晕厥发生。体位性低血压是由于肌肉交感神经活动对于头位倾斜低反应。排尿后低血压主要是由于基线血压低水平，膀胱充盈时血压和心率均较正常人增加幅度低，而膀胱排空后则会有大幅度且持续时间较长的血压下降，导致血压明显降低，甚至导致晕厥。餐后低血压是由于肌肉交感神经活动对口服葡萄糖无反应。

知识点

MSA 患者的头颅 MRI 表现

头 MRI 有助于 MSA 的诊断，其主要异常征象包括：①幕下结构的异常，常表现为脑干形态变细，小脑体积变小，沟裂增宽加深，半球小叶变细变直成枯树枝状，脑池及脑室扩大，脑桥、小脑中脚以及小脑 T_2WI 对称性高信号。“十字征”是在 T_2WI 上脑桥十字形异常高信号，其出现机制可能与脑桥核及脑桥横行纤维变性，胶质增生致含水量增加，而由齿状核发出构成小脑上脚的纤维和锥体束未受损有关。②基底节区的异常，表现为壳核萎缩，壳核背外缘 T_2WI 低信号或外侧缘缝隙样高信号，这种“壳核裂隙征”很可能由萎缩的壳核和外囊间形成组织间隙导致，或者也是由铁沉积和反应性小胶质增生和星形胶质增生导致。这种改变不对称，临床上有助于早期 MSA，特别是 MSA-P 型的诊断。但需要注意的是 MRI 结果正常并不能排除 MSA 的诊断。

知识点

MSA 患者的功能影像检查

部分患者的脑桥基底部质子波谱分析（^{1}H-MRS）可显示 N- 乙酰天冬氨酸 / 肌酸（NAA/Cr）值显著降低。PET 检查可发现中枢神经系统纹状体、黑质、橄榄、脑桥和小脑等多处出现葡萄糖代谢减低区。

知识点

MSA 患者的周围神经损害

MSA 是中枢神经系统变性病，但部分患者合并有周围神经损害表现，肌电图和神经传导速度检测可以出现异常，表现为神经源性损害，波幅下降，潜伏期延长，传导速度多数正常或轻度减慢，提示轴索损害为主。MSA 患者出现周围神经损害的机制仍不清楚，可能的解释有：①神经变性不仅累及中枢神经系统，可能还有周围神经受累；②自主神经功能障碍继发的周围神经营养障碍。

学习笔记

知识点

统一多系统萎缩评估量表

目前评估 MSA 的严重程度及监测病情变化多采用欧洲多系统萎缩研究组(EMSA-SG)于 2004 年建立的统一多系统萎缩评估量表(the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale,UMSARS),主要包括病史回顾、运动检查、自主神经功能检查和整体失能程度评分,每一项目定义了从 0 分(正常)至 4 分(严重异常)。该量表不仅有助于神经科医生对患者进行及时准确的诊断和病情监测,而且其量化指标也使 MSA 的多中心研究成为可能,为神经保护干预治疗临床试验提供了较为可靠的评估手段。

思路 6:患者 6 年前开始出现发作性睡眠中喊叫,挥舞肢体,坠床。入院后行多导睡眠图显示患者快速眼动睡眠期(REM 期)肌张力增高,出现大量肌电活动。提示患者患有快速眼动睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder,RBD)。

知识点

MSA 患者的快速眼动睡眠行为障碍(RBD)

RBD 是指以丧失 REM 睡眠期肌肉弛缓并出现与梦境相关的复杂运动为特征的发作性疾病。RBD 的临床特征是在 REM 睡眠期出现面部和肢体的各种不自主运动,伴梦语。表现为各种复杂的异常行为,动作比较粗暴猛烈,如拳打脚踢、翻滚、跳跃、呼喊、反复坠床并对同床者造成伤害。发作后部分患者回忆做噩梦,梦的内容充满暴力与不快,十分生动。发作时的行为异常通常与梦境内容相关。发作可使 1/3 的患者出现自伤和伤人。

知识点

MSA 患者的多导睡眠图

多导睡眠图是诊断 RBD 重要检查手段,表现为在 REM 睡眠期颏肌肌张力增高或出现大量动作电位,肢体活动显著增多,这些运动与临床反复出现的拳打脚踢或更复杂的肢体和躯干运动相一致,常伴有情感性发声。还可出现 REM 睡眠比例增加,REM 睡眠中肌肉弛缓状态消失,NREM 睡眠 3、4 期比例增加。

知识点

RBD 和突触核蛋白病

RBD 已经成为神经系统变性疾病(突触核蛋白病)的一个明确危险因素,此类疾病主要包括帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩。多个睡眠中心研究显示:至少 40%~65% 的 RBD 患者出现睡眠症状后 10 年左右会发展为某一亚型的突触核蛋白病。因此,RBD 作为突触核蛋白病的一种前驱标志物,对于症状前期进行神经保护性治疗具有重要意义。

思路 7:MSA 目前尚无特异性治疗方法,主要是针对自主神经障碍、帕金森综合征和小脑性共济失调对症治疗。该患者诊断为 MSA-C,下一步治疗计划。

1. MSA 目前无特异性治疗方法,起病后病情持续进展,预后不良,需向家属及患者阐明疾病的发展、治疗效果及预后并进行适当的心理疏导。

2. 穿弹力袜及高盐饮食治疗直立性低血压。

3. 丁螺环酮 5mg 每日 2~3 次,治疗小脑性共济失调。

学习笔记

4. 试用美多芭改善锥体外系四肢肌张力增高症状。
5. 氯硝西泮 1mg 睡前服用治疗 RBD。

知识点

MSA 患者自主神经功能障碍的治疗

针对 MSA 患者自主神经功能障碍的治疗包括：

(1) 体位性低血压的治疗：首选非药物治疗，如弹力袜、高盐饮食、夜间抬高床头等。无效可选用药物治疗：①血管 α 受体激动剂盐酸米多君，能迅速升高血压(30~60 分钟)，2.5mg，每日 2~3 次，最大剂量是 40mg/d，忌睡前服用(以免卧位高血压)；②9-α 氟氢可的松：可口服，0.1~0.6mg/d，也有改善低血压的效应；③另外有麻黄碱、非甾体抗炎药如吲哚美辛等。然而鉴于后两类药物副作用较多，不推荐用于 MSA 患者的体位性低血压的常规治疗。

(2) 泌尿功能障碍的治疗：曲司氯铵(20mg，每日 2 次)、奥昔布宁(2.5~5mg，每日 2~3 次)、托特罗定(2mg，每日 2 次)能改善早期出现的逼尿肌痉挛症状。

知识点

MSA 患者帕金森综合征和小脑性共济失调的治疗

针对 MSA 患者帕金森综合征可试用美多芭治疗。尽管美多芭治疗 MSA 患者运动障碍的疗效较差，但研究表明其有效性仍在 40%~60% 左右，与治疗帕金森病相比，其疗效较短暂，易出现症状波动、异动症等不良反应。此外，多巴胺受体激动剂及单胺氧化酶抑制剂疗效同样有限，帕罗西汀可能有助于改善患者的运动功能，双侧丘脑底核高频刺激对少数 MSA-P 亚型患者可能有效。有小脑性共济失调的 MSA 患者可试用丁螺环酮治疗。

知识点

RBD 的治疗

RBD 的治疗首选氯硝西泮(睡前 0.5~2mg)，其能明显减少 RBD 患者的行为症状，但是却并不能恢复 REM 睡眠期的肌肉弛缓状态。而褪黑激素能改善 RBD 患者的临床症状，并且能部分恢复 REM 睡眠期的肌肉弛缓状态。这提示氯硝西泮和褪黑激素可能作用于 RBD 病理生理机制的不同环路。当服氯硝西泮的患者出现日间过度睡眠、认知功能损害、阻塞性睡眠呼吸暂停等不良反应时可考虑换用褪黑素。此外，其他一些药物如胆碱酯酶抑制剂和多巴胺能药物对于 RBD 的治疗效果仍存在争议。

思路 8： MSA 的预后如何？

诊断为 MSA 的患者多数预后不良。从首发症状进展到合并运动障碍(锥体系、锥体外系和小脑性运动障碍)和自主神经系统功能障碍的平均时间为 2 年(1~10 年)；从发病到需要协助行走、轮椅、卧床不起和死亡的平均间隔时间各自为 3 年、5 年、8 年和 9 年。研究显示，MSA 对自主神经系统的损害越重，对黑质纹状体系统的损害越轻，患者的预后越好。

三、门诊随访情况

患者出院后治疗方案：美多芭 125mg，每日 3 次，氯硝西泮 1mg，睡前口服，白天穿弹力袜。服美多芭一周出现恶心、呕吐、幻觉，减量至 62.5mg，仍恶心、呕吐。自行停药后不良反应消失。随访半年，起床时头晕症状减轻，睡眠中未出现明显异常行为动作。步态不稳及尿失禁症状无明显改善。

学习笔记

思路 9：MSA 目前无特异性治疗方法，患者起病后病情持续进展，逐渐丧失生活自理能力，家庭护理及功能训练对于延长患者的生存期及提高生活质量至关重要。

知识点

MSA 患者的非药物治疗

1. 安全防护　①防窒息死亡。需注意观察患者睡眠时的呼吸次数、是否出现鼾声增强、喘鸣发作以及有无睡眠呼吸暂停综合征等情况，发现异常及时唤醒，并进行睡眠呼吸监测，严重者给予气管插管或切开。②体位性症状的防护。MSA 患者活动中可发生头晕、跌倒、视物模糊等情况，患者变换体位时需动作缓慢，加强保护措施，避免头部和四肢发生外伤、骨折。

2. 物理疗法是防治直立性低血压的首选方法，可使用抬高患者睡眠或者平卧位时的头和躯干位置、训练患者适应体位变换时的血压波动、穿抗压服等方法。

3. 饮食指导　高钠、高钾饮食，每日饮水 2~2.5L，记录出入量，根据实际情况酌情调整，以保持稳定的血压和循环血量。饮食以少食多餐为原则，避免进食过量，因胃肠血流量增大导致大脑供血不足，加重头昏、头晕症状。

4. 预防饮水呛咳和吞咽困难导致的误吸，进行功能锻炼指导，如饮水前吸足气，吞咽时憋足气，缓慢进食，饮食调成糊状送至舌根部，少量分次喂入，吞咽困难严重时给予鼻饲。

5. 尿失禁者需注意接尿，尿淋漓者可用集尿器，尿潴留患者需进行尿量评估，根据病情进行间歇性导尿或永久性膀胱造瘘。

6. MSA 患者病程长、生活质量差，容易对生活失去信心，产生抑郁情绪，需加强心理疏导，增强患者治疗的信心与勇气，对患者治疗中的进步给予及时鼓励。

（贾建平）

学习笔记

参考文献

1. 贾建平．神经病学．北京：人民卫生出版社，2009.
2. 贾建平．神经病学．第 7 版．北京：人民卫生出版社，2013.
3. 中华医学会神经病学分会．中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南．中华神经科杂志，2012，45：531-533.
4. Albert MS，DeKosky ST，Dickson D，et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease：recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement，2011，7：270-279.
5. Dubois B，Feldman HH，Jacova C，et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease：revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol，2007，6：734-746.
6. Gilman S，Wenning GK，Low PA，et al.Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology，2008，71：670-676.
7. McKeith IG，Dickson DW，Lowe J，et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies：third report of the DLB Consortium. Neurology，2005，65：1863-1872.
8. Wenning GK，Stefanova N.Recent developments in multiple system atrophy. J Neurol，2009，256：1791-1808.

第十章 中枢神经系统感染性疾病

第一节 概 论

神经系统感染是各种生物性病原体，包括病毒、细菌、衣原体、支原体、立克次体、真菌、螺旋体、原虫、蠕虫和朊蛋白等引起脑实质、脊髓、脑脊髓膜及血管的急性或慢性炎症性疾病。从病理学角度看，各种病原生物感染所致神经系统的疾病以脑膜炎、脑炎和脊髓炎最为经典。神经系统特别是脑的病原生物感染常常是一种急性疾病，一般在数小时至数日内造成最严重的神经系统功能障碍，以致危及生命。即使幸存，患者也要有一个旷日持久的后遗症康复过程。然而，某些病原生物，特别是病毒不仅造成急性的、预后良好的自限性神经系统疾病，也可引起迁延数月至数年并最终死亡的慢性进行性疾病。许多病毒具有在人体内持续存留数月、数年，甚至数十年的独特能力，并且许多宿主虽有病毒持续性感染，然而并未发病。朊病毒和朊病毒病的发现是后者最好的证明。由于新型病原体的不断出现，导致神经系统感染性疾病表现为突发性、复杂性、难治性和高危性等特点，常给临床诊断和治疗带来困难，被称为20世纪瘟疫的艾滋病、埃博拉(Ebola)病毒、朊蛋白病等就是典型的代表。

总之，随着分子生物学研究的突飞猛进，新技术的开发与应用，使病原生物学研究在经过了机体水平、细胞水平的阶段之后，进展到了分子水平，并取得了日新月异的重大发展。单克隆抗体，核酸杂交技术和基因工程不仅使病原生物学的基础理论研究取得进展，而且在疾病的快速诊断和疫苗的制备上有实际应用价值。此外，病原生物基因工程也使得人类神经系统遗传病的基因诊断和基因治疗上看到良好的前景。

学习笔记

第二节 病毒感染

一、单纯疱疹病毒性脑炎

单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex encephalitis，HSE)是单纯疱疹病毒(herpes simplex virus，HSV)引起的急性中枢神经系统感染。常侵犯大脑颞叶、额叶及边缘系统，引起脑组织出血坏死性病变，故又称急性坏死性脑炎或出血性脑炎。人群间密切接触是HSV唯一的传染途径，原发感染多在儿童或青春期，无明显症状，病毒有潜伏特性。本病男女发病率无差异，有人认为20岁以下和40岁以上是两个发病高峰，生活贫困地区发病率较高。本病占已知病毒性脑炎的20%~68%，占全部脑炎的5%~20%。

HSV是嗜神经的双链DNA病毒，属于疱疹病毒科，分为1型(HSV-1)和2型(HSV-2)，近90%的HSE由HSV-1引起。HSV-1原发感染常局限于口咽部，通过呼吸道飞沫或分泌物直接接触传播给易感者，病毒在口咽部黏膜复制，然后沿三叉神经分支经轴索逆行至三叉神经节并潜伏。当机体免疫力低下或受到非特异性刺激时，潜伏病毒活化，病毒经三叉神经分支到达基底部脑膜，引起颞叶和额叶坏死。另约25% HSV-1引起的HSE由病毒直接经嗅球和嗅束直接侵入脑叶或感染口腔后病毒经三叉神经入脑引起脑炎。HSV-2感染经生殖器传播，复制后潜伏于骶部神经节。绝大多数新生儿HSE系HSV-2引起，产妇分娩时生殖道分泌物与胎儿接触是新生儿感染的主要原因。HSV-2也可引起青年人的无菌性脑膜炎。

临床诊疗环节

1. 详细询问患者的症状(如:发热、头痛、精神行为异常、癫痫发作等)及相关病史(尤其口唇或生殖器疱疹史)。

2. 查体时关注意识及精神状况、脑膜刺激征、病理征等神经系统定位体征。可进一步行头部 MRI 或 CT、脑电图、脑脊液检查以寻找颅脑感染损伤的证据。

3. 对于明确诊断病毒性脑炎的患者进一步行病原学检查(急性期行脑脊液 HSV-IgM 检测,急性期与恢复期行脑脊液 HSV-IgG 检测,急性期行脑脊液 PCR 检测 HSV 核酸,必要时可行脑活组织检查)。

4. 诊断明确后即刻开始抗病毒治疗,应用阿昔洛韦或更昔洛韦抗病毒治疗(首选阿昔洛韦,对耐药株可选更昔洛韦),也可进行免疫、中药等对症支持治疗。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者李××,男性,48 岁,主因"头痛 10 天,发热 1 周"收入院。患者住院前 10 日开始出现头痛、恶心,不伴呕吐。入院前 1 周开始发热,体温最高达 39.0℃,伴咳嗽、咽痛,头痛呈持续性钝痛,以额顶部明显。于急诊就诊。

查体:T:36.4℃,P:72 次 / 分,R:16 次 / 分,BP:130/70mmHg,神清,语利,双瞳孔等大等圆,对光反射存在,无眼震及复视。面纹对称,伸舌居中,四肢肌力 5 级,腱反射对称,病理征(-)。颈抵抗。

辅助检查:头颅 CT 扫描未见异常。血常规、凝血功能均正常。脑脊液初压 210mmH_2O,脑脊液白细胞计数 105×10^6/L,中性粒细胞 65%,单核细胞 35%,潘氏(Pandy)试验阴性,蛋白 50mg/dL,糖 84mg/dL,氯化物 135mmol/L。脑脊液标本涂片找细菌、墨汁染色及抗酸染色均阴性。行脑脊液 PCR 检查,结果待归。

急诊留观期间患者抱怨闻到"臭鸡蛋味",并在床上小便。患者与护士发生争吵,扬言要"打护士"。事后,患者称有人叫他这样做。

思路 1:问诊时应注意患者感染的前驱症状、发热持续时间以及热型。

知识点

单纯疱疹性脑炎的前驱期表现

HSE 前驱期可为 1~14 天,表现头痛、头晕、肌痛、恶心和呕吐以及咽喉痛、全身不适等上呼吸道感染症状。早期最常见症状为发热(可达 40℃)和头痛。

思路 2:定位诊断:患者头痛定位于脑膜的血管神经等痛觉敏感结构;脑膜刺激征阳性定位于脑膜;幻嗅(闻到"臭鸡蛋味")、易激惹及精神症状定位于颞叶及边缘系统。

知识点

单纯疱疹性脑炎的精神症状

HSE 精神症状极常见,如反应迟钝、呆滞、激动不安、言语不连贯、定向障碍、错觉、幻觉、妄想及行为怪异。意识障碍表现为意识模糊、嗜睡、昏睡、谵妄,随疾病进展可出现昏迷。

思路 3:定性诊断:患者中年男性,急性起病,前驱发热病史。查体有脑膜及脑实质均受累表现。腰穿脑脊液检查示脑脊液压力、细胞数轻度增高;糖和氯化物正常;无细菌、隐球菌及结核

学习笔记

分枝杆菌感染证据，首先考虑病毒性脑炎。

知识点

单纯疱疹性脑炎的脑脊液改变

部分 HSE 病例脑脊液细胞学早期以中性粒细胞为主，常见少量红细胞，偶见脑脊液黄变，提示出血性病变。5% 病例发病数日内 CSF 正常，再次复查出现异常。

二、入院后进一步诊治情况

两天后将患者收入院，发现患者口唇部出现疱疹，并且出现神志恍惚，时有谵语，躁动不安。同时，脑脊液 PCR 回报 HSV 核酸阳性。患者查体不合作，神经系统检查除有脑膜刺激征外，左侧 Babinski 征阳性。翌日凌晨出现呼吸急促，面色青紫，意识不清，双眼上翻，四肢强直阵挛样抽搐，肌张力增高，持续约 2 分钟左右自行缓解。发作时牙关紧闭，咬破舌头，并伴有尿失禁。行头颅 MRI 平扫＋增强显示：右侧额叶、颞叶、岛叶、脑桥以及左侧颞叶长 T_1 长 T_2 信号病灶，病灶水肿明显并有强化及中线移位（图 10-1）。随后患者出现癫痫持续状态。予其阿昔洛韦 500mg 静脉滴注、每 8 小时 1 次抗病毒；丙戊酸钠注射液持续 24 小时静脉泵入控制癫痫发作；地塞米松 20mg 静脉滴注，每日 1 次减轻炎症反应及脑水肿；甘露醇 125ml 静脉滴注，每 6 小时 1 次降颅压等治疗，并行物理降温、鼻饲、气管插管及呼吸机辅助通气等对症支持治疗，癫痫持续状态得到有效控制。当时查体：T：36.8℃，

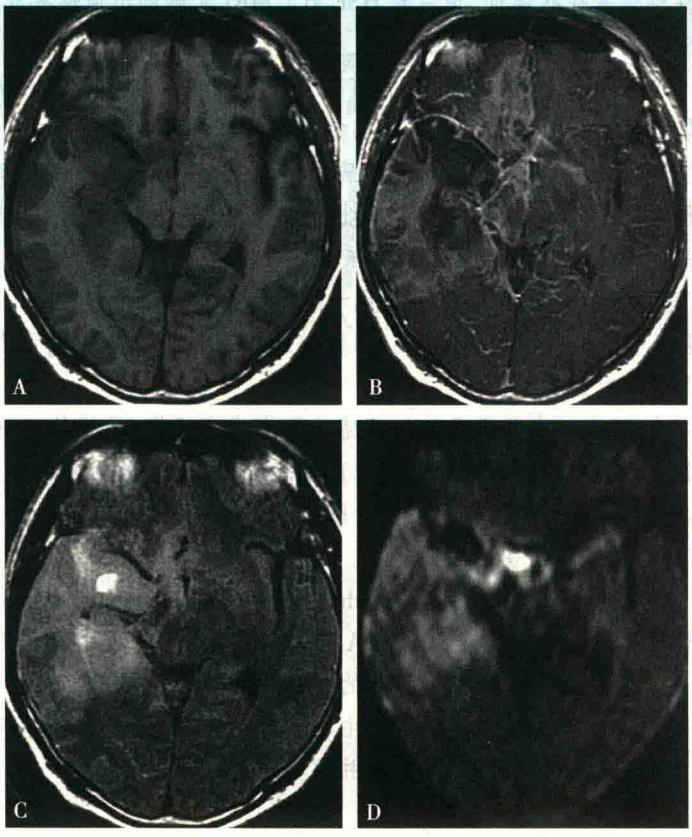


图 10-1　患者的头颅 MRI

A. T_1WI 轴位可见右侧额叶、颞叶、岛叶、脑桥以及左侧颞叶长 T_1 信号病灶，中线向左侧移位；B. T_1 增强轴位可见右侧额叶、颞叶、岛叶、脑桥强化病灶；C. T_2 Flair 轴位可见右侧额叶、颞叶、岛叶、脑桥以及左侧颞叶长 T_2 信号病灶；D. DWI 轴位可见右侧额叶、颞叶、岛叶、脑桥高信号，水肿明显

学习笔记

P:96 次 / 分,R:26 次 / 分,BP:135/70mmHg,神清,语言欠流利,查体欠合作,双瞳孔等大等圆,对光反射存在,无眼震及复视。面纹对称,伸舌居中,四肢可动,腱反射对称,病理征(-)。颈抵抗。简易智力状态检查量表(MMSE):14/30 分。MoCA:视空间 / 执行能力 1/5 分,命名 2/3 分,注意力 3/6 分,语言 1/3 分,抽象能力 0/2 分,延迟回忆 0/5 分,定向力 3/6 分,总分 10/30 分。病情相对稳定,出院后继续予患者丙戊酸钠缓释片及奥卡西平控制癫痫症状;改善脑功能药物(茴拉西坦,2 粒,3 次 / 日);改善脑部血液循环药物(银杏叶片,2 片,3 次 / 日)等对症治疗,定期神经内科门诊随诊。

思路 4:HSE 的鉴别诊断:带状疱疹病毒性脑炎、肠道病毒性脑炎、巨细胞病毒性脑炎、急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis,ADEM)、感染中毒性脑病。

知识点

单纯疱疹性脑炎的鉴别诊断

HSE 神经系统损害症状包括:偏瘫、失语、偏身感觉障碍、偏盲、眼球偏斜、眼睑下垂、不自主运动及共济失调等。部分患者出现去皮质或去大脑强直状态。常有癫痫发作、脑膜刺激征及颅高压表现,严重者可发生脑疝。死亡率较高,可遗留后遗症。应鉴别以下疾病:

1. 带状疱疹病毒性脑炎　较 HSE 少见,患者多有胸腰部带状疱疹史。临床表现为意识模糊和局灶性脑损害症状体征,预后较 HSE 好。MRI 无脑部出血性坏死改变,血清和脑脊液可检出相应抗原、抗体及病毒核酸。

2. 肠道病毒性脑炎　夏秋季多见,有前驱胃肠道症状。临床表现为发热、意识障碍、癫痫发作及肢体瘫痪。血清和脑脊液可检出相应抗体及病毒核酸。

3. 巨细胞病毒性脑炎　亚急性或慢性病程,常见于免疫功能低下患者。临床表现为头痛、意识模糊、记忆力减退、情感障碍和局灶神经系统受累体征。部分患者可有弥漫性或局灶性白质异常。脑脊液 PCR 可检出病毒核酸。

4. 急性播散性脑脊髓炎(ADEM)　常见于病毒感染或疫苗接种后,引起脑和脊髓急性脱髓鞘改变,可有意识障碍和精神症状。出现脑膜、脑干、小脑和脊髓受累体征。头 MRI 可见丘脑受累为特异性影像学表现。

5. 感染中毒性脑病　常见于急性细菌感染早期或高峰期,是机体对细菌毒素过敏反应发生的脑水肿,多见于发生败血症、肺炎及菌痢患者。神经系统症状与原发病同时出现,表现发热、恶心、呕吐、谵妄和脑膜刺激征。脑脊液压力增高、细胞数不多、糖和氯化物正常,蛋白轻度增高。通常不遗留后遗症。

6. 抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors,NMDAR)脑炎　是近年来发现的一种机体针对神经元表面 NMDAR 的 NR1 亚单位产生特异性 IgG 抗体所致的自身免疫性脑炎。患者临床可表现为显著的精神行为异常、癫痫发作、记忆受损、运动障碍、语言障碍、意识障碍、中枢性低通气和自主神经功能紊乱等。一些患者可伴有卵巢畸胎瘤或肺癌、乳腺癌、睾丸肿瘤、胸腺瘤等其他肿瘤。

思路 5:该患者入院后积极完善脑脊液相关检查、颅脑 MRI 等辅助检查,明确诊断,积极予以患者抗病毒、脱水降颅压及控制癫痫发作等治疗。但患者病情较重,进展迅速,病情恶化。由此可知 HSE 患者入院后应积极完善相关辅助检查进一步明确诊断,以便及时制订明确的治疗方案而改变患者预后状态。

学习笔记

知识点

单纯疱疹性脑炎患者的关键辅助检查

1. 脑脊液 HSV 特异抗体检测　①间接免疫荧光法检测 HSV 特异性 IgM；②ELISA 检测 HSV 特异性 IgG，病程中 2 次或 2 次以上抗体滴度呈 4 倍以上增高可协助确诊。上述抗体通常出现于发生 HSE 后 1~2 周，持续到 1 个月内。血清 /CSF 滴度比值 <40∶1，提示抗体为鞘内合成。

2. 脑脊液 PCR　诊断 HSE 特异性及敏感性较高，可早期诊断。HSE 发病 1~2 日内 PCR 可为阴性，应在 3 日后复查，发病 2 周内送检。

3. 脑电图　发病一周内可出现异常。主要表现为颞叶为中心弥散性高幅慢波以及一侧或两侧同时出现棘波或慢波。多数 HSE 病例与有病灶部位一致的异常波。周期性同步放电（periodic synchronous discharge，PSD）出现于发病 2 周内，最具诊断价值。

4. 头颅 MRI　起病初期病灶无强化，T_1WI 为低信号，T_2WI 为高信号。当出血时两个序列为混合信号，常合并占位效应及水肿。亚急性期可见脑回状、结节状和软脑膜强化。

知识点

单纯疱疹性脑炎的神经病理学表现

1. 以颞叶和额叶受累为著，可累及邻近边缘叶，双侧半球病变常不对称。早期脑实质呈充血、出血及软化急性炎症改变，脑膜浑浊、充血。约 2 周后发生坏死和液化。

2. 镜下改变包括皮质及皮质下出血坏死、血管周围淋巴套袖、细胞核内出现嗜伊红 Cowdry A 包涵体以及小胶质细胞围绕神经元的“噬神经元现象”。

思路 6：HSE 的治疗计划：患者脑脊液 PCR 显示 HSV 核酸阳性，表明存在病毒感染，积极予以患者阿昔洛韦抗病毒治疗；颅脑 MRI 显示脑实质大面积受累，病灶水肿明显并有强化及中线移位，随即予以患者地塞米松减轻炎症反应及脑水肿，并予以甘露醇脱水降颅压治疗；出现癫痫发作时，及时予以患者丙戊酸钠注射液静脉泵入控制症状。可见该病的治疗方案主要包括抗病毒治疗、免疫治疗及对症治疗。

知识点

单纯疱疹性脑炎的具体治疗方案以及预后

1. 抗病毒治疗

（1）阿昔洛韦（acyclovir）：为首选用药，可抑制病毒 DNA 合成，常用剂量为 10mg/kg，q8h 静脉滴注，连用 14~21 天。早期治疗可改善预后，临床疑诊但不能行病原学检查时可行诊断性治疗。不良反应包括注射处皮肤红斑、胃肠功能紊乱、皮疹、血尿及转氨酶一过性升高。

（2）更昔洛韦（ganciclovir）：对 HSV 突变株敏感，剂量为 5~10mg/kg，q12h 静脉滴注，连用 14~21 天。不良反应包括剂量相关性肾功能损害及骨髓抑制，停药后可恢复。

（3）近年发现对阿昔洛韦耐药的 HSV 株，这类患者可用膦甲酸钠治疗，膦甲酸钠用量 40mg/kg，8 或 12 小时 1 次，连用 14 天。

2. 免疫治疗

（1）α- 干扰素：为广谱抗病毒活性糖蛋白，剂量 60×10^6U/d，肌注，连续 30 天。

学习笔记

(2) 干扰素诱生因子:如聚肌胞等,可使人体产生足量内源性干扰素。

3. 对症治疗

(1) 降温、控制癫痫、镇静治疗。

(2) 减轻脑水肿:颅内压增加可用脱水药。严重脑水肿主张早期、大量、短程应用皮质激素,如甲强龙 500mg/d 或地塞米松 20mg/d 冲击治疗,连用 3~5 天。

(3) 支持治疗:维持水电解质平衡,保证能量供应,保持呼吸道通畅,预防泌尿系感染、坠积性肺炎和褥疮以及康复治疗。

4. 预后　本病以往病死率高达 60%~80%,应用阿昔洛韦后,死亡率降至 30% 左右。早期应用抗病毒药物、年龄在 30 岁以下以及意识障碍较轻患者预后较好。本病的严重后遗症包括痴呆、癫痫、失语、偏瘫等,后期应予以患者语言及肢体功能等康复训练。

二、病毒性脑膜炎

病毒性脑膜炎(viral meningitis)由各种病毒感染引起的软脑膜(软膜及蛛网膜)弥漫性炎症,主要表现为发热、头痛及脑膜刺激征,是临床最常见的无菌性脑膜炎,呈良性经过,且为自限性。夏秋季是本病的高发季节,热带及亚热带地区发病率终年很高。儿童多见,成人也可罹患。90% 的病毒性脑膜炎由肠道病毒经粪 - 口传播引起。肠道病毒属 RNA 病毒,分 60 余种亚型,包括柯萨奇病毒、埃可病毒及脊髓灰质炎病毒,虫媒病毒、HSV-1 及 HSV-2 也可引起。该病患者多有病毒感染前驱症状。美国每年发生病毒性脑膜炎患者数超过其他病原体导致脑膜炎患者总数,我国尚缺乏有关的流行病学资料。

病毒性脑膜炎的临床诊疗环节

1. 详细询问患者发病时的症状及相关病史(尤其病前感染史)。

2. 查体时重点关注脑膜刺激征。

3. 临床考虑脑膜炎的患者行头部 MRI 或 CT 除外颅内占位性病变后,行腰穿化验脑脊液。

4. 对于明确诊断病毒性脑膜炎的患者进一步行病原学检查(急性期脑脊液病毒 IgM 阳性;脑脊液 PCR 检测到病毒核酸),以利于下一步的针对性治疗。

5. 诊断明确后即刻开始抗病毒治疗。

6. 诊疗过程中注意患者的意识水平和脑膜刺激征。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者张 ××,女性,36 岁,患者入院前 2 日无明显诱因出现头痛,双颞侧为主,呈持续性胀痛,不能缓解,就诊于附近医院并行头颅 CT 扫描检查未见异常。服用“对乙酰氨基酚缓释片”后病情并未缓解。患者于入院前 1 日出现发热,体温为 37.6℃,并且出现恶心,曾呕吐 1 次,就诊于急诊。

查体:T:37.4℃,P:82 次 / 分,R:18 次 / 分,BP:110/70mmHg,神清,语利,双瞳孔等大等圆,对光反射存在,无眼震及复视。面纹对称,伸舌居中,四肢肌力 5 级,腱反射对称,病理征(-),颈抵抗。

辅助检查:头颅 CT 扫描未见异常。血常规、凝血功能及生化常规大致正常。腰穿脑脊液初压为 130mmH_2O,脑脊液白细胞 60×10^6/L,蛋白 64.2mg/dl,脑脊液细菌涂片、抗酸染色及墨汁染色均呈阴性。诊断考虑中枢神经系统病毒性感染,遂收住入院。

思路 1：问诊时应注意患者感染的前驱症状、发热持续时间以及热型。

知识点

病毒性脑膜炎的前驱期表现

病毒性脑膜炎前驱期可表现头痛、头晕、肌痛、恶心、呕吐以及腹泻。早期最常见症状为发热和头痛。

思路 2：定位诊断：患者头痛定位于脑膜的血管、神经等痛敏结构；脑膜刺激征阳性定位于脑膜。

知识点

病毒性脑膜炎的病原学特点

90% 的病毒性脑膜炎由肠道病毒经粪 - 口传播引起。肠道病毒属 RNA 病毒，分 60 余种亚型，包括柯萨奇病毒、埃可病毒及脊髓灰质炎病毒等，虫媒病毒、HSV-1 及 HSV-2 也可引起。患者常有腹泻病史。

思路 3：定性诊断：患者青年女性，急性起病，前驱发热腹泻病史。查体有脑膜受累表现。腰穿脑脊液检查示脑脊液压力、细胞数及蛋白轻度增高；糖和氯化物正常；无细菌、隐球菌及结核分枝杆菌感染证据，首先考虑病毒性脑膜炎。

知识点

病毒性脑膜炎的脑脊液改变

病毒性脑膜炎脑脊液压力可轻度增高，脑脊液细胞数在 10×10^6~1000×10^6/L，早期以多形核细胞为主，8~48 小时后以淋巴细胞为主。蛋白轻度升高，糖和氯化物正常。

二、入院后进一步诊治情况

追问病史，患者住院前 8 日在外地出差时出现腹泻，持续 2 日，未发现脓血便，自行服用“黄连素”后缓解。既往左侧周围性面瘫史 10 余年。

入院后神经系统查体：神清、语利，痛苦面容，高级皮层功能正常。除左侧鼻唇沟略浅外，颅神经查体大致正常。四肢肌力、肌张力及共济运动检查正常，深、浅感觉检查正常，双侧腱反射对称。双侧病理征未引出。颈强，颏胸 4 横指，双侧 Kernig 征(+)。

患者住院最初几日仍有间断腹泻，为少量水样便，自觉左上腹隐痛，无恶心和呕吐。腹部查体未见反跳痛和肌紧张。经“蒙脱石散、雷尼替丁、双歧杆菌三联活菌”等药物治疗后腹泻好转。重复腰穿检查，脑脊液初压 150mmH_2O，脑脊液无色透明，白细胞计数 90×10^6/L，中性粒细胞占 60%，淋巴细胞占 40%，蛋白 56.5mg/dL，糖 1.73mmol/L，氯化物 112mmol/L。脑脊液检查可见 3 条寡克隆区带。脑脊液涂片查脑膜炎双球菌、新型隐球菌均阴性。脑脊液柯萨奇病毒 B 组Ⅱ型 IgM 抗体阳性。脑电图示右侧颞部慢波变化较显。头颅 MRI 平扫 + 增强未见脑实质异常信号灶，增强后可见软脑膜轻度强化，符合脑膜炎表现。应用阿昔洛韦 500mg 静脉滴注，每 8 小时 1 次，连用 14 天，并口服利巴韦林 0.15g/ 次，每日 3 次，连用 7 天。患者颈抵抗及头痛症状消失，痊愈出院。

学习笔记

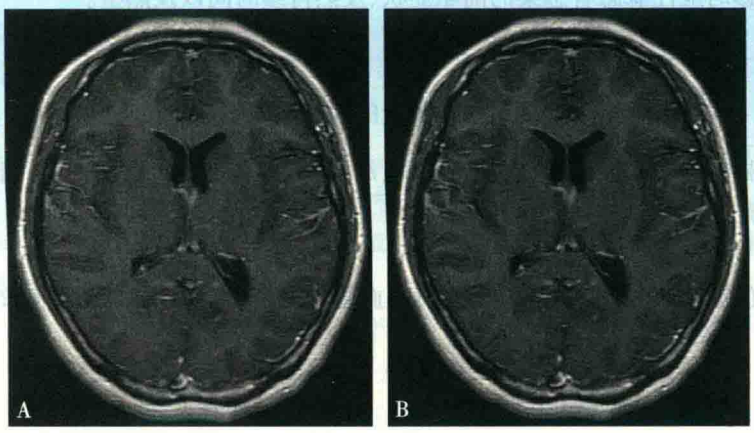


图 10-2　患者头颅 MRI

(A)及(B)均为 T_1 增强轴位像，可见软脑膜轻度强化

思路 4：该病需与化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎及新型隐球菌性脑膜炎相鉴别。见表 10-1。

表 10-1　常见脑膜炎的脑脊液鉴别诊断

脑脊液指标	病毒性脑膜炎	化脓性脑膜炎	结核性脑膜炎	新型隐球菌性脑膜炎
压力	正常或稍高	200~400mm H_2O	200~400mm H_2O	>200mm H_2O
外观	清晰或微浊	混浊或呈脓性	无色透明或微黄，毛玻璃样，静置后可有薄膜形成	微混或淡黄色
白细胞计数	10×10^6~500×10^6/L，通常 <200×10^6/L	1000×10^6~2000×10^6/L	25×10^6~100×10^6/L，少数达 500×10^6/L	10×10^6~500×10^6/L
细胞分类	以淋巴细胞为主，早期少数病例以中性粒细胞为主	早期中性粒细胞 >90%，中期淋巴单核细胞增多，晚期以淋巴单核细胞及吞噬细胞为主	早期以中性粒细胞为主，中后期以淋巴细胞为主	以淋巴细胞为主
蛋白含量	<1g/L	1~5g/L，部分可 >10g/L	1~2g/L(如有梗阻可更高)	增高
糖含量	正常，个别病例晚期糖含量降低	糖含量极低，或消失，通常低于 2.2mmol/L，脑脊液 / 血清 <0.4	糖含量晚期 <2.75mmol/L	150~350mg/L 0.83~1.94mmol/L
氯化物含量	正常	大多正常	明显降低	正常
病原学	组织培养(+)，细菌培养(-)，涂片(-)	涂片或培养(+)	涂片可(+)，培养或接种阳性率低	墨汁染色检出率为 30%~50%

思路 5：如何进一步确诊病毒性脑膜炎：患者腹泻后出现发热、头痛、恶心、呕吐，查体可见颈抵抗，颅脑 MRI 可见软脑膜轻度强化，脑脊液白细胞计数及蛋白含量均升高，无细菌感染证据，首先考虑病毒性脑膜炎诊断。脑脊液柯萨奇病毒 B 组Ⅱ型 IgM 抗体阳性，支持诊断。由此可知确诊该病除了临床表现外，还需要进一步完善病原学诊断、头颅 MRI 等相关检查。

学习笔记

知识点

病毒性脑膜炎的重要辅助检查

1. 病原学诊断　间接免疫荧光法检测病毒特异性 IgM，脑脊液 PCR 对病毒特异性及敏感性较高，合并急性肠道病毒感染者可从咽拭子及粪便中分离培养病毒。病毒分离和组织培养是本病的唯一可靠诊断方法，但技术上限制和耗时过长使临床难以广泛应用。

2. 头颅 MRI　软脑膜强化为主要表现，而脑实质多无异常。

知识点

病毒性脑膜炎的诊断依据

1. 病毒感染的症状。
2. 急性或亚急性起病，以脑膜刺激症状为主的临床表现，如头痛、呕吐、颈项强直等。
3. 脑脊液淋巴细胞轻度增高，蛋白含量轻度增高，糖和氯化物含量正常。

思路 6：病毒性脑膜炎的治疗原则：本病为自限性疾病。病初腹泻，应用药物对症止泻治疗。该患者明确诊断为“病毒性脑膜炎”后，即刻予以患者阿昔洛韦 500mg 静脉滴注，每 8 小时 1 次，连用 14 天，并口服利巴韦林 0.15g/ 次，每日 3 次，连用 7 天。患者颈抵抗及头痛症状消失，痊愈出院。由此病例可知，抗病毒治疗是其中一个重要的选择。

知识点

病毒性脑膜炎的具体治疗措施

1. 头痛严重者可予以止痛药。
2. 癫痫发作时可首选卡马西平或丙戊酸钠处理。
3. 脑水肿一般不常见，可应用 20% 甘露醇静脉滴注。
4. 抗病毒治疗（阿昔洛韦 500mg 静脉滴注，每 8 小时一次，连用 14 天，并口服利巴韦林 0.15g/ 次，每日 3 次，连用 7 天）可缩短病程并减轻症状。
5. 目前临床针对肠道病毒感染应用或实验性应用的药物主要是免疫球蛋白和抗微小核糖核酸病毒药普来可那立（pleconaril）。目前两者的研究资料均有限。免疫球蛋白静脉滴注（intravenous immune globulin，IVIG）能增高抗病毒抗体滴度，可作为新生儿以及免疫功能受损患者的预防性用药。普来可那立通过阻止病毒脱衣壳及阻断病毒与宿主细胞受体结合，达到抑制病毒复制的目的，口服生物活性较好。普来可那立的早期研究结果较好，但最近的研究结果并未显示理想的临床效应。

三、抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体（NMDAR）脑炎

抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptors，NMDAR）脑炎是近年来发现的一种机体针对神经元表面 NMDAR 的 NR1 亚单位产生特异性 IgG 抗体所致的自身免疫性脑炎。国外流行病学调查发现，在自身免疫性脑炎中，抗 NMDAR 脑炎发病率仅次于急性播散性脑脊髓炎。患者临床可表现为显著的精神行为异常、癫痫发作、记忆受损、运动障碍、语言障碍、意识障碍、中枢性低通气和自主神经功能紊乱等。一些患者可伴有卵巢畸胎瘤或肺癌、乳腺癌、睾丸肿瘤、胸腺瘤等其他肿瘤。

学习笔记

临床诊疗环节

1. 首先询问患者发病时的首发症状及伴随症状，儿童患者以癫痫发作为主，中青年患者则以精神行为异常较普遍，部分患者可有前驱低热。

2. 本病尤其需要与病毒性脑炎相鉴别。

3. 由于抗 NMDAR-IgG 多为鞘内合成，部分患者血清抗 NMDAR-IgG 可为阴性，因此行腰穿化验脑脊液抗 NMDAR-IgG 十分关键。

4. 检出抗 NMDAR-IgG 后，除外禁忌证，即刻开始免疫球蛋白联合大剂量激素冲击治疗，有条件的单位可行血浆置换治疗。

5. 治疗过程中，需行胸腹盆联合 CT 平扫，除外卵巢畸胎瘤、睾丸肿瘤及胸腺瘤等伴随肿瘤。必要时行全身 PET-CT 检查，一旦发现肿瘤，应积极创造条件予以切除。

6. 对一线免疫治疗（激素、免疫球蛋白、血浆置换或联用）反应欠佳的不合并肿瘤患者，可尝试包括环磷酰胺及利妥昔单抗在内的二线免疫治疗；由于部分重症患者合并中枢性低通气，需及时行气管插管及呼吸机辅助通气。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者张 ××，女性，23 岁，主因“惊吓后精神异常 16 天”就诊本院急诊。患者 16 天前无明显原因逆行开车受到惊吓后突发精神异常，表现为极度恐慌、不认人、抓挠自身、在马路上翻滚，无伤人行为。无发热，不伴明显视幻觉，无意识障碍、四肢抽搐及大小便障碍，被朋友送至外院急诊，考虑“精神障碍”。患者于当地精神病院就诊，口服“奥氮平 5mg qd”。患者精神异常逐渐缓解，偶有惊恐表现，可认家人，无明显行为异常，行头颅 CT 示未见明显异常，遂出院。近一周以来患者精神异常逐渐加重，无原因惊恐表现较前增多，伴躁动，偶有胡言乱语、不认家人，无发热、抽搐。

患者在急诊躁动明显，予静推地西泮后呈昏睡状态。查体：心电监护示：BP：135/75mmHg，HR：112 次 / 分，SpO_2：95%，RR：13 次 / 分。浅昏迷，查体不配合，定向力、记忆力、计算力、理解力及判断力检查不配合。双侧瞳孔等大等圆，直径约 2mm，对光反射迟钝，无眼震，眼动及复视检查不配合。面纹对称，未见肌震颤及萎缩。左上肢偶可见无目的动作，余肢体无自主活动，四肢肌张力减低，四肢腱反射未引出，双侧病理征（−）。颈强，颏下 1~2 横指，Kernig 征阴性。余神经系统查体不配合。心肺腹查体未见明显异常。血常规示白细胞 12.2×10^9/L，中性粒细胞 86.7%。头颅 CT 示未见明显异常。腰穿压力 210mmH_2O，脑脊液白细胞数 24×10^6/L，单个核细胞 70%，多核细胞 30%。脑脊液生化正常。脑脊液细菌涂片、抗酸染色及墨汁染色均阴性。

按“病毒性脑炎”给予阿昔洛韦抗病毒及其他补液支持治疗后，患者意识障碍逐渐加重，高声喊叫。体温波动于 37.5~38℃，并出现间断抽搐，多为四肢强直阵挛性发作，有时出现口唇及舌部咀嚼样不自主运动。为进一步诊治收入病房。

思路 1：本患者的定位诊断：患者突发精神异常及癫痫发作定位于边缘系统；意识障碍，定位于脑干上行性网状激活系统或广泛大脑皮层，不除外地西泮残留效应。

思路 2：本患者的定性诊断：患者青年女性，急性起病，出现进行性精神异常、意识障碍及癫痫发作。腰穿脑脊液检查示脑脊液压力、细胞数及蛋白轻度增高；糖和氯化物正常；无细菌、隐球菌及结核分枝杆菌感染证据。首先考虑病毒性脑炎，单纯疱疹病毒脑炎可能性大。但患者无明显前驱感染症状，早期精神症状突出，后期出现癫痫发作，尚需与以抗 NMDAR 脑炎及桥本脑病为代表的自身免疫性脑炎（病）相鉴别。

二、入院后进一步诊治情况

患者入院当天，无明显诱因出现双上肢伸直，双手不自主抖动，肌张力升高，双手抓挠，牙关咬紧。双眼下视位，左眼较右眼下视更明显，双瞳孔等大等圆，d=2mm，光反应灵敏。患者呼之不应，双下肢偶可自行屈曲，四肢刺激无回缩，左侧肢体腱反射偏活跃、右侧肢体消失，双侧病理反射阴性。颈软，Kernig 征阴性。心电监护示：BP：145/86mmHg，HR：151 次 / 分，RR：19 次 / 分，SpO_2：92%。考虑癫痫发作不除外，即刻给予地西泮 10mg 缓慢静推，舌垫保护，提高氧气吸入流量，上述症状持续约 3 分钟缓解。发作后患者缄默状态，压眶无反应，双瞳孔等大等圆，d=2mm，光反应略迟钝。次日复查腰穿，脑脊液压力 175mmH_2O；脑脊液蛋白 50mg/dL，氯化物 117.0mmol/L，潘氏试验阴性；脑脊液白细胞 10.0×10^6/L，红细胞 2.0×10^6/L。脑脊液及血清抗 NMDAR-IgG 均为强阳性。

发现抗 NMDAR-IgG 阳性当天开始予免疫球蛋白 400mg/(kg·d)静点，连用 5 天。次日，开始甲强龙 1g qd 冲击，3 天后减量至 500mg qd。同时予患者甘油果糖 250ml q12h 降颅压、抑酸、保肝、化痰、补液等治疗。入院后第 5 天头 MRI 示双侧海马 T_2 Flair 高信号，病变无占位效应及强化（图 10-3A）。脑电图示全导广泛高幅慢波。入院后第 7 天妇科超声示盆腔一个直径 10cm 的囊实性占位。进一步行腹盆联合 CT 发现附件区 10.0cm×6.0cm×6.0cm 混杂密度囊性病变，考虑卵巢畸胎瘤可能性大。

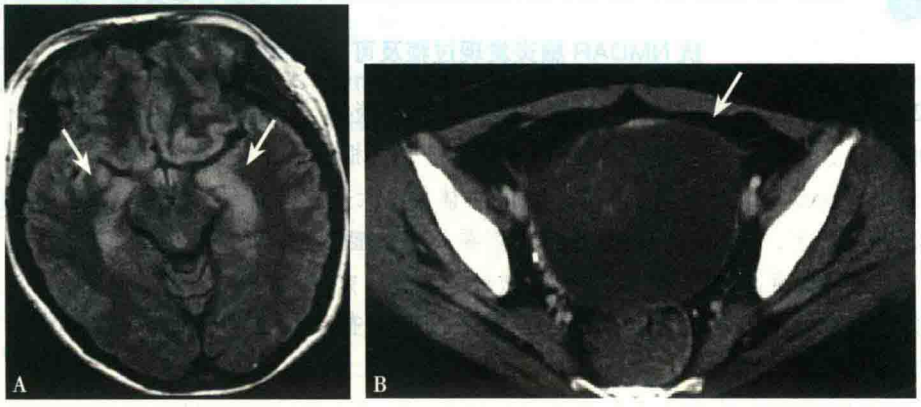


图 10-3　患者头颅 MRI 及盆腔 CT

A. T_2Flair 轴位像示双侧海马高信号；B. 盆腔 CT 增强扫描示附件区 10.0cm×6.0cm×6.0cm 混杂密度囊性病变

患者始终缄默状态，无法交流，对刺激无反应，间断哭闹，头部向左右侧甩动，双眼时而向左侧凝视，时而无规律性眨眼及眼球浮动，口唇无意识咀嚼动作，张口不能闭合，双上肢僵直、抓挠、抖动及舞蹈样左右摆动等表现，双下肢僵直。间断应用丙戊酸钠缓释片及奥卡西平。

入院第 17 天，患者出现唾液分泌过多及窦性心动过速。两天后患者血气分析提示Ⅱ型呼吸衰竭，遂急行气管插管及呼吸机辅助通气。第 21 天，患者意识转清，可按指令眨眼、攥拳，同时咀嚼及不自主舞蹈样动作开始减少。第 26 天，患者接受右侧附件占位切除术，术后病理结果提示未成熟卵巢畸胎瘤。术后 1 天之内，患者成功脱机。第 32 天（术后第 6 天），患者意识完全恢复，言语流利、近记忆力、定向力及计算力完全正常。第 34 天（术后第 8 天），复查脑电图大致正常，已恢复 α 背景节律，MMSE 30 分。同日开始予患者肢体康复锻炼。第 54 天，患者痊愈出院。出院后嘱患者定期复查头 MRI 及盆腔 CT。

学习笔记

知识点

抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎的鉴别诊断

由于抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎在临床表现(如癫痫、精神异常)上极为类似,建议所有拟诊病毒性脑炎患者均应行抗 NMDAR-IgG 筛查。二者的鉴别可参考表 10-2。

表 10-2　抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎的临床及影像学鉴别要点

	抗 NMDAR 脑炎	病毒性脑炎
体温	初期可有低热(<38℃)	常伴高热(>38℃)
影像学	1/3 患者有头 MRI 异常,病变多位于海马、胼胝体等边缘系统,罕见强化及占位性病变	多数病灶位于颞叶及岛叶,强化及占位性病灶较常见,头 CT 可发现部分病灶内出血
不自主运动	口面部运动障碍(如做鬼脸、咀嚼、用力张闭口)、舞蹈样运动、肌张力姿势障碍	少见
自主神经症状	表现为血压及心率不稳定、中枢性低通气,泌涎增多较特异	合并脑疝时常有循环呼吸受累

知识点

抗 NMDAR 脑炎发现过程及可能发病机制

2005 年,Dalmau 等报道了一类新型边缘系统脑炎,4 例患者均为年轻女性,临床表现为精神症状、癫痫发作、记忆缺失、意识水平下降及中枢性低通气,且均伴有良性卵巢畸胎瘤。上述患者血清及脑脊液中的潜在自身抗体能与大鼠海马神经元细胞膜结合。此类脑炎临床表现严重,有潜在致死性,患者常需要长期重症监护,但在肿瘤切除和免疫治疗后多数患者最终康复。2007 年,Dalmau 等通过进一步研究,明确此类患者血清及脑脊液中自身抗体针对的抗原为神经元表面 NMDA 受体的 NR1 亚单位,由此提出一种新型自身免疫性脑炎,即抗 NMDAR 脑炎。

抗 NMDAR 脑炎的发病机制尚不完全清楚。目前已知抗 NMDAR-IgG 可与 NR1 亚单位 N 端胞外抗原决定簇结合,致 NR1 相互交联、内化,最终使 NMDAR 可逆性减少缺失。上述抗体介导 NMDAR 密度减少,可使富集 NMDAR 的氨酪酸(GABA)能神经元活性下降,兴奋性谷氨酸途径去抑制,细胞外谷氨酸水平增加,产生精神异常、肌张力障碍等症状;同时可影响脑干中枢模式发生器,出现口面及肢体异常运动;抗 NMDAR-IgG 还可以影响延髓呼吸结构导致呼吸功能障碍和通气不足;此外,NMDAR 数量下降影响多巴胺能、去甲肾上腺素能和胆碱能系统,产生自主神经功能失调。

目前,主要采用患者血清及脑脊液与转染 NR1 亚单位的人胚肾 293 细胞孵育,然后加入荧光素标记的山羊抗人 IgG 二抗,通过间接免疫荧光法在荧光显微镜下对抗 NMDAR-IgG 行定性或半定量检测。对于有经验的操作者,该检测方法的敏感性及特异性均接近 100%。

知识点

自身免疫性脑炎疾病谱

自身免疫性脑炎抗体谱:

NMDAR 抗体;AMPAR(α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异噁唑丙酸受体)抗体;VGKC

学习笔记

complex 抗体；LGI1(leucine-rich glioma-inactivated protein 1)抗体；Caspr2 抗体，Contactin2 抗体；GAD(谷氨酸脱羧酶)抗体；GABABR 抗体；DPPX(dipeptidyl peptidase-like protein 6)抗体等(可参考表 10-3)。

表 10-3　自身免疫性脑炎抗体谱

	NMDAR	LGI1	CASPR2	AMPAR	$GABA_BR$
抗原靶点	NMDAR-NR1	LGI1	CASPR2	AMPAR	$GABA_BR$
发病年龄	0.6~85 岁(中位年龄 21 岁)	30~80 岁(中位年龄60岁)	46~77 岁(中位年龄60岁)	38~87 岁(中位年龄 60 岁)	24~75 岁(中位年龄62岁)
女：男	4：1	1：2	1：4	9：1	1：1
临床表现	前驱症状、精神症状、癫痫发作、记忆下降、运动障碍	边缘叶脑炎、面臂肌张力障碍性癫痫	Morvan 综合征、脑炎、神经性肌强直	边缘叶脑炎、精神症状	边缘叶脑炎
MRI T2/Flair 颞叶内侧高信号	25%	>80%	40%	90%	70%
CSF：细胞增多或寡克隆区带阳性	95%(发病时 80%的患者出现该脑脊液改变)	40%	25%	90%	90%
肿瘤	10%~50% 存在年龄相关性卵巢畸胎瘤	<10%(肺癌、胸腺瘤)	<20%(肺癌、胸腺瘤)	70%(肺癌、乳腺癌、胸腺瘤)	60%(肺癌)
其他	脑电图90%异常，30% 出现 δ 刷	低钠血症(60%)	边缘叶脑炎	容易复发	癫痫发作及癫痫持续状态
疾病的相对比例	55%	30%	4%	4%	5%

思路 3：通过脑脊液检查、颅脑 MRI 及抗体筛查确诊抗 NMDAR 脑炎后，即刻予以患者丙种球蛋白及激素进行免疫调节治疗；癫痫发作予以患者口服抗癫痫药物治疗；右侧附件区占位，手术后病例证实为未成熟畸胎瘤；出现Ⅱ型呼吸衰竭，予以患者呼吸机辅助通气，对症治疗。经治疗后患者痊愈出院。

知识点

抗 NMDAR 脑炎的治疗

1. 首先采取一线免疫治疗　静脉注射甲强龙 1g×(3~5)天或人血丙种免疫球蛋白(IVIG)400mg/(kg·d)静点，连用 3~5 天，然后每周按上述剂量应用，连用 6~12 周。应用激素和(或)IVIG 效果不佳的患者，可选择血浆置换进行治疗。

2. 治疗过程中，需行胸腹盆联合 CT 平扫，除外卵巢畸胎瘤、睾丸肿瘤及胸腺瘤等伴随肿瘤。必要时行全身 PET-CT 检查，一旦发现肿瘤，应积极创造条件予以切除。

3. 如经一线免疫治疗后病情仍未改善，需考虑使用利妥昔单抗、环磷酰胺或二者合用。治疗的持续时间取决于治疗后的反应和临床医生的判断。原则上不以脑脊液抗体转阴作为治疗终点。

学习笔记

4. 支持对症治疗　对轻症患者加用抗精神病药物(奥氮平,10~15mg/qd)、改善脑功能药物(茴拉西坦,2粒,3次/日)、改善脑部血液循环药物(银杏叶片,2片,3次/日)可缓解症状并促进脑功能恢复。对重症患者的管理包括镇静,抗癫痫,维持水电解质平衡,保证能量供应,保持呼吸道通畅,预防泌尿系感染、坠积性肺炎和褥疮以及肢体康复治疗。

知识点

抗 NMDAR 脑炎实验室及电生理检查特点

1. 抗 NMDAR 脑炎脑脊液检查特点　由于抗 NMDAR-IgG 多为鞘内合成,部分患者血清抗 NMDAR-IgG 可为阴性,但脑脊液抗 NMDAR-IgG 阳性率为 100%。脑脊液压力多正常,白细胞多轻度升高。糖和氯化物正常,部分患者脑脊液蛋白含量轻度增高。脑脊液细胞学早期以中性粒细胞为主、中期淋巴单核细胞占优势、晚期出现巨噬细胞。

2. 脑电图　可表现为棘波、棘—慢波或全导广泛高幅慢波。部分重症患者可出现 extreme δ brush(极端 δ 刷)。

知识点

抗 NMDAR 脑炎患者的预后及复发

1. 目前认为急性期抗 NMDAR 脑炎抗体滴度与患者预后无明显相关性。早期诊断、尽早行免疫治疗及肿瘤切除是神经功能恢复的关键。本病死亡率低于 10%,主要死因是呼吸衰竭及长期卧床所致重症感染。

2. 20%~25% 的抗 NMDAR 脑炎患者可存在复发,主要发生于未合并肿瘤者、激素冲击疗法减量期或免疫治疗不规范患者。可考虑使用硫唑嘌呤或麦考酚酸酯进行免疫抑制治疗。

3. 对于 18 岁以上的患者,即使神经系统功能恢复,也要定期(至少每 2 年 1 次)进行肿瘤筛查。

学习笔记

第三节　细菌感染

一、化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎(purulent meningitis)是蛛网膜下腔的急性化脓性感染,炎症反应累及脑膜和蛛网膜下腔,是中枢神经系统化脓性感染中最常见的疾病。常见致病菌包括:脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、B 族链球菌等。

化脓性脑膜炎的临床症状可以表现为急性起病,迅速进展;也可以是亚急性起病,逐渐恶化。典型三联症包括发热、头痛和颈项强直。腰穿检查脑脊液压力增高,白细胞计数以中性粒细胞增多为主,蛋白增高,葡萄糖含量下降或葡萄糖脑脊液/血清 <0.4。革兰染色或细菌培养用于明确病原菌。对于合并皮肤瘀点的患者要高度怀疑脑膜炎双球菌感染,可对皮肤瘀点活检标本行革兰染色以显示病原菌。

临床诊疗环节

1. 详细询问患者发病时的症状及相关病史。

2. 查体时重点关注脑膜刺激征。
3. 临床考虑脑膜炎的患者行头部 MRI 或 CT 除外颅内占位性病变后，行腰穿化验脑脊液。
4. 对于明确诊断化脓性脑膜炎的患者进一步行病原学检查，以利于下一步的针对性治疗。
5. 诊断明确后即刻开始抗感染治疗，能穿透血脑屏障的抗生素应作为首选。
6. 诊疗过程中注意患者的意识水平和脑膜刺激征。

临床病例讨论

患者田××，男性，39 岁，于 13 天前无明显诱因发热达 39℃，伴轻咳，曾呕吐数次，吐出胃内容物，非喷射性，无意识障碍，伴轻度头痛。曾查血常规白细胞 14×10^9/L，中性粒细胞百分比 81%，住院按“上呼吸道感染”治疗好转出院，但于 2 天前再次发热达 39℃以上，伴头痛，呕吐 2 次，以“发热待查”收入院。病后患者精神萎靡，尿、便正常，既往体健。

查体：T：38.4℃，P：60 次 / 分，R：24 次 / 分，BP：90/60mmHg，神清，精神差，巩膜无黄染，双瞳孔等大等圆，对光反射存在，无眼震及复视。面纹对称，伸舌居中，四肢肌力 5 级，腱反射对称，病理征（−）。颈抵抗，克氏征（+），布氏征（+）。

辅助检查：血 Hb：112g/L，白细胞：29.6×10^9/L，分叶 77%，淋巴 20%，单核 3%，血小板：150×10^9/L。腰穿：压力 180mmH_2O，微混浊，常规：细胞总数：5760×10^6/L，白细胞数：360×10^6/L，多形核：86%，生化：糖：2.5mmol/L，蛋白：1.3g/L，氯化物：110mmol/L。

思路 1：问诊时要注意起病的速度、伴随症状、有无头痛、恶心、呕吐等颅高压症状。既往史、个人史有无特殊、有无疫区疫水接触史。

知识点

化脓性脑膜炎的前驱期表现

对于感染性疾病，要注意发热的程度、类型、伴随症状、诊治经过等。化脓性脑膜炎起病初期可能仅表现为发热和轻度头痛，要进行详细的神经系统查体，尤其是脑膜刺激征。

思路 2：定位诊断：患者头痛、脑膜刺激征阳性，定位于脑膜。

知识点

脑膜刺激征检查

软脑膜和蛛网膜的炎症，或蛛网膜下腔出血，使脊神经根受到刺激，导致其支配的肌肉反射性痉挛，从而产生一系列阳性体征，统称为脑膜刺激征。

颈强直：患者仰卧，双下肢伸直，检查者轻托患者枕部并使其头部前屈。如颈有抵抗，下颏不能触及胸骨柄，则表明存在颈强直。颈强直程度可用下颏与胸骨柄间的距离（几横指）表示。

克尼格征（Kernig sign）：患者仰卧位，检查者托起患者一侧大腿，使髋、膝关节各屈曲成约 90° 角，然后一手固定其膝关节，另一手握住足跟，将小腿慢慢上抬，使其被动伸展膝关节。如果患者大腿与小腿间夹角不到 135° 就产生明显阻力，并伴有大腿后侧及腘窝部疼痛，则为阳性。

布鲁斯基津征（Brudzinski sign）：患者仰卧，双下肢伸直，检查者托其枕部并使其头部前屈。如患者双侧髋、膝关节不自主屈曲，则为阳性。

学习笔记

思路 3：定性诊断：患者急性起病，表现为高热、头痛；查体有脑膜受累的体征；脑脊液细胞数增多，以多核细胞为主，蛋白含量增高，因此首先考虑化脓性脑膜炎。

知识点

化脓性脑膜炎的诊断要点

化脓性脑膜炎患者的血白细胞在发病早期即可增高，随着病程的进展，单纯的抗感染治疗可能效果不理想，且头痛症状有可能进一步加重。因此，对化脓性脑膜炎的患者要及早行腰穿检查以明确诊断。患者的诊断主要依据病史（发热、头痛、不同程度的意识障碍），结合体征（脑膜刺激征）和脑脊液检查结果。尤其是脑脊液涂片找细菌和（或）脑脊液培养明确有细菌者可明确诊断；对于脑脊液检查结果不典型改变的患者，要结合血常规（白细胞和中性粒细胞明显升高）和既往治疗经过，以及胸片等检查综合考虑，必要时可行诊断性治疗。

思路 4：化脓性脑膜炎的鉴别诊断：患者主要表现为头痛、发热、呕吐，查体可见脑膜刺激征阳性，考虑脑膜受累，脑脊液细胞数及蛋白含量升高，考虑中枢神经系统感染，应与以下疾病鉴别：①病毒性脑膜炎；②结核性脑膜炎；③新型隐球菌性脑膜炎（鉴别要点见表 10-1）。

知识点

化脓性脑膜炎的脑脊液改变

化脓性脑膜炎是中枢神经系统常见的化脓性感染，急性起病，快速进展，主要表现为发热、头痛和颈项强直。腰穿检查脑脊液压力增高，外观混浊或呈脓性，细胞数明显升高，以中性粒细胞增多为主，蛋白增高，糖和氯化物降低。脑脊液涂片革兰染色阳性率在 60% 以上，细菌培养阳性率在 80% 以上。

思路 5：化脓性脑膜炎的治疗：根据患者临床表现、脑脊液检查等，明确诊断为“化脓性脑膜炎”后，予以患者抗感染治疗，以能穿透血脑屏障的抗生素作为首选，同时予以支持、对症治疗，包括降低颅内压，缓解脑水肿。

知识点

化脓性脑膜炎的具体治疗方案

未确定病原菌时，头孢曲松或头孢噻肟常为首选用药。病原菌为肺炎球菌或脑膜炎球菌时，首选青霉素。肺炎球菌对青霉素耐药时，可考虑头孢曲松，必要时联合万古霉素，2 周为 1 疗程。脑膜炎球菌对青霉素耐药者，选用头孢噻肟或头孢曲松，可与氨苄西林或氯霉素连用。对铜绿假单胞菌引起的脑炎可用头孢他啶，其他革兰阴性杆菌脑膜炎可用头孢曲松、头孢噻肟或头孢他啶，疗程常为 3 周。对病情较重且没有明显激素禁忌证的患者可考虑应用激素，通常给予地塞米松 10mg 静脉滴注，连用 3~5 天。颅内压高者可脱水降颅压，高热者使用物理降温或使用退热剂，癫痫发作者给予抗癫痫药物以终止发作。

二、结核性脑膜炎

患者通常亚急性起病，以头痛、颈项强直、低热及意识障碍为主要表现，可有后组颅神经受累症状。由于炎症反应产生浓稠的分泌物，可以填满基底池而出现颅神经受损等定位体征。致病菌为结核分枝杆菌，其原发感染可由血行播散至脑膜。腰穿检查显示颅内压增高，脑脊液以

学习笔记

淋巴细胞增多为主(10~500/μl),蛋白增高(1~5g/L),葡萄糖水平下降(1.1~2.2mmol/L),传统的抗酸染色(+)。脑脊液涂片阳性率较低,结核分枝杆菌培养阳性是诊断的金标准,但阳性率仅为50%,PCR 扩增细菌的 DNA 虽然阳性率高,但同样存在敏感性高,特异性差的缺点。近年来发展的改良抗酸染色方法提高了结核诊断的敏感性,值得进一步探讨。

尽管结核性脑膜炎诊断相对困难,但由于其高死亡率,因此一旦怀疑此诊断即应开始经验性抗结核治疗,而不必等待阳性的脑脊液结果。如果治疗有效,则更支持结核性脑膜炎的诊断。

临床病例讨论

患者孙××,女性,30 岁,外地打工人员。患者 2 月前无明显诱因出现发热,体温波动在 37~37.5℃,伴咳嗽、咳痰,间断头痛,无恶心、呕吐,无意识障碍及抽搐发作,未予重视。7 天前头痛加重,伴恶心、呕吐、食欲缺乏、乏力。

查体:T:37.2℃,P:100 次 / 分,R:18 次 / 分,BP:110/70mmHg。神清,语利,表情淡漠,颅神经检查未见异常,四肢可见自主活动,双侧病理征阴性,颈强直,克氏征(+),布氏征(+)。

辅助检查:外周血白细胞 4.09×10^9/L,中性粒细胞 77.5%,淋巴细胞 13.3%,红细胞 8.74×10^{12}/L,血电解质钾 5.37mmol/L,钠 138.7mmol/L,氯 101.2mmol/L。胸片:双肺纹理增粗;肺部 CT 示两肺广泛斑点状阴影,呈粟粒状分布;脑部 CT 示右侧额叶见小斑片样低密度影。脑脊液检查提示:无色,微混,白细胞 100×10^6/L,以淋巴细胞为主,蛋白定量 1.58g/L,葡萄糖定量 3.51mmol/L,氯化物 112.8mmol/L,痰找结核分枝杆菌 3 次阴性。

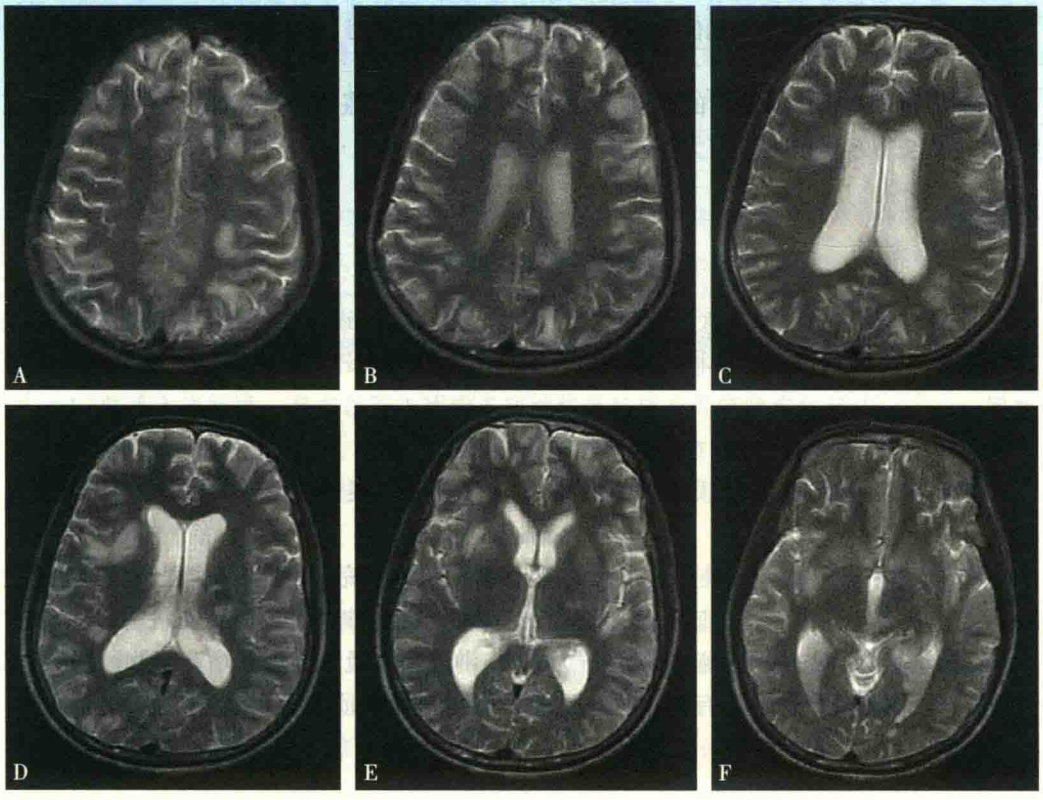


图 10-4　患者头 MRI

A-F. T_2WI 轴位像可见基底池炎性渗出物为高信号,侧脑室扩大

学习笔记

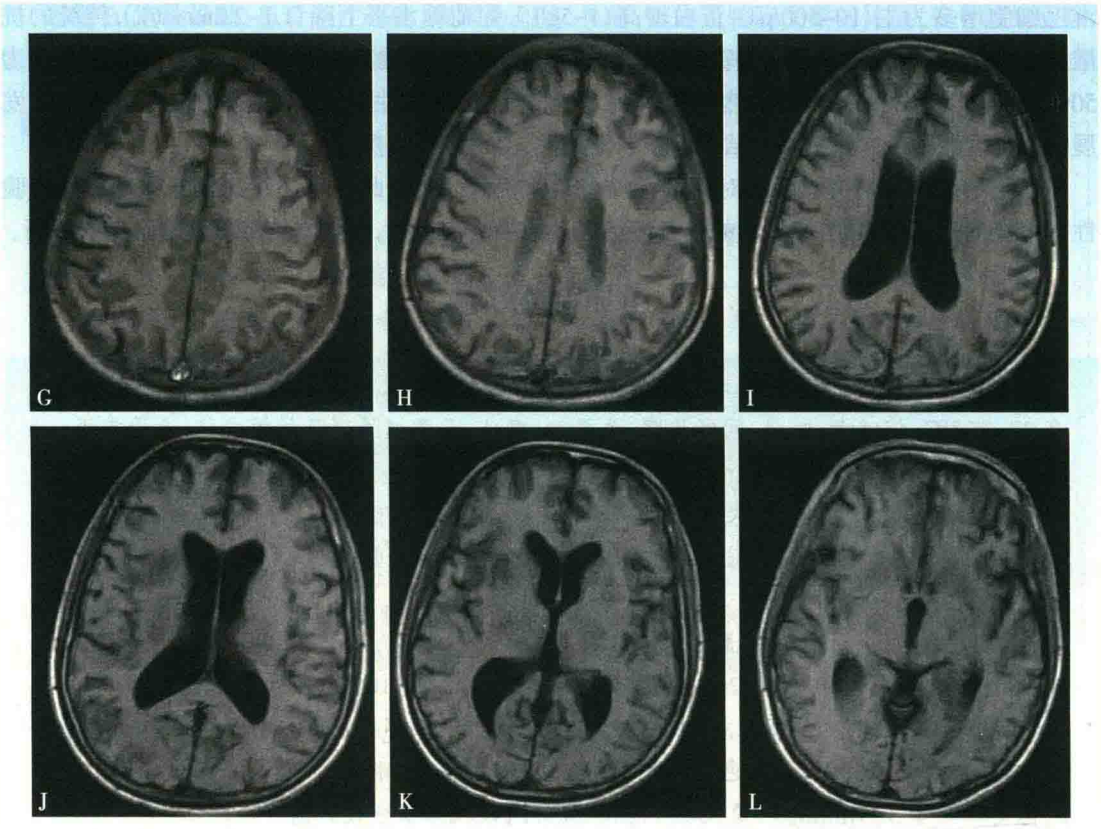


图 10-4(续)　患者头 MRI

G-L. T_1WI 轴位像可见基底池炎性渗出物低信号,侧脑室扩大

学习笔记

思路 1:问诊时要注意发病的速度、伴随症状、有无发热、盗汗、头痛。既往史中有无结核感染症状、个人史,疫苗接种史、有无疫区疫水接触史。

知识点

结核性脑膜炎的前驱期表现

对于感染性疾病,要注意发热的程度、类型、伴随症状、诊治经过等。结核性脑膜炎患者既往可以有其他部位的结核感染的病史,尤其是低热、盗汗、疲劳、慢性咳嗽等也应注意询问。

思路 2:定位诊断:患者脑膜刺激征阳性,定位于脑膜。表情淡漠,结合影像学表现定位于额叶。

思路 3:定性诊断:患者为外地进京人员,疫苗接种可能不完善;亚急性病程,表现为低热、食欲缺乏、乏力等结核中毒症状;查体有脑膜受累的体征;胸部 CT 两肺广泛斑点状阴影,呈粟粒状分布,不除外肺部结核的表现;脑脊液有压力增高、淋巴细胞及蛋白含量增高,因此首先考虑结核性脑膜炎。因患者影像学还有额叶的病灶,亦不能除外脑实质有受累的可能性。

知识点

结核性脑膜炎患者应注意内科检查

结核性脑膜炎患者通常合并其他部位结核感染的证据,有时因症状不特异,没有引起患者的重视,因此,对怀疑结脑的患者应做详细的内科查体及必要的辅助检查以明确诊断。

思路 4：结核性脑膜炎的鉴别诊断：该患者主要表现为发热、头痛、恶心、呕吐、食欲缺乏、乏力，查体可见脑膜刺激征阳性，考虑中枢神经系统感染性疾病，脑膜受累，应与以下疾病相鉴别：①病毒性脑膜炎；②化脓性脑膜炎；③新型隐球菌性脑膜炎（鉴别要点见表 10-1）。患者存在低热、食欲缺乏、乏力等结核中毒症状，肺 CT 可见广泛粟粒状斑点影，结合患者脑脊液淋巴细胞及蛋白含量增多，考虑诊断“结核性脑膜炎”。

知识点

结核性脑膜炎的脑脊液改变

结核性脑膜炎亚急性起病，以头痛、低热、意识障碍为主要表现。查体脑膜刺激征阳性，可以合并颅神经受损的定位体征。腰穿检查显示颅内压增高，脑脊液以淋巴细胞增多为主（10~500/μl），蛋白增高（1~5g/L），葡萄糖水平下降（1.1~2.2mmol/L），抗酸染色（+）。

思路 5：结核性脑膜炎的辅助检查：患者肺 CT 可见双肺广泛粟粒样斑点影，脑脊液压力升高、淋巴细胞及蛋白含量均升高，支持结核性脑膜炎的诊断。为进一步明确诊断，血及脑脊液检查可进一步完善抗酸杆菌染色、PPD、结核分枝杆菌 PCR、痰找结核菌、结核感染 T 细胞实验、抗结核抗体等检查。

知识点

结核性脑膜炎的诊断方法

CSF 标本涂片抗酸染色方法简便、可靠，缺点是敏感性差，结核分枝杆菌检出率不到 1/5。CSF 结核分枝杆菌培养是诊断结核感染的“金标准”。结核菌培养需要活菌，对营养要求高，生长缓慢（4~8 周），易受抗结核药物影响，缺点是耗时长，阳性率低（1/10）。Bactec 自动快速检测结核菌系统加快了细菌培养和药敏实验的速度（1 周），但此法易受菌量、菌活力和实验环境等因素影响，阳性率（7.9%）并未提高。近年，改良抗酸染色的方法明显提高了该病诊断的敏感性。

知识点

结核性脑膜炎的诊断研究进展（2009 南非会议国际专家共识）

1. 临床入选标准　存在以下一项或多项结核性脑膜炎的症状或体征：

头痛、易激惹、呕吐、发热、颈强直、癫痫、局部神经损害表现、意识改变、昏睡。

2. 结核性脑膜炎分层诊断

（1）确定的结核性脑膜炎：满足 A 或 B 标准的所有条件

A. 满足临床入选标准同时至少符合以下条件的 1 项：脑脊液中镜检到抗酸杆菌；脑脊液中分离培养到结核分枝杆菌；PCR 法检测到结核分枝杆菌。

B. 有疑似症状或体征及脑脊液改变同时在其与结核病组织学改变一致的脑或脊髓中镜检到抗酸杆菌，或肉眼可见的脑膜炎（尸检时）。

（2）高度可能的结核性脑膜炎：满足临床入选标准且总诊断得分≥10 分（无脑成像结果时）或者总诊断得分≥12 分（有脑成像结果时），同时排除一些鉴别诊断，总得分中至少有 2 分来自脑脊液或脑显像。

（3）可能的结核性脑膜炎：满足临床入选标准且总诊断得分为 6~10 分（无脑成像结果时）或者总诊断得分 6~11 分（有脑成像结果时），同时排除一些鉴别诊断。当未做腰椎穿刺

学习笔记

或脑显像时，可能的结核性脑膜炎不能被诊断或排除。

(4) 非结核性脑膜炎：已确定为其他诊断，尚未得到结核性脑膜炎的诊断或双重感染的一些其他明确体征。

知识点

结核性脑膜炎诊断评分标准

1. 临床表现　该层最大得分 6 分。

(1) 症状持续大于 5 天。(4 分)

(2) 疑似结核的全身症状：体重下降(或儿童体重增长不良)；盗汗；持续性咳嗽大于 2 周。(一项或多项表现 2 分)

(3) 近期(过去 1 年内)有肺结核接触史或结核菌素皮肤试验(TST)、γ 干扰素释放试验(IGRA)阳性(仅限于 10 岁以下儿童)。(2 分)

(4) 局灶神经损害表现(不包括颅神经麻痹)。(1 分)

(5) 颅神经麻痹。(1 分)

(6) 意识改变。(1 分)

2. 脑脊液　该层最大得分 4 分。

(1) 外观清亮。(1 分)

(2) 细胞数 10~500/μl。(1 分)

(3) 淋巴细胞增多(50%)。(1 分)

(4) 蛋白 >1g/L。(1 分)

(5) CSF 糖 / 血糖 <50% 或 CSF 糖绝对浓度 <2.2mmol/L。(1 分)

3. 脑显像　该层最大得分 6 分。

(1) 脑积水。(1 分)

(2) 脑基底膜增厚。(2 分)

(3) 脑结核瘤。(2 分)

(4) 脑梗死。(1 分)

(5) 脑基底部高密度影。(2 分)

4. 其他部位结核证据　该层最大得分 4 分。

(1) 胸片显示可疑的活动性结核灶。(结核体征 2 分，粟粒型结核 4 分)

(2) CT/MRI/ 超声证实中枢神经系统外结核。(2 分)

(3) 其他标本(如痰、淋巴结、胃内容物、尿液、血)中检测到 AFB 或分离培养出结核分枝杆菌。(4 分)

(4) 中枢神经系统外的标本结核核酸扩增试验(NAAT)检测到结核分枝杆菌。(4 分)

(5) 需排除的鉴别诊断：化脓性脑膜炎，病毒性脑膜脑炎，梅毒性脑膜炎，脑型疟疾，寄生虫引起的或嗜酸细胞性脑膜炎(血管圆线虫、棘颚口线虫、弓蛔虫、囊虫)，脑弓形虫病和细菌性脑脓肿(脑成像表现出占位性损害)，恶性肿瘤(如淋巴瘤)。

思路 6：结核性脑膜炎是一种严重的中枢神经系统感染性疾病，病死率高，由于早期的临床特征及脑脊液改变均不典型，病原学检查检出率低，所以结核性脑膜炎的诊断率低。因此，一旦怀疑结核性脑膜炎的诊断即应开始抗结核治疗，以免贻误病情。

学习笔记

知识点

结核性脑膜炎的治疗方案

本病治疗应遵循早期给药、合理选药、联合用药及系统治疗原则。抗结核药物宜选择渗透力强、脑脊液浓度高的杀菌剂，治疗过程中要观察毒副反应，尽可能避免毒副作用相同的药物联用。

目前常用的治疗药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇等。WHO 的建议应至少选择三种药物联合治疗，常用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺，轻症患者治疗 3 个月后可停用吡嗪酰胺，再继续用异烟肼和利福平 7 个月。耐药菌株可加用第四种药如链霉素或乙胺丁醇。利福平不耐药菌株，总疗程 9 个月已足够；利福平耐药菌株需连续治疗 18~24 个月。

儿童不易了解视神经毒性作用，不选择乙胺丁醇；妊娠妇女因考虑对胎儿位听神经影响不选用链霉素。对晚期严重病例，颅压高、脑积水严重、椎管有阻塞以及脑脊液糖持续降低或蛋白持续增高者，可考虑应用鞘内注射，注药前，宜放出与药液等量脑脊液。

治疗过程中应经常复查脑脊液以监测抗结核药物在现行治疗水平的疗效。治疗开始后的 2~3 个月应进行一次神经影像学检查，以后每 3~6 个月进行一次，以验证病变恢复的情况。对结核瘤的治疗通常需要 2 年以上。

思路 7：该患者明确诊断后，予以患者规范抗结核治疗，辅以脱水降颅压治疗，预后较好，由此可知及时有效的治疗的重要性。在治疗过程中注意积极脱水降颅压、支持对症治疗，同时重点要防止并发症的发生。

知识点

脱水降颅压的措施

1. 20% 甘露醇 5~10ml/kg 快速静脉注射，必要时 4~6 小时一次。

2. 必要时脑室穿刺引流，每日不超过 200ml，持续 2~3 周。

3. 若无禁忌可应用肾上腺皮质激素　肾上腺皮质激素能抑制炎性反应；减轻动脉内膜炎，减轻中毒症状及脑膜刺激征；能降低脑压，减轻脑水肿、防止椎管的阻塞。为抗结核药物的有效辅助治疗。一般早期应用效果较好。可选用泼尼松每日 1~2mg/kg 口服，疗程 6~12 周，病情好转后 4~6 周开始逐渐减量停药。

思路 8：在治疗结核性脑膜炎时应注意有无混合感染、有无其他部位结核灶、有无基础疾病及个体差异等问题。

知识点

结核性脑膜炎预后

预后与患者病情、治疗时意识状态、抗结核治疗迟早和患者年龄等有关。结核性脑膜炎病死率与年龄、延迟确诊和治疗、治疗不合理等有关，与患者意识障碍、明显神经系统症状体征和脑脊液蛋白显著增高(>3g/L)呈正相关。老年结核性脑膜炎患者临床表现不典型，全身情况差，并发症较多，病死率较高(22.6%)；HIV 感染结核性脑膜炎病死率更高。该病死因常为多器官功能衰竭、脑疝等，幸存者可能遗留后遗症，如儿童精神发育迟滞、癫痫发作、视觉障碍和眼外肌麻痹等。

学习笔记

第四节　脑囊虫病

脑囊虫病(cerebral cysticercosis)系猪肉绦虫的幼虫(囊虫或囊尾蚴)寄生于脑内引起的一种疾病,是我国中枢神经系统最常见的寄生虫病。

人既是猪肉绦虫的终宿主(猪肉绦虫病),也是中间宿主(囊虫病)。囊虫病是因食入猪肉绦虫卵所致。吞食猪肉绦虫卵为主要传播途径。

囊尾蚴引起脑病变的发病机制主要有:①囊尾蚴对周围脑组织的压迫和破坏;②作为异种蛋白引起的脑组织变态反应与炎症;③囊尾蚴阻塞脑脊液循环通路引起颅内压增高。

病灶可累及脑实质、脑室、脑膜或同时受累,多呈圆形。脑实质内囊虫多位于大脑灰白质交界区。位于脑室内囊虫可单发或多发,可造成颅内压增高及脑积水。累及脑膜者多散在于软脑膜和蛛网膜下腔,造成粘连,影响脑脊液循环。

临床症状极为复杂多样,主要取决于虫体寄生的位置、范围、数量、囊尾蚴生活状态、周围组织反应的改变、血液循环及脑脊液循环障碍的程度。通常有三大症状:癫痫、颅内压增高及精神障碍。脑囊虫病经正规诊断治疗,多可痊愈。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者吴××,男,47岁,辽宁人。主因"发作性意识丧失伴肢体抽搐2年,加重2周"于2010年1月17日入院。患者2年前无明显诱因出现双眼向右侧注视,随后意识丧失,口吐白沫,四肢抽搐,无尿便失禁。持续约10分钟后自行缓解。此后又有类似发作2~3次,未予诊治。入院前2周类似症状发作频繁,每天发作2~3次,持续2~15分钟可自行缓解,并出现头痛、头晕、乏力和手指麻木等症状。发作期及发作间期体温正常。当地头颅CT检查提示颅内多发低密度灶伴水肿。为进一步诊治,就诊我院门诊。

既往史:患者20年前曾食用"米猪肉"。33年前在当地医院行阑尾炎切除手术。

门诊查体:患者神志清楚,较淡漠,无构音障碍,高级皮层功能尚正常,但反应较迟钝。颅神经检查大致正常,四肢肌力、肌张力正常,肌力5级,共济运动正常,步态正常。感觉检查大致正常,腱反射对称存在,双侧Pussep征可疑阳性。颈强三横指,左侧Kernig征(+)。患者背部、双小腿可扪及数个直径0.5~1.0cm皮下结节,质韧,无压痛,与周围组织无粘连。

思路1:根据患者在流行病区域居住,曾有进食"米猪肉"史,临床表现慢性不明原因癫痫发作、智能减退,查体发现脑膜刺激征、皮下扪及圆形或椭圆形结节,头CT示多发病灶伴周围水肿,应考虑脑囊虫病可能。但需进一步与低分化胶质瘤、转移瘤、结核性或隐球菌性脑膜炎等相鉴别。

知识点

脑囊虫病的流行病学特点

从世界分布看,脑囊虫病常见于热带和不发达地区,如墨西哥、中南美洲、东南亚、中国和印度。在我国以东北、华北、山东等地区多见,西北地区及云南省次之,长江以南少见。多见于青壮年。男多于女,男女病例约为2~5∶1。人既是猪肉绦虫的终宿主(猪肉绦虫病),也是中间宿主(囊虫病)。囊虫病是因食入猪肉绦虫卵所致。食用"米猪肉"是感染囊虫病的方式之一。

思路2:体格检查时除了注意患者是否有脑实质局灶体征、脑膜刺激征以及与周围组织无粘

学习笔记

连的皮下结节外，还应使用检眼镜检查眼底除外视网膜下囊虫，囊虫包囊通常位于黄斑区。

知识点

囊虫病的分型

经由多种途径进入胃的绦虫卵，在十二指肠中孵化成囊尾蚴，钻入肠壁经肠膜静脉进入体循环和脉络膜而进入脑实质、蛛网膜下腔和脑室系统，称为囊虫病脑型，脑囊虫病约占全部囊虫病的80%。此外，囊尾蚴还可以进入随意肌和视网膜、玻璃体等部位，引起肌肉和眼部损害，分别称为皮肌型和眼型。

思路3：定位诊断：患者癫痫发作，发作间期表现为反应迟钝、淡漠，定位于双侧大脑皮层；双侧Pussep征可疑阳性定位于双侧皮质脊髓束；脑膜刺激征定位于脑膜。此外尚有皮下肌肉受累表现。

知识点

脑囊虫病的影像学表现

脑囊虫病头颅CT的典型影像有单发或多发圆形低密度灶，0.5~1.5cm大小，可见头节，或多发高密度灶，大小同前；强化后呈单或多结节或点环状病灶。脑表面或脑池内葡萄状囊肿，脑室内为囊性病灶。

头颅MRI对本病诊断有非常重要意义，可清晰反映囊虫所在部位、病程和数量。根据囊虫部位不同，脑囊虫病头颅MRI可分为脑实质型、脑室型、脑膜型和混合型四种。

活动期囊虫病灶MRI表现为脑实质内多个散在分布的小圆形或卵圆形长T_1长T_2囊状信号，囊壁较薄，囊壁内偏于一侧可见一点状头节，FLAIR像头节显示清晰，Gd-DTPA增强扫描见囊壁及头节轻度增强；蜕变死亡期囊虫病灶，表现为稍长T_1稍长T_2异常信号，增强后明显环状增强，病灶周边可见水肿区无增强，此期头节消失，囊壁变厚，周围水肿加剧。

二、入院后进一步辅助检查情况

入院后患者体格检查无明显变化。血常规白细胞8.6×10^9/L，嗜酸性粒细胞比例8.5%，尿、便常规正常，便找虫卵(−)。血生化正常。血清肿瘤标志物(−)。腰椎穿刺：压力300mmH_2O，无色透明，潘氏试验(+)，脑脊液常规WBC 40×10^6/L，RBC 0，单个核细胞70%，多个核细胞30%，蛋白1010mg/L，氯化物123mmol/L，糖3.5mmol/L。血清和脑脊液巨细胞病毒、单纯疱疹病毒1型/2型、风疹病毒、柯萨奇病毒B型抗体(−)，血弓形虫DNA低于检测下限。血清结核抗体及结核确证实验(−)。血清和脑脊液囊虫酶标(+)。血清包虫抗体、弓形虫抗体、广州管圆线虫抗体均(−)。行头MRI增强扫描如下图所示。

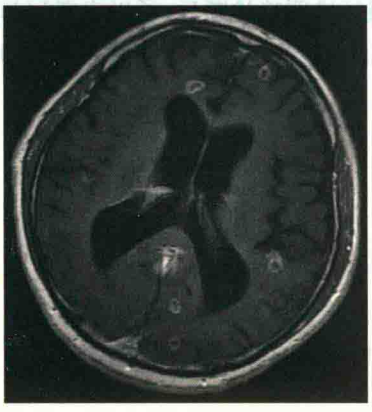


图10-5　增强头颅MRI示活动期囊虫病灶

MRI表现为脑实质内多个散在分布的小圆形或卵圆形长T_1长T_2囊状信号，囊壁较薄，囊壁内偏于一侧可见一点状头节，FLAIR像头节显示清晰。Gd-DTPA增强扫描见囊壁及头节轻度增强；左侧外侧裂尚可见脑膜强化

学习笔记

思路 4：确诊脑囊虫病需要哪些辅助检查。

血、尿、便常规；便找虫卵；腰穿；脑脊液常规、生化；血清脑脊液囊虫抗体检测；皮下结节活检。脑电图，头颅核磁平扫及增强检查。此外尚需行结核、肿瘤及其他寄生虫相关检查除外其他病变可能。

知识点

脑囊虫病实验室检查特点

1. 血常规　寄生虫感染多导致血嗜酸性粒细胞升高，可达 15%~50%。

2. 便找虫卵　脑囊虫病部分患者可同时合并猪肉绦虫病，便检可找到绦虫虫卵。

3. 腰穿检查　脑囊虫病患者颅压可升高；脑脊液白细胞数正常或轻度升高，一般不超过 100×10^6/L，嗜酸性粒细胞可能升高；蛋白正常或轻度升高；糖和氯化物多无明显改变。

4. 血清及脑脊液囊虫免疫学检测　ELISA、间接血凝试验及补体结合试验检测血清和（或）脑脊液囊虫 IgG 抗体对诊断本病有定性意义。以 ELISA 法敏感性和特异性最高。

5. 皮下结节活检证实为囊虫是囊虫病确诊依据之一。

思路 5：本患者的鉴别诊断。

1. 原发性癫痫及其他原因所致的继发性癫痫。

2. 多发囊虫病变应与多发性脑转移瘤、多发性腔隙性脑梗死及中枢神经系统结核鉴别；此外还需与某些少见良性病变如颅内多发性海绵状血管瘤、扩大的 V-R 间隙等疾病鉴别。

3. 脑膜脑炎型脑囊虫病应与结核性、病毒性及真菌性脑膜脑炎鉴别。

知识点

我国脑囊虫病诊断标准

1. 有相对应的临床症状和体征，如癫痫发作、颅内压增高、精神障碍等脑部症状和体征，基本上排除需与之鉴别的其他疾病。

2. 免疫学检查阳性（血清和（或）脑脊液囊虫 IgG 抗体或循环抗原 CAg 阳性）；脑脊液常规生化正常，或有白细胞增高，特别是嗜酸性粒细胞增多。

3. 头颅 CT 或 MRI 显示囊虫影像改变。

4. 皮下、肌肉或眼内囊虫结节，经活检病理检查证实为囊虫者。

5. 患者来自绦囊虫病流行区，粪便有排绦虫节片或食“米猪肉”史，可作为诊断的参考依据。

凡具备 4 条以上者即可确诊；或者具备 1、2、3 或 1、2、5 或 1、3、5 条者亦可确诊。

思路 6：予该患者完善相关检查，依据我国脑囊虫病诊断标准明确诊断后，予以患者阿苯达唑 15mg/（kg·d），连服 10 天，常规驱囊虫治疗，患者预后良好。在治疗过程中应注意并发症的处理及药物副反应情况。

知识点

脑囊虫病药物治疗

1. 首选阿苯达唑　该药为广谱抗蠕虫药物。作用机制可能与其抑制虫体原的吸收和抑制丁烯二酸还原酶有关。疗效确切，显效率达 85% 以上，副反应轻，为目前治疗脑囊虫病的首选药物。现多采用多疗程治疗，常用剂量为每日 15~20mg/（kg·d），连服 10 天。脑

学习笔记

型患者 3~5 疗程，疗程间隔 2~3 个月。

2. 吡喹酮　广谱抗蠕虫药物，对囊虫亦有良好的治疗作用。常用的总剂量为 180mg/kg，3~5 天分服，每日量分 2~3 次。服药后囊虫可出现肿胀、变性及坏死，导致囊虫周围脑组织的炎症反应及过敏反应，严重者甚至发生颅内压增高危象。

3. 甲苯达唑　常用的剂量为 200mg，3 次 / 日，连续 3 天，常见的毒副反应有腹痛、腹泻、皮肤瘙痒和头痛等。

知识点

杀虫治疗过程中应注意的问题

1. 在杀虫治疗过程中有发生脑疝的可能，脑囊虫病患者必须住院治疗。

2. 囊虫病合并猪肉绦虫病者，通常先驱绦治疗，以免发生严重反应而影响囊虫病的治疗。

3. 杀虫治疗前务必检查有无眼囊虫病，如有眼囊虫病，务必先行眼科手术治疗摘除囊虫，因杀虫治疗过程中囊虫死亡所引起的过敏、免疫反应可致失明。

4. 为了减免杀虫治疗过程中囊虫在体内大量死亡所引起的过敏反应，应酌情应用肾上腺皮质激素等。

5. 根据病情脱水降低颅内压治疗，如发生严重颅内增高，除及时停用抗囊虫药物及脱水、抗过敏处理外，还可行减压术，以防止颅内压增高危象。

（王佳伟）

参考文献

1. 王得新 . 神经病毒学 - 基础与临床 . 第 2 版 . 北京：人民卫生出版社，2012.
2. 王得新 . 神经病毒病疑难病例解析 . 北京：人民卫生出版社，2014.
3. 王维治 . 神经病学 . 第 2 版 . 北京：人民卫生出版社，2014.
4. 胡维铭，王维治 . 神经内科主治医生 1000 问 . 第 4 版 . 北京：中国协和医科大学出版社，2011.
5. 刘磊，宋兆慧，郭晶等 . 国人 45 例抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体脑炎病例分析 . 中华神经科杂志，2014，47：474-481.
6. 赵刚，杜芳 . 结核性脑膜炎的临床诊断思路 . 中国现代神经疾病杂志，2013，13：1-4.
7. Marais S，Thwaites G，Schoeman JF，et al. Tuberculous meningitis：a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infectious Diseases，2010：803-812.

学习笔记

第十一章 中枢神经系统脱髓鞘疾病

第一节 多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis,MS)是一种免疫介导的中枢神经系统(central nervous system,CNS)炎性脱髓鞘性疾病,主要临床特点为病灶的空间多发性和时间多发性,最常累及的部位为脑室周围、近皮层、视神经、脊髓、脑干和小脑。发病与病毒感染、遗传因素和环境因素有关。本病发病年龄多在20~40岁,男女患病之比约为1∶2,亚急性起病多见。临床上分为四种类型:①复发缓解型MS(relapsing-remitting MS,RR-MS),最常见,80%~85%的MS患者最初表现为复发缓解病程,以神经系统症状急性加重、完全或不完全恢复为特征。②继发进展型MS(secondary progressive MS,SP-MS),大约50%的RR-MS患者在发病约10年后,残疾隐匿进展,无复发,或伴有复发和不完全恢复。③原发进展型MS(primary progressive MS,PP-MS),约占10%,发病时残疾隐匿进展,且持续至少1年,无复发。④进展复发型MS(progressive relapsing MS,PR-MS),约占5%,发病时残疾隐匿进展,伴有复发和不完全恢复。

多发性硬化诊疗经过包括以下环节

1. 门诊医师面对急性或亚急性起病,以一种或多种神经系统症状为主诉,体格检查提示CNS多发损害的青中年患者,应考虑MS的可能。对既往明确诊断MS的患者,如出现新的症状,或之前稳定的症状恶化,距上次发作时间间隔至少30天,持续24小时以上,并伴有客观的神经系统阳性发现,应考虑MS复发。对病情处于急性加重期的患者,需住院治疗。

2. 入院后,尽快给患者安排相关辅助检查,明确诊断,评估病情。诊断以客观病史和临床体征为基本依据,充分结合辅助检查特别是磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)特点,寻找病变的时间多发(dissemination in time,DIT)及空间多发(dissemination in space,DIS)证据;同时排除其他可能疾病,并尽可能寻找电生理、免疫学等辅助证据。推荐采用2010年McDonald诊断标准,其适合于典型发作MS的诊断,以往2001年及2005年诊断标准同样适用。

3. 尽早给予患者综合治疗。MS的急性期治疗以减轻炎症、缩短病程、促进神经功能恢复、改善残疾程度和防治并发症为主要目标。首选治疗方案为大剂量甲泼尼龙冲击治疗。对伴有疲劳、疼痛、感觉异常、疲倦、抑郁、行走困难等症状的患者,可选择相应药物进行对症治疗。对伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者,应早期在专业医生的指导下进行相应的功能康复训练。

4. 缓解期治疗以预防复发、控制疾病进展、延缓残疾累积及提高生存质量为主要目标,使用疾病修正药物(disease-modifying drugs,DMD)长期治疗,包括免疫调节剂及免疫抑制剂。

5. 患者使用DMD治疗期间,需定期在门诊随访,评估疗效,监测药物副作用。

6. 对患者及亲属进行宣教指导,强调早期干预、早期治疗的必要性,合理交代病情及预后,增加患者治疗疾病的信心,提高治疗的依从性。

7. 对患者进行生活指导,包括避免预防接种,避免过热的热水澡、强烈阳光下高温暴晒,保持心情愉快、不吸烟、作息规律、适量运动等。

学习笔记

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者张××，女，37岁，因“步态不稳伴左下肢麻木半月”于2012年4月15日就诊于门诊。

半月前患者自觉步态不稳，右下肢活动不灵活，快速行走易跌倒，并感左下肢麻木，不伴肢体无力、视力下降、视物成双、呃逆、呕吐、大小便障碍、头痛、头晕、发热等。

既往史：1月前患感冒，已治愈。否认结核病史。

个人史：发病前无疫苗接种史及驱虫药服用史，既往无视神经炎、脊髓炎病史，无过敏史。

家族史：无特殊。

神经系统查体：神志清楚，言语流利，粗测双眼视力正常，双瞳孔等大正圆，直径约3.0mm，直接、间接对光反射灵敏，双眼球各向运动自如，无眼震和复视，双眼闭合有力，双侧鼻唇沟对称存在，双侧咽弓动度正常，悬雍垂居中，咽反射存在，颈软，四肢肌力5级，右下肢肌张力呈折刀样增高，左下肢及双上肢肌张力正常，左下肢痛觉减退，四肢关节位置觉、运动觉正常，双手指指、指鼻试验稳准，双下肢跟膝胫试验稳准，Romberg征阴性，右下肢腱反射(+++)，左下肢及双上肢腱反射(++)，双侧Hoffmann征(−)，双侧掌颏反射(−)，双侧Chaddock征(+)、Babinski征(−)，未引出髌阵挛、踝阵挛，Kernig征(−)。

思路1：MS常见症状包括：肢体无力、感觉异常、视力下降、复视、共济失调、发作性症状[如莱尔米特(Lhermitte)征、痛性痉挛]、精神症状、膀胱或直肠功能障碍等。问诊时应追问首次出现神经系统症状的时间，症状出现的先后时间及持续时间，病程中有无时间多发，即病情复发-缓解或进行性恶化；体格检查应注意是否存在CNS多发损害，即空间多发。注意询问诱因，发病前有无病毒感染史、疫苗接种史和驱虫药服用史。孕龄期病人应询问近期是否有妊娠和分娩史。

知识点

问诊技巧

临床表现提示CNS多发损害时，要详细询问病史，注意有无时间上的多发，每次发作持续时间是否在24小时以上，两次发作是否间隔至少30天。

思路2：定位诊断：患者右下肢肌张力增高、右下肢腱反射活跃、双侧Chaddock征阳性提示双侧锥体束受损。左下肢痛觉减退，应怀疑脊髓丘脑束受损。

知识点

神经定位诊断的基础

熟悉神经解剖结构和各个通路的生理功能，以及损害后的症状和体征，是进行神经定位诊断的基础和关键。当神经系统检查发现CNS多个部位损害时，首选MRI检查以进一步证实。

思路3：定性诊断：青年患者，亚急性起病，查体发现CNS多发损害，应高度怀疑多发性硬化。

知识点

多发性硬化的临床特点

多发性硬化临床表现为病灶的空间多发和时间多发。

学习笔记

二、入院后进一步诊治情况

患者入院后接受一系列相关检查：血常规、尿常规、大便常规、肝功、电解质、血糖、维生素 D 及凝血常规正常。血抗核抗体谱（antinuclear antibody spectrum，ANAs）、抗中性粒细胞胞浆抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibodies，ANCA）阴性。甲状腺功能及相关抗体正常。乙肝两对半、丙肝、EB 病毒（epstein-barr virus，EBV）抗体、梅毒、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）抗体阴性。血清抗水通道蛋白 4（aquaporin 4，AQP4）抗体阴性。腰椎穿刺测颅内压正常，脑脊液常规、生化、细胞学正常；脑脊液等电聚焦电泳寡克隆带（oligoclonal bands，OB）阳性、IgG 指数增高。视觉诱发电位（visual evoked potential，VEP）和脑干听觉诱发电位（brainstem auditory evoked potential，BAEP）正常，右下肢体感诱发电位（somatosensory evoked potential，SEP）异常。头颅 MRI 平扫显示双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形、条片状长 T_1 长 T_2 信号影，部分病灶与侧脑室垂直（图 11-1），增强扫描显示双侧额叶、右侧侧脑室后角、双侧颞叶强化病灶（图 11-2）。腰椎 MRI 平扫显示腰段脊髓内长 T_1 长 T_2 信号影（图 11-3）。胸部正侧位片未见异常。眼底检查正常。扩展残疾状态量表（expanded disability status scale，EDSS）评分 1.5 分。

治疗：排除糖皮质激素禁忌证后，使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗，1g/d，加入生理盐水 500ml，静脉滴注 3~4 小时，连用 5 天，同时保护胃黏膜、补钾、补钙，以及康复治疗；监测血压、血糖。甲泼尼龙冲击治疗结束后改为口服泼尼松片 50mg/d，每 2 天减量 5mg，直至停药。停药后门诊随访。

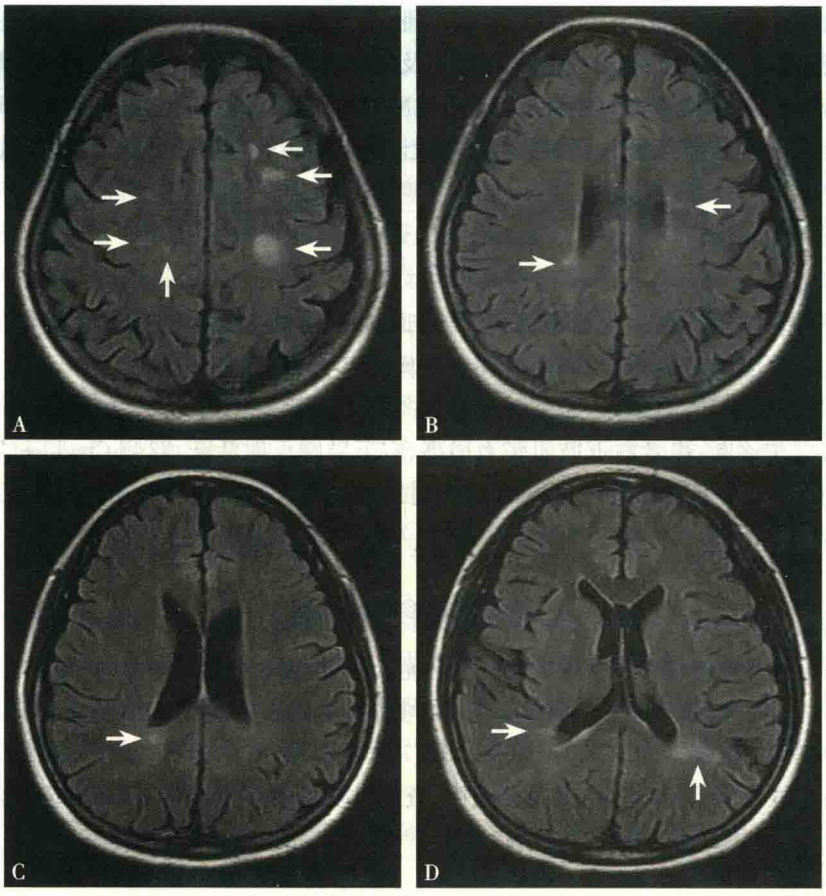
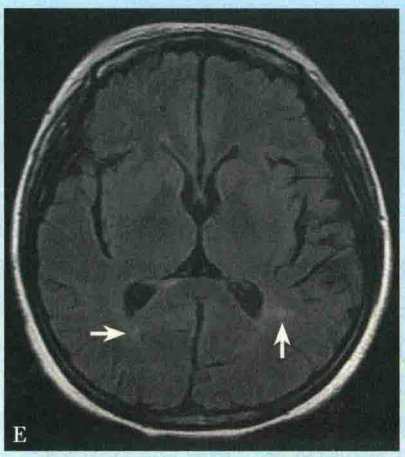
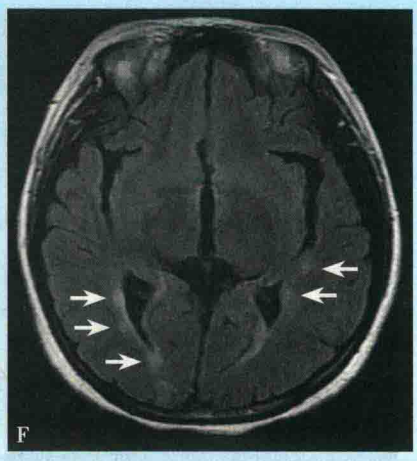


图 11-1　头颅 MRI 平扫

FLAIR 像可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形、条片状高信号病灶，部分病灶与侧脑室垂直

学习笔记





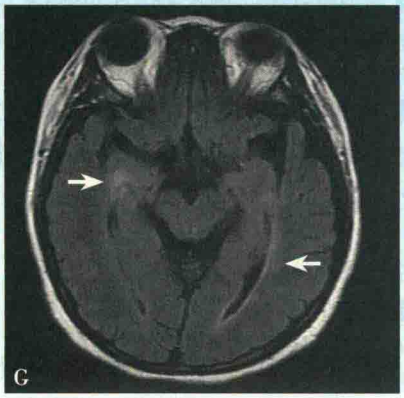
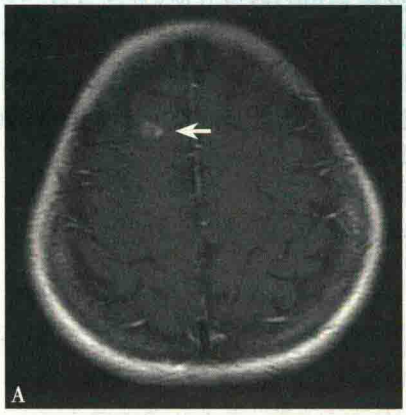
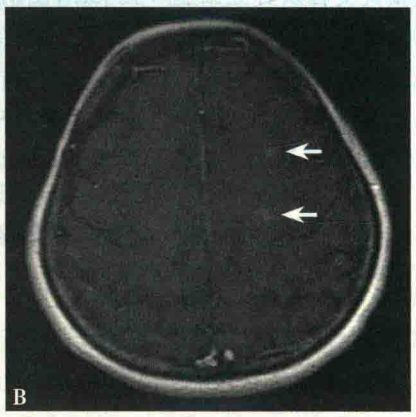
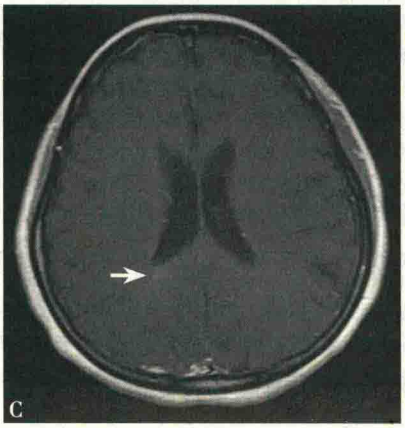


图 11-1(续)　头颅 MRI 平扫

FLAIR 像可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形、条片状高信号病灶，部分病灶与侧脑室垂直







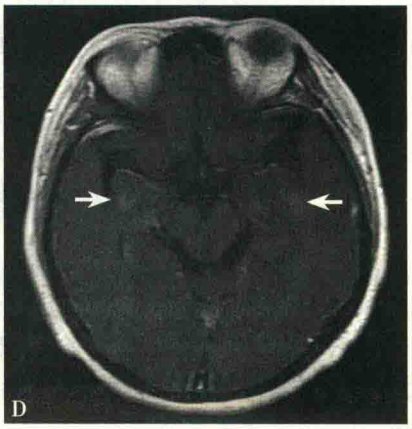


图 11-2　头颅 MRI 增强扫描

增强扫描可见双侧额叶、右侧侧脑室后角、双侧颞叶强化病灶

学习笔记

图 11-3　腰椎 MRI 平扫
T_2 加权像可见腰段脊髓内高信号病灶

思路 4：患者双侧皮层下、半卵圆中心多发病灶导致上运动神经元损伤，表现为右下肢肌张力增高、右下肢腱反射活跃、双下肢病理征阳性，腰段脊髓病灶为左下肢浅感觉障碍的责任病灶。

知识点

MS 病理特点

MS 病变主要累及 CNS 白质，表现为广泛髓鞘脱失同时伴随少突胶质细胞受损，部分可致神经轴突变性及神经细胞坏死。MRI 上病灶呈空间多发的特点。部分可为无症状病灶，即非责任病灶。

思路 5：患者 MRI 显示近皮层、脑室周围、脊髓均存在病灶，MS 空间多发的条件已满足。

知识点

MS 空间多发的依据

MS 最常累及的部位为脑室周围、近皮层、视神经、脊髓、脑干和小脑。2010 年修订的 McDonald 诊断标准将空间多发定义为：MS 4 个 CNS 典型病灶区域（脑室周围、近皮层、幕下和脊髓）中至少 2 个区域有≥1 个 T_2 病灶。

思路 6：患者脑 MRI 同时存在无症状的增强和非增强病灶，具备了时间多发的条件，故确诊为 RR-MS。

知识点

MS 时间多发的依据

除根据病史获得确切的临床发作证据以确定时间多发之外，2010 年修订的 McDonald 诊断标准实现了利用影像学手段诊断时间多发：对任何时间 MRI 检查同时存在无症状的增强和非增强病灶者，则可诊断时间多发，患者在首次发病时就可能被确诊多发性硬化。对 MRI 未显示无症状的增强和非增强病灶共存的患者，可在任何时间复查 MRI，如同时存在无症状的增强和非增强病灶或有新发 T_2 病灶和（或）钆增强病灶，则可诊断时间多发。2010 年修订的 McDonald 诊断标准见表 11-1。

学习笔记

表 11-1　2010 年修订的 McDonald 诊断标准

临床表现	附加证据
• ≥2 次临床发作 *；客观临床证据提示≥2 个 CNS 不同部位的病灶或提示 1 个病灶并有 1 次先前发作的合理证据 †	• 无 #
• ≥2 次临床发作 *；客观临床证据提示 1 个病灶	• 由以下 2 项证据的任何一项证实病灶的空间多发性(DIS)： ① MS 4 个 CNS 典型病灶区域(脑室周围、近皮层、幕下和脊髓)§ 中至少 2 个区域有≥1 个 T_2 病灶 ② 等待累及 CNS 不同部位的再次临床发作 *
• 1 次临床发作 *；客观临床证据提示≥2 个以上 CNS 不同部位的病灶	• 由以下 3 项证据的任何一项证实病灶的时间多发性(DIT)： ① 任何时间 MRI 检查同时存在无症状的钆增强和非增强病灶 ② 随访 MRI 检查有新发 T_2 病灶(和)或钆增强病灶，不管与基线 MRI 扫描的间隔时间长短 ③ 等待再次临床发作 *
• 1 次临床发作 *；客观临床证据提示 1 个病灶	• 由以下 2 项证据的任何 1 项证实病灶的空间多发性： ① MS 4 个 CNS 典型病灶区域(脑室周围、近皮层、幕下和脊髓) § 中至少 2 个区域有≥1 个 T_2 病灶 ② 等待累及 CNS 不同部位的再次临床发作 * • 由以下 3 项证据的任何 1 项证实病灶的时间多发性 ① 任何时间 MRI 检查同时存在无症状的钆增强和非增强病灶 ② 随访 MRI 检查有新发 T_2 病灶和(或)钆增强病灶，不管与基线 MRI 扫描的间隔时间长短 ③ 等待再次临床发作 *
• 提示 MS 神经功能障碍隐袭性进展(PP-MS)	• 回顾性或前瞻性调查表明疾病进展 1 年，并具备下列 3 项中的任何 2 项 §： ① MS 典型病灶区域(脑室周围、近皮层或幕下)有≥1 个 T_2 病灶，以证实脑内病灶的空间多发性 ② 脊髓内有≥2 个 T_2 病灶，以证实脊髓病灶的空间多发性 ③ CSF 阳性结果(等电聚焦电泳证据有寡克隆带和(或)IgG 指数增高)

注：临床表现符合上述诊断标准且无其他更合理的解释时，可明确诊断为 MS；当临床怀疑 MS，但不完全满足上述诊断标准时，诊断为“可能的 MS”；当用其他诊断能更合理地解释临床表现时，可排除 MS。

* 一次发作(复发，加重)定义为：由患者报告的或客观观察到的，在没有发热或感染的情况下发生在当前或过去，持续 24 小时以上的一次典型的急性 CNS 脱髓鞘事件。发作应当由同时期的神经系统检查记录证实。在缺乏神经系统检查证据时，某些具有 MS 典型症状和演化特征的过去事件亦可为先前的脱髓鞘事件提供合理证据。发作性症状的报告(既往的或当前的)应当是每次至少持续 24 小时的多次发作。在确诊 MS 前，需确定至少有一次发作必须由以下三种证据之一所证实：①神经系统检查的客观发现；②自诉先前有视力障碍患者的阳性 VEP 结果，③MRI 检查发现的脱髓鞘病灶与既往神经系统症状所提示的 CNS 脱髓鞘区域一致。

† 根据 2 次发作的客观临床发现所作出的临床诊断最为可靠。在缺乏客观神经系统检查所发现的证据时，证实一次既往发作的合理证据包括具有典型症状和炎性脱髓鞘事件演化特征的过去事件。但至少有 1 次发作必须被客观发现所支持。

不需要附加证据。但基于这些标准对 MS 做出诊断时，仍需要影像学证据。当所进行的影像学检查或其他检查(如 CSF)结果为阴性时，诊断 MS 需格外谨慎，需要考虑其他诊断。对 MS 做出诊断前必须满足：临床表现无其他更合理的解释，且必须有客观证据来支持 MS 的诊断。

§ 钆增强病灶不作为诊断 DIS 的必需条件。对有脑干或脊髓综合征的患者，其责任病灶应被排除，不予计数。

思路 7：MS 患者除 MRI 外还需进行以下检查：①VEP、BAEP、SEP 检查；②血清抗 AQP4 抗体；③ANAs、ANCA、甲状腺疾病相关抗体；④乙肝两对半、丙肝抗体、HIV、梅毒、EBV 抗体；⑤脑脊液

学习笔记

常规、生化、OB 和 IgG 指数；⑥EDSS 评分。

知识点

特殊辅助检查的意义

诱发电位有助于发现亚临床病灶。感染性疾病筛查及免疫相关检查有助于排除继发于感染性疾病、系统性自身免疫性疾病所致的 CNS 损害。脑脊液检查并非诊断 RR-MS 的必要条件，但对诊断困难者可提供支持或排除证据。脑脊液 OB 阳性或 IgG 指数增高对 PP-MS 的诊断具有重要意义。EDSS 是临床应用最普遍的多发性硬化的评估量表，用于评估疾病所造成的残疾严重程度，以 CNS 八个功能系统的评价为基础，分值范围 0~10 分。

思路 8：MRI 增强扫描显示强化病灶，提示炎症活跃。大剂量甲泼尼龙冲击治疗是 MS 急性发作期首选治疗方案，短期内能有效减轻炎症反应，并促进神经功能恢复。

知识点

MS 急性发作期的药物治疗

甲泼尼龙治疗急性发作期 MS 的原则为大剂量、短疗程，不主张小剂量长时间应用。临床常用的有 2 种方法：①对于病情较轻者，甲泼尼龙 1g/d 加入生理盐水 500ml，静脉滴注 3~4 小时，共 3~5 日后停药。②对于病情较严重者，从 1g/d 开始，共 3~5 日，以后剂量依次阶梯减半，每个剂量使用 2~3 日，直至停药，原则上总疗程不超过 3 周。若在减量的过程中病情再次加重或出现新的体征和（或）MRI 上出现新的病变，可再次使用甲泼尼龙 1g/d 冲击治疗。任何形式的延长糖皮质激素用药对神经功能恢复无长期获益，并且可能导致严重不良反应。

对糖皮质激素治疗无效者或处于妊娠或产后阶段的患者，可选择血浆置换（plasma exchange，PE）或大剂量静注人免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）治疗，但疗效尚不明确。IVIG 的用量为 0.4g/（kg·d），连续用 5 日为 1 个疗程，5 日后如果没有疗效，则不建议患者继续使用；如果有疗效且疗效明显时，可继续每周用 1 日，连用 3~4 周。血浆置换对既往无残疾的急性重症 MS 患者有一定的治疗效果。

对于神经精神系统症状较重的患者，可选择相应的药物进行对症治疗。疲劳是 MS 常见的症状之一，常用金刚烷胺或莫达非尼 100~200mg 口服，早晨服用。行走困难的 MS 患者，可使用达方吡啶，10mg 口服，2 次 /d，间隔 12 小时服用。膀胱储尿功能障碍者，可选用抗胆碱药物如索利那新、托特罗定等。尿液排空功能障碍者，可间断导尿，3~4 次 /d。对急性疼痛如 Lhermitte 征，卡马西平或苯妥英钠可能有效，而对慢性疼痛如痉挛性疼痛，可选用巴氯芬或替扎尼定治疗。加巴喷丁和阿米替林对感觉异常如烧灼感、紧束感、瘙痒感可能有效。MS 患者出现抑郁症状，可应用 5- 羟色胺再摄取抑制剂类药物。

知识点

口服泼尼松减量方法

大剂量甲泼尼龙冲击治疗后，根据患者病情和治疗反应选择直接停药或改为口服泼尼松。通常情况下，甲泼尼龙 1g/d 冲击治疗 5 日后，改为口服泼尼松 40~60mg/d，每 2~3 日减量 5mg，直至停药。

学习笔记

三、门诊随访情况

2012年5月10日，患者到门诊随访。诉步态不稳、左下肢麻木症状改善。神经系统体征较前无变化。EDSS评分1.5分。复查头颅MRI平扫显示颅内病灶较前减少（图11-4），增强扫描未显示强化病灶。建议患者适当日晒，保持心情愉快，适量运动，作息规律，提高抵抗力，避免病毒感染。

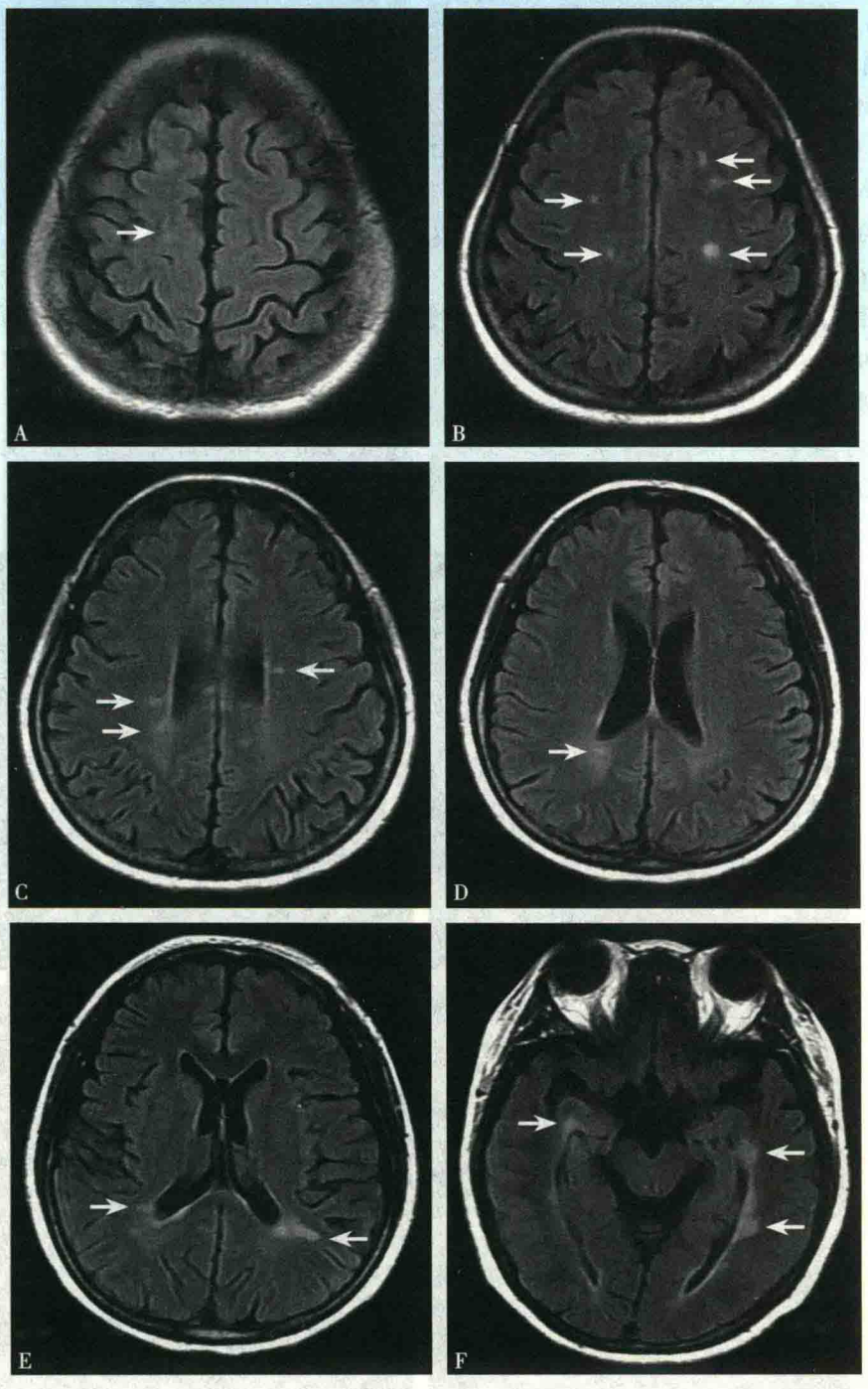


图11-4　治疗后头颅MRI平扫

FLAIR像可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心、侧脑室旁多发高信号病灶

四、再次入院情况

2013年3月20日，患者再次入院。诉双下肢无力，无肢体麻木、视力下降、大小便障碍、呃逆、呕吐、视物成双、发热等。神经系统查体：神志清楚，言语流利，粗测双眼视力正常，双瞳孔等圆等大，直径约3.0mm，直接间接对光反射灵敏，双眼球各向运动自如，无眼震和复视，双眼闭合有力，双侧鼻唇沟对称存在，双侧咽弓动度正常，悬雍垂居中，咽反射存在，颈软，双上肢肌力5级，右下肢肌力4级，左下肢肌力4^+级，右下肢肌张力呈折刀样增高，左下肢及双上肢肌张力正常，双手指鼻试验稳准，双下肢跟膝胫试验稳准，四肢面部痛觉存在，四肢腱反射(++)，双侧Babinski征(+)，Romberg征(−)，Kernig征(−)。EDSS评分2分。

入院后患者复查头颅和脊髓MRI平扫＋增强、诱发电位、脑脊液学。与既往头颅MRI平扫结果对比，患者双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围长T_1长T_2病灶增多，部分融合成片(图11-5)；增强扫描显示双侧半卵圆中心区、侧脑室周围多发强化病灶(图11-6)。颈椎MRI平扫＋增强：C4段、C6/C7椎间隙水平长T_1长T_2信号影，部分强化(图11-7，图11-8)。胸椎MRI平扫＋增强：T8、T9段长T_1长T_2信号影，部分强化(图11-9，图11-10)。VEP、BAEP正常，双下肢SEP异常。脑脊液常规、生化正常，OB阳性，IgG指数增高。

治疗：再次给予大剂量甲泼尼龙冲击治疗，1g/d，连用5日，同时康复治疗，出院后改为口服泼尼松50mg/d，每2日减量5mg，直至停药。停药后门诊随访。

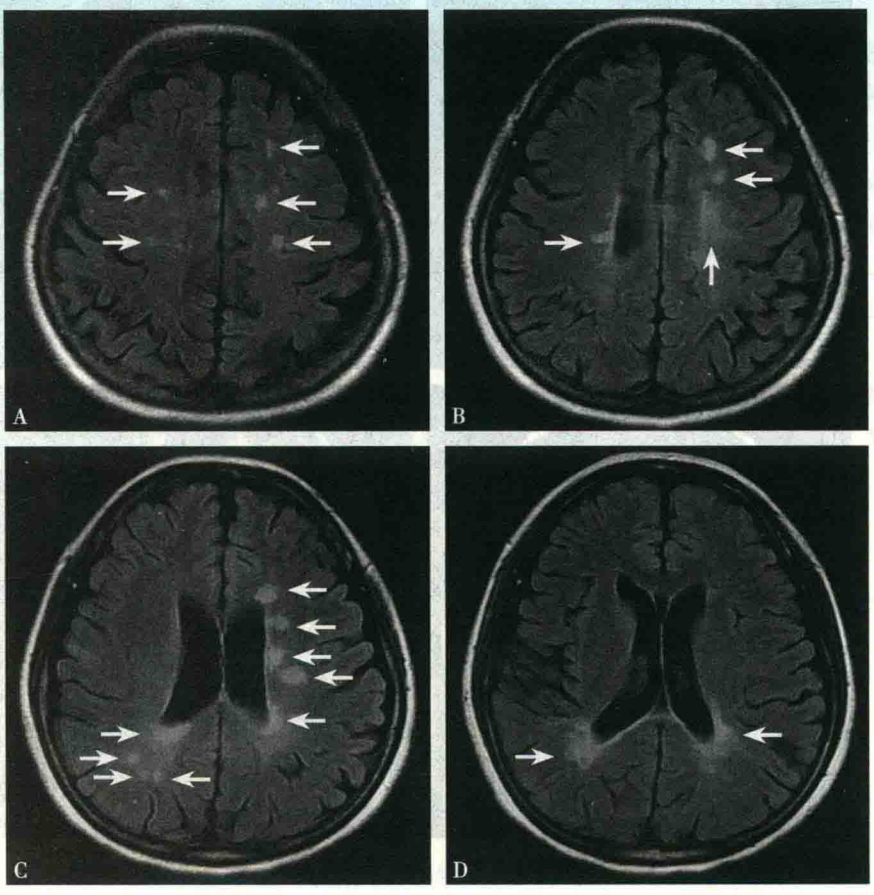


图11-5　头颅MRI平扫

FLAIR像可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形、条状高信号病灶，部分融合成片

学习笔记

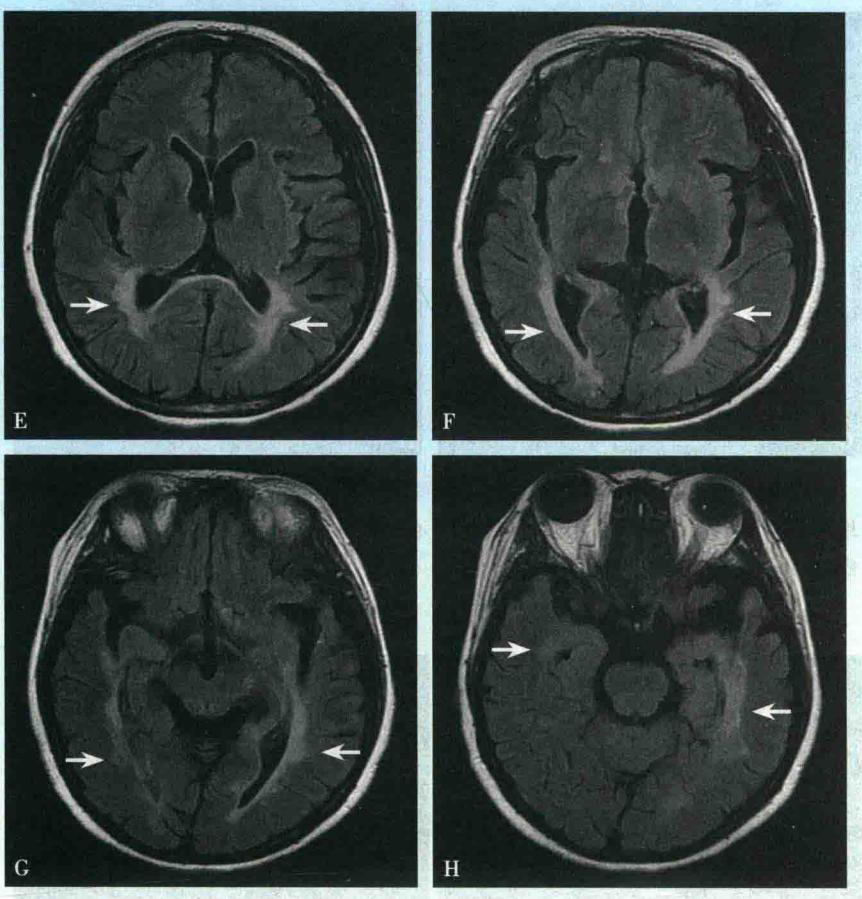


图 11-5(续)　头颅 MRI 平扫

FLAIR 像可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形、条状高信号病灶，部分融合成片

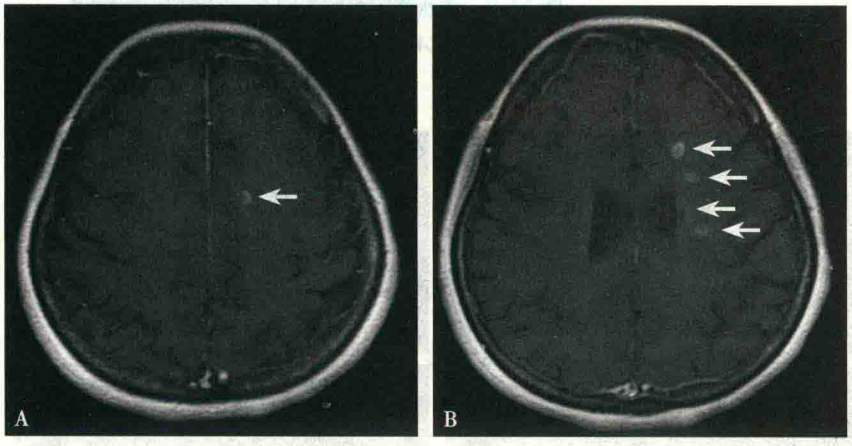


图 11-6　头颅 MRI 增强扫描

增强扫描可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形强化病灶

学习笔记

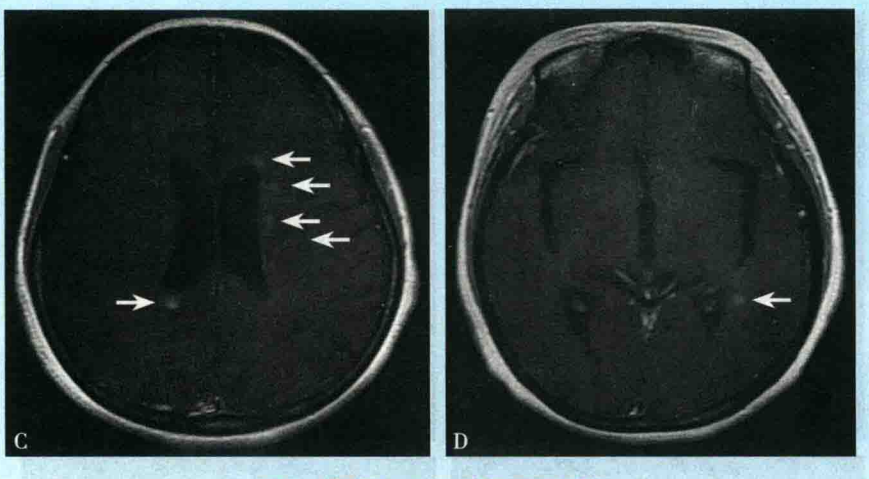


图 11-6(续)　头颅 MRI 增强扫描

增强扫描可见双侧额叶皮层下、半卵圆中心区、侧脑室周围多发圆形、类圆形强化病灶

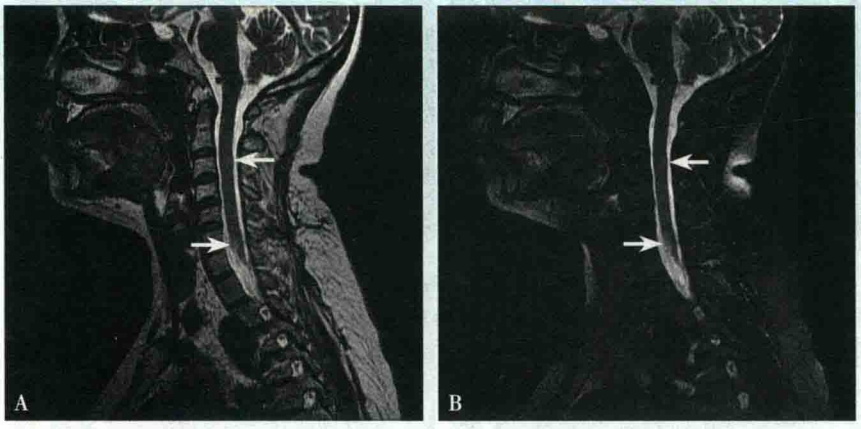


图 11-7　颈椎 MRI 平扫

T_2 加权像(左)和 STIR 像(右)可见 C4 段、C6/C7 椎间隙水平高信号病灶

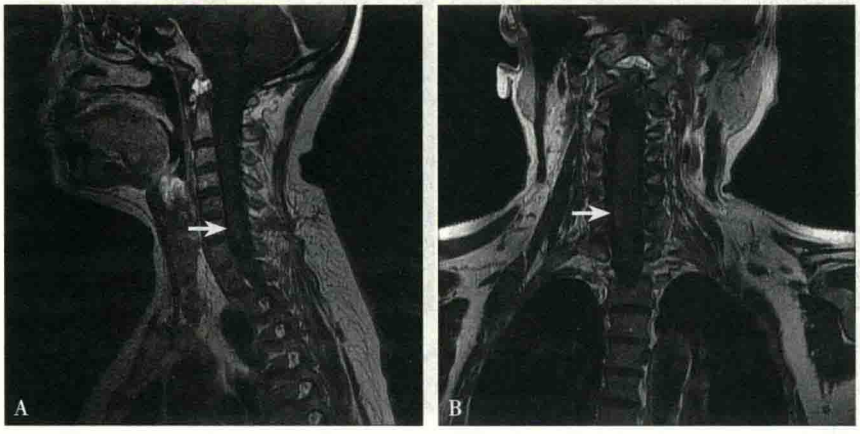


图 11-8　颈椎 MRI 增强扫描

增强扫描可见 C6/C7 椎间隙水平强化病灶

学习笔记

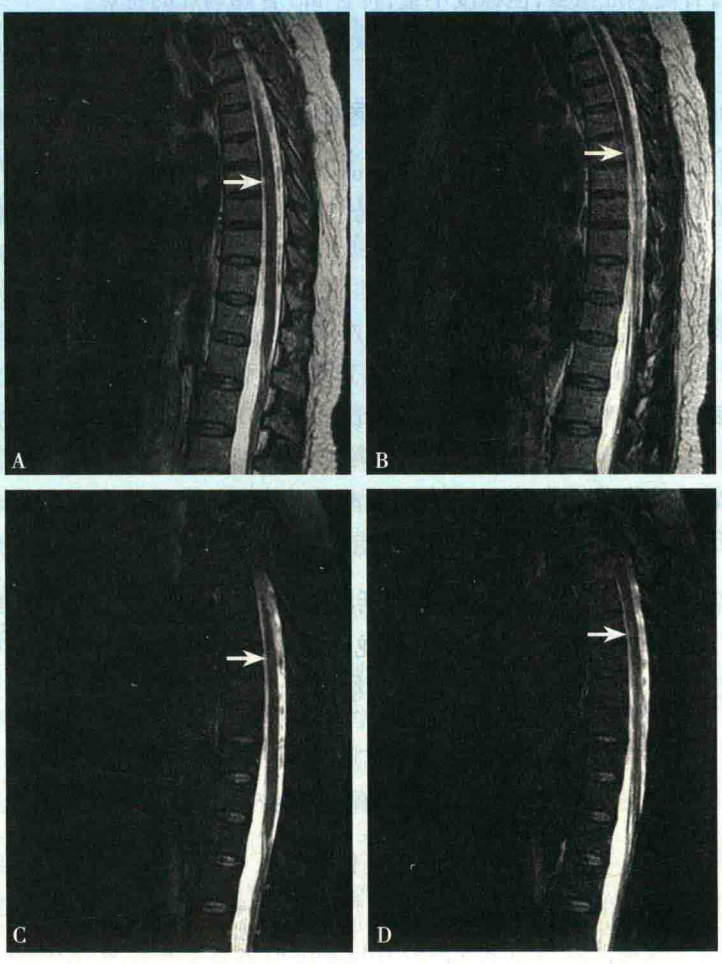


图 11-9　胸椎 MRI 平扫

T_2 加权像（上）和 STIR 像（下）可见 T8、T9 段高信号病灶

图 11-10　胸椎 MRI 增强扫描

增强扫描可见 T9 段强化病灶

思路 9：患者出现新的症状和体征，应考虑 MS 复发。在没有发热或感染的情况下，患者出现新的症状或原处于稳定或已改善的症状与体征恶化，发生时间距前次复发≥30 天并持续 > 24 小时，经神经科医师评估，发现有新的、客观的神经系统异常时，应考虑疾病复发。

学习笔记

思路 10：患者脊髓病灶虽多，但程度不重，符合 MS 脊髓病灶的特点。

知识点

MS 脊髓病灶特点

MS 的脊髓病变特点与视神经脊髓炎(neuromyelitis optica，NMO)不同，前者多为斑片状、条状，纵向长度通常不超过 2 个椎体，后者多为长节段横贯性，长度多≥3 个椎体节段。

五、门诊随访情况

2013 年 4 月 18 日，患者到门诊随访。双下肢肌力恢复正常，EDSS 评分 1.5 分。复查血常规、肝功能正常后，给予倍泰龙(interferon beta 1b，IFNβ-1b)62.5μg，睡前皮下注射，隔日 1 次，每隔 1 周剂量增加 62.5μg，增加至推荐剂量 250μg 后维持治疗。治疗期间患者未出现头痛、发热、关节痛等流感样症状，每月监测肝功能和血常规结果均正常。患者连续用药 1 年，未出现临床复发和疾病进展。

思路 11：患者发病后 1 年内疾病复发，疾病活跃，应考虑给予疾病修正治疗(disease-modifying therapies，DMT)。患者知情同意后，选择倍泰龙治疗。为避免出现干扰素 β(interferon beta，IFN-β)所致的流感样症状，采用逐渐增量的方式给药。

知识点

MS 的疾病修正治疗

对 MS 患者进行疾病修正治疗，应该在遵循循证医学证据的基础上，结合患者的经济条件和意愿，进行合理治疗。MS 疾病修正治疗目的以减少复发、延缓疾病进展及提高生存质量为主。迄今美国食品药物管理局(FDA)批准的疾病修正药物有 Rebif(利比，IFNβ-1a)、Betaseron(倍泰龙，IFNβ-1b)、Avonex(IFNβ-1a)、Extavia(IFNβ-1b)、Copaxone(醋酸格拉默，glatiramer acetate)、Plegridy(peginterferon beta 1a)，Gilenya(芬戈莫德，fingolimod)、Aubagio(特立氟胺，teriflunomide)、Tecfidera(富马酸二甲酯，dimethyl fumarate)、Tysabri(那他珠单抗，natalizumab)、Novantrone(米托蒽醌，mitoxantrone)和 Lemtrada(阿仑单抗，alemtuzumab)，用于减少复发型 MS 的疾病活动性和疾病进展，包括 RR-MS、PR-MS 以及伴有复发的 SP-MS。其中，利比和倍泰龙是目前国内上市用于治疗复发型 MS 的一线药物。对 PP-MS，目前尚无有效的治疗药物。

知识点

干扰素 β 的用法

IFNβ-1a 推荐剂量为：皮下注射，44μg，每周 3 次。起始剂量为：皮下注射，22μg，每周 1~3 次。IFNβ-1b 推荐剂量为：皮下注射，250μg，隔日 1 次，起始剂量为：皮下注射，62.5μg，隔日 1 次。IFN-β 主要不良反应为发烧、寒战、关节痛、出汗、头痛或肌肉痛等流感样症状，睡前注射或注射前服用非甾体类抗炎药可减轻流感样症状。部分患者有一过性转氨酶升高和白细胞下降。首次使用 IFN-β 时，为能使患者产生快速脱敏作用以减少不良反应，在开始治疗期间应依据患者的情况先给予起始剂量(1/4~1/2 剂量)，然后在 1~2 个月内逐渐增加至推荐剂量。IFN-β 禁用于妊娠或哺乳期妇女。

学习笔记

第二节　视神经脊髓炎

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)是免疫介导的主要累及视神经和脊髓的原发性中枢神经系统(central nervous system,CNS)炎性脱髓鞘病。与MS不同的是,NMO具有独特的发病机制。CNS抗水通道蛋白4(aquaporin 4,AQP4)抗体,是NMO较为特异的免疫标志物,又被称为NMO-IgG。NMO是以体液免疫为主,细胞免疫为辅的CNS炎性脱髓鞘疾病。由于NMO在免疫机制、病理改变、临床和影像改变、治疗和预后等方面均与MS有差异,故大部分学者NMO是不同于MS的疾病实体。NMO的病灶主要位于视神经和脊髓,部分患者有脑部非特异性病灶。任何年龄均可发病,平均年龄39岁,女∶男比例(5~10)∶1。80%~90% NMO患者呈现反复发作病程,称为复发型NMO,常见于亚洲人群,主要表现为反复发作的单侧或双侧的视神经炎和急性脊髓炎。根据同时或相继发生的视神经炎和急性横贯性脊髓炎,结合脑和脊髓MRI以及NMO-IgG血清学检测结果可做出临床诊断。NMO的疾病修正治疗与MS不同,多数MS的疾病修正药物对NMO无效。与MS相比,NMO复发程度重,预后较差。临床上应重视NMO的特殊性,正确诊断,尽早给予恰当的治疗。

NMO临床诊疗环节

1. 门诊医师面对急性或亚急性起病、以视力下降、呃逆、恶心、呕吐、构音障碍、肢体麻木、躯干肢体疼痛、肢体活动障碍或大小便障碍等为主诉、体格检查提示视神经或(和)脊髓(脑干)损害的青中年患者,应考虑NMO可能,急性加重期患者需住院治疗。

2. 入院后,尽快进行相关辅助检查,明确诊断,评估病情。诊断以客观病史(尤其是既往的视神经炎或急性脊髓炎病史)和临床体征为基本依据,充分结合头颅和脊髓MRI特点以及NMO-IgG血清学状态,严格按照2006年Wingerchuk修订的标准进行诊断。

3. 尽早给予患者综合治疗。NMO的急性加重期治疗目标与MS相同,推荐首选治疗方案为大剂量甲泼尼龙冲击治疗,与多发性硬化不同的是,使用甲泼尼龙治疗视神经脊髓炎减量过程更缓慢,推荐阶梯依次减半,停用甲泼尼龙后改为口服泼尼松,并逐渐减量,甚至需要小剂量激素维持治疗。对甲泼尼龙冲击疗法反应差的患者,应用血浆置换疗法(plasma exchange,PE)可能有一定效果。无血浆置换条件者,使用大剂量静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG)可能有效,对症治疗药物可参照多发性硬化。对伴有肢体、语言、吞咽等功能障碍的患者,应尽早进行康复治疗。

4. 疾病缓解期治疗以减少复发、延缓残疾累积及提高生存质量为主要目标,推荐疾病修正药物(disease-modifying drugs,DMD)包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、环磷酰胺和米托蒽醌等。疾病治疗期间,需定期随访,评估疗效,监测药物副作用。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者李××,女,24岁,因"后颈部疼痛伴四肢麻木无力10天,排尿困难3天"于2013年08月15日就诊于门诊。

10天前患者出现发作性后颈部针刺样疼痛,屈颈时诱发,严重时疼痛自颈部沿背部向双下肢放射,并出现四肢麻木无力,不影响行走。3天前患者感到排尿费力、尿不尽。病程中患者无呃逆、呕吐、视力下降、视物成双、吞咽困难、头痛、发热等症状。

既往史:半月前患上呼吸道感染,已治愈。既往无视神经炎或脊髓炎史,否认外伤史和结核病史。

个人史：发病前无疫苗接种史及驱虫药服用史，无过敏史。

家族史：无特殊。

神经系统查体：神志清楚，言语流利，粗测双眼视力正常，双瞳等圆等大，直径约3.0mm，直接、间接对光反射灵敏，双眼球各向运动自如，无眼震和复视，双眼闭合有力，双侧鼻唇沟对称存在，双侧咽弓动度正常，悬雍垂居中，咽反射存在，颈软，四肢肌力 4^+ 级，四肢肌张力正常，双手指指、指鼻试验稳准，双下肢跟膝胫试验稳准，双侧 C4 段以下痛觉减退，双侧上、中、下腹壁反射存在，四肢关节位置觉正常，四肢腱反射（+++），未引出髌阵挛、踝阵挛，双侧 Hoffmann 征（+），双侧掌颏反射（−），双侧 Babinski 征（+）、Chaddock 征（+），Romberg 征（−），Kernig 征（−）。

思路 1：对复发性疾病，问诊应从首次出现可能与本次疾病有关的症状开始，按时间顺序询问疾病的演变和发展。既往诊治情况可为疾病的最后诊断提供线索和依据。应注意询问疾病的诱因，包括病毒感染史、疫苗接种史和特殊用药史。孕龄期病人应询问近期是否有妊娠和分娩史。

知识点

问诊技巧

某些疾病并非一开始就能确诊，需要在病情发展，典型的临床特征出现后，才能确诊。对这类疾病，尤其要重点询问首次症状出现的时间，缓急程度，持续时间，加重、再发或新的症状出现的时间，可能的诱发因素以及诊治情况。

思路 2：定位诊断：患者出现 Lhermitte 征、C4 段以下痛觉障碍，均提示颈髓病变，病变累及脊髓丘脑束及皮质脊髓束，引起四肢上运动神经元损害，表现为四肢肌力下降，腱反射活跃，双侧 Hoffmann 征（+）、Babinski 征（+）、Chaddock 征（+）。

知识点

Lhermitte 征

Lhermitte 征是颈髓受累征象，表现为颈部过度前屈时自颈部出现一种异常针刺样、触电样不适感，自颈部沿脊柱放散至大腿或足部。Lhermitte 征作为发作性症状出现在少数 MS 和 NMO 患者，是因屈颈时脊髓局部的牵拉力和压力升高、脱髓鞘的脊髓颈段后索受激惹引起。也可见于其他颈髓病变。

思路 3：定性诊断：青年女性患者，亚急性起病，病前有呼吸道感染史，查体发现颈髓病变，应高度怀疑脊髓炎。该患者首次发病，应考虑临床孤立综合征（clinically isolated syndrome，CIS）。

知识点

临床孤立综合征的概念

临床孤立综合征是指由单次发作的 CNS 炎性脱髓鞘事件而组成的临床综合征。临床上既可表现为孤立的视神经炎、脑干脑炎、脊髓炎或某个解剖部位受累后导致的临床事件（通常不包括脑干脑炎以外的其他脑炎），亦可出现多部位同时受累的复合临床表现。常见的有视力下降、呃逆、恶心、呕吐、吞咽困难、肢体麻木、肢体无力、尿便障碍等；病变表现为时间上的孤立，并且临床症状持续 24 小时以上。

学习笔记

二、入院后进一步诊治情况

患者入院后接受一系列相关检查：血常规、尿常规、大便常规、肝功、电解质、血糖、维生素 D 及凝血常规正常。血 ANAs、ANCA 阴性。甲状腺功能及相关抗体正常。乙肝五项、丙肝、EBV 抗体、梅毒、HIV 抗体阴性。血清 NMO-IgG 阳性。腰椎穿刺测颅内压正常，脑脊液常规、生化、细胞学正常；脑脊液 OB 阴性、IgG 指数正常。VEP 和 BAEP 正常，双下肢 SEP 异常。头颅 MRI 平扫提示右侧顶叶皮层下、双侧下丘脑、丘脑周围、颞叶内侧、左侧四脑室旁多发斑片状长 T_1 长 T_2 信号影（图 11-11）；增强扫描未见明显强化。颈椎 MRI 平扫可见 C3-T1 段长 T_1 长 T_2 信号影，脊髓增粗（图 11-12），增强扫描可见斑片状轻度强化影（图 11-13）。胸部正侧位片未见异常。眼底检查正常。EDSS 评分 2.0 分。

治疗：排除糖皮质激素禁忌证后，给予大剂量甲泼尼龙冲击治疗，同时康复治疗。甲泼尼龙 1g/d，加入生理盐水 500ml，静脉滴注 3~4 小时，连用 3 日后，减量为 500mg/d，3 日后减量为 250mg/d，3 日后减量为 125mg/d，治疗 3 日后停药，改为口服泼尼松片 60mg/d，出院后每周减量 5mg，减至 15mg/d 时维持治疗。

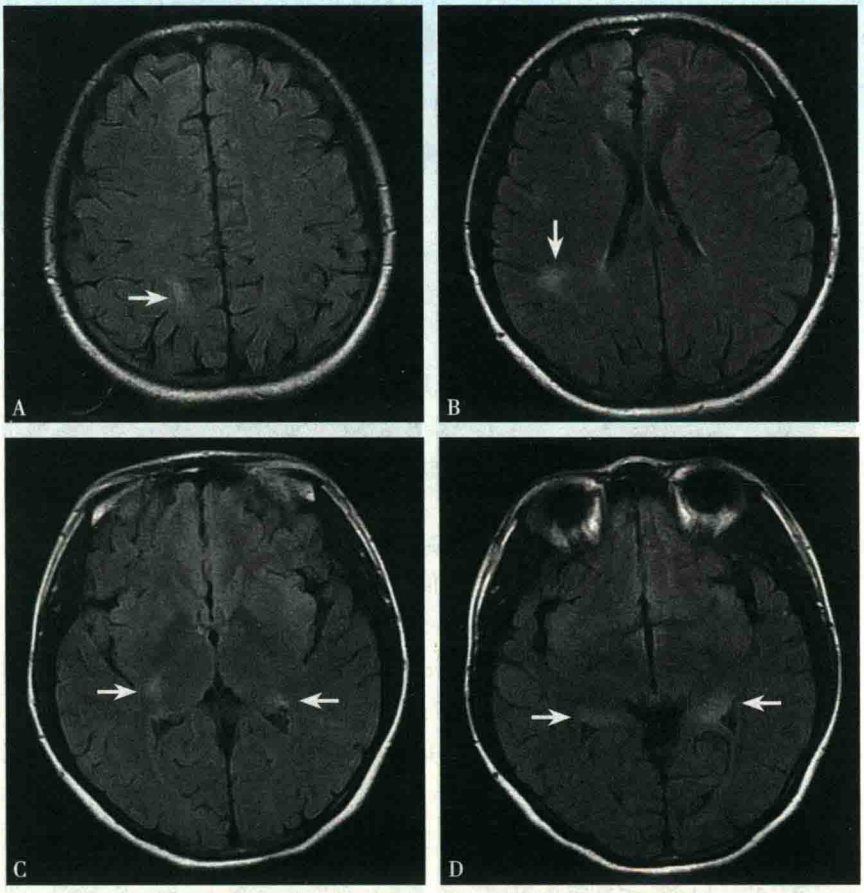


图 11-11　头颅 MRI 平扫

FLAIR 像可见右侧顶叶皮层下、双侧下丘脑、丘脑周围、颞叶内侧、左侧四脑室旁多发斑片状高信号病灶

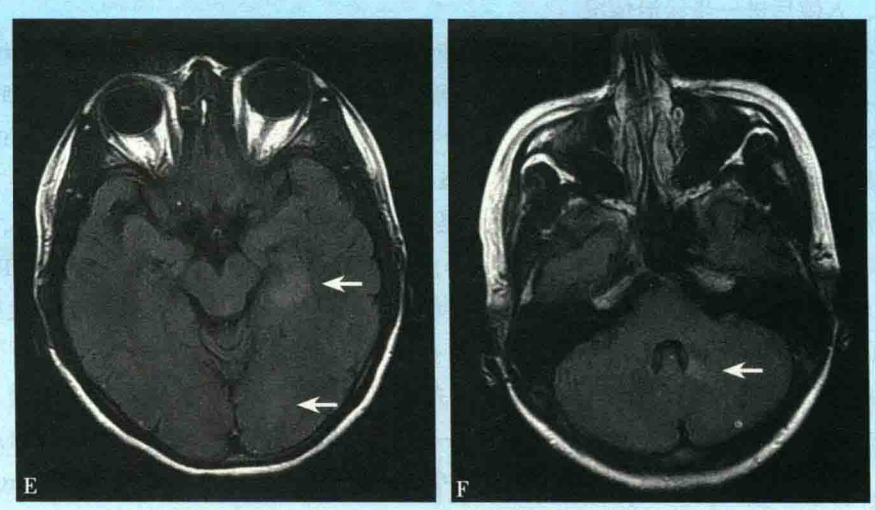


图 11-11(续)　头颅 MRI 平扫

FLAIR 像可见右侧顶叶皮层下、双侧下丘脑、丘脑周围、颞叶内侧、左侧四脑室旁多发斑片状高信号病灶

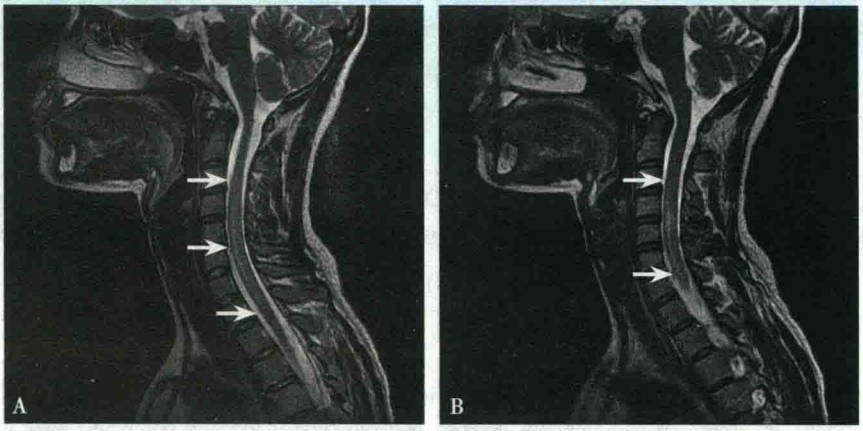


图 11-12　颈椎 MRI 平扫

T_2 加权像可见 C3-T1 段高信号病灶，病灶处脊髓增粗

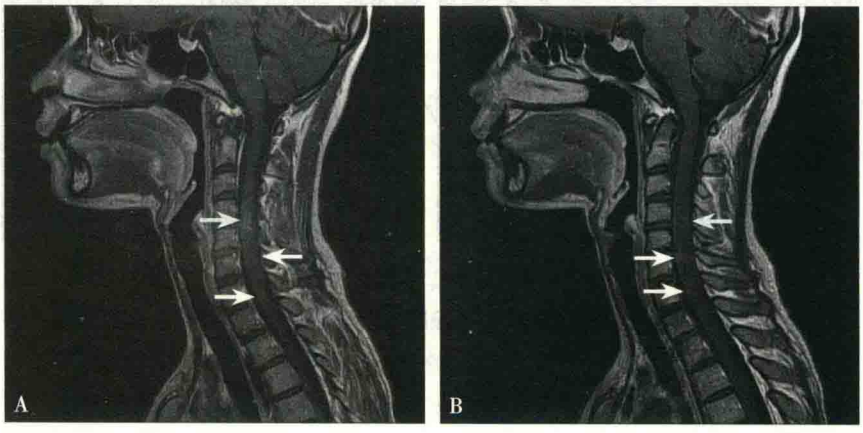


图 11-13　颈椎 MRI 增强

增强扫描可见 C3-T1 段病灶内斑片状轻度强化影

学习笔记

思路 4：患者颈段脊髓病灶长度超过 3 个椎体节段；颅内病灶主要集中在丘脑、下丘脑和四脑室周围，不符合 MS 病灶特点，可诊断为视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorders，NMOSD）。

知识点

视神经脊髓炎谱系疾病的概念

大多数 NMO 或 MS 患者在病程初期并不能确诊，首次发病时两者均可表现为急性脊髓炎或（和）视神经炎。有一些发病机制与 NMO 类似的非特异性炎性脱髓鞘病，其血清 NMO-IgG 阳性率较高，被归类为视神经脊髓炎谱系疾病，包括：①NMO；②病变限定于视神经和脊髓：特发性单时相或复发性长节段横贯性脊髓炎（MRI 脊髓病灶≥3 个椎体节段），以及复发性或同时发生的双侧视神经炎；③亚洲类型的视神经脊髓型多发性硬化（opticospinal multiple sclerosis，OSMS）；④视神经炎或长节段横贯性脊髓炎合并自身免疫性疾病；⑤视神经炎或脊髓炎合并 NMO 特征的颅内病灶（下丘脑、胼胝体、脑室周边及脑干）。

思路 5：患者颈段脊髓增粗，病灶可见增强，提示炎症活跃。对急性发作期的 NMOSD 患者，首选大剂量甲泼尼龙冲击疗法，能有效减轻炎症反应及细胞水肿，加速病情缓解。

知识点

视神经脊髓炎谱系疾病急性发作期的药物治疗

NMOSD 急性发作期首选大剂量甲泼尼龙冲击疗法，从 1g/d 开始，静脉滴注 3~4 小时，共 3 日，剂量阶梯依次减半，甲泼尼龙停用后改为口服泼尼松 1mg /(kg·d)，逐渐减量。对激素依赖性患者，激素减量过程要慢，每周减 5mg，至维持量（15~20mg/d），小剂量激素维持时间应较 MS 长一些。对甲泼尼龙冲击疗法反应差的患者，应用血浆置换疗法可能有一定效果。一般建议置换 3~5 次，每次用血浆 2~3L，多数置换 1~2 次后见效。无血浆置换条件者，使用 IVIG 可能有效，用量为 0.4g/(kg·d)，静脉滴注，一般连续用 5 日为一个疗程。对合并其他自身免疫疾病的患者，可选择激素联合其他免疫抑制剂如环磷酰胺治疗。对症治疗药物可参考多发性硬化。

三、门诊随访情况

2013 年 11 月 1 日，患者口服泼尼松 15mg/d 维持治疗时，到门诊随访，诉后颈部疼痛、双下肢麻木无力、排尿困难症状消失。神经系统查体：颅神经（-），颈软，四肢肌力 5 级，四肢肌张力正常，四肢腱反射（+++），双侧 Hoffmann 征（-），双侧 Chaddock 征（+），四肢躯干痛觉对称存在。EDSS 评分 1.0 分。复查颈椎 MRI 平扫 + 增强扫描显示脊髓病灶消失。血清 NMO-IgG 阳性。建议患者继续口服泼尼松 15mg/d 维持治疗。

思路 6：虽然患者经糖皮质激素治疗获得完全恢复，颈段脊髓病灶消失，但患者血清 NMO-IgG 阳性，疾病复发的风险较高，故继续给予小剂量泼尼松维持治疗。

四、再次入院情况

2014 年 3 月 20 日，患者自行停用泼尼松 2 月后，再次入院，诉右眼视力进行性下降 3 天，伴眶内疼痛，无视物成双、呃逆、呕吐、肢体麻木无力、大小便障碍、发热等症状。神经系统查体：神志清楚，言语流利，右眼视力 0.1，左眼视力 1.0，双瞳圆形不等大，右瞳孔直径 4.0mm，直接对光反射迟钝，间接对光反射灵敏，左瞳孔直径 3.0mm，直接对光反射灵敏，间接对

学习笔记

光反射迟钝，双眼球各向运动自如，无眼震和复视，双眼闭合有力，双侧鼻唇沟对称存在，双侧咽弓动度正常，悬雍垂居中，咽反射存在，颈软，四肢肌力 5 级，肌张力正常，四肢面部痛觉存在，双手指指、指鼻试验稳准，双下肢跟膝胫试验稳准，腱反射（+++），病理征阴性，Romberg 征（−），Kernig 征（−）。眼底检查见右眼视神经盘水肿。EDSS 评分 2 分。

入院后患者复查头颅 MRI 平扫显示双侧半卵圆中心区、胼胝体体部、压部，三脑室周围片状长 T_1、长 T_2 信号影（图 11-14）。视神经 MR 脂肪抑制成像显示右侧视神经较对侧增粗，信号稍增高（图 11-15）。VEP 检查显示右侧视觉径路传导阻滞，P100 波潜伏期延长、波幅降低。

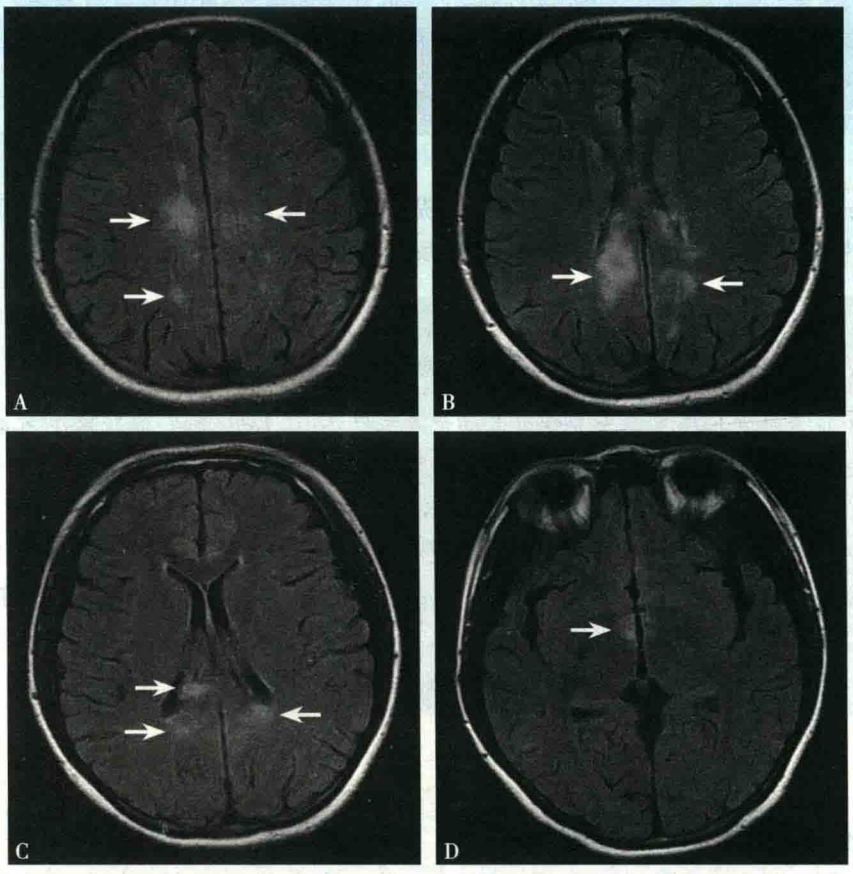


图 11-14　头颅 MRI 平扫

FLAIR 像可见双侧半卵圆中心区、胼胝体体部、压部，三脑室周围片状高信号病灶

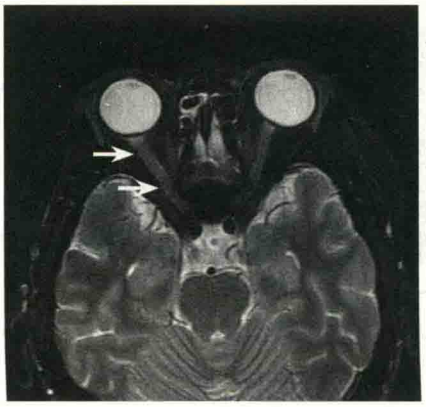


图 11-15　视神经 MR 脂肪抑制成像

MR 脂肪抑制成像可见右侧视神经较对侧增粗，信号稍增高

学习笔记

治疗：再次使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗，剂量依次减半，甲泼尼龙停用后改为口服泼尼松 60mg/d，并逐渐减量至停药。停用泼尼松后服用硫唑嘌呤 50mg，1 日 2 次，饭后以足量水吞服。治疗前 8 周内，每周进行一次血常规检查，每 2 周进行一次肝功能检查，以后每月检查一次。

思路 7：患者右眼视力进行性下降，伴眶内疼痛，瞳孔对光反射及眼底检查提示右侧视神经损害，视觉诱发电位及视神经 MRI 结果均支持，结合患者眼部症状，可确诊为右侧视神经炎。

知识点

视神经炎的临床特点

与 NMO 相关的视神经炎可单眼、双眼间隔或同时发病。多起病急，进展快，视力下降可至失明，伴眶内疼痛，眼球运动或按压时明显。眼底可见视神经盘水肿，晚期可见视神经萎缩，多遗留显著视力障碍。视觉诱发电位通过测量 P100 波的潜伏期和波幅评价视神经损害，为视神经炎比较客观的依据。视神经 MR 脂肪抑制成像可清晰显示视神经形态。

思路 8：患者疾病复发，主要表现为视神经炎，结合患者既往急性脊髓炎病史、脊髓病灶 MRI 特点以及 NMO-IgG 血清学阳性，可确诊为复发型 NMO。

知识点

视神经脊髓炎的诊断标准

NMO 病程初期可为单纯的视神经炎或脊髓炎，亦可两者同时出现，但多数先后出现，间隔时间不定。80%~90% NMO 患者呈现反复发作病程。目前国内外普遍采用 2006 年 Wingerchuk 修订的 NMO 诊断标准：必要条件：①视神经炎；②急性脊髓炎。支持条件：①脊髓 MRI 异常病灶≥3 个椎体节段；②头颅 MRI 不符合 MS 诊断标准；③血清 NMO-IgG 阳性。具备全部必要条件和支持条件中的任意 2 条，即可诊断 NMO。

思路 9：患者停用泼尼松后，疾病复发，复查血清 NMO-IgG 阳性，应给予强有力的免疫抑制剂长期治疗。故治疗上选择硫唑嘌呤联合口服小剂量泼尼松。

知识点

视神经脊髓炎的免疫调节治疗

复发型 NMO 疾病缓解期治疗主要通过抑制免疫达到降低复发率，延缓残疾累积的目的。一线药物包括：①利妥昔单抗，用法：1000mg 静脉滴注，共用 2 次（间隔 2 周）为一个疗程，或按体表面积 375mg/m^2 静脉滴注，每周 1 次，连用 4 周为一疗程，间隔 6~9 个月可进行第二个疗程治疗。每次静脉滴注前 1 小时使用止痛药（如对乙酰氨基酚）和抗过敏药（如苯海拉明），可减少输注相关不良反应的发生并降低其程度。②硫唑嘌呤，按 2~3mg /(kg·d) 给药，治疗最初的 3~6 月内联合口服小剂量泼尼松，待硫唑嘌呤充分起效后逐渐停用泼尼松。用药期间需严密监测血常规和肝、肾功能。二线药物可选用吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、环磷酰胺、米托蒽醌。对复发型 NMO 患者进行疾病修正治疗，应结合患者的经济条件和意愿，充分考虑药物不良反应，选择恰当的药物进行治疗。

五、门诊随访情况

患者服用硫唑嘌呤1个月后，到门诊随访。患者右眼视觉症状改善，视力恢复至0.4。EDSS评分1.5分，此后多次门诊随访，监测血常规正常，疾病未再复发。

（楚　兰）

参考文献

1. 吴卫平，胡学强．多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2011版)．中华神经科杂志，2012，45：274-280.
2. 吴卫平．视神经脊髓炎与多发性硬化的早期鉴别．中国神经免疫学和神经病学杂，2011，18：232-235.
3. 贾建平．神经病学．第7版．北京：人民卫生出版社，2013.
4. Polman CH，Reingold SC，Banwell B，et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis：2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol，2011，69：292-302.
5. Wingerchuk DM，Lennon VA，Pittock SJ，et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology，2006，66：1485-1489.
6. Wingerchuk DM，Lennon VA，Lucchinetti CF，et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol，2007，6：805-815.
7. Uzawa A，Mori M，Kuwabara S. Neuromyelitis optica：concept，immunology and treatment. J Clin Neurosci，2014，21：12-21.
8. Mealy MA，Wingerchuk DM，Palace J，et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica：multicenter study of treatment efficacy. JAMA Neurol，2014，71：324-330.
9. Sato D，Callegaro D，Lana-Peixoto MA，et al. Treatment of neuromyelitis optica：an evidence based review. Arq Neuropsiquiatr，2012，70：59-66.
10. Trebst C，Jarius S，Berthele A，et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica：recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group（NEMOS）. J Neurol，2014，261：1-16.

学习笔记

第十二章 运动障碍性疾病

第一节 概 述

运动障碍性疾病(movement disorders)是一类表现为随意运动调节功能障碍的疾病,通常分为肌张力增高-运动减少综合征和肌张力降低-运动过多综合征,前者以运动减少为特征,代表性疾病是帕金森病(Parkinson disease,PD);后者主要表现为异常不自主运动,代表性疾病是亨廷顿病(Huntington disease)。

运动障碍性疾病的诊断十分复杂,但又非常有趣,所有的运动障碍性疾病诊断的第一步都是从识别症状开始,即区分患者的症状属于何种运动障碍征象,第二步才是根据患者的症状,结合体检和辅助检查判断出患者是何种疾病,症状识别见下表12-1。

表12-1 运动障碍性疾病症状学识别

	第一步:识别运动症状现象	第二步:识别病因
震颤(tremor)	定义:身体某一部位节律性的抖动	
	1. 静止性震颤(static tremor)静息状态下发生,PD的静止性震颤常始于一侧,低频率(4~6Hz),搓丸样	静止性震颤:PD和少部分红核震颤
	2. 姿势性震颤(postural tremor)为身体受累部分主动的保持某种姿时出现的震颤,如双手平举时出现的震颤	特发性震颤(essential tremor):主要表现为双手对称性姿势性和动作性震颤,也可有头部震颤
	3. 小脑性震颤(cerebellar tremor)低频率,小于5Hz,多为意向性,部分为姿势性,接近目标时震颤加剧	各种病变累及小脑上脚和齿状核,可伴有辨距不良。代表疾病:酒精性小脑变性,遗传性脊髓小脑共济失调
	4. 红核震颤(rubral tremor)低频率(3~5Hz),大幅度;多表现为姿势性、动作性、静止性震颤	红核震颤:各种原因导致的中脑损伤(主要是红核以及小脑上脚),如脑血管意外
	5. 肌张力障碍性震颤(dystonic tremor)肌张力障碍受累区域出现的小于7Hz不规则幅度的抖动	痉挛性斜颈中出现的头部震颤
	6. 体位性震颤(orthostatic tremor)高频率,13~18Hz,双侧下肢受累,站立时明显,行走时改善	原发性体位性震颤:可尝试用氯硝西泮,加巴喷丁治疗
	7. 任务特异性震颤(task-specific tremor)仅仅在执行特定的任务时候出现,如书写、弹琴等,可以伴随任务特异肌张力障碍	原发性任务特异性震颤
肌张力障碍(dystonia)	定义:是一种不自主地、由主动肌和拮抗肌不协调、持续性收缩而引起的扭转、重复运动或引发的异常姿势。这种异常的不自主运动刻板化、模式化有助于区别舞蹈病	原发性、继发性肌张力障碍,详见肌张力障碍章节
舞蹈样动作(chorea)	定义:为肢体突然发生的,快速、不规则、无目的、不对称的如同"舞蹈样"的动作,通常运动幅度较大	亨廷顿病,小舞蹈病(注意:尤其年轻女性患者突发的舞蹈样动作要排除系统性红斑狼疮;急性偏侧投掷样动作(hemiballismus)常见原因为对侧丘脑底核卒中,也可见于糖尿病-非酮症高血糖性舞蹈病)

学习笔记

续表

	第一步：识别运动症状现象	第二步：识别病因
抽动（tics）	定义：快速的、间歇的、固定模式化的、非节律性的运动或发声	抽动秽语综合征
肌阵挛（myoclonus）	定义：突然发生的、短促的肌肉急速的不自主的收缩	病变部位可在皮层、皮层下和脊髓。病因①原发性：肌阵挛性肌张力障碍；②继发性：急性缺氧，各种代谢性脑病，皮质纹状体脊髓变性（corticostriatospinal degeneration）
刻板症（stereotype）	定义：重复的、刻板的不自主的运动，看似有目的，实则无目的。和抽动症的鉴别：①刻板症发生年龄较早（小于5岁），抽动症多在学龄儿童发生；②刻板症较抽动症更具节律性和对称性；③刻板症症状多持续，抽动症多短暂	Rett综合征、儿童自闭症

明确了诊疗思路后我们需要进一步了解运动障碍性疾病常用的辅助检查。

1. 运动障碍性疾病的诊断，很大程度上依靠的是对症状的识别和神经系统查体；有些疾病如PD，在一般情况下不需要辅助检查而仅靠症状和查体就可得出诊断。

2. 对于运动障碍性疾病患者，在常规神经科查体基础上，尤其不要忽略高级皮层功能检查，角膜色素环（K-F环）检查，视网膜检查（有无视网膜色素变性），小脑性共济运动检查，自主神经功能检查，以及周围神经的检查。

3. 影像学检查有助于鉴别疑难的运动障碍性疾病，如鉴别帕金森叠加综合征等；通常MRI优于CT，除非怀疑颅内钙化。

4. 基因学检测能够确诊许多类型的运动障碍性疾病，包括亨廷顿病，Oppenheim肌张力障碍，多巴反应性肌张力障碍等；但首先需要通过识别症状和查体获得倾向性诊断。

5. 部分运动障碍症状可能是内科常见病的并发症之一，尤其是急性发病的某些类型的运动障碍，如急性偏侧舞蹈症可以发生在高血糖的基础上；系统性红斑狼疮可以导致急性舞蹈病和肌张力障碍；缺氧可以导致急性肌阵挛；酒精戒断可导致急性震颤等；急性发病的肌张力障碍也可能是药物不良反应，如抗精神病药物和多潘立酮等胃动力药。

最后我们需要了解运动障碍性疾病治疗过程中需要注意的问题。

许多疾病已经能够很有效地通过药物治疗而控制症状，如多巴反应性肌张力障碍、帕金森病、肝豆状核变性、小舞蹈病等；局灶性肌张力障碍的患者也多能从药物治疗或肉毒素注射治疗中获得良效。有些药物治疗失败的患者还能够从外科手术治疗中获益，如Oppenheim肌张力障碍和药物难以控制的帕金森病合并异动症。

对于运动障碍性疾病应当强调个体化原则下的综合治疗：即用药原则需要综合考虑不同患者的疾病特点、疾病严重度、有无认知障碍、发病年龄、就业状况、有无共病、药物可能的副作用、患者的意愿、经济承受能力等因素；药物治疗的同时不能忽略康复治疗、心理治疗、照料护理等综合治疗；某些运动障碍性疾病的患者并发心理疾病如抑郁的风险很高，更不应当忽视。

第二节　帕金森病

帕金森病（Parkinson disease，PD）是一种常见的中老年神经系统变性疾病，病理上黑质多巴胺能神经元变性，纹状体神经递质多巴胺含量明显降低，临床上表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍等运动症状以及嗅觉减退、睡眠障碍、认知减退、自主神经功能失调、抑

学习笔记

郁等非运动症状，对左旋多巴治疗显效。流行病学研究显示我国65岁人群中的PD患病率为1.7%，随年龄增长其患病率上升，给社会和家庭带来沉重的经济和精神负担。

帕金森病诊疗环节

1. 根据临床症状判断是否为PD。注意，是通过临床症状的判断，对绝大多数的PD患者通过临床表现即可以诊断，不需要辅助检查。特征性的临床三主症是静止性震颤、肌张力增高和运动迟缓；此外，姿势平衡障碍也是常见的临床表现之一。

2. 警惕PD早期的临床表现　运动症状的临床表现容易识别，如一侧肢体的震颤或是僵硬，有些患者可以表现为肢体或是关节的疼痛，查体发现原因在于肌张力增高；一些非运动症状较难识别，尤其出现在早期：如嗅觉减退，快动眼睡眠行为障碍（rapid eye movement sleep behavior disorder，RBD）等。

3. 对于不典型的患者或是难以明确的患者需要通过辅助检查进一步鉴别是原发性PD、帕金森叠加综合征或是继发性帕金森综合征（Parkinsonian syndrome）。帕金森叠加综合征对左旋多巴治疗反应不佳，包括多系统萎缩（multiple system atrophy，MSA）、进行性核上性麻痹（progressive supranuclear palsy，PSP）、皮质基底节变性（corticobasal degeneration，CBGD）、路易体痴呆（dementia with Lewy bodies，DLB）等。继发性帕金森综合征多是由药物、感染、中毒、脑卒中、外伤等明确病因所致。不要忽略的是药物诱发的帕金森综合征，最常见的药物包括用于治疗精神疾病的神经安定剂（吩噻嗪类和丁酰苯类）。此外，许多遗传变性性疾病也能够引起帕金森综合征，如肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD），亨廷顿病（Huntington disease，HD），脊髓小脑性共济失调（spinocerebellar ataxia，SCA）等。

4. 明确PD诊断后应当进行治疗。PD的治疗包括药物治疗、手术治疗、康复治疗、心理疏导、照料护理等。药物治疗应当遵循以达到改善症状，提高生活质量为目标，坚持“剂量滴定”、“以小剂量达到满意临床效果”。治疗应遵循循证医学证据，也应强调个体化特点。

5. 患者一旦开始用药，即进入了漫长的治疗与随访期。在治疗与随访期中应当注意患者：①有无良好的遵医嘱行为，规律用药；②有无药物不良反应，如左旋多巴容易诱发恶心，呕吐，低血压；非麦角类多巴胺受体激动剂引发的嗜睡、幻觉、冲动控制障碍等；③是否出现了运动并发症，包括疗效减退，剂末恶化，“开关”现象和异动症等。一旦出现，需要及时调整药物治疗方案；还需要叮嘱患者，切莫随意停药、加药或加量。

6. 重视PD的非运动症状，包括嗅觉减退、睡眠障碍、认知减退、精神症状、自主神经症状等，需给予相应的治疗。

7. 对于不能耐受药物不良反应或是出现了难以控制的运动并发症的患者，如经济条件许可，需要评估是否能够进行手术治疗，如脑深部电刺激术（deep brain stimulation，DBS）。

8. 对于终末期患者需预防并发症，如行动时防止跌跤、吸入性肺炎、褥疮；不能忽视对PD患者的临终关怀。

知识点

英国脑库PD诊断标准

1. 纳入标准

运动迟缓，至少符合下列表现之一：①肌强直；②4~6Hz静止性震颤；③姿势不稳。

2. 支持标准

①单侧起病；②存在静止性震颤；③进行性病程；④症状长期不对称，起病一侧症状最明显；⑤左旋多巴反应良好（70%~100%）；⑥左旋多巴诱导的舞蹈症；⑦对左旋多巴有反应持续5年或以上；⑧临床病程10年以上。

学习笔记

3. 排除标准

①反复卒中史，帕金森样症状阶梯性加重；②反复头部外伤史；③明确脑炎病史；④症状出现是有镇静药物治疗史；⑤症状持续缓解；⑥3年后仍表现为严格单侧症状；⑦核上性麻痹；⑧小脑症状；⑨早期严重的自主神经功能障碍；⑩早期严重的痴呆、记忆、语言和行为异常；⑪Babinski征阳性；⑫CT检查发现有小脑肿瘤或交通性脑积水；⑬大剂量左旋多巴治疗无反应（排除吸收不良）；⑭MPTP接触史。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者，张××，女，50岁，因“右上肢不自主抖动3年”于2006年至我院就诊。患者于2003年出现右手写字时颤抖，静止时也出现；当年周围熟人发现其行走时右腿颠簸。第二年患者右手颤抖逐渐加重，并感右上肢有僵硬感。近1年内，家属述患者容易向前跌倒，同时发现步态也有异常，步距偏小，行走时身体前冲，转身缓慢，语调变低。此后，患者逐渐出现全身乏力及僵硬感，同时左上肢也出现静止性颤抖。患者为求进一步诊断来我院门诊。患者自觉智能尚好，记忆力、计算力与发病前相仿。饮食尚可，但大便干结，体重无明显变化。

既往史：无高血压、糖尿病、心脏病病史。

个人史：无长期外地居住史，无疫水疫区接触史，无烟酒不良嗜好。

婚育史：已婚已育。

月经史：正常。

家族史：否认家族遗传病病史。

内科系统体格检查：T：37.0℃，P：85次/分，R：20次/分，BP：145/70mmHg，心肺听诊无异常。

神经系统专科检查：神志清楚，精神差，对答可，时间空间定向力完整，计算力、理解力尚可。MMSE评分28分。颅神经：双瞳等大等圆，直径约4mm，对光反射(+)，双眼球居中，眼球运动正常，鼻唇沟对称，伸舌居中，颈肌张力略高，面容刻板，眉心征(+)。运动系统：四肢肌力5级，双上肢肌张力增高呈齿轮样，右侧显著，可见4~6Hz搓丸样静止性震颤，双下肢肌张力增高，右侧显著。四肢动作缓慢。反射：四肢腱反射(++)，双侧病理征(−)。感觉、共济运动：正常。步态：步距小，步态前冲，姿势稳定性差。

思路1：根据患者目前的症状和体征，进行定位、定性诊断。

定位诊断：从症状出发，患者以右上肢静止性震颤起病，逐渐波及右下肢及左侧肢体。3年内出现步距偏小，行走时身体前冲，转身缓慢等特点；神经系统查体发现面容刻板，眉心征(+)，双上肢肌张力增高呈齿轮样，双上肢静止性震颤，无共济障碍和锥体束征。根据单纯锥体外系受累，定位在基底节，病变首先累及左侧，然后波及右侧。

定性诊断：该患者的临床特征符合英国帕金森病协会脑库临床诊断标准中的必备运动迟缓，同时具备静止性震颤、肌强直和姿势平衡障碍中的二项的要求，而且为单侧起病，临床诊断为原发性帕金森病。

学习笔记

知识点

PD 早期的临床表现

1. 非运动症状

(1) 嗅觉减退。

(2) 快动眼睡眠行为障碍。

(3) 便秘。

2. 运动症状

(1) 瞬目减少(正常人:15~20/ 分钟;PD:5~10/ 分钟)。

(2) 面部表情减少。

(3) 运动迟缓:肢体运动迟缓,小写症,睡眠中翻身困难,步态缓慢,步距小,步态前冲,转身困难,双臂摆动减少,冻结步态,低语调构音障碍(hypophonic dysarthria),单一语调(monotone)。

(4) 姿势平衡障碍:易向前跌倒。

(5) 4~6Hz "搓丸样"静止性震颤,常非对称起病;唇、颏震颤。

(6) 肌张力增高:铅管样,齿轮样,疼痛。

知识点

PD 与多系统萎缩的鉴别

多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA)包括橄榄脑桥小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy,OPCA,MSA-C 型)和纹状体黑质变性(striatonigral degeneration,SND,MSA-P 型)。临床表现为锥体外系、锥体系、小脑和自主神经等多系统损害,各种症状在不同亚型中可以存在重叠。

(1) MSA-C:小脑综合征为最常见的起始症状。多表现为步态蹒跚、四肢不灵活、精细动作困难、肌张力低下、意向性震颤、共济失调、构音障碍等。构音障碍多表现为断续性、吟诗样、爆音性言语。在此基础上可以叠加帕金森综合征等症状。MRI 可明显显示脑桥、小脑半球和(或)蚓部萎缩等。脑桥"十字面包征"对于诊断和鉴别很有帮助(图 12-1)。注意,如有家族史,需要考虑遗传性脊髓小脑共济失调。

(2) MSA-P:起病隐袭,具有 PD 的某些临床特点,但是发展速度较 PD 快,对左旋多巴治疗敏感性差。特点为肌强直和运动迟缓为早期表现,但震颤少见。吞咽和语言障碍并不少见,可出现锥体束征。MRI 的 T2 像显示壳核后外侧部的信号降低。

需要注意的是,多系统萎缩中的每一个类型均可以出现自主神经功能症状,包括直立性低血压导致的晕厥、性功能障碍、括约肌功能障碍、全身发汗异常。

卧立位血压测定:直立位收缩压较卧位下降 30mmHg 以上,脉压下降 20mmHg,而无代偿性心率加快。肛门括约肌肌电图可呈神经源性改变。

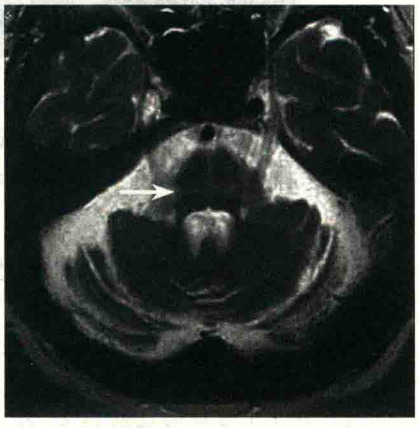


图 12-1　多系统萎缩 C 型(MSA-C 型)头颅 MRI

MSA-C 型患者头颅 MRI T2 相上提示脑桥"十字面包征"(白色箭头),同时伴有小脑半球及小脑蚓部萎缩

学习笔记

知识点

帕金森病与其他帕金森叠加综合征的鉴别

1. 进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy,PSP)

特点包括:

(1) 40 岁以后发病。

(2) 主要表现为对称性眼球垂直运动障碍,最早为向下注视障碍,逐渐发生上视运动困难,后期水平运动亦受限。

(3) 2/3 患者的首发症状为步态不稳和平衡障碍,容易向后跌倒,有别于 PD 向前跌倒。

(4) 颈部肌张力高,头颈后仰,轴性肌张力增高。

(5) 吞咽困难,构音障碍等假性延髓性麻痹症状常见。

(6) 眼睑失用。

(7) 左旋多巴治疗敏感性差。

(8) 头颅 MRI 可见中脑及脑桥萎缩,尤其在中脑被盖部的萎缩,形成细长、尖锐的"鸟嘴状"的形态(图 12-2)。第三脑室和脚间池变宽,侧脑室扩大;50% 的患者可见中脑导水管和第三脑室周围区域的信号异常。

(9) 是 Tau 蛋白疾病谱的一种疾病,症状和 Tau 蛋白其他疾病可有重叠,包括额颞叶痴呆,皮质基底节变性。

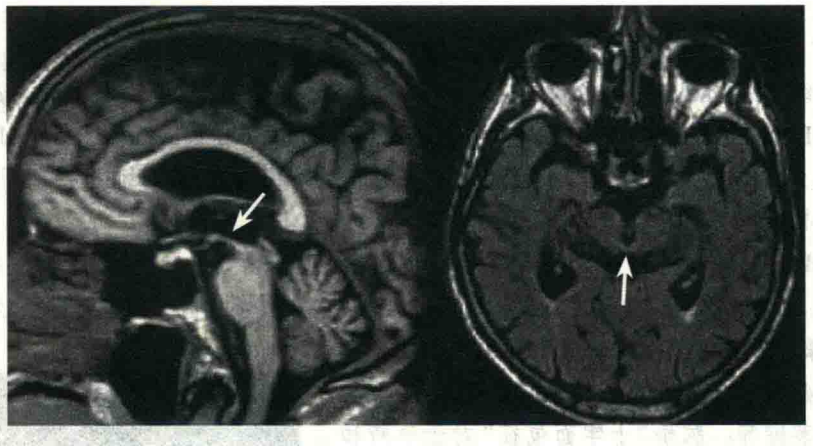


图 12-2　进行性核上性麻痹(PSP)头颅 MRI

头颅 MRI 提示患者中脑被盖部萎缩,矢状位上形成细长、尖锐的"鸟嘴状"的形态,称"蜂鸟征"(白色箭头)

2. 皮质基底节变性(cortical basal ganglionic degeneration,CBGD)

特点包括:

(1) 是 Tau 蛋白疾病谱的一种疾病,症状可与 FTD,PSP 有重叠。

(2) 中年后起病,病程 5~10 年。

(3) 不对称性局限性肌强直、肌张力障碍,肌阵挛。

(4) 皮质性感觉缺损。

(5) 肢体异己征(alien limb phenomenon,ALP)。

(6) 肢体失用:表现为随意动作和模仿动作困难,或不能完成原来能熟练完成的动作。

(7) 左旋多巴治疗敏感性差。

(8) 头颅 MRI 显示非对称性额顶叶皮质萎缩(图 12-3)。

学习笔记

3. 路易小体痴呆(dementia with Lewy body,DLB)

该病是以波动性认知功能障碍、早期反复发作的视幻觉和帕金森综合征为临床表现,以神经元胞质内路易小体为病理特征的神经系统变性疾病。

特点包括:

(1) 波动性认知功能障碍。

(2) 早期反复发作的视幻觉。

(3) 帕金森综合征:典型的运动迟缓,肌张力增高,姿势异常,少见静止性震颤。

(4) 一些提示 DLB 的症状:快动眼期睡眠行为异常;对神经安定剂敏感,锥体外系症状可因使用镇静药而加重;视空间障碍;反复出现的跌倒发作和晕厥。

(5) PET/SPECT 显示后顶枕叶糖代谢降低。

(6) "one year rule" 鉴别 DLB 和帕金森病痴呆:前者运动症状出现 1 年内出现认知功能障碍,后者运动症状出现 1 年后出现认知功能障碍,有一定的参考价值。

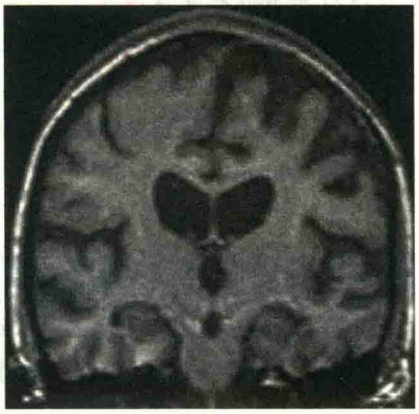


图 12-3　皮质基底节变性(CBGD)患者头颅 MRI

头颅 MRI 提示该患者存在左侧额顶叶皮层的萎缩,右侧皮层相较于左侧萎缩不明显。皮层的不对称性萎缩也决定了肢体症状的不对称性起病和进展。这种特征在 CBGD 诊断中有重要的意义

知识点

继发性帕金森综合征

1. 血管性帕金森综合征

特点包括:

(1) 已知的脑血管病危险因素,或卒中发病史。

(2) 临床主要表现步态异常,肌强直,缺乏静止性震颤,下肢症状重于上肢,半数以上患者有假性延髓性麻痹及锥体束征;括约肌功能障碍,对左旋多巴治疗无效。

(3) 头颅影像学显示责任病灶,多累及基底节区,显示基底节区多发性缺血性病灶。

2. 药物性帕金森综合征

特点包括:

(1) 有服用抗精神病药、多巴胺耗竭剂、某些类型的胃肠动力药物,尤其是吩噻嗪类和丁酰苯类药物史。

(2) 症状多出现于用药后 1~2 个月内。

(3) 表现为服用相关药物后出现动作迟缓、肌强直、震颤、姿势异常等帕金森综合征;同时可出现静坐不能,口、面、颈及肢体的不自主运动。

可借助以下口诀记忆抗精神病药物不良反应发生时限:用药后 3~4 小时:急性肌张力障碍;3~4 天:静坐不能;3~4 周:帕金森综合征;3~4 月:迟发性肌张力障碍。

3. 其他继发性帕金森综合征　主要由肿瘤、外伤后、脑炎后、毒素(MPTP,一氧化碳中毒后,锰等)继发。注意:脑外伤和 PD 的关系是热点问题之一,常出现在外伤后,对于 PD 的患者应当注意询问脑外伤病史。

4. 需要与帕金森病鉴别的一些遗传性疾病包括:

(1) 亨廷顿病。

学习笔记

(2) 肝豆状核变性。
(3) 遗传性脊髓小脑共济失调。
(4) 多巴反应性肌张力障碍。
(5) 泛酸盐激酶相关神经变性(pantothenatekinase associated neurodegeneration,PKAN)。
(6) Fahr 病。

二、入院后进一步检查情况

患者入院后完善了相关检查,血常规、血液生化均正常,头颅 MRI 未见异常;可以诊断为原发性帕金森病,并开始药物治疗。

思路 2:针对该患者的首选治疗。

对于发病年龄小于 65 的早发型 PD 患者,首选的药物治疗包括非麦角类多巴胺受体(DR)激动剂如普拉克索。也可选用金刚烷胺,MAO-B 抑制剂等。随着疾病的进展,可以逐渐加用左旋多巴复合制剂。

知识点

帕金森病早期诊断的辅助检查

经颅超声(transcranial sonography,TCS)有助于发现黑质部位的铁沉积,其阳性率在 70% 左右,阳性预测值超过 80%。其价格便宜,方法简单,适合基层医院开展(图 12-4A)。

多巴胺转运体(dopamine transporters,DAT)SPECT 和 ^{18}F-FDG PET。两者均具有很高的准确性,也可用于与多巴反应性肌张力障碍的鉴别,但费用较为昂贵(图 12-4B,C)。

对于有遗传家族史的 PD 患者,可以行相应的基因筛查。最常见的致病基因为 Parkin,LRRK2,DJ-1 等。

注意,有些非运动症状如嗅觉障碍,快动眼睡眠行为障碍也可能是早期诊断的临床标志。

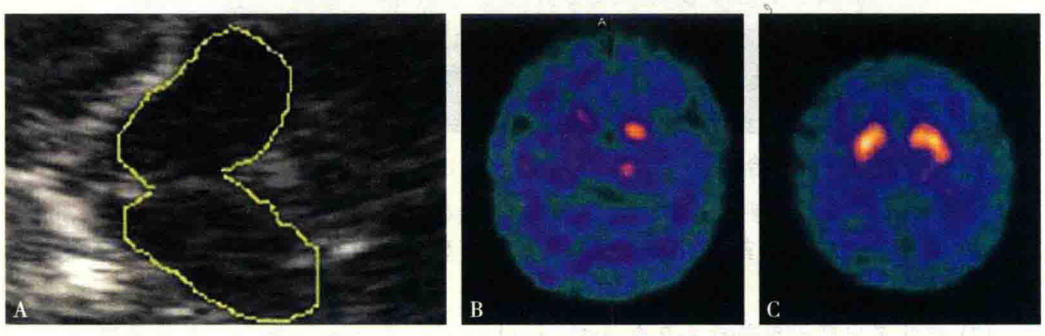


图 12-4　PD 早期诊断的辅助检查

A. TCS 显示 PD 患者中脑黑质异常低回声提示铁沉积;B. PD DAT-SPECT 显像提示基底节区低代谢;C. 正常对照 DAT-SPECT 显像

知识点

中国帕金森病指南推荐的药物选择策略

1. 早期 PD(Hoehn-Yahr 分级Ⅰ~Ⅱ期)的药物选择策略

(1) 早发型患者,不伴智能减退,可选择:①非麦角类多巴胺受体激动剂,如普拉克索、

学习笔记

吡贝地尔和罗匹尼罗等；②单胺氧化酶 B 型（MAO-B）抑制剂，如司来吉兰、雷沙吉兰；③金刚烷胺；④复方左旋多巴；⑤左旋多巴 + 卡比多巴 + 儿茶酚 - 氧位 - 甲基转移酶（COMT）抑制剂（达灵复，stalevo）。

首选药物并非按照以上顺序，需根据不同患者的具体情况，而选择不同方案。若顺应美国、欧洲治疗指南应首选①方案，也可首选②方案，或可首选③方案；若由于经济原因不能承受高价格的药物，则可首选③方案；若因特殊工作之需，力求显著改善运动症状，或出现认知功能减退，则可首选④或⑤方案；也可小剂量应用①、②或③方案时，同时小剂量合用④方案。对于震颤明显而其他抗 PD 药物疗效不佳时可选用抗胆碱能药，如苯海索。

（2）晚发型患者，或伴智能减退：一般首选复方左旋多巴治疗。随症状加重、疗效减退时可添加多巴胺受体（dopamine receptor，DR）激动剂、MAO-B 抑制剂或 COMT 抑制剂治疗。抗胆碱能药尽可能不用，尤其老年男性患者，因有较多副作用。

注意：目前大多数学者推荐对于年轻患者病程初期，采用非麦角类 DR 激动剂，因为该制剂能避免对纹状体突触后膜 DR 产生“脉冲”样刺激，从而预防或减少运动并发症的发生。

2. 中晚期 PD（Hoehn-Yahr 分级Ⅲ~Ⅳ期）的药物选择策略

（1）对于 DR 激动剂、MAO-B 抑制剂、金刚烷胺等已经效果不佳的患者，应当及时添加复方左旋多巴的治疗。

（2）中晚期患者若症状控制不佳，可以适当加大复方左旋多巴、DR 激动剂、MAO-B 抑制剂、COMT 抑制剂的剂量。

三、门诊随访情况

该患者首先予以普拉克索治疗，之后逐步添加了金刚烷胺。第二年，患者肢体抖动及肌强直症状加重，金刚烷胺加量不能控制，加用美多芭，开始 62.5mg，3 次 / 日，可以缓解。由于之后 2~3 年内患者的症状持续性进展，又逐步加用了 COMT 抑制剂恩托卡朋，联合美多芭治疗；并逐步增加了普拉克索和美多芭的剂量，以达到最大程度的控制症状和避免产生不良反应。在此后的随访过程中，患者在美多芭药物加量后出现了恶心和腹胀反应。之后，患者出现情绪低落、兴趣减少、睡眠差、有负罪感。

思路 3：该患者出现了何种情况，应当如何处理。

考虑患者的恶心和腹胀反应与药物加量有关，因而建议患者服用美多芭的同时与一些小饼干一起服用（非高蛋白饮食），同时加用甲氧氯普胺；患者恶心和腹胀症状好转。患者的情绪低落、兴趣减少、睡眠差、有负罪感等症状，考虑同时伴发了抑郁状态，因而在心理疏导治疗的同时加用了 SSRI 类药物治疗抑郁。牢记，PD 患者可以出现包括抑郁、焦虑在内的多种非运动症状。这些非运动症状并非都与运动症状有直接关联，这些非运动症状同样可以导致患者生活质量的严重下降，甚至自杀。所以在处理运动症状的同时，也要重视及时处理非运动症状。

知识点

帕金森病患者常见的非运动症状

（1）精神症状：抑郁、焦虑、冷漠、缺乏快感、注意力缺陷、幻觉、错觉、痴呆、强迫行为及冲动控制障碍。

（2）睡眠障碍：不宁腿综合征（restless leg syndrome，RLS）、周期性肢体运动（periodic limb movement，PLM）、快速眼动期睡眠行为障碍、白日嗜睡、失眠。

学习笔记

(3) 自主神经系统症状:便秘、膀胱功能障碍(尿频、尿急、夜尿)、潮热多汗、体位性低血压、性功能障碍、流涎、味觉减退。

(4) 感觉症状:疼痛、感觉异常、嗅觉减退。

(5) 其他症状:疲劳、油脂面容。

知识点

帕金森病治疗药物常见的不良反应和注意事项:

1. 复方左旋多巴(包括美多芭和息宁)

(1) 早期不良反应包括胃肠道不良反应,如恶心,呕吐;心血管不良反应包括直立性低血压和心律失常;不可突然停用这类药物,否则可以诱发恶性综合征。美多芭可以增高眼内压。

(2) 精神异常:如失眠、幻觉、妄想和短暂性定向力障碍。

(3) 长期服用出现运动并发症(见后述)。

2. DR 激动剂

(1) 麦角类 DR 激动剂可诱发肺间质纤维化和心瓣膜病,目前少用。

(2) 非麦角类 DR 激动剂(如普拉克索等):幻觉为最常见的不良反应;过度嗜睡,睡眠发作(应当告知患者尽量避免危险工作如高空作业,驾驶等);体位性低血压;冲动控制障碍(impulse control disorder,ICD),如病理性赌博,病理性购物;性欲亢进;暴食症;刻板行为(punding 现象)等。

3. MAO-B 抑制剂(司来吉兰)

(1) 避免与 SSRI 类药物合用,以防诱发 5- 羟色胺综合征。

(2) 警惕与酪胺类食物合用,以避免诱发高血压。

4. COMT 抑制剂(恩他卡朋、托卡朋)

(1) 运动障碍,恶心,尿色异常,腹泻或便秘,头晕,腹痛,失眠,口干,疲乏,幻觉等。

(2) 恩他卡朋的肝毒性无报道,托卡朋有可能导致肝功能损害,须严密监测肝功能,尤其在用药前 3 个月。

5. 苯海索　口干,幻觉等精神症状,眼内压增高,尿潴留,认知功能减退。

6. 金刚烷胺　踝部水肿和网状青斑,幻觉等精神症状,充血性心力衰竭。

患者自从2010年起,逐渐感到药物疗效减退,服用一剂美多芭后疗效仅持续2~3小时,疗效减退时感到肢体僵硬,上肢抖动,剂末时四肢僵硬显著,无法迈步。患者于一周前调整药物如下:美多芭:250mg,3 次 / 日,恩他卡朋:100mg,3 次 / 日与美多芭同服,金刚烷胺:50mg,3 次 / 日,普拉克索:0.5mg,3 次 / 日。患者时常自行调整药物用量以应对疗效减退。半天前,患者服用“美多芭”、“金刚烷胺”,约半小时后出现头部及四肢舞蹈样动作,颈部晃动,无法控制;无间断,幅度大,持续约 2.5 小时后逐渐缓解。舞蹈样动作缓解后,患者即感到四肢僵硬,运动显著迟缓。

思路 4:该患者出现了何种情况。

该患者在长期的左旋多巴治疗下出现了运动并发症,包括症状波动,疗效减退,剂末恶化和剂峰异动症。尽管左旋多巴一直被认同为治疗原发性帕金森病的最佳药物,但是大约 75% 的患者(年轻患者比例可能更高)在服用左旋多巴制剂 2~5 年后会出现疗效减退,症状波动以及异动

学习笔记

症等运动并发症。

知识点

运动并发症的常见类型

1. 剂末现象(wearing-off phenomenon)和开关现象(on-off phenomenon)在运动症状波动方面最常见的是剂末现象,即一种通常可以预见的运动或非运动症状的再发,通常出现于下次预定给药之前,给予抗帕金森药物通常可以改善,药物的疗效逐渐减退,每次服药后药效维持时间较以往缩短。随着帕金森病的进展逐渐出现不可预测的"开关现象",症状在"开期"和"关期"之间波动,关期变得突如其来不可预测。

2. 异动症(abnormal involuntary movement,AIMs)又称运动障碍(dyskinesia)绝大部分服用左旋多巴的患者会发生异动症。主要可累头部,颈部及肢体,表现为不自主粗大的舞蹈样或肌张力障碍样动作。常见的异动症类型有:

(1) 剂峰异动症(peak-dose dyskinesia):多发生在用药后的 1~2 小时。

(2) 清晨足部肌张力障碍:主要见于晨醒,表现为足部痉挛。

(3) 双相性异动症(biphasic dyskinesia):即在转为"开"状态时出现异常不自主运动,然后疗效出现,在转为"关"状态时再次出现异常不自主运动。

思路 5:如何处理该患者的运动并发症。

针对该患者我们酌情减少了美多芭的用量,缓慢增加了普拉克索的剂量,同时加用了氯氮平,使得这位患者的异动症有了明显的好转;因为增加了普拉克索的剂量,也使得这位患者剂末现象也有一定的改善。

知识点

中国帕金森病指南推荐的运动并发症处理原则及循证级别

1. 对于运动症状的波动,剂末现象的患者,可以尝试　①增加药物剂量,或增加用药次数;②增加长半衰期的多巴胺受体激动剂(如普拉克索、罗匹尼罗均为 B 级证据;阿扑吗啡、卡麦角林为 C 级证据);③COMT 抑制剂(恩他卡朋为 A 级证据);④MAO-B 抑制剂(雷沙吉兰为 A 级证据;司来吉兰为 C 级证据);⑤改用左旋多巴控释片(C 级证据);⑥对于药物控制不良的患者可以选择丘脑底核脑深部电刺激(subthalamic nucleus deep brain stimulation,STN-DBS)治疗(C 级证据);⑦难治性症状波动也可采用胃肠造瘘灌注左旋多巴肠溶胶(B 级证据)。对于"开关"现象的患者可以尝试多巴胺受体激动剂和金刚烷胺治疗。不要忽视的是蛋白质饮食对于药代动力学的影响。左旋多巴应在餐前 1 小时或餐后 1.5 小时服用。

2. 对于异动症的治疗,包括:①对于剂峰异动症患者采用金刚烷胺(A 级证据)和氯氮平治疗(A 级证据),也可减少左旋多巴的用量,加用多巴胺受体激动剂(C 级证据);②对于清晨足部肌张力障碍的患者可以采用睡前服用长效的多巴胺制剂,如多巴胺受体激动剂;③双相性异动症可以加用多巴胺受体激动剂,效果不肯定。

3. 持续性多巴胺能刺激在治疗异动症中的启示　鉴于异动症发生的机制之一是脑内多巴胺浓度的波动造成对多巴胺能受体的不规则、波动性刺激,从而诞生了持续性多巴胺能刺激的概念,也就是给予多巴胺能受体持续的、非波动性的刺激。这种方法对于异动症起到了治疗效果。例如持续十二指肠左旋多巴输入(复合左旋多巴 & 卡比多巴肠用凝胶,Duo-Dopa);达灵复(左旋多巴 + 卡比多巴 + 恩托卡朋)也是基于这一策略。

学习笔记

4. DBS 在帕金森病运动并发症治疗中的应用　在中晚期 PD 患者存在运动症状波动和异动症现象，常规药物不能很好地控制时，可以采用 DBS。STN-DBS 可能有助于改善患者的运动功能，减少运动波动、异动症和药物的使用剂量（C 级证据）。

思路 6：患者 2014 年开始，异动症严重程度逐渐增加，有过 3 次因异动症导致的自身伤害情况，反复调整药物效果不佳，异动症消失即进入严重的“关期”。患者经济情况良好，没有其他系统性疾病，肌肉无萎缩，关节无变形，无明显认知功能障碍。此时，考虑到患者目前处于 PD 的中晚期，出现了严重的运动并发症，且药物疗效逐渐减退，药物调整困难。但该患者没有出现关节变形、肌肉萎缩、认知功能障碍等其他并发症，可以考虑 DBS，靶点可以选择双侧丘脑底核。

知识点

DBS 治疗帕金森病的适应证

1. 原发性 PD 患者，对左旋多巴效果良好。

2. 原发性 PD 患者治疗过程中出现了难以控制的运动并发症，包括剂末现象、开关现象和异动症。

3. 原发性 PD 患者不能耐受药物不良反应。

注意：任何帕金森叠加综合征，继发性帕金森综合征均非手术适应证。

DBS 对于震颤，强直效果较好。对于步态改善效果不确定。有报道桥脚核刺激对于步态改善有效果。DBS 对于认知功能改善，幻觉等改善无效。

学习笔记

第三节　肌张力障碍

肌张力障碍（dystonia）是运动障碍性疾病中常见的一大类疾病。1984 年国际肌张力障碍医学研究基金会顾问委员会提出的肌张力障碍的定义，目前仍被普遍的接受和认可。该定义强调肌张力障碍是一种不自主地、由主动肌和拮抗肌不协调、持续性收缩而引起的扭转、重复运动或异常姿势的综合征。极少数但危急的情况是肌张力障碍突然加重并呈现肌张力障碍持续状态，称为“肌张力障碍风暴（dystonic storm）”，此种情况能够导致横纹肌溶解症，表现为肌肉疼痛、肌红蛋白尿和肾衰竭，需要紧急处理。

肌张力障碍的诊疗环节

（一）肌张力障碍可以按照三步走的思路来进行诊断：

1. 判断患者是否属于肌张力障碍。

（1）肌张力障碍最具特征性的、最“引人注目”的表现是“受累肌肉收缩引起的扭曲、不自主的动作而导致的异常姿势或表情”。需要注意的是，肌张力障碍的受累肌群往往固定，而且肌肉异常收缩持续时间长，这有助于区别肌阵挛舞蹈症短暂、多变的肌肉运动。

（2）疲劳、应激或情绪激动可以加重肌张力障碍症状；放松、催眠或入睡可以明显减轻症状。

（3）“感觉诡计（sensory tricks）”是肌张力障碍独有的特征，指的是肌张力障碍的症状可以因某种感觉刺激而显著减轻的现象。例如，有些痉挛性斜颈的患者常用手托住下颌或一侧面部而使症状缓解。

2. 判定肌张力障碍的类型　病史询问和体格检查能为我们判断患者肌张力障碍的类型提供依据。也就是患者到底属于原发性肌张力障碍、肌张力障碍叠加综合征、遗传变性性肌张力障碍还是继发性肌张力障碍。

3. 寻找肌张力障碍的病因　对于认定是原发性肌张力障碍的患者，可以通过基因检测明确病因和分型。对于继发性肌张力障碍的患者，可以通过影像学检查进一步明确原因。

（二）肌张力障碍的治疗

1. 对于原发性全身性肌张力障碍的患者，尤其儿童或青少年时期发病并伴随帕金森症状的患者，推荐左旋多巴治疗以排除多巴反应性肌张力障碍。如果左旋多巴治疗无明显效果，可以采用抗胆碱能药物如苯海索（安坦）治疗。其他药物包括丁苯那嗪、巴氯芬、氯硝西泮。对于药物治疗无效或患者不能耐受治疗的原发性全身扭转性肌张力障碍的患者可以考虑外科 DBS 治疗。

2. 对于发作性肌张力障碍的患者，推荐卡马西平、丙戊酸、氯硝西泮等抗惊厥药物的治疗。

3. 局灶性肌张力障碍，如眼睑痉挛、痉挛性斜颈和节段性肌张力障碍如 Meige 综合征宜选择局部肉毒素注射治疗。

4. 物理治疗，康复治疗等个体化的综合治疗。

5. 病因治疗，尤其对于继发性肌张力障碍的患者，如迟发性肌张力障碍停用抗精神病药物。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者孙××，男，15 岁，因右下肢不自主扭动 5 年，加重伴躯干不自主扭动 2 年就诊。患者于入院前 5 年出现右足不自主扭动，表现为足部的不自主内翻，情绪紧张时加重，入睡后消失。之后，患者症状逐渐加重，右下肢呈现出“怪异”的姿势，步态拖曳，逐渐影响其行走。2 年前患者出现躯干和头颈部不自主的扭动，逐渐出现头部后仰，躯干前倾的姿势并固定。自觉智能尚好，记忆力、计算力与发病前相仿。

既往史：无特殊异常。

个人史：足月产，无新生儿窒息史，无核黄疸史，无烟酒嗜好，其母孕期无特殊异常。

家族史：家族无遗传疾病史。

内科系统体格检查：肝脾无肿大，无皮肤色素沉积。

神经系统专科检查：认知功能正常，简易智力状态量表（MMSE）评分 29 分；计算力、理解力、定向力正常，眼球各向运动正常，无眼震，裂隙灯下未见 K-F 环；颅神经检查基本正常；颈肌肌张力增高；四肢肌力 5 级，四肢肌张力略增高，右下肢较为显著；双上肢肱二头肌、肱三头肌反射（++）；双侧膝反射（+++），双侧病理征（−）；四肢深浅感觉正常；双手指鼻完成尚可，双侧跟膝胫试验完成可；头部呈现后仰，躯干前倾，右下肢和双侧肩部和颈部仍可见固定模式的不自主扭动。眼底检查未见视网膜色素变性。

思路 1：该患者属于何种运动障碍性疾病的症状学现象。

任何的运动障碍性疾病的诊断第一步都是从识别症状学现象开始，也就是这个患者到底属于哪一种运动障碍症状学现象。显然，这位患者表现为腿部，躯干和颈部固定模式的扭转，并呈现出怪异的头部后仰及躯干前倾的姿势，症状学范畴属于肌张力障碍。注意，肌张力障碍既是一种疾病名称，也是一种症状。

思路 2：对该患者的定位诊断。

该患者四肢肌张力略高，以右下肢显著，加上患者肌张力障碍的表现，定位在锥体外系；此外，通过查体，我们发现患者没有锥体束征，共济失调，智能减退，感觉缺失等其他神经系统定位体征，属于纯肌张力障碍。

思路 3：通过查体，对于这位肌张力障碍患者的初步病因诊断。

对于区分肌张力障碍的原因，神经系统查体非常重要，也就是我们前面所说的区分属于原

学习笔记

发性肌张力障碍、肌张力障碍叠加综合征、遗传变性性肌张力障碍或是继发性肌张力障碍。一般来说，原发性肌张力障碍属于纯肌张力障碍，即患者除了肌张力障碍的表现外，绝大多数没有其他叠加体征，如锥体束征、严重的智能减退、共济失调等；所以，可以初步判断这位患者属于原发性肌张力障碍。相反，如果患者出现多系统受累的证据则要考虑叠加综合征或是遗传变性性或继发性肌张力障碍了。

知识点

肌张力障碍的分类

根据发病年龄、症状部位、病因等因素分类：

1. 根据发病年龄分类

(1) 早发型肌张力障碍：发病年龄小于 26 岁。早发型肌张力障碍多倾向可以发展成为全身扭转性肌张力障碍。患者通常先出现一侧下肢或上肢动作性的肌张力障碍，逐步进展累及身体其他部位乃至全身。DYT1 基因突变导致的肌张力障碍多属于早发型肌张力障碍。

(2) 晚发型肌张力障碍：发病年龄大于 26 岁。晚发型肌张力障碍多倾向于局灶性或节段性肌张力障碍。患者通常出现颜面、咽喉部、颈部或上肢的肌张力障碍，较少发展成为全身扭转性肌张力障碍。DYT7 基因突变导致的肌张力障碍大多属于晚发型肌张力障碍。

2. 根据症状部位分类

(1) 局灶性肌张力障碍(focal dystonia)：肌张力障碍仅仅累及躯体某个特定的部位。如眼睑痉挛、痉挛性斜颈(图 12-5B)、痉挛性构音障碍、书写痉挛(图 12-5A)、口 - 下颌肌张力障碍等。

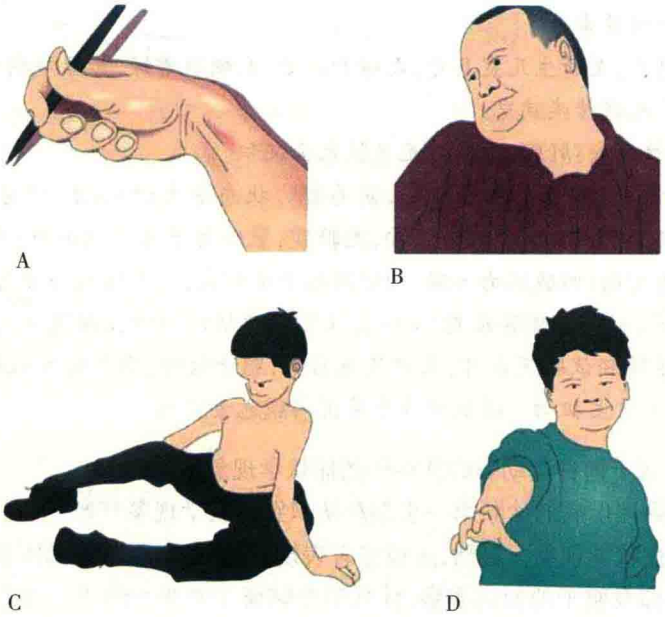


图 12-5　常见的肌张力障碍

A. 书写痉挛是常见的原发性局灶性肌张力障碍，表现为握笔书写时手臂和手指的僵硬、手腕扭曲，无法完成书写动作；B. 痉挛性斜颈的患者表现为头部不自主的扭转，倾斜，后仰等动作；也是原发性局灶性肌张力障碍常见的类型；C. Oppenheim 肌张力障碍多表现为原发性全身性肌张力障碍，多见于儿童，可由单侧腿部、手部运动性肌张力障碍的症状起病，大部分患者逐渐累及到其他肢体、躯干的肌肉，最终导致躯体异常怪异的扭转姿势；D. 快速起病肌张力障碍 - 帕金森症常表现为上肢痉挛性肌张力障碍，面部肌肉时常受累出现扮鬼脸表现；同时可以出现帕金森病样症状如运动迟缓、姿势不稳

学习笔记

(2) 节段性肌张力障碍(segmental dystonia):肌张力障碍累及2个或2个以上相邻部位的肌群,如Meige综合征。

(3) 多灶性肌张力障碍(multifocal dystonia):肌张力障碍累及2个以上非相邻部位的肌群。

(4) 偏身肌张力障碍(hemidystonia):肌张力障碍累及半侧身体。偏身肌张力障碍绝大多数都是继发性肌张力障碍,可以找到明确的病因如脑血管疾病、脑肿瘤、脑炎后遗症等。病变多累及对侧基底节,少数脑干。

(5) 全身性肌张力障碍(generalized dystonia)(图12-5C):肌张力障碍累及全身肌肉,或下肢与任何其他节段性肌张力障碍的组合。如DYT1突变导致的全身扭转性肌张力障碍,多巴反应性肌张力障碍等。

3. 根据病因分类

(1) 原发性肌张力障碍:此类肌张力障碍没有明确的遗传变性病或颅内器质性病变的基础。临床上表现为单纯肌张力障碍,无锥体束征,认知功能障碍等其他表现。如DYT1突变导致的肌张力障碍。

(2) 肌张力障碍叠加综合征(dystonia plus syndrome):此类肌张力障碍亦没有明确的神经遗传变性病或颅内器质性病变的基础,但临床表现除肌张力障碍外,尚可叠加其他运动障碍的症状,如叠加帕金森综合征、肌阵挛、锥体束征等。如DYT5突变导致的多巴反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia,DRD),DYT11突变导致的肌阵挛性肌张力障碍等。

(3) 发作性肌张力障碍:此类肌张力障碍表现为反复发作的,由运动或非运动等因素诱发的肌张力障碍,而发作间期完全正常。发作性运动诱发的运动障碍(paroxysmal kinesigenic dyskinesia,PKD,DYT10):发作系突然运动、凝视或过度换气诱发;每次发作通常小于5分钟,发作频率可高达数十次/天,对抗癫痫药物有效。发作性非运动诱发的运动障碍(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia,PNKD,DYT8):发作系饮酒、咖啡、紧张、疲劳等因素诱发;每次发作通常持续数分钟至数小时不等,对乙酰唑胺和苯二氮䓬类药物有效。

(4) 遗传变性性肌张力障碍:此类肌张力障碍多由于明确的遗传变性疾病所引起,多有进行性神经变性的基础。病因有肝豆状核变性、中枢神经系统铁沉积性疾病、神经棘红细胞增多症、亨廷顿病、家族性基底节钙化、线粒体脑病等。

(5) 继发性肌张力障碍:此类肌张力障碍多由于明确的脑内器质性病变或损伤所造成,如脑外伤、脑血管疾病、脑内感染、脑肿瘤、围产期脑损伤等。

知识点

肌张力障碍的鉴别诊断

1. 原发性肌张力障碍、肌张力障碍叠加综合征、遗传变性性肌张力障碍和继发性肌张力障碍应当相互鉴别。

2. 全身扭转性肌张力障碍应当与僵人综合征、破伤风、心因性肌张力障碍相鉴别。

3. 眼睑痉挛应当与干眼症、眼部感染造成的瞬目增多鉴别。口-下颌肌张力障碍应当与颞下颌关节病变及各种口腔科原因造成的张口困难鉴别。痉挛性斜颈应当与裂孔疝-斜颈综合征(Sandifer综合征)、先天性胸锁乳突肌挛缩鉴别;此外,也需与Arnold-Chiari畸形、Klippel-Feil融合或寰枢椎、颈部感染、后颅窝肿瘤造成的强迫头位相鉴别。肢体局灶性肌张力障碍应当与Satoyoshi综合征、Isaacs综合征、类风湿关节炎造成的关节畸形等疾病相鉴别。

4. 发作性肌张力障碍应当与癫痫部分性发作、发作性共济失调、抽动症等相鉴别。

学习笔记

知识点

指南推荐的肌张力障碍的诊断策略

1. 对于发病年龄小于30岁的原发性肌张力障碍的患者，推荐DYT1基因的检测和相关的遗传咨询。对于发病年龄大于30岁的患者，家族中若有早发的患者，也应行DYT1的检测。

2. 对于早发、诊断不明的肌张力障碍患者，应当进行左旋多巴诊断性治疗，排除多巴反应性肌张力障碍，同时可行DYT5基因检测。

3. 对于肌阵挛累及上肢或颈部的患者，尤其呈常染色体显性遗传者，应检测DYT11，排除肌阵挛性肌张力障碍。

4. 对于发作性肌张力障碍的患者，应行DYT8、9、10基因检测。

5. 对于成年发病、诊断明确的原发性肌张力障碍的患者，不推荐常规的头颅影像学检查；筛查和排除继发性或症状性肌张力障碍推荐头颅影像学检查，特别是肌张力障碍症状累及广泛的儿童或青少年患者；除非怀疑脑内钙化，头颅MRI的价值优于头颅CT。

二、入院后进一步诊治情况

血常规、肝肾功能、凝血常规检查均正常范围。血沉、抗“O”抗体、血钙、铁、铁结合力、铜蓝蛋白、铜氧化酶吸光度、血乳酸、丙酮酸、腰穿脑脊液常规与生化、肌电图与神经传导速度测定、视听诱发电位未见异常。外周血涂片未见棘红细胞。β脂蛋白测定正常。脑电图正常。头颅CT、MRI正常。基因检测发现DYT1基因突变。

这位患者最终的诊断为DYT1基因突变导致的原发性肌张力障碍，又称Oppenheim肌张力障碍，它是原发性肌张力障碍中最常见的类型。

思路4：肌张力障碍患者入院后的常规检查。

1. 肌张力障碍病因十分复杂，一定先要有倾向性诊断，否则筛查等同大海捞针。

2. 常规检查包括头颅CT、MRI，有助于发现颅内病变；必要时肌电图和肌肉活检有助于排除线粒体肌病；血清铜蓝蛋白测定有助于排除肝豆状核变性；血常规，血沉，抗核抗体等检查排除自身免疫性疾病引起的继发性肌张力障碍。

知识点

需要掌握的肌张力障碍类型归纳

1. 原发性肌张力障碍

(1) Oppenheim肌张力障碍(DYT1)(图12-5C)：常染色体显性遗传，定位于9q34.1的DYT1基因三联密码子GAG(编码谷氨酸)的缺失，DYT1编码热休克蛋白、ATP结合蛋白、Torsin A。儿童发病(30岁前)，肢体最早受累(90%腿部最先受累)，可以逐渐扩展到全身性扭转痉挛。单纯肌张力障碍，除了运动或姿势性震颤外没有其他神经系统体征，少数患者可有轻度智能减退；MRI正常。

(2) 成年起病家族性痉挛性斜颈(DYT7)：常染色体显性遗传，成年发病；85%局限在颈部，痉挛性斜颈，偶尔累及上肢。

2. 肌张力障碍叠加综合征：它代表了一组同时可能包含有肌张力障碍、帕金森综合征、肌阵挛、锥体束征等症状但尚未发现明确的神经元变性、缺失的疾病。

(1) 多巴反应性肌张力障碍(DYT5、DYT14)：常染色体显性遗传，DYT5a= 14q22.1-q22.2，

鸟苷酸环化酶 1(GCH1)基因;常染色体隐性遗传,DYT5b=11p15.5,酪氨酸羟化酶(TH)基因。儿童起病(<16 岁),女性多于男性,步态异常,症状波动(早晨轻、晚间重),帕金森综合征,可有锥体束征,小剂量左旋多巴戏剧性疗效。需与青年型帕金森病鉴别;F-Dopa PET 和 β-CIT PET 检查正常。

(2) 快速起病肌张力障碍 - 帕金森症(DYT12)(图 12-5D):常染色体显性遗传,Na^+/K^+-ATP 酶 α3 亚基(ATP1A3)突变。青少年或成年起病,数小时至数日发展成为全身性肌张力障碍,发展一定时间后进入平稳阶段,为帕金森综合征。

(3) 肌阵挛性肌张力障碍(DYT11,DYT15):常染色体显性遗传,DYT11=7q21-31,DYT15=18p11,ε- 肌聚糖蛋白,epsilon-sarcoglycan 基因突变。儿童、青少年、成年起病,进展缓慢,主要表现为肌阵挛、书写痉挛,对酒精敏感,上肢、颈部受累,发展一定时间后进入稳定阶段。

知识点

哪些线索提示继发性肌张力障碍?

以下临床线索的出现常提示继发性肌张力障碍:

(1) 有过脑外伤、脑炎、毒物暴露史、围生期缺氧等。

(2) 突然起病、病程早期进展迅速。

(3) 同时存在其他神经系统体征如痴呆、癫痫发作、眼外肌麻痹、共济失调、肌萎缩、感觉异常、锥体束征等。

(4) 以静止性肌张力障碍而非运动性肌张力障碍起病。

(5) 持续性偏侧肌张力障碍。

(6) 早期出现固定的姿势异常。

(7) 早期出现延髓功能障碍如构音障碍、吞咽困难等。

(8) 成人单个肢体进展性肌张力障碍。

(9) 成年发病的全身性肌张力障碍。

(10) 头颅影像学检查异常,并能够解释肌张力障碍的症状(责任病灶)。

(11) 发病前有服用抗精神病药物(尤其是 D2 受体拮抗剂)的病史,表现为口 - 颊 - 舌部的肌张力障碍(迟发性肌张力障碍)。

注意:急性和亚急性起病的偏侧舞蹈症(有时可表现为偏侧肌张力障碍,偏侧投掷等)并非少见。它往往提示继发性因素,尤其是累及对侧基底节的血管性病变。对于年轻患者需要排除结缔组织疾病,老年患者需要排除糖尿病非酮症高血糖性舞蹈症。进一步的检查包括头颅 MRI、MRA、血糖测定等。

思路 5:已经明确了该患者是 Oppenheim 肌张力障碍,下一步治疗方案。

这位患者目前是全身性肌张力障碍,并非多巴反应性肌张力障碍,我们可以首选抗胆碱能药物苯海索:起始剂量 1mg/ 日,2 次 / 日,每周增加 1~2mg,分次服用,四周内逐渐加量至 6~10mg,分 3~4 次服用。由于抗胆碱能药物的治疗效果可能发生滞后现象,建议在剂量达到 10mg 时暂不加量,观察 3~4 周;若效果不明显,再按照上述的速度缓慢加量至 20~30mg/ 日。但国内患者很少能耐受;通常儿童较成人更能耐受高剂量苯海索的治疗。对于苯海索治疗效果不佳的患者,或者因副作用而不能加量的患者,可以应用多巴胺受体拮抗剂如氟哌啶醇、硫必利;也可应用丁苯那嗪(国内尚无此药)。巴氯芬、苯二氮䓬类药物如地西泮、氯硝西泮和劳拉西泮对

学习笔记

于各种类型的肌张力障碍也可有一定效果。鞘内巴氯芬泵入疗法(intrathecal baclofen,ITB)可用于口服药物无效的难治性肌张力障碍及肌张力障碍持续状态的治疗。

物理和支持治疗对于肌张力障碍的重要性并不逊于药物,物理和支持治疗不仅能够缓解一定的临床症状,而且能够改善患者的日常生活能力,并能够延缓生活能力丧失的发展。

知识点

肌张力障碍的药物选择原则

1. 局灶性肌张力障碍

(1) 眼睑痉挛:苯海索,氯硝西泮,劳拉西泮,肉毒素注射。

(2) 口-下颌肌张力障碍:苯海索,巴氯芬,肉毒素注射。

(3) 痉挛性斜颈:苯海索,氯硝西泮,劳拉西泮,肉毒素注射,丁苯那嗪,卡马西平,巴氯芬,外周断离术(对严重痉挛性斜颈患者可行副神经和上颈段神经根切断术)。

2. 任务特异性肌张力障碍(如书写痉挛):苯海索,肉毒素注射。

3. 节段性和全身性肌张力障碍:左旋多巴(针对多巴反应性肌张力障碍),苯海索,地西泮,氯硝西泮,劳拉西泮,巴氯芬,卡马西平,丁苯那嗪;三联疗法:丁苯那嗪、氟奋乃静、苯海索;鞘内巴氯芬注射(适用于轴性肌张力障碍患者);脑深部电刺激治疗(Gpi或STN;轴性、远端患者均适用)。

三、门诊随访情况

该患者在随后的门诊随访中逐渐增加了苯海索的用量,由于症状控制不佳,之后又先后应用了巴氯芬、氯硝西泮等药物,症状改善仍不明显。该患者经济条件可。

思路6:除药物治疗外,其他的治疗原发性肌张力障碍的方法。

目前研究显示,DBS对于药物疗效欠佳的Oppenheim型肌张力障碍有明显疗效,靶点多选择丘脑底核或苍白球,但价格昂贵。需要注意的是,脑深部电刺激适用于部分原发性肌张力障碍的患者,对于继发性肌张力障碍效果欠佳。

(陈生弟　陈　晟)

参考文献

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. New York: Mov Disord, 2013, 28: 863-873.
2. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南. 中华神经科杂志, 2008, 41: 570-573.
3. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disordors, 2th ed. Oxford: Elsivier Limited, 2011.
4. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. Massachusetts Medical Society: N Engl J Med, 2006, 355: 818-829.
5. Geyer H, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. London: Lancet Neurol, 2006, 5: 780-790.
6. Jankovic J. Treatment of dystonia. London: Lancet Neurol, 2006, 5: 864-872.
7. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al. The pathophysiological basis of dystonias. London: Nat Rev Neurosci, 2008, 9: 222-234.
8. Poewe W, Mahlknecht P, JankovicJ. Emerging therapies for Parkinson's disease. London: Curr Opin Neurol, 2012, 25: 448-459.
9. Jankovic J, Poewe W.Therapies in Parkinson's disease. London: Curr Opin Neurol, 2012, 25: 433-447.
10. 陈生弟. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南, 第2版. 中华神经科杂志, 2009, 42: 352-355.

学习笔记

第十三章 癫 痫

第一节 概 述

癫痫(epilepsy)是因已知或未知病因所引起的一组由于脑部神经元异常过度放电所导致的突然、短暂、反复发作的中枢神经系统功能失常的慢性疾病和综合征。癫痫疾病以脑部神经元高度同步化、且常具自限性的异常放电为特点。由于异常放电神经元的位置不同,放电扩展的范围不同,患者的发作可表现为感觉、运动、意识、精神、行为、自主神经功能障碍或兼有之。一次神经元的突然异常放电所致短暂过程的神经功能障碍称为癫痫发作(epileptic seizure),是脑内神经元过度和(或)超同步化异常电活动的临床表现,持续存在的癫痫易感性所导致的反复发作称为癫痫。这些易感性包括有明确的癫痫家族史,发作间期脑电图有明确的痫样放电,有确切而不能根除的癫痫病因存在等。在癫痫中,由特定症状和体征组成的,具有特定发病年龄、相似的发作类型及脑电图表现所组成特定的癫痫现象,称为癫痫或癫痫综合征(epileptic syndromes)。

第二节 癫痫的诊断和分类

(一) 癫痫诊断关键点

国际抗癫痫联盟(ILAE)对于新的癫痫定义要求具有以下三个要素:

1. 至少一次癫痫发作 至少有一次无固定诱因的癫痫发作是诊断癫痫的基本条件,单次或者单簇的癫痫发作如难以证实和确定在脑部存在慢性的功能障碍,诊断必须谨慎。

2. 能够增加将来出现发作可能性的脑部持久性改变 即具有反复癫痫发作的倾向,癫痫是慢性疾病,存在脑内慢性的功能障碍,这种脑功能障碍的表现是可能出现反复癫痫发作的基础。

3. 相伴随的状态 慢性脑功能障碍是癫痫的发病基础,除了会造成反复的癫痫发作以外,还会对脑的其他功能产生不良影响,长期的癫痫发作也会对患者的躯体、认知、精神心理和社会功能等诸多方面产生不良影响。

同时具备以上三个要素即可考虑诊断癫痫。

(二) 癫痫的分类

ILAE 在过去大量工作的基础上,于 1981 年和 1989 年分别提出了癫痫发作的临床及脑电图分类和癫痫与癫痫综合征的分类。癫痫发作的临床分类主要分为部分性发作与全面性发作两大类(表 13-1)。

表 13-1 癫痫发作的分类(ILAE,1981)

1. 部分性发作
   (1) 单纯部分性发作
      运动性发作:局灶性运动性、旋转性、Jackson、姿势性、发音性
      感觉性发作:特殊感觉(嗅觉、视觉、味觉、听觉)
      躯体感觉(痛、温、触、运动、位置觉)
      眩晕
      自主神经性发作:心慌、烦渴、排尿感等
      精神症状性发作:言语障碍、记忆障碍、认知障碍、情感变化、错觉、结构性幻觉

学习笔记

续表

(2) 复杂部分性发作
单纯部分性发作后出现意识障碍:单纯部分性发作后出现意识障碍、自动症
开始即有意识障碍:仅有意识障碍、自动症
(3) 部分性发作继发全面性发作
单纯部分性发作继发全面发作
复杂部分性发作继发全面发作
单纯部分性发作继发复杂部分性发作再继发全面性发作
2. 全面性发作
(1) 失神发作
典型失神发作
不典型失神发作:有短暂强直、阵挛或自主神经症状等一种或数种成分
(2) 强直性发作
(3) 阵挛性发作
(4) 强直阵挛性发作
(5) 肌阵挛发作
(6) 失张力发作
3. 不能分类的发作

所谓部分性发作是指由于脑皮质某一区域的病灶造成,通常因损害的区域不同而引起不同的表现类型,临床表现尤其是最先出现的症状具有一定的定位意义。发作时程较短,一般为1至数分钟,根据发作期间是否伴有意识障碍,以及是否继发全身性发作,又可分为简单部分性发作、复杂部分性发作和部分继发全面性发作三种主要类型。而全面性发作则指痫样放电从开始即同时涉及两侧大脑半球,常常以意识丧失为首发症状,往往没有从脑局部起始的任何临床或脑电图表现。根据发作时出现的运动表现可分为:全面强直阵挛性发作,失神发作,肌阵挛发作,强直发作,阵挛发作以及失张力发作这六个亚型。

另外根据患者癫痫发作的起病年龄、发作类型、有无脑部损害,结合脑电图改变、家族史等一系列特点来确定癫痫综合征的类型(表13-2)。

表13-2 癫痫和癫痫综合征的分类(ILAE,1989)

1. 与部位相关的(局灶性、局限性和部分性)
(1) 特发性癫痫(与年龄有关)
伴中央-颞部棘波的良性儿童癫痫
伴枕叶阵发性放电的良性儿童癫痫
原发性阅读性癫痫
(2) 症状性癫痫
颞叶癫痫
额叶癫痫
顶叶癫痫
枕叶癫痫
儿童慢性进行性部分性癫痫状态
(3) 隐源性癫痫
推测癫痫是症状性的,但病因尚未找到
2. 全面性癫痫和癫痫综合征
(1) 特发性癫痫(与年龄有关)
良性家族性新生儿惊厥
良性新生儿惊厥
慢波睡眠中持续棘慢复合波癫痫
良性婴儿肌阵挛癫痫
儿童失神癫痫
青少年失神癫痫
青少年肌阵挛型癫痫
觉醒时全面强直阵挛发作性癫痫
其他全面性特发性癫痫
特殊活动诱发的癫痫
(2) 隐源性和(或)症状性癫痫
West综合征(婴儿痉挛症)
Lennox-Gastaut综合征
肌阵挛-猝倒性癫痫
肌阵挛失神发作性癫痫
(3) 症状性或继发性癫痫及癫痫综合征
无特殊病因
早发性肌阵挛性脑病
伴暴发抑制的早发性婴儿癫痫性脑病(Ohtahara综合征)
其他症状性全面性癫痫特殊综合征

学习笔记

续表

特殊促发方式的癫痫综合征 其他疾病状态下的癫痫综合征 3. 不能确定为部分性或全面性的癫痫或癫痫综合征 (1) 兼有全面性或部分性发作 新生儿癫痫 婴儿期严重肌阵挛癫痫 发生于慢波睡眠期有持续性棘慢波的癫痫 获得性癫痫性失语(Landau-Kleffner 综合征) 其他不能确定的癫痫	(2) 未能确定为全面性或部分性癫痫 包括所有临床及脑电图不能归入全身或局限型明确诊断的全面强直阵挛发作的病例，如许多睡眠大发作的病例不能明确为全身或局灶类型 4. 特殊综合征 (1) 热性惊厥、其他全面性特发性癫痫 (2) 孤立发作或孤立性癫痫状态、特殊活动诱发的癫痫 (3) 仅出现于急性代谢或中毒情况的发作

临床病例讨论 1

一、门诊就诊情况

患者李 ××，女性，41 岁，教师。因“记忆减退、情感淡漠 20 个月，伴发作性意识模糊 6 月余。”来门诊就诊。初步病史采集如下：患者家属诉其在近 1 年多以来逐渐出现性格改变、懒言少语，与原来较为热情活泼的特点不符。并且患者自觉有记忆力减退，近事遗忘尤其明显。最近半年来丈夫发觉其在夜间出现突发呆滞、坐起、眼神发愣，呼之不应，同时伴随右上肢摸索床沿的动作，每次持续约 1 分钟左右缓解，恢复后对发作无记忆。发作频率从起初的 1~2 个月出现 1 次，逐渐进展为每日发作 3~4 次。

既往史：该患者既往否认有糖尿病、高血压等其他病史，儿时有可疑热性惊厥史，否认脑炎、颅脑外伤、及其他遗传代谢病史。

神经系统查体：患者发作间期神志清楚，认知功能检查发现其存在有记忆及执行功能减退的特征，言语稍缓，眼球活动各向充分，双侧额纹、面纹对称，伸舌居中，四肢肌力 5 级，四肢腱反射对称存在，未引出病理反射，深浅感觉无异常、共济运动正常。

辅助检查：普通 MRI 未见明显异常，海马 MRI 示双侧颞叶见对称性异常信号灶(图 13-1)。普通脑电图示双侧见阵发性 θ 波，尖波、尖慢波，右侧颞区显著(图 13-2)。

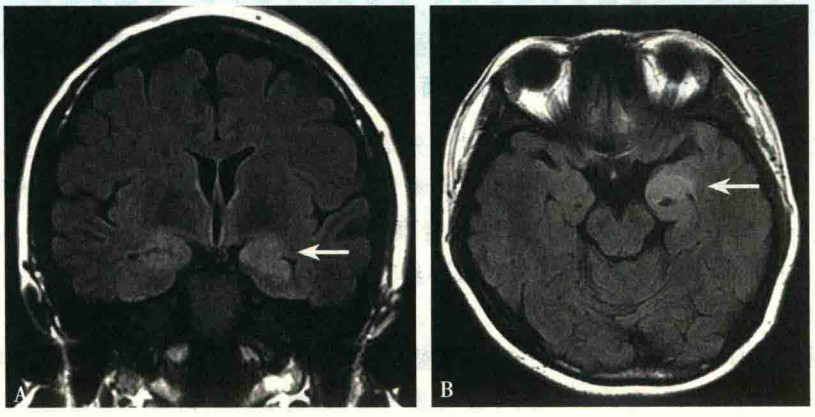


图 13-1 患者头颅及海马 MRI 表现

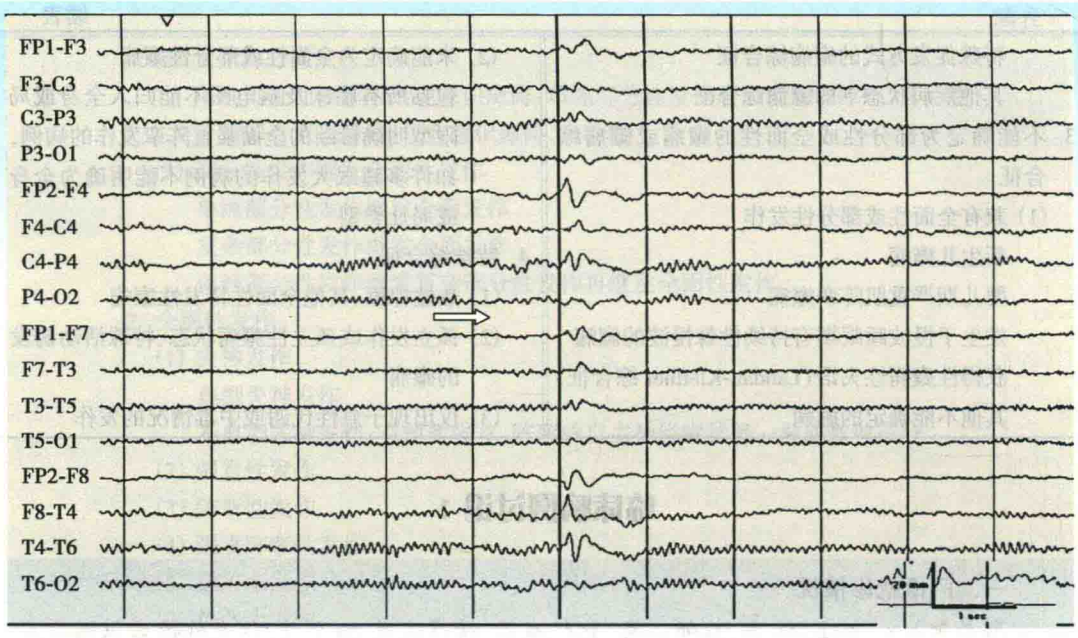


图 13-2 患者脑电图异常表现

思路 1:发作性疾病的病史询问重点。

对于发作性疾病,患者就诊时大多无阳性体征,所以详细询问病史对于疾病诊断尤为重要。需要注意:①完整的病史包括:发作史、出生史、生长发育史、热性惊厥病史、家族史等,能够为诊断癫痫提供更多的线索。对于临床怀疑是癫痫发作者,应当注意询问发作开始前是否有“先兆”症状存在、每次发作过程中的表现、发作持续时间、发作后的遗留状态,以及发作的频率和次数等。②对于怀疑癫痫发作的患者,既往病史的询问也很重要,例如对于出生时并发症、是否有颅脑外伤史、儿童期是否有热性惊厥史、是否存在癫痫家族史等。③对病史的采集,不能满足于初次的病史询问,因为对发作性疾病、患者及家属在不同时间的感受是不同的,如一周前的发作和前一天晚上的发作,患者可能会有不同的感受。对距离就诊时间稍长者而言,患者及家属经常会遗忘部分细节,因此,针对癫痫疾病常表现为慢性过程、需要多次随访这一特点,每次患者就诊时都应反复询问病史,根据收集到的信息不断修正原先的诊断并调整治疗措施。

知识点

《癫痫病学临床诊疗指南》关于癫痫病史的采集要点

1. 发作史 完整而详细的发作史对区分是否为癫痫发作、癫痫发作的类型、癫痫及癫痫综合征的诊断都有很大的帮助。由于癫痫是一种发作性的疾病,发作时间短暂,患者就医时绝大多数处于发作间期,医师亲眼目睹癫痫发作的概率很小,因此须详细询问患者本人及其亲属或同事等目击者,尽可能获取详细而完整的发作史。完整的发作史是准确诊断癫痫的关键:

(1) 首次发作的年龄:有相当一部分癫痫发作和癫痫综合征均有特定的起病年龄。

(2) 发作前是否有“先兆”:即刚要发作前的瞬间,患者自觉的第一个感受或表现,这实际是一种部分性发作的表现。临床上对于强直阵挛性发作的患者,尤其是成人患者,均应详细询问发作前是否有“先兆”,最常见的先兆如恶心、心慌、胃气上升感、害怕、似曾相识感、幻视或幻听、一侧口角抽动等。但在婴幼儿往往不能或不会表述,这时主要观察其发作前的行为表现,如:惊恐样、恐惧的尖叫声、向母亲跑去、或突然停止活动等。这些表现往往

学习笔记

是十分模糊的，但在发作前规律地出现，则提示这种发作可能有局灶的起源。发作前不变的先兆不仅有助于诊断部分性癫痫发作，而且对病灶的定位也非常重要。

(3) 发作时的详细过程：癫痫好发于清醒状态或者睡眠状态，发作时有无意识丧失，有无肢体强直或阵挛性抽搐，有无摔伤以及大小便失禁等，表现为一侧肢体抽动还是两侧肢体抽动，头部是否转向一侧或双眼是否斜向一侧等，发作的持续时间，发作后的状态，是否有头痛、呕吐、发作后谵妄状态及 Todd 氏麻痹。

(4) 有几种类型的发作：一些病史较长的患者可能仅叙述最近一段时间的发作情况，或重点叙述发作较严重的表现，而对以前的发作或发作较轻的表现(如常说的“愣神”)很少提及，这必然影响临床医生对总体病情的评估及癫痫综合征的正确诊断。一般需询问早期发作的表现，后来的发作形式有无改变，和最后一次发作的表现，因为最近的发作记忆最清楚。

(5) 发作的频率：平均每月或每年能发作多少次，是否有短时间内连续的丛集性发作，最长与最短发作间隔等。尤其近 1~3 个月的每月发作频率(以及其平均数)。既可评估发作的严重程度，也可作为今后治疗评估疗效的较好基础。

(6) 发作有无诱因：如睡眠不足、过量饮酒、发热、过度疲劳、情绪紧张以及某种特殊刺激。女性是否与月经有关，这对鉴别诊断、治疗和预防均有益。如连续熬夜数日健康人也可能引起抽搐发作，不要过早下结论，应继续随诊。

(7) 是否应用抗癫痫药物治疗及其效果。

2. 出生史　是否足月出生、出生是否顺利、有无窒息或者产伤等情况，还应该询问母亲在怀孕期间患过何种疾病。出生史异常易于使患儿在成长过程中出现癫痫，尤其对婴儿或者儿童疑似患者来说、这一点非常关键。

3. 生长发育史　重点了解神经精神发育情况，包括运动、语言、智力等，对于癫痫的分类和确定具体的综合征诊断有帮助。

4. 热性惊厥史　具有热性惊厥史的患者出现癫痫的几率较正常人为高，特别是容易出现某些类型的发作和癫痫。

5. 家族史　如果家族中有癫痫或者有抽搐发作的患者，特别是具体的发作表现与疑诊者相似，则能够为诊断提供积极的信息。

6. 其他既往疾病史　是否有头颅外伤史、中枢系统感染或者中枢神经系统肿瘤等明确的脑部损伤或者病变的病史，能够提示癫痫的病因。

知识点

癫痫疾病的诊断要点

癫痫疾病的诊断主要依靠病史询问与脑电图检查，特别是病史询问对于正确判断发作类型尤其重要。医生问诊的关键在于“发作”，重点是发作的三个阶段：①发作始：有无先兆、发作的起始症状以及是否伴有意识丧失；②发作间：主要询问发作的形式与持续时间，如患者有无意识丧失，肢体抽搐尤其是哪侧肢体、哪个部位开始和发作的先后顺序，以及头眼是否有向一侧偏转等；③发作后：问有无头痛、乏力及一过性肢体瘫痪等发作后状态。

思路 2：该患者的发作性事件是否属于癫痫发作？诊断是否可考虑为癫痫？

要诊断是否为癫痫，首先应当判断患者的发作是否属于癫痫发作。结合该患者病史中对于发作情况的描述与脑电图检查结果，应考虑为癫痫发作，并且患者近半年以来反复出现如病史

学习笔记

中描述的发作性症状，突发突止、表现刻板，符合癫痫的诊断标准。

传统将癫痫的诊断分为三步进行：①首先明确是否为癫痫发作？②如明确为癫痫发作，属于原发性还是症状性？③最后进一步争取明确癫痫的病因。

知识点

癫痫诊断需要的主要辅助检查—脑电图

对于癫痫的诊断，辅助检查中最为重要的是脑电图（EEG）检查、仍应考虑作为诊断及鉴别诊断的金标准。确诊为癫痫疾病以后还需结合影像学检查等方法进一步明确病因，影像学检查中，对于癫痫病因诊断比较有价值的是MRI，怀疑症状性癫痫的患者，应考虑予以颅脑MRI检查而不仅仅是头颅CT。

癫痫疾病诊断所需要的辅助检查中，仍然以EEG作为金标准，脑电图是癫痫诊断与鉴别诊断的重要辅助检查手段，有助于癫痫发作和癫痫的分类。临床怀疑癫痫的病例应常规进行EEG检查。EEG检查的意义在于：EEG是辅助癫痫诊断最重要又最普及的客观手段。常规EEG在我国已比较普及，但常规EEG对癫痫患者检测的异常率相对较低，一般在10%~30%左右。目前国际通用的规范化EEG，由于其适当延长描图时间，并且加用各种诱发试验：特别是睡眠诱发，必要时加作蝶骨电极描记，明显提高了痫样放电的检出率，可使阳性率提高至80%左右，并使癫痫诊断的准确率明显增高，值得在临床上推广。

知识点

癫痫诊断需要的其他辅助检查

1. 头颅磁共振检测　具有很高的空间分辨率，能够发现细微的结构异常，如果有条件，建议进行头颅MRI检查，对于病因诊断具有很高的提示价值，特别是对于难治性癫痫的评估。MRI在临床中的应用，大大地改进了对癫痫患者的诊断和治疗。MRI具有很高的空间分辨率，能够发现一些细微的结构异常，对于病因诊断有很高的提示价值，特别是对于难治性癫痫的评估。特定的成像技术对于发现特定的结构异常有效，例如海马硬化的发现。

2. 脑磁图（MEG）　是新发展起来的一种无创性的脑功能检测技术，其原理是检测皮质神经元容积传导电流产生的磁场变化，MEG与EEG可以互补，有此设备的医院可应用于癫痫源的定位以及功能区定位，但目前不是常规检查。

3. 电子计算机X线体层扫描（CT）　能够发现较为粗大的结构异常，但难以发现细微的结构异常。多在急性癫痫发作时、或发现大脑有可疑的钙化和无法进行MRI检查的情况下应用。

4. 单光子发射计算机断层扫描（SPECT）　是通过向体内注射能够发射γ射线的放射性示踪药物后，检测体内γ射线的发射，来进行成像的技术，反映脑灌注的情况，可作为难治性癫痫的术前定位中的辅助方法。癫痫源在发作间歇期SPECT为低灌注，发作期为高灌注。

5. 正电子发射断层扫描（PET）　正电子参与了大脑内大量的生理动态，通过标记示踪剂反映其在大脑中的分布。可以定量分析特定的生物化学过程，如可以测定脑葡萄糖的代谢及不同神经递质受体的分布。在癫痫源的定位中，目前临床常用示踪剂为^{18}F标记2-脱氧葡萄糖（FDG），观测局部脑代谢变化。理论上讲于发作间歇期癫痫源呈现低代谢，发作期呈现高代谢。

学习笔记

6. 磁共振波谱(MRS)分析 癫痫源部位的组织具有生化物质的改变,利用存在于不同生化物质中的相同的原子核在磁场下其共振频率也有差别的原理,以光谱的形式区分不同的生化物质并加以分析,能够提供癫痫的脑生化代谢状态的信息,并有助于定位癫痫源。其中 ^{1}H 存在于一些具有临床意义的化合物中,脑内有足够浓度的质子可以被探测到,因此临床应用最多的是磁共振质子波谱($^{1}HMRS$)。

7. 功能磁共振(fMRI) 是近年来发展起来的新技术,能够在不应用示踪剂或者增强剂情况下无创性的描述大脑内神经元激活的区域,是血氧水平依赖技术;主要应用于脑功能区的定位。

思路 3:肯定了该患者的发作为癫痫发作,并给予癫痫的诊断以后,需要进一步明确属于哪种癫痫发作类型。该患者症状描述中出现的突发呆滞、坐起、眼神发愣,呼之不应,同时伴随右上肢摸索床沿的动作,应当考虑为自动症表现,符合复杂部分性发作的临床特征。

知识点

复杂部分性发作的临床特点

复杂部分性发作也称精神运动性发作,其病灶与放电多在颞叶,患者的发作常常在先兆之后,呈现部分性或完全性对周围环境接触不良,做出一些无意义或似有目的的动作,即称为自动症。表现为突然瞪目不动,然后机械性地重复原来的动作,或出现反复吸吮、咀嚼、清喉、搓手、解扣、摸索等,甚至游走、奔跑、乘车上船,也可自动言语或者叫喊、唱歌等。本例患者出现的发作形式即为典型的复杂部分性发作表现。

思路 4:根据患者为中年女性,发作类型表现为复杂部分性发作,脑电图提示右侧颞区为主的阵发性痫样活动,MRI 存在有颞叶海马的异常信号,可以考虑诊断为成人颞叶癫痫的综合征类型。

知识点

癫痫综合征的诊断要点—颞叶癫痫

癫痫综合征是指由特定体征和症状组成的癫痫现象,一组综合征往往具有独特的临床特点、病因及预后。在明确为癫痫及其发作类型后,应当结合患者的发病年龄、发作类型、发作的时间规律与诱发因素、EEG 特征、影像学结果、家族史、既往史、对药物的反应及转归等特点,尽可能作出癫痫综合征的诊断。正确诊断综合征类型对于治疗药物选择、判断预后等方面有重要意义。本例患者结合临床发作表现、脑电图与影像学检查所见,综合征类型可以考虑为成人颞叶癫痫。

思路 5:对于临床怀疑症状性癫痫、MRI 发现有病灶的患者,应当进一步查明引起癫痫发作的可能病因,对癫痫病因的寻找是癫痫诊断中的重要步骤,其对于治疗的选择、判断相应的预后均有帮助。需要指出的是,癫痫的病因与年龄关系较为密切,不同的年龄组往往有不同的病因范围(表 13-3)。

表 13-3 不同年龄组癫痫发作的常见病因

新生儿及婴儿期	先天以及围产期因素(缺氧、窒息、头颅产伤)、遗传代谢性疾病、皮质发育异常所致的畸形等
儿童以及青春期	特发性(与遗传因素有关)、先天以及围产期因素(缺氧、窒息、头颅产伤)、中枢神经系统感染、脑发育异常等

学习笔记

续表

成人期	头颅外伤、脑肿瘤、中枢神经系统感染性因素等
老年期	脑血管意外、脑肿瘤、代谢性疾病、变性病等

知识点

癫痫的病因学分类

1. 特发性(idiopathic) 是指除了存在或者可疑的遗传因素以外,缺乏其他的病因。多在青春期前起病,预后良好,但并不是临床查不到病因的就是特发性癫痫。现在的研究提示,特发性癫痫多为中枢神经系统的离子通道病。

2. 症状性(symptomatic) 由于各种原因造成的中枢神经系统病变或者异常,包括脑结构异常或者影响脑功能的各种因素。在这一类,癫痫发作只是一个症状或者主要症状。值得注意的是,少部分遗传性疾病,造成了发育的异常、代谢的异常或者其他的进行性病程,仍然为症状性癫痫的范畴。随着医学的进步和检查手段的不断发展和丰富,能够寻找到病因的癫痫病例越来越多。

3. 隐源性(cryptogenic) 在新的癫痫分类中表述为:可能为症状性。尽管有临床的某些特征提示可能为症状性,但是凭借目前的检测手段难以寻找到病因。故随着科学和技术的发展,隐源性这一名词将趋于淘汰。

知识点

癫痫患者应当进行的相关病因学检测

该患者 MRI 病灶位于颞叶海马区域,应当怀疑脑炎、自身免疫性脑病、代谢性脑病等诊断的可能性。故需要进一步接受腰椎穿刺、梅毒血清学检测、血液免疫相关抗体、甲状腺超声、甲状腺抗体等项检查。该患者在甲状腺抗体检测中发现存在抗甲状腺过氧化物酶抗体与抗甲状腺球蛋白抗体水平的增高,结合其病程中出现的反应淡漠、记忆减退等认知功能损害的特点,故首先考虑桥本脑病继发癫痫发作的可能。

二、入院后治疗情况

1. 考虑到该患者的发作类型为复杂部性发作,且其自身对于药物副作用顾虑较多,故选用了副作用相对较小的钠通道阻滞剂奥卡西平给患者进行治疗,为了避免药物可能产生的过敏等不良反应,考虑从小剂量 150mg 每日 2 次起始,逐渐增加剂量至 450mg 每日 2 次,逐步控制癫痫发作。

2. 本例患者存在抗甲状腺过氧化物酶抗体及抗甲状腺球蛋白抗体水平的增高,结合桥本脑病的病因诊断,在临床治疗过程中应当联合予以免疫抑制剂等针对病因学的治疗方案。患者出现的发作,应考虑为自身免性桥本脑病继发的颞叶损害、导致临床上出现复杂部分性发作。

思路 6: 目前有关癫痫的治疗主要还是依靠正规的抗癫痫药物治疗,即应当根据患者的癫痫发作类型与综合征类型来合理选药;如确定经过系统的抗癫痫药物治疗无效,或者出现严重不良反应即应考虑手术治疗,但手术治疗只有经过术前全面合理的评估才有可能取得较为理想的效果;其他可以选择的治疗方案还包括迷走神经刺激术与儿童的生酮饮食疗法等。

学习笔记

知识点

癫痫的治疗方法与原则

抗癫痫药物(antiepileptic drugs,AEDs)仍是最主要和最常见的方法。目前癫痫的治疗方法仍然是以药物为主,药物治疗的目标是在无明显副作用的情况下,完全控制临床发作,使患者保持或恢复其原有的生理、心理状态与生活工作能力。有证据显示多数癫痫患者的长期预后与发病初期是否得到正规抗癫痫治疗有关。早期治疗者发作控制率较高、停药后复发率较低。AEDs 药物应在癫痫的诊断明确后立即开始使用,目前对于抗癫痫药物的应用仍强调单药治疗的原则,如一种一线药物从小剂量开始达到最大可耐受剂量仍不能控制发作,可加用另一种一线或二线药物,至发作控制或最大可耐受剂量后逐渐撤停原有药物,转为第二种单药治疗。如两次单药治疗无效,预示属于难治性癫痫的可能性较大,可考虑合理的多药联合治疗。

知识点

常见的抗癫痫药物类型

常用抗癫痫药物分为传统抗癫痫药物:如卡马西平、苯巴比妥、丙戊酸钠、苯妥英钠、氯硝西泮、扑痫酮等;和新型抗癫痫药物:如加巴喷丁、拉莫三嗪、托吡酯、奥卡西平、左乙拉西坦、氨己烯酸、唑尼沙胺等。

知识点

癫痫疾病药物治疗的选择

一旦患者的癫痫诊断成立即可开始予以 AEDs 进行治疗,选择药物应当根据发作类型与综合征分类。该患者的发作类型属于复杂部分性发作,在治疗上应当考虑选择卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯、苯巴比妥、左乙拉西坦、丙戊酸钠、唑尼沙胺、加巴喷丁等可用于部分性发作的单药治疗。尽管传统抗癫痫药物苯妥英钠疗效确切,但由于具有非线性药代动力学特点、容易引起毒副反应,药物之间相互作用多,长期使用的副作用比较明显,现已逐渐退出部分性发作治疗一线药物的选择。

知识点

癫痫疾病的其他治疗手段

癫痫的其他治疗方法还包括手术治疗,一般认为癫痫患者经过系统的抗癫痫药物治疗无效,或者出现严重不良反应即应考虑手术治疗。在手术病例选择时必须注意以下几点:①必须是药物难治性癫痫;②必须存在明确的致痫灶;③手术必须不会引起严重的功能障碍;④对于存在脑结构性病变的患者,可以手术者应尽早手术,对于年幼患儿原则上应该早期手术,以尽早阻断癫痫发作对大脑发育和功能的负面影响;⑤应排除手术禁忌的情况。

主要的手术方法包括:①前颞叶切除术和选择性海马、杏仁核切除术;②颞叶以外的脑皮质切除术,如额叶切除术;③大脑半球切除术;④胼胝体切开术;⑤多处软脑膜下横切术;⑥癫痫的脑立体定向手术等等。

学习笔记

此外，对于不适宜作切除手术的顽固性癫痫，出现复杂部分行和（或）继发性全面性发作者，均适宜行迷走神经刺激术治疗，例如本例中出现复杂部分性发作的患者，如药物治疗无效，可以考虑采用上述手术疗法。

对于儿童难治性癫痫，还有生酮饮食等生活方式干预作为辅助治疗的手段。

临床病例讨论 2

一、门诊就诊情况

患者王 ××，女性，9 岁，家长发现其在无明显诱因下开始出现突然发作性脑中“空白感”、同时伴有双目发呆愣神、双目瞪视、停止手中活动，表情呆滞，发作频繁、每天基本发作数次至 10 余次，每次持续约 10 余秒。发病以前神经、精神发育均正常，既往病史与生长发育史无殊。查体：发作间期神志清楚，言语流利，智力检查正常。眼球各向活动充分，双侧额纹面纹对称，伸舌居中，四肢肌力 5 级，四肢腱反射对称存在，未引出病理反射。

辅助检查：头颅 MRI 检查结果未见明显异常，脑电图结果显示深呼吸以后出现双侧对称同步的阵发性高幅 3Hz 棘慢波爆发，一次持续约 18 秒（图 13-3）。心电图示窦性心律，大致正常范围。

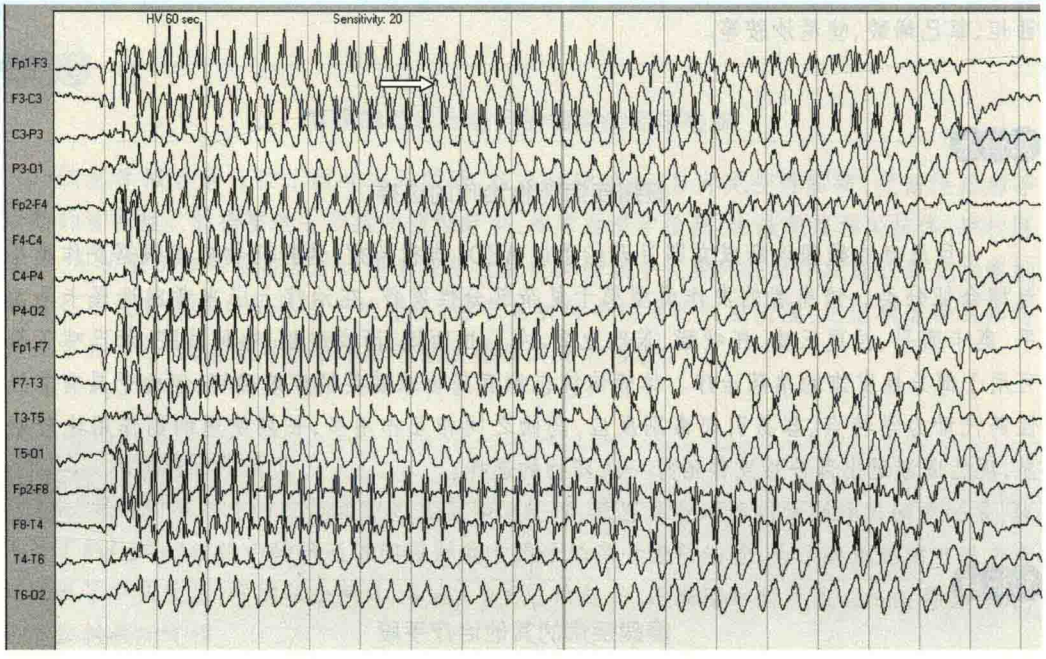


图 13-3 患者的脑电图异常表现（双侧对称同步 3Hz 棘慢波）

思路 1：通过病史询问及脑电图检查中所见，该患者在临床发作过程中反复出现短暂的发呆、愣神样发作，中间伴有意识丧失，且每次发作形式刻板，一天发作数次至十余次，应当考虑为癫痫发作。

知识点

癫痫发作的三大特点

应当牢记癫痫发作必须具备：反复、短暂、刻板这三个要点。对于临床表现丰富不刻板的发作性事件、应当警惕癫痫发作的诊断。

学习笔记

思路 2:患者的发作类型诊断

该患者的发作表现为突然发作性脑中“空白感”、同时伴有双目发呆愣神、双目瞪视、停止手中活动,表情呆滞,发作频繁、每天基本发作数次至十余次,每次持续约 10 余秒。从发作类型上应当考虑为全面性发作中的单纯失神发作类型。该患者起病年龄为 9 岁,发作表现为单纯失神发作、突发突止、无发作后状态存在,发病以前神经、精神发育均正常,结合脑电图上出现的典型 3Hz 棘慢波,结合上述特点,可以考虑儿童失神癫痫这种综合征类型。

知识点

失神发作的临床特点

失神发作的起病年龄多在 4~10 岁之间,高峰发病年龄为 5~7 岁,患儿发病以前精神运动发育正常,发作多处于醒觉状态,表现为突发的意识障碍,眼神茫然,表情呆滞,语言停顿,自主活动停止,一般无跌倒。发作持续数秒至数十秒后突然恢复发作前状态,一般无发作后状态存在。患儿对发作完全不能回忆,发作起止突然,无先兆,持续时间短暂,多数仅历时 8 到 10 秒,过度通气很容易诱发失神发作的临床与 EEG 表现,可以作为诊断依据之一,失神发作大多频繁,一日可达十余次到数十次,甚至上百次。此种综合征的病因学考虑多与遗传因素有关。

思路 3:应当注意的是,在一些情况下、临床上很容易混淆失神发作与复杂部分性发作这两种均可表现为“发呆、愣神”等发作的类型,在诊断这两种不同类型的发作形式时,应当综合考虑患者的发作年龄、发作起止、发作时程、发作特点以及发作期脑电图表现等特点,从而做出最终的正确判断,临床上应该注意与其他发作类型的鉴别诊断(表 13-4)。

表 13-4 失神发作与复杂部分型发作的鉴别要点

临床标准	典型失神发作	复杂部分性发作
时程少于 30 秒	普遍	罕见
时程超过 1 分钟	罕见	普遍
非痉挛性癫痫持续状态	经常	少见
每日发作	普遍	少见
简单自动症	经常	经常
复杂行为自动症	罕见	经常
简单和复杂幻觉或错觉	罕见	经常
双侧面部肌阵挛发作或闭眼	经常	罕见
进展为其他部分性发作表现	无	经常
突然发作和终止	普遍	经常
发作后症状	无	经常
被过度换气诱发	经常	罕见
EEG 标准		
发作期全面性 3~4Hz 棘慢波	独有	无
发作间歇期全面性放电	经常	罕见
发作间歇期慢波异常	罕见	经常
未治疗状态、EET 正常	罕见	经常

思路 4:对于癫痫发作类型的判断当中极为重要的一项就是明确此种发作类型属于全面性

学习笔记

发作还是部分性发作，失神发作属于全面性发作当中的一类，属于全面性发作的癫痫发作类型包括：失神发作、肌阵挛发作、强直性发作、阵挛性发作、强直-阵挛性发作，失张力发作这几种。其中典型失神发作、肌阵挛发作与全面强直阵挛形发作这三种又可被合称为特发性全面性癫痫发作。在同一个患者身上有时可以有多种不同的癫痫发作类型同时出现的情况。

思路5：全面性与部分性癫痫发作的鉴别

鉴别一种发作类型为全面性发作与部分性发作，应当结合临床表现与EEG等特点来综合考虑。如本例患者的典型失神应考虑属于特发性全面性癫痫范畴。

知识点

特发性全面性癫痫的特点

特发性全面性癫痫多由遗传因素决定，可以表现为典型失神、肌阵挛发作或全面性强直-阵挛发作（即觉醒期大发作）等几种形式，常单独或组合出现，严重程度各异；发作常可被过度换气诱发、光敏性反应常见。大多数发作在觉醒期，特别在睡眠剥夺后发生。特发性全面性癫痫通常起病于儿童期或青少年期，一般具有年龄相关性，部分会终生受累。

思路6：患者的治疗方案。

通过详细的病史询问与体格检查、并参考辅助检查结果，该患者的癫痫诊断与综合征诊断均比较明确，且发作频繁、对其学习与生活均造成较大影响，应当考虑立即开始正规的抗癫痫药物治疗。

应当严格掌握并谨记临床需要开始抗癫痫药物治疗的指征。

同前章节所述，大部分患者的癫痫发作仍然需要依靠抗癫痫药物进行治疗。临床上的抗癫痫药物可以分为传统型的抗癫痫药物与新型抗癫痫药物，与传统抗癫痫药物相比，新型抗癫痫药物对于患者产生的不良反应较少，耐受性较好。

学习笔记

知识点

临床开始抗癫痫药物治疗的指征

1. AEDs应该在癫痫的诊断明确之后开始使用，如果发作的性质难以确定，应该进行一段时期的观察，再做决定。

2. 根据ILAE的最新定义，至少有一次无固定诱因的癫痫发作是癫痫诊断的基本条件，单次或单簇的癫痫发作如难以证实和确定在脑部存在慢性的功能障碍时，诊断必须谨慎。所以一般认为在出现第二次无诱因发作之后考虑开始AEDs治疗。但针对以下一些特殊情况可以在首次发作后考虑开始AEDs治疗：①并非真正的首次发作，在一次全面性强直-阵挛发作之前，患者有过被忽视的失神或肌阵挛等其他发作形式，此类患者再次发作的可能性很大，应该开始AEDs治疗。②表现为部分性发作，有明确的病因，影像学有局灶性的异常，睡眠中发作，脑电图有肯定的癫痫样放电以及有神经系统异常体征等；这些因素预示再次发作的风险增加，可以在首次发作后征得患者及家属同意开始AEDs治疗。③虽然为首次发作，但其典型的临床表现及脑电图特征符合癫痫综合征的诊断，如Lennox-Gastaut综合征、婴儿痉挛等，可在首次发作后开始AEDs治疗。④患者本人及监护人认为难以接受再次发作，可在向其交待治疗的风险及益处，与其协商后开始AEDs治疗。

3. 有部分患者虽然有两次以上的发作，但发作的间隔期在1年以上甚至更长，此类患者是否需要治疗值得商榷。由于发作间歇期太长，对于疗效的判断和药物适宜剂量的选择都比较困难，可能导致患者的依从性不好，所以在向患者及监护人说明情况后，可以暂时推迟治疗。

4. 有明确促发因素的发作，如停服某种药物、酒精戒断、代谢紊乱、睡眠剥夺或者有特定促发因素的反射性癫痫等，可能随潜在的代谢性疾病的纠正或去除诱因而使发作消失，则不需要立刻开始 AEDs 治疗。

二、门诊治疗经过

对该例患者选择药物时，应当考虑到患者的发作类型以及药物的作用机制，根据患者的发作形式为全面性发作还是部分性发作来考虑选择合适的抗癫痫药物治疗。

本例患者出现的发作类型为失神发作，可以考虑选用丙戊酸钠或者拉莫三嗪，但是考虑到该名患者为女童，选择丙戊酸钠可能对于月经及子宫卵巢发育造成影响，所以应当首先考虑拉莫三嗪作为首选药物治疗，在使用拉莫三嗪的过程当中应当注意从小剂量起始，以避免药物可能产生的过敏反应。

本例患者从 25mg 每日 1 次拉莫三嗪开始给药，每周加量 1 次，逐渐增加到 25mg、每日 2 次，50mg、每日 2 次，最终目标剂量设定为 100mg、每日 2 次为止。

思路 7：根据该患者的临床发作类型，选择合适的药物治疗。

按照 AEDs 的选药原则，应根据患者出现的癫痫发作类型与综合征类型来进行选药，对于全面性发作的病例，如果考虑患者为强直阵挛性发作，可以考虑的一线药物为丙戊酸钠，二线药物可以选用左乙拉西坦或者托吡酯；如为失神发作，可以考虑首选丙戊酸钠或拉莫三嗪，二线用药可以考虑托吡酯；肌阵挛发作的首选药物为丙戊酸钠或者托吡酯，其他还可以考虑选用左乙拉西坦或者氯硝西泮治疗；如果考虑为失张力发作，应当首选丙戊酸钠与拉莫三嗪，然后考虑左乙拉西坦、托吡酯或者氯硝西泮来进行治疗。对于部分性发作的病例，应当首先考虑卡马西平、奥卡西平等药物，其次可以考虑选用丙戊酸钠及拉莫三嗪，另外如左乙拉西坦、加巴喷丁、托吡酯及唑尼沙胺等药物也可以考虑选用。

该患者因考虑为全面性发作中的失神发作，又结合其为女性儿童的特点，首先考虑选择拉莫三嗪作为抗癫痫药物进行治疗。

知识点

癫痫疾病的药物治疗原则

1. 目前对于癫痫的治疗强调单药治疗的原则，70%~80% 左右的癫痫患者可以通过单药治疗控制发作，其优点在于方案简单，依从性好；药物不良反应相对较少；致畸性较联合用药小；方便对于疗效和不良反应的判断；无药物之间的相互作用；可以减轻患者的经济负担。

2. 如果一种一线药物已达最大可耐受剂量仍然不能控制发作，可加用另一种一线或二线药物，至发作控制或最大可耐受剂量后逐渐减掉原有的药物，转换为单药。

3. 如果两次单药治疗无效，再选第三种单药治疗获益的可能性很小，预示属于难治性癫痫的可能性较大，可以考虑合理的多药治疗。

4. 合理的多药治疗：①尽管单药治疗有着明显的优势，但是约有 20% 的患者在两次单药治疗后仍然不能很好地控制发作，此时应该考虑合理的多药联合治疗。从理论上讲，多药治疗有可能使部分单药治疗无效的癫痫发作得以缓解，但也有可能被不良反应的增加所抵消。合用的药物种类越多，相互作用越复杂，对于不良反应的判断越困难。因此最多不要超过三种 AEDs 联合使用。②多药治疗之前应该对药物的作用机制、药代动力学特点以及与其他药物之间的相互作用有所了解，这是合理的多药联合治疗的基础。应该避免

学习笔记

同一作用机制、相同副作用的 AEDs 药物联合应用，以及有明显的药代动力学方面相互作用的药物联合应用。③多药联合治疗选药建议：尽可能选择不同作用机制的药物：如氨酪酸（GABA）能样作用的药物与钠通道阻滞剂合用，可能有更好的临床效果；再如卡马西平、拉莫三嗪或苯妥英钠与丙戊酸钠、托吡酯、加巴喷丁、左乙拉西坦的联合使用。而应避免两种钠通道阻滞剂或两种具有 GABA 能样作用的药物合用。④避免有相同的不良反应、复杂的相互作用和肝酶诱导的药物合用：加巴喷丁、左乙拉西坦较少与其他药物产生相互作用，适合与其他药物合用。（丙戊酸钠与拉莫三嗪合用可能产生对疗效有益处的相互作用，丙戊酸钠延长拉莫三嗪的半衰期，使其血浆浓度升高，须适当调整起始剂量，以避免不良反应）。⑤如果联合治疗仍不能获得更好的疗效，建议转换为患者最能耐受的治疗（继续联合治疗或转为单药治疗），即选择疗效和不良反应之间的最佳平衡点，不必一味的追求发作的完全控制而导致患者不能耐受。

临床病例讨论 3

一、门诊就诊情况

患者徐 ××，男性，13 岁，清晨起床后出现间断性不规则上肢抽动，刷牙时由于右上肢出现这种不能控制的抽动动作，导致牙刷可以突然杵到面颊部，吃早餐时因肢体抖动而导致手握的汤勺掉地，严重时全身抖动可造成走路不稳与躯体前冲现象，自述如“突然绊了一下”的感觉；家长随后又发觉其有时还有短暂愣神样发作，时间短暂，数秒即可缓解。平均每月发作 10 余次，一般均在睡眠质量欠佳以后于第二天早晨有发作出现。

既往病史与生长发育史无殊，智力情况正常、体格检查无明显异常发现。

辅助检查：头颅 MRI 检查结果未见明显异常，EEG 结果显示闪光刺激时双侧出现高波幅棘波、多棘慢波发放，临床表现为多次肢体抖动动作、与 EEG 上的多棘慢波相对应（图 13-4）。

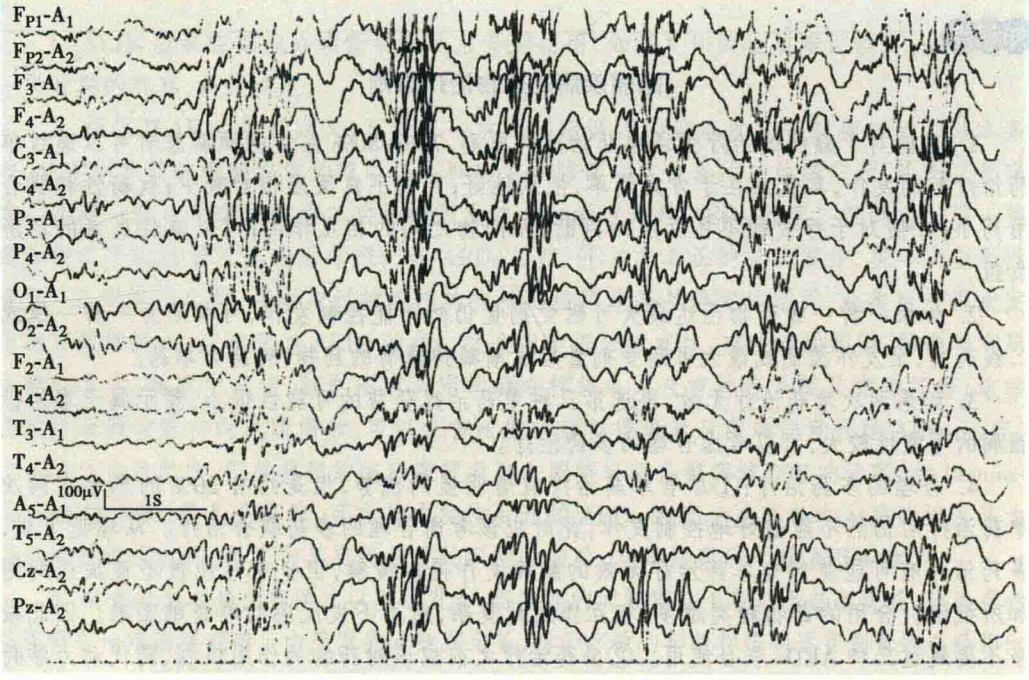


图 13-4 患者的脑电图异常表现（全导棘慢、多棘慢复合波）

学习笔记

思路 1：该患者的主要发作表现为短暂的上肢或者全身快速抽动样动作，反复发生，另外还有发作性愣神的表现，从发作考虑符合短暂、刻板、反复的特点，应当考虑癫痫发作的可能。患者出现的发作性肢体及全身抖动、考虑为全面性发作中的肌阵挛性发作，而有时出现的短暂愣神可以考虑为同时存在失神发作的表现，故在该患者身上同时存在肌阵挛发作与失神发作两种临床发作类型。患者为 13 岁男孩，既往发育与智力情况正常，由于该患者身上发生的主要发作类型为肌阵挛发作，EEG 上表现为闪光刺激后双侧高幅多棘慢波发放，符合少年肌阵挛癫痫这种临床综合征的诊断。结合该患者的特殊年龄段以及同时合并有失神发作的临床表现，另外可以考虑该患者属于特发性全面性癫痫，同前一病例中所述，特发性全面性癫痫为儿童期或青少年期的良性综合征类型，预后一般较好，可以表现为典型失神、肌阵挛发作或全面性强直 - 阵挛发作等几种形式，常单独或组合出现。

知识点

肌阵挛发作的临床特点

肌阵挛发作主要表现为极其短暂的抽动症状，是一种双侧同步或者也可不同步的肌肉收缩，主要可累及肩部、上肢或者四肢的某些节段，以近端或远端受累为主，一般不累及面部肌群。近端为主的抽动表现为双臂屈曲或前臂外旋，远端为主的抽动主要为双臂屈曲。累及下肢时可表现为大腿屈曲或小腿伸展动作如踢腿状。抽动的强度和节律均不规则，轻微抽动可能仅为患者的一种内在感觉，严重的抽动可导致患者扔掉手中的东西甚至跌到。抽动通常为双侧性，但有些可以一侧为主，抽动可以是单次或连续的，患者在抽动时意识不会丧失。肌阵挛属于全面性发作的一种。

二、门诊治疗情况

在该患者的治疗过程中，由于在外院治疗时曾一度被认为是“单纯部分运动性发作”，而给予卡马西平治疗，在卡马西平逐渐加量的过程中，患者的肢体及全身抖动情况日益加重，最为严重时每天会有持续性抖动状况的发生，外院考虑其为“药物难治性癫痫”。

后该患者来到我院门诊，重新详细询问了病史并进行仔细的 EEG 检查后，确诊其为肌阵挛发作的类型，停用卡马西平，改换丙戊酸钠缓释片早 0.25g，晚 0.5g，每日 2 次治疗以后，发作明显得到控制。后期患者由于服用丙戊酸钠缓释片后出现体重明显增加而自行撤停药物，导致发作再次增多，遂考虑改换为左乙拉西坦早 250mg，晚 500mg，每日 2 次治疗，获得良好控制。在临床实践中，仍然应该仔细地询问患者的发作病史，根据患者的表现结合辅助检查（如 EEG 检查）结果来正确地做出综合征的判断。值得指出的是，肌阵挛性发作属于全面性发作范畴，不能将其误诊为部分运动性发作，从而造成选药失误。

思路 2：要注意区分真正意义上“难治性癫痫”与选药不当所导致的“抗癫痫药物引起的癫痫发作加重”这两者间的区别。抗癫痫药物的正确选药问题：如果不能正确判断患者出现的临床癫痫发作类型，某些抗癫痫药物要是选择不当，确实可以对某些癫痫以及癫痫综合征具有加重作用（表 13-5）。

表 13-5 AEDs 可能加重的癫痫综合征

AEDs	癫痫综合征	加重作用
卡马西平	良性中央颞区癫痫	ESES，跌倒发作
	儿童失神发作	增加失神
	少年肌阵挛型癫痫	增加肌阵挛

学习笔记

续表

AEDs	癫痫综合征	加重作用
	进行性肌阵挛型癫痫	增加肌阵挛
	儿童失神发作	无效、加重
苯妥英钠	其他全身型癫痫	无效、加重
	进行性肌阵挛型癫痫	长期加重
苯巴比妥(大剂量)	儿童失神发作	增加失神
乙琥胺	特发性全面性癫痫	激发全身强直阵挛性发作
	肌阵挛	加重
氨己烯酸	儿童失神发作	增加失神
	肌阵挛型癫痫	增加肌阵挛
加巴喷丁	失神(任何类型)	增加失神
	肌阵挛	增加肌阵挛
拉莫三嗪	严重肌阵挛型癫痫	全面加重
苯二氮䓬类	Lennox-Gastaut 综合征	连续强直发作
	强直发作、强直状态	促发发作

知识点

难治性癫痫的概念

广义来说,难治性癫痫指的是在诊断与发作分类正确的基础上,尽管接受了合理的抗癫痫药物治疗,发作仍然难以控制的癫痫类型。目前有一个相对一致的观点,即认为当选择两种合理的抗癫痫药物治疗失败,进一步获得缓解的机会就会显著减少,故应用两种抗癫痫药物正规治疗失败就基本确立为难治性癫痫。目前国内提出的难治性癫痫的定义为频繁的癫痫发作至少每月 4 次以上,经过适当的抗癫痫药物正规治疗且药物浓度在有效范围以内,至少观察 2 年,仍然不能控制并且影响日常生活,且无进行性中枢神经系统疾病或者颅内占位性病变者。

知识点

抗癫痫药物选择不当引起的癫痫发作加重

应用抗癫痫药物有时反而会造成癫痫发作加剧的现象,原因可能是抗癫痫药物的选择不当所致,在临床上由于不能正确判断发作类型而导致用药不当,比如有些复杂部分性发作仅仅表现为意识障碍,容易被误诊为失神发作而误用乙琥胺;反之,持续性的失神发作,如果同时伴有自动症表现者,也可能被误诊为复杂部分性发作而误用卡马西平;某些部分性发作继发全面性强直阵挛发作,由于局部发作迅速泛化,其部分性发作的表现极其短暂而易被忽视;而像本例中的肌阵挛发作、由于患者的抖动动作发生在局部上肢,造成其发作类型误诊为单纯部分性发作、而错误选用了卡马西平等等,均属于抗癫痫药物选择不当引起的发作加重,不能归入真正的难治性癫痫范畴。

三、后期门诊随访情况

患者前期癫痫发作控制良好,其父母因惧怕抗癫痫药物长期服用所致的毒副作用,故在其

学习笔记

无发作1年半后予以停药，停药3个月由于一次考试疲劳后再次开始出现频繁的肌阵挛发作，并于某日凌晨发生一次为时3分钟左右的全身强直阵挛样发作，遂至我科门诊重新开始应用左乙拉西坦联合小剂量氯硝西泮治疗，服药至今未再出现发作。

思路3：癫痫患者的AEDs减药停药原则，如患者确系治疗有效，减药停药均需循序渐进、不宜在短时间内骤然撤停。

知识点

抗癫痫药物的减药与停药原则

抗癫痫药物的减药、停药是患者从治疗开始就非常关心的问题，也是临床医生非常难回答的问题。现有证据显示，70%~80%的癫痫患者经药物治疗后发作可以得到控制，其中超过60%的患者在撤除药物后仍然无发作。在开始减药后的2年之内，约30%的患者可能再次发作，绝大部分发作出现在开始减药的最初9个月内。根据《癫痫病学临床诊疗指南》所述，癫痫患者的药物减停原则如下：①患者在药物治疗的情况下，2~5年以上完全无发作，可以考虑停药。②患者经较长时间无发作，仍然面临停药后再次发作的风险，在决定是否停药之前应评估再次发作的可能性。如EEG始终异常、存在多种发作类型、有明显的神经影像学异常及神经系统功能缺损的患者，复发率明显升高，应延长服药时间。③不同综合征预后不同，直接影响停药后的长期缓解率。如儿童良性癫痫综合征，1~2年无发作就可以考虑停药；青少年肌阵挛癫痫即使5年无发作，停药后的复发率也很高；Lennox-Gastaut综合征可能需要更长的治疗时间。④停药过程应该缓慢进行，可能需要持续数月甚至1年以上。苯二氮䓬类和苯巴比妥的撤药除了有再次发作的风险，还可能出现戒断综合征（焦虑、惊恐、不安、出汗等），所以停药过程应该更加缓慢。⑤多药联合治疗的患者，每次只能减掉一种药物，并且撤掉一种药物之后，至少间隔1月，如仍无发作，再撤掉第二种药物。⑥如果在撤药过程中出现发作，应停止撤药，并将药物剂量恢复到发作前的剂量。

思路4：肌阵挛性发作对于药物治疗的反应较好，少年肌阵挛型癫痫属于预后较好的良性癫痫综合征类型，但是应当注意不能在短期内立即撤药或停药，否则容易导致复发，此型患者一般都需要终生维持药物治疗。

知识点

肌阵挛性发作的治疗选药

对于肌阵挛性发作，比较有效的药物应当首选丙戊酸钠，考虑到丙戊酸钠的不良反应，还可以考虑选择左乙拉西坦、托吡酯及氯硝西泮等药物，均能获得较好的疗效；而诸如卡马西平、加巴喷丁、氨己烯酸，以及大剂量的拉莫三嗪等药物都有可能加重肌阵挛发作。肌阵挛发作对于药物反应良好，但大多需要终生维持治疗，不能随意撤药停药，否则容易导致临床症状的复发。

知识点

肌阵挛发作的鉴别诊断

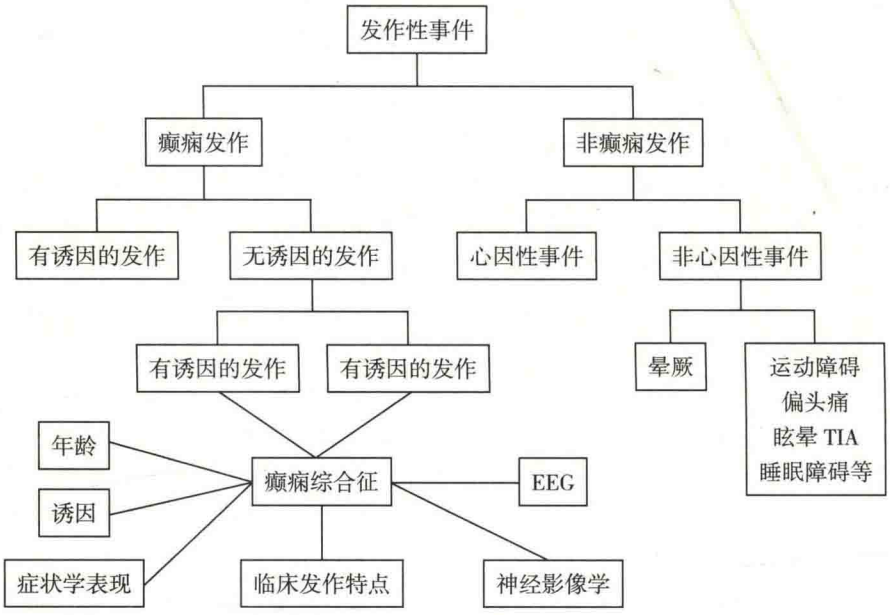
临床上出现肌阵挛样发作，应当注意和睡眠生理肌阵挛，以及其他预后不佳的肌阵挛样发作鉴别：例如肌阵挛-站立不能性癫痫、晚发性Lennox-Gastaut综合征、肌阵挛失神发作以及进行性肌阵挛癫痫进行鉴别。后几类肌阵挛发作均较难控制，应当注意与青少年肌阵挛性癫痫综合征进行鉴别。

学习笔记

思路 5：患儿的母亲诉夜间睡眠中、尤其是刚入睡时见到其手指、手臂、脚趾有阵发性抽动样动作，持续时间较为短暂、仅数秒，有时有反复、无固定规律。此种现象应当考虑睡眠肌阵挛发作。

知识点

发作性事件的诊断流程



临床病例讨论 4

一、门诊就诊情况

患者夏 ××，男性，31 岁，疲劳后开始频繁发生呼之不应，头眼向右侧偏斜、双眼向右侧凝视，然后开始出现发作性右侧肢体抽搐、逐渐扩展到对侧肢体，转变成全身抽搐，同时伴有阵挛性呼吸、口吐白沫，持续约 2 分钟后抽搐频率由快变慢，松弛期逐渐延长，随后逐渐恢复、意识缓慢清醒。据家属描述发作频率不定，少时 1 个月 3~4 次，多时每天均有 2~3 次发作。

既往病史：半年前开始反复出现左颞区、左侧耳后及左枕部疼痛感，疼痛严重时可伴有发热，考虑存在左耳慢性乳突炎病史。

体格检查发现脑膜刺激征可疑阳性。

影像学检查：头颅 MRI 增强示左侧额叶脑膜广泛增厚强化，头颅 MRV 提示左侧横窦、乙状窦、颈静脉颅内段显影不良（图 13-5）。

EEG 检查结果：①发作间期 EEG 示左额颞区见大量阵发性尖波、尖慢波、棘慢波，有时影响至对侧；②发作期 EEG 见自左侧额中央区起源的阵发性尖波，渐演变为棘波节律，频率渐快、波幅渐高，逐渐扩散至全导，表现为持续性高幅尖慢、棘慢波发放，持续约 2 分钟左右，逐渐恢复背景节律（图 13-6）。

学习笔记

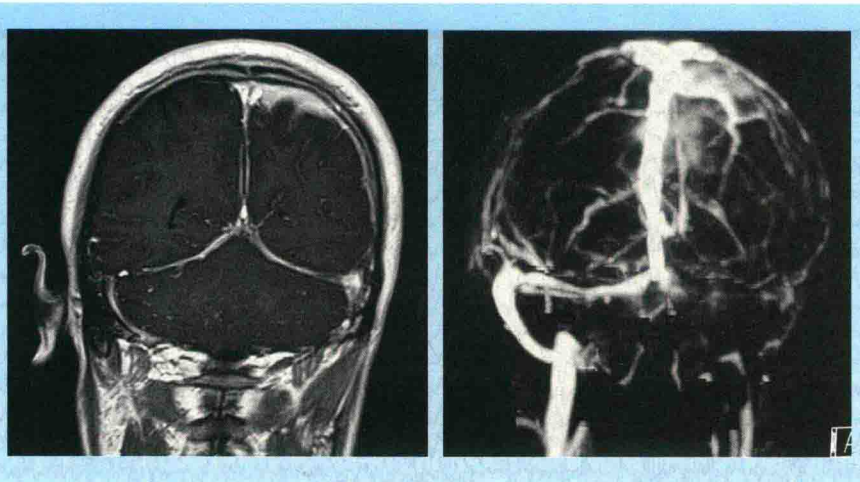


图 13-5 患者的头颅增强 MRI 及 MRV 检查所见

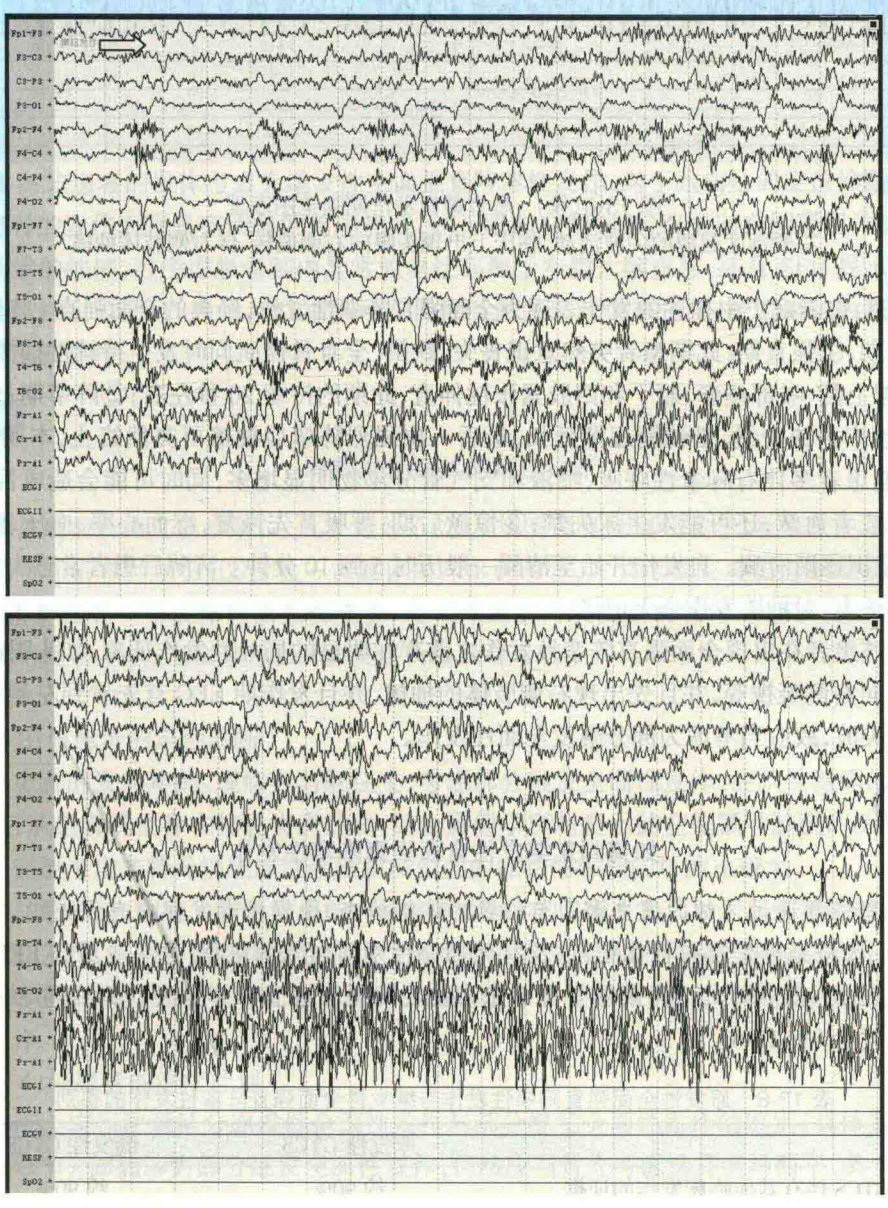


图 13-6 患者癫痫发作期脑电图表现

左侧额区起源的尖波活动，临床上出现头眼向右侧偏转、伴右侧肢体抽搐

学习笔记

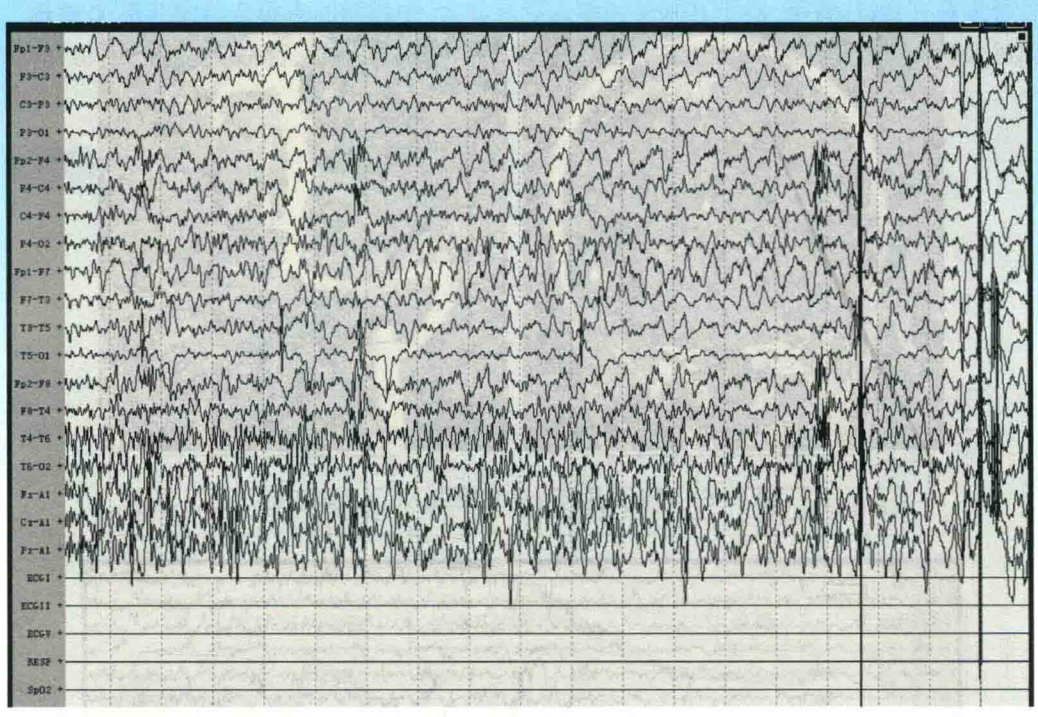


图 13-6(续) 患者癫痫发作期脑电图表现

左侧额区起源的尖波活动,临床上出现头眼向右侧偏转、伴右侧肢体抽搐

思路 1:患者病史中描述的发作表现为全面强直阵挛性发作,经典的全面强直 - 阵挛性发作可分为三期:①强直期:此期患者突然意识丧失、跌倒,全身骨骼肌同时发生持续性抽搐,上眼睑抬起、眼球上翻、喉部痉挛、躯干和四肢紧张性伸直,此期约持续 20 秒左右;②阵挛期:全身间歇性阵挛,频率由快变慢,松弛期逐渐延长,最后一次强烈阵挛后抽搐可突然终止,本期持续约 1 分钟,此期患者多伴有阵挛性呼吸,唾液和支气管分泌物明显增多,同时可能会造成舌咬伤,口中有白沫或者血沫,还可能发生尿失禁;③惊厥后期:呼吸首先恢复,继而心率、血压、瞳孔等恢复正常,意识逐渐清醒。自发作开始至清醒一般历时 5 到 10 分钟。清醒后患者常感头昏、头痛、全身酸痛乏力,对抽搐发作全无记忆。

由于该患者在出现全面强直阵挛性发作之前存在明显的局灶性发作征象,如头眼向右侧偏转及双眼向右侧凝视等,并且先出现右侧肢体的抽搐,并且发作期 EEG 首先看到左侧额区起源的阵发性尖波,故应当考虑为部分继发全面性发作。

知识点

如何判定继发性全面强直阵挛性发作

应当注意通过详细的病史询问与细致的体格检查,根据患者发作前有无先兆、有否前驱症状、体检是否发现阳性体征,以及有无部分性发作起源的依据,进一步结合 EEG 上有无局灶性放电起始的证据,来综合判断患者出现的全面强直阵挛性发作到底属于原发性还是继发性(表 13-6)。

表 13-6 原发性全面强直阵挛性发作与继发性全面强直阵挛性发作的鉴别

	原发性 GTCS	继发性 GTCS
GTCS 伴有其他临床发作的证据	约 90%	约 90%
出现典型失神	约 40%	无

学习笔记

续表

	原发性 GTCS	继发性 GTCS
出现肌阵挛发作	约 60%	无
伴发局灶性发作	无	约 90%
GTCS 不伴有其他临床发作证据	约 10%	约 10%
促发因素	>60%	<10%
总是在觉醒时	常见	罕见
相似癫痫的家族史	常见	罕见
未治疗患者的 EEG		
出现全面性放电	约 80%	罕见
仅局部异常	约 10%	约 60%
全面性放电和局部异常	约 30%	罕见
高分辨率脑影像学		
局部异常	罕见	约 60%
正常	总是正常	40%

思路 2:该患者的发作考虑为继发性全面强直阵挛性发作,对于致痫灶的定位诊断。

该患者的发作表现具有明显的前驱症状,如头眼向右侧偏斜,双眼向右侧凝视,以及右侧肢体首先开始的抽搐,可考虑患者脑内异常放电灶起源于左侧大脑皮层,结合 EEG 提示左侧额区起源的阵发性尖波活动,头颅 MRI 增强示左侧额叶脑膜广泛增厚强化,故应当认为该患者的致痫灶位于左侧额叶。

知识点

癫痫发作症状的定位诊断

有关致痫灶的定位诊断,一般考虑如下:①如出现强直性偏转动作,致痫灶定位可考虑在对侧半球的额叶眼区;②出现一侧肢体的阵挛样动作,定位考虑在对侧皮层的原发性运动区;③如出现一侧肢体的强直性姿势,定位考虑在对侧皮层的辅助运动区;④如发生一侧肢体的运动不能,定位考虑在对侧皮层的负性运动区。

思路 3:该患者的定性诊断

结合患者的发病年龄、现病史与既往史,考虑部分继发全面性发作、症状性癫痫的诊断应当基本明确,从患者既往存在的乳突炎病史,结合影像学资料显示的左侧额叶脑膜广泛增厚强化,定性诊断需要考虑非特异性肥厚性硬脑膜炎引起的症状性癫痫的可能比较大。

需要注意的是,癫痫为病因繁多的一群症状实体,在临床上尤其对于起病年龄较大的患者,如出现癫痫发作,应当考虑到继发性症状性癫痫的可能性,神经内科疾病中包括脑外伤、脑血管病、脑部炎症或其他感染、中毒代谢性脑病、肿瘤、变性或脱髓鞘病以及某些遗传性疾病均可造成癫痫发作。

思路 4:该患者的治疗计划

在临床上应当注意区分原发性全面性发作与部分继发全面性发作的鉴别(具体鉴别要点请参照前面章节),如确诊为部分继发全面性发作,仍然应当首先考虑选择卡马西平、奥卡西平之类的钠通道阻滞剂作为一线药物治疗;如果患者的发作频繁成簇或者出现癫痫持续状态,应当注意静脉应用苯二氮䓬类药物、以便在最短时间内中止频繁或持续的癫痫发作。

二、门诊治疗情况

该患者因初期发作较为频繁，故予以苯巴比妥钠肌注及地西泮静滴控制癫痫发作，由于对发作类型的考虑为部分继发全面强直阵挛性发作，后续考虑选择钠通道阻滞剂卡马西平作为首选口服药物治疗，从小剂量0.1g每日2次开始、逐渐增加剂量后、患者的临床发作有所减少，但仍未获得完全控制，在治疗过程中我们予以卡马西平血药浓度监测，以测定血药浓度是否达到有效治疗范围及判断是否适合继续增加药物剂量。通过血药浓度的测定，可以根据患者的个体情况，利用药代动力学的原理和方法，调整药物剂量、进行个体化药物治疗，不仅能够提高药物治疗的效果，也能避免或减少可能产生的药物毒副反应。

知识点

抗癫痫药物的血药浓度监测指征

AEDs药物浓度监测是近年癫痫治疗的重大进展之一。通过血药浓度的测定，可以根据患者的个体情况调整药物剂量、进行个体化药物治疗。从而提高药物治疗效果，避免或减少可能产生的药物毒副反应。在检测过程中需要掌握AEDs监测的指征，根据临床需要来决定进行监测的时间及频度。血药浓度监测的指征如下：

1. 由于苯妥英钠具有饱和性药代动力学特点(药物剂量与血药浓度不成正比例关系)；而且治疗窗很窄，安全范围小，易发生血药浓度过高引起的毒性反应。因此患者服用苯妥英钠达到维持剂量后以及每次剂量调整后，都应当测定血药浓度。

2. AEDs已用至维持剂量仍不能控制发作时应测定血药浓度，以帮助确定是否需要调整药物剂量或更换药物。

3. 在服药过程中患者出现了明显的不良反应，测定血药浓度，可以明确是否药物剂量过大或血药浓度过高所致。

4. 出现特殊的临床状况，如患者出现肝、肾或胃肠功能障碍，癫痫持续状态、怀孕等可能影响药物在体内的代谢，应监测血药浓度，以便及时调整药物剂量。

5. 合并用药尤其与影响肝酶系统的药物合用时，可能产生药物相互作用，影响药物代谢和血药浓度。

6. 成分不明的药，特别国内有些自制或地区配制的抗癫痫“中成药”，往往加入廉价AEDs(以掺入苯巴比妥最为常见)。血药浓度测定有助于了解患者所服药物的真实情况，引导患者接受正规治疗。

7. 评价患者对药物的依从性。

知识点

抗癫痫药物的血药浓度检测方法

1. 药浓度测定时间　一般应在达到稳态浓度之后测定，即患者连续服用维持剂量超过5个半衰期后取血测定。

2. 血样采集时间　为观察药物疗效一般测定谷浓度，清晨空腹取血。

3. 为了检查药物的不良反应往往需要测定峰浓度，即服药后达峰时间取血。

4. 目前的检测方法获得的是总的血药浓度，而起抗癫痫作用的是游离血药浓度，传统AEDs的血浆蛋白结合率较高，因此在评估检测结果时应当有所注意。

学习笔记

思路 5：患者的卡马西平增量至 0.2g 每日 3 次后，发作基本消失，维持此剂量 5 日左右皮肤开始出现红疹，经皮肤科会诊考虑药疹的可能性大，遂停用卡马西平，改用左乙拉西坦进一步治疗，从 250mg 每日 2 次起始，三天后加量至 500mg 每日 2 次，后又加至 1000mg 每日 2 次，同时逐步撤除静脉用药，患者癫痫发作控制良好。

知识点

抗癫痫药物的常见不良反应

所有 AEDs 都可能产生不良反应，其严重程度因不同个体而异。AEDs 的不良反应是导致治疗失败的另一个主要原因。大部分不良反应是轻微的，但也有少数会危及生命。临床应用抗癫痫药物应当注意从小剂量起始并逐渐加量，以减少药物可能引起的不良反应，AEDs 可能引起的不良反应主要包括：①药物的初级与次级药理学效应：多存在剂量 - 反应关系，如许多药物都会产生的镇静作用、还有眩晕、复视、头痛与共济失调等。②药物引起的特殊反应：多为非剂量依赖性，往往具有器官特异性，出现一系列非特异性症状如淋巴结病、关节痛、嗜酸性粒细胞增多与发热，或者是引发过敏性皮炎等，主要原因是因为药物或其反应性代谢产物与体内大分子物质共价结合后产生了免疫应答。③长期服药引起的迟发性药物反应：往往出现在使用 AEDs 长期慢性治疗的过程中，如长期服用苯二氮䓬类药物可造成药物依赖，卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥可能造成隐匿性骨质脱钙，导致骨质疏松，增加骨折的危险性等，这种不良反应常常容易被医生或患者本身忽视。④致畸作用：癫痫妇女后代的畸形发生率是正常妇女的 2 倍左右。造成后代畸形的原因是多方面的，包括遗传因素、癫痫发作、服用 AEDs 等。但大多数研究者认为 AEDs 是造成后代畸形的主要原因。

知识点

抗癫痫药物的调整原则

1. AEDs 对中枢神经系统的不良影响在治疗开始的最初几周明显，以后逐渐消退。减少治疗初始阶段的不良反应可以提高患者的依从性，而使治疗能够继续。应该从较小的剂量开始，缓慢的增加剂量直至发作控制或最大可耐受剂量。儿童一律按体重计算药量，但最大剂量不应该超过成人剂量。

2. 治疗过程中患者如果出现剂量相关的副作用（如头晕、嗜睡、疲劳、共济失调等）可暂时停止增加剂量或酌情减少当前用量，待副作用消退后再继续增加剂量至目标剂量。

3. 合理安排服药次数，既要方便治疗，提高依从性，又要保证疗效。如果发作或药物的不良反应表现为波动形式，可考虑更换 AEDs 的剂型（如缓释剂型）或调整服药时间和服药频率，以减少药物处于峰浓度时的副作用加重和处于谷浓度时的发作增加。

4. 如果 AEDs 治疗失败应该采取以下措施：①检查患者的依从性：不按医嘱服药是抗癫痫治疗失败常见的原因之一；医师应告诉患者按时服药的重要性，要求患者定期随访。有条件的医院可以通过血药物浓度监测，了解患者的依从性。②重新评估癫痫的诊断：根据患者临床表现和脑电图特征判断对发作和综合征的分类是否准确。检查患者是否存在潜在的进行性神经系统疾病。③选择另一种有效且副作用较小的，逐渐加量至发作控制或最大可耐受剂量。发作控制后可考虑逐渐撤停原来的 AEDs，减药应在新药达稳态血药浓度之后进行，减量应该缓慢进行。

思路 6:对于该患者的进一步治疗,还应当兼顾病因学方面,由于考虑到非特异性肥厚性硬脑膜炎的病因学诊断、故在治疗中加用了抗生素与小剂量激素维持。

另外因该患者的 MRV 提示左侧横窦、乙状窦、颈静脉颅内段显影不良,考虑有继发静脉窦血栓形成的可能,后期加用低分子右旋糖酐予以对症扩容。

同前所述,症状性癫痫多存在其可能的病因学基础,除了临床上对症处理癫痫发作以外,还应当注意针对病因学与原发疾病的治疗,如考虑感染性疾病时抗生素与其他抗感染药物的使用,怀疑静脉窦血栓形成时抗凝剂的积极应用,诊断自身免疫病时激素及其他免疫抑制剂的使用等等。

(洪 震 吴洵昳)

参考文献

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsy, 2014, 55: 475-482.
2. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. Continuum (Minneap Minn), 2013, 19: 643-655.
3. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia, 2013, 54: 551-563.
4. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京:人民卫生出版社,2013.
5. 洪震,江澄川 . 现代癫痫学 . 上海:复旦大学出版社,2007.
6. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia, 2011, 52: 1052-1057.
7. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, et al. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12: 757-776.
8. Miziak B, Chrościńska-Krawczyk M, Błaszczyk B, et al. Novel approaches to anticonvulsant drug discovery. Expert Opin Drug Discov, 2013, 8: 1415-1427.
9. Maganti RK, Rutecki P. EEG and epilepsy monitoring. Continuum (Minneap Minn), 2013, 19: 598-622.
10. 中华医学会 . 临床诊疗指南 - 癫痫病学分册 . 北京:人民卫生出版社,2006.

学习笔记

第十四章 脊髓疾病

第一节 概 述

脊髓是中枢神经系统的重要组成部分，为脑干向下延伸部分。脊髓内部由白质和灰质组成，分别含有上下行传导束和神经细胞核团，脊髓中大量的神经细胞是各种感觉及运动的中转站，上、下行传导束在各种感觉及运动冲动的传导中起重要作用。正常脊髓的功能是在大脑控制下完成的，主要包括传导、反射和神经营养三大功能。不同节段及相同节段不同部位的损伤，将出现不同的临床症候及体征，成为脊髓疾病定位诊断及定性诊断的主要依据。

脊髓疾病的诊疗环节

(一) 脊髓疾病的诊断步骤

1. 是否脊髓病变　脊髓属节段性分布结构，有节段性及根性受累的特征，对定位有重要意义。在病损节段可出现根性刺激征，为下运动神经元受损的征象；脊髓病变水平以下则出现长束征（脊丘束、锥体束）；在中央区受累则有感觉分离现象。

2. 确定病变的水平。

3. 确定髓内或髓外病变。

4. 若是髓外，需确定硬膜外或硬膜下。

5. 可能的病因、病变性质。

(二) 脊髓疾病的定位诊断

1. 脊髓病变的节段定位原则　当脊髓某一节段受损时，这一节段支配的肌肉必然发生节段性弛缓性瘫痪，瘫痪肌肉出现萎缩；与这一节段相关的反射消失，它所支配的区域出现根痛，或呈根性分布的感觉减退或消失现象。这些症状称为节段性症状，对病变的定位具有极为重要的诊断价值。在病变节段以下，则有不同程度的上运动神经元性瘫痪：肌张力增高，腱反射亢进，病理反射阳性，并出现感觉减退或缺失。

2. 上下定位　即脊髓损害的纵向定位诊断，可按损害后出现的体征进行定位诊断。脊髓病变上界的确定主要依据包括早期根痛与节段性症状，如各种感觉消失的上界，反射消失的最高节段，棘突叩击压痛明显部位。由于相邻的上下两个感觉神经根支配的皮节区有 2~3 个节段的交叉重叠，故节段性感觉障碍常以感觉减退或缺失节段以上或以下 2~3 节段为病界的上下界。具体可参考脊髓横贯性损害的临床表现。

3. 横断面定位　即脊髓损害的横向定位诊断，可涉及单个或多个长束或病变的灰质，可按运动（锥体束、前角）、感觉（脊髓丘脑束、后角）、自主神经（侧角）功能及括约肌功能障碍来进行分析，以确定病变的范围。脊髓腹侧病变以运动障碍为首发且较重，背侧则以感觉症状为首发。具体可参考不完全性脊髓损害的临床表现。

4. 髓内、髓外硬膜内与硬膜外病变的定位诊断见表 14-1。

(三) 脊髓疾病的定性诊断

各种脊髓疾病所引起的脊髓损害常具有特殊的好发部位，因此确定了病变在脊髓横断面上的位置及其所在的解剖层次后，便可以大体推测病变的性质。另外也可根据起病情况和病程经过来大体确定性质，再结合必要的辅助检查，便可做出病因诊断。

1. 根据起病情况及病程进展经过

学习笔记

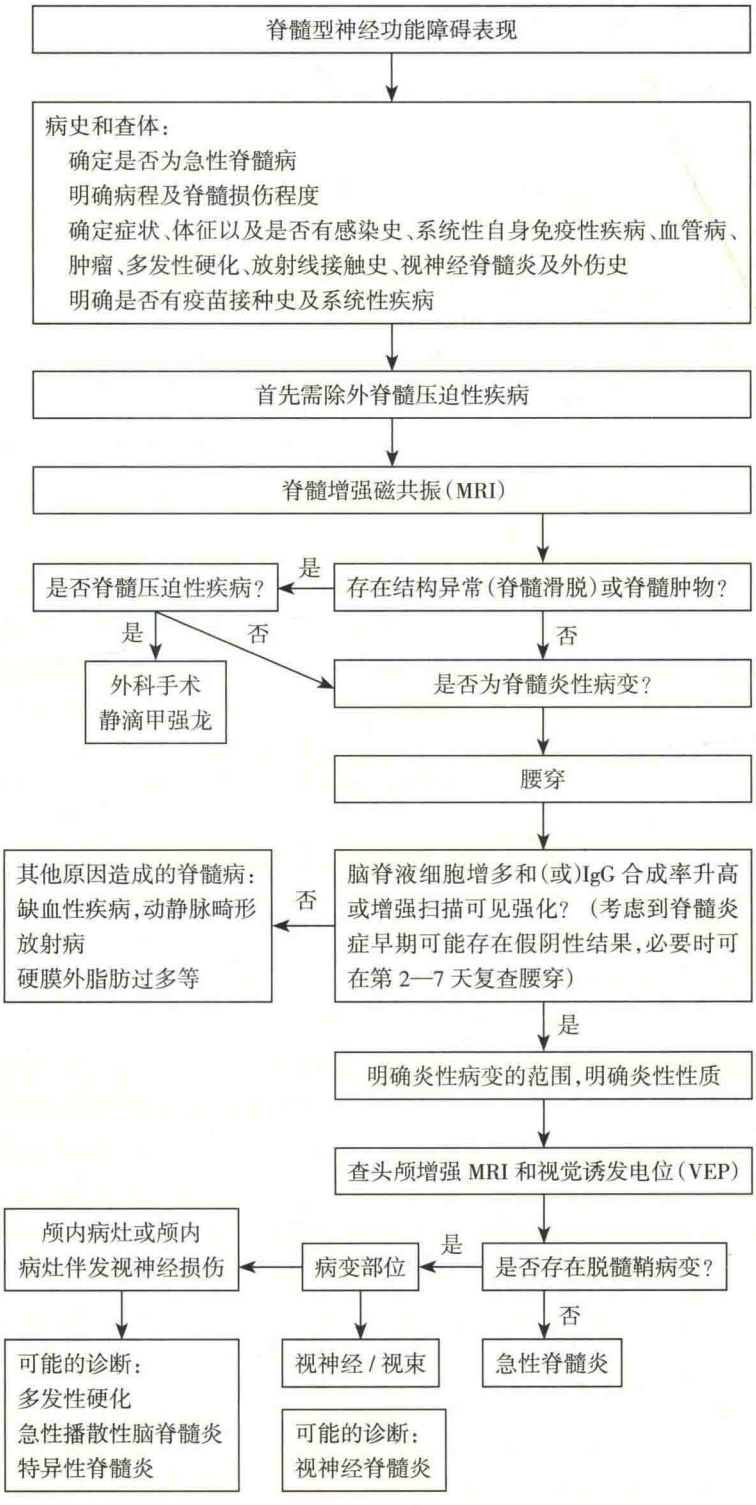


图 14-1　脊髓疾病诊断流程图

表 14-1　髓内、髓外硬膜内、髓外硬膜外病变的定位诊断

鉴别点	髓内	髓外	
		硬膜内	硬膜外
起病与病程	较快，病程较短	较慢，多一侧开始，病程较长	缓慢，病程长
根痛	少见，晚期有	早期常有根痛	可有根痛
运动与感觉障碍	自病灶开始，离心发展，可感觉分离	自肢体下部起，向心发展，有脊髓半切损害表现	自肢体下部开始，向心发展，脊髓常为两侧受压
受压节段肌萎缩	多见，且明显	少见，不甚明显	少见，不甚明显
括约肌功能障碍	早期出现	较晚出现	较晚出现
椎管腔阻塞	较晚有，程度轻	较早出现	较早出现
脑脊液蛋白增高	较轻	可较明显	较不明显
脊柱 X 线改变	少见	较多见	多见
脊髓碘油造影	脊髓梭形膨大，阻塞不完全	阻塞面光滑，呈杯口状，阻塞完全，脊髓明显移位	阻塞面锯齿状，阻塞不完全，脊髓轻移位
脊髓 MRI	脊髓梭形膨大	髓外肿块，脊髓移位	髓外肿块，脊髓移位

(1) 急性、亚急性起病：脊髓炎、脊髓血管病、脊柱外伤、椎间盘突出、转移癌、硬膜外脓肿及血肿等。

(2) 慢性起病且逐渐进展：肿瘤、脊髓空洞症、脊髓动静脉畸形、脊柱骨关节病(颈椎骨关节病)、代谢营养障碍性脊髓病(亚急性联合变性等)，慢性感染(结核、梅毒、HTLV-1、HIV、真菌感染等)、慢性炎症(脊髓蛛网膜炎、系统性红斑狼疮等)、遗传病(遗传性共济失调、遗传性痉挛性截瘫、遗传性感觉运动神经病等)、变性病(肌萎缩性侧索硬化症、原发性侧索硬化等)。

(3) 不良性接触史：梅毒、HIV 等。

(4) 病程呈波动性：视神经脊髓炎、脱髓鞘性脊髓炎、多发性硬化等。

(5) 与生俱有者：先天性疾病。

(6) 理化有毒因素接触史：放射性脊髓病、中毒性脊髓病。

2. 根据病变所在脊髓横断面上的位置

(1) 后根：神经纤维瘤、神经根炎(带状疱疹)、椎间盘突出、继发性椎管狭窄。

(2) 后根及后索：脊髓肿瘤、脊髓痨、多发性硬化、脊髓后动脉综合征。

(3) 后索、脊髓小脑束及侧索：遗传性共济失调症。

(4) 后根、后索及侧索：亚急性联合变性、结核性脊膜脊髓炎。

(5) 侧索及前角：肌萎缩性侧索硬化症、颈椎病、后纵韧带钙化、肯尼迪病。

(6) 前角及前根：脊髓灰质炎、流行性乙型脑脊髓炎。

(7) 脊髓中央灰质及前角：脊髓空洞症、脊髓血肿、脊髓过伸性损伤、髓内肿瘤。

(8) 除后索外近全部脊髓损伤：脊髓前动脉综合征。

(9) 脊髓半切：脊髓髓外肿瘤、脊髓外伤、脊柱结核。

(10) 脊髓横切：脊髓外伤、横贯性脊髓炎、脊髓压迫症晚期、硬脊膜下脓肿、转移癌、结核等。

3. 根据病变所在的解剖层次

(1) 髓内病变：以炎症、脱髓鞘、变性及血管病变为多见。如急性脊髓炎、脊髓血管病、脊髓空洞症、亚急性联合变性等。

(2) 髓外病变：以肿瘤、外伤、先天性畸形、蛛网膜粘连等压迫性病变为多见。

1) 髓外硬脊膜内病变：多数为良性肿瘤，如神经鞘瘤、脊膜瘤。

2) 髓外硬脊膜外病变：脊索瘤、转移癌、脓肿、脂肪血管瘤等。

学习笔记

第二节　急性脊髓炎

急性脊髓炎(acute myelitis),是指一组病因尚不明确的急性非特异性脊髓炎。由系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、结核、梅毒等明确的病因所导致的脊髓损害均为特异性脊髓炎。而由放射、血管、代谢、营养、变性、外伤、压迫等原因引起的脊髓损害则称为脊髓病(myelopathy)。

急性脊髓炎病因可能是病毒感染或疫苗接种后诱发变态反应的自身免疫性疾病。任何年龄均可发病,但以青壮年多见,无性别差异,散在发病,急性起病。首发症状多为双下肢麻木无力,病变部位根痛或病变节段束带感,随后出现损害平面以下运动障碍、传导束性感觉障碍、大小便障碍等症状。多数患者于数小时至数天(多为2~3天)内症状与体征发展至高峰,出现脊髓完全性横贯性损害症状,病变可累及脊髓任何节段,以胸髓最易受累,T3~5节段最多见。

按炎症累及部位可分为:横贯性脊髓炎(炎症侵犯几个节段的所有组织)、上升性脊髓炎(脊髓炎症病变从脊髓下部不断向上发展)、播散性脊髓炎(脊髓多节段有多发的散在病灶)、脊膜脊髓炎(脊膜与脊髓均受累)等。

急性横贯性脊髓炎(acute transverse myelitis)是临床上最典型的脊髓炎,起病较急,主要表现为横贯性的脊髓损害,其临床特点是病变水平以下对称性运动、感觉和自主神经功能障碍,病变常局限于1个节段。

急性播散性脊髓炎(acute diffuse myelitis)又称急性脱髓鞘性脊髓炎、多发性硬化脊髓型、急性部分性横贯性脊髓炎,是临床上常见的脊髓炎,其脊髓内有2个以上散在病灶,临床病情进展较缓慢,可持续1~3周或更长时间,常表现为一侧或两侧下肢无力,伴有感觉障碍,大小便障碍。诱发电位及MRI检查可发现中枢神经系统的多个病灶。

急性上升性脊髓炎(acute ascending myelitis)是临床上最危险的脊髓炎,脊髓受累节段呈上升性,起病急骤,病变常在1~2天甚至数小时内上升至延髓,表现为瘫痪和感觉障碍的水平由下肢迅速波及上肢,最终甚至波及上颈髓与延髓支配肌群,而引起四肢瘫痪、吞咽困难、构音不清、甚至呼吸肌瘫痪而致死亡。

急性脊髓炎的诊疗环节

1. 详细询问患者病前数天或1~4周是否有发热、全身不适、上呼吸道感染或消化道感染等病史及疫苗接种史;是否有劳累、受凉、外伤等诱因。

2. 详细询问患者是否有腰背痛、束带感或放射性疼痛、下肢麻木无力等先驱症状。

3. 查体时重点关注感觉障碍的上界,有助于在临床上判断脊髓损伤的平面。

4. 临床疑诊急性脊髓炎的患者要进行脊髓MRI增强扫描及腰穿等检查,以确定是否有脊髓损伤的证据;申请脊髓MRI检查时要注意脊髓与脊椎的关系。

5. 对于在门诊或急诊疑诊急性脊髓炎的患者,应进行评估其发生急性上升性脊髓炎可能性,以决定进一步诊疗措施;对急性上升性脊髓炎应评估其是否有气管切开术或上人工呼吸机的指征。

6. 急性期治疗主要有应用激素抗炎、适当脱水、营养神经及防治并发症等。

7. 告知患者出院后激素减量方案以及如果复发或出现新的其他症状时及时就诊。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者李××,女性,21岁,大学生,主诉"双下肢无力麻木伴排尿困难3天"来诊。

患者于9天前出现头痛、咽痛、鼻塞流涕等症状,到校医院就诊考虑"感冒"予"百服

学习笔记

宁”、“板蓝根”治疗后，症状逐渐好转。3天前晨起跑步始觉得双下肢无力沉重感，同时左小腿部有轻微灼热及瘙痒感，当天下午感到排尿稍费力，并伴有背痛及胸部绷紧感，未予重视；今晨症状加重，不能独立行走伴双下肢麻木与排尿困难，由同学送来我院就诊。起病以来无双上肢疼痛、麻木、无力，无头晕、呕吐和视物重影。无抽搐、意识不清及言语障碍。

既往史：无外伤史，无肌无力发作史，无视力下降史，无性接触史。

查体：T：36.3℃，P：78次/分，R：16次/分，BP：115/70mmHg。一般内科检查无异常，T4~6椎体叩击痛阳性。神经系统查体：神志清楚，言语流利，高级神经活动正常，颅神经检查未见异常，双上肢肌张力与肌力正常，双下肢肌张力降低，左下肢肌力1级，右下肢肌力2级，双下肢膝反射与踝反射均迟钝，双侧上、中下腹壁反射减弱，双上肢感觉正常，T6以下痛觉、触觉减退，双下肢痛、触觉及关节位置觉，音叉震动觉、两点辨别觉减退，双下肢病理征(−)，颈软无抵抗，Brudzinski征(−)、双侧Kernig征(−)。

门诊辅助检查：血常规：WBC 8.12×10^9/L，RBC 4.41×10^{12}/L，PLT 285×10^9/L，HGB 135g/L；急诊生化检查：血 Na^+ 137mmol/L，血 K^+ 3.68mmol/L，GLU 5.24mmol/L；心电图示窦性心律，大致正常心电图。

思路1：该患者病例特点是什么？

病例特点是疾病诊断治疗的重要依据，可归纳总结：

1. 青年女性，急性起病。
2. 病前有感冒诱因。
3. 既往无特殊病史。
4. 主要表现双下肢无力、麻木及小便障碍，同时伴随胸背部的感觉异常。
5. 急性起病后逐渐进展，病情3天发展至高峰。
6. 神经系统体查发现：T4~6椎体叩击痛阳性。颅神经及双上肢检查正常，双下肢肌张力降低，左下肢肌力1级，右下肢肌力2级，双下肢膝反射与踝反射均迟钝，双侧上、中下腹壁反射减弱，双上肢感觉正常，T6以下感觉障碍，双下肢病理征阴性。
7. 辅助检查：血常规、急诊生化、心电图等检查未见异常。

知识点

脊髓受损临床表现

脊髓受损时的特征：

1. 节段性和传导束性症状和体征。
2. 一般表现　三大障碍二个异常。

(1) 三大障碍：①运动障碍；②感觉障碍；③膀胱、直肠括约肌功能障碍。

(2) 二个异常：①反射异常；②血管运动、内分泌及营养功能的异常。

定位诊断：

1. 纵向定位　依据：①T4椎体叩击痛阳性；②双侧T6平面以下深浅感觉均减退，依据节段性感觉障碍以上2~3节段为病界的上界标准，综合考虑为T3~4可能为脊髓病变的上界。

2. 横向定位　依据：①双下肢肌张力降低，肌力减退，左下肢肌力1级，右下肢肌力2级，考虑为急性病损引起的断联休克症状，定位于锥体束；②双侧T6平面以下深浅感觉均减退，考虑为脊髓后索及脊髓丘脑束受损引起的感觉障碍；③排尿困难，考虑为脊髓侧角受损引起的膀胱括约肌功能障碍，综合考虑为脊髓横贯性损伤。

学习笔记

知识点

脊髓病变上界的确定依据

包括早期根痛与节段性症状，各种感觉消失的上界，反射消失的最高节段，棘突叩击压痛明显部位，其中以感觉障碍的平面最有定位价值。由于相邻的上下两个感觉神经根支配的皮节区有2~3个节段的交叉重叠，故节段性感觉障碍常以感觉减退或缺失节段以上或以下2~3节段为病界的上下界。

定性诊断：考虑为炎症性。依据：年轻女性；病前有上呼吸道感染的症状；急性起病，病情有逐步进展的过程，症状3天达到高峰；症状和体征均提示T3~T4水平横贯性脊髓损害，高度怀疑急性横贯性脊髓炎。

初步诊断：急性横贯性脊髓炎。

知识点

急性横贯性脊髓炎的诊断要点

①起病急：病前1~2周常有上呼吸道感染或疫苗接种史，2~3天内症状进展至高峰；②感觉障碍：受累节段以下各种感觉缺失，有的患者在感觉障碍上区有一过敏带或束带样感觉；③运动障碍：病变部位水平以下肢体瘫痪，脊髓休克期为软瘫，数周到数月后可表现硬瘫；④自主神经功能障碍：早期有大小便功能障碍，为尿潴留。病变部位以下皮肤干燥、无汗、足底皲裂和指甲松脆等。

学习笔记

思路2：该患者的进一步处理。

该患者为青年女性，急性起病，病前有感染诱因，主要表现双下肢的运动障碍、感觉障碍及膀胱、直肠括约肌功能障碍等三大障碍，并有反射异常，符合脊髓病诊断，结合患者起病病前有感染诱因，考虑脊髓炎症性疾病可能性大，尽快收入神经科病房进一步检查治疗。

知识点

急性脊髓炎的病因

急性脊髓炎病因往往不明，但约半数患者发病前数日或1~2周有上呼吸道、胃肠道病毒感染的症状，包括流感、麻疹、水痘、风疹、流行性腮腺炎及EB病毒、巨细胞病毒、支原体等许多感染都可能与本病有关，本病通常在患者的感染开始恢复时才起病。然而，迄今为止未能从患者的病变脊髓及脑脊液中分离出感染病毒或检出病毒抗体，因此推测本病的发生可能与病毒感染后诱发的自身免疫有关，而并非直接感染所致。部分病例于疫苗接种后发病，可能为疫苗接种引起的异常免疫应答反应。

思路3：该患者问病史要注意与哪些疾病鉴别。

问现病史时，要注意有无外伤史，要想到脊髓损伤可能；有无肌无力发作史考虑周期性瘫痪；有无视力下降史需要怀疑视神经脊髓炎或多发性硬化；有无不良性接触史需要想到梅毒感染等导致的脊髓损害。这些早期的鉴别思路便于确定患者进一步收治的科室，及入院后首选的检查，便于尽早明确诊断，制订合理的治疗方案。

前驱症状尤其是束带感或根性疼痛可能提示病灶的位置；感觉障碍平面是脊髓疾病的特征；存在感觉平面上升和(或)吞咽困难、构音障碍、呼吸困难等危险症状时需要高度警惕急性上升性脊髓炎和(或)病灶在高位颈髓。

二、入院后进一步诊治情况

常规检查包括：血、尿、便常规、心电图、胸部正侧位片、肝肾功能、电解质、血糖、血脂；视力、视野和眼底检查。

该患者上述检查未见异常。胸椎MRI平扫＋增强：胸3~4平面脊髓增粗、水肿，受累脊髓内显示斑片状长T_1、长T_2异常信号（图14-2，3，4）。

腰穿：入院后征得患者及其家属知情同意后，在局麻下行腰椎穿刺术检查，脑脊液压力165mmH_2O，CSF常规及生化示：白细胞计数8×10^6/L，红细胞计数未发现，葡萄糖3.82mmol/L，氯化物128.3mmol/L，蛋白600mg/L。

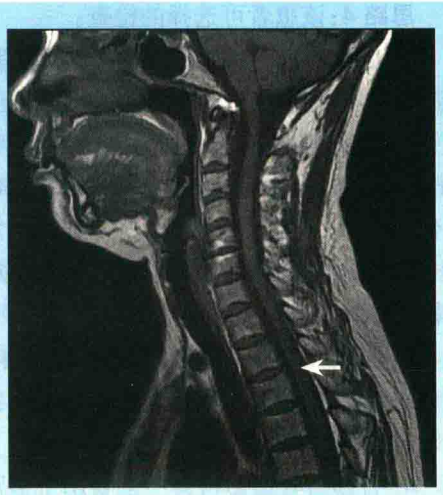


图14-2　T_1：胸3~4平面脊髓增粗、水肿，脊髓内显示斑片状长T_1信号

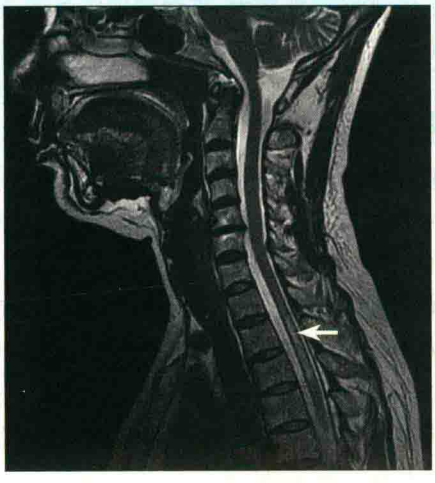


图14-3　T_2：胸3~4平面脊髓内显示斑片状长T_2信号

图14-4　T_2压脂显像：胸3~4平面脊髓内显示斑片状长T_2信号

患者入院常规检查对患者基本身体状况、鉴别诊断及治疗方案的选择，甚至是判断预后都有重要的作用。要重视血常规及尿常规、胸片等检查，判断患者有无尿路及其他部位感染，若感染严重，要评价后续激素治疗的利弊，因为激素可以减轻脊髓水肿，但使感染不容易控制。如患者血糖明显升高，尚要注意与糖尿病伴发的脊髓病变的鉴别，同时，也是使用激素的相对禁忌证。患者视力及眼底的检查，有助于早期发现视神经脊髓炎，视神经脊髓炎与急性横贯性脊髓炎有不同的治疗方案及不同的预后，因此常规检查对于急性横贯性脊髓炎患者必不可少。

脊髓MRI增强扫描可以早期显示脊髓病变的性质、范围和程度，对预后判断能提供一定帮助，但进行脊髓MRI检查之前，首先进行详细的病史询问及神经专科体格检查，常根据查体定位的上下平面来确定要做的部位，方可准确显示病变情况。

患者腰穿检查之前，结合腰穿的适应证及禁忌证，一定与家属做好解释并签署知情同意书。针对部分脊髓病患者，依据病史及体征无法明确为髓内病变、髓外硬膜下或髓外硬膜外病变时，应该慎做腰穿，最好先完成脊髓影像学检查后再选择腰穿检查，避免由于腰穿引起脊髓病变部位上下压力的突然变化，导致患者出现急性瘫痪或瘫痪加重。

学习笔记

思路4：该患者可选择的检查：

1. 血液检查　抗“O”、血沉、C反应蛋白、感染性疾病筛查（乙肝、梅毒、艾滋病等）；血抗核抗体、ENA、类风湿因子、ANCA、甲状腺功能及其抗体等；可用于鉴别特异性脊髓炎等。

2. 诱发电位检查包括　视觉诱发电位（visual evoked potential，VEP）、脑干听觉诱发电位（brainstem auditory evoked potential，BAEP）、体感诱发电位，可用于鉴别视神经脊髓炎及多发性硬化。

3. 肌电图和神经传导速度　可正常或呈失神经改变，可作为与吉兰—巴雷综合征鉴别的辅助检查。

4. 头颅MRI平扫与强化　明确颅内有无病灶，意义在于鉴别多发性硬化。

5. 脑脊液检查　有条件者可查IgG指数，寡克隆区带、24小时IgG合成率，TORCH、莱姆抗体等，与其他特异性脊髓炎鉴别。

6. 脊髓血管造影检查　主要用于鉴别脊髓血管病。

思路5：对脊髓解剖知识的系统掌握及准确的神经专科体检对该病的定位诊断非常重要。该患者胸6平面以下存在长传导束样的感觉障碍，考虑病灶在胸段，双下肢应该呈痉挛性瘫痪，但该患者却出现了双下肢肌张力减低、腱反射减弱等迟缓性瘫痪的特征，考虑主要是该疾病处于脊髓损害早期休克阶段。

知识点

脊髓休克期的识别

脊髓休克（spinal shock）是指急性脊髓横贯性损害，所造成的脊髓功能过度抑制，表现为肢体迟缓性瘫痪，又叫断连休克。表现为损伤平面以下迟缓性瘫痪，肌张力减低，腱反射消失，病理反射不能引出及尿便潴留。通常于发病2~3周后，逐渐过渡到痉挛性瘫痪，与此同时，肌力也可能开始有所恢复，恢复一般常需数周、数月之久，但最终常有一些体征残留。倘病变重，范围广或合并有尿路感染等并发症者，脊髓休克阶段可能延长，有的可长期表现为弛缓性瘫痪，或脊髓休克期过后出现痉挛性屈曲性肢体瘫痪，此时肢体屈肌张力增高，稍有刺激，双下肢屈曲痉挛，伴出汗、竖毛反应和大小便自动排出等症状，称为脊髓总体反射。以上情况常提示预后较差，一些患者可终生瘫痪致残。

思路6：该患者所患疾病需要与哪些疾病鉴别诊断。

1. 脊髓压迫症　通常由急性硬脊膜外脓肿、外伤等引起，即刻发生；脊柱转移性肿瘤、脊柱结核等造成椎体破坏，突然塌陷而压迫脊髓，也可出现脊髓急性横贯性损害。慢性脊髓压迫症可由神经鞘瘤、椎间盘突出等引起，病灶从一侧开始，常可出现受压节段的神经根性疼痛史，下肢不对称的轻瘫，感觉障碍，以后逐渐演变到脊髓的横贯性损伤。本病常有原发病病史；早期常出现根性神经痛；体检可见脊柱叩击痛和压痛，脊柱结核者病变脊柱棘突明显突起或后凸成角畸形；脑脊液检查示椎管阻塞，但在未明确脊髓情况前，尽量慎做腰穿检查，避免由于脊髓压迫平面上下脑脊液压力的突然变化造成急性瘫痪加重；脊柱X线片、CT或MRI检查有异常发现等可以鉴别。

2. 视神经脊髓炎　急性或亚急性起病，大多数患者的症状常在几天内加重或达到高峰；除横贯性脊髓炎表现外，还出现视力下降等视神经炎表现，可单眼、双眼间隔或同时发病，进展快，视力下降可至失明；更容易有根性神经痛，痛性肌痉挛和莱尔米特征（Lhermitte）征。视神经症状可在脊髓炎的表现之前或之后出现，亦可两者同时出现，但多数先后出现，间隔时间不定。本病常有缓解与复发的病程，可相继出现其他多灶性体征，如复视、眼球震颤及共济失调等。神经电生理检查如体感诱发点位、视觉诱发电位可有异常表现，血清水通道蛋白（aquaporin 4，AQP4）

学习笔记

抗体可呈阳性，脑脊液白细胞数、蛋白量有轻度增高。

3. 急性脊髓血管病

(1) 缺血性：脊髓梗死以脊髓前动脉闭塞综合征最常见，脊髓前动脉供应脊髓前2/3区域，易发生缺血性病变，以中胸段或下胸段多见。急性发病，首发症状为病损水平相应部位剧烈根性痛或弥漫性疼痛，短时间内即发生损害平面以下弛缓性瘫，脊髓休克期过后转变为痉挛性瘫；传导束型分离性感觉障碍，痛温觉缺失而深感觉保留（后索未受累），尿便障碍较明显。

(2) 出血性：少见，脊髓出血多由外伤或脊髓血管畸形引起，起病急骤，初起时背部剧烈疼痛，持续数分钟至数小时后疼痛停止，随即出现迅速出现脊髓横贯损害，表现为瘫痪、感觉障碍和大小便障碍等脊髓损害的体征，后期可表现节段性分离性感觉障碍的体征。脑脊液多为血性，椎管多无阻塞。脊髓CT显示出血部位有高密度影，MRI可显示出血部位异常信号影，脊髓血管造影（DSA）可发现脊髓血管畸形等。

(3) 脊髓血管畸形：可无任何症状，也可表现为缓慢进展的脊髓症状，有的也可表现为反复发作的肢体瘫痪及根性疼痛、且症状常有波动，有的在相应节段的皮肤上可见到血管瘤或在血管畸形部位所在脊柱处听到血管杂音，须通过脊髓造影和选择性脊髓血管造影才能确诊。

4. 吉兰—巴雷综合征　急性起病、病前有感染史、四肢或两下肢弛缓性瘫痪等，可与本病相混淆。但本病多为四肢受累，无感觉障碍平面，多为末梢型感觉障碍，可伴有颅神经受累（常为第Ⅶ，其次为Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对颅神经），无大小便障碍或极少见，发病2周左右脑脊液检查呈蛋白细胞分离现象。

5. 周期性瘫痪　常有反复发作史，病前多无感染史，可有暴饮暴食史，表现为对称性弛缓性瘫痪，近端重于远端，无呼吸肌麻痹，无肯定的感觉障碍和括约肌功能障碍。血钾降低，心电图有低钾表现，补钾治疗有效等可以鉴别。

6. 急性脊髓前角灰质炎　发病前多有感染史，可有高热，肢体瘫痪多为单侧，不对称，无感觉障碍，较少累及颅神经及其神经核，脑脊液细胞数增高，蛋白轻度增高。

知识点

急性脊髓前角灰质炎的传染病上报

急性脊髓前角灰质炎属于法定传染病，如发现不明原因的不对称性迟缓性瘫痪，要及时上报医院预防保健科，同时在患者出现麻痹后的14天内，取两份粪便标本，按规定保存并1周内送到指定实验室进行病毒分离。

知识点

2002年《急性横贯性脊髓炎的诊断标准和分类》（横贯性脊髓炎工作组）的诊断标准与排除标准

1. 诊断标准

(1) 急性发病的脊髓运动、感觉和自主神经功能障碍。

(2) 症状和体征累及双侧，但不一定对称。

(3) 有明确的感觉平面。

(4) 神经影像学检查排除脊髓压迫症（MRI/脊髓造影术）。

(5) 脑脊液白细胞正常/增多或IgG指数降低/增高；脊髓MRI阴性/钆增强改变。若发病早期无炎性证据者，可于发病后2~7天重复腰椎穿刺和MRI检查。

(6) 病情在发病4小时至数天达到高峰。

学习笔记

2. 排除标准

(1) 近10年脊髓放射治疗病史。

(2) 脊髓前动脉血栓形成临床表现。

(3) 脊髓动静脉畸形的MRI表现(脊髓表面显示异常流空现象)。

(4) 结缔组织病的血清学或临床证据。

(5) 感染性疾病的神经系统表现。

(6) 多发性硬化的头颅MRI表现。

(7) 视神经炎的病史和表现。

完全符合上述诊断标准,且不具备任一排除标准的患者可明确诊断为急性横贯性脊髓炎。不完全符合上述诊断标准,但高度怀疑急性横贯性脊髓炎患者,可诊断为可能急性横贯性脊髓炎。

三、患者住院治疗情况

1. 患者住院第1天除完成定位诊断、定性诊断外,立即给予维生素B_{12}、神经节苷脂等神经修复治疗,同时给予翻身防治褥疮,停留尿管,保持大小便通畅。立即完成一般常规检查、腰穿检查,及胸椎MRI增强扫描检查。

2. 患者住院第2天,结合患者腰穿检查结果及胸椎MRI增强扫描结果,考虑急性横贯性脊髓炎基本诊断明确,结合尿常规、血常规等一般检查,无激素使用禁忌,征得知情同意后,给予甲强龙1.0g静脉滴注,应用5天;丙种球蛋白20g静脉滴注,应用5天;预防治疗应激性溃疡,选用制酸剂如奥美拉唑和胃黏膜保护剂;加用钙剂预防骨质疏松,等同时给予床边康复治疗,建议患者双下肢保持功能位;留置导尿,监测尿常规,必要时做尿液病原学检查,如有尿路感染,及时加用抗生素治疗。

3. 患者住院第6天,复查尿常规及血常规,生化指标检查,尿常规白细胞正常,有少量红细胞,考虑与停留尿管及尿道黏膜损伤有关,患者血常规示白细胞WBC 13.12×10^9/L,中性粒细胞比值76.4%,患者无咳嗽、咳痰,无皮肤感染及其他部位感染的证据,考虑患者白细胞升高与激素使用有关,给予密切观察而未给予紧急处理。患者无皮疹,无水肿,偶然有胃痛,给予加强保护胃黏膜处理,同时复查粪便常规,大便潜血阴性,考虑激素使用无明显副作用,但甲强龙使用已经5天,给予改地塞米松10mg静脉滴注。患者视觉诱发电位恢复,结果正常,考虑不存在视神经损害,基本排除视神经脊髓炎。

4. 患者住院第11天,患者地塞米松已经使用5天,复查尿常规,建议患者间断夹闭尿管,锻炼膀胱功能。患者双下肢肌张力较入院时稍增高,腱反射减弱,但能引出,双下肢Babinski征阳性,胸部感觉平面于T6以下,较入院时稍下降,考虑基本度过脊髓休克期,给予改为地塞米松5mg静脉滴注,加强康复治疗,建议患者近期转康复医院进一步康复治疗。

5. 患者住院14天后病情明显好转,有尿意,尚不能自主排尿。生命体征平稳,无发热及咳嗽;神志清楚,情绪稳定,言语流利,高级神经活动正常,颅神经(-),双上肢肌张力与肌力正常,双下肢肌张力稍偏低,肌力减退,左侧肌力2级,右侧3级,双下肢膝反射增强、踝反射活跃,髌阵挛、踝阵挛阴性,双下肢Babinski征阳性,双侧T10以下痛觉、触觉及关节位置觉减退,脑膜刺激征阴性。予以带药转康复医院进一步康复治疗。嘱患者坚持服用泼尼松60mg/日,依据病情每周减量5~10mg,维持4~6周逐渐停药。加强双下肢康复锻炼,嘱出院2周后门诊复诊。

学习笔记

知识点

激素使用注意事项

急性脊髓炎糖皮质激素的减量没有统一的标准，主要根据患者病情严重程度，患者对激素的反应等进行个体化选择。激素最常见副作用有应激性溃疡、水钠潴留、血糖升高、皮肤毛囊炎等，长期使用会引起肥胖、身体抵抗力下降、股骨头坏死等，在使用激素前与家属进行充分沟通，争得家属的理解及配合，同时尽可能采取一些防范措施，如使用制酸剂、钙剂、监测血糖等，遇到皮肤毛囊炎，表现为全身皮肤，尤其颜面部皮肤毛囊出现散在脓点，一般等激素减量后会自行消失，无需处理，严重时可以请皮肤科会诊。

知识点

丙种球蛋白使用注意事项

注射用丙种球蛋白是一种被动免疫疗法。它是把免疫球蛋白内含有的大量抗体输给患者，使之从低或无免疫状态很快达到暂时免疫保护状态。由于急性横贯性脊髓炎发病机制上考虑病毒感染或疫苗接种后诱发变态反应的自身免疫性疾病，丙种球蛋白一直被广泛应用于急性脊髓炎治疗，在大多数的临床研究中取得较好疗效。但 2012 年 3 月，Neurology 杂志发表了美国神经病学会和治疗技术评价委员会管理局静脉注射免疫球蛋白在神经肌肉疾病治疗中应用的循证指南，并未推荐丙种球蛋白应用于急性脊髓炎的治疗，因此，应用丙种球蛋白治疗急性脊髓炎要做好知情同意，并根据患者经济情况量力而行。丙种球蛋白为血液制品及贵重药品，应用该药有引起血液传播疾病的可能性，要注意知情同意。

思路 7：急性脊髓炎常见并发症及治疗策略。

1. 肺部感染　应按时翻身、变换体位、协助排痰，必要时作气管切开，如呼吸功能不全、可酌情作辅助呼吸。注意保暖，必要时予以抗生素。

2. 褥疮的防治　每 2 小时翻身 1 次，避免局部受压。动作应轻柔，同时按摩受压部位。对骨骼突起处及易受压部位可用气圈、棉圈、海绵等垫起加以保护，局部皮肤红肿、压力解除后不能恢复者，用酒精局部按摩，红外线照射等对症处理。

3. 尿潴留及泌尿道感染的防治　尿潴留阶段，在无菌操作下留置导尿管，每 4 小时放尿 1 次，并用 1∶5000 呋喃西林溶液或 4% 硼酸溶液或生理盐水冲洗膀胱。鼓励患者多饮水，及时清洗尿道口分泌物和保持尿道口清洁。泌尿道发生感染时，依据病原学选用抗生素。

4. 预防便秘　鼓励患者多吃含粗纤维的食物，并可服缓泻剂，必要时灌肠。

5. 预防肢体挛缩畸形，促进功能恢复　应及时地变换体位和努力避免发生屈曲性瘫痪。如患者仰卧时宜将其瘫肢的髋、膝部置于外展伸直位，避免固定于内收半屈位过久。注意防止足下垂，并可间歇地使患者取俯卧位，以促进躯体的伸长反射。早期进行肢体的被动活动和自主运动，并积极配合按摩、理疗和体疗等，针灸、推拿均可应用。

思路 8：住院过程中如何交代与观察病情。

1. 向家属交代激素治疗的利弊，并注意观察副作用的出现并及时处理。

2. 急性脊髓炎部分患者可能发展为上升性脊髓炎，需要尽早向患者及其家属交代，并注意观察呼吸情况，保持呼吸道通畅，防治肺部感染，应按时翻身、变换体位、协助排痰，必要时作气管切开，如呼吸功能不全，可酌情作辅助呼吸。

3. 脊髓炎病情是逐渐恢复的过程，急性期给予积极的治疗，尽量减少感染、褥疮等并发症，尽早使肢体处于功能位，尽早开始康复治疗。

学习笔记

思路 9:住院过程中查房要点及注意事项。

1. 观察患者生命体征,注意呼吸频率及肺部呼吸音,注意胸片结果,必要时复查血常规,尽早发现肺部感染及排除上升性脊髓炎,由于患者使用激素,白细胞升高不一定是感染的唯一证据,要注意鉴别。

2. 要注意尿液的性状及颜色,定期复查尿常规,尽早发现尿路感染,并用 1∶5000 呋喃西林溶液膀胱冲洗,每 4~6 小时放尿 1 次,以训练膀胱功能,防止膀胱挛缩。

3. 观察患者有无皮肤脓点,胃痛、大便颜色改变,水肿等情况,警惕激素副作用。

4. 观察患者肌张力、肌力变化,观察感觉平面、病理征情况,及时发现患者脊髓炎的恢复情况,便于康复科医生针对性地开展康复措施及评价病程。

5. 追踪患者血液免疫指标,视觉诱发电位,肌电图检查结果,进一步排除其他疾病引起的继发性脊髓损伤及特异性脊髓炎。

四、门诊随访

出院 2 周门诊随诊情况:患者一般情况好,面部及背部有少量红色皮疹,有痒感及抓痕,食量较大,体重较出院时重 15 斤,仍有胸部束带感。可以在家人搀扶下站立,尚不能独自行走,可以自解小便,大便仍较困难。神经专科体检:颅神经检查未见异常,双上肢肌张力正常,双下肢肌张力偏高,双上肢肌力 5 级,左下肢肌力 3 级,右下肢 4 级,双下肢膝反射增强、踝反射活跃,髌阵挛、踝阵挛阳性,双下肢 Babinski 征阳性,双侧 T10 以下痛觉、触觉及关节位置觉减退。

患者目前病程已经达 1 个月,从临床症状及体征看,目前已经度过脊髓休克期,肌张力开始增高,肌力开始恢复。激素使用过程中有皮肤毛囊炎及肥胖副作用,建议泼尼松改为 40mg 口服,继续给予 B 族维生素及改善循环治疗,继续康复治疗。2 周后门诊再次随诊,调整激素剂量。建议皮肤科门诊就诊,治疗毛囊炎。

思路 10:急性脊髓炎患者出院后有哪些注意事项。

1. 告知患者出院后激素减量方案,并注意激素的副作用。
2. 告知患者如果复发或出现新的其他症状时应及时就诊。
3. 观察患者的肢体功能恢复情况,必要时行下肢体感诱发电位检查,评估疗效及判断预后。
4. 注意各种并发症,包括呼吸道感染、泌尿系感染及褥疮等。

知识点

急性脊髓炎患者病程和预后

急性脊髓炎一般为单向病程,但是在一部分患者中,急性脊髓炎为疾病本身的首发症状,病灶继而可以累及到视神经,大脑白质或再次累及脊髓,从而演变为视神经脊髓炎,多发性硬化或者复发性脊髓炎,因此应长期进行随访观察。有学者观察首次诊断为急性脊髓炎的患者 114 例 25 年,发现有 17.5% 演变为多发性硬化。

急性脊髓炎的预后取决于脊髓损害程度、病变范围及并发症情况。如无严重并发症,多于 3~6 个月内基本恢复,生活自理。

知识点

影响急性脊髓炎预后的因素

提示预后不良的情况包括:①MRI 显示髓内广泛信号改变、病变范围累及脊髓节段多

学习笔记

且弥漫者，尤其是病变范围多于10个节段者；②合并泌尿系感染、褥疮、肺部感染等并发症者；③急性上升性脊髓炎和高颈段脊髓炎预后差，短期内可死于呼吸循环衰竭；④完全性截瘫6个月后肌电图仍为失神经改变者；⑤脊髓休克期长及肌张力长期减低者。

知识点

急性脊髓炎脊髓休克期长短

取决于脊髓损害严重程度、速度和有无发生肺部感染、尿路感染、褥疮等并发症。脊髓休克期一般持续3~4周，脊髓休克期过后，肌力也可能开始恢复，恢复一般常需数周、数月之久，但最终常有一些体征残留。若病变重，范围广或合并有尿路感染等并发症者，脊髓休克阶段可能延长，有的可长期表现为弛缓性瘫痪，或脊髓休克期过后出现痉挛性屈曲性肢体瘫痪，此时肢体屈肌张力增高，稍有刺激（如膀胱充盈刺激）即可出现脊髓总体反射，以上情况常提示预后较差，一些患者可终生瘫痪致残。长期的脊髓休克状态，常常提示预后不良。

第三节　亚急性脊髓联合变性

亚急性脊髓联合变性（subacute combined degeneration of the spinal cord，SCD）是由于各种病因导致维生素B_{12}缺乏造成的神经系统变性疾病，病变主要累及脊髓后索、侧索及周围神经，偶可累及视神经及大脑白质。

本病见于各个年龄段，但多见于中老年人，无性别差异，散在发病，亚急性或慢性起病，呈进行性加重。病变部位以胸髓最常受累，临床表现为双下肢深感觉缺失、感觉性共济失调、痉挛性截瘫及周围神经病变等，部分患者伴贫血，累及大脑和视神经时可出现痴呆、精神症状和视力下降。临床上患者一般先有贫血症状，后出现神经系统症状，亦可神经系统症状先出现。具体归纳如下：

（一）神经系统症状

早期为周围神经受累，若不经治疗随后将出现脊髓受累的临床症状。

1. 周围神经症状　呈多发性神经炎表现，早期症状为肢体末端出现对称性和持续性感觉异常，如麻木、蚁走感、刺痛、烧灼样等，严重时可伴肢体无力，下肢受累较早和较重。客观检查肢体远端出现袜套和手套样痛、温、触觉减退或消失，肌张力减低，腱反射减弱，轻度肌萎缩和腓肠肌压痛等。

2. 脊髓症状　脊髓病损常先见于脊髓后索，随后出现脊髓侧索病损，以胸段脊髓累及为重。脊髓后索受累的表现包括：双足趾的振动觉、关节位置觉、运动觉等深感觉障碍，继之向上发展累及踝关节、膝关节及其他关节，步态不稳，踏地有踩棉花感，夜晚光线不足时更为严重。少数患者的双手动作亦笨拙，扣纽扣困难，神经系统检查发现两下肢深部感觉障碍和感觉性共济失调。当脊髓侧索病损累及皮质脊髓束时，将出现下肢肌张力增高、腱反射亢进、病理反射阳性等脊髓性痉挛状态。病变进一步发展可上、下延伸累及颈段和腰骶段脊髓，出现相应的上肢症状、排尿和性功能障碍。

3. 其他神经系统受累的症状　①视神经症状：5%的患者出现视神经炎和视神经萎缩症状，表现为视力减退，中心暗点，视野缩小，甚或失明，黄蓝色盲也可见；②精神症状：常见的有遗忘、兴奋、易激怒、情绪不稳、抑郁、淡漠、情绪低落和认知功能轻度障碍。严重病例可表现为精神病

学习笔记

样症状、重度痴呆和意识障碍，如妄想、幻觉、躁狂、定向力障碍、反应迟钝、嗜睡甚或昏迷。病变主要累及大脑白质，脑电图表现为弥散性慢波。

（二）其他系统症状

1. 贫血症状多发生于神经系统症状之前，少数出现在神经系统症状之后，表现为倦怠、乏力、面色苍白、头昏、面部及下肢水肿、心慌、活动后呼吸困难、心脏扩大、心脏有杂音、脾脏肿大。

2. 消化道症状表现为食欲缺乏、腹胀、腹泻和舌炎等消化不良症状。

脊髓亚急性联合变性的诊疗环节

1. 详细询问患者是否有长期大量饮酒史，长期严重偏食，严格素食或节食，贫血，慢性胃肠道疾病或胃切除术，Crohn 病，内因子缺乏症等病史。

2. 查体时重点关注深感觉障碍，有助于在临床上判断是否存在脊髓后索损伤；锥体束损害的表现，如肌张力高，腱反射活跃，病理反射阳性等有助于判断脊髓侧索损伤；手套 - 袜套状痛触觉减退有助于判断周围神经损害。

3. 临床疑诊 SCD 的患者要进行血清维生素 B_{12} 及其代谢物测定、脊髓 MRI 平扫加增强及神经电生理检查。

4. 早期诊断、早期治疗是降低永久性神经功能损害的关键。

5. 急性期治疗主要有早期大剂量维生素 B_{12} 治疗，辅以叶酸及铁剂等。

6. 告知患者出院后应终身用维生素 B_{12} 治疗，有条件者可定期行脊髓 MRI 检查和神经电生理检查观察病情变化。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者刘 ××，男性，56 岁，农民，主诉“双脚麻木无力伴走路不稳 1 年”来诊。

患者于 1 年前无明显诱因下逐渐出现双脚麻木、僵硬、无力，走路不稳，似“踩棉花感”，夜间明显，近 1 个月加重不敢夜间走路，并出现排尿不畅，大便正常。起病以来一直伴有食欲缺乏、腹胀、失眠、心烦、记忆力下降，经常“丢三落四”。

既往史：20 年前因胃溃疡大出血行胃大部切除术。3 年前曾在当地医院诊断为贫血。无烟酒嗜好，否认服用特殊药物史，无农药及特殊物质接触史。

查体：T：36.6℃，P：72 次 / 分，R：16 次 / 分，BP：125/70mmHg。轻度贫血貌，睑结膜苍白，心肺检查均正常。神经系统查体：神志清楚，言语流利，情感淡漠，反应迟钝，MMSE 评分 17 分，小学文化，颅神经检查未见异常；双上肢肌张力与肌力正常，未见肌肉萎缩及肌束跳动，双下肢肌张力呈折刀样增高，肌力 4 级，双下肢腱反射活跃，踝阵挛阳性，双侧 Babinski 征阳性，剪刀样步态；双上肢肘关节以下呈长手套状痛觉、触觉减退，双下肢音叉震动觉、关节位置觉与关节运动觉均减退，Romberg 征阳性。颈无抵抗，Brudzinski 征（−）、Kernig 征（−）。

门诊辅助检查：血常规：血红蛋白 98g/L，红细胞 3.1×10^{12}/L，平均红细胞体积（MCV）103fl，全血生化检查均正常范围。

思路 1：该患者病例特点如下：该患者为中老年男性，缓慢起病，既往有胃溃疡及胃大部切除病史，主要表现双下肢的麻木无力及步态不稳，大小便障碍不明显，伴随反应迟钝，易激惹等高级皮层功能障碍症状，病情逐渐加重，体检存在双侧锥体束损害、周围神经损害、深感觉性共济失调等神经科定位体征，实验室检查存在大细胞贫血证据。

定位诊断：

1. 周围神经　依据：双上肢存在长手套样痛触觉障碍，存在双下肢深感觉减退及感觉性共

学习笔记

济失调。

2. 胸段脊髓(侧索、后索)　依据:双下肢肌张力折刀样增高、肌力下降及双侧腱反射亢进,双下肢病理征阳性等双侧锥体束损害(脊髓侧索),双下肢深感觉性共济失调及 Romberg 征阳性等脊髓后索损害证据。

3. 高级皮层功能　依据:存在明显精神症状及神志淡漠等高级皮层功能损害症状,小学文化但 MMSE 评分 17 分。

知识点

共济失调的分类及鉴别

共济失调分感觉性共济失调、小脑性共济失调、大脑性共济失调及前庭性共济失调四种类型,每一种类型的共济失调都包括不同的疾病及病因。但白天在视觉辅助下共济失调轻,夜晚或黑暗环境下加重,表现为闭目难征阳性为感觉性共济失调的特征。常见于累及深感觉传导通路的疾病,尤其是疾病累及脊髓后索的疾病,如:脊髓亚联合变性,梅毒感染后的脊髓痨、糖尿病脊髓病、颈椎病等。

患者锥体束损害的临床症状较突出,部分患者早期周围神经损害及血液系统改变均不明显,因此容易与选择性锥体束及脊髓前角细胞损害的疾病—运动神经元病(原发性肌萎缩侧索硬化症)混淆,因此体格检查时特别注意患者有无感觉障碍,有无明显肌束跳动、肌肉萎缩等便于鉴别诊断。

定性诊断:营养代谢性疾病　依据:患者中老年男性,缓慢起病,逐渐进展病程,有明确胃大部切除术病史,临床症状涉及脊髓、周围神经、高级皮层功能障碍、贫血等多系统疾病。

知识点

维生素 B_{12} 缺乏最常见的原因

1. 胃肠道疾病,如慢性萎缩性胃炎、胃大部切除术等引起内因子分泌不足;幽门梗阻、原发或继发性小肠吸收不良综合征、Crohn 病、回肠切除、回肠炎、乳糜泻等影响维生素 B_{12} 的吸收。

2. 维生素 B_{12} 摄入不足　长期大量饮酒史,长期严重偏食,节食或严格素食使血液中维生素 B_{12} 含量减少而致病,尤其对老年人及 HIV 阳性者危险更大。

3. 药物　长期使用质子泵抑制剂、H_2 受体阻滞剂、钙螯合剂、氨基水杨酸、双胍制剂、依地酸钙钠、新霉素等亦可影响维生素 B_{12} 在小肠的吸收。

4. 免疫因素　抗内因子抗体、抗胃壁细胞抗体的存在导致内因子缺乏而引起维生素 B_{12} 吸收异常。

5. 恶性肿瘤致维生素 B_{12} 消耗增加。

6. 其他:如先天性甲基钴胺素缺乏。

初步诊断及进一步处理:根据该患者中年发病,有胃大部切除术病史;有贫血及典型的后索、侧索、周围神经和高级皮层功能损害的症状;检查体征有侧索(锥体束)损害的表现(肌张力高,腱反射亢进,病理反射阳性),有后索损害的表现(深感觉减退)及周围神经损害的表现(手套—袜套状痛觉减退);血常规见大细胞性贫血,临床诊断高度怀疑为脊髓亚急性联合变性,建议入住神经科进一步明确诊断及确定治疗方案。

思路 2:该患者所患疾病要与哪些疾病鉴别。

1. 多发性硬化(multiple sclerosis,MS)　亚急性联合变性可有多部位病灶,且脊髓的 MRI 表

学习笔记

现与MS相似，故易误诊。但MS病程反复且病灶常为多发，局灶性病变并不局限分布在脊髓侧索或后索等特殊部位，尤其是存在侧脑室旁白质的多发新旧不等病灶；MS单纯维生素B_{12}治疗无效，而应用激素冲击治疗及丙种球蛋白治疗有效。头颅MRI+脊髓MRI增强扫描、肌电图检查、腰穿水通道蛋白检查以及无维生素B_{12}缺乏的基础疾病，可为鉴别诊断提供重要依据。

2. 脊髓压迫症　起自后索部位的脊髓压迫症，早期无神经根痛，可仅影响脊髓后索表现为感觉性共济失调而类似SCD。但缺乏相关的周围神经损害及高级皮层功能损害，腰穿可见椎管不畅或阻塞，脑脊液蛋白含量升高，脊髓MRI可予确诊。

3. 周围神经病　早期不易鉴别，但要警惕询问有无维生素B_{12}缺乏的基础疾病，寻找除周围神经损害外的高级皮层功能损害及贫血等症状有助于鉴别，待脊髓症状和体征出现后不难鉴别。

4. 糖尿病脊髓病变　可选择性损害脊髓侧后索而类似亚急性联合变性，有糖尿病史而无维生素B_{12}缺乏相关病史是鉴别诊断的重要依据，血维生素B_{12}浓度测定、血常规检查等可以鉴别。

5. 肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）　特征性的累及锥体束及脊髓前角运动神经元，脊髓后索及周围神经不受累，临床表现及疾病发展过程与SCD完全不同，神经专科体检无感觉障碍，早期可出现肌肉跳动及肌肉萎缩，肌电图检查可发现多个节段的脊髓前角损害证据而无感觉神经受损。

6. 脊髓梗死　临床上超急性发病，快速进行性四肢瘫痪，临床表现重，病变多位于脊髓腹侧，即脊髓前动脉供血区域。而SCD在MRI上的表现具有一定的特征性，病变的部位主要在脊髓的后索和（或）侧索，颈髓、脊髓上胸段最常受累。

知识点

脊髓压迫症腰穿注意事项

临床怀疑脊髓压迫症，进行腰穿检查要慎重，对于脊髓压迫症的脊髓功能处于即将丧失的临界状态时，腰穿检查可能诱发突然截瘫或病情加重，建议先完善脊髓影像学检查，再决定是否必要行腰穿检查。对于一定需要腰穿检查明确进一步诊治方案的患者，放脑脊液的速度尽量减慢，必要时脊髓腔内注入等量的生理盐水，以保持脊髓压迫病灶上下脊髓腔脑脊液压力平衡。

思路3：SCD诊断要点：①中年以后发病，病程缓慢；②有脊髓后索、锥体束及周围神经受损的神经系统症状与体征；部分患者有精神症状和括约肌功能障碍；严重者可造成痴呆；③脑脊液正常，可有大细胞性贫血、血中维生素B_{12}水平降低；MRI有特征性后索损害改变；④并排除脊髓压迫症、多发性神经病、多发性硬化、神经梅毒、恶性肿瘤及艾滋病等疾病；⑤多数患者能找到引起维生素B_{12}吸收障碍的可能原因，如胃部疾患、长期大量饮酒史；⑥用维生素B_{12}治疗有效。

知识点

我国SCD的临床特点

1. 发病年龄偏低，多在60岁以前发病。
2. 男性发病明显多于女性。
3. 伴发恶性贫血的比例低于国外报道。
4. 电生理检查结果特异性不高。

学习笔记

二、入院后诊治情况

常规检查包括：血常规、电解质、空腹血糖、餐后 2 小时血糖及糖化血红蛋白、甲状腺功能、肝肾功能、HIV 抗体、梅毒相关指标、肿瘤指标、叶酸、维生素 B_{12} 水平等检查。

血常规检查：血红蛋白 96g/L，红细胞 3.2×10^{12}/L，MCV 106fl，白细胞正常，空腹血糖 5.4mmol/L，餐后 2 小时血糖 7.6mmol/L，糖化血红蛋白 6.1%，肝肾功能正常，肿瘤相关指标阴性，叶酸水平正常范围，维生素 B_{12} 水平 <37pmol/L（正常值 133~675pmol/L），甲状腺功能正常。

进一步检查：视力、眼底，MMSE 评分、胸椎 MRI 增强扫描 + 头颅 MRI+MRA、视觉诱发电位、体感诱发电位，四肢肌电图及神经传导速度检查。

该患者视力正常，眼底见视神经轻度萎缩，眼底动静脉比例 2：3，未见异常渗出。胸椎 MRI 检查 T_2 序列显示胸段脊髓背侧连续性条带状高信号（图 14-5，图 14-6，图 14-7），患者胸椎 MRI 增强扫描显示了脊髓病变的性质、范围和程度，对于鉴别脊髓压迫症、脱髓鞘性脊髓炎等有较高的鉴别价值，MMSE 评分 17 分，小学文化，呈轻度认知功能下降，查甲状腺功能水平属于正常范围，排除甲减引起认知功能下降的可能性外，头颅 MRI+MRA 未见异常（附图 14-8，图 14-9，图 14-10，图 14-11），排除脑梗死、脑动脉硬化等引起认知障碍。患者视觉诱发电位正常，体感诱发电位显示 N20 潜伏期及 N20~N13 CCT 明显延长。

脑脊液检查：脑脊液压力正常，脊髓腔通畅，CSF 常规及生化示：白细胞计数 0×10^6/L，红细胞计数未发现，葡萄糖 3.82mmol/L，氯化物 128.3mmol/L 蛋白 510mg/L。

骨髓穿刺及胃镜检查：患者有贫血症状，外周血提示大细胞、低色素贫血，骨髓涂片呈巨幼细胞贫血性改变，网织红细胞增多，骨髓穿刺进一步证实患者巨幼红细胞贫血，是诊断脊髓亚联合变性的重要依据。胃镜检查：吻合口炎症，残胃呈慢性浅表性胃炎改变。

图 14-5　T_1：胸 10~12 水平脊髓背段长条状 T_1 低信号

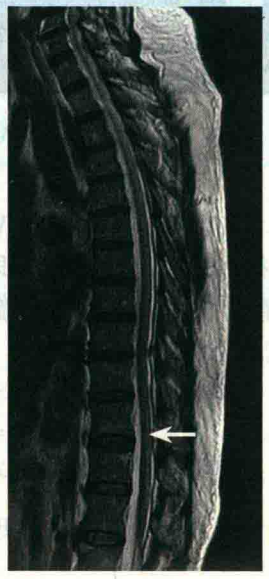


图 14-6　T_2：胸 10~12 水平脊髓背段长条状 T_2 高信号

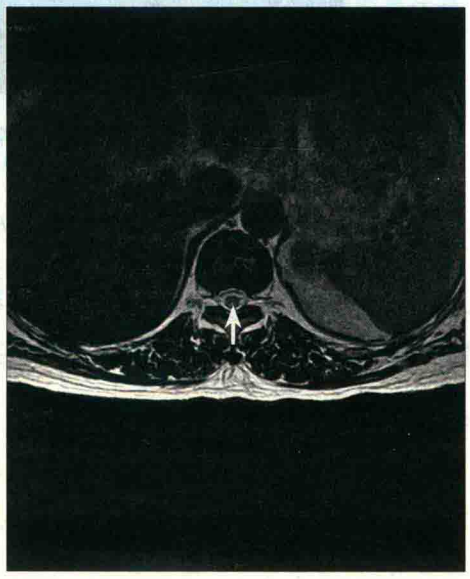


图 14-7　T_2：胸 10~12 水平横切面脊髓后索 T_2 高信号

学习笔记

图 14-8　头颅 MRI T_1 显像未见异常

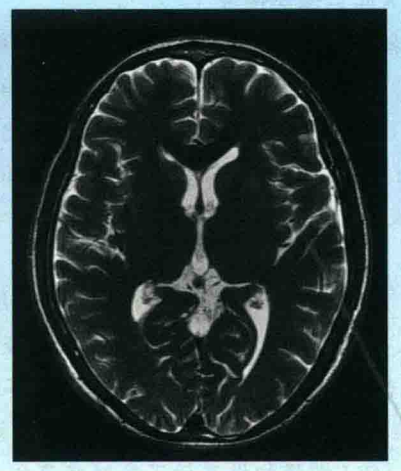


图 14-9　T_2 显像未见异常

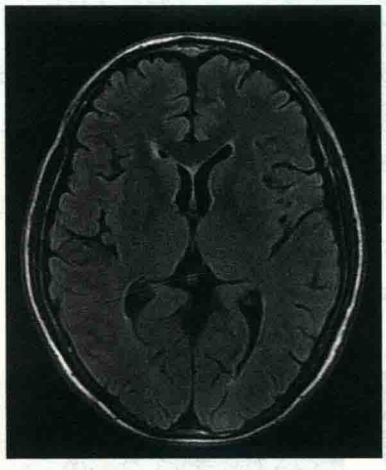


图 14-10　FLAIR 显像未见异常

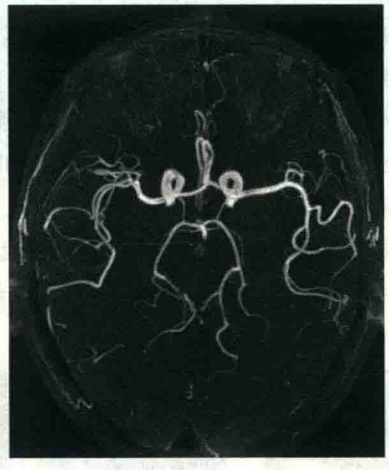


图 14-11　头颅 MRA 显像未见异常

思路 4：患者血常规发现血红蛋白 96g/L，红细胞 3.2×10^{12}/L，MCV 106fl，红细胞平均体积偏大，呈轻度大细胞低色素贫血改变；血糖相关指标正常，基本排除糖尿病脊髓病变可能，梅毒相关指标、HIV 抗体、免疫指标正常基本排除脊髓痨，及其他特异性脊髓炎等。肿瘤相关指标检查排除肿瘤引起贫血及维生素 B_{12} 缺乏。维生素 B_{12} 浓度低于正常值。

知识点

血清叶酸、维生素 B_{12} 及其代谢物测定的意义

多数降低，但是血清维生素 B_{12} 水平并不能反映全身维生素 B_{12} 水平及组织对血清维生素 B_{12} 的储备能力。维生素 B_{12} 缺乏，致其参与的体内甲基化过程障碍，导致维生素 B_{12} 代谢过程中的两种物质即同型半胱氨酸（homocysteine，HCY）和甲基丙二酸（methylmalonic acid，MMA）在体内聚集增加。HCY 和 MMA 在血液中聚集增加是功能性维生素 B_{12} 缺乏的最敏感和特异的指标，有条件者可以检测 HCY 和 MMA 水平。

由于患者的慢性病程，多数患者均经过多家医院诊疗及用药，住院时维生素 B_{12} 浓度不能作为该病诊断的“金标准”，从未经过治疗患者的血维生素 B_{12} 水平则有较强的参考价值。

学习笔记

三、该患者入院后的诊治经过：

1. 患者住院第 1 天除完成定位诊断、定性诊断，完成一般常规检查、腰穿检查，及胸椎 MRI 增强扫描检查，检查维生素 B_{12} 水平，给予维生素 B_{12}、维生素 B_1、B_6 及神经节苷脂等营养神经治疗，给予巴氯芬、奥卡西平、阿米替林对症治疗。

2. 住院第 3 天，结合患者腰穿检查结果基本正常，及胸椎 MRI 增强扫描结果呈明显脊髓后索损害，维生素 B_{12} 水平明显下降，考虑诊断脊髓亚急性联合变性基本明确，继续追踪骨髓穿刺及胃镜检查结果，为诊断寻找更多依据及治疗方向，同时继续给予维生素 B_{12} 治疗，加强对症支持治疗，并给予康复治疗。

3. 患者住院第 6 天，患者双下肢麻木好转，行走较前平稳，复查血常规：血红蛋白 97g/L，红细胞 3.2×10^{12}/L，MCV 104fl，胃镜检查结果：吻合口炎症，残胃呈慢性浅表性胃炎改变，肌电图及四肢神经传导速度检查显示四肢运动及感觉神经传导速度均减慢，波幅降低，提示周围神经损害，体感诱发电位检查基本正常。

4. 应用上述方案治疗 15 天后，患者精神症状好转，MMSE 评分 21 分，睡眠好转，行走较入院时平稳。神经系统专科检查：除了双下肢腹股沟以下音叉振动觉减退外，双下肢关节位置觉基本正常，双下肢肌张力增高，较入院时好转，肌力 5⁻ 级，双下肢 Babinski 征阳性，Romberg 闭目阳性，但较前明显好转，行走尚稳。血常规和骨髓象均恢复正常，血清叶酸 24g/L，维生素 B_{12} 为 598pmol/L，患者住院 22 天后回家继续使用维生素 B_{12} 注射治疗。

知识点

神经电生理检查对于 SCD 的诊断及病情变化的价值

体感诱发电位（somatosensory evoked potential，SEP）是确定后索损害较敏感的电生理检查方法。有研究显示 SCD 患者胫神经的 SEP 异常较正中神经 SEP 异常更明显。另外，尚有应用经颅磁刺激测定运动诱发电位的方法判断皮质脊髓束的传导情况，对判断皮质脊髓束损害有一定的意义。

知识点

《临床诊疗指南 - 神经病学分册》SCD 治疗方案

1. 维生素 B_{12} 治疗　早期大剂量维生素 B_{12} 治疗。甲钴胺 500~1000μg 每日或隔日肌肉注射一次，根据病情和维生素 B_{12} 浓度在 15 日或 1 个月后改为 250μg 每日或隔日肌肉注射一次，连续 30 天。后续口服小剂量维持一般不小于 1 年，甚至终生服药。

2. 叶酸治疗　叶酸缺乏患者予以叶酸 5mg 口服，3 次 / 日，但不宜单独使用，以免病情加重。

3. 铁剂治疗　血红细胞逐步增长患者可予以硫酸亚铁。

4. 原发疾病治疗　胃酸缺乏患者予以胃蛋白酶、稀盐酸合剂等。

5. 对症治疗　痛性感觉异常患者可予卡马西平、加巴喷丁和苯妥英钠；肢体痉挛或肌张力高患者可予巴氯芬、氯硝西泮；有精神症状患者可予等抗精神病药物。

6. 康复治疗。

学习笔记

四、门诊随访

患者出院后1个月门诊随访，患者精神状态明显好转，接触主动合作，睑结膜无苍白，心肺检查均正常。神经系统查体：神志清楚，言语流利，MMSE评分24分，颅神经检查未见异常；双上肢肌张力与肌力正常，双下肢肌张力偏高，肌力5⁻级，行走平稳，双下肢腱反射活跃，踝阵挛阳性，双侧Babinski征阳性。双上肢腕关节以下呈手套状痛觉、触觉减退，双下肢音叉震动觉、关节位置觉与关节运动觉均减退，Romberg征可疑阳性。

给予复查血常规：血红蛋白109g/L，红细胞3.7×10^{12}/L，MCV 98fl，平均血红蛋白含量30.6pg，平均红细胞血红蛋白浓度318g/L，白细胞正常，维生素B_{12}水平625pmol/L。

思路5：依据上述情况，考虑患者临床症状明显好转，药物治疗有效，患者有胃大部切除病史，住院胃镜检查存在吻合口炎症及残胃的萎缩性胃炎，考虑存在维生素B_{12}吸收障碍，建议长期应用维生素B_{12}注射，并注意多吃动物内脏、乳制品、鱼、蛋类等富含维生素B_{12}的食物，定期神经科及消化科门诊随诊。

知识点

SCD患者出院后有注意事项

1. 告知患者因维生素B_{12}缺乏的病因多不能解除，所以应终身用药。

2. 告知患者维生素B_{12}缺乏的病理生理机制多由于内因子缺乏等导致维生素B_{12}吸收障碍，故不能以口服维生素B_{12}替代肌内注射给药。

3. 单独应用叶酸可使症状加重，使用时应慎重。

4. 维持治疗应用剂量大于100μg/d不会起到更大的效应，因多余量的维生素B_{12}将从尿中排出。

5. 有条件者可定期行脊髓MRI检查和体感诱发电位、运动诱发电位等神经电生理检查观察病情变化及评估预后。

思路6：SCD患者的病程与预后。

及时诊断，正规治疗，则预后良好。早期确诊并及时治疗是改善本病预后的关键，病程越长，治愈的可能性越小。SCD经早期及时充分治疗后其病变是可逆的，神经系统症状多在治疗后20天左右开始改善。

治疗的效果及预后取决于是否早期及时充分治疗、治疗前的病程和疾病的严重程度。SCD患者若能在病后3个月内早发现、早治疗，预后良好并可望完全恢复，病变较重者可能遗留不同程度的神经功能缺损；经充分治疗6个月至1年后仍有神经功能障碍者进一步改善的可能性较小，肌萎缩及截瘫恢复慢，多不能完全消失；如不经治疗，神经症状可持续进展，在发病2~3年后可逐渐加重，甚至死亡。

（王丽敏　王丽娟）

参考文献

1. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, et al. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology.2011, 77: 2128-2134.
2. 贾建平. 神经病学. 第7版. 北京：人民卫生出版社，2013.
3. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology, 2002, 59: 499-505.
4. 史玉泉. 实用神经病学. 第2版. 上海：上海科学技术出版社，2000: 272-277.

5. 贾建平．神经内科疾病临床诊疗规范教程(中国临床新难诊疗技术规范教程)．北京：北京大学医学出版社，2010.
6. 樊春秋，贾建平．中国人脊髓亚急性联合变性的临床特点．中国神经精神疾病杂志，2005；31：108-110.
7. 高绪文，郑明新．临床脊髓病学．北京：人民卫生出版社，1997：230-233.
8. 贾建平．神经病学(全国专科医师培训规划教材)．北京：人民卫生出版社，2009.
9. 洪玉娥．脊髓亚急性联合变性的研究进展．中华全科医学，2011(9)：1121-1123.

第十五章 周围神经疾病

第一节 概 述

周围神经系统(peripheral nervous system)包括位于脊髓和脑干软膜以外的所有神经结构,视神经和嗅神经例外(是脑的特殊延伸)。周围神经病(peripheral neuropathy)定义为周围神经系统解剖受损或正常神经生理功能障碍所致的一组症状和体征。

周围神经病的诊疗环节

1. 询问病史时,应重点关注起病的时间、过程、年龄、既往史(尤其是全身性疾病或情况)、职业及家族史。

2. 查体时,重点关注感觉障碍、运动功能缺损和腱反射异常及其分布。

3. 对于定位诊断,电生理(或称肌电图 / 电诊断)检测不可或缺。

4. 应完成一些基本的化验检查,例如血液和脑脊液常规和生化项目。

5. 在某些病例,若有条件,可能需要进行一些特殊检查,例如自身抗体、神经活检、分子遗传学等检查。

6. 治疗和预后,取决于病因和神经损害的程度。

一、原因和分类

思路 1:周围神经病的表现不一,原因多种多样(表 15-1)。基于原因不同,病变可选择性累及周围神经的运动、感觉或自主纤维,或弥漫性累及所有纤维(表 15-2)。

表 15-1 周围神经病的原因(基于病因学)

单神经病 & 嵌压性	Bell 麻痹、三叉神经痛;腕管、肘管、跖管、腓骨小头处
代谢 & 营养	糖尿病、甲减、肢端肥大症;尿毒症;肝病;维生素 B_{12} 缺乏
中毒性	酒精;药物(尤其是化疗药物);毒素;有机化合物;重金属
特发性炎性	GBS;CIDP;MMN
肿瘤 & 副蛋白血症	肿瘤压迫及浸润;副肿瘤综合征;副蛋白血症;淀粉样变性
血管炎性	混合性结缔组织病;结节性多动脉炎;系统性红斑狼疮
感染 & 肉芽肿	AIDS、麻风、白喉;结节病
遗传性	特发性:HMSN(CMT)、Friedreich 共济失调、家族性淀粉样变性 代谢性:卟啉病、Tangier 病、Refsum 病、Fabry 病

CIDP:慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病
CMT:Charcot-Marie-Tooth 病
GBS:吉兰 - 巴雷综合征
HMSN:遗传性运动感觉神经病
MMN:多灶性运动神经病

表 15-2 受累纤维类型所提示的病因

运动纤维	感觉纤维	自主神经纤维
GBS	副肿瘤性	淀粉样变性
CIDP	干燥综合征	糖尿病
MMN	维生素 B_6 缺乏	GBS
CMT	化疗药物相关	卟啉病

学习笔记

续表

运动纤维	感觉纤维	自主神经纤维
多发性骨髓瘤	酒精、毒素、其他药物	遗传性感觉神经病
白喉	糖尿病	
	尿毒症	
	结缔组织病	
	HIV 感染相关	
	维生素 B_{12} 缺乏	

思路 2：评估周围神经病最重要的环节，是确定受损神经的分布、病理生理类型、持续时间和病程，而在这些方面，电生理检测不可或缺。

思路 3：临床上，按神经受损的分布进行分类最有意义。

1. 单神经病（mononeuropathy）或单发性单神经病（mononeuropathy simplex）

是指单一周围神经的局灶性病变；通常的原因是创伤、局部压迫、嵌压。

2. 多发性单神经病 / 多数性单神经病（mononeuropathy multiplex）是指若干条不同的神经受累，其受累通常呈随机性、不相邻，除非病变广泛且功能缺损已经融合。疾病机制通常涉及神经缺血、神经浸润或多灶性神经炎症。

根据电生理检测的结果，很大程度上有助于鉴别诊断，表现为轴突损伤者，主要包括血管炎（系统性或非系统性）、糖尿病、结节病、Lyme 病、麻风、AIDS、丙肝；表现为局灶脱髓鞘 / 传导阻滞者，主要包括多灶性获得性脱髓鞘性感觉和运动神经病（multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy，MADSAM）、MMN、遗传性压力易感性神经病（hereditary neuropathy with liability to pressure palsies，HNPP）、淋巴瘤。

在多数性单神经病，关注早期的症状模式，对于正确诊断很重要。有时需要紧急评估，因为许多患者为血管炎。除非诊断显而易见（例如糖尿病性肌萎缩），通常应考虑神经活检。若血管炎得到证实，则需免疫抑制治疗。

3. 多发性神经病（polyneuropathy）是指有许多周围神经的功能同时受累，主要表现为远端对称性多发性神经病（distal symmetrical polyneuropathy，DSP），伴腱反射减弱 / 消失；选择性小纤维受损者例外（腱反射无异常）。

根据受累结构，多发性神经病可分为：①轴突性神经病病变主要累及轴突，大多数患者属于此类；②脱髓鞘性神经病主要累及轴突周围的髓鞘，包括获得性和遗传性疾病，前者例如 GBS、CIDP、白喉、某些副肿瘤病变和副蛋白血症；后者例如 CMT-1 和 CMT-3。③神经元病（neuronopathy）主要累及前角或后根神经节的细胞，代表性疾病有 CMT-2、维生素 B_6 中毒、某些副肿瘤综合征。

根据起病形式，多发性神经病可分为急性和慢性，这对于完善诊断和治疗很有帮助。实际上，慢性脱髓鞘性多发性神经病并不多见，包括遗传性（CMT-1、CMT-4、CMTX1、HNPP），以及获得性（CIDP、副蛋白血症）。

知识点

多发性神经病最常见的形式—DSP

DSP 表现为远端、对称性感觉和（或）运动功能缺损。在 DSP 中神经纤维受累一般呈长度依赖（length dependent）。所谓长度，是指与神经细胞母体（后根神经节的感觉神经元或前角的运动神经元）的距离。因此，足趾和足底首先受累。常见原因是一些全身性、代谢性疾病，以及药物和外源性毒素。

学习笔记

二、临床评估

思路 4：在周围神经病患者的临床评估中，应重点关注以下方面：

1. 时间过程　急性起病的单神经病，可能是因外伤或缺血所致；而逐渐进展的单神经病，则嵌压或反复性微创伤的可能性更大。在数天中急性发生的多发性神经病，通常与炎性病变有关（例如 GBS）；也可能是原发性肿瘤、感染（例如白喉）、代谢性疾病（例如急性间歇性卟啉病）、暴露于铊等情况所致。在数年中逐渐进展的慢性病程，一般是遗传或代谢性多发性神经病，但 CIDP 也可如此。

2. 起病年龄　在单神经病，新生儿期出现者，可能是发育异常或与产伤有关；而成年后期可能与嵌压或外伤有关，常取决于职业因素。在多发性神经病，儿童期或成年早期发生者，常常有遗传基础，但也可能是潜在的炎性病变所致；成年后期发生者，则更可能是代谢、中毒、炎性疾病或原发性肿瘤。

3. 医疗史　各种全身性疾病（见表 15-1）和工业物质等，均可能以多种形式损害周围神经系统，引起不同类型的周围神经病。在特殊职业，可因嵌压或职业性反复微创伤，引起单神经病。另外，还须关注有无遗传基础。

思路 5：周围神经病的主要临床表现。

1. 感觉　感觉纤维受累可引起麻木和感觉缺损，也可引起异常的自发性感觉（例如疼痛、感觉异常）及感觉倒错（例如痛觉过敏）。也可出现分离性感觉缺失。当小纤维首先受累，常引起不成比例的痛温觉障碍、自发性疼痛及自主神经功能障碍。相反，当大纤维受累，则导致触觉、振动觉及关节位置觉受损，早期腱反射消失和明显的运动症状。

2. 运动　运动功能缺损表现为神经所支配肌肉的无力（严重者肌萎缩）以及束颤。可能难以执行精细任务，而伴随的感觉缺失又使这种情况更加复杂化。

3. 反射　反射弧的中断，无论是传入支还是传出支，均可使腱反射减弱或消失。在多发性神经病患者，踝反射通常最早消失，但健康老年人也可能引不出。

4. 自主神经　在某些周围神经病，尤其是 GBS、糖尿病、肾衰、卟啉病或淀粉样变性，自主神经功能障碍可能特别突出。症状包括体位性低血压、肢冷、体温调节性出汗障碍、膀胱和直肠功能障碍以及阳痿。

5. 其他　若可触及周围神经增粗，提示可能为麻风、淀粉样变性、HMSN、肢端肥大症或 CIDP。

知识点

痛性神经病（painful neuropathy）临床要点

1. 疼痛是某些周围神经病突出的特点，特别是小纤维受损。

2. 以疼痛为突出表现的多发性神经病，包括糖尿病、酒精、卟啉病、Fabry 病、淀粉样变性、类风湿关节炎和 AIDS 所致者，还有遗传性感觉神经病和副肿瘤性感觉神经元病。

3. 疼痛也是许多嵌压性神经病（腕管综合征尤其如此）和特发性臂丛神经病的特点。

知识点

小纤维神经病临床要点

1. 小纤维神经病（small-fibre neuropathy，SFN）是选择性累及小纤维的病变，临床特征是神经病理性疼痛和自主神经主诉。

学习笔记

2. 当小纤维受累，而没有大纤维受累的临床表现（肌肉无力、深感觉缺失、腱反射消失），则应考虑 SFN 的诊断。

3. 在 SFN，常规神经传导检测应正常。

4. 为确诊 SFN，应考虑皮肤活检和定量感觉测定等。

三、电生理检测

思路 6：电生理检测是神经系统体格检查的延伸。所有疑为周围神经病的患者，电生理应作为最初的诊断性检查，主要是有助于更好的描述和分类，而不是鉴别原因（表 15-3）。常规项目主要包括神经传导和针肌电图检测。

表 15-3　电生理检测评估周围神经病的作用

确认和定位	确认是否存在周围神经损害；对周围神经病变进行定位
评估受累纤维的类型	运动纤维；感觉大纤维；小纤维（感觉和自主神经纤维）
确定受累神经的分布	远端、对称性；多发性神经根神经病；多数性单神经病；以上肢为主
确定病理生理过程	轴突丧失；脱髓鞘；轴突丧失 + 脱髓鞘；离子通道病
确定纤维受累程度	—
监测疾病是否恢复或疗效	—

根据电生理检测，可大致分为轴突丧失或脱髓鞘（表 15-4）。在轴突性神经病，神经传导检测可显示复合肌肉动作电位（compound muscle action potential，CMAP）和（或）感觉神经动作电位（sensory nerve action potential，SNAP）的波幅减低，分别反映了运动或感觉轴突的丧失。对于运动轴突受累，针肌电图比传导检测更加敏感、可靠；可显示失神经，特别是肢体远端。脱髓鞘的主要电生理表现包括传导阻滞、波形离散、潜伏期延长或神经传导速度（nerve conduction velocity，NCV）减慢（表 15-4）。

表 15-4　轴突丧失和脱髓鞘的电生理特征

	轴突丧失	脱髓鞘		轴突丧失	脱髓鞘
SNAP 波幅减低	+++	+	NCV 减慢	±	+++
CMAP 波幅减低	+++	+	F 波潜伏期延长	±	+++
传导阻滞或时间离散增加	−	+	纤颤电位或正锐波	++	+
远端潜伏期延长	±	+++			

四、实验室检查

思路 7：实验室检查旨在证实诊断，并查找潜在的原因（表 15-5）。从病史、体检和电生理检测获得的信息，当与实验室筛查相结合时，周围神经病的大多数原因还是显而易见的。

关于周围神经病的实验室检查，应关注以下几个方面：①了解某些自身抗体有助于诊断，因其具有相对的特异性，例如抗髓鞘相关糖蛋白（myelin associated glucoprotein，MAG）、抗 GM1、抗 GQ1b（见本章第二节）；②在提示有感觉性神经病症状，而常规肌电图检测正常者，皮肤活检很重要；③神经活检最好是在其他方法不能获得诊断时进行，在多数性单神经病或疑为血管炎性神经病者最有价值；④特发性神经病仍占相当比例（高达 20%），因此，还需研究新的实验室检查方法。

学习笔记

表 15-5　周围神经病的实验室检查

基本检查	
血液学	全血计数；血沉或 C 反应蛋白；维生素 B_{12}、叶酸水平
生化和内分泌	血糖、肝肾功能、甲状腺功能；血清蛋白电泳
尿液	尿液分析；尿蛋白电泳
放射学	胸部 X 线或 CT 检查
针对特定疾病的专门检查	
结缔组织病和血管炎	抗核抗原谱、类风湿因子、抗 Ro/La、抗中性粒细胞胞质抗体
感染性病原体	空肠弯曲菌；巨细胞、乙肝、丙肝、HIV 和疱疹病毒
肠道疾病	腹腔疾病抗体；维生素 E、B 水平；大多需要内镜活检确认
结节病	血清和脑脊液血管紧张素转换酶
重金属中毒	血、尿、头发和指甲的重金属分析
卟啉病	血、尿、大便的卟啉检查
免疫异常	抗神经节苷脂抗体谱；抗 MAG 抗体；副肿瘤抗体谱；脑脊液
遗传学	针对临床背景的分子遗传学检查，例如 CMT、HNPP
恶性疾病	超声、CT、MRI 或 PET 等放射影像检查；脑脊液
神经活检	—
皮肤活检	—

五、总体诊断思路和治疗原则

思路 8：关于周围神经病的常见模式。

周围神经病原因众多（见表 15-1），回答以下问题，应能识别六种常见的特征性模式 A~F（表 15-6）：①感觉、运动和（或）自主神经受累？②无力的分布？③感觉受累的性质？④上运动神经元受累？⑤时间演变？⑥遗传背景？

表 15-6　周围神经病的常见模式

周围神经病模式				所提示的疾病 / 说明
A*	运动 + 感觉	远端 + 近端	对称	GBS 或 CIDP
B*	运动 + 感觉	远端 + 近端	不对称	神经根或丛病变：糖尿病性（有时浸润性或特发性）腰骶神经根神经丛病以疼痛为主
C*	运动 + 感觉	远端	不对称	血管炎性神经病：通常呈痛性、亚急性起病 HNPP、MADSAM：无痛、慢性起病
D	运动 + 感觉	远端	对称	维生素 B_{12} 缺乏、铜缺乏、Friedreich 共济失调：一般伴有感觉性共济失调和上运动神经元受累
E	运动	远端	不对称	MMN：还应高度关注运动神经元病的可能性；一般呈慢性起病
F*	感觉	远端或近端	对称	维生素 B_6 中毒、化疗药物相关、特发性周围神经病：对称性者更多见，一般呈慢性起病
			不对称	副肿瘤性病变、干燥综合征：不对称性者更多见，一般呈急性或亚急性起病，可因感觉神经元病（神经节病）引起，表现为本体感觉缺失、感觉性共济失调，而不伴无力

* 无上运动神经元受累，无遗传证据

思路 9：关于周围神经病的总体治疗原则。

对根本原因的治疗，有可能减轻甚至逆转神经病的进展。例如，在免疫介导的神经病（GBS、CIDP、MMN），可予以静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）；在糖尿病神经病，

学习笔记

以控制血糖和管理疼痛为主要目标。

在重度运动或感觉功能缺损患者，为防止压疮、关节挛缩、挤压，护理很重要。

在自主神经功能障碍患者，由于卧位不能保存盐和水，应嘱夜间取半坐位睡眠。穿齐腰高弹力内衣裤、补盐以及某些药物，例如氟氢可的松、米多君，可减轻直立性低血压，但须监护卧位高血压。

呼吸功能也必须仔细监测，特别是 GBS、白喉神经病。

缓解神经病理性疼痛常用的药物包括普瑞巴林、加巴喷丁、苯妥英或卡马西平；文拉法辛、度洛西汀、阿米替林；局部辣椒辣素。目前，一些药物已有循证证据。

思路 10：关于周围神经病的总体诊疗思路。

总体而言，准确的诊断，有赖于综合临床症状、体征和电生理检测结果。若病史和体格检查提示周围神经病，应通过电生理检测证实。欲得出具体诊断，须细分为单神经病、多数性单神经病或多发性神经病。按照这种思路，可准确描绘周围神经病的类型和可能的原因，从而提出治疗方案（图 15-1）。

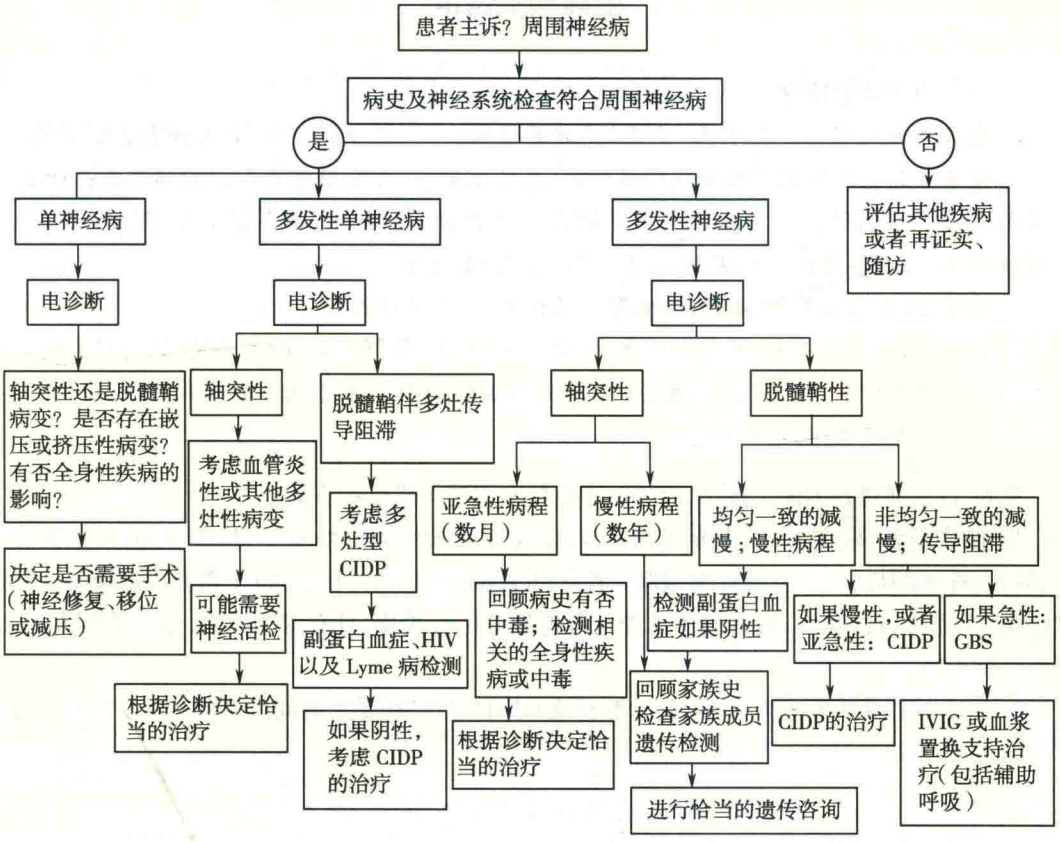


图 15-1　周围神经病的诊疗流程

第二节　吉兰 - 巴雷综合征

吉兰 - 巴雷综合征（Guillain-Barré syndrome，GBS）是一种免疫介导的多发性神经病，是急性神经肌肉麻痹的重要原因。自 1916 年首次描述以来，GBS 一直被认为是脱髓鞘性神经病，称之为急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，AIDP）。然而，由于发现了轴突亚型—急性运动轴突性神经病（acute motor axonal neuropathy，

学习笔记

AMAN),GBS 的概念发生了重大变化。

GBS 的诊疗环节

1. 询问病史时,应重点关注起病后症状是否进行性加重,有无前驱感染等情况。

2. 查体时,须关注感觉、运动、腱反射异常是否对称,并注意上下肢、远近端的比较,这有助于确定神经损伤的模式;还应关注心率、血压、呼吸、出汗异常、腹胀等自主神经功能障碍。

3. 实验室检查除了常规项目,在某些病例,可能需要进行一些特殊检查。

4. 应注意病程早期脑脊液可能正常,不能就此排除 GBS 的诊断。

5. 病程早期可不必进行针肌电图检测;神经传导检测最好在 2~3 周后复查,以便确定基本亚型。

6. 鉴别诊断方面,须注意引起类似急性神经肌肉麻痹的一些疾病,及类似的免疫性炎性神经病变。

7. GBS 患者需要综合管理;IVIG 为特异性治疗,但价格昂贵,且不是所有患者均必须使用;此外,不宜使用皮质类固醇,尤其是重症患者。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者林××,男,51 岁,农民。主因"急起肢体麻木、疼痛、无力 7 天,无力加重 2 天"就诊。

患者 7 天前无明显诱因出现四肢酸软,手足端麻木,并觉肩臂部和腰腿部疼痛;4 天前开始出现步态不稳,2 天前从椅子上站起困难,1 天前不能行走,且觉得穿衣、夹菜等费劲,伴流口水、吐词不清但无吞咽困难;无心慌、憋气、腹泻等。

病前 20 天有过发热、流涕、咳嗽等。既往健康,否认特殊病史。

查体:双侧额纹消失、眼闭合不拢、口角下垂,噘嘴、鼓腮不能,面部感觉正常;双上肢肌力远端 4 级、近端 3 级,腱反射减弱;双下肢肌力 2 级,腱反射消失,Lasegue 征(+);四肢末端痛温觉轻度减退;病理征(−)。

思路 1:如何进行 GBS 的临床诊断?诊断标准主要体现哪些方面?

1. 在该患者,根据上、下半面肌均瘫痪,定位于面神经周围性病变,且为双侧;根据四肢无力、麻木、疼痛的症状,以及腱反射减弱 / 消失和浅感觉减退的体征,定位于四肢周围神经。根据起病急,无力进行性加重,既有肢体远端又有近端对称性受累,且有双侧面瘫,结合前驱表现,应高度怀疑 GBS。

2. GBS 的临床诊断通常不难,其诊断标准(表 15-7)已经受了时间的考验;20 多年来一直被广泛认可和应用。

表 15-7　GBS 诊断标准(Asbury & Cornblath,1990)

A	诊断所必需的表现	双侧上、下肢均进行性无力(可能仅从双下肢无力开始)
		腱反射消失或减弱
B	高度支持诊断的表现	症状在数天至 4 周中进展
		症状相对对称
		轻度感觉症状或体征
		颅神经受累,尤其是双侧面肌无力
		自主神经功能障碍
		疼痛(常常出现)
		脑脊液蛋白含量高
		典型的电生理表现(表 15-8)

学习笔记

续表

C	对诊断应提出怀疑的表现	起病时肺功能障碍严重而肢体无力较轻
		起病时感觉体征严重而无力较轻
		起病时膀胱或直肠功能障碍
		起病时发热
		明确的感觉平面
		进展缓慢的轻度无力、呼吸不受累
		无力显著、持续，呈不对称性
		持续的膀胱或直肠功能障碍
		脑脊液单核细胞数增多（$>50\times10^6$/L）
		脑脊液出现多形核细胞

思路 2：临床评估时，应注意以下方面：

1. GBS 常表现为对称性无力，且最常自双下肢开始。问诊时应特别注意无力症状是否对称，是否既累及肢体近端、又累及远端；反射和感觉检查，也应注意是否对称。

2. 应注意症状进展的程度和速度。快速进行性无力是核心的临床特征。在严重病例，可出现双侧面肌无力。GBS 呈典型的单相临床病程；无力可在 4 周内达最高峰，但大多数 2 周内就已达峰（图 15-2）。

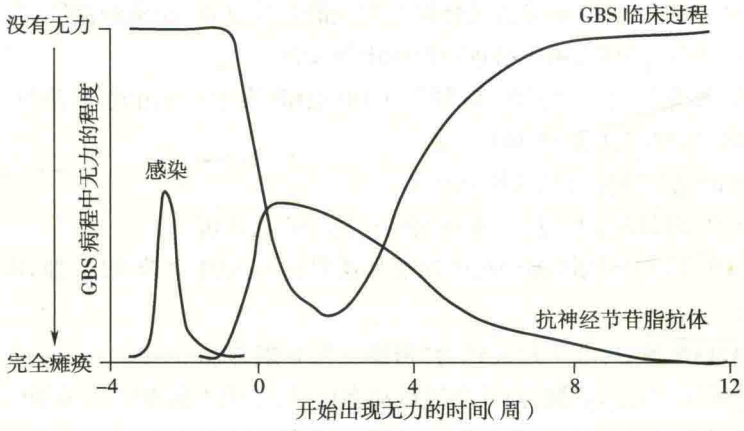


图 15-2　感染、抗神经节苷脂抗体、GBS 临床过程之间的相互关系

3. 可有主观感觉主诉，例如疼痛、麻木，但与运动功能缺损相比，客观感觉障碍通常不明显。常有自主神经受累，并可能导致死亡，原因是吸入性肺炎或无力引起的呼吸受损。

4. 问诊时还应注意有无前驱表现。就发病机制而言，GBS 可发生于轻微感染性疾病、疫苗接种或手术后，也可能无明显诱因。约 2/3 的患者无力 3 周前有感染症状，以上呼吸道或胃肠道感染症状为主。

5. 该患者虽无呼吸困难，但已不能独立行走，为防止病情加重出现呼吸受累，故应住院。

二、入院后诊疗情况

一般项目：血常规、肝肾功能、电解质等大致正常；肺功能正常。

脑脊液（入院后第 2 日）：WBC 7×10^6/L（淋巴细胞占 80%），糖 3.9mmol/L、蛋白 0.95g/L、氯 113mmol/L；IgG 寡克隆带阳性（血液阴性）。

电生理检测（入院后第 3 日）：双侧正中、尺、胫神经的远端运动潜伏期（distal motor latency，DML）延长，F 波潜伏期延长、出现率减低，CMAP 波幅轻度减低，有传导阻滞；正中

学习笔记

和尺神经的感觉 NCV 减慢，SNAP 波幅轻度减低，腓肠神经感觉传导正常；未行针肌电图检测。另外，面神经 DML 延长，瞬目反射（blink reflex）示双侧 R1、R2 和 R2' 潜伏期均明显延长。

入院后第 3 日，予以 IVIG；另予以 B 族维生素、神经性疼痛药物、物理疗法、针灸等。

思路 3：为进一步明确诊断，需进行的实验室检查及其结果的判读。

1. 除了电生理检测，脑脊液检查为传统项目，几乎总是要进行的。

2. 为排除类似病变的原因，或确定可能与 GBS 相关的感染，若有条件，应尽可能进行如下检查：①空肠弯曲菌的粪便培养和血清检查；②在纯运动综合征患者，进行粪便的脊髓灰质炎病毒培养；③最少要在急性期和恢复期进行血清的巨细胞病毒、EB 病毒和肺炎支原体检查；④抗神经节苷脂抗体谱，例如 GM1、GD1a、GQ1b。

3. 特殊情况下所需的检查：尿胆色素原和 δ- 氨基酮戊酸；抗核因子；在高危者检查 HIV；药物和毒素筛查。

4. 在该患者，呈蛋白 - 细胞分离；以淋巴细胞而不是单核细胞为主，且无多形核细胞（表 15-7C）。须注意，在约 80% 的 GBS 患者脑脊液蛋白升高，但在患病的头几天，正常的可能性更大。脑脊液分析应在 IVIG 治疗之前进行，因为 IVIG 可能引起无菌性脑膜炎。

5. 在该患者，DML、F 波异常，提示远、近端运动纤维均受累；SNAP 异常，提示感觉纤维也受累；有传导减慢（DML 延长、NCV 减慢、F 波潜伏期延长）以及传导阻滞，提示存在脱髓鞘证据（表 15-4、表 15-8）。在 GBS，常见的情况是混合神经的传导异常，而腓肠神经（为纯感觉神经）的传导正常。另外，在病程早期，可不必进行针肌电图检测。

6. 在该患者，根据其电生理表现，应归为 AIDP 亚型（表 15-8）；由此，若进行了神经节苷脂抗体谱检测，阴性的可能性大（表 15-10）。

思路 4：GBS 的电生理标准及其检测意义。

1. 已提出了许多诊断标准，表 15-8 所列已得到较广泛认可。

2. 电生理的作用，在于周围神经病的诊断和亚型分类；电生理改变的时间进程，并不一定与临床进展相平行。

3. 在一些 AMAN 患者，电生理表现为“可逆性传导阻滞（reversible conduction failure，RCF）”，类似于脱髓鞘但无异常时间离散；而只有通过动态记录，才能识别 RCF。最新研究表明，两次传导检测基本上就可阐明 GBS 真实的电生理表现（脱髓鞘 / 轴突变性 /RCF），一次在发病 2 周内，另一次在病程第 3~8 周。

表 15-8　GBS 两种主要亚型的电生理诊断标准

	Ho TW 等（1995）	Hadden RD 等（1998）
AIDP	必须≥2 条神经具有下列至少一项： ① NCV<90% LLN； ② 远侧潜伏期 > 110% ULN； ③ F 反应潜伏期 > 120% ULN； ④ 明确的时间离散	必须≥2 条神经具有下列至少一项： ①②③ 与 Ho TW 标准（1995）相同； ④ pCMAP/dCMAP 比率 <0.5，并且 dCMAP≥20%LLN；
AMAN	没有脱髓鞘的证据，并且 dCMAP< 80% LLN	2 条神经中没有上述的任何表现，并且 dCMAP<80% LLN

思路 5：GBS 亚型

GBS 亚型详见表 15-9、表 15-10。AMAN 和 AIDP 通常累及四肢，且累及颅神经和呼吸。AIDP 自主神经受累常见，特别是有呼吸衰竭的重症病例。

学习笔记

表 15-9　GBS 亚型

AIDP	常见的基本亚型	其中包括面部变异型，表现为双侧面瘫和感觉异常	
AMAN	GBS 的另一基本亚型，有三种变异型	AMSAN	
		AMCBN	
		PCB 即咽 - 颈 - 臂无力	
MFS[①]	有两种变异型	不全型	急性眼肌麻痹（无共济失调）
			急性共济失调性神经病（无眼肌麻痹）
		CNS 变异型	即 Bickerstaff 脑干脑炎[②]
急性感觉神经元病			
急性全自主神经功能不全			

[①]在 MFS，可能有面神经和后组颅神经受累；MFS 与肢体无力和呼吸受累的重叠，这种形式并不少见

[②]起病时一般先有颅神经或周围神经受累，以后病情进展，出现严重意识障碍，甚至昏迷。识别 Bickerstaff 脑干脑炎很重要，因为通过血浆置换可能改善病情

AMCBN：急性运动传导阻滞神经病

AMSAN：急性运动 - 感觉轴突性神经病

MFS：Miller Fisher 综合征

PCB：pharyngeal-cervical-brachial

表 15-10　GBS 两种主要亚型的临床特点

	AMAN	AIDP
前驱感染	空肠弯曲菌	巨细胞病毒、EB 病毒
频率	欧美 <10%；中国 65%	欧美 90%；中国 20%
流行特点	儿童（中国和墨西哥）	无
颅神经麻痹	<20%	60%
感觉缺失	<10%	70%
疼痛	通常无	高达 66%
自主神经受累	极少见	常见
腱反射	通常消失	消失
恢复速度	两种模式（或快或慢）	相对一致
电生理表现	轴突变性；RCF 或传导减慢	脱髓鞘
靶分子	GM1、GD1a	未知

思路 6：鉴别诊断应注意哪些方面？

1. 诊断 GBS 时，值得怀疑的一些表现见表 15-7C。鉴别诊断的范围广泛，但首先须认识到是急性周围神经病，而不是脑干、脊髓或圆锥病变。其他引起急性运动功能缺损的多发性神经病，应考虑白喉感染、贝类 / 砷 / 铊 / 有机磷中毒以及危重病性多发性神经病（critical illness polyneuropathy，CIP），相关病史或特异性检查可资鉴别。在炎性或自身免疫性神经病，须注意与 CIDP 和 MMN 的鉴别。

2. 严重感染及多脏器衰竭患者可能发生 CIP，主要表现为无力。

知识点

危重病性多发性神经病（CIP）诊断标准

①患者是危重病；②肢体无力或使用呼吸机后拔管困难，排除了非神经肌肉原因所致者；③存在运动和感觉轴突性多发性神经病的电生理证据；④重复神经电刺激时无递减反应。

满足所有四项，可确诊 CIP；若满足①、②、④，则拟诊 CIP。

学习笔记

3. CIDP 的临床、脑脊液和电生理均与 GBS 相似，但病程不同，且起病后 6 个月内改善不明显。须特别关注呈急性起病的 CIDP（图 15-3）。在 CIDP，皮质类固醇常常有效，可能不得不长期连续用药。初始治疗或以后采用 IVIG 也有效，为了维持疗效，以后的病程中可根据需要再用。在纯运动性 CIDP，类固醇可使病情恶化，应予以 IVIG。

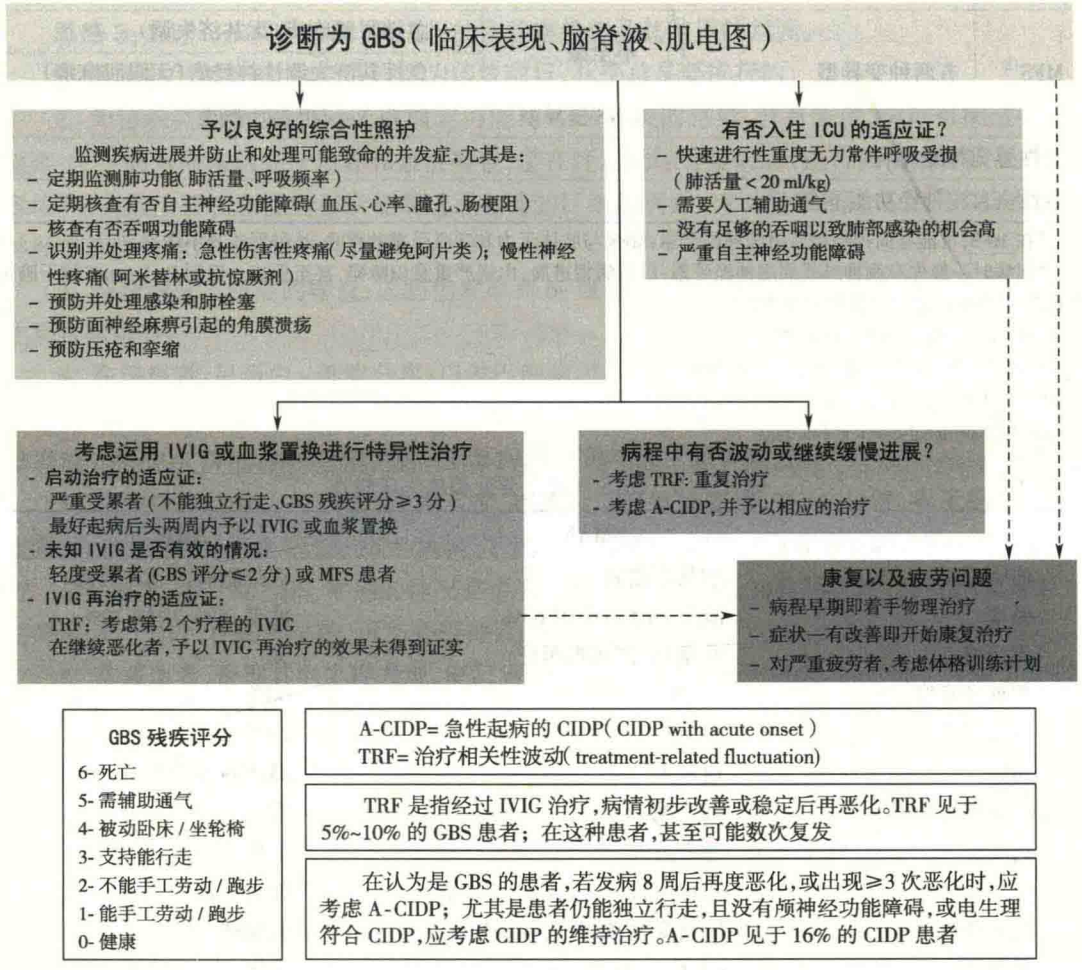


图 15-3　GBS 病程中的管理

知识点

CIDP 诊断指南（2010 年指南）

典型 CIDP 的临床诊断标准：慢性进行性、逐步或复发性对称性四肢近端和远端无力和感觉功能障碍，其发展至少 2 月以上；可能累及颅神经；并且四肢腱反射减弱或消失。

确诊型 CIDP 的电生理诊断标准：在≥2 条神经，具备下列至少一项：DML 延长；运动 NCV 减慢；F 波消失或潜伏期延长；部分性传导阻滞；存在异常时间离散。

CIDP 的支持性标准：①脑脊液蛋白质升高、白细胞计数 $<10\times10^6$/L；②MRI 显示马尾、腰骶或颈神经根、臂丛或腰骶丛强化和（或）肥大；③至少一条神经的感觉传导异常；④免疫调节治疗后客观临床改善；⑤神经活检显示明确脱髓鞘和（或）髓鞘再生。

4. MMN 少见，诊断基于临床和电生理特征（多灶传导阻滞）。支持 MMN 诊断的辅助检查包括：脑脊液蛋白正常或稍增高；存在 GM1 特异性 IgM 抗体；臂丛异常 MRI 信号。大多数 IVIG 有效，但长期维持治疗不能阻止缓慢进展的轴突变性；环磷酰胺可能使病情改善；泼尼松和血浆置换无效。

知识点

MMN 临床诊断标准(2010 年指南)

核心诊断标准(二者必须均具备):①缓慢或阶段性进展,局灶、非对称性肢体无力,即运动受累按神经的分布,至少累及两条神经,持续时间超过 1 个月(通常超过 6 个月);②无客观感觉异常的体征,下肢轻度振动觉异常例外。

支持性诊断标准:①上肢受累为主;②患肢腱反射减弱 / 消失,痛性痉挛和束颤;③无颅神经受累;④免疫调节治疗有效。

排除标准:①上运动神经元体征;②球部受累明显;③感觉障碍明显;④在最初数周,无力呈弥漫性、对称性。

思路 7:对于 GBS 患者的管理和治疗,应注意以下细节。

1. GBS 患者特别需要综合性管理和治疗,详见图 15-3。尤其是累及呼吸肌的重症患者,应入住 ICU。当肺活量下降、血氧饱和度降低、动脉氧分压低于 70mmHg 时,应考虑气管插管或气管切开,呼吸机辅助呼吸。

2. 血浆置换的方案是进行 5 次,交换总量为 5 个血浆容量。IVIG 方案是 0.4g/(kg·d)、连用 5 日。在心血管功能不稳的成人以及在儿童,应优先考虑 IVIG。IVIG 和血浆置换不可联合使用。

3. 应考虑补体抑制剂作为一种治疗选择,特别是严重 AMAN。

4. 皮质类固醇可能影响转归或使恢复延迟,因此不宜应用。

三、门诊随访情况

该患者经过 10 日的住院治疗,病情好转[GBS 残疾评分(图 15-3)=2 分]出院,在院外继续功能锻炼和康复治疗。3 周后随诊,仍有周围性面瘫体征,肌力双上肢 5^- 级、双下肢 4 级,四肢腱反射仍减弱,肢体远端浅感觉减退;GBS 残疾评分 =1 分。神经传导检测复查,主要是上、下肢运动传导轻度减慢,针极肌电图可见少许纤颤电位;瞬目反射稍有改善。

思路 8:决定预后的因素。

1. 绝大多数患者的症状以及体征在发病约 4 周后停止进展(图 15-2)。GBS 为自限性,起病后数周或数月可改善。

2. 约 70%~75% 的患者可完全恢复,25% 遗留轻度神经功能缺损,5% 死亡,通常因呼吸衰竭所致。

3. 预后可能较差的主要预测因素,临床方面包括高龄、肺活量减低、需要机械通气、前驱腹泻、入院时和入院后 7 天肌力差、无力起病与入院的间隔短、面肌和(或)延髓肌无力;电生理方面包括神经无反应、远端 CMAP 波幅低(<20% 正常值下限)。

第三节　糖尿病周围神经病

所谓糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy,DPN),已被广泛接受的定义为:①糖尿病患者;②有周围神经功能障碍的症状和(或)体征;③除外其他病因。

周围神经病最常见的原因之一为糖尿病。DPN 的患病率约为 30%,且病程中最终发生 DPN 者高达 50%。

DPN 的诊疗环节

1. 询问病史时,应重点关注是否存在其他全身性病变或情况,这有助于病因的鉴别;

2. 查体时,须关注的内容同 GBS,但应特别注意肢体远端振动觉和踝反射;

学习笔记

3. 除了远端对称性多发性神经病(DSP)之外,还应了解 DPN 相对少见的表现,因为损伤模式不同,治疗和预后也有差异;

4. 除了糖代谢外,实验室检查旨在排除多发性神经病的其他原因;

5. 肌电图检测并非必须;

6. 任何情况下,糖尿病都应得到最佳控制。

临床病例讨论

患者黄××,男,55 岁,干部。主因"渐起四肢麻木 2 年,疼痛半年余"就诊。2 年前偶发双足趾发麻、过电感,半年后逐渐向小腿发展,夜间更明显;近 1 年多来双手指端发麻,之后渐向手掌、前臂发展;近半年来间歇性肢体疼痛,呈烧灼样。另有交替性腹泻和便秘,性功能减退。

确诊 2 型糖尿病 3 年余,自称一直接受"正规、系统"治疗,近期血糖控制欠佳。否认肝肾疾病,无长期大量饮酒及药物 / 毒物暴露;吸烟,运动少。

查体:颅神经(-)。四肢肌容积、张力正常,远端肌力 5^- 级;肱二、三头肌和膝腱反射减弱,踝反射消失;双腕和踝关节以远针刺觉和指 / 趾振动觉减退,Romberg 征(+);皮肤稍干燥、色泽尚正常。

化验检查:血尿便常规、肝肾功能、电解质等正常,空腹血糖 7.3mmol/L、糖化血红蛋白 7.9%,血脂异常。

电生理检测:正中、尺和胫神经 DML 轻度延长,CMAP 轻 - 中度减低,无传导阻滞,F 波正常;正中、尺和腓肠神经感觉 NCV 轻度减慢,SNAP 波幅明显减低;各指标的具体数值双侧基本相同。未行针肌电图检测。

思路 1:关于 DPN 的诊断。

1. 在该患者,根据肢体感觉障碍为主及腱反射减弱 / 消失,定位于周围神经;结合电生理所见,可资证实。

2. 根据隐匿起病,缓慢加重,结合其明确的糖尿病病史和化验检查结果,且无其他特殊病史,定性诊断应高度怀疑 DPN,且血糖控制不佳伴血脂代谢异常;症状从下肢远端开始,逐渐向近端及上肢发展,考虑长度依赖性;根据手套 - 袜套样分布的感觉障碍,伴远端轻度运动障碍,四肢的表现基本对称,考虑 DSP。另外,该患者还有自主神经功能障碍的表现。

3. 在该患者,运动和感觉神经传导检测均显示异常,提示运动和感觉纤维均受累,但异常程度不一。SNAP 波幅明显减低、感觉 NCV 轻度减慢,而 CMAP 波幅仅轻度减低、DML 轻度延长,提示以感觉轴突丧失为主。DML 延长而 F 波正常,提示远端受累为主。由此,可考虑该患者是以轴突性神经病为主的 DSP。值得注意的是,在多数糖尿病患者,若出现典型临床表现,电生理检测不一定是必需的,尤其是针肌电图。在 DPN,电生理检测的主要意义在于证实神经损害及其分布、程度和病理生理。

4. 在部分患者,若有条件,可考虑皮肤活检、皮肤交感反应、定量感觉检测等无创项目,有助于了解是否存在 SFN。

5. 总体而言,在得出多发性神经病归因于糖尿病这一结论之前,重要的是排除其他原因(详见本章第一节,特别参见表 15-1、表 15-5)。

思路 2:关于 DPN 的损伤模式。

1. 糖尿病对周围神经系统的损伤可能呈不同模式(图 15-4),其临床表现可单独出现,也可以任何组合的形式出现。应了解所有可能的模式,这对患者的评估和治疗会产生影响。

2. DSP 最常见,占 DPN 的 80% 以上。根据腱反射减低及双下肢振动觉受损,有时在出

学习笔记

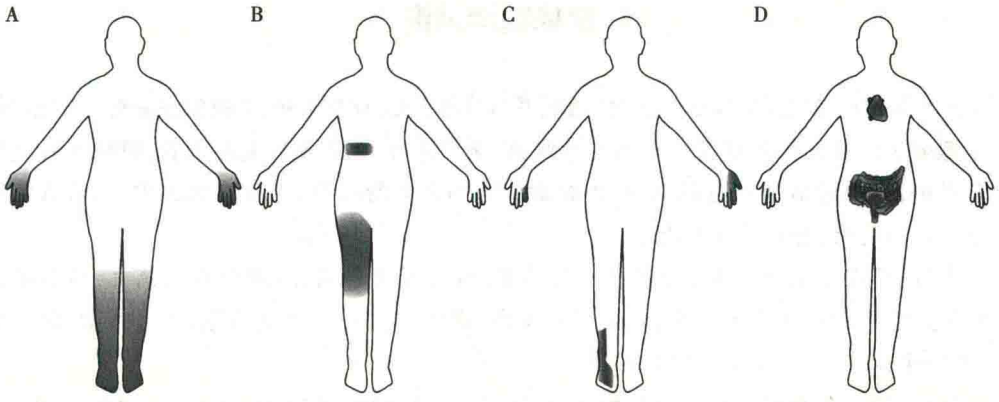


图 15-4　DPN 的神经损伤模式

现症状之前即可得出诊断。下肢症状一般较上肢更常见，严重者可出现所有肢体远端感觉缺失，并伴某种程度的运动障碍。若以运动或本体觉受累为主，则应更多地考虑非糖尿病性神经病。

3. 在 SFN，其模式与 DSP 相同，但体格检查、电生理结果则完全不同。

4. 在神经根神经丛病（radiculoplexopathy）或多发性神经根神经病，可引起糖尿病性肌萎缩，其典型表现是骨盆带及股部肌肉疼痛、无力和萎缩，伴膝反射消失，而几乎无感觉缺失。与 DPN 大多数模式不同的是，在糖尿病神经根神经丛病，免疫治疗有效，且神经损伤通常随时间推移而有改善。

5. 在糖尿病单发性单神经病，一般表现为突然起病，且常常呈痛性。

6. 糖尿病自主神经功能障碍可引起许多症状，且常被忽略。

思路 3：关于 DPN 的治疗。

1. 糖尿病控制是否充分，可能影响周围神经受累的发生率；因此，任何情况下，糖尿病都应得到最佳控制。

2. 目前，唯一有效的治疗是血糖控制和疼痛管理。

3. 在 1 型糖尿病，血糖控制很大程度上可减少神经病的发生，但在 2 型糖尿病其效果则差得多。

4. 对糖尿病性 DSP 而言，由于缺乏疾病修饰治疗，因此须识别新的、可纠正的危险因素（例如糖尿病前期）。

第四节　Bell 麻痹（特发性面神经麻痹）

在 CNS 以外，特发性面神经受累所致下运动神经元性面部无力，无听觉或较广泛性神经疾病的证据，称为 Bell 麻痹（Bell's palsy），即特发性面神经麻痹。

Bell 麻痹的诊疗环节

1. 询问病史时，应关注有无糖尿病（属于易患人群），既往有无类似发病，因为部分患者为复发性；

2. 查体时，除了区分面瘫是周围性、还是中枢性之外，还应关注耳周疱疹，其他颅神经受累及肢体的局灶体征，这有助于定位诊断的鉴别；

3. 基本上不必即刻做什么检查；若有条件，可行面神经传导和瞬目反射测定；

4. 双侧面瘫少见，若存在，需考虑 GBS、Lyme 病可能；

5. 临床诊断相对容易，应在急性期予以皮质类固醇治疗。

学习笔记

临床病例讨论

患者杨××，女，26岁，职员。主因“右侧耳后疼痛3天，口角歪斜、右眼闭合不全2天”就诊。

患者3天前无明显诱因觉右侧耳后疼痛，未引起注意；2天前晨起洗漱，照镜子时发现口角歪斜，漱口时右侧口角漏水，吃饭时右侧有部分食物滞留，次日症状加重，且右眼闭合不全。既往健康，否认特殊病史。

查体：外耳道未见疱疹，面部感觉无异常，右角膜反射消失；右侧额纹消失，右Bell征(+)，示齿可见右侧鼻唇沟变浅，口角歪向左侧，噘嘴、鼓腮、吹口哨不能；听力正常，伸舌居中，舌尖味觉存在；四肢无异常体征。

电生理检测：右侧茎乳孔处刺激，眼轮匝肌记录的面神经DML延长，CMAP波幅比对侧减低。刺激左、右侧眶上神经时，瞬目反射均显示为右侧R1、R2潜伏期明显延长。

治疗：就诊当天予以泼尼松。嘱患者1周后如无明显好转，可试用针灸。

思路1：Bell麻痹的临床评估和诊断。

1. 在该患者，根据其右侧上、下半面肌均瘫痪的体征，定位于右侧面神经周围性病变；根据起病急，无特殊病史，无神经系统其他局灶性损害的表现，定性诊断应考虑Bell麻痹。

2. 突然发病的单侧面瘫，最常见的原因是卒中和Bell麻痹。因此，诊断的第一步，要确定面瘫是CNS、还是周围神经系统病变所致。

3. 面瘫之前常先有或伴随有耳周疼痛。无力一般突然发生，但可能在数小时甚至1日左右进展。可能为受累神经支配的所有肌肉均瘫痪(完全性麻痹)，或不同肌肉不同程度的无力(不全性麻痹)。体格检查面神经支配区域以外无异常。

4. 可能引起味觉障碍、流泪或听觉过敏，这取决于病变是否累及鼓索神经、中间神经或镫骨肌神经。

5. 若面部无力为周围性，大多数情况找不到明显的原因，因此不必即刻做什么检查。若是中枢性，则需要考虑脑部MRI检查，以及必要时进行其他检查，例如，血沉、血糖、梅毒、HIV和血管炎的血清学检查。

6. 为了评估面神经功能状况和损害的严重程度，若有条件，可行电生理检测，主要是面神经传导和瞬目反射。

7. 双侧面瘫少见，若存在，需考虑GBS；若脑脊液细胞数增加，则Lyme病可能性大。

8. Bell麻痹的诊断不难，但应注意排除其他原因所致的周围性面神经麻痹，例如GBS、耳源性、颅后窝病变、Lyme病。

9. 一般在门诊完成诊疗过程。

思路2：Bell麻痹的治疗。

予以皮质类固醇治疗，患者达到完全恢复的比率显著增加。关于抗病毒治疗、物理疗法、针灸或手术减压，尚没有令人信服的证据。在我国，针灸治疗较普遍，尽管无证据；若考虑，建议于1周后、症状无明显好转时进行。

表15-11　Bell麻痹治疗推荐：发病72小时内的成人患者*

药物类别	推荐级别	可选方案举例
皮质类固醇	A(确定有效)	泼尼松50mg/d，口服，共5d，此后5d每天减量10mg
		泼尼松50mg/d，口服，共10d
抗病毒①	C(可能有效)	伐昔洛韦(Valacyclovir)1g，每天3次，共7天②
		阿昔洛韦(Acyclovir)400mg，每天5次，共7天②

* 基于2012年AAN指南；2013年AOHNS指南指出，72小时后使用是否获益尚不清楚

①在中-重度无力患者，与类固醇联合应用；②在肾清除障碍的患者，应调整剂量

学习笔记

思路 3：Bell 麻痹的预后。

1. 大多数患者不经治疗可完全恢复，但恢复的时间不一，有些病例需数天，而另一些则需数月。
2. 起病时即有严重疼痛，以及初诊时即完全性麻痹，提示预后不良，即完全恢复的可能性很小。
3. 即使恢复不完全，出现永久性面容损害或某些其他并发症也仅见于 10% 的患者。

第五节　嵌压性神经病

在一些部位，某些周围神经对机械性损伤特别敏感。所谓嵌压性神经病（entrapment neuropathy），是指神经受到邻近解剖结构的挤压、牵拉或成角，达到某种程度时出现功能障碍；临床上最初的或最显著的主诉为感觉症状或疼痛。常见的嵌压性神经病见表 15-12。

表 15-12　嵌压性神经病

神经	嵌压部位
上肢	
肩胛上神经	冈盂切迹
臂丛下干或内侧束	颈肋或胸廓出口的纤维束带
正中神经：腕部	腕管
正中神经：肘部	旋前圆肌的两个头之间（旋前圆肌综合征）
尺神经：腕部	居永管（Guyon's canal）/ 尺管
尺神经：肘部	二头肌沟、肘管
后骨间神经（桡神经）	桡管——进入旋后肌的入口点
下肢	
股外侧皮神经（感觉异常性股痛）	腹股沟韧带
闭孔神经	闭孔管
胫后神经	跖管；内踝 - 屈肌支持带
足底趾间神经（Morton 跖骨痛）	足底筋膜：第三、四跖骨头

一、腕管综合征

腕管综合征（carpal tunnel syndrome，CTS）是最常见的嵌压性神经病，是腕管内压力增高而致正中神经受到挤压、缺血所致。

CTS 的诊疗环节

1. 症状的询问，应重点关注感觉症状是否夜间或清晨加重，冬季多发，甩手缓解，这有助于与其他神经病变所致者相鉴别；
2. 既往史和个人史的询问，应关注糖尿病等病史，关注妊娠、月经、职业；
3. 查体时，应关注感觉障碍的分布，这有助于与 DSP 和手部其他单神经病的鉴别；
4. 神经传导检测不可或缺（最好双上肢），有助于证实存在正中神经病变及其严重程度，并决定治疗方式。

临床病例讨论

患者刘 ××，女，52 岁，右利手。主因“间歇性双手麻木、疼痛 4 年余，加重 1 年”就诊。

4 年多来间歇性双手麻木、疼痛，最初以拇指、示指尖为主，夜间明显，右手更重，冬季多发；甩手后有缓解。一直按“颈椎病”予以牵引、按摩、B 族维生素，治疗无效。近 1 年多来，除小指外其他手指均麻木，并向手掌发展，有时放射至前臂。另外，常在清晨或夜间疼醒、

学习笔记

麻醒，晨起手胀、僵硬感。

否认特殊病史，长期从事手工劳动；4 年前开始月经不规则、量少，1 年前绝经。

查体：右 Tinel 征(+)、双手 Phalen 征(+)；双手桡侧三个半指针刺觉减退，未见手肌萎缩，四肢腱反射正常。

电生理检测：双侧正中神经感觉 NCV 明显减慢，SNAP 波幅明显减低，DML 延长、拇短展肌 CMAP 波幅轻度减低；双侧尺神经感觉和运动传导正常，右侧腓肠神经感觉传导正常。

治疗：嘱患者避免屈腕动作，夜间夹板 2 周 ~1 个月，并予以加巴喷丁。嘱患者 1 个月后随诊，必要时考虑手术。

思路 1：CTS 的临床、电生理评估和诊断。

1. 许多情况可能引起 CTS，包括妊娠、炎性关节炎、Colles 骨折、淀粉样变性、甲减、糖尿病、肢端肥大症以及雌激素的使用。高达 1/3 的患者存在上述状况；约 6% 有糖尿病。手、腕的(用力)重复性活动也可引起 CTS。高发职业包括食品加工、制造业、伐木业和建筑业、牙科医生、理发师等。

2. CTS 早期的症状为疼痛和感觉异常，局限于手部正中神经分布区。可能出现前臂疼痛，偶有上臂、肩 / 颈部疼痛。随着神经病变的进展，最终可能出现鱼际肌无力以及萎缩。

3. 电生理在 CTS 的诊断中很重要，且简便易行；有条件的医院，可行超声检查，有助于了解正中神经周围的解剖毗邻关系。

4. 在该患者，根据双手的症状和体征，主要局限于桡侧几个手指，Tinel 征(在腕部叩击神经，引起其分布区的感觉异常)或 Phalen 征(屈腕 1 分钟使症状加剧或复制症状)均阳性；电生理结论明确，为双侧正中神经损害(因为同侧手的尺神经及下肢神经传导检测均正常)。结合患者年龄(绝经期前后发病)、职业等，诊断明确，为 CTS。另外，该患者的电生理表现符合中至重度 CTS(表 15-13)，有手术指征。

表 15-13　腕部正中神经病变的电生理严重程度

轻度	(手掌)远端感觉或混合潜伏期延长，伴或不伴 SNAP 波幅减低
中度	存在上述情况 + 正中神经 DML 延长
重度	SNAP 缺失或 CMAP 波幅减低
极重度	SNAP 缺失 + 鱼际肌 CMAP 缺失；蚓状肌 CMAP 可能仍存在，但 DML 延长

知识点

CTS 诊断要点

1. 在我国，中年劳动女性多发，绝经期前后尤其如此；

2. 相对特异的表现是，麻木和(或)疼痛常在夜间特别明显，可能使患者从睡眠中醒来；

3. Tinel 和 Phalen 征阳性对诊断具有特异性，但阳性率不高；

4. 电生理的价值在于：①确定诊断；②排除类似于 CTS 的其他诊断；③诊断重叠存在的病变(治疗 CTS 后相应症状仍存在)；④定义严重程度；⑤作为术前基线证据。

思路 2：CTS 的治疗

1. 夹板腕部固定可防止腕关节屈曲，有助于减轻症状，夜间特别有用；但不能防止病情进展，主要用于症状较轻的患者，一年后疗效则不显著。

2. 一般而言，皮质类固醇局部注射，或采用简单的措施(例如，夜间腕部夹板)，若症状无改

学习笔记

善，可能需行腕管的神经松解/减压术。国外一般推荐小切口或内镜松解术。遗憾的是，在我国，微创手术较少开展。

知识点

CTS 治疗指南

1. 在大多数患者，最初可采取非手术治疗；有失神经支配征象者，可考虑手术。

2. 夹板、类固醇腕管局部注射、超声治疗、非甾体类抗炎药以及口服类固醇，均被批准为一线推荐。

二、其他嵌压性神经病

思路 3：上肢其他神经的嵌压

1. 尺神经在肘部的功能障碍，可导致小指和手尺侧缘的感觉障碍、夜间疼痛；肘周也可疼痛。屈肘或上肢用力时，常使症状加重。检查可能发现手尺侧感觉缺失，以及所支配肌肉无力。可能的原因包括：外部压力；肘管内的嵌压（肘管综合征）；肘外翻畸形。电生理有助于病变定位。避免肘部受压或反复屈、伸，夹板将肘部固定于伸展位，有助于阻止病情进展；外科减压或尺神经移位至上臂屈面，也可能有效。

2. 在腋部，因拐杖压迫或其他原因可能使桡神经受压，在嗜酒或药物成瘾者常见——熟睡时，上臂悬垂于硬物表面。主要引起运动功能障碍，表现为桡神经支配肌肉无力或瘫痪，但也可能有感觉改变，特别是拇指与食指之间手背的小片区域。应阻止神经继续受压。通常可自发恢复。

3. 颈肋或带状结构以及其他解剖结构可能压迫臂丛下部，从而发生胸出口综合征。症状包括颈 8~ 胸 1 分布区的疼痛、感觉异常以及麻木。手固有肌可能出现无力，特别是鱼际肌常受累。

思路 4：下肢神经的嵌压。

1. 腓神经病变可继发于膝周腓骨小头处的外伤或受压，表现为足（趾）伸展无力或瘫痪，足外翻无力或瘫痪，伴足背部及小腿前下部感觉障碍。踝反射保留，足内翻正常。重要的是防止神经进一步损伤或受压。除非损伤严重，引起了明显轴突变性，通常可自然恢复、且完全。

2. 胫后神经或其分支位于踝部紧挨内踝下、后方，其受压可发生于跗管底部与韧带顶之间——谓之跗管综合征。在女性，穿过紧的高跟鞋者易患病；通常的主诉是足部烧灼感，夜间尤甚，可伴足固有肌无力。电生理通常可证实诊断。局部注射类固醇治疗若无效，可能需手术减压。

3. 孤立的股神经病可能见于糖尿病、血管病、出血倾向或腹膜后肿瘤患者。最显著的表现包括股四头肌无力、膝反射减低/消失，也可能有股前、内侧面及小腿内侧部感觉障碍。治疗应针对病因。

4. 股外侧皮神经支配股外侧缘的感觉，邻近的解剖结构使之过度成角或受压，特别是妊娠或其他情况导致过度腰椎前凸，其功能可受损。可出现股外侧疼痛和感觉异常，检查可显示该区域的感觉障碍——即感觉异常性股痛；最好采取对症治疗。其病程常常为自限性，但极少数病例可出现股外侧片状、持久的无痛性麻木。

（卢祖能）

参考文献

1. Ropper AH, Samuels MA. Adams & Victor's Principles of Neurology (Chapter 46), 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2009.

2. Simon RP, Aminoff MJ, Greenber DA. Clinical Neurology, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2009.

学习笔记

3. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. Lancet, 2004, 363: 2151-2161.
4. Ross MA. Electrodiagnosis of peripheral neuropathy. Neurol Clin, 2012, 30: 529-549.
5. Overell JR. Peripheral neuropathy: pattern recognition for the pragmatist. Pract Neurol, 2011, 11: 62-70.
6. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol, 2008, 7: 939-950.
7. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol, 2011, 10: 931-941.
8. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol, 2012, 11: 521-534.
9. Patel DK, Levin KH. Bell palsy: Clinical examination and management. Cleve Clin J Med, 2015, 82: 419-426.
10. Gronseth GS, Paduga R; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy . Neurology, 2012, 79: 2209-2213.

学习笔记

第十六章 神经-肌肉接头及肌肉疾病

第一节 概 述

由骨骼肌肌纤维本身病变引起的肌无力和肌萎缩统称为骨骼肌疾病(skeletal muscular disorders),通常简称为肌病或肌肉病(myopathy)。神经和肌肉间神经电活动传递障碍所引起的一组疾病称为神经-肌肉接头疾病(disorders of neuromuscular junction)。

一、肌病的分类

骨骼肌疾病目前尚无统一分类意见,通常可分为以下几种类型:

1. 进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy,PMA) 通常指缓慢进行性的肌肉无力和萎缩、病理表现以肌纤维的变性和坏死为主的一组遗传性的肌病。肌营养不良是肌病的一个最为常见的类型。

2. 代谢性肌病(metabolic myopathy) 由于骨骼肌组织能量代谢过程中的某些缺陷导致肌细胞的功能障碍引起的一组肌病,通常包括线粒体肌病、脂质沉积性肌病和肌糖原累积病3种类型。

3. 炎症性肌病(inflammatory myopathy) 包括由病原体感染导致的感染性肌炎和病因未明的特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy,IIM),前者包括病毒性肌炎、细菌性肌炎、寄生虫性肌炎等;后者包括多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎。

4. 内分泌性肌病(endocrine myopathy) 主要包括类固醇肌病、甲状腺或甲状旁腺功能亢进或减低导致的一组肌病。

5. 先天性肌病(congenital myopathy) 是指出生时或青少年期发生的一组非肌营养不良性肌肉疾病,多数为遗传性,进展缓慢,呈相对良性的发展过程,主要包括中央轴空病、中央核肌病(肌管肌病)、杆状体肌病、两型纤维发育不均衡、还原体肌病、微管聚集性肌病等。

6. 离子通道病(ion channel diseases,channelopathy) 是指编码钠、氯或钙离子通道蛋白的基因发生突变,导致以周期性瘫痪和非营养不良性肌强直为主要临床特征的一组肌病。主要包括钠离子通道病、钙离子通道病和氯离子通道病。

二、骨骼肌疾病的主要症状和体征

1. 肌无力 是神经-肌肉病最为常见的症状。不同类型的肌肉病,其肌无力的分布也不尽相同:①近端肌无力主要见于进行性肌营养不良症、多发性肌炎或皮肌炎、代谢性肌病;②远端肌无力主要见于包涵体肌炎或包涵体肌病、远端型肌病、强直性肌营养不良等;③面肌受累主要见于面肩肱型肌营养不良、眼咽型肌营养不良、先天性肌营养不良或先天性肌病以及重症肌无力;④眼外肌受累主要见于重症肌无力、线粒体脑肌病(尤其是慢性进行性眼外肌麻痹型)、眼咽型肌营养不良和某些先天性肌病等;⑤颈肌和咀嚼肌无力常见于多发性肌炎或皮肌炎、脂质沉积性肌病、重症肌无力、强直性肌营养不良;⑥咽喉肌麻痹导致的吞咽困难是各种肌病晚期的常见症状,疾病早期即出现吞咽功能障碍者常见于重症肌无力、多发性肌炎或皮肌炎、脂质沉积性肌病;⑦呼吸肌受累多见于各类神经肌肉病的晚期,但在重症肌无力、酸性麦芽糖酶缺陷病和肌原纤维肌病患者早期即可累及呼吸肌,导致呼吸困难。

学习笔记

2. 肌萎缩　是指肌容积变小。主要由肌纤维萎缩或坏死导致的肌纤维数量减少引起。肌萎缩常伴有肌无力，但肌无力并不一定有肌萎缩。如重症肌无力患者肌萎缩少见，另有一些肌病如多发性肌炎、代谢性肌病和肌营养不良等，其早期肌纤维的破坏并不导致肌容积改变，因而尽管有明显的肌肉无力，但并不表现为肌萎缩。

3. 肌肉疼痛和肌压痛　是炎症性肌病的重要临床特征之一，尤其常见于急性和亚急性期的特发性炎症性肌病、病毒性肌炎、风湿性多肌痛和肌筋膜炎，慢性特发性炎症性肌病的肌痛和肌压痛少见。

4. 肌强直　是指一组肌肉在随意收缩或机械刺激之后产生的不自主的强有力的持续性肌收缩现象。常见于强直性肌营养不良、先天性肌强直、先天性副肌强直和Schwartz-Jampel综合征。

5. 病态疲劳　正常人达到一定的运动负荷后均可出现疲劳现象，这是一种生理性保护机制。但有一些肌病患者达到疲劳的运动负荷量明显下降，表现为行走数十米或数百米后即出现明显的疲劳感，需休息一段时间后方可继续行走。这种病态疲劳现象是重症肌无力、线粒体肌病和脂质沉积性肌病的重要临床特征。

6. 肌肥大和假性肥大　肌肥大是指肌容积的增大。由肌纤维直径增大引起的肌容积增加称为真性肌肥大，主要见于先天性肌强直和甲状腺功能低下性肌病；由肌纤维破坏导致肌间质的（包括脂肪和结缔组织）反应性增生引起的肌容积增加称为假性肥大，主要见于假肥大型肌营养不良。

第二节　炎症性肌病

炎症性肌病（inflammatory myopathy）是一组以骨骼肌炎性细胞浸润和肌纤维坏死为主要病理特征的异质性疾病，又简称为肌炎（myositis）。主要包括两大类，一类为具有明确病因的感染性肌炎（infectious forms of myositis），如病毒性肌炎、寄生虫性肌炎和热带肌炎等；另一类为病因未明但与自身免疫有关的所谓特发性炎症性肌病（idiopathic inflammatory myopathy，IIMs），包括多发性肌炎（polymyositis，PM）、皮肌炎（dermatomyositis，DM）和包涵体肌炎（inclusion body myositis）。

炎症性肌病的诊疗环节

1. 详细询问患者肌无力发生的时间和分布特点以及有无一过性的皮肤损害。
2. 查体时要注意仔细检查每一块肌肉，尤其是面部和颈部肌群。
3. 肌酶和风湿系列检查有助于判断肌肉损害的程度和是否合并其他自身免疫性疾病。
4. 肌电图和神经电生理检查可帮助排除亚急性起病的下运动神经元综合征和重症肌无力。
5. 肌肉活检病理检查是本病诊断和鉴别诊断重要依据。
6. 多发性肌炎是可治疗的疾病，类固醇激素和免疫抑制剂的应用要注意足够剂量和足够疗程。
7. 血清肌酶检查是免疫抑制治疗疗效观察的重要生化指标。
8. 本病容易复发，必要时需要使用维持量类固醇激素治疗。
9. 定期全身系统检查，排除合并其他器官肿瘤的可能性。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者张××，男性，51岁，干部。因“进行性四肢无力伴颈部无力3个月。”就诊。

患者3个月前出现四肢无力，上楼费力，下蹲后起立困难，不能独立行走，双臂平举无力。1个月前出现颈部疲劳感，严重时抬头费力。无晨轻暮重现象，无肌肉跳和肌痛。无吞咽困难，无皮肤红斑和皮肤水肿。病情缓慢进行性加重。

学习笔记

体格检查：神志清楚，言语流利，计算力、记忆力及定向力均正常。颅神经检查未见异常。颈前屈肌肌力稍差，余头颈部诸肌肌力均正常。四肢肌张力低，肱二头肌、三头肌、冈上和冈下肌、三角肌肌力 4 级，上肢远端肌力正常。髂腰肌和股四头肌肌力 3~4 级，下蹲后起立困难。胫前肌肌力 5⁻ 级，余下肢远端肌力正常。无肌肉萎缩，无肌肉压痛和肌束颤动，无皮疹。双肱二头肌反射（++），双膝反射（±），无深浅感觉障碍，无锥体束征。颈无抵抗，Kernig 征（−）。

辅助检查：血清 CK 10367 U/L，肌电图提示肌源性损害、表现为插入电位延长，大量的纤颤和正锐波（图 16-1）以及强直样放电。运动单位电位时限缩短，波幅减小，多相波增多（图 16-2），募集电位呈病理干扰相。重频刺激未见异常。

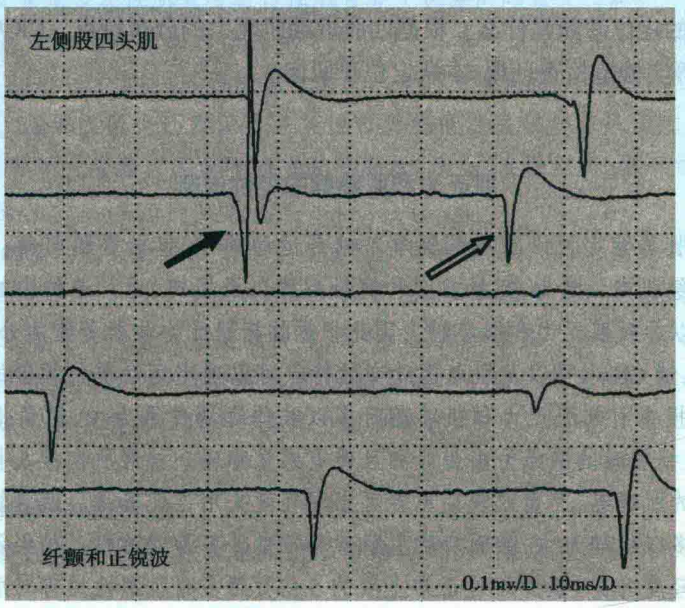


图 16-1　示针电极插入诱发出的纤颤电位（箭头）和正锐波（空箭头）

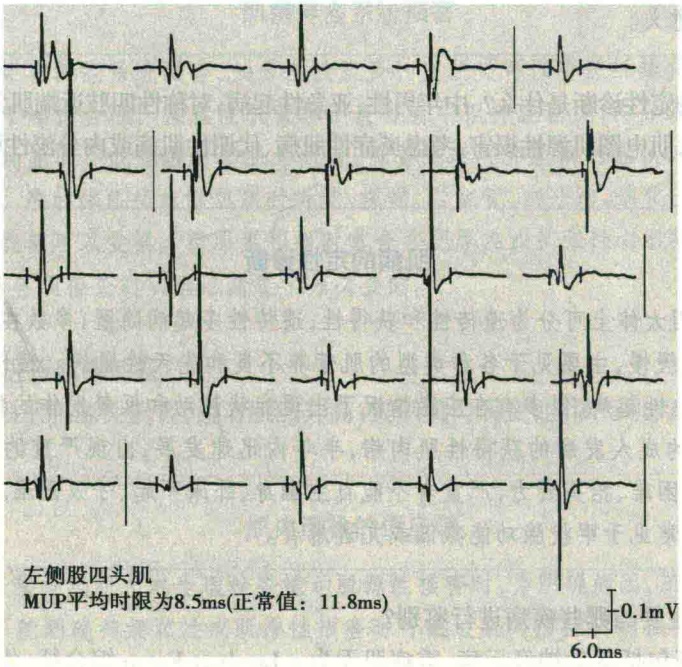


图 16-2　示运动单位电位时限缩短，多相波增多

学习笔记

思路 1：对肌无力和肌萎缩患者，病史中除了询问肌无力的特点外还应该注意哪些临床表现。对鉴别诊断有重要价值的症状和体征包括：肌肉疼痛、肌强直、肌束颤动、肌肉痉挛、骨关节畸形等。

知识点

肌痛的鉴别诊断

肌痛是肌肉病的常见症状之一。可以表现为肌肉酸痛和胀痛，查体时可发现肌肉有压痛。肌痛最常见于各种炎症性肌病，是鉴别多发性肌炎与进行性肌营养不良的重要症状和体征，但没有肌痛不能排除多发性肌炎。此外，运动后的肌肉酸痛还常见于代谢性肌病，如线粒体肌病、脂质沉积性肌病和糖原累积病。V 型糖原累积病多表现为运动后的肌肉痛性痉挛。

思路 2：本病的定位诊断是什么？根据四肢近端肌无力的分布特点、CK 中度增高和肌电图显示肌源性损害等实验室检查证据，本病定位于肌肉。

知识点

肌无力和肌萎缩的定位诊断

肌无力和肌萎缩定位诊断的解剖学基础是运动单位，包括脊髓前角、神经前根、神经丛、神经干、神经肌肉 - 接头、突触前膜和突触后膜以及肌肉，运动单位中的任何一个结构出现病变都可以导致肌无力和肌萎缩。因此根据临床肌无力和肌萎缩的分布特点、是否伴有感觉症状、血清 CK 水平以及肌电图改变的特点可以确定运动单位损害的部位。脊髓前角和周围神经损害引起肌无力和肌萎缩时多以肢体远端受累为主，前角损害时多为不对称，而周围神经损害时的肌无力多为对称且伴有感觉障碍。神经肌肉接头损害时仅有肌无力而没有明显的肌萎缩，严重或晚期患者可出现轻度失用性肌萎缩。肌源性损害的患者肌无力和肌萎缩多以近端为主，除面肩肱型肌营养不良外多为对称性。神经源性损害时血清肌酶多正常或轻度升高（很少超过正常上限的 5 倍），而多数肌源性损害时肌酶有不同程度的升高，DMD/BMD、LGMD2B 型、多发性肌炎和急性横纹肌溶解患者的肌酶升高最为显著。神经肌肉接头疾病的血清肌酶多无升高。肌电图对鉴别神经源性、肌源性和神经肌肉接头疾病具有重要意义。

思路 3：本病的定性诊断是什么？中年男性，亚急性起病，对称性四肢近端肌无力以及颈肌受累，血清 CK 中度升高，肌电图肌源性损害，考虑炎症性肌病、代谢性肌病或内分泌性肌病的可能性大。

知识点

肌病的定性诊断

肌病的病因大体上可分为遗传性和获得性，遗传性多起病隐匿，多数在 40 岁以前出现临床症状，进展缓慢，主要见于各种类型的肌营养不良和先天性肌病。遗传代谢性肌病虽可以急性和亚急性起病，但多有在应激情况下出现症状波动和反复发作的特点。多发性肌炎是最为常见的成人发病的获得性肌肉病，半年内迅速发展，出现严重的肌无力，表现为蹲起不能、吞咽困难、抬头费力，严重者不能自主翻身、卧床不起、呼吸困难。内分泌肌病属获得性的肌病，常见于甲状腺功能减低或亢进患者。

思路 4：本病主要与哪些疾病进行鉴别？

本病鉴别诊断包括运动神经元病、重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征、代谢性肌病（脂质沉积性肌病和线粒体肌病）、肢带型肌营养不良、甲状腺功能低下性肌病等。

学习笔记

知识点

肌病的鉴别诊断

1. 运动神经元病可以亚急性起病，也可表现为对称性的近端肌无力。尽管其为神经源性损害，但 CK 可以有轻至中度升高，容易与肌源性损害混淆，肌电图检查有助于鉴别。重症肌无力和 Lambert-Eaton 综合征可以通过神经电生理检查与肌病进行鉴别。多发性肌炎、代谢性肌病和肌营养不良需通过肌肉活检进行鉴别。

2. 多发性肌炎和肌营养不良均表现为四肢近端为主的肌无力和明显的 CK 升高，但肌营养不良多为隐匿起病，缓慢进展数年内出现蹲起困难，逐渐丧失行走能力。而多发性肌炎多为亚急性起病，半年内出现明显的肌无力症状，表现为上楼困难、蹲起费力。早期出现颈肌和咽喉肌受累是多发性肌炎与进行性肌营养不良鉴别的重要特点。

3. 多发性肌炎如果合并皮肤损害即为皮肌炎，后者的皮肤损害可以在肌无力之前或之后出现，也可以是一过性的，容易被患者忽视。有的皮肤损害非常轻微，仅表现为眼睑红肿或面部水肿。多发性肌炎还可以合并其他自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、红斑狼疮、干燥综合征和硬皮病等。因此可伴有关节肿胀、疼痛、皮肤红斑、肺纤维化等风湿性疾病的症状和体征。

4. 亚急性起病的四肢近端肌无力是多发性肌炎的重要特点，但也见于线粒体肌病、脂质沉积性肌病和重症肌无力。这些肌病均可以表现为自行缓解复发的临床特点，重症肌无力甚至在一天之内也可以表现出症状波动，即所谓“晨轻暮重”现象。运动不能耐受通常表现为行走数百米甚至数十米即需要休息，而短暂的休息后又可以继续行走。上述肌病的病态疲劳和运动不耐受现象有助于与多发性肌炎鉴别。

思路 5：门诊做哪些检查？

进一步的检查包括血常规、血沉、血乳酸、肿瘤系列、风湿系列、甲状腺功能、心脏彩超、肺 CT 等检查。

知识点

肌病伴多系统损害

肌病可以伴有其他系统损害，如多发性肌炎和皮肌炎可以有肺纤维化，也可以同时合并红斑狼疮和干燥综合征。强直性肌营养不良可有中枢神经系统、内分泌系统、消化系统受累。甲状腺功能低下或亢进引起肌无力时，可首先表现为肌病的症状，甲状腺功能相关的症状不明显。线粒体肌病或脑肌病时听觉、视觉、心血管、内分泌、消化、中枢和周围神经等全身多个系统都可以受累。糖原累积病时常合并肥厚性或扩张性心肌病。因此，对肌病患者而言，完善各项检查对明确诊断是十分必要的。

思路 6：是否进行肌肉活检？

该患者肌电图示肌源性损害，血清肌酶升高，提示肌肉病变，应该行肌肉活检以明确诊断。

知识点

肌肉活检的适应证

包括：临床和神经肌肉电生理检查提示肌源性损害时，为明确病因，肌肉活检是必要的检查；肌电图不能明确神经源性或肌源性损害时可通过肌肉活检明确损害的部位；血管炎性周围神经病时为寻找血管炎的证据有时需要周围神经和肌肉联合活检；一些中枢神经

学习笔记

系统的溶酶体代谢病如 Fabry 病、脑白质营养不良、神经蜡样质脂褐素沉积症可通过肌肉活检发现溶酶体在肌肉内的累积。

二、入院后进一步检查情况

入院后进行一系列实验室检查：血常规和血沉正常。风湿系列检查：抗 ulRNP 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗 ScL-70 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗核抗体、抗双链 DNA 抗体均阴性。免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3,C4、类风湿因子、抗链球菌溶血素 O、C 反应蛋白均在正常范围。肿瘤系列因子正常，胸部 CT 正常。甲状腺功能正常。

左侧肱二头肌活检病理检查：肌纤维大小明显不等，可见散在或呈小群分布的坏死、再生肌纤维伴吞噬现象(图 16-3)。肌内膜中度增生，未见炎性细胞浸润，PAS、ORO、MGT、NADH、COX 等染色均正常，ATPase 染色无同型肌纤维群组化现象。dystrophin、sarcoglycan(α、β、γ、δ)、dysferlin、caveolin-3 免疫组织化学染色未见上述蛋白缺失(图 16-4，图 16-5，图 16-6)。MHC-1 可见多数肌纤维明显阳性表达(图 16-7，图 16-8)。肌活检病理诊断：坏死性肌病伴 MHC-1 阳性。

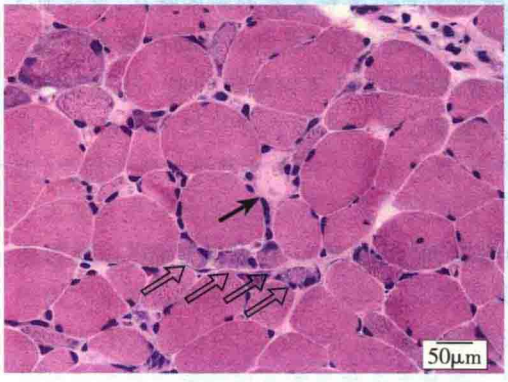


图 16-3　肌肉活检示大量坏死和再生肌纤维

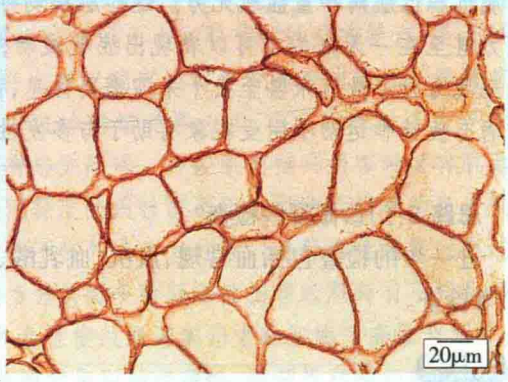


图 16-4　示肌膜 dystrophin 蛋白表达正常，抗 dystrophin(rod,N-terminal,C-terminal)抗体免疫组织化学染色

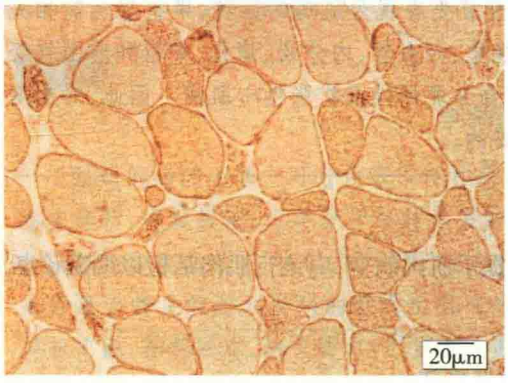


图 16-5　肌膜和肌浆内 dysferlin 蛋白表达正常，抗 dysferin 抗体免疫组织化学染色

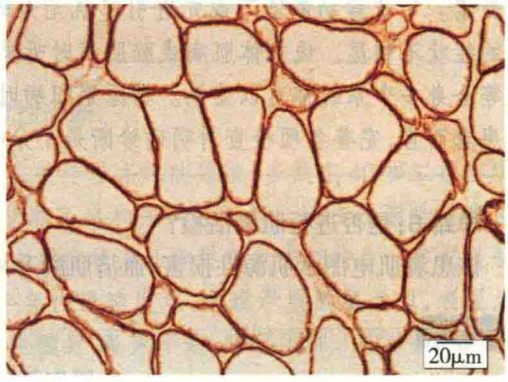


图 16-6　肌膜 sarcoglycan(α、β、γ、δ)蛋白表达正常，抗 sarcoglycan 抗体免疫组织化学染色

学习笔记

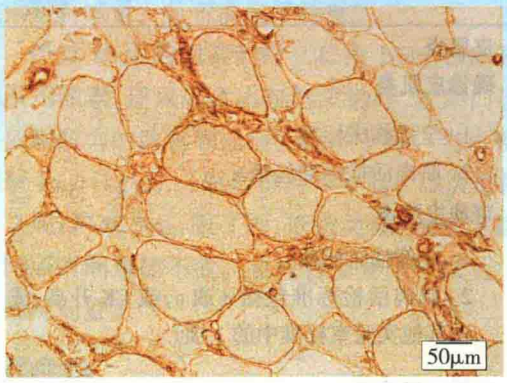


图 16-7　肌膜和血管内皮细胞 MHC-1 阳性表达，抗 MHC-1 抗体免疫组织化学染色

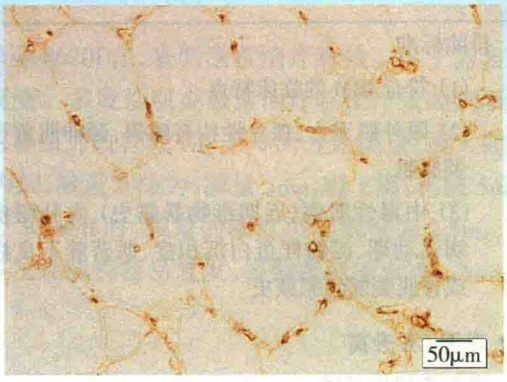


图 16-8　正常对照，示血管内皮细胞 MHC-1 阳性表达，肌膜不表达，抗 MHC-1 抗体免疫组织化学染色

思路 7：如何解读病理报告结果？

该患者肌肉活检病理免疫组织化学结果排除了 DMD/BMD、LGMD2B-2F 以及 LGMD1C 的可能。MHC-1 阳性提示自身免疫性异常导致坏死性肌病的可能，结合临床特点考虑多发性肌炎可能性大。

知识点

特发性炎症性肌病的病理特点

肌纤维的坏死常见于多种神经肌肉疾病，以肌纤维坏死和再生为主要病理特点的肌活检改变可见于多发性肌炎、皮肌炎、进行性肌营养不良和横纹肌溶解等。如果伴有炎症细胞浸润，多考虑为多发性肌炎或皮肌炎，但明显的炎细胞浸润有时也见于某些类型的肌营养不良，尤其是三好型（Miyoshi）远端肌营养不良、肢带型肌营养不良 2B 型（LGMD2B）和面肩肱型肌营养不良，免疫组化和基因突变分析可资鉴别。由于肌活检的局限性，一些多发性肌炎的患者有时活检标本取不到炎性细胞浸润灶，这时常规肌肉病理很难与进行性肌营养不良鉴别（诊断标准见表 16-1）。MHC-1 阳性的肌纤维表明有抗原提呈过程，可见于几乎所有坏死肌纤维，无特异性。但如果非坏死纤维表达 MHC-1 表明有免疫介导的病理生理过程，提示炎症性肌病的可能。本例患者肌肉活检病理以肌纤维坏死和再生为主，常见的一组肌营养不良蛋白免疫组化染色未见蛋白缺失，MHC-1 可见非坏死肌纤维明显阳性表达，尽管没有发现炎细胞浸润，仍提示多发性肌炎可能性大。

表 16-1　欧洲神经肌肉疾病中心（ENMC）特发性炎症性肌病的诊断标准（2004）

1. 临床标准	**多肌炎**
纳入标准	**确诊多肌炎**
(1) 起病年龄大于 18 岁，DM 和非特异性肌炎可儿童期起病	1. 除皮疹以外全部临床标准
(2) 亚急性或隐匿起病	2. CK 升高
(3) 对称性无力，近端重于远端，颈屈肌重于颈伸肌	3. 肌肉活检标准包括 a，排除 c，d，h，i
(4) 典型 DM 皮疹：眼睑淡紫色皮疹和水肿；Gottron 征：伴有鳞屑的红斑、皮肤萎缩和色素脱失，位于肘、膝、掌指、近端指间关节伸面；暴露部位的皮疹：面、颈、前胸（V 字征）、或肩、背（披肩征）	**可能多肌炎**
	1. 除皮疹以外全部临床标准
	2. CK 升高
	3. 3 项其他实验室标准中的 1 项
	4. 肌肉活检标准包括 b，排除 c，d，h，i

续表

排除标准

(1) 符合 IBM 的临床特点

(2) 眼外肌无力，孤立性构音障碍，颈伸肌重于颈屈肌

(3) 中毒性肌病(近期毒物暴露史)、内分泌疾病活动期、淀粉样蛋白沉积症、肌营养不良症或脊肌萎缩症家族史

2. **血清 CK 升高**

3. **其他实验室标准**

(1) 肌电图

纳入标准

1) 插入电位、自发电位增多

2) MUP 时限短、波幅低、多相 MUP 多

排除标准

1) 大量肌强直电位提示强直性肌营养不良或其他离子通道病

2) MUP 宽大

3) 募集减少

(2) MRI：肌肉组织 STIR 相见弥漫或局灶性高信号(肌水肿)

(3) 检测到肌炎特异性抗体

4. **肌肉活检纳入和排除标准**

(1) 肌内膜炎性细胞(T 细胞)浸润，围绕和侵入非坏死纤维

(2) 肌内膜 CD8+T 细胞围绕但不一定侵入非坏死纤维，或 MHC-1 广泛表达

(3) 束周萎缩

(4) 膜攻击复合物沉积于小血管，毛细血管密度减低，电镜发现内皮细胞管网状包涵体，束周纤维 MHC-1 表达

(5) 血管周围、肌束膜炎性细胞浸润

(6) 肌内膜散在 CD8+T 细胞浸润，但不围绕或侵入肌纤维

(7) 大量坏死纤维为突出病理改变，炎性细胞极少或血管周围少量，肌束膜炎性细胞不明显。

(8) 镶边空泡，破碎红边纤维，COX 阴性纤维

(9) 膜攻击复合物沉积于非坏死纤维肌膜或其他免疫染色提示肌营养不良

皮肌炎

确诊皮肌炎

1. 全部临床标准
2. 肌肉活检标准包括 c

可能皮肌炎

1. 全部临床标准
2. 肌肉活检标准包括 d 或 e，或 CK 升高，或 3 项其他实验室标准中的 1 项)

无肌病皮肌炎

1. DM 典型皮疹
2. 皮肤活检提示毛细血管密度降低、真皮表皮连接处小血管补体沉积
3. 无客观肌力减退
4. CK 正常
5. EMG 正常
6. 如做肌肉活检，无 DM 特点

可能的无皮疹性皮肌炎

1. 除皮疹以外全部临床标准
2. CK 升高
3. 3 项其他实验室标准中的 1 项
4. 肌肉活检标准包括 c 或 d

非特异性肌炎

1. 除皮疹以外全部临床标准
2. CK 升高
3. 3 项其他实验室标准中的 1 项
4. 肌肉活检标准包括 e 或 f，排除其他全部

免疫介导性坏死性肌病

1. 除皮疹以外全部临床标准
2. CK 升高
3. 3 项其他实验室标准中的 1 项
4. 肌肉活检标准包括 g，排除其他全部

思路 8：首选何种药物治疗？

首选口服泼尼松治疗，剂量为 1mg/(kg·d)。一般成人为泼尼松 60mg/d。患者住院期间给 60mg 泼尼松治疗 10 天，复查 CK 8620U/L。临床肌力无改善。下一步如何处理？如何判断疗效？

学习笔记

激素是否减量？是否需要维持量？

经过 10 天的激素治疗，CK 由 10367U/L 下降至 8620U/L，表明激素治疗有效。由于需要长期服用激素，建议患者出院继续治疗，定期门诊复查。多发性肌炎激素治疗临床疗效的判断主要依靠肌力的改善和血清肌酶的下降。当出现明显肌力改善或 CK 下降时开始减量，成人初始剂量 1mg/(kg·d)，一般要维持 4~6 周。以泼尼松为例，减量方法为：减量 5mg，服 1 周；再减 5mg，服 2 周；再减 5mg，服 3 周；依次类推，减至泼尼松 30mg/d 时，减量的幅度可以调整为 2.5mg，减量间隔时间规律不变。总疗程需要 1 年以上。多发性肌炎容易复发，多数患者需要 10~20mg/d 的维持剂量。

知识点

多发性肌炎的治疗

类固醇激素是治疗多发性肌炎的首选药物，由于需要较长的疗程，因此一般不主张静脉给药，通常也不推荐大剂量甲泼尼龙冲击治疗。长期使用含有氟的类固醇制剂被认为容易导致类固醇肌病的发生，一般也不选用口服地塞米松。口服甲泼尼龙或泼尼松是治疗多发性肌炎的首选类固醇激素药物。

激素治疗主要是抑制自身免疫介导的肌纤维坏死过程，当激素发挥疗效后，肌纤维坏死过程即得到抑制，2 周左右血清肌酶开始下降。但肌纤维的再生需要较长的时间，因此临床肌力的改善需要 3~4 周或者更长的时间才出现。

思路 9：类固醇激素的副作用有哪些？如何防范？

长期类固醇激素治疗可能会出现严重的副作用，治疗初起即应改注意防范。常见的副作用包括：高血糖、高血脂、低血钾、钠水潴留、肥胖、应激性胃溃疡、骨质疏松、股骨头坏死、白内障、类固醇肌病以及诱发机会性感染等。防范措施该包括：低盐、低脂肪、低碳水化合物和高蛋白饮食。口服补钾、补钙制剂以及胃酸抑制剂等。同时应注意适量增加体育活动，预防感冒，避免机会感染。

学习笔记

知识点

类固醇肌病

类固醇激素除了免疫抑制作用外，对葡萄糖、脂肪和蛋白质代谢有着重要的影响。由于其明显的促进蛋白质分解的作用，因此可能导致类固醇肌病，临床表现为下肢近端为主的肌无力、肌萎缩伴肌肉疼痛。肌活检病理显示选择性 2 型纤维萎缩和肌纤维内脂肪增加。在类固醇激素治疗多发性肌炎过程中出现肌无力加重时，需鉴别是原发病恶化还是合并了类固醇肌病。前者肌无力恶化与肌酸激酶升高同步出现，而后者肌无力恶化，但肌酸激酶无变化或持续下降。一旦出现类固醇肌病应减量或停用类固醇激素，改用其他免疫抑制剂。也可以给蛋白同化类激素如丙酸睾酮 25mg，肌肉注射，每周 2 次。

思路 10：如何判断类固醇激素疗效不充分？何时加用细胞毒性免疫抑制剂或其他免疫调节治疗？

类固醇激素治疗 6~8 周后 CK 下降仍不明显时，提示激素治疗不敏感，要考虑加用细胞毒性免疫抑制剂。常用的此类药物包括硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺。3 个月后如果疗效仍不满意，要考虑是否诊断有问题，或改用其他新型免疫抑制剂如环孢霉素、他克莫司等，也可加用大剂量的静脉用免疫球蛋白治疗。

知识点

免疫抑制剂的应用指征

细胞毒性免疫抑制剂主要用于类固醇激素治疗效果不佳的患者，当患者有严重的高血压或糖尿病时，为减少激素的用量也可以在治疗开始时就加用细胞毒性免疫抑制剂。使用免疫抑制剂时要注意监测不良反应，主要包括骨髓抑制、肝功能损害、机会感染、诱发肿瘤等。

思路 11：哪些因素影响本病的预后？

患者起病年龄和开始治疗时病程的长短直接影响本病的预后。

知识点

多发性肌炎的预后

老年患者和确诊前病程比较长的患者疗效通常比较差。激素和免疫抑制剂可控制自身免疫损害对肌纤维的破坏作用，但肌力的恢复取决于坏死肌纤维的再生和修复能力。多发性肌炎的早期，肌纤维破坏相对较轻，再生和修复比较迅速和完全。如果病程较长，肌纤维破坏严重且肌内膜明显增生，肌纤维再生不完全，肌力恢复也会受到限制。老年人由于对药物不良反应的耐受性比较差，肌肉再生能力相对弱，且容易合并心肺并发症等因素，预后较差。

学习笔记

第三节　重症肌无力

重症肌无力（myasthenia gravis，MG）是自身免疫性神经 - 肌肉接头疾病，以病理性疲劳（晨轻暮重、活动后加重、休息后减轻）和无力为主要表现，骨骼肌肌群（眼外肌、面肌、球部肌、颈肌、四肢肌、中轴肌和呼吸肌）受累，而中枢和周围神经未受累，因此肌容积、腱反射、感觉、自主神经和括约肌正常，病理征阴性。

肌群的受累及其时间是重要的问诊点，要明确其是否存在病理性疲劳。定量进行肌群功能检查（疲劳试验）是 MG 诊断和临床分型的重要基础。

乙酰胆碱受体（AChR）和肌肉特异性酪氨酸肌酶（MuSK）抗体具有高度特异性，提示自身免疫受累。新斯的明试验、重复神经刺激（RNS）和单纤维肌电图（SFEMG）提示神经 - 肌肉接头受累，支持 MG 的诊断。胸腺异常是 MG 的主要伴发疾病，发现并治疗有助于改善 MG 的预后，部分胸腺瘤本身有一定恶性倾向，需要得到及时治疗。胸腺 CT 能够发现胸腺瘤。连接素（titin）和兰尼碱受体（RyR）抗体有助于提示潜在的胸腺瘤。

MG 的鉴别诊断要考虑病理性疲劳现象，但多种疾病均可存在一定的疲劳性，甚至新斯的明试验时也有一定程度改善，RNS 和 SFEMG 也有类似 MG 的异常。更加重要的是按照受累部位进行鉴别。眼睑下垂者鉴别：眼睑痉挛（Meige 综合征）、动眼神经麻痹（糖尿病、动脉瘤和脑干病变）、Horner 综合征、先天性睑下垂和下颌瞬目综合征。眼外肌麻痹者鉴别动眼神经麻痹、眼咽型肌营养不良、慢性进行性眼外肌麻痹、甲状腺眼病（Graves 病）、眼眶内占位（眶内肿瘤、脓肿或炎性假瘤等）和 Miller Fisher 综合征。咽喉肌无力者鉴别脑干梗死、后组颅神经麻痹和进行性延髓性麻痹。颈部和四肢肌肉无力者鉴别 Lambert-Eaton 综合征（LEMS）、线粒体肌病、代谢性肌病、运动神经元病和肉毒中毒。呼吸困难者鉴别运动神经元病、支原体感染、支气管痉挛、心功能不全、心包积液和肺栓塞。儿童或青少年起病者鉴别先天性肌无力综合征。还需要鉴别慢性疲劳

综合征。

按受累范围和严重程度，对成人的 MG 有两种常用的分型系统。Osserman 分型：Ⅰ型，病变仅局限于眼外肌；Ⅱ型，缓慢起病，通常眼外肌受累首发，逐渐累及四肢肌群和球部肌群，呼吸肌不受累，Ⅱ a 型为轻度全身型，Ⅱ b 型为中度全身型，较Ⅱ a 型严重，尤其是球部肌群受累；Ⅲ型，发病数周内累及四肢肌群和球部肌群，半年内累及呼吸肌；Ⅳ型，多在 2 年后由Ⅰ和Ⅱ型发展而来，累及呼吸肌；Ⅴ型：伴有局限性肌萎缩。儿童（15 岁以下）发病的 MG 少见全身型。女性 MG 患者产下的新生儿可发生新生儿一过性肌无力。MGFA 分型：Ⅰ型，主要累及眼外肌受累，其他肌群正常；Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ型分别为轻度、中度和重度受累，根据受累肌肉的分布又分为 a 和 b 亚型，其中 a 亚型主要累及四肢和中轴肌群，可伴有球部肌群受累但无呼吸肌受累，b 亚型主要累及球部肌群和呼吸肌；Ⅴ型是指需气管插管和（或）人工通气。

MG 严重时可因呼吸肌无力导致肌无力危象（myasthenic crisis），需要气管插管和人工通气。MG 严重时亦可因大量使用胆碱酯酶抑制剂导致胆碱能危象，需要与肌无力危象鉴别。

MG 的诊疗环节

1. 详细询问患者病程中的症状（受累肌群及病理性疲劳）以及发生不同症状的时间。

2. 查体时重点关注受累肌群分布，并评价肌容积、腱反射、病理征、感觉、自主神经和括约肌。

3. 结合本单位的具体条件，对临床疑诊 MG 的患者进行胆碱酯酶抑制剂试验、RNS 检查以及抗 AChR 抗体和抗 MuSK 抗体等检查，以确定是否有自身抗体导致神经肌肉接头传导障碍的证据，明确 MG 的诊断。

4. 对于确诊证据不足的患者，进行完善的鉴别诊断，并排除合并的其他疾病（尤其是甲状腺疾病），临床拟诊，并决定随访或试验性治疗，仍然不能确诊者密切随访并进一步排除鉴别诊断疾病。

5. 进行胸腺 CT 检查以明确胸腺情况。

6. MG 严重程度评价（定量测评受累肌群的严重程度，如采用许贤豪量表或 MGFA 量表）和肌无力危象风险评估。

7. 对于确诊的 MG 患者，进行临床分型，并结合胸腺情况决定治疗方案。

8. 对肌无力危象前期患者及时进行干预，减轻症状和严重程度后进行长期免疫治疗。

9. MG 患者出院后仍需进行长期随访，进行长期免疫治疗，住院期间、出院前和随访时对患者进行相关的健康宣教。

临床病例讨论

门诊就诊情况

患者曹 ××，男性，39 岁，公务员，已婚，体重 82 kg，因“眼睑下垂 20 天，视物成双 7 天”于 2012 年 4 月 19 日来门诊就诊。

患者交替性眼睑下垂 20 天，视物成双 7 天，详细询问其他肌群受累情况时患者自述不伴咀嚼和吞咽困难，不伴闭目无力，不伴鼻音，不伴颈部酸痛或无力，不伴举臂和上楼困难，无憋气。晨轻暮重，但休息后眼睑下垂不能完全缓解，视物成双无改善。无尿便障碍。外院肌肉注射新斯的明 1mg 后 20 分钟观察眼睑下垂仅轻微改善，复视无改善，记录可疑，但患者自述 40~60 分钟时感到明显改善，在病历中并无记录。

既往史：24 岁时曾经患甲亢，治疗后已经停药 3 年。

查体：T：36.5℃，P：75 次 / 分，R：16 次 / 分，BP：107/68mmHg。（患者已经开始服用溴吡斯的明，检查前让患者停用 6 小时以上）神志清楚，双侧眼睑下垂，左侧 9-3，右侧 10-2（平视 60 秒时钟表位），左眼外展露白 2mm，内收露白 1mm，上下视充分，右眼外展和内收均露白 1mm，上下视受限，向左和向右注视均有复视，右眼轻度突出，双侧闭目埋睫征轻度不全，

每秒 1 个数字匀速数到 80 无声音改变，屈颈抬头 67 秒，侧平举和直腿抬高均 120 秒。肌容积正常，四肢肌力、肌张力、腱反射和共济运动均正常，病理征（-），感觉未见异常。

辅助检查：外院头颅 MRI 未见异常；T3、T4 正常范围，TSH 0.18μIU/ml（参考值 0.35~4.94μIU/ml）；一周前外院低频 RNS 仅见腋神经 5 Hz 刺激递减 31%（未重复 5Hz 刺激），2Hz 和 3Hz 刺激无递减，尺神经和面神经 RNS 未见异常。

思路 1：患者初始的资料能否进行定位和定性诊断。

定位和定性诊断是神经内科特有的诊断思路。多依靠体征来定位，MG 体征可能无异常，但病史和疲劳试验能够提示病理性疲劳，低频 RNS 典型的递减反应提示神经肌肉接头受累亦可支持定位。排除肌容积、腱反射、病理征、感觉、自主神经和括约肌异常后可肯定地定位于神经肌肉接头。如果发现上述体征异常，则需要排除合并其他疾病或怀疑 MG 的诊断。

本患者为青年男性，处于病程早期，但临床经过和疲劳试验已经比较典型，从眼外肌受累首发，已有面肌和颈部肌群受累。现有的胆碱酯酶抑制剂试验和 RNS 结果不可靠，需要复查，距离临床确诊 MG 还有一步距离。少数情况下，胆碱酯酶抑制剂试验无法完成（如患者有使用胆碱酯酶抑制剂的禁忌证，患者无法耐受或不配合，因合并颈椎病、腰椎病变、已有憋气等使一些关键项目无法完成）或胆碱酯酶抑制剂试验不敏感（如在抗 MuSK 抗体阳性的患者）或试验中出现副作用而不得不终止，RNS 检查的定性诊断意义就成为重要的支持证据。定位于神经肌肉接头后定性诊断就比较容易，只要临床上排除其他累及神经肌肉接头的疾病和（或）有 MG 致病性抗体（AChR 抗体或 MuSK 抗体）即可诊断。

新斯的明试验结果可疑阳性，但剂量不足，观察时间也不足。低频 RNS 检查发现可疑的递减（只有 1 条神经 1 个刺激频率下出现递减，但与同一神经其他频率下的改变相差很大，需要重复刺激核实，以排除肢体运动造成的假阳性）。

思路 2：此患者哪些临床表现是 MG 所致，哪些临床表现还要考虑其他疾病。

晨轻暮重，为病理性疲劳的表现，交替性眼睑下垂为 MG 典型的首发症状，其后出现视物成双，查体发现眼球运动障碍、闭目轻微无力和屈颈抬头疲劳，后两者是患者没有注意到而在查体时发现的。除了肌群受累，无肌容积、腱反射、病理征、感觉、自主神经和括约肌异常。眼球轻度突出不是 MG 的症状，需要考虑合并疾病，尤其是甲亢。

知识点

MG 的病史和查体

1. 问诊时应特别注意发病后进展速度、受累肌群以及顺序，以及既往史、个人史和家族史的收集。对已经完成的辅助检查需要核实其可靠性。

2. 查体时要注意患者无法注意到的肌群受累以及无力的体征，且排除肌容积、腱反射、病理征、感觉、自主神经和括约肌异常。

3. 要注意合并的疾病，其可以造成一些与 MG 相似的症状和体征，但无法被胆碱酯酶抑制剂试验改善。

知识点

疲 劳 试 验

1. 与神经科其他疾病不同的是 MG 还需要进行疲劳试验。疲劳试验能够分析病史中患者无法注意到的受累，且定量进行疲劳试验能够作为其后胆碱酯酶抑制剂试验和随访中

学习笔记

严重程度评价的基础。

2. 需要尽可能在相似的运动疲劳程度背景下且在胆碱酯酶抑制剂的剂末检查以确保可比性。

3. 在患者不过于疲劳、进餐后进行检查，且在说明进行疲劳试验的意义后要求患者最大程度配合，避免患者因过于劳累、饥饿和配合不足出现疲劳试验假阳性和高估严重程度。

知识点

胆碱酯酶抑制剂试验

1. 可提示神经肌肉接头受累，在临床典型的患者，胆碱酯酶抑制剂试验阳性即可诊断临床确诊的 MG。

2. 病情允许时，试验前停用口服胆碱酯酶抑制剂至少 6~8 小时，但病情严重者不能停药以免病情加重无法完成，可以在服药后 3~4 小时进行。

3. 国内通常使用新斯的明试验：新斯的明成人 0.02mg/kg 体重，儿童 0.02~0.03mg/kg 体重，肌肉注射，10~20 分钟起效，最长作用时间可持续 2 小时，便于详细评价。可先肌肉注射阿托品 0.5~1mg。注射 10 分钟后开始观察，直到 60 分钟，记录各主要肌群改善的程度。要注意不同肌群的改善程度和出现改善的时间可不同。

4. 切忌注射前放任患者一出现疲劳即终止测量而在注射后反复鼓励患者配合，以减少假阳性的发生。为了避免因饥饿或过度劳累出现的假阴性，应在检查前让患者吃饭且适当休息。

知识点

电生理检查（RNS 和 SFEMG）

1. 进一步支持神经肌肉接头受累的诊断。

2. RNS：病情允许情况下停用胆碱酯酶抑制剂 12 小时后进行。典型的改变为低频（2~5Hz）重复刺激时肌肉动作电位波幅的递减 >10%~15%（第 4 个或第 5 个波与第 1 波的波幅之差与第 1 个波的波幅相比）。

3. 选择的神经包括支配近端的面神经、副神经、腋神经或肌皮神经以及支配远端的正中神经或尺神经。参考临床发现的受累肌群，取最为接近的神经，获得阳性结果的可能性增加。检测支配近端肌肉的神经有助于增加其敏感性，增加检查神经的数量可提高敏感性。

4. 低频 RNS 阳性的定义是至少 1 条神经重复引出递减现象（>10%）。有两种判断方法：①对检出递减 >10% 的神经 20~30 秒以后再次行 RNS 检查，获得相近结果，即使只有 1 条神经 1 个频率引出递减现象，可作为阳性；②1 条神经上有两个以上刺激频率引出 >10% 的递减反应。即使多条神经有 >10% 的递减但在该神经上无上述重复结果（多个频率或同一频率多次重复引出），也不能认为 RNS 低频递减阳性。眼肌型患者的低频 RNS 阳性率不足 50%，全身型可达 85%~90%。RNS 阴性不能排除 MG。高频（10~20Hz）RNS 递增 >100% 有助于诊断 LEMS。

5. MG 患者的感觉和运动神经传导速度和波幅通常正常，针极肌电图检查可见运动单

学习笔记

位波形不稳定现象，在病情严重者或有肌萎缩者，也可出现类似肌源性损害的表现，但通常无异常自发电位。

6. SFEMG：是最敏感的 MG 检查方法，主要表现为颤抖增宽和（或）传导阻滞，敏感性 >90%，但在多种神经肌肉疾病均可见到 SFEMG 异常，只有在高度怀疑 MG 者行 SFEMG 检查才能有较高的特异性。SFEMG 适于在临床较典型但 RNS 阴性的 MG 确证（SFEMG 阳性）诊断或临床高度怀疑 MG 的患者排除 MG（SFEMG 阴性）。

知识点

自身抗体

1. 全身型 MG 患者 AChR 抗体的阳性率为 85%，但眼肌型约 50%。AChR 抗体检查的特异性为 99%，临床表现典型且该抗体阳性可确诊 MG。同一患者前后比较抗体滴度改变与严重程度改变有相关性。

2. 在 AChR 抗体阴性的全身型患者应检查 MuSK 抗体，该抗体阳性者眼外肌受累的比例低，多累及面部、球部、颈部肌肉，伴有肌萎缩的比例较高，肌无力危象更常见，可累及 AChR 抗体阳性患者很少累及的肌肉，如脊旁肌和食管上部肌肉，其胸腺通常正常。

3. 40%~50% 的晚发型 MG 患者和 90% 的伴有胸腺瘤的 MG 患者可检测到 titin 抗体，该抗体阳性者通常 MG 病情更重，可伴有肌肉损害。50%~70% 的伴有胸腺瘤的 MG 患者可检测到 RyR 抗体，该抗体对胸腺瘤的特异性高于 titin 抗体，该抗体阳性者通常更重，且球部受累和呼吸肌受累较多，心源性猝死的风险也较高。这两种抗体的检测不是为了支持 MG 的诊断，但在年轻患者有助于提示胸腺瘤的存在。

4. 甲状腺检查中还要包含抗甲状腺过氧化物酶抗体（ATPO）和抗甲状腺球蛋白抗体（TGAb），有助于发现亚临床的甲状腺疾病；抗 TSH 受体抗体（TRAb）则有助于发现 Graves 眼病，该抗体的滴度与 Graves 眼病的严重程度相关。

思路 3：患者在暂停溴吡斯的明 6 小时后肌肉注射新斯的明 1.5mg，注射后的改变（表 16-2）。复查 RNS，面神经 3Hz 递减 19%，5Hz 递减 21%，腋神经 2Hz 递减 35%，3Hz 递减 31%，5Hz 递减 40%，尺神经 20Hz 无递增。TGAb 和 ATPO 均在正常范围，TRAb6.2 IU/ml（参考值 0~1.22IU/L）。AChR 抗体（ELISA 法）抑制率 54%（参考值 <16%），MuSK 抗体正常范围，titin 抗体（+）。胸腺强化 CT 示胸腺瘤（图 16-9）。因 TRAb 水平增高，进一步查眼眶 MRI 发现左眼外直肌增粗（图 16-10）。

表 16-2　新斯的明试验结果（结果正常的项目在注射后各时点不复查，表中省略）

	眼睑		眼球内收		眼球外展		右眼上下视	埋睫征		抬头
	左	右	左	右	左	右		左	右	
注射前	9-3	10-2	1	1	2	1	受限	轻度不全	轻度不全	67
20min	10-2	10-2	1	1	1.5	0.5	无改变	完全	完全	92
40min	11-1	11-1	0	0.5	1	0	无改变	完全	完全	120
60min	10-2	10-2	0.5	1	2	1	无改变	轻度不全	轻度不全	106

注：眼睑为钟表位，眼球内收和外展为露白毫米数，屈颈抬头为秒数

学习笔记

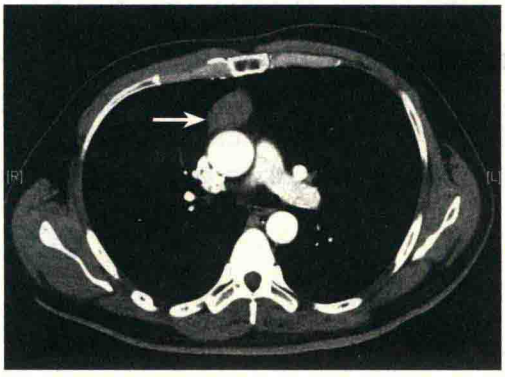


图 16-9　强化 CT 扫描显示胸腺瘤

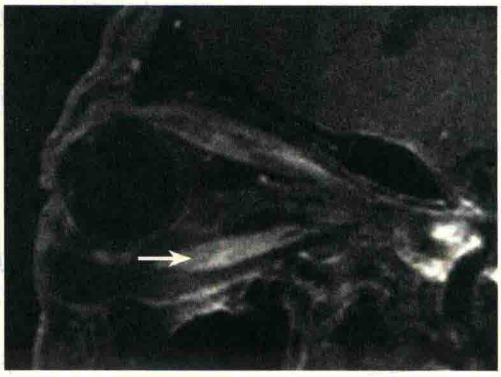


图 16-10　MRI 显示眼外肌增粗并部分增强

知识点

胸腺影像学

1. CT 诊断胸腺增生的敏感性为 36%，特异性为 95%，诊断胸腺瘤的敏感性为 88.5%，特异性为 77%。

2. 对于发现胸腺瘤的侵袭 MRI 优于 CT。

3. CT 增强扫描对判断胸腺瘤以及与胸腺增生和其他纵隔占位鉴别具有价值，但造影剂可能引起 MG 症状加重，对病情较重的患者要谨慎。

4. 发现胸腺瘤或胸腺增生并不是 MG 诊断的直接证据，但对 MG 的分型有价值。

思路 4：新斯的明试验阳性（可见各肌群改变不在同一时点，但多数在 40 分钟，部分在 60 分钟再次加重）、RNS 低频递减和 AChR 抗体阳性可确诊 MG。RNS 高频无递增，可以排除突触前膜病变。右侧上直肌和下直肌麻痹在新斯的明试验中未改善，应该鉴别是 MG 所致还是合并其他疾病？临床分型如何？

按照定义，该患者的临床分型为 Osserman Ⅱ a 型，MGFA 分型也是Ⅱ a 型。

左侧外直肌麻痹在注射足量新斯的明后仍未完全改善，可能的原因包括 MG 的眼外肌受累严重无法完全改善或合并其他疾病。MG 病程长且未早期治疗者才有眼外肌麻痹无法完全改善，本例病史短，因此需要排除合并疾病。左侧眼球轻度突出且 TRAb 滴度增高，患者还应甲亢病史，考虑合并 Graves 眼病。眼眶 CT 发现眼外肌增粗支持该诊断。

知识点

MG 重要的鉴别诊断　突触前膜的病变

1. 亦可出现活动后早期加重，但持续活动后因突触前膜的乙酰胆碱（ACh）释放增加而使症状减轻。

2. 因为释放 ACh 减少，患者还会出现 M 受体功能不足的症状，包括口干、体位性低血压、胃肠道蠕动减少等。

3. LEMS 中 60% 为副肿瘤综合征所致，可单独出现或伴有其他副肿瘤综合征的表现；40% 为自身免疫性。高频 RNS 递增 >100% 有助于诊断，VGCC 抗体阳性支持诊断。

4. 肉毒中毒可因误服肉毒杆菌毒素（被污染的蜂蜜或罐头）或伤口感染肉毒杆菌所致，其 RNS 递增幅度不及 LEMS（>50% 即可诊断），但因毒素作用持久，危险性大，尤其是感染的患者。

学习笔记

思路 5:MG 有多种治疗方法,需要综合考虑,本患者初始治疗应该如何决策?

该患者的受累已经影响日常生活,应该考虑免疫治疗。因病程短,MG 病情加重趋势未知,将来是否有条件较安全地行胸腺切除术也未知,故应该在病情尚轻微时尽早行胸腺切除术治疗。

知识点

MG 的治疗原则

1. 诊断 MG 就开始溴吡斯的明治疗。

2. 胸腺瘤患者行胸腺切除术,以避免胸腺瘤增大无法切除,但不一定能够改善 MG 的预后。AChR 抗体阳性的年轻全身型 MG 患者也要考虑胸腺切除术以改善 MG 的预后。

3. 轻中度患者可以采用激素为基础在门诊实施综合治疗,轻中度患者可以单用激素治疗,若单用激素疗效差、激素依赖或激素减量后复发,则合用免疫抑制剂;对病情重、伴有胸腺瘤以及抗连接素和抗 RyR 抗体阳性的患者要及时给予免疫抑制剂。

4. 进展性加重的所有 MG 患者均要给予免疫治疗。定期对疗效进行评价,疗效不足时调整免疫抑制剂治疗。

5. 严重者需住院治疗,采用血浆置换(PE)或静脉注射免疫球蛋白(IVIG)(发生危象气管插管后可给予甲泼尼龙冲击)治疗好转后在门诊进行上述长期治疗。

6. 初始治疗尽可能诱导缓解,给予足够剂量和足够疗程,并与不良反应、耐受性和费用等因素权衡。减量要个体化,根据随访中疲劳试验的结果调整,激素疗效不足或减量后复发者及时添加免疫抑制剂。摸索出最小维持量,长期保持该剂量,观察不良反应。

7. 注意患者生活调养的宣教、强调预防感染、避免药物引起的加重以及患者情绪心理。

知识点

胸腺切除术

1. 诊断胸腺瘤或无法与胸腺瘤明确鉴别,无论 MG 是眼肌型还是全身型均建议行胸腺切除术,胸腺瘤的病理学和影像学特征决定后续是否采用放射治疗和化学治疗。

2. 与未行胸腺切除术的患者相比,接受胸腺切除术治疗的 MG 患者无需药物治疗而缓解的概率是未手术患者的 2 倍,症状完全消失的概率为 1.6 倍,临床改善的概率为 1.7 倍,比较严重的患者(Ⅱb、Ⅲ和Ⅳ型)获益更大。伴有 AChR 抗体的全身型 MG 可获益于胸腺切除术,AChR 抗体阴性的患者胸腺切除术的疗效尚未确定,目前证据不支持在 MuSK 抗体阳性患者行胸腺切除术治疗。

3. 选择行胸腺切除术的时机是 MG 初发病情较轻时或病情严重但治疗后减轻且临床稳定者,围术期肌无力危象的发生率明显低于对病情不控制即手术者。

2 周后患者在胸外科行胸腺切除术,术前肌无力症状稍微加重,无咀嚼、吞咽和呼吸困难。术后病理示 B2 型胸腺瘤,胸外科建议患者术后放疗,但患者拒绝,且未来神经科随诊。术后 1 个月症状明显改善,患者自行停用溴吡斯的明,症状仍然减轻。术后 2 个月时患者就诊,咀嚼和吞咽困难,无憋气。双侧眼睑下垂,左侧 9-3,右侧 8-4(平视 60 秒时钟表位),眼球运动左侧外展露白 2mm,内收露白 2mm,下视受限,右侧外展和内收均露白 3mm,上下视明显受限,向左和向右注视均有复视,双侧闭目埋睫征重度不全,匀速数数到 30 时声音显著低沉,屈颈抬头 27 秒,侧平举左侧 32 秒,右侧 52 秒,直腿抬高左侧 80 秒,右侧 72 秒。

学习笔记

思路 6:患者术后短暂减轻,但很快加重,Osserman 分型为Ⅱb 型,MGFA 分型为Ⅲb 型,需要尽快开始免疫治疗。应该如何治疗?

在使用溴吡斯的明的基础上,开始中等剂量激素治疗,并合用减少激素不良反应的药物。治疗之初特别注意有无加重,根据症状调整溴吡斯的明用量。治疗过程中也要注意是否有加重趋势。如果加重,要考虑尽早添加免疫抑制剂,加重明显则短期合用 PE 或 IVIG。

知识点

激素和免疫抑制剂的长期治疗

1. 泼尼松是 MG 的一线治疗,可合用硫唑嘌呤,同时给予药物预防激素的副作用。激素加硫唑嘌呤治疗无效或不能耐受者采用其他免疫抑制剂治疗。

2. 口服泼尼松作为免疫治疗的首选,适于胆碱酯酶抑制剂不能获得满意疗效、胸腺切除术前或术后恶化者以及不能手术者。Ⅰ和Ⅱa 型患者可从 60~80mg/d 或 1mg/(kg·d)开始;而对于Ⅱb 和Ⅲ或Ⅳ型以较大剂量开始时,MG 病情可短暂加重,通常发生在给药后的 4~10 天,有时可诱发危象,故通常从泼尼松 30mg/d 开始逐渐增加(每 2~3 天增加 5mg)到 1mg/(kg·d)。

3. 如果患者病情较重需要更大剂量激素,可以适当增加胆碱酯酶抑制剂的剂量以及合用短期治疗(PE 或 IVIG)以减少短暂加重的风险,其后尽早合用免疫抑制剂。

4. 激素治疗后通常在 2~6 周出现改善,严重者有时需要 8~12 周才能改善,最大效应在 6 个月后出现。改善后应逐渐减量到最小有效剂量隔日口服。剂量在 0.2mg/(kg·d)以下时不良反应较少。

5. 对Ⅰ和Ⅱa 型患者亦可大剂量甲泼尼龙冲击,数天内见效且疗效维持 2~3 个月,对Ⅱb、Ⅲ和Ⅳ型患者要慎用,但应做好处理危象的准备。

6. 免疫抑制剂适于激素疗效差及激素依赖患者的长期治疗。选择时不仅要参考指南的推荐,更要结合患者的具体情况和药物本身的特点,并观察在预期时间能否达到足够的疗效。

知识点

MG 的短期治疗

1. 血浆置换(PE)常在第一周起效,作用持续 1~2 个月。但如果存在合并感染,患者很快再次加重。PE 能够在准备胸腺切除术前或术后改善患者的病情,亦可在刚开始免疫治疗和在危象期间改善患者的病情,尚无证据来推荐反复 PE 来用于 MG 的长期治疗。

2. 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)在开始治疗后 5~10 天起效,维持 1~2 个月。MG 加重时 IVIG 与 PE 等效,可用于治疗中度到严重的 MG,亦可在术前准备或妊娠期使用,但并无反复给予 IVIg 能够获得功能改善或减少激素用量的证据。

思路 7:检查血糖、血脂正常,患者无激素使用的其他禁忌证,故知情同意的基础上给予甲泼尼龙片 32mg/d 开始,每 3 天增加 4mg/d,给予硫糖铝和钙尔奇 D 预防激素不良反应,溴吡斯的明 60mg,q6h,调整吃饭时间,使溴吡斯的明在三餐前 1 小时服用。查血常规、肝功能、肾功能、肝炎全套(甲、乙、丙、戊)。治疗后 14 日复诊,甲泼尼龙片增加到 48mg/d,症状仍然加重,吞咽困难加重,饮水呛咳,伴有活动性轻微憋气,肺功能检查示通气功能障碍,换气功能正常,且无近期感染证据,患者睡眠差,比较紧张。查体:双侧眼睑下垂,左侧 7-5,右侧 7-5,眼球运动基本固定,双侧

学习笔记

闭目埋睫征重度不全，声音显著低沉，屈颈抬头 0 秒，侧平举左侧 5 秒，右侧 4 秒，直腿抬高左侧 21 秒，右侧 32 秒。建议患者住院和鼻饲，但患者拒绝，建议甲泼尼龙片减量到 32mg/d，溴吡斯的明增加到 90~120mg，q6h，并给予免疫球蛋白 20g/d，连续 5 天。患者增加溴吡斯的明剂量后症状即减轻，使用免疫球蛋白 3 天后症状进一步改善，自行停用免疫球蛋白。一周后复诊，服溴吡斯的明 90mg 后 2 小时，咀嚼和吞咽轻微困难，无憋气。双侧眼睑下垂，左侧 10-2，右侧 9-3，眼球运动左侧外展露白 1mm，内收露白 0.5mm，右侧外展和内收均露白 1mm，上下视轻微受限，向左和向右注视均有复视，双侧闭目埋睫征重度不全，匀速数数到 45 时声音显著低沉，屈颈抬头 20 秒，侧平举左侧 18 秒，右侧 22 秒，直腿抬高左侧 45 秒，右侧 52 秒。

思路 8：患者已经出现呼吸困难，为通气功能障碍，且吞咽困难加重，其他症状也有加重，溴吡斯的明增加剂量后症状一定程度改善，提示 MG 所致。病程不足半年即出现呼吸肌受累但未插管，故该患者的 Osserman 分型是Ⅲ型，MGFA 分型是Ⅳ b 型。免疫球蛋白有一定疗效，长期治疗如何决策？患者有胸腺瘤，titin 抗体阳性，已经检查血常规、肝功能、肾功能和肝炎全套均无异常，是否马上开始免疫抑制剂治疗？选用何种免疫抑制剂？激素是否再增加剂量？

患者症状较重，需要住院观察并治疗。患者单纯激素治疗的疗效差，且有胸腺瘤和 titin 抗体，无免疫抑制剂使用的禁忌证，故尽早添加免疫抑制剂。激素可以稍微加量到初始治疗剂量（泼尼松 60mg/d），随访观察，改善后减量。无明显加重无需长期使用 IVIG。

出院后服用泼尼松 60mg/d，并加用硫唑嘌呤 150mg/d，患者改善较慢，激素无法减量，出院 4 个月时知情同意后给予他克莫司 3mg/d，泼尼松开始逐渐减量。出院 1.5 年时，他克莫司减到 2mg/d，泼尼松减到 15mg/d，患者病情比较稳定情况（1 周前查双侧眼睑无下垂，眼球各向运动充分，无复视，双侧闭目埋睫征轻度不全，屈颈抬头 92 秒，侧平举和直腿抬高均 120 秒，复查 TRAb 恢复正常，AChR 抗体抑制率 23%，停用溴吡斯的明，恢复上班 2 个月）下，因家中老人去世办理丧事期间感冒咳黄色痰并发热，咳痰困难，吞咽困难并呼吸困难，住院治疗。体温：38℃，中性粒细胞 15.6×10^9/L，有黄痰且呼吸道有大量分泌物，双肺可闻痰鸣音，无法平卧，胸式呼吸微弱，可见反常呼吸运动，血氧饱和度 89%，氧分压 61mmHg，二氧化碳分压 52mmHg。给予新斯的明 1mg 肌肉注射后 20 分钟，能够咳痰，口腔分泌物减少且能够平卧，呼吸运动改善，氧饱和度 95%。

思路 9：患者在精神刺激和感染后原本逐渐改善的症状迅速加重，已有明确的咽喉和呼吸肌受累的临床表现，是否有发生误吸和呼吸衰竭的风险？肌注新斯的明后有一定改善，是否需要气管插管？溴吡斯的明如何应用？合并感染时能否马上增加激素或免疫抑制剂的剂量？ PE 和 IVIG 哪个首选？

感染是诱发危象的重要原因且咳痰困难可以导致误吸甚至窒息，故应积极控制。咽喉肌受累不仅容易导致误吸，也是呼吸衰竭的危险因素。注射新斯的明可有助于诊断肌无力危象且可能避免气管插管，但多次注射新斯的明的反应越来越差时切勿反复注射，以免诱发胆碱能危象。要识别胆碱能危象的临床症状。无法保护气道（误吸严重或窒息、因 MG 导致上部气道闭塞而出现三凹征）以及出现缺氧和（或）二氧化碳衰竭时需要立即气管插管。气管插管后停用溴吡斯的明，改善后准备脱机时者从小剂量开始使用。合并感染时增加激素或免疫抑制剂的剂量对马上改善病情无助且可能加重感染。合并感染时 PE 的疗效差，应首选 IVIG。

鼻饲溴吡斯的明 120mg，q6h，呼吸困难减轻，分泌物较前减少，基本上能够平卧。给予敏感抗生素，未增加激素和他克莫司的用量，给予静脉注射免疫球蛋白 25g/d。第 2 日凌晨 5 点氧饱和度迅速下降到 82% 且二氧化碳分压 74mmHg，血压下降到 89/50mmHg。立即给予气管插管并给予碳酸氢钠注射液 125ml 静脉点滴，气管插管后吸出大量黄色黏痰，15 分钟后血压恢复到 123/58mmHg，氧饱和度恢复到 94%，有自主呼吸但无法保持氧饱和度在 90% 以上。停用溴吡斯的明，并继续抗生素和免疫球蛋白治疗。5 天时自主呼吸仍未达保持氧饱和度 90% 以上，但体

学习笔记

温恢复正常，中性粒细胞降低到 12.9×10^9/L。胸部 CT 未见肺部明显炎症反应，胸腺瘤无复发。知情同意后给予甲泼尼龙 1000mg/d，冲击治疗 3 天后改为静脉注射甲泼尼龙 60mg/d。第 13 天能够脱机且低流量吸氧状态下保持氧饱和度 >95%。

知识点

危象的定义

MG 所致的肌肉无力严重到需要气管插管来支持通气或保护气道称作危象（crisis）。

肌无力危象（myasthenic crisis）是胆碱能递质相对不足所致，常在 MG 病情加重时出现，或在 MG 病情平稳时由感染、手术、应激反应、月经和药物等因素诱发。

反拗危象（brittle crisis）曾经被描述为在 MG 症状加重时胆碱酯酶抑制剂突然失效，其实这种情况很可能与 AChR 敏感性下调以及酸中毒导致受体对 ACh 敏感性丧失有关，因此可以列入肌无力危象的范围。

胆碱能危象（cholinergic crisis）是胆碱能递质相对过剩使突触后膜持续性去极化所致，发生时间与发病时间的关系不确定。

单纯胆碱能危象很少见，多由 MG 病情加重时大量采用胆碱酯酶抑制剂所致，常发生在溴吡斯的明剂量 >240mg/d 时。

知识点

危象的临床表现

1. 肌无力危象的最早表现是心慌、气短、明显疲劳、焦虑、恐惧感、经常夜间醒来和白天睡眠过多。言语断续、鼻音、鼻孔反流和呛咳提示咽腭无力。咳嗽无力提示肋间肌无力。呛咳和咳嗽无力时误吸的危险增加。不能抬头或坐位时头部下垂提示颈部肌肉无力。吸气无力时可表现为腹部反常呼吸运动（吸气时腹壁反常内陷）以及胸式呼吸和腹式呼吸交替，由膈肌无力所致。这时患者可能会因二氧化碳潴留而出现意识障碍，痰液不多者可不伴明显缺氧。在肌无力危象早期增加胆碱酯酶抑制剂的剂量可使多个肌群的无力改善，排痰能力增强，这时有机会给予血浆置换或免疫球蛋白来改善免疫学状况而改善病情，避免气管插管。

2. 胆碱能危象常常与肌无力危象合并发生，增加胆碱酯酶抑制剂的剂量后呼吸困难加重。可伴 ACh 过量的表现，包括 N 受体症状（肌束震颤和血压增高）以及 M 受体症状（心动过缓、瞳孔缩小、唾液和痰液增加、出汗增加、胃肠道绞痛和腹泻）。由于呼吸肌无力和分泌物增加造成肺不张，患者常同时出现二氧化碳潴留和缺氧。

知识点

危象的诊治流程

1. 高度怀疑肌无力危象时可肌注新斯的明 1mg~1.5mg 尝试，通常在注射后 20~30 分钟内呼吸困难改善。调整溴吡斯的明的剂量，最佳剂量是患者呼吸困难减轻且分泌物最少的剂量，可逐渐增加剂量摸索。加强吸痰，给患者低流量吸氧（不要高流量吸氧，以免降低呼吸驱动力，发生二氧化碳潴留），密切观察，特别注意凌晨容易加重。

2. 决定气管插管应根据临床上有持续性恶化，不能仅根据某个临床症状或辅助检查结果。肺活量 <20~25ml/kg 时应监护，<15ml/kg 时可给予经鼻气管插管。有误吸危险或血

学习笔记

氧饱和度监测发现迅速进行性减低也应气管插管。不要仅依靠血气分析作为气管插管的指征，但达到呼吸衰竭的血气标准时要及时气管插管。

3. 唾液和分泌物分泌增加时应考虑到胆碱能危象或合并胆碱能危象的可能，应该积极寻找 N 受体和 M 受体兴奋性增加的症状。怀疑有胆碱能危象时不能贸然给予胆碱酯酶抑制剂，而应先行气管插管人工通气，然后撤停胆碱酯酶抑制剂。

对于没有明显肌无力危象和胆碱能危象的危险因素和临床表现的患者突然出现的呼吸困难应该考虑其他因素如胸腔积液、心脏功能衰竭、心肌梗死、心包积液和肺栓塞。

4. 一旦人工通气即可停用胆碱酯酶抑制剂，同时停用 M 受体拮抗剂。要积极纠正诱发因素，同时尽可能保持病理生理状况稳定，才能更安全有效地治疗肌无力危象。积极吸痰并合理选择抗生素，适当镇静和采用抗焦虑药物，并加强营养支持治疗。

5. PE 和 IVIG 均可在 2 周内改善 MG 病情，疗效相近，但存在感染和低蛋白血症者 PE 不容易起效，或者最初 1~2 次表现出一定疗效后再次加重。控制好感染后，若短时间不能脱机可大剂量甲泼尼龙冲击治疗，给予 500~1000mg/d，连续 5 天后改为口服泼尼松 40~60mg/d 维持，有助于尽快改善病情。其他免疫抑制剂在危象期间并不能很快改善病情，可以等危象改善且感染控制较好时再添加。

患者无感染，且营养状况和睡眠均较好，给予静脉注射甲泼尼龙 60mg/d，他克莫司增加到 3mg/d，14 天后测量血药浓度为 7.2ng/ml。出院后口服溴吡斯的明 90mg，q6h，他克莫司 3mg/d 和泼尼松 60mg/d，仍然吞咽困难，但无呼吸困难。调整心态并避免感染和精神刺激。出院后 6 个月时溴吡斯的明减到 60mg，bid，未服溴吡斯的明 6 小时以上，无吞咽困难，无眼睑下垂，眼球运动左侧外展露白 0.5mm，其余各方向充分，偶有复视，双侧闭目埋睫征轻度不全，声音稍低沉，屈颈抬头 29 秒，侧平举左侧 78 秒，右侧 69 秒，直腿抬高左侧 78 秒，右侧 89 秒。

（焉传祝　李海峰）

学习笔记

参考文献

1. Dimachkie MM, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. Semin Neurol, 2012, 32: 227-236.
2. Dalakas MC. Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies: present approaches and a look to the future. Neuromuscular Disorders, 2006, 16: 223-36.
3. Engel AG, Hohlfeld R. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology: basic and clinical. New York: McGraw-Hill Book Co, 2004, 1321-1366.
4. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill Book Co, 2001, 1480-1492.
5. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民卫生出版社，2013.
6. 中华医学会神经病学分会神经免疫学组，中国免疫学会神经免疫学分会 . 中国重症肌无力诊断和治疗专家共识 . 中国神经免疫学和神经病学杂志，2011，18：368-372.
7. 丛志强，李海峰 . 重视重症肌无力的临床诊断 . 北京：中华神经科杂志，2006，39：786-788.
8. 李海峰，孙运波，丛志强 . 重症肌无力呼吸衰竭的早期识别和处理 . 中华急诊医学杂志，2004，13：359-360.
9. 王秀云，许贤豪，孙宏，等 . 重症肌无力患者临床绝对评分法和相对评分法 . 中华神经科杂志，1997，30：87-90.
10. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. QJM, 2009, 102: 97-107.

第十七章 神经系统遗传性疾病

第一节 概 述

神经系统遗传性疾病(neurogenetic disease)是指由遗传物质的数量、结构或功能改变所致的、主要累及神经系统的遗传性疾病。遗传物质数量、结构或功能的改变可以发生在生殖细胞和受精卵,可引起染色体病(chromosomal disorders)、单基因病(monogenic disorders)、多基因病(polygenic disorders)和线粒体遗传病(mitochondrial disorders),也可以发生在体细胞,可引起体细胞遗传病(somatic cell genetic disorders)。本章主要介绍神经系统常见的单基因遗传病。

神经系统单基因遗传病(neurological monogenic disorders)是由于生殖细胞或受精卵的突变基因按一定方式在上下代之间垂直传递,使发育的个体出现以神经系统缺陷为主要临床表现的遗传性疾病。单基因遗传病的发生主要受一对等位基因控制,突变基因可以为其中一条,也可以两条染色体上都带有,其突变形式主要为点突变、插入/缺失突变、大片段重复或动态突变等,遵循孟德尔遗传规律,因而神经系统单基因遗传病又称神经系统孟德尔病(neurological Mendelian disorders),其遗传方式有常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance,AD)、常染色体隐性遗传(autosome recessiveinheritance,AR)、X连锁显性遗传(X-linked dominant inheritance,XD)、X连锁隐性遗传(X-linked recessive inheritance,XR)、Y连锁遗传(Y-linked inheritance)等。神经系统遗传性疾病不完全等同于先天性疾病(congenital disease),后者侧重于出生时就具有的疾病。虽然部分神经系统遗传性疾病在出生时就显示症状,但先天性疾病不一定是遗传病,如胎儿宫内感染风疹病毒引起的先天性心脏病、孕妇服用沙利度胺引起的胎儿先天畸形。神经系统遗传性疾病也不完全等同于家族性疾病,虽然某些遗传病常出现家族聚集现象,但某种相同的环境因子可引起非遗传的家族性疾病(familial disease),如缺碘引起的家族性甲状腺功能减退症、维生素A缺乏引起的家族性夜盲症等。

国内神经系统单基因遗传病的患病率为109.3/10万,其中以遗传性共济失调(hereditary ataxia,HA)、肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration,HLD或Wilson disease,WD)和进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy,PMD)最常见。神经系统遗传性疾病可在任何年龄发病,出生后即发病的如先天性愚型;婴儿期发病的如婴儿型脊肌萎缩症;儿童期发病的如进行性肌营养不良,少年期发病的如肝豆状核变性、结节性硬化症;中、青年期发病的如脊髓小脑性共济失调等。

神经系统单基因遗传病的临床症状具有多样性,包括神经系统症状、非神经系统症状和特征性症状。神经系统症状的主要临床表现,如智能发育不全、痴呆、行为异常、语言障碍、痫性发作、眼球震颤、不自主运动、共济失调、感觉障碍、肌张力障碍、肌无力和肌肉萎缩、视觉及听觉障碍等;非神经系统症状的主要临床表现,如骨骼畸形、心脏病变、皮肤毛发异常、肝脾肿大、内分泌失调等;特异性症状的主要临床表现常具有重要的临床诊断价值,如肝豆状核变性的角膜色素环(Kayser-Fleischer ring,K-F环)、黑矇性痴呆的眼底樱桃红斑、毛细血管扩张性共济失调的球结膜毛细血管扩张、神经纤维瘤病皮肤的牛奶咖啡斑、结节性硬化症的面部血管纤维瘤、肌营养不良的小腿腓肠肌假性肥大等。

神经系统单基因遗传病的诊断既依赖于病史、症状、体征及常规辅助检查,也需要特殊的遗传学诊断手段,如系谱分析、染色体检查、DNA突变检测,后者是确诊的关键。临床诊断的步骤为:

学习笔记

1. 收集临床资料　要遵循准确、详细的原则，除应注意身体发育、智力水平、性器官和第二性征发育是否异常外，还要注意发病年龄、性别、独特的症状和体征，它们往往是诊断的重要依据。

2. 系谱分析　可判断是否为遗传病。遗传病的特点是在有血缘关系的个体之间有症状相似、一定比例的发病；而在无血缘关系的个体之间，没有发病者。因此，如两代以上出现相似病症者，或同胞中有两个以上在相近年龄发生相似病症应考虑为遗传病。系谱的系统性、完整性和可靠性十分重要，通过分析家系图了解该病的遗传方式及取得遗传相关的线索，有助于神经系统单基因遗传病的诊断。

当遗传调查在家族中只发现先证者而没有其他相似症状患者时，应分析可能的原因：①调查不够深入细致，以致家系图的描绘欠准确；②隐性遗传病患者的父母及同胞是表型正常的杂合子；③显性遗传病某些家族成员存在外显不全，未引起注意；④某些显性遗传病存在迟发现象，这些迟发个体被认为是正常而影响了分析的准确性；⑤由于先证者发生新的基因突变而表现为散发病例。

3. 常规辅助检查　包括生化、电生理、影像学和病理等，对诊断和鉴别诊断十分重要。在生化检查方面，如进行性肌营养不良的血清肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平；肝豆状核变性的血清铜蓝蛋白、血清铜和尿铜水平；植烷酸沉积症的血清植烷酸含量；异染性脑白质营养不良的硫酸酯酶 A 活力等，对于相应疾病的诊断均具有重要的辅助价值。电生理、影像学和病理检查也是确诊的重要参考，如遗传性肌阵挛癫痫的脑电图和肌电图表现；结节性硬化症、脊髓小脑性共济失调的头部 MRI 表现；家族性基底节钙化的头部 CT 表现；进行性肌营养不良的肌肉活检；腓骨肌萎缩症、淀粉样周围神经病的神经活检等。

4. 基因诊断　是应用分子生物学方法在 DNA 水平或 RNA 水平对某一基因进行分析，从而对特定的遗传病进行诊断。它可以明确基因缺陷的位置、类型和程度，达到诊断、产前诊断、症状前诊断及遗传咨询的目的。目前主要的基因诊断方法有：①限制性酶切片段长度多态（restriction fragment length polymorphism，RFLP）和单链构象多态性（single strand conformation polymorphism，SSCP）分析；②聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）；③变性高效液相色谱（denaturing high performance liquid chromatography，DHPLC）；④实时荧光定量 PCR（reverse transcription-polymerase chain reaction，RT-PCR）；⑤多重连接探针扩增技术（multiples ligation-dependent probe amplification，MLPA）；⑥比较基因组杂交芯片（array-based comparative genomic hybridization，aCGH）；⑦DNA 测序（sanger sequencing，SS）及新一代测序（next generation sequencing，NGS）；⑧毛细管电泳；⑨ Southern 印迹杂交等。

目前神经系统遗传性疾病大多缺乏特效的治疗方法，主要以对症治疗为主，缓解患者症状，改善其生活质量，故遗传咨询和预防工作很重要。借助基因检测的手段，进行相应的干预措施，包括适龄结婚和生育、避免近亲结婚、携带者检测、遗传咨询、产前诊断等。

（1）适龄结婚和生育：据统计，35 岁以上初产妇出生先天愚型的几率比适龄产妇高 5 倍，由于高龄初产妇的卵细胞在母体内时间较长，受各种因素影响的机会多，引起出生异常婴儿的概率增大。

（2）避免近亲结婚：隐性遗传病是在具有相同致病基因携带者婚配后的子女中出现，由于近亲之间有较多的相同基因，如表兄妹之间的基因有 1/8 是相同的，其婚配所生的子女患隐性遗传病的可能性较随机婚配显著增高。

（3）携带者检测：隐性遗传病的致病基因携带者的表型虽然正常，但能将致病基因传给后代，故检出携带者对预防隐性遗传病非常重要。

（4）遗传咨询：对患者或亲属提出的遗传问题予以指导，首先应确定是否是遗传病，然后根据该病的遗传方式提供预期的危险率。如假肥大型肌营养不良为 X 连锁隐性遗传，女性携带者与正常男性结婚后，其子代的男孩有 1/2 的发病概率，女孩有 1/2 概率为携带者。

（5）产前诊断：通过对孕期胎儿性别和健康状况的检测，防止有遗传病的患儿出生。检测方

学习笔记

法有直接针对胎儿本身的检测，如胎儿绒毛、羊膜腔穿刺、脐带血、胎儿超声心动图等；也可以通过母亲的血和尿样本，间接反映胎儿的情况。

以上措施能显著减少遗传病患儿的出生率和疾病的发病率，有助于提高人口质量和素质。

第二节　遗传性共济失调

遗传性共济失调（hereditary ataxia，HA）是一大类具有高度临床和遗传异质性、病死率和病残率较高的遗传性神经系统退行性疾病，约占神经系统遗传性疾病的10%~15%。HA多于20~40岁发病，但也有婴幼儿及老年发病者，其主要遗传方式呈常染色体显性遗传（AD），也可呈常染色体隐性遗传（AR）、X连锁遗传（XD、XR），散发病例也不少见。大部分HA的病因和发病机制尚未阐明，酶缺乏、生化缺陷、三核苷酸/多核苷酸动态突变、线粒体功能缺陷、DNA修复功能缺陷等与发病有关。目前研究表明，对于三核苷酸重复（CAG）异常扩增导致的HA，其重复扩增突变导致多聚谷氨酰胺毒性聚集及蛋白错误折叠是发病的中心环节，但关于蛋白错误折叠、聚集以及神经元核内包涵体形成三者的关系还不清楚。

HA主要临床表现有小脑性共济失调、辨距不良、构音障碍、眼球震颤、眼肌麻痹、锥体束征、锥体外系表现等；亦可伴有非神经系统表现如骨骼畸形、突眼、内分泌失调、心肌肥厚及传导阻滞等。目前尚无能够完全阻止病情进展的方案，尚无有效的病因治疗，临床上仍以对症治疗和支持治疗为主，主要目标是减轻症状、延缓病情进展，改善日常生活自理能力。

遗传性共济失调的诊疗环节

1. 详细询问HA患者的现病史和家族史，阳性家族史具有重要的提示意义。
2. 体格检查时应重点关注HA患者小脑损害的体征，有助于临床的定位诊断。
3. 辅助检查时应对患者行头部的MRI检查，特别观察是矢状位的MRI小脑有无萎缩等形态学改变，以确定是否有小脑变性损害的证据。
4. 对疑诊HA的患者进行基因诊断，明确致病基因及突变形式，从遗传学水平提供证据。
5. HA患者确诊后主要以对症治疗、改善症状为主。
6. 孕产妇（HA患者或其丈夫为HA患者）可进行遗传咨询和产前诊断。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者李××，女性，52岁，农民，因“步态不稳7年，吐词不清5年”于2013年6月4日门诊就诊。

患者7年前无明显诱因出现进行性加重的步态不稳，走路摇晃，有踩棉花感，易摔跤，需要旁人扶助，伴双上肢动作迟缓笨拙；5年前逐渐出现吐词不清、吞咽困难和饮水呛咳，后症状逐渐加重，目前生活需要他人护理。

既往史：身体健康。

家族史：家族中父亲、二哥有类似症状，其中父亲48岁发病，67岁去世；二哥44岁发病，目前瘫痪在床。

神经系统体格检查：神志清楚，轻度突眼，水平性眼球震颤，爆破式发音，吞咽有反呛，咽反射存在，可见面肌和舌肌束颤；四肢肌力5级，肌张力增高呈折刀样，双侧膝反射、踝反射均亢进，双侧巴宾斯基征阳性；行走呈宽基底步态，指鼻试验不准，轮替试验笨拙，跟膝胫试验不准，走一字步不能，闭目难立征睁眼、闭眼均阳性。

辅助检查：暂缺。

学习笔记

思路 1：问诊时应注意患者的发病年龄、起病的缓急、主要的症状，以及既往史、个人史、家族史的收集。

思路 2：定位诊断：患者出现共济失调的症状和体征，包括指鼻试验不准、轮替试验不协调、跟膝胫试验不稳、昂伯征睁眼闭眼均阳性、宽基底步态，可以判断为小脑性共济失调，提示小脑蚓部和小脑半球均受累。

思路 3：定性诊断：患者中青年发病，起病缓慢，进行性加重，具有神经退行性疾病的特点；既往体健，且无其他急性或慢性的诱因，结合家族史，可以判断患者是脊髓小脑性共济失调。

知识点

HA 的临床诊断

HA 的临床诊断需要依赖两个方面，一是有阳性家族史，明确的家族史有助于 HA 的初步分类，显性遗传的患者常中青年起病（一般 >20 岁），隐性遗传的患者常青少年起病（一般 <20 岁），且疾病的临床表型更重；二是应该排除非遗传性病因所致的共济失调，包括多系统萎缩、中毒性共济失调（酒精、药物、重金属、有机溶剂等所致）、免疫介导性共济失调（多发性硬化、伴谷氨酸脱羧酶抗体小脑性共济失调、谷蛋白共济失调、Miller-Fisher 综合征、系统性红斑狼疮、干燥综合征、Cogan 综合征、甲状腺炎、副肿瘤综合征等）、感染 / 感染后疾病（小脑脓肿、小脑炎等）、创伤、新生性疾病（小脑肿瘤、转移性肿瘤等）、内分泌代谢异常（甲状腺功能减退等）等。

二、入院后进一步检查情况

入院后完善相关检查，血尿便常规、肝肾功能等指标未见明显异常，肌电图提示四肢广泛周围神经病变，头部 MRI 提示小脑和脑干萎缩（图 17-1）。经遗传检测中心检测，应用 PCR 结合变性聚丙烯酰胺凝胶电泳（polyacrylamide gel electrophoresis，PAGE）、毛细管电泳、重组 DNA 测序法对致病基因 ATXN3 进行（CAG）n 重复拷贝数的分析，发现患者拷贝数为 68 次（图 17-2），诊断为脊髓小脑性共济失调 3 型 / 马查多 - 约瑟夫病（spinocerebellar ataxia type3/Machado-Josephdisease，SCA3/MJD）亚型。予以营养神经、改善微循环等对症支持治疗，患者症状无明显改善，随后出院。

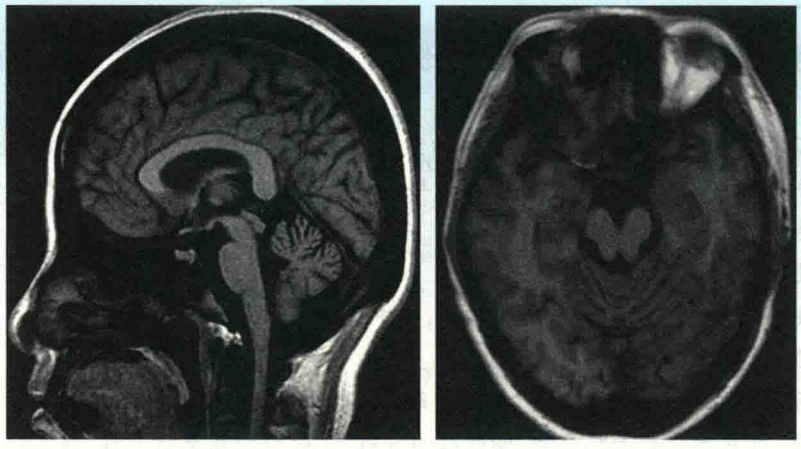
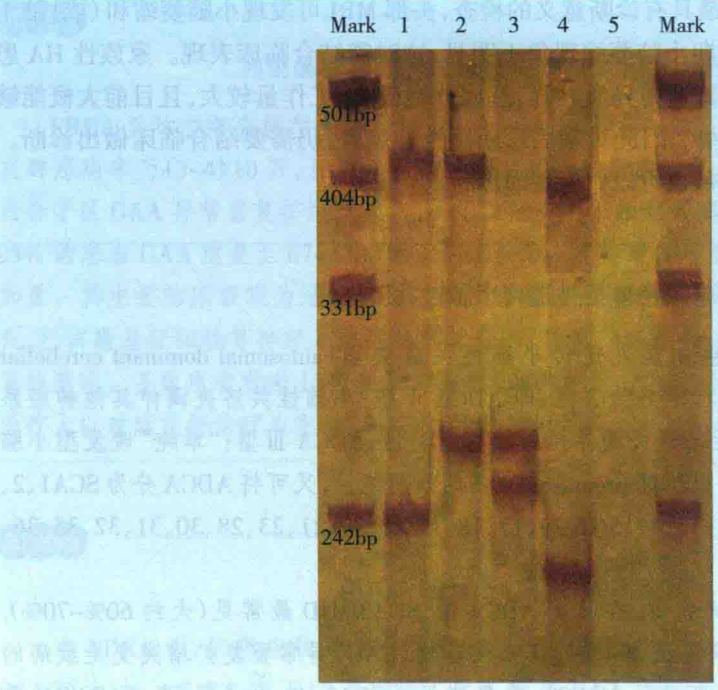
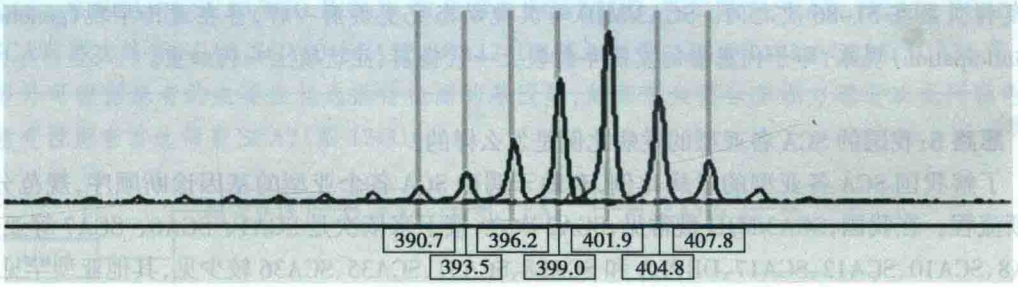


图 17-1　HA 临床病例中 SCA 患者头部 MRI 示小脑和脑干萎缩

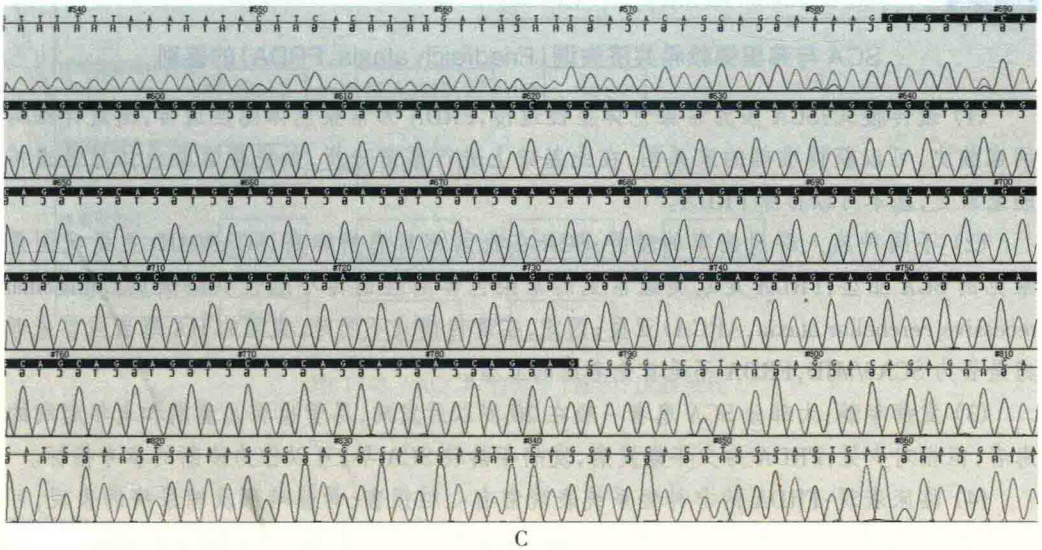
学习笔记



A



B



C

图 17-2　HA 临床病例中 SCA 患者的分子诊断变性胶图(A)、毛细管电泳图(B)和 T 载体克隆测序图(C),示 ATXN3 基因(CAG)n 拷贝数为 68 次;A 图中变性胶图条带 1、2 为 SCA3/MJD 阳性对照,条带 3 为正常对照,条带 4 为该 SCA 患者,条带 5 为空白对照

学习笔记

思路 4：患者头部 MRI 是最具有诊断意义的检查，头部 MRI 可发现小脑萎缩和（或）脑干萎缩，但是在某些病例或疾病早期小脑萎缩现象不明显，这时需结合临床表现。家族性 HA 患者可行基因诊断来确诊，但由于其遗传异质性强，基因分型很多，工作量较大，且目前大概能够明确基因诊断的概率为 70%~80%。因此对基因诊断阴性的患者，仍需要结合临床做出诊断。散发性 HA 患者大约有 10%~30%，也可以做出基因诊断。

知识点

常染色体显性遗传小脑性共济失调

根据临床表现，常染色体显性遗传小脑性共济失调（autosomal dominant cerebellar ataxia，ADCA）可按 Harding 标准分为 3 型，即 ADCA Ⅰ型：小脑性共济失调伴其他神经系统症状；ADCA Ⅱ型：小脑性共济失调伴视网膜色素变性；ADCA Ⅲ型："单纯"晚发型小脑性共济失调。而根据基因分型和 Neuromuscular 网站最新统计，又可将 ADCA 分为 SCA1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15/16/29、17、18、19/22、20、21、23、28、30、31、32、35、36、37、38、40、DRPLA 等亚型。

基因诊断是 HA 确诊的关键，在我国 ADCA 中，SCA3/MJD 最常见（大约 60%~70%），ATXN3 是 SCA3/MJD 的致病基因，其编码区三核苷酸（CAG）异常重复扩增突变是致病的原因，是典型的动态突变。正常人（CAG）n 重复拷贝数在 12~40 次之间，患者（CAG）n 重复拷贝数在 51~86 次之间。SCA3/MJD 与其他动态突变疾病一样，存在遗传早现（genetic anticipation）现象，即子代患者的发病年龄较上一代提前、症状较上一代加重。

思路 5：我国的 SCA 各亚型的发病比例是怎么样的？

了解我国 SCA 各亚型的发病比例，有助于明确 SCA 各个亚型的基因诊断顺序，规范分子诊断流程。在我国，SCA3/MJD 最常见，SCA2 次之，接下来依次是 SCA1、SCA6、SCA7 等亚型，SCA8、SCA10、SCA12、SCA17、DRPLA 和 SCA28、SCA31、SCA35、SCA36 较少见，其他亚型罕见。

知识点

SCA 与弗里德赖希共济失调（Friedreich ataxia，FRDA）的鉴别

（1）遗传模式：SCA 多为常染色体显性遗传，FRDA 为常染色体隐性遗传，通过详细询问家族史，可以获得准确的家系图，在此基础上进行系谱分析，如发现常染色体显性遗传的家族史，基本可以排除 FRDA。

（2）不同种族人群患病率的差异：SCA 在我国相对患病率高，SCA3/MJD 更是我国最常见的 SCA 亚型，FRDA 是欧美最常见的常染色体隐性遗传小脑性共济失调（autosomal recessive cerebellar ataxia，ARCA）亚型；因此，在遗传模式不明时，我国的 HA 患者应首先考虑是否为 SCA3/MJD，FRDA 不是首先考虑的亚型。

（3）发病年龄：大部分 SCA 患者一般在 20 岁以后发病，尽管也有儿童期和老年起病的患者，但相对少见；FRDA 为少年期发病，发病年龄较 SCA 早，可以作为诊断的参考指标。

（4）临床表现：FRDA 的非神经系统表现常有心脏损害、骨骼畸形及糖尿病的表现，可以作为临床诊断的提示性线索。

（5）基因突变检测：SCA 和 FRDA 均属于动态突变的遗传病，FRDA 的致病基因为 FXN，SCA 由各亚型各自的致病基因突变所致；通过基因的突变检测，能明确 HA 的具体分型，是最终确诊最可靠的依据，也是鉴别诊断的金标准。

学习笔记

知识点

弗里德赖希共济失调(Friedreich ataxia,FRDA)

FRDA 又称少年脊髓型共济失调,由 Friedreich 首先报道。FRDA 在欧洲发病率较高,人群患病率为(3~4)/10 万,亚洲地区较少见。FRDA 呈常染色体隐性遗传,由 FRDA 基因内含子区 GAA 异常重复扩增所致,也属于动态突变。正常人 GAA 重复次数在 42 次以下,95% 的患者 GAA 重复至 67~1700 次。FRDA 为少年期缓慢起病,男女均受累,症状进行性加重。其主要临床表现为进行性上肢和步态共济失调、构音障碍、腱反射消失、深感觉丧失、巴宾斯基征阳性等神经系统症状和体征,常伴有心脏损害、糖尿病、骨骼畸形等非神经系统表现。多数患者发病 15 年后需用轮椅,通常死于心力衰竭或糖尿病晚期并发症,目前治疗上以对症支持治疗为主,尚无特效治疗。

知识点

ADCA 的分子(基因)诊断流程

在 ADCA 中,依据症状是否是发作性,分为发作性共济失调(episodic ataxia,EA)和 SCA 两大类。在 EA 中,EA2 最常见,首先筛查 EA2,其次筛查 EA1,再次筛查 EA5 和 EA6。在 SCA 中,SCA3/MJD 最常见,首先筛查 SCA3/MJD,其次筛查 SCA2、SCA1、SCA6、SCA7,再次筛查 SCA8、SCA10、SCA12、SCA17、DRPLA 和 SCA28、SCA31、SCA35、SCA36 等;另外可根据患者的主要症状选择待检测的基因型,如共济失调合并视力减退或视网膜色素变性患者首选筛查 SCA7(图 17-3)。

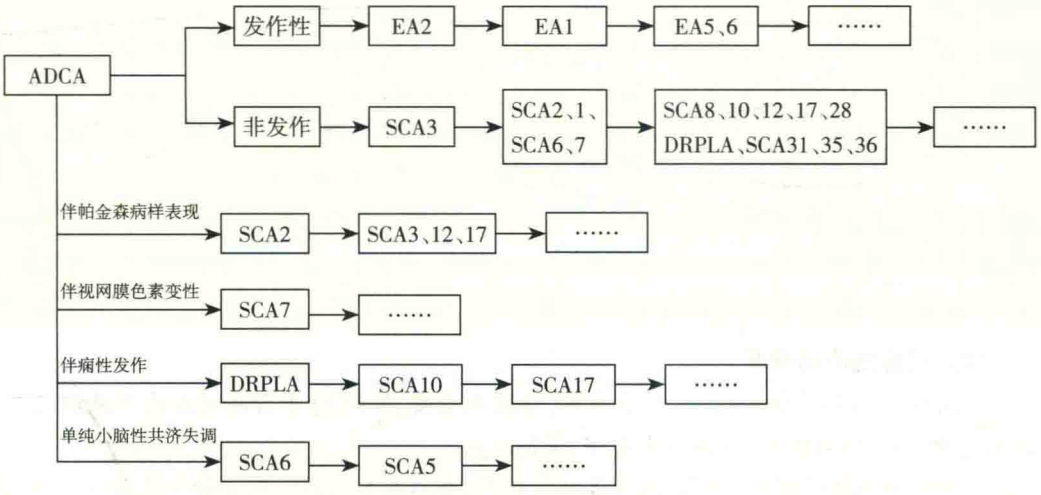


图 17-3　ADCA 的分子(基因)诊断流程

知识点

ADCA 及散发 SCA 的分子(基因)诊断流程

欧美国家的 ARCA 中,FRDA 发病率最高,而我国的 ARCA 中,毛细血管扩张性共济失调(ataxia-telangiectasia,AT)较常见。因此,在我国首先筛查 AT,其次筛查伴动眼不能的共济失调 1 型(ataxia with oculomotor apraxia 1,AOA1)、AOA2、Charlevoix-Saguenay 型痉挛性共

济失调(spastic ataxia Charlevoix- Saguenay type,SACS)、植烷酸沉积症(refsum's disease,RD)、伴选择性维生素E缺乏的共济失调(ataxia with selective vitamin E deficiency,AVED)、无β脂蛋白血症(abetalipoproteinemia,ABL)、舞蹈病棘红细胞增多症(chorea- acanthocytosis,ChAc)等;伴有共济失调和腓骨肌萎缩症者首先筛查Roussy-Lévy综合征,伴有毛细血管扩张和反复肺部感染者首先筛查AT,伴有眼球活动障碍和周围神经病表现者首先筛查AOA,伴有明显痉挛步态表现者首先筛查SACS,伴有周围神经病和血维生素E水平降低者首先筛查AVED,伴有角膜K-F环、肝硬化、血清铜蓝蛋白水平减低者首先筛查HLD,上述结果阴性需考虑其他亚型的ARCA,也可能为ADCA,必要时进行ADCA相关基因的筛查;伴有血清β脂蛋白缺乏者首先筛查ABL;伴有心脏病、糖尿病和骨骼畸形表现者首先筛查FRDA。在散发性SCA中,首先筛查SCA3,再依次筛查SCA6、SCA2、SCA1、SCA7等(图17-4)。

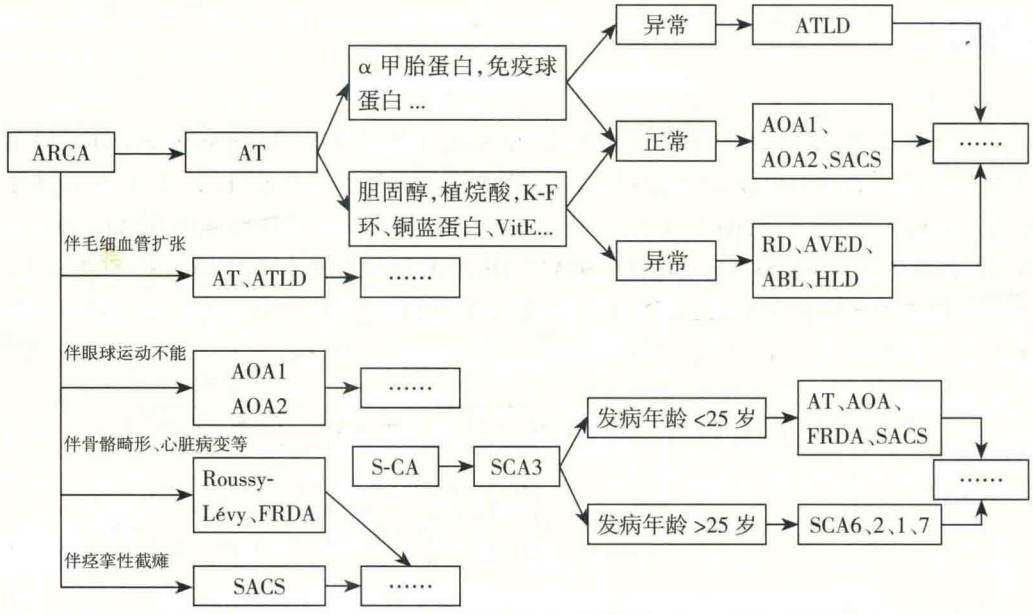


图17-4　ARCA和SCA的分子(基因)诊断流程

三、门诊随访期情况

患者出院后嘱其合理饮食,加强营养,口服维生素、辅酶Q等营养神经药物及改善脑循环药物,同时适当锻炼,加强日常护理,定期随访。

患者3月后复诊,情绪抑郁,症状无明显改善,查体基本同前。患者带女儿前来进行遗传咨询,女儿21岁,无症状,咨询本人的发病概率及如何进行优生优育。

思路6:患者的陪护应注意哪些问题?

由于HA目前的不可治愈性,治疗只能以对症治疗为主,缓解症状;陪护应注意两个方面:

1. 患者常常有很大的心理压力,及时的心理疏导是很必要的,应告诉家人及陪护人员在生活中多加关怀,多与人沟通交流,支持患者融入社会。

2. 在日常护理中,应提醒患者要适当锻炼,延缓身体功能衰退的进度;也要加强保护,减少外伤等意外情况的发生。

思路7:患者及有亲缘关系的家族成员进行遗传咨询应注意哪些问题?

1. SCA3/MJD属于ADCA,因此子女患病的概率是1/2,患者女儿目前没有发病,并不能排除

学习笔记

其是症状前患者的可能性。

2. 患者女儿确诊的方法仍是 ATXN3 基因的突变检测，若阳性，则是症状前患者，如需生育则应进行产前诊断；若阴性，则可以进行正常的妊娠和生育。

3. 在整个遗传咨询和分子（基因）诊断过程中，应当充分尊重受试者的知情权和隐私权，需要有书面的知情同意书。

第三节　肝豆状核变性

肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD）又名威尔逊病（Wilson disease，WD），是常染色体隐性遗传铜代谢障碍疾病，致病基因 ATP7B 位于 13q14.3，编码一种 P 型铜转运 ATP 酶，此酶存在于肝细胞高尔基体网中，负责将伴侣蛋白结合形式的铜由胞质内转运细胞外，从而从胆汁排出或与前铜蓝蛋白结合成铜蓝蛋白。人群 ATP7B 致病基因突变的携带率约为 1/(90~150)，全世界患病率约 1/3 万。目前认为其发病机制为 P 型铜转运 ATP 酶功能减弱或丧失，最终导致血浆内铜蓝蛋白减少，肝细胞内铜不能排出到胆汁中，随血液循环沉积于各组织器官从而导致临床症状。

该病缓慢起病，逐渐发展，男稍多于女，临床表现多种多样，42% 以肝病症状起病，34% 以神经精神症状起病。以肝病为首发症状者，多于儿童期发病，查体可发现肝脏肿大，质较硬而有触痛，肝脏损害逐渐加重可出现肝硬化症状，脾脏肿大，脾脏功能亢进，腹水，食管静脉曲张破裂及肝性脑病等。以神经系统症状起病者，多见于青少年期，以锥体外系症状为主，表现为四肢肌张力增高，运动迟缓，面具样脸，语言低沉含糊，流涎，咀嚼和吞咽常有困难；不自主运动以震颤最多见，常在活动时明显，严重者除肢体外头部及躯干均可波及；此外也可有运动过多综合征，如扭转痉挛、舞蹈样动作和手足徐动症等；还可伴有情感障碍、动作行为异常、智力下降和痫性发作。角膜 K-F 环及血清铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）的检测对诊断该病有重要价值。

肝豆状核变性诊疗环节

1. 详细询问病史，包括神经精神系统症状，“肝炎”病史、肝病症状，骨关节症状，内分泌症状等，除神经、肝脏系统的体格检查，还要注意皮肤黏膜情况，任何病因不确定的肝功能异常（尤其注意儿童孤立性肝功能异常）或运动障碍的患者均应考虑肝豆状核变性。

2. 角膜 K-F 环有助于肝豆状核变性的诊断，一般在裂隙灯下完成角膜 K-F 环的检查；有时，角膜 K-F 环阳性并不一定代表肝豆状核变性的诊断，须注意鉴别诊断；反之，角膜 K-F 环阴性仍不能排除肝豆状核变性的诊断。

3. 血清 CP 检测可作为肝豆状核变性的诊断依据，其临界水平则需进一步评估；反之，血清 CP 在正常范围内也不能够排除肝豆状核变性的诊断。

4. 对肝豆状核变性患者进行血常规、尿常规、肝铜生化、肝肾功能、肝胰脾肾 B 超或 CT、头颅 MRI 等检查；评估脑型肝豆状核变性患者优先检查头颅 MRI。

5. 肝豆状核变性是常染色体隐性遗传病，应询问患者父母是否近亲结婚，可以对所有临床诊断、临床疑似病例及患者一级亲属进行 ATP7B 致病基因检测，以进一步确诊或进行遗传咨询。

6. 有症状的肝豆状核变性患者初始治疗应包括络合剂（青霉胺或曲恩汀）。曲恩汀的耐受性更好。锌盐可作为脑型肝豆状核变性的一线治疗药物。症状前患者的治疗或有神经精神系统症状患者的维持治疗可以采用络合剂或单用锌盐治疗。

7. 肝豆状核变性需终身治疗，不应随意终止治疗，严重肝功能障碍时可考虑肝移植。

学习笔记

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患者王××，女性，14岁，因“左上肢舞蹈样动作伴吐词不清2年，加重1年”于2012年12月18日来我院门诊。

2年前患者无明显诱因左上肢出现舞蹈样动作，伴言语不流利，偶有流涎，与旁人交流有困难，后症状逐渐进展，近1年来明显加重，并伴有动作迟缓、平衡能力差，记忆力下降明显，为求诊治入院治疗。

既往史及家族史：既往5岁曾患急性乙型肝炎，父母非近亲结婚，近亲中无类似症状的患者。

体格检查：慢性病容，营养欠佳，全身皮肤黝黑，浅表淋巴结未触及肿大，肝肋下未触及。神志清楚，可见角膜K-F环，构音不清，四肢肌力5级，肌张力增高，腱反射活跃，左上肢不自主运动伴意向性震颤，指鼻试验不准，跟膝胫试验不稳，昂伯征睁眼闭眼均阳性。

思路1：肝豆状核变性患者的常见临床表现有哪些？

1. 肝病症状　厌食、腹胀、恶心、呕吐、黄疸、腹泻、发热，如有肝硬化还可见腹水、脾大、上消化道出血等。

2. 神经系统症状　以锥体外系症状为主，表现为四肢肌张力增高、运动迟缓、面具脸、言语低沉含糊、流涎、咀嚼和吞咽常有困难，不自主动作以震颤(典型的可表现为扑翼样震颤)最多见，常在活动时明显；可有运动过多综合征：扭转痉挛、舞蹈样动作和手足徐动症等；可有腱反射亢进等锥体束征，还可出现痫样发作。

3. 精神症状　易激惹、冲动障碍、情感障碍、抑郁症或者精神分裂样症状。

4. 角膜色素环(K-F环可出现于约95%脑型肝豆状核变性患者，但肝型肝豆状核变性患儿通常少见)，向日葵样白内障。

5. 相对少见的症状还包括溶血性贫血综合征、内分泌异常综合征、肾损害综合征、骨关节损害综合征、心律失常、心肌病、自主神经功能异常、皮肤色素沉着等。

知识点

肝豆状核变性的临床分型

1. 肝型　①持续性血清转氨酶增高；②急性或慢性肝炎样表现；③肝硬化(代偿或失代偿)；④暴发性肝衰竭(伴或不伴溶血性贫血)。

2. 脑型　①帕金森综合征；②运动障碍综合征：扭转障碍、手足徐动、舞蹈样动作、共济失调等；③口-下颌肌张力障碍：流涎、言语困难、声音低沉、吞咽障碍、苦笑面容等；④精神认知症状：情感障碍、冲动行为和智力下降等。

3. 其他类型　溶血性贫血、肾损害或骨关节损害等。

4. 混合型　以上各型的组合。

二、入院后进一步检查情况

入院后完善相关检查，血常规：血小板计数124×10^9/L；肝功能：谷草转氨酶60.7U/L，乳酸脱氢酶497.0U/L，总胆红素19.2μmol/L，直接胆红素7.1μmol/L；凝血功能、血沉、肝炎全套、免疫全套等正常；血清CP 38.2mg/L；24小时尿铜167μg；裂隙灯下可见角膜K-F环(图17-5)；肝胰脾肾B超：轻度脂肪肝，胰脾肾未见明显异常；头颅MRI：双侧基底节区长T_1、长T_2信号(图17-6)。

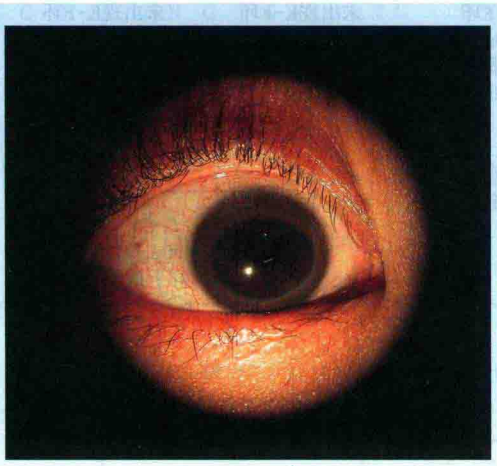


图 17-5　肝豆状核变性患者的角膜 K-F 环

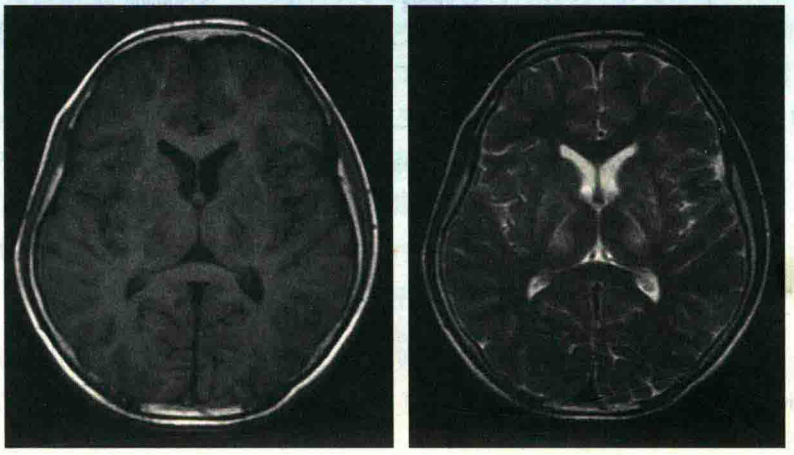


图 17-6　肝豆状核变性患者头颅 MRI 可见双侧基底节区对称性长 T_1、长 T_2 信号灶

思路 2：定位诊断：该患者神经系统体格检查有构音不清，四肢肌张力增高，左上肢舞蹈样动作伴震颤，结合头颅 MRI 检查结果，可定位诊断于锥体外系。

思路 3：定性诊断：该患者为少年女性，慢性病程，有锥体外系表现，角膜 K-F 环，肝功能异常，血清 CP 水平降低，24 小时尿铜水平升高，结合头颅 MRI 检查结果，可定性诊断为肝豆状核变性，其诊断流程见图 17-7。

①确保收集 24 小时全部尿液；②异常值：血清 CP<20mg/dl 或 0.2g/L；24 小时尿铜 >100μg 或 1.6μmol/d（儿童 24 小时尿铜界值 >0.64μmol/24 h）。

知识点

青霉胺实验

一般仅用于疑似肝豆状核变性患者的诊断（注：第一次口服青霉胺前应做青霉素皮试），先口服 500mg 青霉胺，12 小时后收集 24 小时尿铜，此值一般大于 25μmol/24h 即可排除原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、其他原因所致的急性肝功能衰竭。

思路 4：该患者入院后需要完善哪些辅助检查？

血常规、尿常规、大便常规 + 潜血实验、肝肾功能、血糖、凝血功能、血清 CP、血清非铜蓝蛋白结合铜（non-ceruloplasmin-bound copper，NCC，NCC= 血清铜 −0.0472× 血清 CP）、24 小时尿铜、心电图、肝胰脾肾 B 超或 CT、头颅 MRI、必要时可做肝穿刺活检肝铜定量、基因检测。

学习笔记

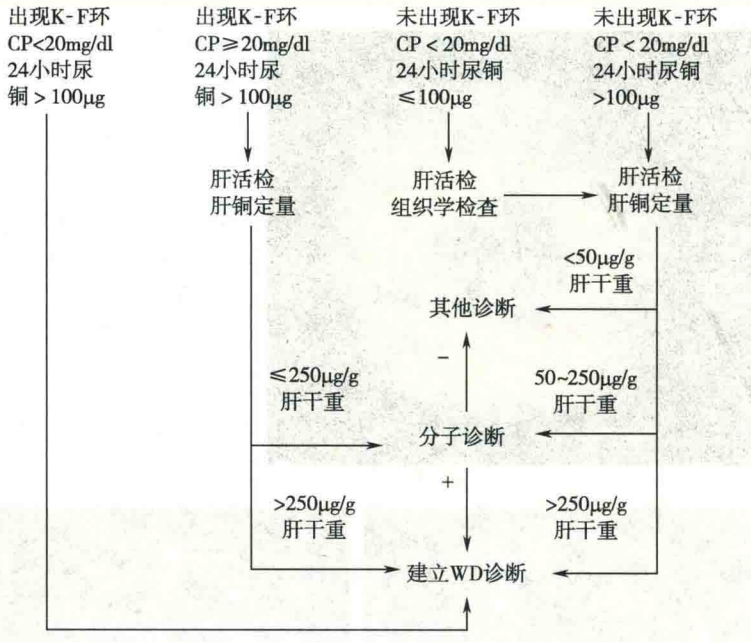


图 17-7　肝豆状核变性诊断流程图

知识点

肝豆状核变性的诊断要点

血清 CP、24 小时尿铜是确诊肝豆状核变性的必需项目；裂隙灯检查是为了观察角膜是否存在 K-F 环；头颅 MRI 检查是为了观察是否存在典型的对称性豆状核长 T_1、长 T_2 信号灶并排除颅内其他病变；血清 NCC、24 小时尿铜是为了评估络合剂驱铜的疗效，是调整药物的依据；基因检测是确诊的重要手段。

知识点

肝豆状核变性患者的头颅 MRI 特点

1. 对称性基底节异常信号灶是本病特征性的影像学改变　①双侧豆状核对称性长 T_1、长 T_2 信号灶，这种最常见；②双侧基底节区短 T_1、短 T_2 信号灶；③双侧基底节混杂信号灶。

2. 可有脑萎缩等表现。

知识点

常见的累及双侧基底节的疾病

双侧基底节对称性病变可见于中毒性脑病（如 CO 中毒）、感染性脑病（如弓形体感染）、脑血管病（如大脑深静脉血栓形成）、营养代谢性脑病（如 Wernicke 脑病）、铁沉积所致的神经变性疾病（如 Hallervorden-Spatz 病）、原发性中枢神经系统淋巴瘤等疾病。

思路 5：此患者是否需要进行基因诊断？

根据患者明显锥体外系症状、肝功能异常、血清 CP 水平明显降低，24 小时尿铜水平升高，角膜 K-F 环（+）可以临床诊断，可结合基因诊断进行确诊（图 17-8）。

学习笔记

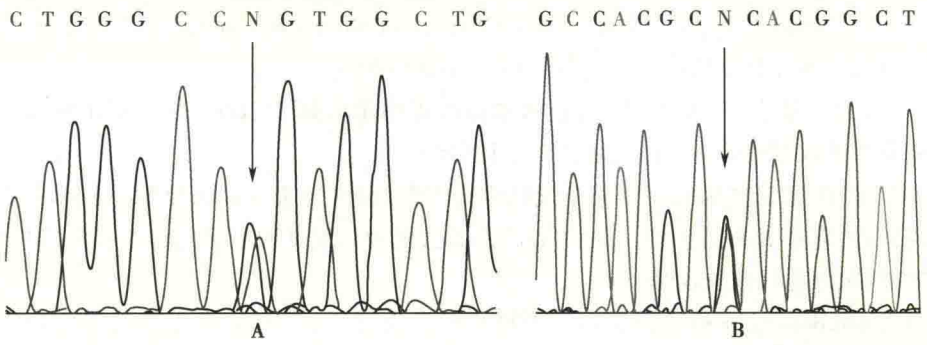


图 17-8　肝豆状核变性患者 ATP7B 基因测序图

第 8 号外显子中 Arg778Leu 杂合突变(A),第 13 号外显子中 Pro992Leu 杂合突变(B)

肝豆状核变性致病基因 ATP7B 致病突变超过 380 种,突变类型包括缺失、移码、错义、插入、剪接突变等,其中错义突变最常见,突变形式分复合杂合突变和纯合突变,其中复合杂合突变更常见。中国大陆常见的五种致病突变包括 8 号外显子 Arg778Leu 突变(最常见)、12 号外显子 Thr935Met 突变、13 号外显子 Pro992Leu 突变、16 号外显子 Ile1148Thr 突变、18 号外显子 Ala1295Val 突变。对于临床表现和铜生化检查结果不典型的病例或确诊病例的一级亲属有必要进行基因检测,以确诊或早期、症状前、产前诊断。基因诊断方法有聚合酶链式反应 - 限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP)、聚合酶链式反应 - 单链构象多态性(polymerase chainreaction single strand conformation polymorphism,PCR-SSCP)、聚合酶链式反应 - 扩增抗拒突变系统(polymerase chainreaction amplification refractory mutation system,PCR-ARMS)、变性高效液相色谱分析(denaturing high performance liquid chromatography,DHPLC)、DNA 测序、DNA 芯片等。

思路 6:与脑型肝豆状核变性相鉴别的疾病。

本病临床表现复杂,应与帕金森综合征、小舞蹈病、亨廷顿舞蹈病、肌张力障碍、神经棘红细胞增多症、Hallervorden-Spatz 病等相鉴别,应该强调肝豆状核变性涉及神经、消化、血液、肾脏、内分泌、骨关节等多系统多学科,容易误诊。

1. 帕金森综合征　如常染色体隐性遗传早发型帕金森综合征(autosomal recessive early-onset parkinsonism,AREP)是指发病年龄未满 40 岁,临床表现以帕金森症状为主,采用左旋多巴治疗有效的帕金森病。基因检测有助于确诊。

2. 小舞蹈病(chorea minor,CM)　儿童风湿热中常见的神经精神系统表现,如挤眉弄眼、撅嘴伸舌等不自主面部动作,可伴有性格改变、行为异常等。血沉增快,C- 反应蛋白水平升高,抗链球菌溶血素“O”滴度增加等有助于确诊。

3. 亨廷顿舞蹈病(Huntington disease,HD)　常染色体显性遗传性疾病,临床主要表现为舞蹈样不自主运动、精神症状、进行性痴呆等。儿童和青少年期发病者多以肌张力障碍为主,常伴癫痫和共济失调。头颅 MRI 典型的影像学特点是双侧尾状核萎缩,导致侧脑室额角扩大。患者一般有家族史,基因检测有助于确诊。

4. 神经棘红细胞增多症(neuroacanthocytosis)　常染色体隐性遗传性疾病,部分可表现为常染色体显性遗传,最突出的临床表现是运动障碍,以口面部不自主运动、肢体舞蹈症为主要表现;其他运动障碍有肌张力障碍、抽动障碍、帕金森样表现等;性格改变及精神症状、智能减退和痫性发作亦是常见症状。光镜结合电镜可发现周围血中棘红细胞,但计数大于 3% 时才有诊断意义;红细胞 Kell 血型抗原表达减弱或消失;血清 β 脂蛋白可减少或缺乏。头颅 MRI 典型的影像学特点是双侧尾状核萎缩,T1 加权像呈低信号,T2 加权像呈略高信号。基因检测有助于确诊。

5. 肌张力障碍(dystonia)　某些伴有轻度血清 CP 降低的肌张力障碍患者,也称为低铜蓝蛋

学习笔记

白血症相关性运动障碍(hypoceruloplasminemia related movement disorder,HCMD),无角膜 K-F 环,肝铜活检有助于排除肝豆状核变性。基因检测有助于确诊。

6. CO 中毒　患者有 CO 中毒史,血碳氧血红蛋白浓度高于 10%,头颅 MRI 典型的影像学特点是基底节区以苍白球为主的对称性异常信号灶。

7. 维生素 B_1 缺乏性脑病　常见于慢性酒精中毒,也称为 Wernicke 脑病。临床主要表现为精神障碍、眼肌麻痹和共济失调。头颅 MRI 主要表现为双侧基底节区对称性异常信号灶,多见于豆状核,其次为尾状核及丘脑。

8. Hallervorden-Spatz 病　即苍白球黑质红核色素变性,是与铁代谢障碍有关的常染色体隐性遗传性疾病,分为儿童型和成人型,临床主要表现为锥体外系症状、精神症状、智力障碍等。头颅 MRI 主要表现为双苍白球"虎眼征"。基因检测有助于确诊。

9. 精神性疾病　约 1/3 肝豆状核变性患者以精神症状起病,成人需与精神分裂症、情感障碍、抑郁症相鉴别,青少年患者需与青春期行为问题相鉴别。

10. 病毒性脑炎　少数脑型肝豆状核变性患者有皮质病灶,出现痫性发作,甚至是首发症状。但病毒性脑炎还伴有发热、精神症状、脑电图广泛异常,铜生化检查正常,无角膜 K-F 环可兹鉴别。

三、治疗及随访期情况

患者经青霉胺驱铜治疗,症状稍缓解,10 天后出院。嘱患者继续驱铜治疗,避免摄入含铜量高的食物,定期复查血常规、肝肾功能、凝血功能、血清 NCC、24 小时尿铜,定期随访。

思路 7:此患者 24 小时尿铜定量 167μg,肝铜定量 462μg/g,请问下一步治疗方案?

此患者可诊断为脑型肝豆状核变性,治疗以络合剂青霉胺或曲恩汀驱铜治疗为主,结合其他对症治疗。

学习笔记

知识点

临床治疗肝豆状核变性的常用药物及剂量、注意事项见表 17-1

1. 青霉胺　成人起始剂量 250~500mg/d,以每 4~7 天增加 250mg,最大剂量可达 1000~1500mg/d,分 2~4 次服用(注意:一次大剂量服用可导致神经系统症状恶化)。通常维持量为 750~1000mg/d,分 2 次服用。儿童剂量为 20mg/kg/d(服用总量应是 250mg 四舍五入的整倍数),分 2~3 次服用。饭前 1 小时或饭后 2 小时服用。应用 2~6 个月后可出现疗效,肝功能和肝病症状好转,进一步改善发生于 6~12 月内,骤然停药会导致肝病恶化或肝功能衰竭,长期停药后再次服用可引起不可逆的神经系统症状。此药对神经系统症状改善缓慢。如出现骨髓抑制或肾损害应立即停药。

2. 曲恩汀　较青霉胺耐受性和依从性好,副作用小。常用剂量为 900~2700mg/d,分 2~3 次服用,维持量为 900~1500mg/d。儿童剂量为 20mg/(kg·d)(服用总量应是 250mg 四舍五入的整倍数),分 2~3 次服用,饭前 1 小时或饭后 3 小时服用。此药在高温下不稳定。是否替代青霉胺仍有争议。

3. 锌盐　副作用很少。由于存在不同的锌盐化合物,剂量计算以锌的成分含量为准,较大的儿童和成人为 150mg/d,分 3 次服用;较小的儿童为 75mg/d,分 3 次服用,饭前半小时服用。有学者主张脑型肝豆状核变性的维持治疗单用锌盐。

4. 四硫钼酸盐　副作用较少。尚在临床试验阶段,每日服用 6 次,3 次在就餐时,每次 20mg;另 3 次在餐间,剂量可增加至每次 60mg。注意与络合剂联用时一定要分开服用。

表 17-1　肝豆状核变性的常用药物剂量、注意事项

药名	作用方式	初始治疗阶段神经症状恶化比例	副作用	注意事项
青霉胺	一般络合剂，诱导尿铜排出	10%~50%	发热、皮疹、蛋白尿、狼疮样反应、再生障碍性贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、肾病综合征、皮肤改变、穿透性弹性组织变性、浆液性视网膜炎、肝损害、肺出血肾综合征、锌缺乏、痫性发作	手术后应减少药量以促进伤口愈合；怀孕期间应减少药量，最大药量为 20mg/(kg·d)，临床稳定后减少 25%；口服时需加维生素 B_6；由于严重不良反应约 30% 患者会终止服用
曲恩汀	一般络合剂，诱导尿铜排出	10%~15%	胃炎、罕见再生障碍性贫血、铁幼粒细胞性贫血、狼疮样反应	手术后减少药量以促进伤口愈合；怀孕期间应减少药量，最大药量为 20mg/(kg·d)，临床稳定后减少 25%；肠道吸收率低
锌盐	金属硫蛋白诱导剂，阻断肠道铜吸收	可能	胃炎、药源性胰腺炎、锌聚积所致的免疫紊乱	手术后及怀孕期间都不需要减少药量
四硫钼酸盐	阻止肠道铜吸收，减少组织对铜利用	很少	贫血、中性粒细胞减少、肝损害，抗血管生成效应	仍处于试验阶段，该药较曲恩汀驱铜效果更佳

思路 8：肝豆状核变性治疗期间应该监测哪些生化指标？

主要监测肝功能和铜生化指标（血清 CP、血清 NCC、24 小时尿铜），血清 NCC 是检测驱铜疗效的最好指标。首次服用青霉胺或曲恩汀的患者其 24 小时尿铜应在 200~500μg/d（3~8μmol/d），服用锌盐的患者应在 75μg/d（1.2μmol/d）左右。停用络合剂治疗两天后的尿铜应小于 1.6μmol/24h，如大于 1.6μmol/24h 提示患者没有坚持治疗；反之则提示剂量过大，易引起血清 NCC 水平明显降低、中性粒细胞减少等。同时必须定时检测血常规、尿常规、肝肾功能等以监测络合剂的副作用。

知识点

基因检测发现的无症状或症状前患者的治疗原则

基因检测发现的无症状或症状前患者服用络合剂或锌盐可有效延缓疾病的发生。锌盐适用于 3 岁以下的症状前患儿，可终生服用。

思路 9：脑型肝豆状核变性患者是否有进行肝移植的指征？

目前对脑型肝豆状核变性患者是否进行肝移植存在争议，有学者认为对于神经系统症状严重而肝功能代偿正常的患者予以肝移植的指征较小，肝移植对这些患者不一定有帮助；也有主张确诊肝豆状核变性后即进行肝移植，以避免不可逆的神经系统损坏；神经系统症状严重的肝豆状核变性患者接受肝移植后可能会加重症状。

学习笔记

知识点

肝移植的指征

失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭的肝豆状核变性患者需进行肝移植。肝移植后一年总生存率约79%~87%，中位生存时间为2.5年。有慢性进行性肝病的肝豆状核变性患者肝移植后一年总生存率(90%)较有急性肝功能衰竭的肝豆状核变性患者高(73%)。

思路10：肝豆状核变性患者的饮食应注意哪些？

避免食用含铜量高的食物，如带壳的海鲜、坚果、巧克力、蘑菇和动物内脏等，低铜饮食可延缓疾病的进展，自来水及家庭饮用水应检测铜含量，不要使用铜器烹饪或盛食物、水。

知识点

《2012 EASL临床实践指南：肝豆状核变性》推荐内容

1. 有症状的患者初始治疗应包括络合剂(青霉胺或曲恩汀)，曲恩汀的耐受性更好。
2. 锌盐可在有神经系统症状患者的一线治疗中发挥作用。
3. 症状前患者的治疗或有神经系统症状患者的维持治疗可以用络合剂或锌盐治疗。
4. 患者需终身治疗，除非接受肝移植，否则不应终止治疗。
5. 患者服用锌盐治疗后需密切监测肝功能，如指标升高，则需改用络合剂。
6. 患者应避免摄入含铜量高的食物和水。
7. 有急性肝功能衰竭的患者，当校正后的King评分≥11分时应进行肝移植。
8. 对络合剂治疗无效的失代偿期肝硬化患者应积极为肝移植做准备。
9. 患者怀孕期间应继续治疗，但青霉胺和曲恩汀应合理减量。
10. 驱铜效果检测指标：至少每年检查一次停药2天后的24小时尿铜；血清NCC是调整驱铜药剂量的另一个监测指标。

学习笔记

第四节　进行性肌营养不良

进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy，PMD)是一组遗传性骨骼肌变性疾病，临床以缓慢进行性加重的对称性肌无力和肌萎缩为特点，无感觉障碍。遗传方式主要为常染色体显性遗传(AD)、常染色体隐性遗传(AR)和X-连锁遗传(XD、XR)。PMD电生理表现为肌源性损害，组织病理学特征主要为广泛肌纤维萎缩，伴肌纤维变性、坏死，严重者伴有脂肪和结缔组织的增生。目前尚无有效的治疗方法。

PMD的临床分类复杂，至少分为以下9种，Duchenne型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy，DMD)，Becker型肌营养不良(Becker muscular dystrophy，BMD)，面肩肱型肌营养不良(facioscapulohumeral muscular dystrophy，FSHD)，肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy，LGMD)，眼肌型营肌养不良(oculopharyngeal muscular dystrophy，OPMD)，远端型肌营养不良(distal muscular dystrophy)，Emery-Dreifuss肌营养不良(Emery-Dreifuss muscular dystrophy，EDMD)，先天性肌营养不良(congenital muscular dystrophy，CMD)，强直性肌营养不良(myotonic muscular dystrophy或dystrophia myotonica，DM)。其中Duchenne型肌营养不良(DMD)和Becker型肌营养不良(BMD)最为常见。

PMD的病因及发病机制极为复杂，遗传因素所引起的一系列酶及生化改变在发病中起主导作用。在肌细胞膜外基质、跨膜区、细胞膜内面以及细胞核膜上有许多蛋白，基因突变可导致编

码蛋白的缺陷，由于不同的蛋白在肌细胞结构中所起的作用不完全相同，导致不同类型的肌营养不良。近年来多数学者认同该病的细胞膜学说，肌细胞遗传变性使细胞膜即肌纤维膜结构和功能发生改变。

临床诊疗环节

1. 详细询问患者的现病史和家族史，尤其是发病年龄，肌无力、肌萎缩的特点，有无近亲结婚，家族中有无类似患者。

2. 体格检查时应重点关注肌无力的体征，如肌无力、肌萎缩、肌肥大、Gowers 征及“鸭步”；关注肌无力、肌萎缩的分布，如 DMD 主要为四肢近端肌的无力、下肢常重于上肢，OPMD 主要为对称性提上睑肌、眼外肌、咽喉肌无力，FSHD 主要为面部肌、肩胛肌、三角肌、肱二头肌和肱三头肌无力，LGMD 主要为肩胛带肌、骨盆带肌肌无力；同时应注意疾病特殊的体征，如 DMD/BMD 的腓肠肌假性肥大，FSHD 的“斧状脸”。

3. 血生化检查应注意血清肌酸激酶（CK）和乳酸脱氢酶（LDH）等是否升高。

4. 肌电图是必要的检查，应注意是否有肌源性损害。

5. 肌活检有助于确诊，基因诊断是 PMD 分子诊断和分型的重要依据。

6. PMD 目前无特效治疗，以对症支持治疗为主。

7. 遗传咨询和产前诊断是非常必要的。

临床病例讨论

一、门诊就诊情况

患儿王 ××，男，7 岁，学生，因“发现进行性四肢乏力，易摔倒 3 年”于 2012 年 9 月 3 日门诊就诊。

患儿 4 岁时，家属发现其较同龄儿童行走乏力，上楼费力；随后出现不能奔跑，易摔跤；进一步出现双上肢上举无力，双下肢下蹲较困难，起立较下蹲更为费力。发病 3 年来，家属发现患儿双小腿肌肉增大，偶有心悸，无发热、无关节痛、无肌痛。

个人史及家族史：足月，顺产，1 个姐姐健康。父母非近亲结婚，患者的 1 个舅舅有类似病史并于 21 岁时因肺部感染导致呼吸衰竭去世。

体格检查：内科系统检查基本正常。神经系统体格检查：神志清楚，颅神经检查正常，四肢肌肉不同程度萎缩，双侧腓肠肌假性肥大，肌肉无压痛，双上肢肌力近 5 级，双下肢肌力近端 3 级，远端 4 级，肌张力略低，深浅感觉检查正常，腱反射正常，病理征未引出。行走呈“鸭步”，Gower 征阳性（图 17-9）。患者的腓肠肌假性肥大（图 17-10）。

辅助检查：肌酸激酶（CK）：4674U/L；肌酸激酶同工酶（CK-MB）：523.6U/L；乳酸脱氢酶（LDH）：521U/L；肌电图检查提示肌源性损害。

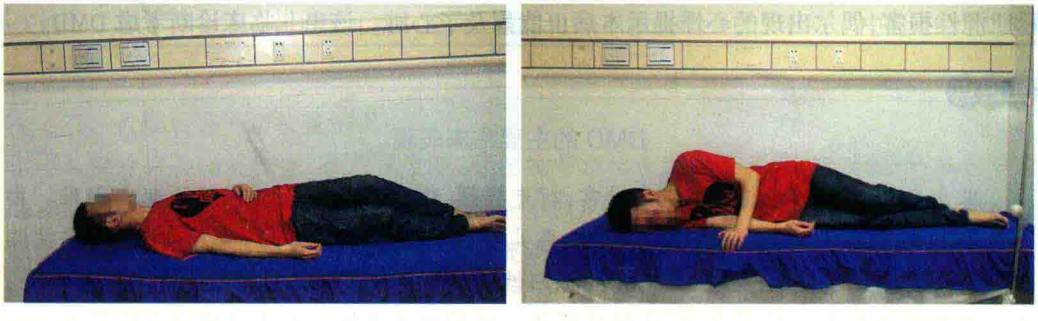


图 17-9　PMD 临床病例中 DMD 患者的 Grower 征

学习笔记

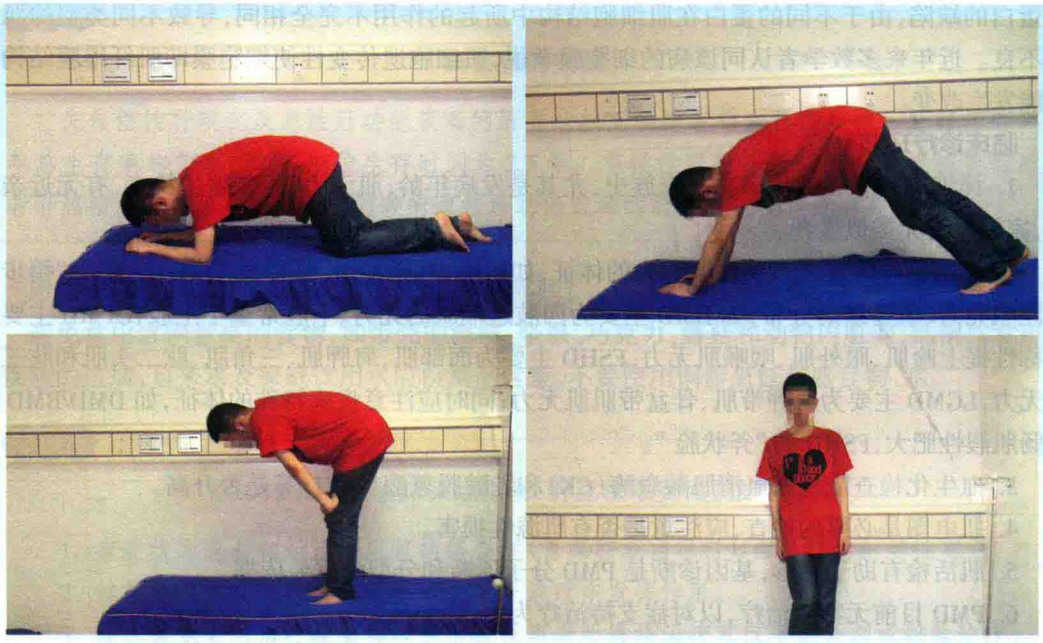


图 17-9(续)　PMD 临床病例中 DMD 患者的 Grower 征

图 17-10　PMD 临床病例中 DMD 患者的腓肠肌假性肥大

思路 1:问诊时应特别注意询问肌无力起病年龄及有无波动,进展缓急,既往史、个人史、家族史。

思路 2:定位诊断:患儿主要表现为四肢肌无力和肌萎缩,肌张力略低,腱反射正常,血清肌酶(CK、CK-MB、LDH)水平升高,肌电图提示肌源性损害,故病变部位定位于肌肉。

思路 3:定性诊断:本病例为男性患儿,4 岁起病,四肢肌无力进行性加重,并伴有肌萎缩和腓肠肌假性肥大,行走呈“鸭步”,Gower 征阳性,血清肌酶(CK、CK-MB、LDH)水平升高,肌电图提示肌源性损害,偶尔出现的心悸提示本病可能累及了心脏。该患儿临床诊断考虑 DMD。

知识点

DMD 的主要临床表现

患儿多于 3~5 岁逐渐出现步态异常,行走摇摆,俗称“鸭步”,上楼、蹲下起立困难。由于腹肌和髂腰肌无力,从平卧位起来时,患儿往往先翻身呈俯卧位,先抬头,以双手扶膝盖、大腿,缓慢直起躯干,站立,即 Gower 征阳性。神经系统体格检查除肌无力和肌萎缩外,90% 患儿可见肌肉假性肥大,以腓肠肌明显。腓肠肌假性肥大是由于其内充填了大量增生的脂肪及结缔组织,质地较硬,缺乏肌肉的弹性。肌无力和肌萎缩随病情进展进行性加

学习笔记

重，12~15 岁左右患儿逐渐失去独立行走能力。疾病后期由于长期卧床，容易并发褥疮、坠积性肺炎等，多于 20~25 岁左右死亡。大多数患儿伴有心肌损害，30% 的患儿有不同程度的智力障碍，也可累及平滑肌出现胃肠功能障碍。

思路 4：鉴别诊断：除上述通过定位诊断可与脊肌萎缩症、周围神经病相鉴别外；该患儿无肌痛和肌肉压痛，可与慢性多发性肌炎相鉴别；该患儿肌无力进行性加重，无波动现象和晨轻暮重现象，可与重症肌无力相鉴别。

1. BMD　BMD 发病率约为 DMD 的 1/10，临床症状与 DMD 相似，但较 DMD 轻，肌无力症状出现晚且进展缓慢，多不伴心脏受累及智力障碍，多数于 18 岁后仍保持独立行走的能力，寿命不受影响或轻度受影响。

2. 脊肌萎缩症（spinal muscular atrophy，SMA）　SMA 为 AD 或 AR 遗传，婴儿至少年期均可发病，主要表现为四肢对称性肌无力、肌萎缩伴肌束颤动，肌电图提示神经源性损害，可有纤颤电位和巨大电位，血清肌酶学正常或轻度增高，肌活检提示肌肉群组性萎缩，SMN 基因检测可明确诊断。

3. 多发性肌炎（polymyositis）　该病无遗传史，病情进展快，常有肌痛、肌肉压痛，血清酶学水平显著增高，肌电图提示肌源性损害，肌活检提示肌肉炎性改变，糖皮质激素治疗有效。

4. 其他型 PMD，如 FSHD、LGMD、OPMD、DM、EDMD、CMD、远端型肌营养不良等，可凭肌肉受损部位、疾病病程、肌肉活检和基因诊断予以鉴别（表 17-2）。

表 17-2　PMD 的主要临床表型及特点

类型	遗传方式	发病年龄	临床表现	其他器官受累
DMD	XR	5 岁前	进行性四肢近端肌无力，伴肌肉假性肥大，肌酸激酶明显增高	心脏病，智能障碍
BMD	XR	5~15 岁	与 DMD 相似，但症状相对较轻	心脏较少受累
FSHD	AD	20 岁前	缓慢进行性面部、肩胛带、三角肌等无力，肌酸激酶正常或轻度增高	耳聋
LGMD	AD/AR	儿童 - 成年期	慢性进行性肩胛带和骨盆带肌无力，肌酸激酶明显升高	有或无心肌病
OPMD	AD	40 岁左右	对称性上睑下垂，眼球活动障碍，吞咽困难，构音障碍	
EDMD	XR/AD	儿童 - 成人期	肘关节挛缩，肱二、三头肌、腓骨肌、胫前肌无力	
DM	AD	儿童或 30 岁后	肌强直、肌无力、肌萎缩	白内障、内分泌症状，心脏传导障碍
远端型	AD/AR	10~50 岁	四肢远端小肌肉萎缩	
先天性	AR	出生时或婴儿期	全身严重肌无力，肌张力低，骨关节挛缩	中枢神经系统畸形

二、入院后进一步检查情况

入院后完善相关检查，血尿便常规、肾功能等指标未见明显异常，肝功能示：谷丙转氨酶：89U/L，谷草转氨酶：280U/L，肌酸激酶：6455U/L，肌酸激酶同工酶：634.9U/L，乳酸脱氢酶：738U/L。心电图检查：窦性心律、左心室高电压、异常 Q 波。心脏彩超检查：全心增大，以左心明显，室间隔、房间隔连续正常，室壁回声厚度正常，室壁运动弥漫性减弱，各瓣膜结构活动正常。肌电图检查：肱二头肌、肱三角肌、股四头肌、腓内肌、腓外肌均见纤颤电位及正尖波，重收缩时呈病理干扰相、运动单位为短棘波多相电位，周围神经传导速度正常。肌

学习笔记

活检示：HE 染色可见肌纤维变性坏死及结缔组织增生（图 17-11A），免疫组化可见肌纤维膜 dystrophin 蛋白表达缺失（图 17-11B）。DMD 基因检测发现其 52 号外显子的纯合插入突变（图 17-12）。结合临床、辅助检查、病理检查和基因检测结果，患儿 DMD 诊断明确。

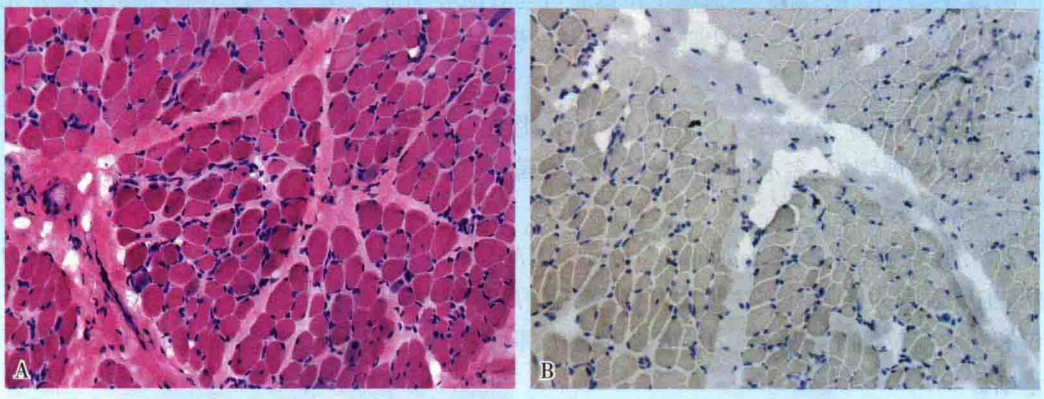


图 17-11　PMD 临床病例中 DMD 患者肱二头肌肌活检 HE 染色可见肌纤维变性坏死及结缔组织增生（×200）（A）；免疫组化染色可见肌纤维膜 dystrophin 蛋白表达缺失（×200）（B）

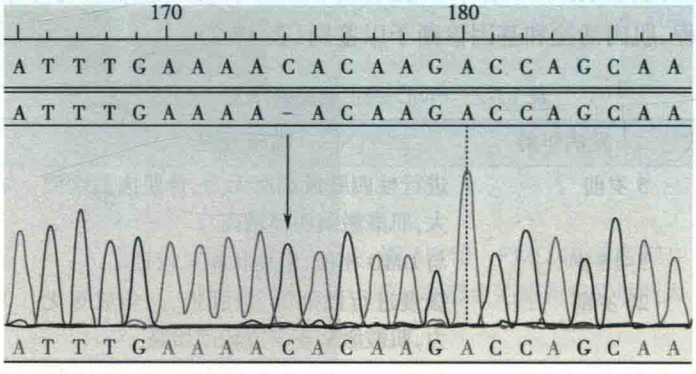


图 17-12　PMD 临床病例中 DMD 患者 DMD 基因的第 52 号外显子插入突变：c.7615-7616 insC

思路 5：DMD 需要行哪些主要的辅助检查？

1. 血清肌酶学检查　主要包括 CK、LDH 显著升高，数十倍至数百倍高于正常值，在疾病早期甚至无症状期即可出现显著升高。

2. 肌电图检查　呈肌源性损害表现。

3. 肌肉 MRI　变性肌肉呈短 T_1、长 T_2 信号及长 T_1、长 T_2 信号，前者提示脂肪替代改变，后者提示炎症坏死和（或）水肿病变，可见“虫蚀现象”。

4. 肌肉活检　提示肌纤维大小不一，脂肪结缔组织增生，可见肌纤维坏死和再生，可见散在嗜酸性肥大肌纤维，炎症细胞浸润较少；抗肌萎缩蛋白免疫学检查的确诊率为 100%。

5. 心电图和超声心动图　确诊 DMD 的患儿应定期进行心电图和超声心动图，以评估心脏功能。心电图可见 R 波及深 Q 波，超声心动图可监测患儿的心脏受累程度。

6. 基因检测　DMD 基因检测（PCR 法、印迹杂交法、DNA 测序法等）可发现抗肌萎缩蛋白基因 Dystrophin 缺陷，有助于检出携带者和产前诊断。

学习笔记

知识点

肌电图检查的作用

肌电图是神经肌肉疾病的基本检查手段，主要用于诊断及鉴别诊断神经源性损害和肌源性损害；肌源性损害可见自发性纤颤电位和正锐波，轻收缩时见运动单位时限缩短，波幅减低、多相波增多，大力收缩时可见强直样放电。

知识点

PMD 的确诊手段

各种类型 PMD 肌活检的病理特点为萎缩肌纤维呈小圆形，大小不一，广泛分布，可出现不同程度的肌纤维玻璃样变，结缔组织、脂肪组织增生。肌活检是确诊 PMD 的必需手段，活检取材部位通常为股四头肌或肱二头肌，少数在三角肌处取材，通过光镜、电镜进行形态学观察，也可进行免疫组化病理检查。此外，通过 MRI 能观察肌肉病变的部位、范围及程度，区别肌肉的脂肪变性或炎症水肿病变，具有较高的特异性和敏感性。基因检测是确诊 PMD 和分子分型的金标准。

三、入院后治疗情况

入院后选用注射左卡尼汀针促进脂类代谢和细胞供能，口服 ATP、肌苷片、维生素 E 等对症支持治疗。

知识点

PMD 的治疗措施

PMD 无特异性治疗，以对症支持治疗为主。物理疗法和矫形治疗可预防及改善脊柱畸形和关节挛缩，对维持活动功能很重要，建议适当运动，不鼓励剧烈运动，以免加重病情。药物治疗主要有 ATP、肌苷、甘氨酸、核苷酸、苯丙酸诺龙及中药，长期服用小量泼尼松对延缓病情进展有一定效果，但应注意其副作用。人胚肌细胞注入治疗仅见短期效果。基因治疗正在研究中。

四、门诊随访期情况

出院时患儿症状无明显好转，告知家属患儿出院后适当锻炼，长期口服 ATP 片及肌苷片等。一年后随访，患者肌无力症状较前稍加重。

思路 6：PMD 的预防措施：目前该病无特效治疗，故预防工作显得特别重要，预防措施主要包括：①适龄结婚与生育；②避免近亲结婚；③携带者的检测；④遗传咨询和产前诊断。

思路 7：PMD 的科学护理方法。

1. 保持环境清洁安静，注意防潮和防寒，积极预防和治疗呼吸道感染等并发症。
2. 坚持适当的体育锻炼，不可过劳；自我按摩以促进血液循环，防止肌肉萎缩。
3. 饮食宜清淡、营养丰富，可多补充鱼类、蛋类、鸡肉、瘦猪肉等优质蛋白。
4. 坚持适当的娱乐活动，鼓励患者保持乐观心态，树立战胜疾病的坚强信心。

（江　泓　唐北沙）

学习笔记

参考文献

1. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民出版社，2013.
2. 刘焯霖，梁秀龄，张成 . 神经遗传学 . 第 3 版 . 北京：人民卫生出版社，2011.
3. 陈生弟 . 神经病学 . 第 2 版 . 北京：科学出版社，2011.
4. 夏家辉 . 医学遗传学 . 第 1 版 . 北京：人民卫生出版社，2004.
5. 梁秀玲，李洵桦 . 肝豆状核变性 . 第 1 版 . 北京：人民卫生出版社，2012.
6. Rowland LP，Pedley TA. Merritt's Neurology. 12th ed. New York：Lippincott Williams & Wilkins，2009.
7. Rosenberg RN. Atlas of Clinical Neurology. 3rd ed. New York：Oxford University Press，2009.
8. Goetz CG. Textbook of Clinical Neurology. 3rd ed. Chicago：Saunders，2007.
9. Ropper AH，Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. New York：McGraw-Hill，2009.
10. Gasser T，Finsterer J，Baets J，et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. Eur J Neurol，2010，17：179-188.
11. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines：Wilson's disease. J Hepatol，2012，56：671-685.

学习笔记

第十八章 神经疾病急危重症监测与治疗

第一节 概 述

神经系统急危重症包括脑损伤为主的意识障碍、精神障碍、颅内压增高、癫痫持续状态、中枢性高热等；脊髓神经肌肉损伤为主的呼吸泵衰竭；自主神经损伤为主的类心肌梗死、心律失常、急性胃黏膜病变伴上消化道出血和胃肠动力障碍等；神经系统疾病并发症为主的肺炎、肺栓塞、深静脉血栓形成和水电解质平衡紊乱等。这些急危重症常见于脑血管病、中枢神经系统感染、神经系统自身免疫性疾病、脊髓神经肌肉疾病和神经系统中毒综合征等。随着社会和医学的进步，越来越多的神经系统急危重症患者被安置在神经重症监护病房（neuro-intensive care unit，NCU），并接受掌握先进仪器设备和专业技能的医护人员监护与治疗。

NCU 主要监测手段包括：有创颅内压监测、视频脑电图监测、经颅多普勒超声监测、多功能心电监测、血流动力学（中心静脉压 / 脉搏指示连续心排血量）监测、呼吸功能（血气分析 / 呼吸机参数）监测、肝功能（胆红素）监测、肾功能（肌酐）监测、胃肠功能（超声胃肠动力）监测、免疫功能（淋巴细胞 / 免疫球蛋白）监测、代谢功能（静息能量消耗）监测、水电解质（血浆渗透压）监测等。

NCU 主要治疗措施包括：①原发疾病治疗，如急性脑血栓形成的动 / 静脉溶栓治疗；幕上大面积脑梗死的内科治疗联合部分颅骨切除减压治疗；大容积脑出血的内科治疗联合血肿穿刺清除治疗；重症脑膜炎（合并脑积水）的系统抗感染治疗联合侧脑室穿刺脑脊液引流或（和）脑室内药物注射治疗；神经系统自身免疫性疾病的药物免疫调节（甲泼尼龙或静注人免疫球蛋白）治疗联合血浆置换治疗；难治性癫痫持续状态的麻醉剂治疗联合低温治疗等。②生命支持与器官系统功能支持，如呼吸、心搏骤停的心肺复苏，循环功能衰竭的液体复苏与血管活性药物治疗，呼吸功能衰竭的人工气道建立与机械通气治疗，肝、肾衰竭的血液净化治疗，胃肠功能衰竭的肠内、外营养支持治疗，水电解质、酸碱失衡的调控等。③并发症处理，如肺炎的抗感染治疗，下肢深静脉血栓的抗凝治疗，肺栓塞的溶栓治疗等。

总之，NCU 监护与治疗的第一目标是挽救生命，降低病死率；第二目标是改善神经功能障碍，提高生活质量。由于篇幅有限，下面重点介绍三种常见的神经重症。

第二节 呼吸泵衰竭

呼吸衰竭（respiratory failure）是各种原因引起的肺通气和（或）换气功能严重障碍，在静息状态下不能维持有效的气体交换，从而导致低氧血症（伴或不伴高碳酸血症）和一系列临床表现的综合征，血气分析是其重要的判断依据。呼吸衰竭按发病形式分为急性呼吸衰竭和慢性呼吸衰竭；按血气分析结果分为Ⅰ型呼吸衰竭和Ⅱ型呼吸衰竭；按发病机制不同分为呼吸泵衰竭和肺衰竭。呼吸泵包括驱动或制约呼吸运动的中枢神经、周围神经、神经 - 肌肉接头、呼吸肌和胸廓，当这些部位功能障碍时出现呼吸泵衰竭。呼吸泵衰竭常见于神经疾病，如脑血管疾病、颅脑外伤、颅内感染、脊髓颈段或高位胸段病变、吉兰 - 巴雷综合征、重症肌无力和肉毒杆菌感染等，还可见于镇静、催眠、麻醉药物应用或有机磷中毒等。

呼吸泵衰竭诊疗环节

1. 呼吸泵衰竭诊断　呼吸中枢、周围神经、神经 - 肌肉接头、呼吸肌等部位病变可因呼吸驱

学习笔记

动力不足而出现呼吸频率、节律和(或)幅度改变。呼吸泵衰竭代偿期:通过代偿机制维持相对正常的氧饱和度,但临床上已出现呼吸频率加快、心率加快、血压升高和大汗。呼吸泵衰竭失代偿期:典型的临床表现是意识障碍,皮肤发绀,氧饱和度下降,呼吸频率和心率下降,血压下降,血气分析可显示 PaO_2<60mmHg(低氧血症)和 $PaCO_2$>50mmHg(高碳酸血症)。

2. 呼吸泵衰竭治疗　尽早开始鼻导管吸氧、或面罩吸氧、或无创机械通气,必要时建立人工气道(如气管插管、气管切开)和有创机械通气,以保证氧供和二氧化碳排除。尽早开始翻身、扣背、雾化(或湿化)、吸痰,必要时纤维支气管镜清除分泌物,以保持呼吸道通畅。尽早治疗肺炎等呼吸系统并发症。尽早开始积极稳妥地撤离机械通气,以减少机械通气并发症。

3. 原发神经疾病治疗　积极治疗原发神经疾病,促进呼吸驱动力恢复。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者李××,男性,74岁,主因"四肢无力4年,发热伴四肢无力加重、胸闷7天"于2014年1月16日急诊就诊。

患者于4年前无明显诱因出现双眼睑下垂、四肢无力,表现为晨轻暮重、活动加重、休息减轻。经肌电图和血清乙酰胆碱受体抗体检查,确诊为重症肌无力,并口服溴吡斯的明60mg,每日3次治疗。此后,上述症状减轻,日常生活自理,1年前自行停服药物。入院前7天受凉后发热(T:39.3℃)、咳嗽、咳痰、流涕,同时四肢无力加重,行走困难。静脉输注左氧氟沙星抗感染治疗后不见好转,并出现轻度胸闷。2天前不能行走、呼吸费力。患者既往吸烟30余年,慢性支气管炎20余年,经常口服左氧氟沙星。

急诊查体:T:36.0℃,P:85次/分,R:22次/分,SpO_2:95%~98%。皮肤黏膜无发绀,吸气无三凹征。胸廓活动减弱,左肺呼吸音稍低,右肺闻及湿啰音。心率85次/分,律齐,未闻及杂音。腹部膨隆,未见反向呼吸,肝脾肋下未及。关节无红肿,四肢无凹性水肿。神经系统检查:意识清楚,言语流利。双眼睑无下垂,左眼瞳孔正圆,直径2.5mm,对光反射灵敏,右眼白内障术后,双侧眼球各向运动不受限;咀嚼有力,面纹对称,伸舌居中。双上肢近端肌力3级,远端1级;双下肢肌力1级;四肢肌张力正常,深浅感觉无异常。腱反射稍弱,病理征未引出。脑膜刺激征阴性。

急诊诊治:初步考虑重症肌无力,予以新斯的明(肌肉注射1mg)试验证实肌无力短暂好转后,即刻开始①口服胆碱酯酶抑制剂治疗:溴吡斯的明120mg,每日4次;②重症肌无力危象治疗:虽然呼吸费力,但不伴呼吸加快、吸气三凹征、反向呼吸、皮肤黏膜发绀和血氧饱和度下降等缺氧表现,血气分析正常,故仅予半卧位和鼻导管吸氧治疗,并加强呼吸功能监测;③呼吸系统抗感染治疗:莫西沙星(静脉输注0.4g,每日一次);④准备收入NCU。

二、住院后进一步检查情况

进入NCU后,补充了6项检查。肌电图检查显示右侧尺神经低频重复神经电刺激波幅递减,高频重复神经电刺激无异常,支持重症肌无力诊断。胸部CT检查未见胸腺瘤。血清乙酰胆碱受体抗体检查阳性。血清多项抗体和补体(IgG、IgA、IgM、补体C3、补体C4)检查均正常。肿瘤标记物检查阴性。甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)升高(78.6IU/ml,正常值0.0IU/ml~4.0IU/ml),抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)升高(486.6IU/ml,正常值0.0IU/ml~0.9IU/ml)。1周后复查Tg-Ab(37.3IU/ml)和TPOAb(262.9IU/ml)有所下降。

三、住院诊疗情况

病例特点:①老年男性,隐匿起病,病程4年,感染诱发病情加重;②主要症状为肌无力,并具有晨轻暮重、疲劳不耐受等特征;③主要阳性体征为肢体肌力下降和呼吸肌无力;④主要辅助

学习笔记

检查结果包括肌电图低频刺激波幅递减，血清乙酰胆碱酯酶受体抗体阳性，CT 未见胸腺瘤，肿瘤标志物检查阴性，Tg-Ab 和 TPOAb 短暂升高；⑤胆碱酯酶抑制治疗有效。

定位诊断：四肢肌无力、腱反射减弱、病理征阴性，为弛缓性瘫痪，定位于下位运动神经元损害。肌无力不伴肌肉萎缩、肌束震颤，不支持脊髓前角病变；肌无力不伴根性疼痛，不支持神经根病变；肌无力不伴感觉障碍，不支持周围神经病变；肌无力不伴肌压痛、肌萎缩等，不支持肌肉病变；肌无力具有波动性和易疲劳性，肌电图低频刺激波幅递减，胆碱酯酶抑制治疗减轻以及感染诱发加重，提示神经肌肉接头病变。

定性诊断：定位诊断提示神经肌肉接头病变，肌电图重频刺激可见低频递减，血清乙酰胆碱受体抗体阳性，口服溴吡斯的明和肌注新斯的明有效，故首先考虑重症肌无力。患者高龄，须与 Lambert-Eaton 综合征的肌无力鉴别，但因影像学检查无肿瘤发现，肿瘤标志物检查阴性，肌电图无高频递增（>200%）现象，故可排除。患者 Tg-Ab 和 TPOAb 增高，须与桥本甲状腺炎伴甲减性肌病的肌无力鉴别，但因肌无力不伴肌痛和肌酶升高，抗体的增高也不具持续性和显著性，故可排除。推测 Tg-Ab 和 TPOAb 为一过性增高，并可能与感染或肌无力危象的应激反应有关。

入院当天，哌拉西林 / 他唑巴坦钠 4.5g，每 8 小时 1 次，以强化抗感染；震动排痰每 4~6 小时 1 次，以保持呼吸道通畅；鼻胃管补充水分及营养制剂，以维持内环境平衡；皮下注射低分子肝素，以预防下肢静脉血栓等。

入院第 2 天，静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）冲击治疗：0.4g/kg，共 27.5g/d 连续 5 天；口服硫唑嘌呤：起始剂量 25mg，每日 2 次；之后每两天增加 25mg，直至 100mg，每日 2 次。

入院第 2 天呼吸费力加重，意识模糊，呼吸频率 34 次 / 分，末梢血氧饱和度下降（88%），血气分析的 PaO_2 下降（59 mmHg）和 $PaCO_2$ 正常下限（35mmHg），心率减慢（55 次 / 分），即刻气管插管、机械通气（同步间歇指令通气联合压力支持通气模式，呼吸频率 16 次 /min，潮气量 450ml，压力支持 8cmH_2O，呼气末正压 5cmH_2O，吸氧浓度 50%）。入院第 14 天呼吸肌力明显恢复，开始呼吸机撤离程序，同时经鼻胃管灌注溴吡斯的明（120mg，每 6 小时 1 次）。入院第 16 天拔除气管插管。入院第 20 天转普通病区继续治疗。

思路 1：患者入院前 7 天因受凉而出现呼吸道感染征象，先后接受了左氧氟沙星、莫西沙星、哌拉西林 / 他唑巴坦钠抗感染治疗。呼吸道感染是重症肌无力加重最常见的原因，也是恶化为呼吸衰竭的最常见的原因。此时，尽快控制呼吸道感染更为重要，而合理选择抗生素成为重中之重，除了考虑药物的有效性外，还需知晓哪些药物具有加重肌无力风险。

知识点

重症肌无力患者慎用的抗生素种类

氨基糖苷类、喹诺酮类、四环素类、磺胺类、多粘菌素类药物以及林可霉素、克林霉素、杆菌肽、万古霉素等抗生素须慎重选择。这些药物具有：①拟箭毒作用，与胆碱能神经传导递质（乙酰胆碱）争夺受体位点，终板膜去极化作用减弱，肌肉收缩无力；②降低运动终板对乙酰胆碱的敏感性；③降低运动终板膜反应性；④促进乙酰胆碱受体免疫源性，提高乙酰胆碱受体抗体滴度，阻止乙酰胆碱与受体结合或破坏运动终板的突触前、后膜结构。

思路 2：患者停止口服溴吡斯的明 1 年，又因呼吸道感染而肌无力加重，特别是胸闷、呼吸费力、胸廓活动减弱、腹部膨隆等呼吸肌无力表现，应首先考虑肌无力危象可能。这一推测得到新斯的明试验（肌无力减轻）证实。此时，肌无力危象的判定成为影响救治成功的关键，因为胆碱能危象和反拗性危象都有肌无力表现，而药物治疗截然不同。

学习笔记

知识点

三种肌无力危象鉴别

1. 肌无力危象(myasthenic crisis)　因抗胆碱酯酶药量不足或疾病进展所致，呼吸肌无力的出现使缺氧症状凸显。经注射依酚氯铵(滕喜龙)后症状减轻证实。

2. 胆碱能危象(cholinergic crisis)　因抗胆碱酯酶药物过量而致终板膜电位长期去极化，神经肌肉传导受阻，肌无力加重。此时，毒蕈碱样反应，如多汗、流涎、呕吐、腹绞痛、瞳孔缩小和肌束震颤更加凸显。滕喜龙试验可使症状加重或无改变，而阿托品 0.5mg 静脉推注后症状减轻。

3. 反拗危象(brittle crisis)　因抗胆碱酯酶药物不敏感所致。胸腺切除术、感染、电解质紊乱时，药物剂量未变，但突然失效，主要见于重症肌无力严重全身型，无胆碱能副作用表现，滕喜龙试验无反应。

思路 3：患者一经判定为重症肌无力危象，重点监测项目是呼吸功能以及与呼吸功能相关的生命体征，如意识和精神状态、呼吸频率和幅度、心率和心律、皮肤和黏膜颜色、脉搏血氧饱和度和呼气末二氧化碳波动、血气分析等。

知识点

呼吸功能监测与评估

重症肌无力危象主要表现为通气功能障碍(呼吸泵衰竭)。体格检查(呼吸频率和幅度、反常呼吸、胸廓活动度、主动鼓腹力量等)、多功能心电监护仪和血气分析可提供通气功能障碍监测与评估依据。

重症肌无力危象的呼吸无力和咳嗽无力常导致肺炎和肺不张，此时，换气功能障碍(肺衰竭)。血气分析、氧合指数计算、胸部 X 线或 CT 等均可作为换气功能障碍的监测与评估依据。

血气分析是最为直接、敏感、快速的监测方法。根据血气分析界定的Ⅰ型呼吸衰竭(PaO_2<60mmHg，$PaCO_2$ 正常或下降)多见于肺衰竭，Ⅱ型呼吸衰竭(PaO_2<60mmHg，$PaCO_2$>50mmHg)多见于呼吸泵衰竭。此外，呼吸频率改变(>35~40 次 / 分或 <6~8 次 / 分)或自主呼吸减弱，心率加快或减慢、血压增高或降低、意识障碍加重等，均可作为与呼吸功能相关监测与评估依据。

思路 4：患者一经判定为呼吸衰竭，在有条件的情况下，须收入 NCU 加强监护与治疗。呼吸衰竭最重要的治疗是气管插管和机械通气，并根据各项呼吸相关监测结果调整呼吸机参数。

知识点

气管插管指征

严重低氧血症，或高碳酸血症，或需长时间机械通气；不能自主清除上呼吸道分泌物，或因胃内反流物有误吸风险；下呼吸道分泌物过多或出血，不能清除；存在上呼吸道损伤狭窄、阻塞、气管食管瘘等，严重影响正常呼吸；突然呼吸停止，需紧急建立人工气道进行机械通气。

学习笔记

知识点

机械通气指征

意识障碍；呼吸频率 >35 次 ~40 次 /min，或 <6~8 次 /min；PaO_2<50mmHg，$PaCO_2$ 进行性增高；pH 动态下降。

知识点

呼吸机参数设置

常规选择完全控制通气模式（CV），或辅助控制通气模式（AV），或同步间歇指令通气模式（SIMV）；潮气量（VT）6ml~8ml/kg；吸气时间（T）0.8~1.2 秒；吸呼比（I/E）1/1.5~2；峰值流速（PEF）20L~40L/min；呼吸频率（f）12 次 ~20 次 / 分；压力支持（PS）7cmH_2O~20cmH_2O；呼气末正压（PEEP）2cmH_2O~15cmH_2O；吸氧浓度（FiO_2）35%~60%；触发灵敏度 -0.5cmH_2O~-2cmH_2O 或 1~3L/min。机械通气稳定 20 分钟和 1~2 小时后，分别复查动脉血气分析，并根据血气分析结果调整呼吸机参数。

思路 5：患者重症肌无力和肌无力危象诊断一经确立，针对原发疾病的治疗须即刻开始。我们首选了 IVIG 治疗，其与血浆置换治疗相比，疗效相当，但操作更加简便易行。此外，我们还启动了口服硫唑嘌呤的免疫抑制治疗，为后续长期足量治疗做好准备。

知识点

重症肌无力免疫抑制治疗

1. 静脉注射 IVIG　400mg/（kg·d），每日 1 次，连续 5 日。通过大量健康献血者中提取出来的抗体经静脉输注到患者体内，达到稀释致病抗体浓度，或制约抗体产生旁路放大效应的作用。通常治疗 1~2 日见效，并缩短机械通气时间。

2. 血浆置换　交换血浆 2000ml，隔日 1 次，连续 3~4 次，之后每周一次。通过清除血浆致病乙酰胆碱受体抗体、补体和免疫复合物，达到迅速缓解危象作用。

3. 硫唑嘌呤　2~4mg/（kg·d），每日 2~3 次。对危象治疗的远期预后发挥作用。

4. 胆碱酯酶抑制治疗　新斯的明（0.5~1mg）肌肉注射在危象初期可迅速缓解症状。但在机械通气初始阶段可暂停胆碱酯酶抑制剂，因在此阶段患者对该药高度不敏感，停药后可恢复药物敏感性。一旦进入撤机程序，重新启用的胆碱酯酶抑制剂可充分发挥作用，协助撤机成功。

5. 类固醇激素治疗　静脉注射甲泼尼龙冲击疗法（1000mg，每日 1 次，连续 3 日），因对危象疗效不肯定，并有诱发肌无力短期加重的风险，故不作为常规首选。

思路 6：患者一经判断呼吸功能好转，应尽早开始撤机程序，以缩短机械通气时间，减少呼吸机相关性肺炎，缩短 NCU 停留时间。

知识点

撤 机 程 序

包括筛查试验、自主呼吸试验和呼吸机撤离 3 个步骤。筛查试验：导致机械通气的病因好转或去除；呼气末正压 ≤5cmH_2O，氧合指数 ≥150mmHg~300mmHg，FiO_2 ≤0.40，pH ≥

学习笔记

7.25；血流动力学稳定，无心肌缺血动态变化，无明显低血压，不需或只需小剂量血管活性药物（如多巴胺 <10ug·kg^{-1}·min^{-1}）；有较好的自主呼吸能力。30~120 分钟自主呼吸试验（spontaneous breathing trial，SBT）：动脉血气指标稳定（FiO_2<0.40，SpO_2≥0.90；PaO_2≥60mmHg，pH≥7.32；$PaCO_2$ 增加≤10mmHg），血流动力学指标稳定（HR<120~140 次 / min，收缩压 >90mmHg 和 <180mmHg，不需或不需大量血管活性药物维持），呼吸指标稳定（RR≤30~35 次 /min），无意识或精神状态改变，无大汗，无呼吸做功增加，未使用辅助呼吸肌，无反常呼吸。

思路 7：患者一经进入 NCU，除了针对呼吸衰竭的生命支持外，还须展开各器官系统保护、内环境恒定以及并发症处理等急危重症全方位救治。

第三节　颅内压增高

颅内压（intracranial pressure，ICP）是指颅腔内容物对颅腔内壁的压力。颅腔内容物由脑组织、脑脊液和血液三部分组成，其中任何一个部分的容积增加均会导致颅内压增高。当脑室内压力持续 >20mmHg（2.67kPa）时，称为颅内压增高（intracranial hypertension，ICH）；当 ICH 持续 >40 mmHg（5.33kPa）时，称为重度颅内压增高。重度症颅内压增高是神经科最为常见的急危重症，需快速准确判断、精确持续监测和早期有效处理。

颅内压增高诊疗环节

1. 诊断颅内压增高的主要依据是颅内压增高综合征和颅内压检测高于正常。颅内压增高综合征的主要症状是头痛、恶心和呕吐等，主要阳性体征是意识障碍、瞳孔对光反射迟钝、视乳头水肿、眼球外展不全和颈抵抗等，主要生命体征变化是血压增高、心率减慢和呼吸减慢等。颅内压检测技术包括腰穿脑脊液压力测定、脑室内压力或脑实质压力测定等。

2. 降颅压的一般治疗包括头正中位抬高、镇静镇痛和控制血压等。

3. 降颅压的首选药物是渗透性利尿剂，如 20% 甘露醇或高渗盐。常规 20% 甘露醇首剂负荷量 1.0g/kg 静脉输注，后续维持量每次 0.25g/kg~0.5g/kg，每 4~6 小时一次。脑疝时每次 1.0g/kg，间隔时间缩短到 2 小时。通常高渗盐（7.5%~23.4%）采用单次静脉注射的方式，如 10% 高渗盐 75ml，经中心静脉导管推注（>15 分钟），间隔时间取决于颅内压监测结果（>20mmHg）。

4. 渗透性利尿剂降颅压效果不佳时，可选择低温（核心体温 32~34℃）治疗，因为低温可使脑组织代谢率下降，脑氧耗量和脑血流量下降，故颅内压随之下降。

5. 内科基本治疗降颅压效果不佳时，可联合外科手术减压治疗，如针对脑实质容积增加的部分颅骨切除减压术，或针对脑脊液容量增加的侧脑室穿刺脑脊液引流术等。

6. 颅内压增高原因一经明确，须即刻开始病因的治疗，如闭塞血管（动脉或静脉）的再通、颅内占位病变（血肿或肿瘤）的清除以及颅内感染（脑炎或脑膜炎）的控制等。

临床病例讨论

一、急诊诊治情况

患者王 ××，男性，53 岁，主因“头痛 42 天，发热伴一过性意识障碍 2 天”于 2013 年 11 月 2 日急诊就诊。

患者 42 天前劳累后出现头部跳痛，以左颞部及右枕部为著，并伴有恶心。2 天前上述症状加重，并出现一过性（约持续 10 分钟）视物模糊和呼之不应，但不伴肢体抽搐。既往有皮肤血管炎病史，长期口服甲泼尼龙。

学习笔记

急诊查体：T：38.0℃，心率 80 次 / 分，R：20 次 / 分，BP：130/80mmHg。意识清楚，言语清晰，精神欣快，躁动不安。眼底视乳头边界欠清，静脉增粗，A：V 管径比例 1：2。颈抵抗，下颏距胸 4 横指，Kernig 征阳性。其他神经系统检查未见异常。皮肤黏膜、心、肺、腹部未见异常。

急诊停留期间，血常规检查：白细胞计数 8×10^9/L，淋巴细胞 38.0%，单核细胞 11.0%，中性粒细胞 51.0%。血生化：总胆红素 20μmol/L、ALT 30IU/L、葡萄糖 5.3mmol/L、肌酐 59μmol/L。X 线胸片检查未见异常。头颅 CT 检查：左侧外囊、半卵圆中心和侧脑室前角旁稍低密度。腰穿脑脊液检查：初压 >300mmH_2O，白细胞 5×10^6/L，葡萄糖 7mg/dL，蛋白 102mg/dL，氯化物 110mmol/L，涂片未见细菌、结核菌和新型隐球菌。初步考虑真菌性脑膜炎可能性大，故停止口服甲泼尼龙，收入院进一步诊治治疗。

二、住院诊治情况

患者收入普通病房后补充了 2 项检查。头 MRI 检查：第三脑室和侧脑室扩大（图 18-1-A），注射造影剂后脑表面血管增多，但未见异常强化。复查腰穿脑脊液检查：初压 >330mmH_2O，白细胞 389×10^6/L，单核细胞 57%，多核细胞 43%，葡萄糖 1mg/dL，蛋白 89mg/dL，涂片墨汁染色发现隐球菌。

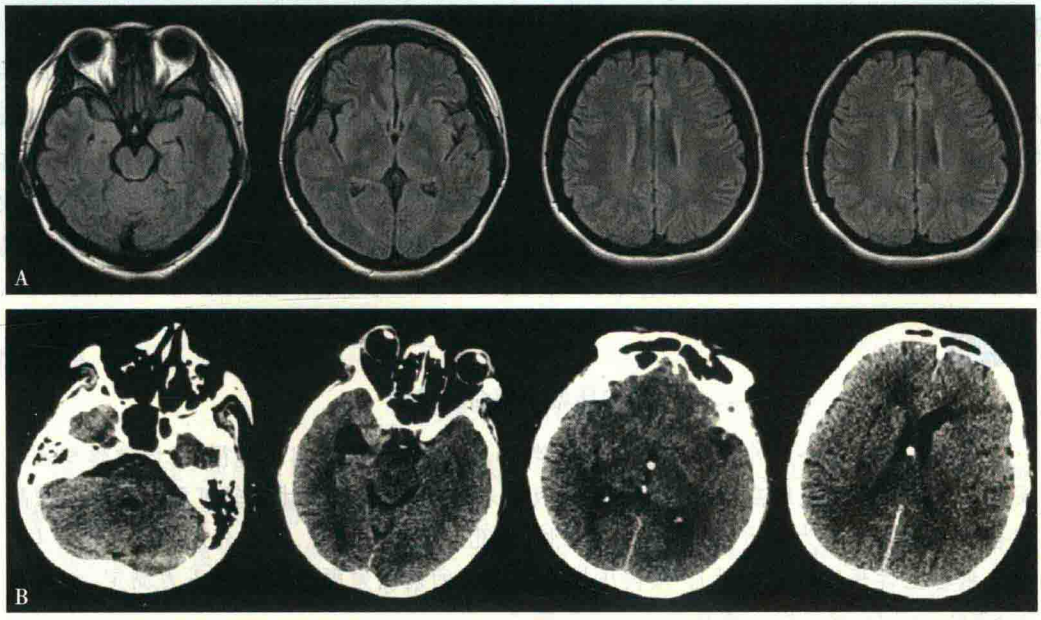


图 18-1　隐球菌脑膜炎头颅影像学

A. 脑室穿刺引流前头 MRI 成像，显示第三脑室和侧脑室扩大；B. 脑室穿刺引流后头 CT 成像，显示第三脑室和侧脑室基本恢复正常

病例特点：①中年男性，慢性病程，逐渐进展；②既往因皮肤血管炎而长期口服甲泼尼龙；③主要症状为头痛伴恶心，一过性视物不清伴意识障碍，精神行为异常和发热；④主要阳性体征为颈抵抗和 Kerning 征阳性；⑤腰穿脑脊液初压增高，白细胞增高，蛋白增高，葡萄糖降低和沉渣涂片隐球菌阳性。

定位诊断：头痛和脑膜刺激征提示脑脊膜受累，可能来自炎症性刺激，也可能来自颅内压变化的物理性刺激。欣快和躁动等精神行为异常提示大脑半球脑实质轻度受累。一过性视物模糊和意识障碍可能与颅内压增高导致的全脑损伤有关。病变位置主要在脑脊膜。

定性诊断：考虑隐球菌性脑膜炎的依据是：长期口服甲泼尼龙使机体免疫力下降，感染风险增加；发热、脑膜刺激征阳性、脑脊液白细胞数增高和葡萄糖下降等脑膜炎症表现（第一次脑脊液白细胞数不高可能与免疫抑制剂应用有关）；头痛、短暂视力模糊伴意识障碍、脑脊液压力增高

等颅内压增高表现，而颅内压增高又是脑膜炎最常见的并发症；脑脊液沉渣墨汁染色隐球菌阳性。隐球菌性脑膜炎，须与结核性脑膜炎鉴别。

治疗经过：入院后即刻开始抗真菌治疗（静脉输注两性霉素 B 1mg，每日一次）和降颅压（静脉输注甘露醇 250ml，每 6 小时 1 次）治疗。入院第 3 天突然意识不清，双侧瞳孔 5mm（对光反射灵敏），呼吸减慢（14 次 / 分）、心率减慢（60 次 / 分）和血压增高（160/80mmHg），考虑为脑疝早期表现。经静脉加压输注甘露醇 250ml 后，意识转清，但烦躁不安，即刻转 NCU 加强监护与治疗。

转入 NCU 当天，予以①右侧脑室穿刺引流术，放置颅内压监测探头（初压 42mmHg），根据压力调整脑脊液引流量和甘露醇剂量；②多种抗真菌药物联合，并加大治疗剂量，如静脉输注两性霉素 B 3mg/ 日（逐渐增加剂量）；静脉输注 5- 氟胞嘧啶 150mg/ 日；口服氟康唑 400mg/ 日；③脑室内注射两性霉素 B（0.5mg 起始，每周 2~3 次，逐渐增至每次 2mg，共持续 14 天，总量达到 7mg），以增加脑内抗真菌治疗强度。

侧脑室穿刺脑脊液引流术 14 天后拔除右侧脑室穿刺引流管，改为左侧脑室穿刺引流（初压 15mmHg）。治疗过程中曾出现低热、寒战、皮疹、腰背部酸痛、血清 AST/ALT 增高、低血钾等两性霉素 B 不良反应，经对症处理好转。多次脑室液化验检查显示：白细胞计数逐渐减少（338~6×10^6/L），葡萄糖含量逐渐增加（32~66）mg/dL，蛋白含量逐渐减少（135~38mg/dL），氯化物含量逐渐增加（103~121mmol/L），乳胶凝集试验 >1：512 和 1：512，涂片和培养转阴。

入院第 46 天，脑室压力 10mmHg，脑室内注射两性霉素 B 总量达到 7mg，静脉注射两性霉素 B 总量达到 1718mg，病情基本稳定，复查头 CT 扫描显示脑室基本恢复正常（见图 18-1-B），拔除左侧脑室引流管，转出 NCU 继续治疗。

思路 1：患者发病早期头痛伴恶心，并有逐渐加重趋势；眼底视乳头边界虽然尚清，但已出现静脉增粗，故高度怀疑颅内压增高。头痛、呕吐、视乳头水肿（早期表现为眼底静脉增粗）是颅内压增高的三个主要临床征象，经腰穿脑脊液初压测定（>300mmH_2O）后，证实为颅内压增高综合征。

学习笔记

知识点

颅内压增高综合征诊断

颅内压增高综合征的主要症状是头痛伴恶心、呕吐，严重时出现复视、意识障碍和强迫头位等。根据颅内压增高的速度、程度，以及患者耐受力，症状表述可轻可重。颅内压增高综合征的主要体征为视力减退、视乳头水肿、瞳孔对光反射迟钝、眼球外展运动不全等（通常与患者主诉视物模糊一致）。颅内压增高综合征的确认须腰穿脑脊液压力测定，如果初压 >200mmH_2O，则颅内压增高综合征诊断确立。

知识点

颅内压增高综合征病因与机制

颅腔内容物（脑组织、脑脊液和血液）病理性增加，并超出颅内压力的调节与代偿，称为颅内压增高。①脑组织体积增加：多见于脑水肿和颅内占位性病变。脑水肿又分为血管源性脑水肿和细胞毒性脑水肿。血管源性脑水肿由血脑屏障破坏所致，主要表现为脑组织间隙水分增加，常见于颅脑外伤和颅内炎症等。细胞毒性脑水肿由细胞膜结构受损所致，主要表现为细胞内水分增加，常见于缺血缺氧和药物中毒等。颅内占位性病变见于颅腔内额外增加的颅内容物，如脑肿瘤和脑血肿等。②脑脊液增加：由脑脊液分泌增多、吸收障碍和循环受阻所致，常见于脉络丛乳头状瘤、蛛网膜颗粒炎症或闭塞以及导水管狭窄等。③脑血容量增加：由血管床扩张或脑静脉回流受阻所致，常见于二氧化碳蓄积和脑静脉系统血栓形成等。有时上述三种机制交叉或同时存在。

思路 2：患者脑膜刺激征表现突出，考虑病变累及脑脊膜。头痛、发热（38.0℃）、脑脊液葡萄糖降低，提示脑膜受累的原因可能是炎症。但第一次腰穿脑脊液白细胞数不高，可能与患者长期口服免疫功能抑制剂甲泼尼龙，影响了脑脊液炎性反应有关。因此，须注意长期应用免疫抑制剂患者脑膜炎诊断的特殊性。

知识点

免疫功能抑制患者隐球菌性脑膜炎诊断要点

脑脊液白细胞因免疫抑制而正常或更低时，诊断取决于病原学检查。此时，脑脊液沉渣墨汁染色的酵母样细胞检出率，脑脊液或活检脑组织隐球菌的苏木精染色、伊红染色和 PAS 染色检出率，脑脊液乳胶凝集试验的隐球菌多糖抗原检出率明显增高。

思路 3：患者入院第 3 天，突发意识障碍、瞳孔散大、“两慢一高”的生命体征变化充分提示高颅压导致脑疝形成。此时须即刻予以大剂量、快速输注渗透性利尿剂。

知识点

脑 疝 形 成

脑疝（brain herniation）是颅内压力差导致的部分脑组织移位。颞叶钩回疝和枕骨大孔疝最为常见，是颅内压增高的急性并发症。颞叶钩回疝是颞叶内侧海马回及钩回疝入小脑幕裂孔的脑疝，通常因中脑、动眼神经、血管结构受压而表现为意识障碍、动眼神经麻痹、双侧锥体束损害。枕骨大孔疝是小脑扁桃体及邻近小脑组织经枕骨大孔疝入颈椎管上端的脑疝，主要因延髓结构受压而表现为后组脑神经受累以及呼吸、循环变化。

知识点

内科降颅压治疗措施

药物降颅压：脑膜炎所致的颅内压增高可选择渗透性利尿剂，如 20% 甘露醇或 10% 高渗盐，但渗透性利尿剂用于隐球菌性脑膜炎并未得到共识。

20% 甘露醇该类药物的作用机制在于提高血浆渗透压，使脑组织和脑脊液水分向血管内转移；提高肾小管内渗透压，使肾小管内尿量增加，水分自肾脏排出。但渗透性利尿剂使用不当可导致重要脏器损伤，如充血性心力衰竭、低血容量休克、急性肾小管坏死和水电解质失衡等，故要求合理用药，同时加强血浆渗透压监测（维持在 300~320mOsm/kg）和心、肾功能监测。常规 20% 甘露醇初始静脉输注 1.0g/kg，后续 0.25~0.5g/kg，每 4~6 小时一次；脑疝时 1.0g/kg，用药间隔时间可缩短到 2 小时。

10% 高渗盐的作用机制和药物不良反应与 20% 甘露醇相似，但因血脑屏障对钠离子的通透性较甘露醇低，故被认为是更理想的渗透性利尿剂。通常 10% 高渗盐负荷量 75ml，经中心静脉导管推注（>15 分钟），间隔时间取决于颅内压监测结果（>20mmHg）。

控制性过度通气：将 $PaCO_2$ 在短时间（6 小时）内降低，并维持在 30~35mmHg（脑疝时 26~30mmHg）。此时，脑血管收缩，脑血流量减少，颅内压下降。适用于严重颅内压增高早期，但不宜长时间使用，因为脑血流量减少后，脑缺血风险增加。

思路 4：患者为重度颅内压增高，仅靠药物降颅压很难得到控制，脑疝形成和生命体征恶化可能使原发疾病治疗失去机会。因此，需要联合外科手术减压。

学习笔记

知识点

外科手术减压措施

侧脑室穿刺脑脊液引流术：更适合脑脊液循环梗阻引起的颅内压增高。其优点在于操作技术简便易行，将压力传感器通过有创操作与脑室相通，并将传感器与监护仪连接，便可通过脑脊液引流降低颅内压。此外，还可通过持续颅内压监测，指导治疗方案调整；通过留取脑脊液，重复化验检查；通过脑室内药物注射，加强局部治疗。缺点是容易并发颅内感染、颅内出血、脑脊液漏和脑组织损伤等。

部分颅骨切除减压术：更适合脑组织体积增加的颅内压增高。当颅骨的刚性界限被去除时，颅腔内容物潜在体积增加。部分颅骨切除减压术可并发颅骨缺失部位脑疝、脑脊液漏、伤口感染以及硬脑膜外或硬脑膜下血肿等。

思路 5：患者为重症隐球菌性脑膜炎，单一抗真菌药物或单一抗真菌途径很难短时间内控制感染，如果病程迁延可能使原发疾病治愈几率降低。因此，需要多种抗真菌药物的联合，以及多种抗真菌途径的联合，以获得更好治疗结局。

知识点

多种抗真菌药物联合应用

优势在于灭菌迅速，从而延缓耐药；减少药物用量，从而减轻药物毒副作用；由此，治疗的失败率和复发率下降。通常静脉输注两性霉素 B 0.5~0.8mg/kg，每日 1 次；口服氟胞嘧啶 37.5mg/kg，每 6 小时 1 次；两药联合治疗直至发热消退和真菌培养阴性（约 6 周）。后续治疗：停用两性霉素 B 和氟胞嘧啶，改为口服氟康唑 200~400mg，每日 1 次，共 8~10 周，如果持续用药两年可减少复发。

学习笔记

知识点

抗真菌治疗药物耐受性

有效的抗真菌治疗需要很好的药物耐受。为了解决这一问题，通常两性霉素 B 起始剂量和增加速度需要根据个体差异进行调整。但应注意，当药物不耐受而不得不终止治疗，或因给药剂量过小和剂量增加过慢而治疗不足时，可能导致治疗失败。此外，用药期间须对药物不良反应进行监测，以及时调整药物和对症处理。静脉输注地塞米松（2mg/d~5mg/d）可能减轻两性霉素 B 的毒副作用。

知识点

多种抗真菌药物途径选择

两性霉素 B 静脉输注联合脑室内注射有利于加强疗效、减少药物不良反应和缩短病程，通常用于病情严重合并脑室扩大患者。两性霉素 B 脑室内注射的常规剂量为 0.1~0.3mg/d。通常更为慎重的方法是首次 0.05~0.1mg，以后每次增加 0.1mg，直至每次 0.5~1mg，每周 2~3 次，总剂量 15mg。但须注意：两性霉素 B 注射前先溶于注射用水 1~2ml 中，同时可加入地塞米松 2~4mg，以减轻药物反应，注射时 3~5ml 的脑脊液反复稀释药物，缓慢推注。

第四节　癫痫持续状态

2001年国际抗癫痫联盟(international league against epilepsy,ILAE)分类和术语委员会推荐癫痫持续状态(status epilepticus,SE)定义,即发作时间超过该类型大多数患者的发作持续时间,或反复发作,发作间期中枢神经系统功能未恢复到基线水平。在SE发作类型中,惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus,CSE)最为常见,表现为持续的肢体强直、阵挛、强直-阵挛,并伴有意识障碍。因此,CSE成为急诊或NCU的急危重症。为了尽早终止惊厥发作,Lowenstein提出CSE临床操作定义,即每次惊厥发作持续5分钟以上,或2次以上发作,发作间期意识未能完全恢复。这一操作定义的实施使SE治疗更加及时有效。

癫痫持续状态的诊疗环节

1. 每次惊厥发作持续5分钟以上,或2次以上发作,发作间期意识未能完全恢复即可诊断为CSE。

2. 终止CSE初始治疗的首选药物是静脉推注负荷量劳拉西泮或地西泮。一旦治疗失败,即刻后续另一种抗癫痫药物(anti-epileptic drugs,AEDs),如丙戊酸、苯巴比妥、氯硝西泮、左乙拉西坦等(负荷量静脉推注,维持量静脉泵注或间断推注)。

3. 一旦初始治疗失败,按难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus,RSE)收入NCU,并予麻醉剂治疗,如咪达唑仑、丙泊酚等(负荷量静脉推注,维持量静脉泵注或间断推注)。

4. 麻醉剂治疗前须做好气管插管、机械通气、深静脉置管等救治准备工作。

5. CSE临床发作和EEG痫性发作终止后,即刻开始同种或同类药物替换治疗,如管饲(昏迷患者)或口服(清醒患者)丙戊酸、左乙拉西坦、氯硝西泮等。药物替换治疗期间,替换药物须达到稳态血药浓度,静脉用药至少维持24~48小时,以减少癫痫复发。

6. 急诊或NCU需尽快开始EEG监测,以发现以微小发作持续状态(subtle status epilepticus,SSE)为特征的非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus,NCSE),并发挥指导药物治疗作用。

7. 控制CSE期间,积极治疗原发疾病,并做好重要器官系统监测与保护工作,由此降低病死率和改善神经功能预后。

临床病例讨论

一、急诊就诊情况

患者李××,女性,22岁,主因"头痛、抽搐、精神行为异常2天"于2013年2月21日急诊就诊。

患者2天前无明显诱因头痛,突发双眼上翻、口角歪斜、四肢强直-阵挛伴意识障碍4次,每次持续约1分钟,发作间期意识清楚,但有视听幻觉、大喊大叫、攻击行为等精神行为异常。既往无癫痫病史。

急诊查体:T:37.9℃,意识清楚,理解力和判断力差,躁动不安,查体不合作。双瞳孔等大等圆,对光反射灵敏;角膜反射、头眼反射、咽反射和咳嗽反射存在。四肢肌力、肌张力、腱反射正常,病理征阴性。颈无抵抗,Kernig征阴性。皮肤黏膜、心、肺、腹等检查未见异常。

急诊诊治:头MRI检查:未见明显异常(见图18-2A)。腰穿脑脊液检查:初压180mmHg,白细胞5×10^6/L,糖、蛋白、氯化物正常;病毒学检查(单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB病毒、呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒、腺病毒)送检。初步考虑:①单纯疱疹病毒性脑炎;②症状性癫痫。并予静脉输注阿昔洛韦(500mg,每8小时1次)抗病毒治疗和口服丙戊酸钠(200mg,每日3次)抗癫痫治疗。

学习笔记

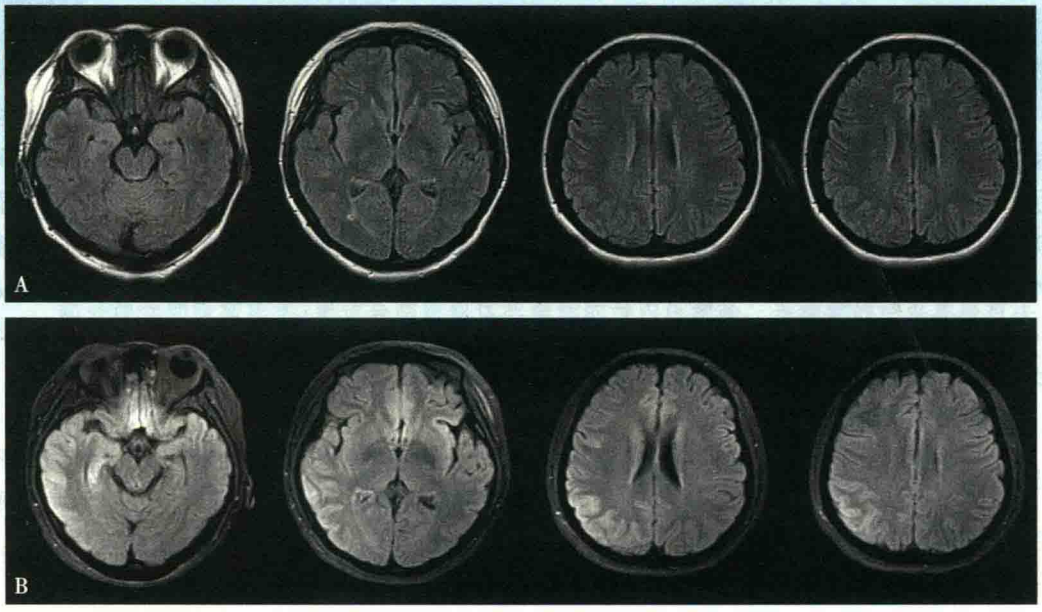


图 18-2　抗 NMDA 受体脑炎头颅影像学

A. 急诊头 MRI(Flair 像):未见明显异常;B. 入院后头 MRI(Flair 像):双侧额叶内侧面、顶叶、颞叶、岛叶异常信号

二、住院诊治情况

患者入院后补充了 3 项辅助检查。复查影像学检查,结果 MRI 显示双侧额叶内侧面、顶叶、颞叶、岛叶异常信号(图 18-2B)。复查腰穿脑脊液检查,结果 2 次病毒学检查回报阴性,而抗 NMDA 受体抗体阳性。癌肿相关检查:肿瘤标记物和超声检查阴性。入院后临床诊断更正为抗 NMDA 受体脑炎,并先后接受皮质醇激素冲击治疗、丙种球蛋白冲击治疗和血浆置换治疗。

病例特点:①青年女性,急性起病;②主要症状为头痛、抽搐和精神行为异常;③既往无癫痫病史;④主要神经系统阳性体征为理解判断异常和精神行为异常;⑤头 MRI 显示双侧额叶内侧面、顶叶、颞叶和岛叶异常信号;⑥脑脊液抗 NMDA 受体抗体阳性。

定位诊断:头痛提示颅内痛敏结构受累,癫痫发作提示大脑皮层受累,视听幻觉、大喊大叫、攻击行为等精神行为异常提示额、颞叶为主的边缘系统受累,总之,病变范围较为广泛,其中大脑半球的额、颞、顶叶和边缘叶病变更为突出。MRI 检查的双侧额叶、顶叶、颞叶和岛叶异常信号支持临床定位分析。

定性诊断:抗 NMDA 受体脑炎与病毒性脑炎有极为相似的临床特征、影像学改变和脑脊液常规检查结果,最后的确定诊断取决实验室证据。虽然急诊拟诊为单纯疱疹病毒脑炎,但入院后脑脊液病毒抗体检查回报阴性,而抗 NMDA 受体抗体回报阳性,故临床诊断更正为抗 NMDA 受体脑炎。经癌肿排查,如肿瘤标记物检查和腹部 B 超检查,未发现畸胎瘤等体内肿瘤,故非肿瘤所致的抗 NMDA 受体脑炎可能性大。

住院 27 天并发肺炎,体温升至 38.6℃,抽搐发作每 10~20 分钟一次,发作间期意识不再恢复。即刻静脉推注地西泮(10mg)2 次(间隔 10 分钟)。静脉推注地西泮后临床发作并未终止。即刻静脉推注丙戊酸钠(2100mg,30mg/kg),后续持续静脉泵注(1~2mg/kg·h)。静脉输注丙戊酸钠后临床发作仍未终止,故即刻转入 NCU,并开始麻醉剂治疗前准备,如多功能心电监测、视频 EEG 监测(单侧或双侧额颞起源的棘波节律)(图 18-3A,B,C,D)、气管插管、机械

学习笔记

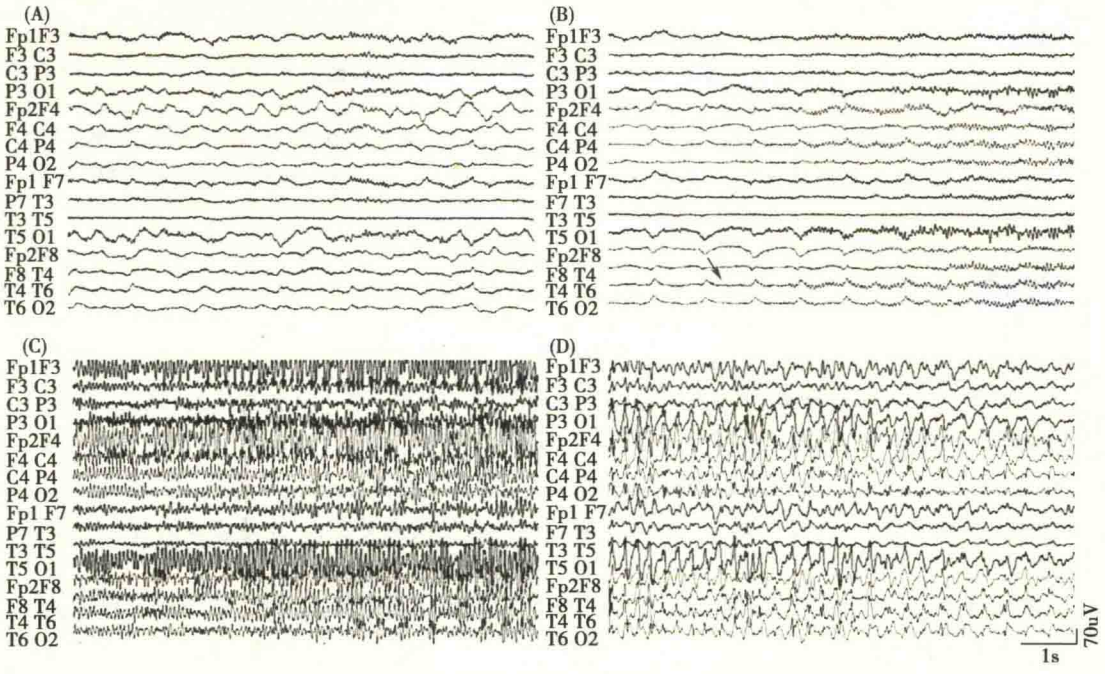


图 18-3　癫痫持续状态脑电图监测

A. 发作间期：右侧前头部为著的 2~4Hz 波背景，叠加少量药物性快波；B. 发作起源：右中颞（T4）起源的低幅快节律；C. 发作过程中：全导联广泛棘波节律；D. 发作结束：全导联广泛尖波、尖慢波

通气和深静脉置管等。麻醉剂选择了咪达唑仑，分别 14mg（0.2mg/kg）和 7mg（0.1mg/kg）静脉推注（2mg/min）2 次，后续 0.05~0.40mg/kg·h 静脉持续泵注。麻醉剂应用 10 小时后，临床发作和 EEG 痫性发作减少并停止。临床和 EEG 痫性发作终止 24 小时后，咪达唑仑开始减量，口服抗癫痫药物开始替换，包括鼻胃管灌注左乙拉西坦（首日 1000mg，3 天内增至 3000mg/d）和苯巴比妥（270mg/d）。咪达唑仑与口服抗癫痫药物替换过程为 48 小时。替换后无癫痫复发。麻醉剂应用期间曾血压下降（79/48 mmHg），但经多巴胺 10μg/（kg·min）静脉泵注恢复。

患者随着癫痫控制和麻醉剂减量，意识逐渐转清，但不自主运动凸显，表现为频繁坐起、双眼向右凝视、口部咀嚼、双脚蹬踏等，提示额叶、顶叶和纹状体为主的锥体外系受损。当不自主运动影响心率（加快）和呼吸（加快）时，临时肌注氟哌啶醇一次。NCU 治疗 49 天后，病情好转，转至普通病房。

思路 1：患者病后多次惊厥发作，既往无癫痫病史，故考虑症状性癫痫。患者惊厥发作虽较频繁，但发作间期意识转清，提示并非癫痫持续状态。

知识点

频繁癫痫发作与癫痫持续状态区别

频繁癫痫发作：虽然发作次数多，但发作间期中枢神经功能（包括意识）可恢复到原基线水平。癫痫持续状态：发作持续时间超过 5 分钟或反复发作，发作间期中枢神经系统功能（包括意识）不能恢复到原基线水平。两者区分的意义在于治疗策略不同。

思路 2：患者癫痫频繁发作时，急诊治疗的首要任务是予以规范的抗癫痫治疗，因为癫痫发作频繁可能演变为癫痫持续状态。

学习笔记

知识点

频繁癫痫发作演变为癫痫持续状态机制

多次反复癫痫发作，可导致大脑回路重塑。此时，谷氨酸系统兴奋性增强，氨酪酸系统抑制性减弱，癫痫易感性增强。因此，须尽早开始单药或联合药物治疗，控制癫痫发作。

知识点

抗 NMDA 受体脑炎诊断要点

典型经过分为潜伏期（发热、乏力、恶心、腹泻等）、精神异常 / 癫痫发作期（淡漠、幻觉、癫痫发作等）、无反应期（不能完成遵嘱动作、凝视、无语等）和过渡运动期（运动障碍伴心律失常、低 / 高血压、低呼吸通气、低 / 高热等）四个阶段。如果上述临床表现伴有脑脊液抗 NMDA 受体抗体阳性，即可确诊。该病儿童和年轻人发病率更高，伴或不伴体内肿瘤。

思路 3：患者先后接受了皮质醇激素冲击治疗和丙种球蛋白冲击治疗，但效果不显著，故又接受了血浆置换治疗。这三种治疗是目前基本的抗 NMDA 受体脑炎治疗方法，如果病因为肿瘤所致，则清除肿瘤后治疗效果更好。

知识点

抗 NMDA 受体脑炎免疫抑制治疗

包括糖皮质激素冲击治疗（甲泼尼龙 1000mg，每日一次，连续 5 天）、免疫球蛋白冲击治疗（400mg/kg，每日一次，连续 5 天）和血浆置换治疗（置换液量 2000~3000ml，隔日一次，共 3~4 次）。如果治疗反应差，还可予以二线免疫抑制治疗药物，如环磷酰胺和（或）利妥昔单抗等。早期清除肿瘤病灶可获得更好的预后。

思路 4：患者肺炎所致的体温增高，可能是癫痫发作加重的诱因。此时，控制 CSE 的治疗更为重要，因为 CSE 可导致生命体征不平稳和多器官功能损伤，CSE 还有可能进展成为 RSE，使病情更加复杂，治疗更加困难。

知识点

终止 CSE 首选药物应用

通常首选作用迅速的劳拉西泮，用法为 0.1mg/kg（1~2mg/min）静脉推注。当无劳拉西泮时，也可选择地西泮 10mg（2~5mg/min）静脉推注。

思路 5：患者 2 次负荷量地西泮静脉注射失败，此时，可选择其他 AEDs，如丙戊酸钠负荷量静脉推注和维持量静脉泵注。目的在于加强癫痫发作的控制力度。

知识点

终止 CSE 初始药物应用

首选苯二氮䓬类药物和后续其他 AEDs 为 CSE 初始治疗。目前，我国普遍应用的 AEDs 包括丙戊酸钠（负荷量 15~45mg/kg，静脉推注速度 <6mg/（kg·min），后续维持量 1~2mg/kg·h 静脉泵注）和苯巴比妥（15~20mg/kg，静脉推注速度 50~100mg/min，后续维持量 100mg，每 6 小时静脉推注一次）。

学习笔记

思路 6：患者 CSE 初始治疗失败，提示已发展成为 RSE。此时，针对 RSE 的首选治疗是静脉注射麻醉剂。经 2 次负荷量和后续维持量的咪达唑仑应用，使临床发作和 EEG 痫性发作最终停止。

知识点

终止 RSE 麻醉剂应用

抗癫痫初始治疗失败，意味进入 RSE。RSE 的发生比率约 31%~43%。此时具有深度镇静作用的麻醉剂，如咪达唑仑[0.2mg/kg 静脉注射，后续 0.05~0.40mg/(kg·h) 静脉泵注]或丙泊酚[2~3mg/kg 静脉注射，可追加 1~2mg/kg 直至发作控制，后续 4~10mg/(kg·h) 静脉泵注]可发挥更大作用。

思路 7：患者在静脉注射咪达唑仑前，迅速做好了麻醉剂应用前准备工作。这些工作将对麻醉剂安全应用提供保障。

知识点

麻醉剂应用前准备

包括生命体征监测、气管插管、机械通气、静脉通道建立、药物注射泵调试、麻醉剂和血管活性药物计算等。这些工作需要医护配合，迅速准确。

思路 8：患者在癫痫发作终止 48 小时后，静脉泵注咪达唑仑开始减量，口服抗癫痫药物开始替换。这一治疗步骤关系到癫痫治疗成功的延续以及防止 CSE 的复发。

知识点

抗癫痫药物替换

SE 或 RSE 一旦终止，须即刻开始同种或同类药物(肌注或口服)替换治疗，如苯巴比妥、氯硝西泮、丙戊酸、卡马西平(或奥卡西平)、左乙拉西坦等单药或联合药物治疗。口服药物的替换需要达到稳态血药浓度后，方可逐渐减少并停止静脉抗癫痫药物输注。

思路 9：患者在应用麻醉剂期间，进行了床旁视频 EEG 监测。这一工作的开展将对抗癫痫方案调整发挥最大作用。

知识点

床旁视频 EEG 监测

癫痫频繁发作、SE 和 RSE 患者需长程 EEG 监测或视频 EEG 监测。监测的目标是 EEG 痫样放电停止，并持续 24~48 小时。监测的目的在于①发现非惊厥性癫痫持续状态，避免不完整或不彻底的抗癫痫治疗；②指导麻醉剂方案调整和减量；③指导 AEDs 药物替换；④分析发作间期 EEG 模式，预测痫性复发和远期预后。

思路 10：患者在咪达唑仑静脉输注过程中曾一度血压下降，这是该类药物最严重的药物不良反应，因此，用药期间必须加强血压监测，并对低血压迅速予以处理。

知识点

注意麻醉剂或 AEDs 引起的严重药物不良反应

不良反应表现包括呼吸功能抑制、循环功能抑制、肝功能损伤和骨髓功能抑制等。因此，须对 CSE 患者进行生命体征监测和重要器官系统功能监测，并予以强有力的生命支持与多器官系统保护。

（宿英英）

参考文献

1. 贾建平 . 神经病学 . 第 7 版 . 北京：人民卫生出版社，2013.
2. 宿英英 . 神经系统急危重症监护与治疗 . 北京：人民卫生出版社，2005.
3. 宿英英 . 脑损伤后昏迷评估 . 北京：人民卫生出版社，2011.
4. 中华医学会神经病学分会神经重症协作组 . 惊厥性癫痫持续状态监护与治疗（成人）中国专家共识（2014 中文版）. 中华神经科杂志，2014，47：661-666.
5. 中国免疫学会神经免疫学分会和中华医学会神经病学分会神经免疫学组 . 重症肌无力诊断和治疗中国专家共识 . 中国神经免疫学和神经病学杂志，2012，19：401-408.
6. 范洪伟 . 桑福德抗微生物治疗指南 . 第 43 版 . 北京：中国协和医科大学出版社，2013.
7. Peery HE，Day GS，Dunn S，et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder，the diagnosis and the immunobiology. Autoimmun Rev，2012，11：863-872.
8. Brophy GM，Bell R，Claassen P，et al. Neurocritical care society epilepticus guideline writing committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care，2012，17：3-23.
9. Schwarz S，Georgiadis D，Aschoff A，et al. Effects of Hypertonic（10%）Saline in Patients With RaisedIntracranial Pressure After Stroke. Stroke，2002，33：136-140.
10. Perfect JR，Dismukes WE，Dromer F，et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease：2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases，2010，50：291-322.

学习笔记

中英文名词对照索引

A

阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)…… 109,190
阿 - 罗瞳孔(Argyll-Robertson) …… 42

B

Bell 麻痹(Bell's palsy) …… 331
包涵体肌炎(inclusion body myositis) …… 338
闭锁综合征(locked-in syndrome) …… 6, 33
辨距不良(dysmetria) …… 50
病毒性脑膜炎(viral meningitis)…… 214
搏动指数(pulsitility index,PI) …… 87
不自主运动(involuntary movement) …… 20, 49
步态(gait) …… 21

C

痴呆(dementia) …… 11
弛缓性瘫痪(flaccid paralysis) …… 19
持续植物状态(persistent vegetative state,PVS) …… 33,37
齿轮样强直(cogweel-like rigidity)…… 49
重复神经电刺激(repetitive nerve electric stimulation, RNS) …… 84
抽动症(tics) …… 21
触觉失认(tactile agnosia) …… 10
穿衣失用(dressing apraxia) …… 10
传导性失语(conduction aphasia) …… 8
磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS) …… 69
磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI) …… 66
磁共振静脉血管成像(magnetic resonance venography, MRV) …… 68
磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI) …… 70
磁共振血管成像(magnetic resonance angiography,MRA) …… 68

D

达峰时间(time to peak,TTP)…… 65
代谢性肌病(metabolic myopathy) …… 337
单侧空间忽视(unilateral spatial neglect) …… 100
单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex encephalitis,HSE) …… 209
单光子发射断层扫描(single photon emission computerized tomography,SPECT) …… 89
单神经病(mononeuropathy) …… 319
胆碱能危象(cholinergic crisis) …… 355, 382
癫痫(epilepsy) …… 273
癫痫持续状态(status epilepticus,SE) …… 389
动眼危象(oculogyric crisis) …… 42
动作性震颤(action tremor) …… 20
短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA) …… 131
多发性单神经病 / 多数性单神经病(mononeuropathy multiplex)…… 319
多发性肌炎(polymyositis,PM) …… 338
多发性神经病(polyneuropathy)…… 319
多发性硬化(multiple sclerosis,MS) …… 109,234
多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA) …… 107,199
多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN) …… 188

E

额颞叶痴呆(frontotemporal dementia,FTD) …… 196

F

反拗危象(brittle crisis) …… 355,382
反跳试验(rebound test)…… 50
反跳现象(rebound phenomenon) …… 50
放射性疼痛(radiating pain) …… 23
非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus,NCSE) …… 389
复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)…… 84,321
腹壁反射(abdominal reflex) …… 54

G

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration,HLD) …… 365
感觉倒错(dysesthesia) …… 23
感觉过度(hyperpathia) …… 23
感觉过敏(hyperesthesia) …… 23
感觉减退(hypesthesia) …… 23
感觉缺失(anesthesia) …… 23
感觉神经传导速度(sensory conduction velocity,SCV) …… 83
感觉神经动作电位(sensory nerve action potential,SNAP) …… 321
感觉异常(paresthesia) …… 23
感染性肌炎(infectious forms of myositis) …… 338
肛门反射(anal reflex) …… 54
跟膝胫试验(heel-knee-shin test) …… 50
功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI) …… 70
共济失调(ataxia) …… 50
构音障碍(dysarthria) …… 12, 50
骨骼肌疾病(skeletal muscular disorders) …… 337
寡克隆 IgG 带(oligoclonal bands,OB) …… 62
观念性失用(ideational apraxia) …… 9
观念运动性失用(ideomotor apraxia) …… 9

H

核间性眼肌麻痹(internuclear ophthalmoplegia) …… 41
核上性眼肌麻痹(supranuclearophthalmoplegia) …… 42
核性眼肌麻痹(nuclear ophthalmoplegia) …… 41
亨廷顿病(Huntington disease) …… 255
横窦梗阻(Tobey-Ayer 试验) …… 61
呼吸衰竭(respiratory failure) …… 379
化脓性脑膜炎(purulent meningitis) …… 222
幻肢痛(phantom limb pain) …… 23
黄斑回避(macular sparing) …… 16
昏迷(coma) …… 4
昏睡(sopor) …… 3

J

肌病或肌肉病(myopathy) …… 337
肌电图(electromyography,EMG) …… 81
肌力(muscle strength) …… 46
肌强直(rigidity) …… 49
肌萎缩(muscular atrophy) …… 19
肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis,ALS) …… 107,180
肌无力危象(myasthenic crisis) …… 347, 355, 382
肌炎(myositis) …… 338
肌张力(muscle tone) …… 46
肌张力降低(hypotonia) …… 50
肌张力障碍(dystonia) …… 266
吉兰 - 巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome,GBS) …… 323
急性播散性脊髓炎(acute diffuse myelitis) …… 300
急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis,ADEM) …… 109,212
急性横贯性脊髓炎(acute transverse myelitis) …… 300
急性脊髓炎(acute myelitis) …… 300
急性上升性脊髓炎(acute ascending myelitis) …… 300
急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy,AIDP) …… 323
急性运动轴突性神经病(acute motor axonal neuropathy,AMAN) …… 323
脊髓病(myelopathy) …… 300
脊髓灰质炎后综合征(post-poliomyelitis syndrome,PPS) …… 186
脊髓空洞症(syringomyelia) …… 107
脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia,SCA) …… 109
脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy,SMA) …… 185
脊髓休克(spinal shock) …… 304
结构性失用(constructional apraxia) …… 10
紧张性颈反射(tonic neck reflex) …… 35
假性延髓性麻痹(pseudobulbar palsy) …… 45
进行性肌肉萎缩(progressive muscular atrophy,PMA) …… 180
进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy,PMD) …… 337,372
进行性延髓麻痹(progressive bulbar palsy,PBP) …… 180
经颅超声多普勒(transcranial Doppler,TCD) …… 86
经皮质感觉性失语(transcortical sensory aphasia) …… 9
经皮质混合性失语(mixed transcortical aphasia) …… 9
经皮质运动性失语(transcortical motor aphasia) …… 8
惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus,CSE) …… 389
痉挛性瘫痪(spastic paralysis) …… 18
静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIG) …… 322

静止性震颤(static tremor)…… 20, 49
局部脑血流(regional cerebral blood flow,rCBF) …… 89
局部疼痛(local pain)…… 23
噘嘴反射(snout reflex) …… 57

K

抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors,NMDAR)…… 212,217
柯萨可夫综合征(Korsakoff syndrome) …… 8
肯尼迪病(Kennedy disease) …… 185
快速轮替不能(dysdiadochokinesis) …… 50
快速轮替动作障碍(dysdiadochokinesia) …… 50
快速轮替试验(rapid alternating test)…… 50
扩散性疼痛(spreading pain) …… 23

L

离子通道病(ion channel diseases,channelopathy) …… 337
颅内压(intracranial pressure,ICP)…… 384
颅内压增高(intracranial hypertension,ICH)…… 384
路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)…… 197

M

眉心征(glabellar sign) …… 57
命名性失语(anomic aphasia)…… 9

N

内分泌性肌病(endocrine myopathy)…… 337
脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH)…… 163
脑电图(electroencephaiography,EEG) …… 71
脑干上行网状激活系统(ascending reticular activating system)…… 3
脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)…… 79
脑囊虫病(cerebral cysticercosis) …… 230
脑疝(brain herniation) …… 387
脑栓塞(cerebral embolism) …… 144
脑血容量(cerebral blood volume,CBV)…… 65
脑血栓形成(cerebral thrombosis) …… 132
脑诱发电位(cerebral evoked potential,EP) …… 78
扭转痉挛(torsion spasm) …… 21, 49

P

帕金森病(Parkinson disease,PD)…… 255,256
帕里诺(Parinaud) …… 42
皮肌炎(dermatomyositis,DM) …… 338
皮质盲(cortical blindness)…… 15
偏身投掷运动(hemiballismus) …… 21
偏头痛(migraine) …… 118
平均通过时间(mean transit time,MTT) …… 65
平山病(Hirayama disease,HD)…… 185

Q

牵涉痛(referred pain)…… 23
铅管样强直(lead-pipe rigidity) …… 49
嵌压性神经病(entrapment neuropathy)…… 333
腔隙性脑梗死(lacunar infarction)…… 153
轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI) …… 11
去皮层状态(decorticated state)…… 37
去皮层综合征(decorticated syndrome)…… 6
去皮质综合征(apallic syndrome) …… 37
全脑 CT 灌注成像(computerized tomography perfusion, CTP) …… 65
缺血性卒中(cerebral ischemic stroke) …… 131

S

三叉神经痛(trigeminal neuralgia)…… 125
神经传导速度(nerve conduction velocity,NCV) 83,321
神经 - 肌肉接头疾病(disorders of neuromuscular junction) …… 337
神经系统遗传性疾病(neurogenetic disease) …… 357
神经重症监护病房(neuro-intensive care unit,NCU) …… 379
失认(agnosia)…… 10,99
失用症(apraxia)…… 9, 100
失语(aphasia)…… 8
事件相关电位(event-related potential,ERP)…… 81
视觉失认(optesthesia agnosia) …… 10
视觉诱发电位(visual evoked potential,VEP) …… 78
视觉障碍(disturbance of vision)…… 15
视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO) …… 246, 247
视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders,NMOSD)…… 251
嗜睡(somnolence) …… 3
手足徐动症(athetosis) …… 21, 49
数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA) …… 70
水抑制成像技术(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) …… 67

T

瘫痪(paralysis) …… 17
糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN) …… 329
特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM) …… 337,338
疼痛(pain) …… 23
提睾反射(cremasteric reflex) …… 54
体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP) …… 79
体象障碍(body-image disturbance) …… 10
听觉失认(auditory agnosia) …… 10
头痛(headache) …… 17
头眼反射(oculocephalic reflex) …… 34
投掷症(ballismus) …… 49

W

完全性失语(global aphasia) …… 9
腕管综合征(carpal tunnel syndrome, CTS) …… 333
微小发作持续状态(subtle status epilepticus, SSE) …… 389
微意识状态(minimally conscious state, MCS) …… 33
无动性缄默(akinetic mutism) …… 6,37
无先兆偏头痛(migraine without aura) …… 118
舞蹈样运动(choreic movement) …… 20
舞蹈症(chorea) …… 49

X

吸吮反射(sucking reflex) …… 57
先天性肌病(congenital myopathy) …… 337
先兆偏头痛(migraine with aura) …… 118
痫性发作(seizure) …… 14
小纤维神经病(small-fibre neuropathy, SFN) …… 320
醒状昏迷(coma vigil) …… 6
眩晕(vertigo) …… 16
血管成像(computerized tomography angiography, CTA) …… 65
血流量(cerebral blood flow, CBF) …… 65

Y

压颈静脉试验(Queckenstedt test) …… 60
亚急性脊髓联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD) …… 107,309
炎症性肌病(inflammatory myopathy) …… 337, 338
颜面痛(craniofacial pain) …… 17
眼前庭反射(oculovestibular reflex) …… 35
遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP) …… 186
遗忘(amnesia) …… 7
意识(consciousness) …… 3
意识模糊(confusion) …… 4, 36
意识障碍(disorders of consciousness) …… 3
意向性震颤(intention tremor) …… 20, 50
原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis, PLS) …… 180
远端对称性多发性神经病(distal symmetrical polyneuropathy, DSP) …… 319
运动迟缓(bradykinesia) …… 49
运动单位动作电位(motor unit action potential, MUAP) …… 81
运动减少(akinesia) …… 49
运动神经传导速度(motor conduction velocity, MCV) …… 83
运动神经元病(motor neuron disease, MND) …… 109, 180
运动诱发电位(motor evoked potential, MEP) …… 81
运动障碍性疾病(movement disorders) …… 255
晕厥(syncope) …… 14

Z

谵妄(delirium) …… 5, 36
掌颏反射(palmomental reflex) …… 54
“折刀”现象(clasp-knife phenomenon) …… 18
震颤(tremor) …… 20, 49
正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography, PET) …… 89
肢体运动性失用(melokinetic apraxia) …… 10
执行功能(executive function, EF) …… 102
跖反射(plantar reflex) …… 54
中枢神经系统(central nervous system, CNS) …… 234
中枢痛(central pain) …… 23
重症肌无力(myasthenia gravis, MG) …… 346
周围神经病(peripheral neuropathy) …… 318
周围神经系统(peripheral nervous system) …… 318
蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH) …… 170
抓握反射(grasp reflex) …… 57
灼性神经痛(causalgia) …… 23
姿势性震颤(postural tremor) …… 20
阻抗指数(resistance index, RI) …… 87

根据国家卫生计生委、中央编办、国家发展改革委、教育部、
财政部、人力资源社会保障部、国家中医药管理局联合发布的
《关于建立住院医师规范化培训制度的指导意见》编写

国家卫生和计划生育委员会住院医师规范化培训规划教材

神经病学

1. 内科学 心血管内科分册
2. 内科学 呼吸与危重症医学科分册
3. 内科学 消化内科分册
4. 内科学 血液内科分册
5. 内科学 肾脏内科分册
6. 内科学 内分泌科分册
7. 内科学 风湿免疫科分册
8. 内科学 感染科分册
9. 儿科学
10. 急诊医学
11. 皮肤性病学
12. 精神病学
13. 神经病学
14. 全科医学
15. 康复医学
16. 外科学 普通外科分册
17. 外科学 神经外科分册
18. 外科学 胸心外科分册
19. 外科学 泌尿外科分册
20. 外科学 整形外科分册
21. 骨科学
22. 小儿外科学
23. 妇产科学
24. 眼科学
25. 耳鼻咽喉头颈外科学
26. 麻醉学
27. 临床病理学
28. 临床检验医学
29. 放射影像学
30. 超声医学
31. 核医学
32. 肿瘤放射治疗学
33. 医学遗传学
34. 预防医学
35. 口腔医学 口腔全科分册
36. 口腔医学 口腔内科分册
37. 口腔医学 口腔颌面外科分册
38. 口腔医学 口腔修复科分册
39. 口腔医学 口腔正畸科分册
40. 口腔医学 口腔病理科分册
41. 口腔医学 口腔颌面影像科分册
42. 重症医学
43. 循证医学
44. 医学科研方法
45. 医学伦理学实践
46. 医患沟通技能训练
47. 住院医师英语手册

策划编辑 左 巍
责任编辑 柴山山
封面设计 李 蹊
版式设计 单 斯

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询，在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导，医学数据库服务，医学教育资源，大众健康资讯

ISBN 978-7-117-22376-8
9 787117 223768
定 价：68.00 元

[General Information]
书名=神经病学
作者=贾建平，陈生弟主编
页数=398
SS号=14125670
DX号=
出版日期=2016.05
出版社=北京人民卫生出版社