

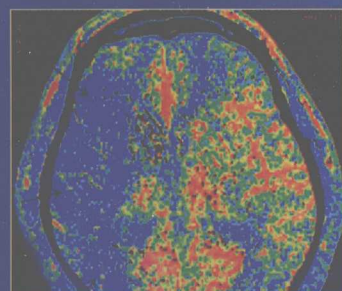
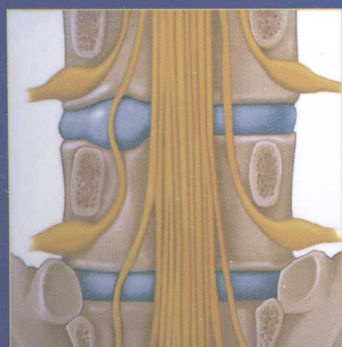
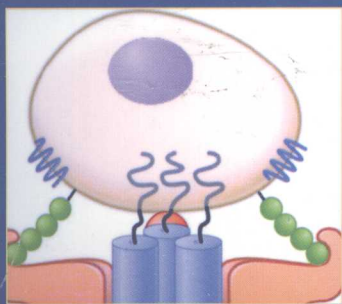
Mc  
Graw  
Hill

Education

哈里森

# 临床神经病学

Harrison's Neurology in Clinical Medicine



主 编 Stephen L. Hauser  
Scott Andrew Josephson  
Joey D. English  
John W. Engstrom

主 译 王得新

副主译 李继梅 赵伟秦

 人民卫生出版社

# 哈里森临床神经病学

## Harrison's Neurology in Clinical Medicine

主 编 Stephen L. Hauser  
Scott Andrew Josephson  
Joey D. English  
John W. Engstrom

主 译 王得新

副主译 李继梅 赵伟秦

译 者 (按汉语拼音排序)

毕鸿雁	陈 葵	郭燕军	韩燕飞	姜 彬
李 丹	李继梅	李伟荣	刘 磊	曲 媛
脱厚珍	王得新	王佳伟	王瑞金	王淑辉
伍文清	谢 聘	谢琰臣	许春伶	张 慧
张 健	张丽燕	张拥波	赵 红	赵明霞
赵日光	赵伟秦	赵亚明	赵莹莹	

翻译秘书 谢琰臣

人 民 卫 生 出 版 社

人民卫生出版社

McGraw-Hill

A Division of The McGraw-Hill Companies

Stephen L. Hauser, et al.

Harrison's Neurology in Clinical Medicine

ISBN: 0-07-145745-3

Copyright © 2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

#### 哈里森临床神经病学

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告:本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确,并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展,药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时,认真研读药物使用说明书,尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

本书封底贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签,无标签者不得销售。

#### 图书在版编目(CIP)数据

哈里森临床神经病学/(美)郝瑟著;王得新译. —北京:  
人民卫生出版社, 2010. 8  
ISBN 978-7-117-12954-1

I. ①哈… II. ①郝… ②王… III. ①神经病学  
IV. ①R741

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第083809号

门户网: [www.pmph.com](http://www.pmph.com) 出版物查询、网上书店  
卫人网: [www.ipmph.com](http://www.ipmph.com) 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2006-7028

#### 哈里森临床神经病学

主 译: 王得新

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](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 35 插页: 8 字数: 1165 千字

版 次: 2010 年 8 月第 1 版 2010 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-12954-1/R · 12955

定 价: 99.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



# 前 言

神经系统问题常常具有挑战性。获得必要的临床技能可能旷日持久,也难以精通,还要依赖于所掌握的解剖学应用知识和罗列出可能作出诊断的病种。患者自身可能也有难处,例如神经系统疾患常使得患者不能详细叙述病史,甚至不能分辨对错。另外一个障碍是,在许多医疗中心独立发展的神经系统疾病服务机构、神经科和培训项目,减少了一般内科实习医生接触神经系统问题的机会。鉴于现代医学实践快节奏环境中的所有上述情况,导致对不具针对性的神经影像学检查的过分信赖,患者的护理未臻最佳,并且预后不良。由于神经科医师仅占医师总体的1%,所以绝大多数神经科问题通常由全科医师和内科医师等非专科医生处置。

有一句话说,神经科医师“知道一切,却无能为力”,但随着分子医学、影像学、生物工程的发展及临床研究的深入,这句话已经过时。新的治疗方法包括:急性缺血性卒中的溶栓治疗,脑血管病的血管内再通治疗,脑外伤后颅内压和脑血流的重症监护,免疫介导性神经系统疾病如多发性硬化、免疫性神经病、重症肌无力和肌炎的有效治疗,治疗偏头痛的新药,神经变性病的早期合理治疗,神经刺激器治疗帕金森病,治疗发作性睡病及其他睡眠性疾病的药物,以及通过功能影像学 and 电生理学手段精确定位微小致病灶并手术切除以控制癫痫等。由于合理设计的新诊断方法、干预手段和药物所产生的契机,快节奏地促进治疗措施不断有所突破。

《哈里森内科学》创版编辑们公认神经病学的重要性却不清楚其在内科学教科书中的适当地位。第1版《哈里森内科学》(1950)并没有安排神经病学章节,直到最后一刻才改变初衷,并由 Houston Merritt 匆忙赶稿完成。第2版神经病学章节由 Raymond D. Adams 编写,内容有相当扩充,而他对教科书的影响巨大。第3版神经病学章节编者 Joseph B. Martin,他在20世纪80年代和90年代出色地使神经病学由大量的描述性学科转变为一个最有活力且快速发展的医学领域。

我们出版这部《哈里森临床神经病学》的目的是将其作为一本能提供广泛涵盖神经科重点方向、针对内科医生的基础性读物,并秉承哈里森系列图书一贯的重点关注疾病病理生理和治疗的风格。通过使用新的表格使内容更具表现力,并且增加了神经影像学进展。在本书的最后部分增加了问答部分,从而进一步强调教学重点。

非常感谢我们的编者,他们均为国际知名学者,他们把神经病学庞杂的内容压缩成一本精练的教材,并提供了临床常见神经系统疾病诊断和治疗的基本原则。我们也非常感谢 Elizabeth Robbins 医生,她十多年来一直担任哈里森教科书神经病学部分的执行编辑,她督导着一项复杂的工作,使由众多编者完成的教程转变为一本文法、语言习惯和风格统一的教材。新版本由 Jim Shanahan 和 Marty Wonsiewicz 协助完成,并由 Mariapaz Ramos Englis、Catherine Saggese 和 Charissa Baker 统稿使之更趋完美。

我们真诚地希望您能受益于《哈里森临床神经病学》,并使之成为一本获取临床神经病学最新信息的权威教材。

## 参加编写人员

Numbers in brackets refer to the Sectional chapters written or co-written by the contributor.

### **ARTHUR K. ASBURY, MD**

Van Meter Professor of Neurology Emeritus, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [33, 35]

### **M. FLINT BEAL, MD**

Anne Parrish Titzel Professor and Chair, Department of Neurology and Neuroscience, Weill Medical College of Cornell University; Neurologist-in-Chief, New York Presbyterian Hospital, New York [1, 23]

### **THOMAS D. BIRD, MD**

Professor of Neurology and Medicine, University of Washington; Veterans Affairs Puget Sound Medical Center, Seattle [18, 34]

### **ROBERT H. BROWN, JR., MD, DPhil**

Associate Neurologist, Massachusetts General Hospital; Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston [21, 38]

### **CYNTHIA D. BROWN, MD**

Department of Internal Medicine  
The Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore (Review and Self-Assessment)

### **MARK D. CARLSON, MD**

Professor of Medicine, Associate Vice President for Government Relations, Case Western Reserve University; Associate Dean, Case School of Medicine, Cleveland [9]

### **PHILIP F. CHANCE, MD**

Professor of Pediatrics and Neurology, University of Washington School of Medicine; Chief, Division of Genetics and Development, Children's Hospital and Regional Medical Center, Seattle [34]

### **CHARLES A. CZEISLER, MD, PhD**

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep Medicine; Director, Sleep Disorders and Circadian Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [13]

### **MARINOS C. DALAKAS, MD**

Professor of Neurology; Chief, Neuromuscular Diseases Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda [39]

### **JOSEP DALMAU, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia [27]

### **ROBERT B. DAROFF, MD**

Professor of Neurology and Associate Dean, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland [9]

### **MAHLON R. DeLONG, MD**

Timmie Professor of Neurology; Director of Neuroscience, Emory University School of Medicine, Atlanta [19]

### **WILLIAM P. DILLON, MD**

Professor of Radiology, Section Chief, Neuroradiology, Vice-Chair for Research Radiology, University of California, San Francisco, San Francisco [3]

### **DANIEL B. DRACHMAN, MD**

Professor of Neurology and Neuroscience; WW Smith Charitable Foundation Professor of Neuroimmunology; Director, Neuromuscular Unit, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [36]

### **J. DONALD EASTON, MD**

Professor and Chair, Department of Clinical Neurosciences, Brown Medical School and Rhode Island Hospital, Providence [17]

### **JOHN W. ENGSTROM, MD**

Professor and Vice Chairman, Department of Neurology; Residency Program Director, University of California, San Francisco, San Francisco [6, 22]

### **ANTHONY S. FAUCI, MD**

Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Health, Bethesda [31]

### **HOWARD L. FIELDS, MD, PhD**

Professor of Neurology and Physiology, University of California, San Francisco, San Francisco [4]

### **BRUCE C. GILLILAND, MD**

Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle [40]

### **DOUGLAS S. GOODIN, MD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [28]

### **STEPHEN L. HAUSER, MD**

Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [1, 2, 23, 24, 35]

### **ANNA R. HEMNES, MD**

Department of Internal Medicine  
The Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore (Review and Self-Assessment)

### **J. CLAUDE HEMPHILL III, MD**

Assistant Professor of Neurology, University of California, San Francisco; Director, Neurovascular and Neurocritical Care Program, San Francisco General Hospital, San Francisco [15]

### **JONATHAN C. HORTON, MD, PhD**

William F Hoyt Professor of Neuro-Ophthalmology, Departments of Ophthalmology, Neurology, and Physiology, University of California, San Francisco, San Francisco [11]

### **MARK A. ISRAEL, MD**

Professor of Pediatrics and Genetics, Dartmouth Medical School; Director, Norris Cotton Cancer Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon [25]

### **J. LARRY JAMESON, MD, PhD**

Irving S. Cutter Professor and Chair, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Physician-in-Chief, Northwestern Memorial Hospital, Chicago [26]

**JAMES L. JANUZZI, JR., MD**

Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Division of Cardiology and Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston [Appendix]

**S. CLAIBORNE JOHNSTON, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology and Epidemiology, Director, Stroke Service, University of California, San Francisco, San Francisco [17]

**JORGE L. JUNCOS, MD**

Associate Professor of Neurology, Emory University School of Medicine; Director of Neurology, Wesley Woods Hospital, Atlanta [19]

**WALTER J. KOROSHETZ, MD**

Vice-Chair, Neurology Service, Massachusetts General Hospital, Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston [30]

**ALEXANDER KRATZ, MD, PhD, MPH**

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, Clinical Hematology Laboratory, Massachusetts General Hospital [Appendix]

**ANIL K. LALWANI, MD**

Mendik Foundation Professor and Chair, Department of Otolaryngology; Professor of Physiology and Neuroscience, New York University School of Medicine, New York [12]

**H. CLIFFORD LANE, MD**

Head, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation; Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [31]

**KENT B. LEWANDROWSKI, MD**

Associate Chief of Pathology, Director, Core Laboratory, Massachusetts General Hospital; Associate Professor, Harvard Medical School, Boston [Appendix]

**PHILLIP A. LOW, MD**

Professor of Neurology, Mayo Medical School; Chairman, Division of Clinical Neurophysiology; Consultant in Neurology, Mayo Clinic, Rochester [22]

**DANIEL H. LOWENSTEIN, MD**

Professor of Neurology, Vice Chairman, Department of Neurology; Director, Physician-Scientist Education and Training Program; Director UCSF Epilepsy Center, University of California, San Francisco, San Francisco [2, 14]

**JOSEPH B. MARTIN, MD, PhD, MA(Hon)**

Dean of the Faculty of Medicine; Caroline Shields Walker Professor of Neurobiology and Clinical Neuroscience, Harvard Medical School, Boston [2, 4]

**NANCY K. MELLO, PhD**

Professor of Psychology, Harvard Medical School, Boston [43]

**SHLOMO MELMED, MD**

Professor and Associate Dean; David Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles; Senior Vice President and Chief Academic Officer at Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles [26]

**JERRY R. MENDELL, MD**

Helen C. Kurtz Professor and Chairman of Neurology, Ohio State University, Columbus [37, 38]

**JACK H. MENDELSON, MD**

Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont [43]

**M.-MARSEL MESUAM, MD**

Ruth and Evelyn Dunbar Professor of Neurology and Psychiatry; Director, Center for Behavioral and Cognitive Neurology; Director, Alzheimer's Program, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [7]

**BRUCE L. MILLER, MD**

AW and Mary Margaret Clausen Distinguished Chair, Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [18, 32]

**PHILIP J. NIVATPUMIN, MD**

Department of Internal Medicine  
The Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore (Review and Self-Assessment)

**RICHARD K. OLNEY, MD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [10]

**STANLEY B. PRUSINER, MD**

Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Departments of Neurology, Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco, San Francisco [32]

**NEIL H. RASKIN, MD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [5]

**VICTOR I. REUS, MD**

Professor of Psychiatry, University of California, San Francisco; Medical Director, Langley Porter Hospital, San Francisco [41]

**GARY S. RICHARDSON, MD**

Assistant Professor of Psychiatry, Case Western Reserve University, Cleveland; Senior Research Scientist, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Detroit [13]

**GARY L. ROBERTSON, MD**

Professor of Medicine and Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [26]

**KAREN L. ROOS, MD**

John and Nancy Nelson Professor of Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis [29]

**ALLAN H. ROPPER, MD**

Professor and Chairman of Neurology, Tufts University School of Medicine; Chief, Department of Neurology, St. Elizabeth's Medical Center, Boston [8, 16, 24]

**ROGER N. ROSENBERG, MD**

Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas; Attending Neurologist, Parkland Memorial Hospital and Zale-Lipsky University Hospital, Dallas [20]

**MYRNA R. ROSENFELD, MD, PhD**

Associate Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia [27]

**STEPHEN M. SAGAR, MD**

Professor of Neurology, Case Western Reserve School of Medicine; Director of Neuro-Oncology, Ireland Cancer Center, University Hospitals of Cleveland, Cleveland [25]

**MARC A. SCHUCKIT, MD**

Professor of Psychiatry, University of California, San Diego; Director, Alcohol Research Center, Director, Alcohol and Drug Treatment Program, Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego [42, 43]

**DAVID S. SEGAL, PhD**

Professor of Psychiatry, University of California, San Diego, La Jolla [43]

**PATRICK M. SLUSS, PhD**

Director, Immunodiagnosics Laboratory, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital; Assistant Professor, Harvard Medical School, Boston [Appendix]

**WADE S. SMITH, MD**

Associate Professor of Neurology; Director, Neurointensive Care Service, University of California, San Francisco, San Francisco [17]

**JAMES B. SNOW, JR., MD**

Professor Emeritus, Department of Otorhinolaryngology, University of Pennsylvania; former Director, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, Bethesda [12]

**STEPHEN E. STRAUS, MD**

Senior Investigator, Laboratory of Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Director, National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda [40]

**MORTON N. SWARTZ, MD**

Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School; Chief Emeritus, Infectious Disease, Chief, James Jackson Firm Medical Services, Massachusetts General Hospital, Boston [30]

**KENNETH L. TYLER, MD**

Roulor-Lewin Family Professor of Neurology; Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, University of Colorado Health Sciences Center Chief, Neurology Service, Denver VA Medical Center, Denver [29]

**CHARLES WIENER, MD**

Vice-Chair, Department of Medicine  
The Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore (Review and Self-Assessment)

**JOHN W. WINKELMAN, MD, PhD**

Assistant Professor of Psychiatry, Harvard Medical School; Medical Director, Sleep Health Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [13]

# 目 录

## 第一部分 神经病学导论

第 1 章	导论: 神经系统疾病的发病机制	3
第 2 章	神经系统疾病患者的处理	13
第 3 章	神经系统疾病的神经影像学	20

## 第二部分 神经疾病的临床表现

第 4 章	疼痛: 病理生理学及治疗	35
第 5 章	头痛	44
第 6 章	颈背痛	59
第 7 章	失语、失忆及其他高级皮层功能障碍	77
第 8 章	急性意识模糊状态与昏迷	88
第 9 章	头晕、晕厥和眩晕	98
第 10 章	平衡障碍和步态异常	110
第 11 章	视觉障碍	114
第 12 章	嗅味觉及听觉障碍	132
第 13 章	睡眠障碍	144

## 第三部分 中枢神经系统疾病

第 14 章	痫性发作和癫痫	161
第 15 章	神经科重症治疗	183
第 16 章	脑震荡和其他颅脑损伤	193
第 17 章	脑血管病	200
第 18 章	Alzheimer 病及其他类型的痴呆	234
第 19 章	帕金森病和其他运动障碍疾病	252
第 20 章	共济失调性疾病	269
第 21 章	肌萎缩侧索硬化和其他运动神经元病	276
第 22 章	自主神经系统疾病	282
第 23 章	三叉神经痛、贝尔麻痹和其他脑神经疾病	292
第 24 章	脊髓疾病	299
第 25 章	神经系统原发性及转移性肿瘤	311
第 26 章	垂体与下丘脑疾病	325
第 27 章	神经系统副肿瘤综合征	336
第 28 章	多发性硬化和其他脱髓鞘疾病	344
第 29 章	脑膜炎、脑炎、脑脓肿和积脓	359
第 30 章	慢性和复发性脑膜炎	385
第 31 章	HIV 的神经系统并发症	392
第 32 章	朊蛋白病	403



## 第四部分 神经和肌肉疾病

第 33 章	周围神经病的诊断方法 .....	413
第 34 章	腓骨肌萎缩症和其他遗传性周围神经病 .....	429
第 35 章	吉兰 - 巴雷综合征和其他免疫介导性周围神经病 .....	435
第 36 章	重症肌无力及其他神经肌肉接头疾病 .....	444
第 37 章	肌病检查法 .....	452
第 38 章	肌营养不良及其他肌肉疾病 .....	458
第 39 章	多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎 .....	477

## 第五部分 慢性疲劳综合征

第 40 章	纤维肌痛与慢性疲劳综合征 .....	489
--------	--------------------	-----

## 第六部分 精神障碍

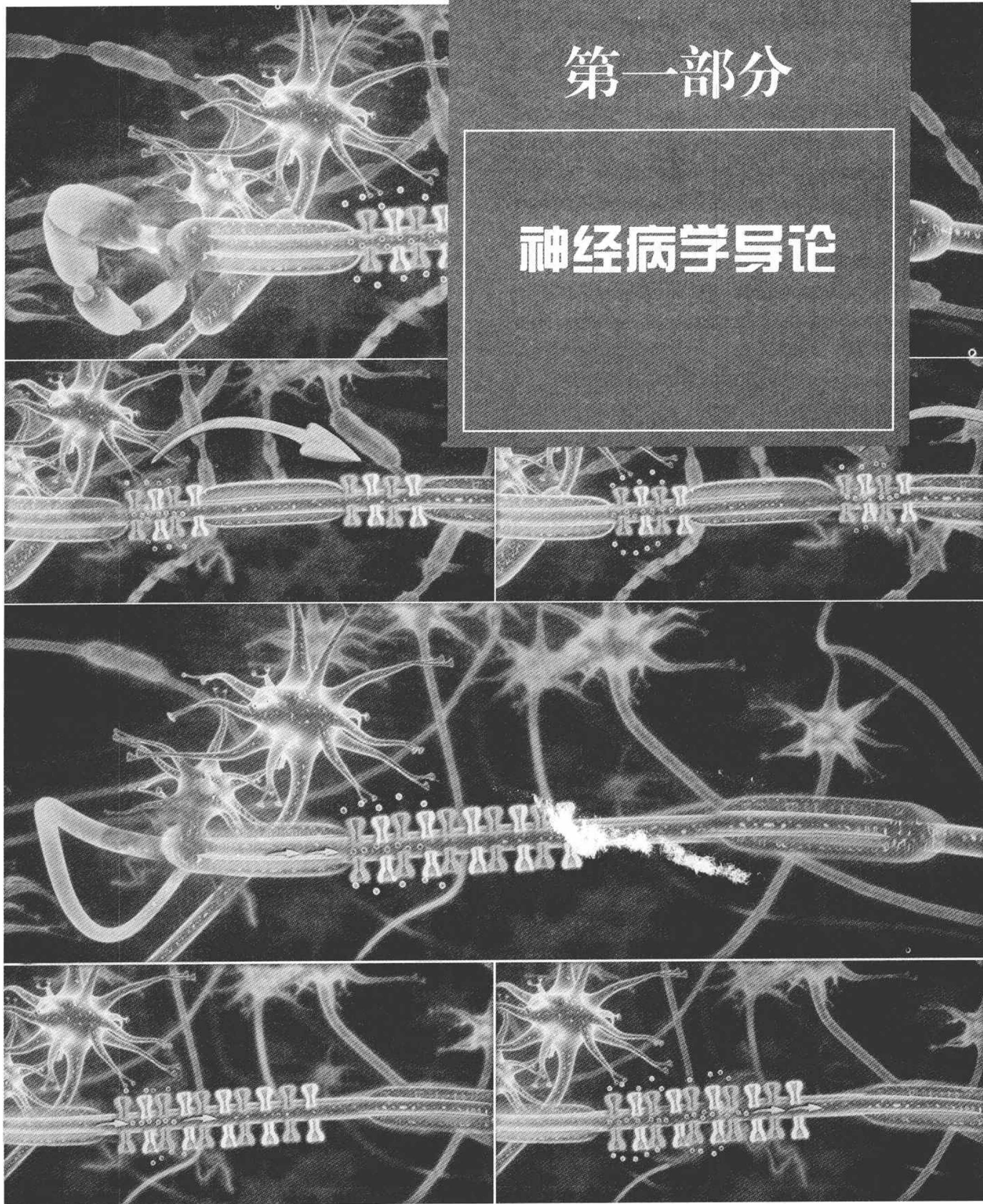
第 41 章	精神障碍 .....	495
--------	------------	-----

## 第七部分 酒精和药物依赖

第 42 章	酒精和酒精中毒 .....	517
第 43 章	可卡因、阿片类和其他常被滥用的药物 .....	525
附录	脑脊液检查的参考值 .....	533
复习与自测	.....	535
索引	.....	548

# 第一部分

## 神经病学身论





# 第1章

## 导论：神经系统疾病的发病机制

Stephen L. Hauser  
M. Flint Beal

■ 离子通道和通道病.....	3
■ 神经递质和神经递质受体.....	4
■ 信号通路和基因转录.....	6
■ 髓鞘质.....	6
■ 神经营养因子.....	7
■ 干细胞和移植.....	8
■ 细胞死亡——兴奋毒性和细胞凋亡.....	8
■ 蛋白质聚集和神经变性.....	10
■ 神经免疫学.....	10
■ 推荐阅读.....	12

神经系统疾病常见且耗资巨大。据估计美国大约有 1.8 亿人罹患神经系统疾病,每年的花费达 6340 亿美元(表 1-1)。这笔花费甚至超过心血管病。全球范围内,所有年龄的残疾人中约有 28% 是由神经系统疾患所致。

表 1-1 美国神经精神疾病患者人数和年支出

病症	病人数(百万)	支出(十亿美元)
成瘾	17.5	160
老年性痴呆	4	100
失明/视力下降	13	38.4
耳聋/听力下降	28	56
抑郁/躁狂抑郁症	17.5	47.3
发育期病症	8.6	30
癫痫	2.5	3.5
头部外伤	2	25
亨廷顿病	0.03	-
多发性硬化	0.3	2.5

续表

病症	病人数(百万)	支出(十亿美元)
疼痛	80	100
帕金森病	1	6
精神分裂症	2	30
脊髓损伤	0.25	5
中风	3	30
总计	180	634

资料来源: Modified from Dana Alliance for Brain Initiatives: *Delivery Results: A Progress Report on Brain Research*. New York, Dana Press, 1996.

人类神经系统是司理意识、认知、伦理和行为的器官,也是已知的最为复杂的结构。人类基因组中 35 000 个编码基因中有 1/3 在神经系统中表达。每个成熟脑含有 1000 亿个神经元,数百万英里长的轴突和树突,以及大约  $10^{15}$  个突触。神经元存在于胶质细胞构成的致密实质内,胶质细胞具有合成髓鞘,保护内环境稳定和调节免疫应答等多种功能。从神经系统的复杂性考量,分子神经科学研究领域的成就非凡。本章在神经科学领域内就所选定的内容对神经系统主要疾患的发病机制进行回顾。

### 离子通道和通道病

神经元的静息电位和造成冲动传导的动作电位系由离子电流和离子通道产生。大多数离子通道是门控的,即它可以在打开和关闭离子电导的两种不同的构象之间进行转换。每种离子通道各不相同,取决于它们所传导的特定的离子及其动力学特征,取决于是否直接对电压敏感,是否与神经递质,例如神经营养因子的受体

或配体连接,或者是否能被第二信使物质激活。利用不同离子通道的各不相同的特性可以在细胞水平和亚细胞水平上精细地调整神经细胞的兴奋性。人类神经系统疾患中与离子通道突变(通道病)相关者见表 1-2。癫痫就是通道病中的一种,其特征是由各种原因引起的神经细胞动作电位的重复性同步性点燃的一种综合征。正常情况下动作电位是由钠离子通道开放所产生,并且钠

离子内流下调细胞内浓度梯度。神经细胞膜电位的去极化打开了钾离子通道,造成钾离子外流,再极化,钠离子通道关闭和超极化。长期以来,钠离子或钾离子通道亚单位基因被认为是遗传性癫痫综合征的候选致病基因,并且近来这些基因突变已经得到证实。这些基因突变似乎是改变了其通道的正常门控功能,使得异常通道区域的神经细胞膜内在的兴奋性增强。

表 1-2 神经系统通道病

种类	疾患	通道类型	基因	参考章节
共济失调	发作性共济失调 -1	钾离子	<i>KCNA1</i>	20
	发作性共济失调 -2	钙离子	<i>CACNL1Ad</i>	
	脊髓小脑性共济失调 -6	钙离子	<i>CACNL1Ad</i>	
偏头痛	家族性遗传性偏头痛	钙离子	<i>CACNL1Ad</i>	5
癫痫	良性新生儿家族性惊厥	钾离子	<i>KCNQ2</i> , <i>KCNQ3</i>	14
	全身性发作伴热性惊厥	钠离子	<i>SCN1β</i>	
周期性瘫痪	高血钾性周期性麻痹	钠离子	<i>SCN4A</i>	38
	低血钾性周期性麻痹	钙离子	<i>CACNL1A3</i>	
肌张力障碍	先天性肌张力障碍	C1	<i>CLCN1</i>	38
	先天性副肌强直	钠离子	<i>SCN4A</i>	
耳聋	Jorvell 和 Lange-Nielsen 综合征(耳聋、QT 间期延长和心律不齐)	钾离子	<i>KCNQ1</i> , <i>KCNE1</i>	12
	常染色体显性遗传进行性耳聋	钾离子	<i>KCNQ4</i>	

通道病的临床表现尽管多种多样,但是常见的特征是其间歇性和阵发性发作,正如在癫痫、偏头痛、共济失调、肌张力障碍或周期性瘫痪中所见到的那样。然而,作为进行性通道性疾患之一的常染色体显性遗传性听力损害则是一种例外。迄今为止所确定的神经通道病均为通道基因明显突变所致的不同寻常的病症。人类离子通道的全部组分及其相关的蛋白质均已确定,但也有可能发现另外的通道病。神经通道病除由于明显的基因突变所致之外,还可能由于通道基因的等位基因细小变异,同时它们的表达模式不同于一般常见病症如癫痫、偏头痛等。

## 神经递质和神经递质受体

神经元之间信息沟通的主要手段是突触的神经传递。经典的神经递质是在神经末梢的突触前部位合成,囊泡中贮存,并释放到突触间隙,然后与突触后细胞的

受体相结合。分泌的神经递质通过以下途径被清除,即经再摄取进入神经元或胶质细胞,或在突触间隙扩散和(或)通过特异性机制所灭活。除经典的神经递质之外,已经确认许多神经肽为神经递质或可能为神经递质,其中包括 P 物质、神经紧张素、脑啡肽、 $\beta$ -内啡肽、组胺、血管活性肠肽、缩胆囊肽、神经肽 Y 和生长激素抑制素。肽类神经递质在细胞体内而不在神经末梢合成,并且可能与经典的神经递质一起存在于单个神经元内。作为气体分子的含氮氧化物和一氧化碳似乎也有神经递质的功能,部分地参与从突触后细胞到突触前细胞逆向信号传递。

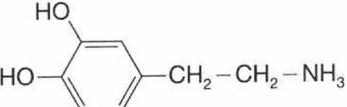
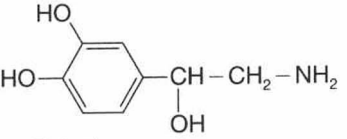
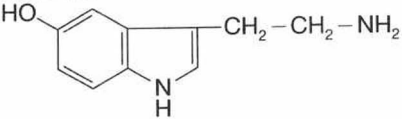
神经递质通过与特异性神经递质受体结合调节突触后细胞的功能,该受体具有亲离子型受体 (*ionotropic receptor*) 和亲代谢型受体 (*metabotropic receptor*) 两种类型。亲离子型受体在与神经递质衔接后直接打开离子通道。亲代谢型受体与 G 蛋白相互作用,刺激第二信使物质生成并且激活蛋白激酶,进而调节各种细胞

事件。亲离子型受体是多个亚单位结构,而亲代谢型受体仅由一个亚单位构成。亲离子型受体和亲代谢型受体之间的一个重要区别是亲离子型受体效应的动力学较快(通常为 $< 1.0$  毫秒),其原因是由于神经递质的直接结合改变了突触后细胞的电特性,而亲代谢型受体的功能具有较长的时间周期。这些特性可以保证神经

递质有选择地和精细地对电位进行调节。

如表 1-3 中所示,神经递质系统在大量的临床病症中处于紊乱状态。例如在帕金森病和摄取毒素 MPTP (1-甲基-4-苯基 1,2,5,6-四氢嘧啶)后海洛因成瘾中所见到的中脑黑质和投射到纹状体的黑质纹状体通路的多巴胺能神经元的受累。

表 1-3 主要的经典性神经递质

神经递质	解剖学	临床表现
乙酰胆碱 (ACh) $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_3$	脊髓运动神经元→神经肌肉接头  前脑基底部→广泛皮质  纹状体中间神经元  自主神经系统(交感神经节前和节后神经元)	乙酰胆碱酯酶(神经毒气) 重症肌无力(抗 ACh 受体抗体) 先天性肌无力综合征(ACh 受体亚单位突变) Lambert-Eaton 综合征(钙离子通道抗体破坏 ACh 释放) 肉毒毒素(毒素通过胞泌作用破坏 ACh 释放) Alzheimer 病(选择性细胞死亡) 常染色体显性遗传额叶性癫痫(CNS ACh 受体突变)
多巴胺 	黑质→纹状体(黑质纹状体通路)  黑质→边缘系统和广泛皮质 下丘脑的弓状核→垂体前部(经门静脉)	帕金森病(震颤) 帕金森病(选择性细胞死亡) MPTP 帕金森综合征(毒素转运至神经元) 成瘾性,行为性病症 抑制泌乳素分泌
去甲肾上腺素 (NE) 	蓝斑(脑桥)→边缘系统、下丘脑、皮质  延髓→蓝斑、脊髓  交感神经系统节后神经元	心境紊乱(MAOA 抑制剂和三环类药物增加 NE 并改善抑郁) 焦虑 直立性心动过速综合征(NE 转运体突变)
5-羟色胺 	脑桥缝际核→广泛投射  延髓/脑桥→脊髓后角	心境紊乱(SSRIs 改善抑郁) 偏头痛通路 疼痛通路
$\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 甘氨酸	脑主要抑制性神经递质;广泛皮质中间神经元和长投射通路  脊髓主要抑制性神经递质	僵人综合征(抗谷氨酸脱羧酶抗体,GABA 生物合成酶) 癫痫(加巴喷丁和丙戊酸增加 GABA) 痉挛状态 肌张力过度(肌阵挛性震惊综合征)由于甘氨酸受体突变
$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{COOH}$ 谷氨酸	主要兴奋性神经递质;位于整个 CNS,包括皮质锥体细胞	由于使用软骨藻酸(domoic acid,谷氨酸类似物) Rasmussen 脑炎(抗谷氨酸受体 3 抗体) 兴奋毒性细胞死亡
$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$		

注: CNS, 中枢神经系统; MPTP, 1-甲基-4-苯基 1,2,5,6-四氢嘧啶; MAOA, 单胺氧化酶 A; SSRI, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。

起源于中脑的第二个多巴胺能系统是中央皮质边缘系统通路 (mediocorticolimbic pathway), 这条通路与包括药品奖赏在内的成瘾性行为相关。这条通路主要包括中脑腹侧顶盖区 (ventral tegmental area, VTA)、中央前脑束 (median forebrain bundle) 和伏膈核 (nucleus accumbens, NAc) (图 1-1)。成瘾性药品可以增加伏膈核的多巴胺释放。苯丙胺 (amphetamine) 能够增加囊泡内多巴胺向细胞内释放, 并且能够通过多巴胺转运体逆向转运多巴胺。易于成瘾的患者在使用苯丙胺后显示伏膈核的活性增强。可卡因与多巴胺转运体结合可以抑制多巴胺的再摄取。乙醇能抑制 VTA 的抑制性神经元, 导致伏膈核多巴胺释放增加。鸦片类通过与 VTA 中表达 GABA 的中间神经元中的  $\mu$  受体的结合也能解除对多巴胺能神经元的抑制。烟碱通过激活多巴胺能 VTA 神经元胞体和神经末梢的烟碱性乙酰胆碱受体来增加多巴胺的释放。大麻活性成分四氢大麻醇 (tetrahydrocannabinol) 也能增加伏膈核的多巴胺水平。在伏膈核阻断多巴胺能够终止成瘾性药品的奖赏效应。

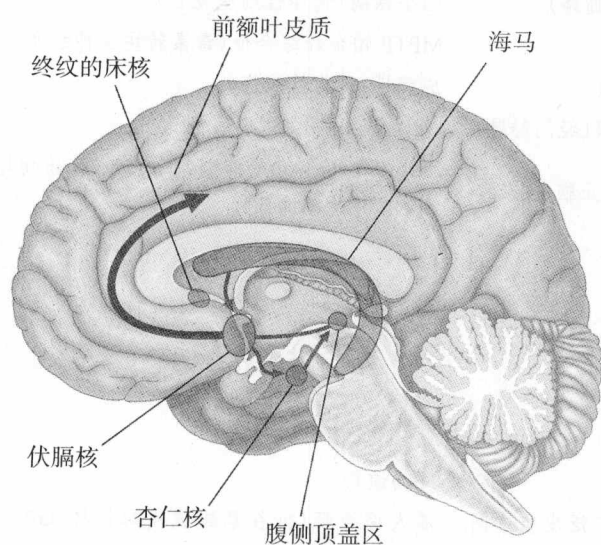


图 1-1 人脑中矢状位显示与脑奖赏通路相关的边缘系统。

神经系统中全部的细胞 - 细胞的信息交流并非均经由神经传递完成。缝隙连接提供神经元 - 神经元的直接电传导, 并且也造成细胞之间的离子和代谢物扩散的通路。除神经元之外, 缝隙连接也广泛存在于胶质细胞中, 形成合胞体, 进而通过从细胞外去除谷氨酸和钾离子而保护神经元。缝隙连接含有膜 - 跨距蛋白, 学名为 (缝隙) 连接蛋白 (connexins), 该蛋白成对地跨过邻近的细胞。许多神经系统病症的发病机制与缝隙

连接相关。连接蛋白 32 (connexin 32) 是施旺细胞表达的一种缝隙连接蛋白, 它的突变可以造成 X- 连锁的 Charcot-Marie-Tooth 病 (第 34 章)。内耳表达两种缝隙连接蛋白 (connexin 26, connexin 36), 其中任何一种蛋白的突变均可以引起常染色体显性遗传性进行性耳聋 (第 12 章)。胶质细胞钙波 (glial calcium waves) 通过缝隙连接的介导作用或可解释扩散性抑制 (spreading depression) 伴偏头痛先兆这一现象以及癫痫性放电的进展。扩散性抑制是多种多样的不同刺激后神经系统所产生的一种应答, 其特征是环绕扩展的负电位, 传播速度为 20m/s, 并且伴有细胞外钾离子水平上升。

## 信号通路和基因转录

记忆、学习和思考在神经系统中如何编码的根本性问题有可能通过确定神经细胞分化、轴索引导和突触形成过程中的信号通路来阐明, 并且这些通路如何通过体验的调整来加以理解。许多转录因子家族在神经系统表达, 其中每一个家族均包含着多种单一的组分。这些信号通路的阐明已经为包括遗传性认知障碍, 例如 X 连锁性精神迟滞 (X-linked mental retardation) 在内的多种神经系统病症的原因提供了见解。X 连锁性精神迟滞的发生率约为 500 个男性中有 1 例, 并且在不同家族中的连锁研究发现, 多达 60 个不同的 X 染色体编码基因可能与之相关。Rett 综合征是见于女性的 (显性) X 连锁进行性精神迟滞, 系编码一种 DNA 结合蛋白的基因 (*MECP2*) 发生突变, 造成转录阻遏所致。由于 X 染色体仅由大约 3% 的生殖细胞 DNA 组成, 因此推断影响人类智能并与临床病症相关的基因数量必定很大。正如以下章节所言, 异常基因转录在神经系统变性病中发挥作用的证据越来越多, 例如亨廷顿病的发病是由于带有聚谷氨酸的蛋白质与转录因子结合并使其隐蔽。对于神经细胞存活的关键性转录因子是环腺苷单磷酸盐反应性元件结合 (cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding, CREB) 蛋白, 该蛋白位于海马, 在记忆功能方面也发挥重要作用。

## 髓鞘质

髓鞘质或髓磷脂 (myelin) 是包绕着轴索的多层绝缘性物质, 通过允许动作电位在轴索是两个裸露区域 (Ranvier 结, 郎飞结) 之间跳过和横过髓鞘包绕节段而加速冲动传导。中枢神经系统中通常一个少突胶质细

胞的髓鞘内有多个轴索,周围神经系统中,典型的情况是每一个施旺细胞有一条有髓的轴索。髓鞘质富含脂质,它由围绕着轴索的有髓细胞的细胞膜螺旋突起形成,构成了多种膜双层结构,通过带电的蛋白质相互

作用而并列。临床上,许多重要的神经系统病症是由于 CNS 或 PNS 髓鞘质蛋白的遗传性突变所致。在自家免疫性脱髓鞘性疾病中,髓鞘质也有作为自身抗原的倾向(图 1-2)。

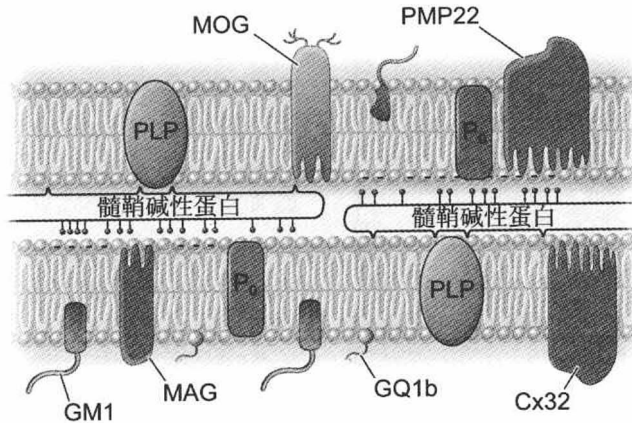


图 1-2 大部分重要疾病相关性髓磷脂蛋白的髓鞘的分子结构(见文后彩插)。图示 CNS 和 PNS 的髓磷脂。CNS 的髓磷脂蛋白为绿色, PNS 的髓磷脂蛋白为淡紫色, CNS 和 PNS 均存在的髓磷脂蛋白为红色。CNS 中, X 连锁等位基因疾病, Pelizaeus-Merzbacher 病和家族性痉挛性截瘫中的一种变异型是由于蛋白脂蛋白(PLP)基因突变所致,正常情况下 PLP 可以促进邻近的两层髓磷脂贴紧。PNS 中的 P<sub>0</sub> 蛋白是 PLP 的同类物,其基因突变可以引起 Charcot-Marie-Tooth 病 1B 亚型的神经病理学改变。Charcot-Marie-Tooth 病的最常见亚型是 1A,系 PMP22 基因的重复所致; PMP22 基因缺失引起遗传性压力易感性周围神经病(hereditary liability to pressure palsies)(第 34 章)。在多发硬化中,髓鞘碱性蛋白(MBP)和数量较少的 CNS 蛋白,即髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)很可能分别是 T 细胞和 B 细胞抗原(第 28 章)。MOG 位于 CNS 髓磷脂膜的最外层,能够被自身抗体激活。在 PNS 中,抗髓鞘神经节苷脂自身抗体与多种病症相关,包括在吉兰-巴雷综合征的 Fisher 变异型的 GQ1b、多灶性运动神经病的 GM1 和伴单克隆  $\gamma$  球蛋白病性周围神经病的髓鞘相关性糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)的硫脂组分(第 35 章)。

## 神经营养因子

神经营养因子(表 1-4)是一类分泌的能够调节神经细胞生长、分化、修复和存活的蛋白质,其中有些还具有另外的功能,例如在学习和记忆过程的神经传递和突触的重组中发挥作用。神经营养蛋白(neurotrophin, NT)家族包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、NT3 和 NT4/5。神经营养蛋白在 TrK 和 p75 受体发挥作用,促进神经元的存活。由于其存活-启动和抗细胞凋亡效应,理论上,神经营养因子在治疗以神经元成熟前死亡为特性的疾病是优先的选择,例如肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和其他变性运动神经元病症。缺乏睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)和 BDNF 的基因敲除小鼠显示运动神经元减少,并且实验性运动神经元死亡能被使用包括 CNTF 和 BDNF 在内的多种神经营养因子的治疗所挽救。然而 3 期临床

研究结果表明神经生长因子对人 ALS 无效。生长因子胶质细胞源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF)对于多巴胺能神经元的存活是重要的因素。GDNF 在实验性帕金森病模型和早期临床试验研究中显示有促进神经修复的作用。

表 1-4 神经营养因子

神经营养蛋白家族	转化生长因子 $\beta$ 家族
神经生长因子	胶质细胞源性神经营养因子家族
脑源性神经营养因子	Neurturin
神经营养蛋白-3	Persephin
神经营养蛋白-4	成纤维细胞生长因子家族
神经营养蛋白-6	肝细胞生长因子
细胞因子家族	胰岛素样生长因子(IGF)家族
睫状神经营养因子	IGF-1
白血病抑制性因子	IGF-2
白介素-6	
心营养蛋白-1	



## 干细胞和移植

传统观点认为神经系统是非有丝分裂器官,特别是关系到神经元。这种观点已经受到许多新发现的挑战,例如在成人的 CNS 中存在神经祖细胞或干细胞,这些细胞可以分化,长距离迁移,并且经适当的激活作用产生广泛性轴索分支和突触形成。这些性能也表明,对于存在于成熟神经系统中的这些细胞的生长、存活、分化和迁移来说,它们就是所需要的全部因素。啮齿动物的神经干细胞认为是能够分化成为成熟的神经细胞或胶质细胞的祖始细胞,实验已经证实该细胞可以在胚胎 CNS 和神经外胚层组织,以及成人生发基质和室管膜区中繁殖。在存在生长因子的培养中,人类胚胎 CNS 组织也可以分化为形态学的神经元、星形细胞和少突胶质细胞。令人惊奇的是这些细胞能够稳定地嫁接到小鼠 CNS 组织中,于是创造了中枢神经系统的嵌合体。人类成人神经干细胞已经在邻近侧脑室的星形细胞层中确认,然而这些神经元似乎不能迁移或形成连接。一旦决定细胞型特异性所需的全部信号能够很好阐明,即能够在体外直接分化为特异性的神经细胞或胶质细胞亚群,这些细胞也就可以设计出可以表达治疗作用的分子。其他有希望的探索研究是利用生长因子,例如 BDNF 刺激内源性干细胞增殖并且迁移到神经元受损的区域。大鼠全脑缺血后一个月使用表皮细胞生长因子和成纤维细胞生长因子可以使海马 CA1 区的神经元重新补充 50%。新的神经元建立连接并使记忆作业表现得到改善。

帕金森病患者试验性移植人胚胎多巴胺能神经元后,移植的神经元细胞可以在宿主的纹状体内存活,但是对于一些患者逐渐发展的运动障碍,这项措施并不能改善临床症状。亨廷顿病患者的移植研究虽然只是初步,但也报告了令人鼓舞的结果。少突胶质细胞前体细胞移植到脱髓鞘性疾病的模型小鼠能有效地迁移到新环境与轴索相互作用,并且调节髓鞘生成;这些试验结果燃起了希望,相似的移植策略可以用于人类髓鞘疾病,例如多发性硬化的治疗。干细胞治疗神经变性病和神经损伤方面的希望巨大,但是尚未解决的有关安全性(包括理论上移植细胞的恶性转化的风险)、伦理性(特别是使用胎儿组织)和有效性方面的忧虑拖延了研究的发展。

发育期的脑,其细胞外基质提供兴奋性和抑制性信号推动神经元迁移,神经突出芽和轴索延伸。神经元损伤后,抑制性分子例如硫酸软骨素葡聚糖蛋白的再表达可以阻止组织再生。在脊髓损伤的大鼠模型中,软骨素酶能够降解这些抑制性分子,轴索再生增强和运动功能复原。若干髓鞘蛋白,特别是 Nogo、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte glycoprotein, OMGP)和髓鞘相关蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)也可能干预轴索再生。抗 Nogo 抗体促进实验性局灶性缺血后的再生。Nogo、OMGP 和 MAG 全都与相同的神经受体结合,Nogo 受体通过 p57 神经营养因子受体信号介导它的抑制性功能。

## 细胞死亡——兴奋毒性和细胞凋亡

兴奋性氨基酸受体激活所致的神经细胞死亡归诸于兴奋性毒性(图 1-3)。兴奋性毒性作用的引人注目的证据,特别是在缺血性神经细胞损伤中的证据源自动物模型的实验研究。卒中实验模型与细胞外兴奋性氨基酸递质谷氨酸的浓度相关,并且神经细胞的损害可以通过含有谷氨酸的神经细胞的去神经支配或使用谷氨酸受体拮抗剂而削弱。细胞对缺血敏感程度与 *N*-甲基-D-天冬氨酸(*N*-methyl-D-aspartate, NMDA)受体紧密相关(不包括小脑普肯耶细胞,该细胞易于受到缺氧-缺血损害,但缺乏 NMDA 受体);并且竞争性和非竞争性 NMDA 拮抗剂可以有效地预防局灶性缺血。在全脑性大脑缺血中,非 NMDA 受体(红藻氨酸和 AMPA)被激活,并且这些受体的拮抗剂是保护性的。使用 NMDA 拮抗剂也可以使实验性低糖血症所致的脑损害有所减轻。兴奋性毒性不是单一性事件而是级联性细胞损伤。兴奋性毒性作用使得钙流入细胞,而且许多钙并非在胞浆中,而是隐蔽在线粒体。胞浆中的钙造成代谢性功能障碍和自由基生成;激活蛋白激酶、磷脂酶、NO 合酶、蛋白酶以及核酸内切酶,并且抑制蛋白质合成。NO 合酶激活产生的 NO<sup>-</sup>能够发生超氧化反应生成过氧化亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO<sup>-</sup>),它在神经细胞损伤中直接发挥作用。