

全国继续医学教育委员会推荐教材 / 答题后每书可授予 II 类学分 10 分



现代临床医学内科进展

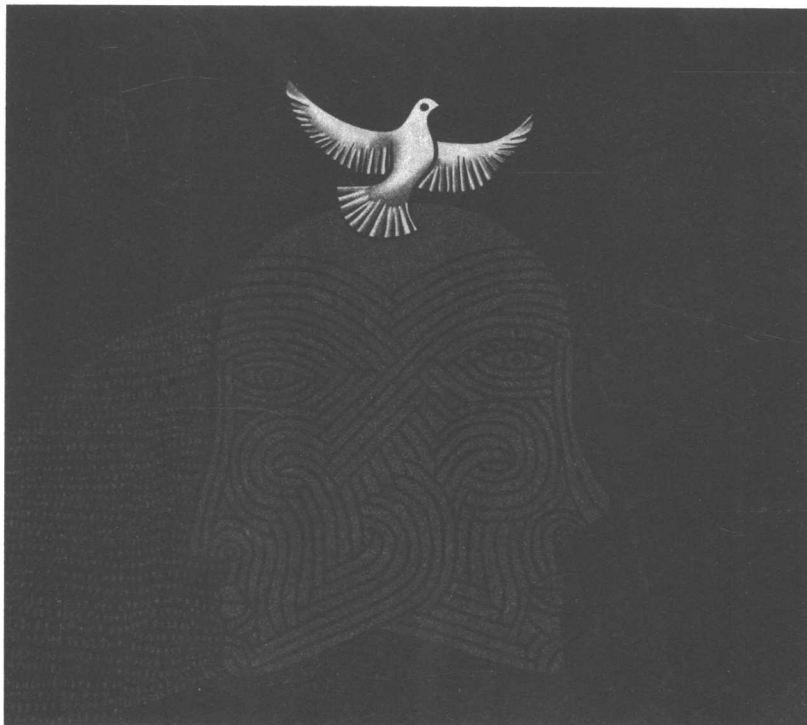
NEUROLOGY

神经内科分册

主编：王拥军



科学技术文献出版社



现代临床医学内科进展

神经内科分册 / **NEUROLOGY**

■ 主编：王拥军

图书在版编目(CIP)数据

现代临床医学内科进展·神经内科分册/王拥军主编. -北京:科学技术文献出版社,
2006. 10

ISBN 7-5023-5453-0

I. 现… II. 王… III. ①内科学-进展 ②神经病学-进展 IV. ①R5 ②R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 118828 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720, (010)68514035(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 王大庆

责 任 编 辑 丁坤善 柳海霞

责 任 校 对 赵文珍

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京国马印刷厂

版 (印) 次 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 889×1194 16 开

字 数 223 千

印 张 8.25

印 数 1~5000 册

定 价 25.00 元(总定价:275.00 元)

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

内容简介

神经内科分册
NEUROLOGY

本书详细阐述了脑血管病、自身抗体相关的神经系统疾病、传导性失语、癫痫、睡眠行为等疾病，也介绍了当前一些新技术和新方法；本书不仅介绍了这类疾病的诊断流程和思维方法，还介绍了神经科病例报道的书写方法和医院学科建设的积极思路，以及医德医风等职业素养方面的内容。

神经病学是不断发展的学科，分子技术、系统理论、边缘学科的渗透是神经病学新时代特征，本书作为一个承载新知识新技术的桥梁，希望能对我国神经病学的发展发挥积极的作用。

神经内科分册 / **NEUROLOGY**

编委 (以下排名不分先后)

张星虎 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张在强 (首都医科大学附属北京天坛医院)

董强 (复旦大学附属华山医院)

汪昕 (复旦大学附属中山医院)

林豪杰 (复旦大学附属中山医院)

张在强 (首都医科大学附属北京天坛医院)

罗本燕 (浙江大学医学院附属第一医院)

朱沂 (新疆维吾尔自治区人民医院)

于学英 (首都医科大学附属北京天坛医院)

陈莉 (首都医科大学附属北京宣武医院)

邵晓秋 (首都医科大学附属北京天坛医院)

丁成赟 (首都医科大学附属北京天坛医院)

袁云 (北京大学第一医院)

樊永平 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张玉梅 (首都医科大学附属北京天坛医院)

王拥军 (首都医科大学附属北京天坛医院)

胡丹波 (首都医科大学附属北京天坛医院)

汪凯 (安徽医科大学第一附属医院)

冯涛 (首都医科大学附属北京天坛医院)

王志江 (首都医科大学附属北京天坛医院)

现代临床医学内科进展

神经内科分册 / NEUROLOGY



脑血管病是神经病学的永恒话题,其治疗有两大趋向:标准化和个体化。标准化的基础是循证医学为核心的临床指南,个体化的基础是亚类分析和病因诊断。血液疾病是脑血管病的重要原因,尤其是青年卒中和脑静脉性血管病,应该予以重视。

自身抗体相关的神经系统疾病涉及到神经细胞膜上的电压门控性钙、钾通道抗体等多种抗体。这些抗体与许多疾病的产生有密切关系,形成了一定的疾病谱,对诊断和治疗产生了深刻影响。认知心理学与神经科学的融合,逐渐形成了一门崭新的学科——认知神经科学,对人类“脑与行为”问题展开研究,取得了丰硕的成果。同样是神经边缘学科的睡眠行为和疾病研究,从另一角度诠释脑的功能和疾病,也有利于深入了解睡眠障碍相关的一大组疾病的诊断和治疗。近年癫痫的诊治进展倍受瞩目,手术治疗不仅解决了难治性癫痫患者长期存在的痛楚,对病变材料的病理学研究也从根本上改变了许多临床观念,对临床医师的诊断取向具有明确的指导作用。同时,评价和关注癫痫病人生活质量问题成为当前一项重要课题。本书还介绍了当前一些新技术和新方法,如脑深部电刺激等。周围神经疾病病因繁多,诊断手段涉及面广泛,对临床医师的临床基本功和耐心提出了很高的要求,本书特介绍了这类疾病的诊断流程和思维方法。本书还提供了神经科病例报道的书写方法和医院学科建设的积极思路。

神经病学是不断发展的学科,分子技术、系统理论、边缘学科的渗透是神经病学新时代特征,本书作为一个承载新知识、新技术的桥梁,必将对我国神经病学的发展发挥重要的作用。

王拥军,男,主任医师,教授。中华医学会神经科分会委员,中国医师协会神经病学分会副主任委员,美国卒中协会会员,美国国立卒中学会委员。

王拥军

继续医学教育学分证书申请说明

从国际国内形势来看,继续医学教育是卫生技术人员的一项基本权利和义务,医学的不断发展要求卫生技术人员必须建立终身的学习体系。为此,卫生部和全国继续医学教育委员会颁布了一系列政策法规,规定医务工作者每年获得的继续医学教育学分不少于 25 学分,继续医学教育合格是卫生技术人员聘任、技术职务晋升和执业再注册的必备条件之一。同时,我国继续医学教育在继续医学教育“九五”计划、继续医学教育“十五”计划和刚刚颁布的继续医学教育“十一五”规划的指导下快速发展,已全面建立起了有中国特色的继续医学教育体系。

继续医学教育的内容应以现代医学科学技术发展中的新知识、新理论、新技术和新方法为重点,注重先进性、实用性和针对性,其教育内容的开发直接决定了我国继续医学教育的质量,体现了我国医学技术发展的现状。为此,在卫生部科技教育司和全国继续医学教育委员会的领导下,《继续医学教育》杂志组织了国内约 600 名专家和各学科的带头人,历时 8 个多月,以年度学科进展报告的形式,编写了该系列图书,由科学技术文献出版社出版发行,以期反映各学科几年来的最新进展,具有较强的临床指导意义和学习价值,是我国至今出版的惟一一套学科最全的继续医学教育学习参考书,受到了广大读者的欢迎和卫生部、各省市卫生厅及继续医学教育委员会的认可,并作为各省市继续医学教育的推荐学习参考书。读者阅读该系列图书,每册答题后可授予卫生部 and 全国继续医学教育委员会认可的继续医学教育Ⅱ类学分 10 学分。杂志社收到学员登记表和答题卡后将会在 30 个工作日内完成学员的注册和阅卷工作,并将学习成绩和学分证明邮寄给学员。具体培训报名细则如下:

- 一、本培训适用于所有国家规定需要参加继续医学教育的各级各类卫生技术人员。
- 二、请根据需要自行选择本学科相关的培训教材。
- 三、认真填写学员信息及答题卡,寄至《继续医学教育》杂志社培训部,根据成绩获得相应Ⅱ类学分。
- 四、学分折算标准:考试满分为 100 分,答题成绩每 10 分换算为 1 个学分,最多可授予 10 学分。
- 五、培训费用:50 元/人次(含报名、培训、阅卷、学分证书、邮寄等费用),学费自理。请学员将费用汇至《继续医学教育》杂志社培训部。
- 六、证书邮寄时间:收到答题卡后 30 个工作日。
- 七、接受团体报名。
- 八、《继续医学教育》杂志社地址:北京市宣武区红莲南路 30 号 7 层;邮编:100055;电话:010-63268156;传真:010-63497683; 培训咨询热线:800-810-9092。

《继续医学教育》编辑委员会

目录

training material /contents

神经内科 Neurology

第一篇 知识 / 技能篇	1
自身抗体相关的中枢神经系统疾病	3
抗糖脂抗体与周围神经病	7
Epstein-Barr 病毒与神经系统疾病	11
卒中预防的现状与展望	13
缺血性卒中的预防：抗凝和抗血小板治疗	17
缺血性卒中与血液学异常	21
单纯疱疹病毒性脑炎	26
慢性感染脑膜炎的病因诊断	29
紧张型头痛研究新进展	33
伴有长期癫痫病史脑肿瘤的临床病理学	39
癫痫的药物治疗及其进展	43
规范癫痫诊断治疗，提高患者生活质量	47
罕见免疫源性肌病	50
中医药治疗多发性硬化的疗效与可能机理	55
传导性失语复述障碍机制的研究进展	59
快速眼动睡眠相关性睡眠障碍	62

目录

training material /contents

神经内科 Neurology

记忆、情绪和注意的认知神经心理学: 认知神经科学研究的热点与前沿	65
规范应用阿司匹林治疗缺血性脑血管病的专家共识	69
神经科病例报道书写指南	71
周围神经病的临床诊断	74
脑深部电刺激技术在神经科的应用	82
 第二篇 态度 / 素质篇	 87
试论医院学科建设	88
循证神经病学的发展、问题与展望	90
医生是要重视医德的	93
学习为病人服务的艺术	97
要做一名合格的医生	99
做人、做事、做学问	105
医疗卫生行业中“红包”现象的社会史分析	113
禁止商业贿赂行为的有关法律问题	109
 培训试卷	 119



t r a i n i n g m a t e r i a l

自身抗体相关的中枢神经系统疾病

Central Nervous System Disease Related to Auto-antibodies

张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科 100050)

ZHANG Xing-hu

近年来,在共济失调、边缘叶脑炎及特定类型癫痫患者的血清和脑脊液中检测到电压门控性钙、钾离子通道的抗体及谷氨酸受体抗体。一些病人存在细胞内蛋白如谷氨酸脱羧酶抗体或特异性核糖核蛋白抗体。一些病人对免疫治疗有反应,提示这些抗体具有致病性。越来越多的证据显示,某些抗体(电压门控性钙、钾离子通道抗体,谷氨酸受体抗体及谷氨酸脱羧酶抗体等)与中枢神经系统疾病密切相关。本文主要介绍该领域的研究进展。

1 诊断抗体介导的自身免疫病的必备证据^[1]

诊断抗体介导的自身免疫疾病需要满足许多标准,单凭循环中存在某种抗体远远不够。以下情况提示自身免疫发病机制:(1)具有自身免疫病家族史,与HLA具有相关性;(2)存在与病程相关的特异性自身抗体;(3)对特异性免疫调节治疗有反应;(4)通过抗体被动转移可将疾病传播到实验动物身上。重症肌无力和肌无力综合征(LEMS)满足以上标准。通常情况下,即使不能确定特异性靶抗原,对免疫治疗有反应和抗体可被动转移致病也强烈提示为抗体介导的自身免疫病。众所周知,血脑屏障(BBB)对血循环中抗体进入中枢神经系统(CNS)具有保护作用,因此难于判定抗体水平下降与病情改善之间的关系,且抗体介导的疾病要成功转移到实验动物非常困难。要想确定中枢神经系统疾病是某种抗体介导主要依赖于:

- (1)证实存在某种抗体;
- (2)与病情演变相关;
- (3)免疫治疗取得成功。

2 抗体相关的中枢神经系统疾病简介

2.1 神经系统副肿瘤综合征

神经系统副肿瘤综合征包括Lambert-Eaton肌无

力综合征、副肿瘤性小脑变性、感觉神经元病、副肿瘤性边缘叶脑炎等,临床少见。发病机制可能系由肿瘤抗原诱导的自身抗体所致,这些抗体可导致神经功能障碍的中枢及周围神经系统的神经元抗原(主要与细胞内抗原如RNA和DNA结合蛋白)发生交叉反应。抗体的存在可先于原发肿瘤的发现数月或数年。相关的抗体包括抗Hu、抗Yo、抗Ri等。

Graus等^[2]对39例副肿瘤性小脑变性患者研究发现,16例患者的P/Q亚型电压门控性钙通道(VGCC)的抗体水平增高,7名患者在脑脊液和血清同时检测到VGCC抗体,其中4名患者有鞘内合成抗体的证据。血清水平大约是脑脊液的80倍,表明大部分抗体由周围合成。这些抗体或通过被动弥散或鞘内产生与表达于小脑蒲肯野细胞和颗粒细胞层的P/Q型VGCC相结合。然而,患者对免疫治疗无明显反应,尚不清楚是否VGCC抗体本身导致小脑症状的发生。

2.2 谷蛋白过敏性共济失调

谷蛋白过敏是指个体对摄入谷蛋白产生的过度免疫反应状态。最常见的临床表现是谷蛋白过敏性肠病。除肠道病变外,共济失调是谷蛋白过敏的常见神经系统表现,可以独立于肠道症状而单独出现。遗传易感性在该病的发病中起重要作用。90%的腹部疾病患者为人类白细胞抗原(HLA)DQ2。Hadjivassiliou等^[3]观察了224例各种原因共济失调患者(59例家族性共济失调、132例散发性共济失调、33例多系统萎缩患者)、1200名健康自愿者的外周血中抗麦胶蛋白抗体的检出率,麦胶蛋白的阳性率分别是家族性共济失调占14%、散发性共济失调占41%、多系统萎缩占15%、正常人占12%。结果显示散发性共济失调的阳性率显著高于其他



张星虎(1963—),男,甘肃人,主任医师,医学博士,主要研究方向:神经系统感染和神经免疫性疾病。中国神经免疫学和神经病学杂志编委,中华医学会神经内科学分会神经免疫学组委员,北京神经内科学会青年委员。

组。提示谷蛋白共济失调是散发性特发性共济失调的常见原因。Hadjivassiliou等^[4]还评价了谷蛋白性共济失调患者(13例)、新近诊断的腹部疾病但无神经功能障碍患者(24例)、其他原因小脑变性患者(11例)和健康对照者(17例)的血清对人小脑及鼠CNS组织的反应性(间接免疫细胞化学法),同时研究了商业IgG抗麦胶蛋白抗体与人小脑组织的交叉反应性,结果发现12例谷蛋白性共济失调患者的血清使蒲肯野细胞着色较强,其他几组结合率较低,且着色较淡。前两组与人和鼠CNS组织有结合,以小脑变性患者的结合率最高。针对商业麦胶蛋白的抗体也能与小脑蒲肯野细胞结合,但并不是所有针对蒲肯野细胞的抗体结合位点能被血清中麦胶蛋白的预吸附所抑制。提示谷蛋白性共济失调患者存在抗蒲肯野细胞抗体,抗麦胶蛋白抗体与蒲肯野细胞抗原表位有交叉反应,但这些抗体在发病中的作用尚缺乏直接证据。

2.3 Rasmussen's 脑炎

Rasmussen's 脑炎通常好发于儿童,临床特征为严重的进行性皮层炎症及破坏,主要影响一侧半球,导致神经功能缺损、认知功能下降及难治性癫痫。病理所见为脑膜及血管周围淋巴细胞浸润,神经元丧失,病变局限于受累的大脑皮层。抗癫痫治疗效果有限,半球切除常常是唯一有效的治疗手段^[5]。从1994年始,该病被认为是一种自身免疫性疾病,证据显示该病与亲离子型谷氨酸3型受体(GluR3)抗体有关,用GluR3胞外功能区免疫兔子后,出现类似Rasmussen's 脑炎的临床表现^[6]。已发现GluR3存在于一些Rasmussen's 脑炎患者的血清中。然而,Rasmussen's 脑炎存在GluR3抗体仍未获得广泛认同。Watson等^[5]人检测了30例Rasmussen's 脑炎、49例难治性癫痫及23名正常人的血清GluR3抗体水平,仅2例Rasmussen's 脑炎及2例难治性癫痫的患者检测到低水平的GluR3抗体,研究说明,该抗体在Rasmussen's 脑炎检出率低,且并非为Rasmussen's 脑炎所特有,提示GluR3抗体是神经

损害的指标而非致病因子。

2.4 僵人综合征^[7]

僵人综合征是一种少见疾病,其特征是严重的进行性躯干和肢体近端肌肉僵硬伴痛性痉挛。虽然病因不清,但因患者血清中存在谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体对免疫调节治疗有反应,并伴有其他自身免疫病,如1型糖尿病,其器官特异性自身抗体发生率高等,故推测该病的发病机制为自身免疫性。GAD是GABA合成的限速酶。GABA是CNS占主导地位的抑制性神经递质。在60%~80%的僵人综合征患者中能检测到GAD抗体。尚不清楚GAD是否为自身免疫攻击的靶。已经发现GAD抗体可鞘内合成,这种抗体可在体外抑制GABA合成。然而,GAD抗体在其他神经系统疾病及非神经系统疾病中都可检测到,因此GAD抗体有可能是继发于组织破坏而产生。

2.5 神经元蜡样脂褐质沉积病

神经元蜡样脂褐质沉积病(NCL)是儿童最常见的进行性神经变性疾病,少年型NCL称为Batten病。NCL是常染色体隐性遗传病,在疾病早期症状相似,病理特征为在神经元及其他细胞的溶酶体内有自发荧光性亲水性物质聚集。编码神经元蜡样脂褐质的基因CLN3缺失被认为是此病的基础。Ramirez-Montealegre等^[8]发现,Batten病患者及CLN3敲除的小鼠均存在GAD抗体,且CLN3敲除小鼠的GABA能神经元丧失,因此提出脑相关性GAD抗体导致谷氨酸水平升高,继而引起GABA能神经元丧失。提示这种已知遗传性疾病可能存在自身免疫机制。有待进一步评价Batten病患者遗传及免疫学特征以确定GAD抗体在发病机制中的作用。

2.6 神经性肌强直及马凡综合征

神经性肌强直,也称为Isaacs'综合征,是一种少见的周围神经系统兴奋性过高引起的肌纤维持续兴奋的综合征。患者表现为肌肉颤搐、肌强直、肌痉挛、肌肉松弛障碍及多汗。约1/3的神经性肌强直患者存在电压门控性钾通道(VGKC)抗体(针对突触前膜神经末梢的VGKC)^[9]。罕见者,

患者尚有脑病的表现（意识模糊，失眠，幻觉，易激惹）。神经影像及CSF通常正常，典型EEG显示弥漫性慢波。神经性肌强直、多汗及脑病三联征称为Morvan综合征。Morvan综合征患者的血清中VGKC抗体升高，某些患者CSF中检测到寡克隆区带，用免疫抑制或血浆交换治疗脑病以及脑病自发改善伴随VGKC抗体消失，均支持Morvan综合征脑病是由自身免疫机制所致^[10]。

2.7 可逆性边缘叶脑炎

边缘叶脑炎是一种CNS炎性疾病，影响颞叶内侧，表现为亚急性发病的颞叶癫痫，记忆障碍及个性改变。边缘叶脑炎可以是肿瘤的自身免疫并发症，最常见于小细胞肺癌、胸腺瘤或睾丸癌，也可以是非肿瘤性、非炎症性的自身免疫性脑病。这种特发性自身免疫性脑病也被称为非血管炎性自身免疫性炎性脑膜脑炎、激素反应性脑病及Hashimoto脑病。Hashimoto脑病的典型表现为亚急性认知障碍，伴有震颤、肌阵挛、神经精神症状及癫痫，激素治疗能改善，但易复发。存在甲状腺自身免疫反应的证据（血清甲状腺过氧化物酶或甲状腺球蛋白抗体阳性），没有甲状腺功能障碍的临床及生化证据。然而，甲状腺自身免疫的证据并非特异的，其他自身免疫性神经系统疾病的患者也常见到。Thieben等^[11]报道了7例亚急性脑病的患者，临床及影像提示边缘叶脑炎，血清VGKC阳性。7例患者均有亚急性认知障碍及行为改变。6例患者出现颞叶复杂部分性癫痫发作，7例患者均有脑电图异常，所有患者均无神经肌肉接头过度兴奋的表现，4例有神经自身免疫的其他标志（AChR-Ab、横纹肌抗体及P/Q型钙通道抗体），2例有甲状腺过氧化物酶抗体。2例有肿瘤病史（前列腺癌、舌癌）。所有患者头颅MRI显示颞叶内侧异常。1例患者自发缓解，6例用甲强龙治疗，3例治疗后明显改善。提示抗VGKC抗体是可逆性自身免疫性脑病（可逆性边缘叶脑炎）的有价值的血清学标志。可逆性边缘叶脑炎的临床表现与副肿瘤性边缘叶脑炎无法区别，但与Morvan综合征及Hashimoto脑病易于鉴别。

2.8 链球菌后中枢神经系统疾病

A型链球菌是扁桃体炎最常见的病因。Sydenham's舞蹈症被认为是链球菌感染后的表现，患者出现情感（强迫症、焦虑、严重抑郁）和行为问题，其运动障碍较单纯舞蹈症更广泛，包括抽搐和肌张力障碍。链球菌感染后运动障碍（抽搐和舞蹈症）和强迫症简称PANDAS（链球菌感染相关的儿童自身免疫性神经精神疾病）。已经证实，Sydenham's舞蹈症及PANDAS与抗基底节抗体（ABGA）相关，一部分Tourette's综合征的患者（TS）也发现存在ABGA。SC及PANDAS的ABGA与链球菌抗原提取物有交叉反应，提示其病理生理机制为链球菌感染触发的针对基底节的自身免疫反应（通过分子模拟学说），该抗体主要针对分子量为40、45和60 kDa的神经抗原^[12]。这些靶抗原的本质尚不清楚，但他们在基底神经节的含量丰富。

2.9 狼疮性脑病^[13]

狼疮性脑病是系统性红斑狼疮（SLE）常见的并发症，表现为各种神经精神功能障碍（癫痫、脱髓鞘综合征、情绪异常、精神病、认知异常、舞蹈症）。SLE伴发的卒中与免疫介导的血管炎有关，SLE的神经精神表现机制尚不清楚。鉴于SLE存在病理性自身抗体，长期以来人们一直推测抗神经元成分的抗体可能参与了狼疮性脑病的发生。近来发现，作为SLE特异标志的抗DNA抗体能与谷氨酸受体-N-甲基-D天门冬氨酸（NMDA）发生交叉反应，这提示抗DNA抗体抗原结合位点与NMDA受体的NR2a和NR2b受体亚单位的氨基酸序列具有同源性。为了确定SLE神经精神表现是否受NR2a和NR2b型NMDA抗体影响，Omdal等人合成了一种10肽，包含有NR2a和NR2b型NMDA抗体胞外配体结合功能区结构。将该肽与鼠单克隆抗DNA抗体R4A相结合。以鼠单克隆R4V抗体为阳性对照，对57例SLE患者的血浆标本进行ELISA检测抗NR2抗体，患者同时进行心理及认知功能测评。结果显示心理及认知功能评分与抗NR2抗体升高显著相关。提示抗NMDA抗体可

学习提纲

1. 掌握抗体相关的自身免疫性神经疾病的诊断要点。
2. 熟悉自身抗体相关中枢神经系统疾病的临床特点。
3. 了解抗体在抗体相关的自身免疫性中枢神经系统疾病的诊断价值。

能是SLE患者脑功能障碍的发病机制之一。

2.10 人类嗜T淋巴细胞病毒1型感染^[14]

人类嗜T淋巴细胞病毒1型(HTLV-1)能引起脊髓病或热带痉挛性截瘫。近来的发现提示HTLV-1所致中枢神经系统疾病是由抗神经元组分的自身抗体所介导。自身抗体可与异型核糖核蛋白A1(HnRNP-A1)发生反应。HnRNP-A1是一种主要的神经元核蛋白,在脊髓皮质神经元高度表达。应用膜片钳技术证实该抗体对神经元的功能有影响(点燃率下降)。HnRNP-A1和HTLV-1-tax之间(HTLV-1抗原决定簇)存在交叉反应,支持分子模拟学说。然而,HTLV-1-tax和HnRNP-A1之间没有氨基酸的同源性,推测蛋白质的三级结构(如蛋白质折叠或空间构象)在免疫交叉反应更有生物学意义。这些新发现对探索中枢神经系统脱髓鞘病和炎症疾病中自身抗体与病毒和神经元抗原表位间交叉反应提供了新思路。

3 结语

前面介绍的疾病在发病机制中的一个重要因素是中枢神经系统获得了针对自身靶抗原的自身抗体。正常情况下,BBB使大脑获得了免受免疫系统攻击的盾牌,但不是绝对的。在疾病状况下,BBB通透性增加,激活的免疫分子能够进入CNS。近来已证实,激活的T和B淋巴细胞,以及少量的IgG能通过完整的BBB进入CNS。向大鼠脑内注入Tourette's患者的IgG可成功将抽动症转移给大鼠,提示这种方法也可用于证实其他抗体介导疾病的致病机制。然而,对于人类疾病时BBB的状态、自身抗体针对CNS的靶抗原、抗体如何进入CNS以及抗体如何在CNS内起作用等有待进一步研究。

参考文献

1. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system[J]. Curr Opin Neurol, 2003, 16: 351-357.
2. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer[J]. Neurology, 2002,

59: 764-766.

3. Hadjivassiliou M, Grunewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics[J]. Brain, 2003, 126 (3): 685-691.
4. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies Jones, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia [J]. Neurology, 2002, 58 (8): 1221-1226.
5. Watson R, Jiang Y, Bermudez I, et al. Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis[J]. Neurology, 2004, 63 (1): 43-50.
6. Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis[J]. Science, 1994, 265: 648-651.
7. Chang T, Lang B. GAD antibodies in stiff person syndrome[J]. Neurology, 2004, 63 (11): 1999-2000.
8. Ramirez-Montealegre D, Chattopadhyay S, Curran TM, et al. Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase in the neurodegenerative disorder Batten disease [J]. Neurology, 2005, 64 (4): 743-745.
9. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability[J]. Brain, 2002, 125: 1887-1895.
10. Barber PA, Anderson NE, Vincent A. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K channel antibodies [J]. Neurology, 2000, 54 (3): 771.
11. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody[J]. Neurology, 2004, 62 (7): 1177-1182.
12. Edwards MJ, Dale RC, Church AJ, et al. A dystonic syndrome associated with anti-basal ganglia antibodies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2004, 75: 914-916.
13. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, et al. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors [J]. Euro J Neurol, 2005, 12 (5): 392-398.
14. Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease [J]. Nat Med, 2002, 8: 509-513.

试题

1. 谷蛋白过敏最常见的临床表现是_____。
2. Rasmussen's 脑炎的临床特征为_____。
3. 僵人综合征的特征为_____。
4. _____是扁桃体炎最常见的病因, _____被认为是链球菌感染后的表现。
5. _____是系统性红斑狼疮(SLE)的常见并发症。
6. Morvan综合征是指()
A. 神经性肌强直 B. 多汗 C. 脑病 D. 感觉异常

抗糖脂抗体与周围神经病

Antiganglioside Antibodies and Peripheral Neuropathies

张在强(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科 100050)

ZHANG Zai-qiang

周围神经上至少有12种不同的节苷脂,例如GM1、GD1a、GD1b、GT1b、GQ1b等,但节苷脂仅占周围神经总糖脂成分中的一小部分,象其他糖脂一样,神经节苷脂存在于细胞表面,因而成为免疫系统的循环血中组分的潜在靶抗原。而且神经系统的糖脂结构与其他组织相比具有独特性,理论上其免疫反应过程具有相对的器官特异性。神经节苷脂是复合的酸性糖鞘脂,包含有脂神经酰胺、葡萄糖、半乳糖以及一个或多个涎酸残基。命名学上第一个字母G代表神经节苷酯(Ganglioside),第二个字母代表涎酸残基的数目(M=1, D=2, T=3, Q=4),其后的数字代表四糖链的数目(人类通常为一条),最后的小字母(a或b)代表涎酸残基的异构位置。

周围神经上还有其他复合糖分子,包括髓鞘相关糖蛋白(MAG),髓鞘蛋白0(P0)和周围髓鞘蛋白-22(PMP-22),以及数种被硫化复合糖,最常见为硫苷脂(硫化半乳糖神经酰胺)。P0和PMP-22的多种遗传缺陷与CMT1型有关。

1 抗MAG抗体

Quarles等于1973年首先发现MAG是中枢和周围神经髓鞘的一种组分。MAG是一种分子量为110 000 mw的细胞膜糖蛋白,占有周围神经蛋白不足1%的份额。1980年Latov等描述一脱髓鞘性神经病病例,同时存在IgM- κ 丙球蛋白病。在使用免疫抑制治疗,循环血中单克隆蛋白水平下降后症状改善。后来MAG被证实为IgM- κ 单克隆蛋白的靶抗原。

大约50%伴IgM丙球蛋白病的周围神经病患者具有抗MAG的IgM抗体。抗MAG抗体与

其他周围神经复合糖包括SGPG和SLGPG可有交叉反应,因为它们享有一种抗原性复合糖决定簇。

抗MAG抗体相关性周围神经病的典型临床表现:缓慢进展性,远端为主,对称的,以感觉为主或感觉运动性周围神经病。大多数为男性,首发症状为感觉障碍,大约75%病人表现为感觉异常,大纤维感觉障碍可较严重。1/3病人有共济失调步态。手部震颤常见。随着时间推移,大多数病人出现明显的运动神经受累,主要表现为远端无力,下肢无力通常较上肢严重。腱反射常常消失或降低。

在血清蛋白电泳和免疫固定检查时,绝大多数抗MAG相关性神经病患者存在IgM副蛋白,特别是有 κ 轻链。单克隆丙球蛋白病特别是未明意义的单克隆丙球蛋白病(MGUS),应该检查是否存在潜在的浆细胞病。神经传导检查提示:大约80%的病人存在脱髓鞘改变,远端运动神经潜伏期延长是一项突出特征。

伴有IgM丙球蛋白病但无抗MAG活性的周围神经病患者与那些存在抗MAG抗体者具有类似的临床和实验室表现。事实上,单从临床角度难以区别这二组疾病。一些抗MAG神经病的临床表现符合CIDP的诊断标准。一般共识是:按照CIDP的指南治疗这类病人。一些研究表明:感觉丧失、共济失调步态、快速进展、脱髓鞘改变常见于IgM相关性神经病(与IgG或IgA型相比)。在一项52例无症状的IgM副蛋白血症患者的研究中,出现高滴度抗MAG抗体与出现亚临床神经病或者以后出现有症状的周围神经痛密切相关。

目前的治疗方法对抗MAG相关性周围神经病的疗效令人失望。一些对CIDP有效的治疗方法包括口服皮质激素对抗MAG相关性周围神经病无



张在强(1965—),男,湖北人,副主任医师,医学博士。专业特点:周围神经与肌肉疾病,神经病理学,系统疾病的神经系统损害。

效。偶尔,一些病人对苯丁酸氮芥、静脉注射免疫球蛋白或血浆交换显效。文献报道4例病人接受每日血浆交换外加静脉注射环磷酰胺(1 g/m^2),持续大约6个月,症状改善。临床症状改善可持续数年,常常伴有抗MAG抗体滴度50%以上的下降。一项开放性研究:皮下注射干扰素 α 使8/10例病人临床症状改善,但安慰剂对照双盲试验未能证实这一效应。

2 抗GM1抗体

1984年Freddo等报道了一例下运动神经元综合征病例,其血清中存在抗GM1以及神经节苷脂GD1b和GM1的单克隆IgM。二年后,文献报道多灶性运动神经病(MMN)存在抗GM1的多克隆抗体。自此,文献报道抗GM1抗体见于各种运动神经元病和以运动为主的周围神经病,包括肌萎缩侧索硬化症和吉兰巴雷综合征。

MMN临床表现:不对称性、无痛性、缓慢进展性肢体无力;最常见累及上肢远端。男性发病略多,颅神经很少受累。由于临床表现为不对称性远端无力,感觉不受累,以及偶有肌萎缩及束颤,MMN在早期阶段类似肌萎缩侧索硬化症,然而上运动神经元征不会出现在MMN。运动神经传导研究发现传导阻滞高变提示为MMN,有助于与运动神经元病进行鉴别。然而,许多具有MMN临床特征的病人对免疫抑制治疗有效,但电生理未能发现传导阻滞,而代之为多灶性脱髓鞘和轴索变性特征。

检测抗GM1抗体被用来鉴别运动神经病(如MMN),大约50%~60%的MMN病人存在高滴度的抗GM1 IgM抗体。MMN抗GM1 IgM抗体的敏感性可增高至85%(GM1抗原具有第二个氨基团)。最近研究试验纳入大量的周围神经病和运动神经元病病人,结果提示:运动为主的周围神经病(特别是免疫介导的),高滴度IgM抗GM1抗体具有100%特异性。低滴度抗体见于ALS和周围神经病。在另一项研究,抗体滴度升高见于18%的健康对照人群,其频率与MND病人相似。

静脉注射免疫球蛋白是治疗MMN有效且常用的方法,但MMN也可演变为难治性。长期大剂量环磷酰胺可使临床症状长期改善,但每月血浆交换继而加静脉注射环磷酰胺(1 g/m^2)是有效且毒性较小的方法。最近Rituximab(单克隆抗体直接攻击表面标志CD20 B淋巴细胞)已应用于临床。

抗GM1抗体(特别是IgM为主)见于各种急性运动性周围神经病,包括吉兰巴雷综合征和急性运动轴索性神经病。数项吉兰巴雷综合征研究发现:抗GM1抗体与更为严重的周围神经病伴广泛轴索变性和愈后差相关联。GM1和相关的神经节苷脂血清学阳性(吉兰巴雷综合征)与空肠弯曲杆菌(*Campylobacter Jejuni*)感染密切相关,该菌与周围神经享有相同的复合糖表位。经ELISA研究和细胞化学染色研究发现:流感嗜血杆菌与轴索型吉兰巴雷综合征有关,而且也含有GM1样结构。在一项前瞻性研究,单独抗GM1阳性并不预示着结局差,反之,空肠弯曲菌感染合并抗GM1抗体与严重轴索变性和更加严重的功能残缺相关联。然而,空肠弯曲菌感染和抗GM1抗体也常见于经典的脱髓鞘型吉兰巴雷综合征,因此抗GM1试验对吉兰巴雷综合征诊断价值是有限的,而且阳性结果对治疗没有明确的指导意义。

3 抗GM2抗体

除了GM1,吉兰巴雷综合征还可与多种神经节苷脂抗体有关,包括GD1a、GD1b和GM2。近期研究证实大约50%与巨细胞病毒感染有关的吉兰巴雷综合征,存在IgM抗GM2抗体,其频率显著高于其他形式的吉兰巴雷综合征。抗GM2抗体在CMV感染的对照组(非吉兰巴雷综合征病人)呈现阴性或出现率低,表明病毒感染并不能单独诱导体产生。

目前资料显示抗GM2抗体并非吉兰巴雷综合征特异性抗体,在健康人群也可发现低滴度抗体。

4 抗硫苷脂抗体

自发现抗MAG抗体对硫化复合糖存在交叉反