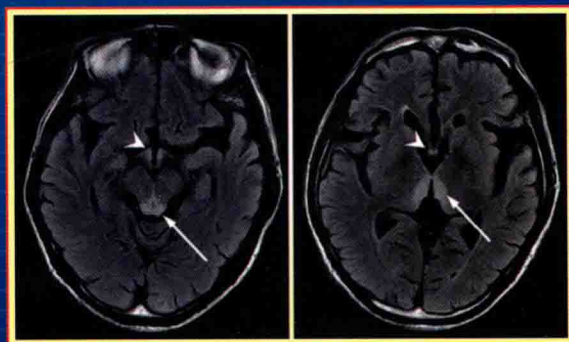


神经系统 疑难病例诊断剖析

主审 蒋景文

主编 刘银红



神经系统 疑难病例诊断剖析

主 审 蒋景文

主 编 刘银红

副主编 陈海波 秦绍森 刘 芳

编 委 (以姓氏笔画为序)

于会艳 刘 芳 刘银红 李淑华

苏 闻 陈 涓 陈海波 侯世芳

秦绍森 殷 剑 高 平 蒋 云

参与编写人员

王翠娣 北京医院神经内科

张劲松 北京医院病理科

盛爱珍 北京医院神经内科

国 红 北京医院神经内科

刘加春 北京医院神经外科

何 婧 北京医院神经内科

董 敏 北京医院心内科

杜 危 北京医院神经内科

赵 杰 北京老年医院神经科

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

神经系统疑难病例诊断剖析 / 刘银红主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-18073-3

I. ①神… II. ①刘… III. ①神经系统疾病—疑难病—诊疗 IV. ①R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 256634 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!

神经系统疑难病例诊断剖析

主 编: 刘银红

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: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 16

字 数: 399 千字

版 次: 2013年12月第1版 2013年12月第1版第1次印刷

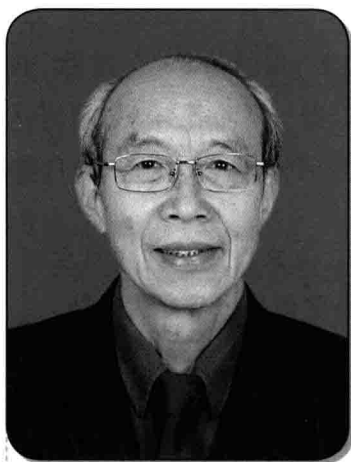
标准书号: ISBN 978-7-117-18073-3/R·18074

定 价: 60.00 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)

主审简介



蒋景文，男，1930 年出生。主任医师，教授。1953 年 7 月毕业于上海第一医学院医学系，毕业后在北京医院神经内科从事临床工作迄今。1979 年曾至美国加州大学医学院任访问学者。1983 年曾至日本研修。1990 年及 1992 年曾分别至美国、北欧及英国考察。1986—1997 年曾任北京医院神经内科主任，并被聘为北京医科大学（现为北京大学医学部）兼职教授。现任职于北京医院神经内科，兼任北京市神经内科会诊中心会诊专家、解放军总医院肌肉神经病会诊中心会诊专家。曾任《中国神经免疫学和神经病学杂志》副主编，中华医学会北京分会神经病学会委员及脑电学组委员。

在国家级神经病学期刊发表论文 30 余篇，如《马尾性间歇性跛行》等；参加编写医学著作 7 部，如《老年神经病学》中的神经电生理部分，《实用糖尿病学》中的糖尿病与神经病、糖尿病与脑血管病，《脑血管病》中的脑血管疾病和脊髓血管病的治疗，《脱髓鞘疾病》中的吉兰-巴雷综合征等 4 章，《神经病学》中的神经系统感染等；还发表多篇医学科普文章。

主编简介



刘银红，女，1966 年出生。北京医院神经内科主任医师，医学博士，北京大学医学部硕士研究生导师。1989 年毕业于上海医科大学医学系，同年到北京医院神经内科工作至今。1993—1996 年师从蒋景文教授从事心电图和神经电生理学研究，获医学硕士学位。2002—2005 年师从许贤豪教授、崔丽英教授从事重症肌无力的神经电生理学研究，获中国协和医科大学临床医学博士学位。2006 年晋升为主任医师。2006—2007 年在美国辛辛那提儿童医院神经科做访问教授。

长期从事神经肌肉疾病和脑血管病的研究和临床工作。负责完成中央保健委员会“缺血性脑血管病急性期脑灌注 CT 成像与临床的相关性研究”，以及人事部留学回国资助经费“缺血性脑卒中静脉溶栓患者的多模式 CT 研究”等研究课题多项。在 *Brain Topography*、《中华神经科杂志》及《中华物理医学与康复杂志》等核心期刊上发表学术论文 30 余篇。参与撰写《神经病学》、《实用糖尿病学》及《神经系统脱髓鞘疾病》等医学专著 5 部。目前兼任北京市自然科学基金项目评审专家，国家发改委药品价格评审中心专家组成员。

前言

北京医院神经内科蒋景文教授在中国神经病学界久负盛誉，他从事神经科临床工作 60 年，积累了丰富的经验。他虽已年逾八旬，但是因工作需要仍未退休，一直工作在中央领导医疗保健工作的第一线，2011 年荣获“中央保健委员会保健工作杰出专家”称号。蒋教授目前还兼任北京市神经内科会诊中心会诊专家、解放军总医院肌肉神经病会诊中心会诊专家。

蒋景文教授在神经系统疑难疾病诊治方面拥有很高的造诣，他诊断疑难病例眼光独到，思路独特。蒋教授不仅常年从事临床与教学工作，而且经常阅读大量国外文献，将自己多年的临床经验和国内外最新进展相结合，使得很多长期诊断不明的患者在北京医院得到有效的诊断和治疗。蒋景文教授对神经系统疑难病例的诊治经验是我国神经病学界的宝贵财富。作为他的学生，多年来，我一直希望能记录和学习他对疑难病例的诊断分析思路，以帮助神经科医师提高诊治水平。

本书包括神经系统疑难病例 46 例。这些病例都是近十几年来经蒋景文教授诊治过的案例，它们是疑难病例，但并非罕见病，在临床工作中经常碰到，而诊断又有较大的难度。每个代表性的病例都包括诊治过程和分析讨论两大部分。第一部分采用比较独特的“循序渐进”(step by step)的方式，记录每例患者的诊断、治疗和随访过程，在病程不同阶段穿插了蒋教授对病情的分析和诊断。第二部分包括对病例诊断的再回顾和与该病相关的国内外最新进展。这种先实践后理论的篇章结构，既对临床实践具有直接指导意义，又有利于读者全面认识每种疾病。

参与撰写本书的编委，都是北京医院神经内科的主任医师或副主任医师，均具有硕士或博士学位。我们多年跟随蒋景文教授诊治患者，且都有自己的研究方向，因此对执笔的每一个病例都有比较深刻的认识。蒋教授逐字逐句认真审阅了全部病例两遍，他渊博的学识和严谨的作风令我们由衷赞叹和敬佩，在文稿的反复修改中我们也获益匪浅。

希望本书能对神经科的研究生、高年资住院医师、主治医师以及神经影像医师等在神经系统疑难病例诊治方面提供借鉴。

在本书即将出版之际，我深深地感谢所有作者这一年多来的辛勤劳动。我要特别感谢放射科陈涓主任医师，她一丝不苟地审阅了所有的影像学资料，保证了所有的影像学图文的准确性和专业性，这也是本书的特色之一。感谢神经外科提供了部分病例，感谢王翠娣主任医师、张劲松主治医师、王湘主管技师、李刚技师以及北京大学第一医院袁云教授在本书写作过程给予的帮助。最后，感谢人民卫生出版社对本书顺利出版的大力支持！

由于我们水平有限，真诚希望广大同仁对本书的疏漏之处提出批评和指正。

刘银红

2013年10月

目 录

第一部分 脑与脊髓疾病	1
病例 1 发作性意识丧失、肢体抽搐 13 天,加重伴双肩疼痛 2 天	1
病例 2 右侧肢体活动不灵、反应迟钝 20 余天,加重 5 天	6
病例 3 头痛伴发热 1 周	10
病例 4 发热、头痛 7 天,排尿困难 5 天	18
病例 5 发热、咳嗽、咳痰 1 周	23
病例 6 发热、头痛 20 天	29
病例 7 恶心呕吐 3 天,头晕头痛 2 天,意识欠清 2 小时	33
病例 8 左侧面部麻木 20 余天	39
病例 9 发作性右眼闪光感 3 次,进行性言语欠清 3 个月	46
病例 10 双眼视物模糊半年,加重 2 周	50
病例 11 头晕、记忆力减退 1 个月	56
病例 12 反应迟钝、记忆力减退 1 个月	61
病例 13 左侧肢体麻木 5 个月,右侧肢体无力 12 天	68
病例 14 头痛、视物模糊伴视物变形 7 天	73
病例 15 发热,呼吸困难,意识障碍 2 天,伴呕血 2 次	77
病例 16 双眼视物不清伴头痛 1 年余,加重伴右上睑下垂 1 个月	82
病例 17 右眼疼痛伴右睑下垂 1 周	87
病例 18 四肢麻木无力、言语不清 2 个月	92
病例 19 行为举止怪异 2 年余,记忆力减退 1 年	98
病例 20 间歇性跛行 3 年,走路前冲 1 年,加重 2 个月	103
病例 21 运动迟缓、表情呆滞 20 天	109
病例 22 食管癌术后 2 年,复发半个月	112
病例 23 麻醉药过敏引发呼吸困难、意识丧失 1 小时	118

病例 24	精神行为异常、智能衰退伴双侧手足不自主运动 5 年	124
病例 25	智能减退、左侧肢体僵硬 20 个月、左上肢震颤及抽搐发作 10 个月， 加重伴右侧肢体僵硬和震颤 4 个月	131
病例 26	进行性全身不自主运动伴记忆力减退 10 年余	137
病例 27	食欲不振 3 个月，记忆力减退、四肢麻木 1 个月余	141
病例 28	间断头痛 9 个月，持续头痛、智能减退 20 天	146
病例 29	头痛、恶心、呕吐 2 个月	152
病例 30	双下肢麻木无力、跛行半年，二便困难 3 个月	156
病例 31	臀部及双下肢麻木、烧灼感伴肌肉萎缩 6 年	160
病例 32	右下肢无力伴肌萎缩 40 年，左下肢无力伴萎缩 7 年	164
病例 33	进行性双上肢肌无力伴肌萎缩 2 年余	168
病例 34	右手中指、无名指背伸不能 1 年余	172
病例 35	四肢无力进行性加重 3 年余	177
第二部分	周围神经和肌肉疾病	183
病例 36	四肢麻木、无力 2 个月余	183
病例 37	腹部、背部麻木、疼痛 2 周，双上肢麻木、无力 10 天	187
病例 38	发作性晕厥伴四肢麻木疼痛半个月	193
病例 39	双下肢、腹部肌肉发僵 2 周	196
病例 40	左面部僵硬半年，右下肢肌肉僵硬 1 个月余	201
病例 41	双下肢肌肉酸痛、麻木伴头晕 40 天	205
病例 42	双侧马蹄足术后约 26 年，上楼及举物困难 2 年	210
病例 43	间断四肢痛性痉挛发作、双手活动不灵伴右手无力 2 年余	215
病例 44	双下肢无力 5 个月	221
病例 45	左下肢肿痛 1 年，加重伴双肘、腕肿痛 1 个月	225
病例 46	活动后四肢疲劳力弱 2 年	231
附录 1	缩略词英中文对照	237
附录 2	病例诊断	241

第一部分

脑与脊髓疾病

病例1 发作性意识丧失、肢体抽搐 13 天，加重伴双肩疼痛 2 天

【病例资料】

患者，男性，56 岁。因“发作性意识丧失、肢体抽搐 13 天，加重伴双肩疼痛 2 天”于 2008 年 11 月 2 日入院。

现病史：患者于 2008 年 10 月 20 日无明显诱因出现意识丧失，双眼向右上方凝视，伴左口角及左上肢抽动，双下肢伸直，持续约 5 分钟，醒后无肢体无力及运动障碍，遂来北京医院急诊就诊。行脑电图检查显示轻度异常，头颅 CT 检查未见异常，头颅 MRI 显示轻度脱髓鞘改变。诊断为症状性癫痫，考虑为首次发作，未予抗癫痫治疗。10 月 31 日患者反复发作性头晕、持续数分钟后好转，持续性双肩部疼痛及低热（37.6℃），并出现尿潴留，复查头颅 CT 及胸片未见异常，为进一步诊治收入院。

既往史：有高血压病史 10 余年。

家族史：否认家族中有类似患者。

入院查体：神志清楚，精神差，言语流利。记忆力、计算力、定向力正常。脑神经未见异常。双手握力好，双上肢近端因疼痛活动受限，双下肢肌力 5 级，肌张力正常，腱反射对称，左侧 Babinski 征（+），右侧（±）。颈稍抵抗，Kernig 征阴性。指鼻和跟膝胫试验准稳。双侧腹股沟水平以下痛觉减退。

辅助检查：

2008 年 10 月 20 日脑电图：轻度异常。

2008 年 10 月 21 日头颅 MRI：轻度脱髓鞘改变。

【入院诊断】

急性脑脊髓炎？

症状性癫痫

【入院后辅助检查】

血常规：WBC $15.80 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 78.8%，淋巴细胞 15.4%。感染三项（HCV-AB、HIV-AB、TPAB）阴性。血生化：ALT 63U/L（5~40U/L），AST 57U/L（8~40U/L），TBIL 31.1 $\mu\text{mol/L}$ （3.4~21 $\mu\text{mol/L}$ ），DBIL 11 $\mu\text{mol/L}$ （0~6.8 $\mu\text{mol/L}$ ），CK 2803U/L（38~174U/L），LDH 469U/L（135~226U/L），血氨正常。甲状腺功能 TT₄ 11.9 $\mu\text{g/dl}$ （4.5~10.9 $\mu\text{g/dl}$ ），FT₃ 2.21pg/ml（2.3~4.2pg/ml），抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAB）184.70IU/ml（0~60IU/ml）。

2008年11月3日腰穿:脑脊液(CSF)压力150mmH₂O,无色透明,WBC 3/mm³,RBC 2/mm³,蛋白0.626g/L(0.15~0.45g/L),糖和氯化物正常,涂片未见细菌、结核及真菌菌丝及孢子。血及CSF病毒抗体IgG(巨细胞病毒、风疹病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒、柯萨奇病毒)均为阴性。

【入院后诊治】

入院后考虑单纯疱疹病毒脑炎可能性大,予脱水降颅压、阿昔洛韦抗病毒治疗及苯妥英钠抗癫痫治疗。

入院当天患者再次出现癫痫大发作,持续约2分钟后意识恢复,但出现躁动、言语混乱伴有幻视、幻听,时间、地点、人物定向力均有障碍。再次行腰穿,查脑脊液常规、生化未见异常。2008年11月5日行头颅MRI扫描:脑实质内未见明确异常(图1-1)。而后患者反复癫痫发作,出现吸入性肺炎。



图1-1 2008年11月5日头颅MRI:FLAIR像显示双侧颞叶及海马未见明确异常

【蒋景文教授初次查房】(2008年11月6日)

根据发作性意识丧失、肢体抽搐,记忆力、定向力减退考虑定位于大脑皮质,定性考虑:①患者以癫痫发作及认知障碍为主要临床表现,呈急性及亚急性病程,首先考虑脑炎,脑脊液细胞数正常,提示可能为病毒性脑炎,单纯疱疹病毒性脑炎是比较常见的病毒性脑炎,病变部位多位于颞叶、额叶底部及边缘系统,头颅MRI的T2WI可见局部高信号改变。该患者MRI平扫未见病灶,故影像学不支持该诊断。但需观察病情变化,定期复查头颅MRI和脑电图。②癫痫发作合并进行性认知障碍,需除外代谢性脑病的可能性。桥本脑病可表现为癫痫发作,认知障碍,头颅MRI也可以正常。本患者有甲状腺功能异常,桥本脑病对皮质类固醇激素反应好,可试用皮质激素治疗。③注意有无鼻窦炎导致的脑炎,但鼻窦炎导致的脑炎多为无菌性炎症,脑脊液细胞数较高,以中性粒细胞为主,本患者脑脊液白细胞为3/mm³,不支持该诊断。

总之,目前诊断初步考虑脑炎,建议继续抗病毒治疗,加用地塞米松。密切观察病情变化,必要时复查脑电图、头颅MRI。

【进一步诊治】

患者于2008年11月6日出现应激性溃疡,消化道出血,体温升高至38.8℃,复查胸片发现双肺小斑片影,血气分析示低氧血症,予面罩吸氧,抗生素控制感染及抑酸、止血治疗。11月10日,因低氧血症,予无创呼吸机辅助呼吸治疗。

2008年11月7日、11月8日、11月10日患者出现多次癫痫发作。

2008年11月13日复查头颅MR示双侧颞叶内侧及海马肿胀,皮质及皮质下可见大片T1WI低信号、T2WI高信号影,FLAIR上显示更为明显,呈高信号(图1-2);与11月5日片比较为新出现病灶。复查脑电图提示弥漫快活动为主,阵发活动 θ 、 δ 活动,左中央慢波稍多。

【蒋景文教授再次查房】(2008年11月14日)

复查头颅MRI显示双侧颞叶内侧及海马肿胀,皮质及皮质下可见大片长T1、长T2信号及FLAIR高信号。复查脑电图提示弥漫快活动为主,阵发 θ 、 δ 活动,左中央慢波稍多,目前诊断单纯疱疹病毒性脑炎,建议用阿昔洛韦10mg/kg,8小时1次,治疗14~21天。

【进一步诊治】

2008年11月14日起予以阿昔洛韦抗病毒及对症治疗,患者病情逐渐改善,体温恢复正常,应激性溃疡痊愈,自主呼吸恢复正常,认知功能逐渐恢复。

2008年11月17日腰穿:CSF压力 $170\text{mmH}_2\text{O}$,无色透明,WBC $31/\text{mm}^3$,RBC $2/\text{mm}^3$,单核21%,多核79%,蛋白 0.731g/L ,葡萄糖 5.9mmol/L ($2.5\sim 4.5\text{mmol/L}$),氯 136mmol/L ($120\sim 132\text{mmol/L}$)。12月2日再次复查腰穿:CSF压力 $140\text{mmH}_2\text{O}$,无色透明,WBC $1/\text{mm}^3$,RBC $22/\text{mm}^3$,蛋白 0.628g/L ,糖和氯化物正常。脑脊液HSV-IgG阳性,血HSV-IgG阳性。患者发病第29天,脑脊液HSV-IgG由阴转阳,确诊为单纯疱疹病毒性脑炎。

2008年12月11日复查头颅MRI显示病灶范围较前缩小(图1-3)。患者于2008年12月25日出院。



图1-2 2008年11月13日头颅MRI: FLAIR像显示双侧颞叶内侧高信号影,以双侧海马为主,并表现为脑回肿胀

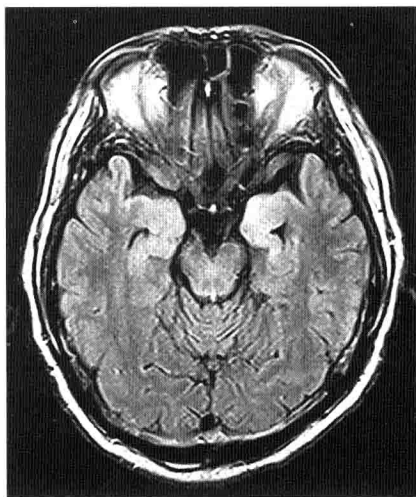


图1-3 2008年12月11日头颅MRI: FLAIR像显示治疗后病灶范围较前缩小,脑回肿胀减轻

【随访】

患者出院2个月后再次出现发作性意识丧失和肢体抽搐多次,于2009年3月2日再次入院。头颅MRI示双侧额叶皮质下FLAIR像高信号,考虑单纯疱疹病毒性脑炎复发,予阿昔洛韦抗病毒治疗同时调整抗癫痫药物,抽搐未再发作,2009年5月4日出院。

出院后继续服用抗癫痫药物,至2013年2月无抽搐发作,生活自理。

【最终诊断】

单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)

【讨论】

单纯疱疹病毒性脑炎(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,Smith(1941)从脑炎脑组织中发现HSV感染的核内包涵体,并分离出HSV,故HSE也被称为包涵体脑炎。HSE占有脑炎的5%~20%,占病毒性脑炎的20%~68%。

HSV属DNA类病毒中疱疹病毒科,是一种嗜神经病毒,有两种血清型,即HSV-1和HSV-2。患者和健康带毒者是主要传染源。HSV-1主要通过密切接触或飞沫传播,HSV-2

主要通过性接触和母婴传播。HSV-1 常侵犯颞叶、额叶及边缘系统,引起脑组织出血坏死病变,故 HSE 又称急性坏死性脑炎或出血性脑炎。

HSV-1 首先在口周引起原发感染,HSV-2 多在生殖器及其附近引起原发感染,机体迅速产生特异性免疫力而康复,但病毒以潜伏状态长期存在于神经节中,HSV-1 主要潜伏在三叉神经节,HSV-2 潜伏在骶神经节。当人免疫力下降时,潜伏的病毒再度活化,潜伏在半月神经节内的病毒经轴突进入脑内,引发脑炎。HSV-2 多通过血液循环进入颅内。约 90% 的人类 HSE 由 HSV-1 引起,仅 10% 由 HSV-2 所致,且 HSV-2 引起的 HSE 主要发生于新生儿,是新生儿通过产道时被 HSV-2 感染所致。

HSV-1 引起的 HSE 病灶多累及额叶眶部、颞叶内侧和边缘系统,多双侧受累及,但常不对称。受累部位脑组织水肿、软化和出血坏死。显微镜下可见脑膜、软脑膜水肿,脑膜和脑组织内的血管周围有大量淋巴细胞及浆细胞浸润,神经细胞弥漫性变性坏死,小胶质细胞增生。神经细胞和胶质细胞核内可见嗜酸性包涵体。

本病前驱期数日至数周,表现头痛、头晕、肌痛、恶心、呕吐、咽喉疼痛、全身不适。多数患者突然起病,最常见的症状是发热和头痛。有些患者可有口周疱疹。

I 型 HSE 临床可表现为:①精神和行为异常如人格改变,部分患者可因精神行为异常为首发症状而就诊于精神科;②认知功能障碍;③ 1/3 患者出现癫痫发作;④可出现不同程度的意识障碍;⑤可有颅内压增高症状;⑥查体可有局灶性神经系统体征,如轻偏瘫、失语、偏盲、手足徐动或舞蹈样动作,可有智能障碍及轻度脑膜刺激征。

II 型 HSE 多见于新生儿和青少年,多急性暴发起病,主要表现为肝脏、肺脏等广泛的内脏坏死和弥漫性的脑损害。新生儿出现喂养困难、易激惹、嗜睡、肢体抽搐等表现。宫内胎儿感染可造成婴儿先天畸形,如精神迟滞、小头畸形、小眼球、视网膜发育不全等。

辅助检查:血常规可见外周血白细胞升高,血沉加快。腰穿可发现脑脊液压力增高,白细胞数增加,达 $10 \sim 500/\text{mm}^3$,以淋巴细胞为主,少数病例发病早期以中性粒细胞为主,常见少量红细胞。脑脊液蛋白轻、中度增高,通常 $< 1\text{g/L}$,糖和氯化物多数正常。也有极少数病例在发病最初数日内脑脊液正常。脑脊液免疫学检查:用 ELISA、免疫印迹法和间接免疫荧光检测 HSV 特异性 IgM、IgG 抗体,病程中 2 次或 2 次以上抗体滴度呈 4 倍以上增高有确诊价值,抗体通常出现于 HSE 后 8~12 天或更晚。PCR 诊断 HSE 特异性和敏感性高,可用于早期诊断。HSE 发病 1 周内脑电图可出现以颞叶为中心弥漫性高波幅慢波,异常率约 80%,一侧或两侧同时出现棘波、尖波或慢波。周期性同步放电发生率为 28%~63%,出现于发病后 2~15 天,具有诊断价值。部分患者头颅 CT 可见额、颞叶局灶性低密度灶,有占位效应。头颅 MRI 较 CT 敏感,对 HSE 有较高的诊断价值。病灶可位于脑叶(颞叶、额叶、岛叶)、也可见于丘脑、脑干、基底节, T1 为轻度低信号, T2 呈稍高信号,伴有出血时可混有混杂信号。Kato 等报道 MRI FLAIR 序列扫描有助于早期发现病灶。

本例患者以强直-阵挛癫痫发作及认知障碍为主要临床表现,脑脊液白细胞轻度增高,发病早期脑脊液病毒抗体阴性,发病 1 个月时脑脊液病毒抗体转为阳性;发病早期头颅 MRI 未见病灶,发病 24 天后出现颞叶病灶,诊断单纯疱疹病毒脑炎,阿昔洛韦抗病毒治疗后临床症状迅速改善,进一步支持该诊断。本例提示在 HSE 的早期病毒学检查、脑电图和头颅 MRI 扫描可能均无阳性结果,但结合临床表现,先做出临床诊断,动态观察 MRI、EEG 及脑脊液病毒学检查的演变过程,进一步确定 HSE 的诊断。

HSE 是 HSV 导致的威胁生命的疾病,如果不予治疗,病死率可达 70%,而且只有少部

分患者可以恢复正常功能。另一方面 HSE 又是最常见的可治疗的病毒性脑炎。因此早期诊断、早期治疗是降低 HSE 患者死亡率,改善预后的关键。

HSE 主要是病因治疗,2008 年美国传染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 脑炎诊断和治疗指南及 2010 年欧洲神经学会联盟 (European Federation of Neurological Societies, EFNS) 病毒性脑炎诊断和治疗指南中均将阿昔洛韦作为治疗 HSE 的首选药物 (I 级证据, A 级推荐)。阿昔洛韦是一种鸟嘌呤衍生物,血脑屏障透过率约 50%,可抑制细胞内病毒复制 DNA,足量、足疗程阿昔洛韦治疗可显著降低 HSE 患者的病死率和病残率 (I 级证据)。给药方法:因口服阿昔洛韦生物利用度较低,故应选择静脉给药,15~30mg/(kg·d) 分 3 次静脉滴注,连续 14~21 天。剂量需个体化,力求达到最大疗效及最小不良反应。应用阿昔洛韦以来,HSE 患者的预后大为改观,死亡率降至 20%~28%,轻症患者可短期内恢复,不留后遗症。预后与抗病毒治疗早晚、患者意识水平及年龄有关。30 岁以下意识障碍轻者预后好。

更昔洛韦为无环核苷类抗病毒药物,可进入病毒的 DNA,竞争性抑制 DNA 聚合酶,从而抑制 DNA 合成。在体内外均有较强的抗巨细胞病毒、EB 病毒等活性,有一定抗单纯疱疹病毒及带状疱疹病毒的作用,常用于巨细胞病毒感染的治疗。根据文献报道,更昔洛韦对 HSV 的疗效不如阿昔洛韦。

除病因治疗外,尚需支持、对症治疗。对高热、抽搐、精神错乱、躁动不安及意识障碍者可予降温、抗癫痫、镇静及营养支持治疗。2010 年 EFNS 病毒性脑炎诊疗指南中指出:在伴有颅内高压和脑水肿的情况下,大剂量肾上腺皮质激素可能具有一定的治疗作用。短程应用地塞米松 20mg/d 静脉滴注,或甲泼尼龙 500mg/d 冲击治疗,连用 3~5 天,有非特异性抗炎作用,消除脑水肿。基于临床经验,免疫治疗药物干扰素可用于经足量抗病毒药物和肾上腺皮质激素治疗后疗效欠佳的患者。但目前尚无临床研究表明其对单纯疱疹病毒性脑炎具有明显的治疗效果。

典型的 HSE 多表现为急性起病,单相病程。但仍有少数 HSE 患者特别是儿童,经阿昔洛韦正规治疗后仍出现复发。文献报道儿童 HSE 复发多出现在阿昔洛韦治疗结束后 1~2 周,复发间隔为 1 天~26.5 个月。HSE 的复发并没有诊断标准。一般来说应符合以下条件:①临床症状缓解后再次加重或出现新的症状;②影像学检查显示出现新病灶或原病灶扩大,或复发后病理学检查可见脑组织急性炎症反应及细胞内包涵体;③复发后 EEG 异常程度加重或出现新的局灶异常表现;④阿昔洛韦治疗有效。HSE 发病机制的研究表明,HSV 不仅可以潜伏在三叉神经节,也可以长期潜伏在中枢神经系统,并活化,导致病毒性脑炎的复发。此外病毒性脑炎的治疗药物阿昔洛韦是一种合成的无环嘌呤核苷类似物,选择性抑制 HSV 的复制,因而任何不是复制期的病毒都可能存活。及时足疗程治疗,仍有可能出现复发性脑炎,是否需要周期性抗病毒治疗,还有待于进一步研究。

(李淑华 蒋云)

参 考 文 献

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis, 2008, 47(3): 303-327.
2. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guildlines for management. Eur J Neurol, 2010, 17(8): 999-1009.

3. Kato T, Ishii C, Furusho J, et al. Early diagnosis of herpes encephalopathy using fluid-attenuated inversion recovery pulse sequence. *Pediatr Neurol*, 1998, 19(1): 58-61.
4. Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, et al. Protocol for German trial of acyclovir and corticosteroids in herpes-simplex-virus encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled German, Austrian and Dutch trial. *BMC Neurol*, 2008, 8: 40.
5. Wintergerst U, Belohradsky BH. Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon in focal viral encephalitis in children. *Infection*, 1992, 20(4): 207-212.
6. 黄颜, 刘秀琴, 杨荫昌, 等. 复发性病毒性脑炎的临床特点和发病机制探讨. *中华医学杂志*, 2008, 88(31): 2183-2186.

病例2 右侧肢体活动不灵、反应迟钝 20 余天, 加重 5 天

【病例资料】

患者, 男性, 41 岁, 商人。因“右侧肢体活动不灵、反应迟钝 20 余天, 加重 5 天”于 2010 年 8 月 23 日收入院。

现病史: 患者 1 个月前患感冒, 伴腹泻、发热、恶心、呕吐, 给予抗生素静脉滴注 3 天后症状好转。20 多天前活动中突觉右侧肢体活动不灵, 走路时身体向右侧倾斜, 右手取物不准, 伴反应迟钝, 偶有答非所问, 言语迟缓, 穿衣、进食等日常生活能力下降。就诊于当地医院, 先后两次行头部 CT 检查, 均未见异常, 给予营养神经治疗未见好转。5 天前上述症状加重, 遂来北京医院神经内科门诊, 行头部 MRI 平扫示左侧额、顶、颞叶及右侧颞枕交界处多发异常高信号。为进一步诊治收住入院。

既往史: 近 1 年来反复口腔溃疡史, 长期口含制霉菌素片, 自述有效。

个人史: 自述无特殊。

入院查体: 神志清楚, 言语迟缓。时间、空间、人物定向力差, 记忆力减退, 计算力差, 部分感觉性、运动性、命名性失语, 失写, 失读, 左右失辨, 手指失认, 左侧肢体忽视、病觉缺失。右侧鼻唇沟浅, 伸舌右偏。右上肢肌力 5 级, 右下肢肌力 4 级, 左侧肢体肌力 5 级, 四肢肌张力正常, 腱反射对称, 下颌反射(+), 双侧 Hoffmann 征(+), 右侧 Babinski 征(+), 左侧(±), 双侧踝阵挛(+). 右侧指鼻、跟膝胫试验不稳, 右手轮替动作不能完成。浅感觉未见异常, 双下肢关节位置觉减退, 右侧更明显。颈部稍有抵抗, 双侧 Kernig 征(-)。

辅助检查: 头部 MRI 平扫示左侧额、顶、颞叶及右侧颞枕交界处多发条片状异常信号, T1 呈低信号, T2 为高信号, FLAIR 上呈高信号(图 2-1), 无占位效应。增强扫描示左侧基底节区轻度强化影, 余病灶未见明显强化(图 2-2)。

【入院诊断】

脑内多发病灶原因待查

【入院后辅助检查】

血常规 RBC $4.69 \times 10^{12}/L$, WBC $2.87 \times 10^9/L$, 单核细胞 11.1%, PLT $243 \times 10^9/L$ 。尿、便常规正常。血生化、凝血象、自身抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、甲状腺功能、叶酸、维生素 B₁₂ 浓度均在正常范围。

腰穿: 脑脊液(CSF)压力 130mmH₂O, 常规正常, 蛋白 1296mg/L (150~450mg/L), 糖、

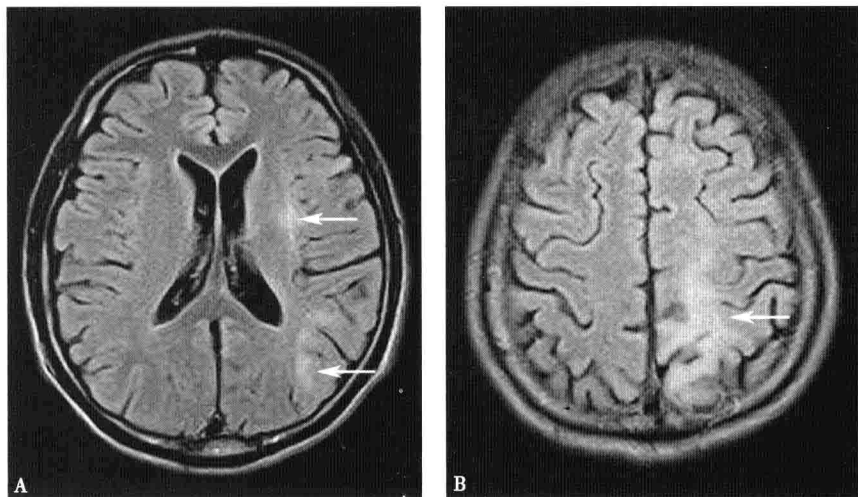


图 2-1 头部 MRI 平扫:FLAIR 像显示 (A) 左侧额颞叶及 (B) 额顶叶皮质下区域条片状异常高信号影(箭头),皮质部分受累

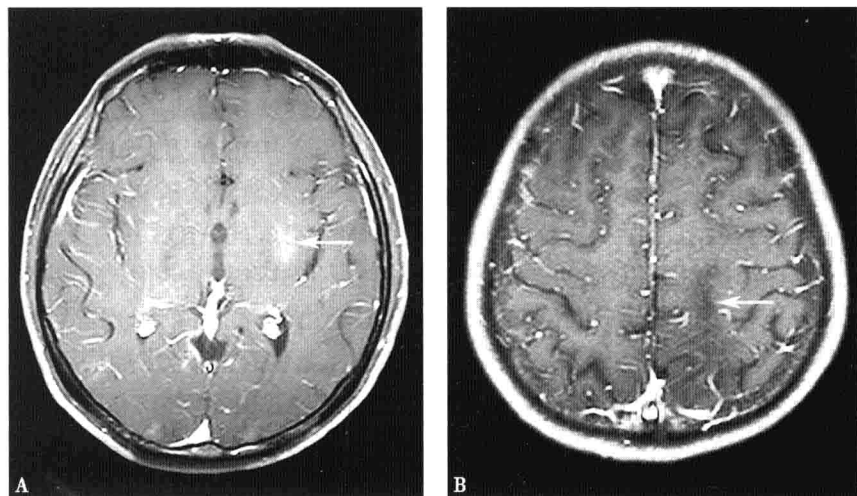


图 2-2 头部 MRI 增强:(A) 显示左侧基底节区异常强化影(箭头);(B) 显示左侧额顶叶低信号影(箭头),未见明显强化

氯化物正常。CSF 单胞病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒、巨细胞病毒抗体均(-),真菌(-)。

简易精神状态检查(MMSE)评分 11 分。脑电图显示有散在中波幅(3.5~5Hz)慢波及慢活动,以左额、颞叶为著。

【蒋景文教授查房】(2010 年 8 月 27 日)

青年男性,补充询问病史无明显冶游史和双性和同性恋倾向;出现中枢神经系统的体象障碍和记忆障碍,同时合并双侧锥体束损害。结合头颅 MRI 发现双侧顶叶、颞叶、额叶病变,以左侧半球受累为明显。病程中有发热,对抗生素治疗敏感,外周血白细胞低,有感染病史,腰穿示脑脊液压力和白细胞正常,而蛋白明显升高,提示中枢神经系统感染可能,而以低毒力病原感染可能性大。

青年患者出现经常性口腔真菌感染的机会非常少见,应高度怀疑人类免疫缺陷病毒(HIV)

感染。病程中出现使用抗生素一过性好转,脑膜刺激征可疑阳性,同时中毒症状不重还应考虑合并螺旋体感染可能。应完善 HIV、梅毒和 Lyme 病的血清学检查。

【治疗与随访】

经北京医院筛查,中国疾病预防控制中心 HIV 国家实验室确诊为 HIV-1 型抗体(+),JCV-DNA 为弱阳性,梅毒血清学检测抗体(+)。诊断:进行性多灶性白质脑病(PML),脑膜血管梅毒,HIV 感染。

给予青霉素 G 静脉滴注 10 天,同时给予营养神经药物,症状略有好转,后患者自动要求出院。

1 个月后随访症状未见明显改善,3 个月后随访患者家属拒绝配合。

【最终诊断】

进行性多灶性白质脑病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染

脑膜血管梅毒

【讨论】

进行性多灶性白质脑病(PML)是一种亚急性致死性脱髓鞘性疾病,于 1958 年首次被描述,但直至 1971 年其病原体才从患者体内独立分离出来并命名为 JC 病毒(John Cunningham virus, JCV)。该病多见于细胞免疫功能低下和单核-巨噬细胞系统疾病的患者,既往较少见,但随着艾滋病(AIDS)患者的增多和器官移植后免疫抑制剂的广泛应用,PML 的发病率明显增加,且已成为 AIDS 病最常见的伴发疾病。尽管 1996 年源于法国的联合抗逆转录病毒疗法(highly active antiretroviral therapy, HAART)极大地降低了 AIDS 病死率,PML 发病率与其他 AIDS 继发机会感染亦有所下降,但仍有约 14% 的 AIDS 患者死于 PML。近些年来,随着那他珠单抗(natalizumab)在治疗多发性硬化中的大量应用,发现其同样可导致 PML 的发生。目前,我国明确诊断的 PML 病例寥寥无几,可能存在误诊和漏诊情况。

1. 病因学和发病机制 JCV 内含环状双链 DNA,无包膜,属于多瘤病毒科。JCV 的原发感染通常没有症状,血清流行病学研究发现 25%~80% 健康成人体内存在 JCV 抗体。JCV 主要感染途径包括呼吸道吸入、粪-口传播乃至母婴传播,JCV 感染后无明显临床症状,此后便长期潜伏于人体内,如肾脏、骨髓、中枢神经系统等器官。当患者患有 AIDS、自身免疫性疾病、淋巴瘤和大剂量使用免疫抑制剂时,JCV 可再度活化并出现嗜神经性,可能通过 B 淋巴细胞携带通过血脑屏障,在中枢神经系统的少突胶质细胞中增殖从而导致 PML。

PML 在 AIDS 中的发病率要明显高于其他可引起免疫缺陷的疾病,提示 HIV 和 JCV 在导致 PML 发生中存在协同作用。首先,HIV 感染使宿主陷入免疫抑制状态,JCV 特异性 CD4⁺T 细胞减少,使 JCV 的复制不受限制;其次,HIV 感染直接破坏血脑屏障,使携带 JCV 的 B 淋巴细胞容易进入脑组织;再次,HIV 感染诱导产生的细胞因子如肿瘤坏死因子等,激活了 JCV 的启动子;最后,HIV Tat 蛋白可以在体外作用于病毒启动子,最终启动 JCV 基因的表达。

2. 病理学特点 PML 是以中枢神经系统脑白质广泛多灶性脱髓鞘为病理特点,病灶大小和病变程度各不相同,病灶可相互融合甚至进展为空洞样坏死,中枢神经系统所有部位均可受累,脊髓病变比较少见。光镜下可见少突胶质细胞发生溶解样改变,细胞核扩大并呈深度嗜碱性,其内充满嗜酸性包涵体。电镜下观察发现这些包涵体是由乳头多瘤空泡病毒组成。星形胶质细胞也同样增大,有时可伴有多个或分叶状浓染的细胞核。在多数标本