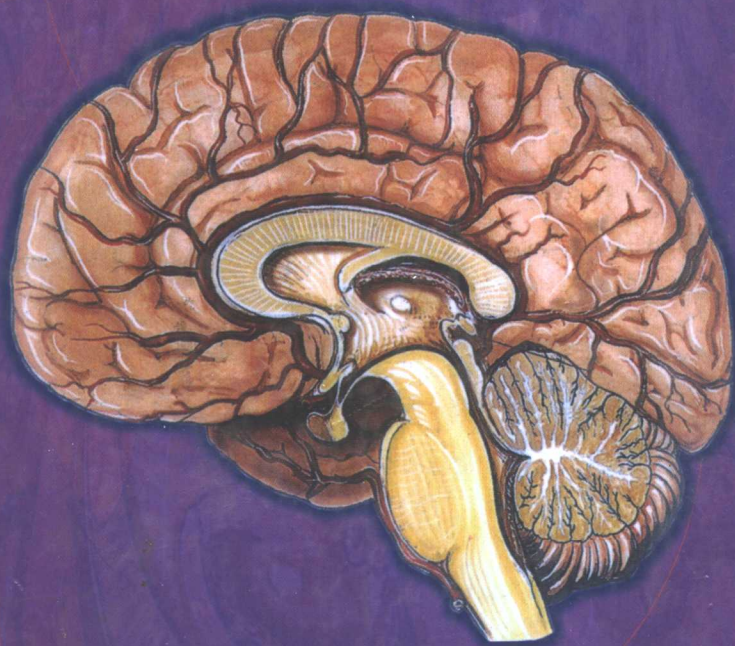


脑脊髓血管病 基础与临床

主编 郭国际



科学出版社

www.sciencep.com

脑脊髓血管病基础与临床

主编 郭国际

科学出版社

内 容 简 介

本书从神经解剖学、生理学、病理学、病因学、症状学、诊断学及治疗学等方面对脑卒中的基础理论及临床研究的新进展作了系统的介绍,尤其对各种脑血管病的诊断和治疗作了全面的、具体的描述。重视基础理论与临床实践相结合,使理论真正成为理解和服务于临床的利器,不仅结合了作者们自己多年的临床工作经验,而且尽可能地将前辈专家的经验 and 国内外众多的有关脑脊髓血管病的文献资料编入,使本书具有实用性、科学性和新颖性。主要读者对象为神经科医师,也可供其他专科医师、研究生、进修生参考。

图书在版编目(CIP)数据

脑脊髓血管病基础与临床/郭国际主编. —北京:科学出版社,2003.1
ISBN 7-03-009052-7

I. 脑… II. 郭… III. ①脑血管疾病-诊疗 ②脊髓疾病:血管疾病-诊疗 IV. ①R743 ②R744.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 078063 号

责任编辑:李国红 赵 璞/责任校对:潘瑞琳
责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 蕾 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003年1月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2003年1月第一次印刷 印张:39

印数:1—2 000 字数:1 293 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈杨中〉)

《脑脊髓血管病基础与临床》编委会

顾 问 阮旭中 杨明山 童萼塘 张苏明

主 编 郭国际

副 主 编 于步润

编 委 (按姓氏笔画为序)

于步润	王 苇	邓医宇	刘敦贵	孙世澜
孙汉英	孙昌兰	朱 芳	朱遂强	江 红
米世簪	邢宏义	张永顺	杨业鑫	杨正明
沈关心	陆 敏	陈 元	周 游	周义成
官纯寿	姜亚平	施琪嘉	胡晓晴	茹立强
夏黎明	徐 涛	郭 光	郭 菲	郭国际
郭莲军	郭铁成	漆剑频	鲜于志群	潘邓记

图片制作 李晓白

序 一

众所周知,脑血管疾病是一种发病率、患病率、病死率和致残率都很高的常见病。随着社会的进步和发展,人民生活水平的不断提高,人口平均寿命逐年增加,人口老龄化已成为世界各国普遍的发展趋势,因此在中老年发病的脑血管疾病的防治问题显得更为突出。我国农村及少数民族地区神经系统疾病流行病学调查资料表明,脑血管疾病已居我国各类疾病之首,严重地威胁着人民的健康和生命。但是,由于脑血管疾病的病因及发病机制复杂,其预防和治疗仍然是目前科学上的一个难题,因此,亟待广大医学科学工作者的努力探索。

本书是根据作者们的丰富临床经验,在参阅了大量中外资料的基础上编写而成的。内容系统而全面。总论部分对病史采集、书写、神经系统检查法、神经系统病变的定位诊断、神经系统疾病常见症状和综合征、神经系统疾病的有关各项辅助检查(常规检查和先进技术的检查)作了系统的阐述。各论部分对各类脑、脊髓血管疾病的有关解剖、生理、病理、病因、发病机制、临床特点以及治疗上的新进展进行了详细的介绍。本书既有新的实用基础理论研究,又有临床实践经验,因此是一本临床实用价值很高的参考书。相信此书对广大的医学生、内科、神经内科医师有实用参考价值。

阮旭中

2000年12月18日

序 二

脑血管疾病是中老年期的常见病,发病率高、致残率高、复发率高,特别是出血性脑血管病病死率更高。脑血管疾病、心血管疾病和肿瘤是威胁人类生命和健康的三大疾病,我国流行病学调查资料表明,脑血管疾病位居第一。对脑血管病的病因和发病机制仍需进一步研究,治疗方法还需进一步提高,因而预防和治疗脑血管病是当今医务工作者的重要研究课题。

本书作者根据各自丰富的临床经验并参阅了大量国内外文献,将临床经验和国内外的新技术、新进展结合起来撰写成本书。全书分总论和各论两大部分,有神经系统检查法、神经系统疾病定位诊断等基础知识和神经影像学等先进检测技术。对脑血管病的发病机制、诊断标准和治疗方法都有详细的阐述。

本书内容丰富,有先进性,是各级医院神经科医师及相关科室医师以及研究生、医学生的一本有实用价值的参考书。

杨明山

2000年12月19日

前 言

人口老龄化是世界各国普遍的发展趋势。随之而来的有关老年病的防治日益成为严重的社会问题。脑卒中、冠心病、骨质疏松症、糖尿病是老年人的多发病、常见病,尤其是脑卒中,具有发病率高、病死率高、致残率高和复发率高等特点,给老年患者及其家庭和社会带来严重的危害。脑卒中是老年人致残、致死的主要疾病,在人类各种疾病死因排列顺序中一直位于前三位,成为人类死亡的主要原因之一。特别值得注意的是,随着人民生活水平的提高和老龄人口的增加,脑卒中的发病率仍在不断上升,且发病年龄有所提前。

近 20 年来,人们对脑卒中的认识和诊断有历史性的提高,这归功于科学技术和诊疗手段的进步。CT 的问世给颅内疾病的认识与诊断开创了新纪元,使人们对出血性与缺血性脑卒中的鉴别显得轻而易举,并且能准确及时地诊断小量脑出血和腔隙性脑梗死。更为先进的 MRI 和 MRA 不仅更有效地提高了脑卒中的诊断准确率,而且能更客观、更清楚地认识和了解几乎所有的脑和脊髓血管疾病。SCT、CTA、MRI、MRA、SPECT、PET、DSA 等对认识其生理和病理条件下的脑和脊髓血管、血流和细胞功能状态也起到不可替代的作用。DSA 和新材料制成的导管也推动了脑血管造影技术的发展,使脑血管介入技术得到广泛应用,从而提高了对脑脊髓血管畸形、颅内动脉瘤和超早期缺血性脑卒中治疗的安全性和有效性。这些先进的治疗手段的广泛应用,毫无疑问地提高了人们对脑脊髓血管病的更进一步的认识和定位定性的诊断率,同时也在临床实践中加深了对许多问题的认识。编者认为,临床医师必须重视临床实践,理论联系实际,加强对脑脊髓血管病的基础理论的学习和研究,以提高对脑脊髓血管病的治疗效果。

我们编写的这本书,力求从神经解剖学、生理学、病理学、病因学、症状学、诊断学及治疗学等方面对脑卒中有关的基础理论及临床研究的新进展作一较系统的介绍,尤其对各种脑血管病的诊断和治疗作了较全面的、较具体的描述。在此书编写过程中,我们不仅注意结合自己的临床工作实践体会,而且尽可能地将前辈专家们的经验以及国内外众多的有关脑脊髓血管病的文献资料纳入书中,惠赐广大读者,以适用于神经科进修医师、研究生的教材或神经科医师的参考书。本书的药物治疗部分承蒙江明性教授审阅和指导,在此仅表谢意。由于神经科学博大精深,诊疗技术日益进步,加上编者知识和时间有限,难免有所疏忽或不当之处,甚至出现错漏,望读者和同行专家批评指正。

编者

2001 年 12 月于武汉

华中科技大学同济医学院附属同济医院

目 录

第一篇 总 论

第一章 临床医学新进展	(1)	第三节 眩晕		(74)
第一节 循证医学——新世纪的临床		第四节 晕厥		(82)
医学		第五节 呕吐		(86)
(1)		第六节 血脑屏障		(87)
第二节 兼症医学		第七节 昏迷		(89)
(1)		第八节 脑死亡		(94)
第三节 发病前状态		第九节 老年人意识障碍		(96)
(3)		第十节 眼球运动和瞳孔功能		
第四节 临床思维学		障碍		(96)
(3)		第十一节 吞咽困难		(98)
第五节 21 世纪——未来的脑		第十二节 瘫痪		(99)
科学		第十三节 共济失调		(101)
(3)		第十四节 睡眠障碍		(106)
第二章 病史采集及神经检查	(13)	第十五节 闭锁综合征		(108)
第一节 病史采集		第十六节 外部性脑积水		(110)
(13)		第十七节 脑膜刺激征		(111)
第二节 神经系统检查		第五章 诊断原则与定位诊断		
(14)				(113)
第三节 意识障碍检查		第一节 诊断原则		(113)
(28)		第二节 定位诊断		(113)
第四节 言语障碍检查		第三节 神经系统疾病的定性诊断		
(30)				(114)
第五节 脑膜刺激征的检查		第四节 感觉障碍的定位诊断		(115)
(31)				(115)
第三章 辅助检查	(33)	第五节 肌肉无力及瘫痪的定位诊断		
第一节 脑脊液检查				(118)
(33)		第六节 大脑损伤的定位诊断		(123)
第二节 脑电图与诱发电位				(123)
(39)		第七节 基底核区定位		(125)
第三节 脑循环动力学检测		第八节 脑叶病损的定位		(130)
.....		第九节 脑干定位		(130)
(41)		第十节 小脑病损定位		(131)
第四节 经颅超声多普勒检查		第十一节 脑出血眼征的定位与		
.....				
(43)				
第五节 SPECT 在脑血管疾病诊断				
中的应用				
(47)				
第六节 PET 显像在脑血管疾病诊				
断中的应用				
(49)				
第七节 螺旋 CT 和 CTA				
(52)				
第八节 颅脑血管疾病 MRI、MRA				
表现				
(58)				
第九节 数字减影血管造影在颅脑				
疾病中的应用				
(64)				
第四章 临床常见症状与综合征	(70)			
第一节 疼痛的神经生理基础				
(70)				
第二节 头痛				
(72)				

临床	(131)	第四节	高压氧疗法	(174)
第十二节	生命征的定位及	第五节	体温失衡疗法	(177)
临床	(132)	第六节	亚低温疗法	(178)
第十三节	脑干反射的定位及其临床	第七节	脑血管性病变介入治疗	
——对昏迷病人预后及预			(180)	
测价值	(138)	第八节	γ (X)刀疗法	(182)
第六章 脑脊髓血管病的治疗方案		第九节	颅内移植疗法	(183)
.....	(142)	第十节	脑血管疾病基因治疗的	
第一节	药物治疗	研究进展	(185)	
第二节	肠道外与肠道内营养	第十一节	中医中药疗法	(186)
疗法	(164)	第十二节	体外反搏疗法	(190)
第三节	紫外线照射充氧自血	第十三节	心、肺、脑复苏	(191)
回输疗法	(173)			

第二篇 脑血管疾病

第七章 脑血管的应用解剖学知识		第三节	脑血管疾病的基本病因	
.....	(196)		(221)	
第一节	脑动脉系统	第十二章 脑血管疾病的症状学及		
第二节	脑静脉系统	综合征	(224)	
第八章 脑血液循环	(202)	第一节	基本症状	(224)
第一节	脑血液循环的特点	第二节	前驱症状	(224)
第二节	脑血液循环的调节	第三节	急性脑血管病症状及	
第三节	脑血管疾病的血液	体征	(225)	
流变学	(207)	第四节	脑血管病损综合征	(225)
第九章 脑血管疾病的病理	(210)	第五节	弥漫性脑功能减退症状	
第一节	血流障碍与梗死灶		(227)	
的形成	(210)	第六节	脑水肿	(228)
第二节	缺血性脑损伤的发	第七节	CSF 循环障碍——	
病机制	(211)	脑积水	(230)	
第十章 脑血管疾病的分类	(215)	第八节	脑疝	(231)
第一节	国际分类法	第九节	脑-内脏联合综合征	(236)
第二节	国内分类法	第十节	神经源性肺水肿	(238)
第三节	各类脑血管疾病诊断	第十一节	短暂性黑矇综合征	
要点	(218)		(240)	
第十一章 脑血管病的流行病学	(219)	第十二节	半身舞蹈症	(240)
第一节	脑血管病的发病概况与	第十三节	遗忘症	(241)
预防对策	(219)	第十四节	一个半综合征	(242)
第二节	脑血管病的危险因素	第十五节	异己手综合征	(243)
.....	(220)			

第三篇 脑脊髓血管疾病

第十三章 脑血管疾病基础	(245)	第十一节 脑叶出血	(335)
第一节 缺血性脑血管病的生物 化学研究	(245)	第十二节 蛛网膜下腔出血	(339)
第二节 免疫与脑血管病	(248)	第十三节 脑室出血	(356)
第三节 脑血管病的分子生物学 研究	(258)	第十四节 混合性脑卒中	(361)
第四节 急性缺血性脑血管病的研究	(261)	第十五节 脑干卒中	(365)
第五节 急性脑血管病的诊断与治疗	(263)	第十六节 小脑卒中	(367)
第六节 钙与神经科疾病的作用 机制	(269)	第十七节 丘脑卒中	(370)
第七节 脑缺血与离子通道	(270)	第十八节 脑卒中的远隔功能 障碍	(372)
第八节 脑缺血损伤的新概念	(270)	第十九节 急性脑卒中的监护 治疗	(374)
第九节 膳食营养、生活习惯与 脑卒中	(271)	第二十节 脑出血合并急性应激性胃 肠黏膜病变的防治	(377)
第十节 高血压与脑卒中	(273)	第二十一节 肾素-血管紧张素-醛 固酮系统与脑卒中及多 器官衰竭	(379)
第十一节 急性脑卒中与时辰、围周 日及季节规律	(275)	第二十二节 高血压防治最新 进展	(381)
第十四章 脑动脉疾病	(281)	第二十三节 高血压脑病	(399)
第一节 短暂性脑缺血发作	(281)	第二十四节 脑动脉硬化症	(401)
第二节 脑梗死	(284)	第二十五节 吸烟与脑动脉硬化 	(405)
第三节 椎基底动脉急性缺血性 脑血管病	(307)	第二十六节 脑萎缩	(406)
第四节 基底动脉顶端综合征	(312)	第二十七节 血管性痴呆	(411)
第五节 脑缺血损伤的治疗时窗 及康复	(315)	第二十八节 脑血管病白质疏 松症	(417)
第六节 急性脑梗死的个体 化治疗	(315)	第二十九节 皮质下动脉硬化性 脑病	(419)
第七节 缺血性脑血管病的 分型分期治疗	(317)	第三十节 帕金森病与帕金森 综合征	(423)
第八节 急性缺血性脑梗死 的溶栓治疗	(320)	第三十一节 脑动脉硬化性 精神病	(434)
第九节 缺血性脑卒中的脑细 胞保护治疗	(324)	第三十二节 脑卒中与抑郁	(437)
第十节 脑出血	(324)	第三十三节 脑梗死致发汗异常 	(439)
		第三十四节 脑动脉瘤	(440)
		第三十五节 脑动脉炎	(444)

第三十六节 淀粉样脑血管病	(450)	第七节 脊髓蛛网膜下腔出血	(503)
第三十七节 烟雾病	(452)	第八节 脊髓血管畸形	(504)
第三十八节 其他	(456)	第九节 脊髓损伤基因治疗的 新进展	(506)
第十五章 脑静脉疾病	(476)	第十七章 临床常见疾病的脑血 管损伤	(508)
第一节 脑血管畸形	(476)	第一节 脑心卒中	(508)
第二节 颈内动脉海绵窦瘘	(479)	第二节 糖尿病与脑血管病	(510)
第三节 颅内硬脑膜动静脉瘘	(481)	第三节 血液病与脑血管病	(513)
第四节 海绵窦血栓形成	(484)	第四节 肾脏疾病与脑血管病	(517)
第五节 上矢状窦血栓形成	(486)	第五节 围生期与脑血管病	(522)
第六节 甘露醇性肾病	(489)	第六节 癫痫与脑血管病	(524)
第十六章 脊髓血管疾病	(491)	第七节 肿瘤与脑血管病	(525)
第一节 脊髓解剖生理	(491)	第八节 器官移植与脑血管 疾病	(526)
第二节 脊髓血管病	(495)	第十八章 自主神经系统疾病	(530)
第三节 脊髓缺血	(496)	第一节 霍纳综合征	(530)
第四节 脊髓梗死	(497)	第二节 括约肌功能异常	(531)
第五节 脊髓动脉血栓形成	(500)		
第六节 脊髓内出血	(501)		

第四篇 脑脊髓血管疾病的康复

第十九章 脑血管意外的康复	(533)	第二十章 言语障碍的康复	(547)
第一节 概论	(533)	第一节 概论	(547)
第二节 运动功能障碍的康复	(534)	第二节 失语症的治疗	(548)
第三节 脑血管意外患者感觉障 碍的训练	(539)	第三节 构音障碍的治疗	(550)
第四节 偏瘫患者日常生活活动 能力的训练	(542)	第二十一章 脑血管意外的认知功能 评定与康复	(552)
第五节 辅助器具在脑血管意外 康复中的应用	(544)	第一节 脑血管意外的认知功能 评定	(552)
		第二节 认知功能障碍的康复 治疗	(555)

附 录

附录一 实用检查法及评分标准	(559)
第一节 特殊检查方法	(559)
第二节 病情分级评分标准	(569)
附录二 神经科检验正常值	(583)
附录三 脑血管病常用药物	(586)
附录四 第五六脑室	(608)

第一篇 总 论

第一章 临床医学新进展

第一节 循证医学—— 新世纪的临床医学

循证医学(evidence based medicine, EBM)是临床研究与实践的新时代。

EBM 是遵循证据的临床医学。核心意思是强调临床医师应遵循和应用新近的临床研究中得到的最新、最好的证据,用于指导解决临床问题。

循证医学实践包括五个方面:①提出临床实践中需要解决的问题;②高效率寻求解决问题最好的科学依据;③严格评价证据的真实性和可行性;④将评价结果用于临床实践;⑤对进行的临床实践做出后效评价。循证医学的证据来自临床医学研究并为临床实践服务,两者相辅相成。

传统医学是以经验医学为主,即根据医师的经验、直觉或病理生理原理等来诊治疾病。现代医学模式是在经验医学的同时强调循证医学即根据科学研究的依据,结合临床医师的个人经验,选择最佳的方案,为患者做出最佳的治疗决策,因而称之为循证临床决策模式。

EBM 的哲理思想源于 19 世纪中叶,当时有唯物论学派的兴起,认为世间事物的本质是物质的,是不依赖人们的意识而客观存在的,因而对事物的判断,也需要确切的证据。正是在这个基础上,在 20 世纪 90 年代初,才被广泛应用。

实施 EBM 至少需要两个条件。首先需要有经验的临床医师,其经验都是来自以往临床实践的过程,不断总结、积累,从而得到提高。实践期越长,经验越丰富。但任何有经验的医师,都有可能存在一定的主观性,因而不能认为有经验的医师,对临床病例的判断都一定正确,还需要寻找确切的证据加以证实或者

予以否定。在判断正确的基础上,需选择最佳的防治措施或者做出最佳的决策。其二是寻找可遵循的证据,运用临床神经病学知识与衡量及评价(DME)的方法,对所查阅的临床科研证据做出严格的评价,确定各项研究成果的真实性、可靠性和实用性。通过评价之后,临床医师即可选到最好的证据,制定最佳措施,处理临床的病例。

实施循证医学的步骤:①采用手查文献。在平时查阅杂志时,积累一些有关文献资料(如专题文献综述、荟萃分析),以备临床应用。②采用文献索引。按分类目录,查找文献题目,再去查阅原始文献。③用计算机检索。速度快、资料全,而且大多数文献都有摘要可供阅读。

实施循证医学的可能性:实施循证医学时要认真地复习有关的临床资料,需要获得经过科学评价和综合的临床研究中最新最好的资料(即证据),而荟萃分析(meta-analysis)及系统综述为获得这样的证据提供了可能性。

循证医学对未来临床医学的影响:EBM 将成为 21 世纪临床医学发展的方向。当今在全国开展科技兴医的时候,大力开展 EBM 对提高临床医疗水平、医务人员素质都有很大的影响。

第二节 兼症医学

一、兼症医学的概念及内容

“兼症医学”是以“统一同一时体”的理论来实践当今“现代生物-心理-社会医学模式”的新概念。

兼症医学是研究原发病、合并症、并发症、继发病、后遗症及同源病等之间关系的科学。

原发性疾病,简称原发病(primary disease),或称基础疾病(underlying disease),是指有其自身的病因、

固有的发病机制,其发生、发展、转归将沿着自身规律,自始至终而经过全病程。

合并症(complicating disease)是针对原发病而言的,与原发病没有因果关系。合并病与原发病均有自己的病因,各自不同的发病机制,独立的发生、发展与转归。合并症与原发病的关系为或前后或同时出现的两个不同的病症。因机体是统一体故两者可发生相互影响,如混合性脑卒中。

两个独立的疾病可以先后或同时发生在同一患者身上。谁与谁合并的称谓取决于就诊时的临床治疗上的需要。二者虽没有因果联系,但二病在发生、发展过程中由于机体的统一性、同一时性,故是一个疾病时体,所以二病常以“外因”、“诱因”等形式发生对另一方的影响,例如糖尿病与原发性高血压合并。

并发症(complication)通常指在原发性疾病的基础上,由另外的病因引起的新的病症。在原发病的发展过程中,由于机体的抗病能力减弱,易受另一致病因素、病原体的骚扰,或因对原发病的治疗不当出现的治疗矛盾或药物不良反应,以及不可忽视的社会、生活环境、心理、精神等不良因素的袭击使已病的机体再次遭受新的损伤,如SAH并发血管痉挛、脑梗死。

继发病(secondary disease),也称续发病。继发病与原发病有一个明确的因果关系。在原发病的发生发展过程中,由于机体的统一性、脏器间的相关性、病情扩展、免疫复合物-变态反应以及内环境失衡而累及其他脏器,必将发生密切的因果关系。

后遗症(sequelae)是指一疾病的病程结束或在恢复期后症状消失,病因的致病作用及发生、发展成为过去,只遗留有原疾病所造成的形态学或功能上的异常,如脑卒中后失语、脑卒中后瘫痪。

同源病(homologous isogenous disease, autopolydisease)是指同一致病因素及相同的发病机制使不同的脏器或系统同时或相继受损,如脑卒中、心脑血管。

综合征(syndrome)不是一个单一病因、单一系统的独立的疾病单元,是一种模糊概念,归纳了一些具有一定内在联系,由多病因或病因不明引起的两个或两个以上器官或系统的病症,是一组临床综合征。

二、兼症与继症医学

兼症医学的讨论对进一步探讨、充实和发展兼症医学,推动临床医学的进步、诊疗技术的提高,临床思维的开拓和高层次复合型医学科技人才的培养均具有无可限量的意义。

“兼症”医学的定义多表述为:“兼症”指原发病之外的并发症、继发病、后遗症,或二者或三者共存;原发病是基础疾病,是“兼症”存在的基础。“兼症”的发生将使病情趋于复杂化。从疾病的发生、发展的过程来看,原发病决定了疾病的本质。没有原发病就不存在并发症、继发病、后遗症。从病因上看,决定原发病的基本病因贯穿于疾病的始终,其他的致病因素仅显示依从、关联、附加和强化的作用,而不是转变和替代基本病因的主导地位。从病程的时序来看,三症发生在原发病开始后,以及病程的中、晚期,原发病之间存在着时间差。三症的出现和存在并不能改变原发病的本质,这是客观的实践。如老年肺结核患者因免疫功能低下、呼吸道抵抗力差、肺顺应性下降、脏器功能弱化,常伴多种并发症、继发病等如咯血、胸腔积液、气胸、肺癌、肺硬化、肺心病等;但并不会改变肺部结核菌感染和发病的基本病因和病变的特征。并发症、继发病、后遗症仍是按原发病的特有的时空轴线继续衍变。原发病和三症的组合是疾病发展的必然趋势所致,不是偶然的巧合,而是有规律可循的,是由疾病的本质所决定的。所以将三症冠以“兼症”的名称,并未能表达出其真正的内涵,终有字不达意之感。而将之改称为继症可能较为合适。既可突出三症和原发病的联系,又体现了疾病动态变化的过程。

继(继续、继承、次第发生变化等)症应指原发病之外的并发症、继发病、后遗症。继症医学是研究各种疾病的发展变化和转归的规律,揭示疾病的特性和本质的学说;兼(兼有、兼顾、兼容、兼任之意,处于同一层面,具同等的重要性,无时间差)症是指和原发病同时并存的其他病理过程和疾病,或是具有相同临床表现的病理过程、疾病、综合征和疾病群之间的相互对比、相互作用、相互制约、相互统一的学说,诸如合并症、同源性疾病、临床综合征、医源性疾病、药源性疾病、各类系统性疾病和全身性疾病的关系和相互影响、症状学、体征学的研究等。

临床医学的研究既需要纵向探讨,又需要横向联系。继症医学偏重于纵向研究,而兼症医学则偏重于横向研究。风湿性心脏病心房颤动时因左心房血栓栓子脱落致脑卒中或风湿性脉管炎、风湿性动脉瘤破裂引起脑卒中的研究属继症医学,而风湿性心脏病(风心病)合并脑动脉粥样硬化致脑梗死的研究属兼症医学。帕金森病的进展和转归的研究属继症医学,帕金森综合征的研究则属兼症医学。至于上消化道出血、胰岛素抵抗综合征、颅内压增高等都是兼症医学研究的对象。

第三节 发病前状态

人的健康,必须包括遗传无异常、发育正常、身体健康、心理健康,对环境、家庭及社会因素变化适应能力的健康。世界卫生组织(WHO)对健康的定义为:“健康不仅仅是没有疾病,而是在身体、心理及社会适应上的一种充满状态”。

当人体介于健康与疾病之间的状态时,称为“第三状态”,或称作“亚健康”,或者称为“发病前状态”。

按世界广泛采用的“MDI 健康评估方法”,即通过 WHO 对人类死亡危害最大的疾病,依次排列为对心脑血管疾病的监测及脑卒中预报、恶性肿瘤征象提示、脏器病变提示、血液及过敏性疾病提示、体内污染测定、内分泌系统检查、肢体损伤探测、服药效果探测等项目进行逐一检测,根据被测人实际检测状况逐项打分,最终得出总评分。MDI 健康评估的满分为 100 分。对应 WHO 对健康的定义,通过世界性普查,得出的结果是:85 分以上是第一状态(健康状态);70 分以下为第二状态(疾病状态);70~85 分之间称第三状态(发病前状态)。

世界性普查结果显示,评估值在 85 分以上的健康状态人约 10%,70 分以下疾病状态者占 25%,发病前状态则约近 70%。此比例显示,随着年龄的增长及情况的变化,每一个人都会面临发病前状态的挑战。

人体处于发病前状态与健康状态时相比较,体力和精力将加倍地消耗。发病前状态既可以是一个急性过程,也可以是一个慢性过程,还可以是一个反反复复的过程。它常常以发病为其转归。人体患一种或多种疾病后仍可以出现发病前状态。

关于人类的健康标准,世界卫生组织曾制定了如下 10 条标准:①有充沛的精力,能从容不迫地担负日常生活和繁重工作而不感到过分紧张疲劳。②处事乐观,态度积极,乐于承担责任。③善于休息,睡眠好。④应变能力强,能适应外界环境的各种变化。⑤能够抵抗一般性感冒或疾病。⑥体重适当,身体匀称,站立时,头、肩、臀位置协调。⑦眼睛明亮,反应敏锐。⑧牙齿清洁,无龋齿,不疼痛,牙龈颜色正常,无出血现象。⑨头发有光泽,无头屑。⑩肌肉丰满,皮肤富有弹性。

第四节 临床思维学

临床思维是临床医生透过疾病现象揭示疾病本质的理性认识过程,掌握科学的临床思维方法是医生

提高专业技术水平的必要条件。通过对临床思维过程中坚持经验思维和理论思维的统一、逻辑思维与形象思维的统一、分科思维与整体思维的统一的关系进行阐述,指导临床医生用理论正确地解释疾病现象之间的联系,探索疾病过程规律,勇于实践,加强学习。在疾病的诊治过程中利用逻辑思维与形象思维的有机结合对所掌握的临床资料进行分析、综合、归纳、比较和推理,同时避免一叶障目,从生命的整体认识局部出现的病理变化。

探索疾病因果联系的穆勒五法(求同法、求异法、求同求异并用法、共变法、剩余法)也充分体现了逻辑思维方法。

现代医学影像学是把疾病的发展状态以图像形式展现出来——形象思维能力。依人的一般思维规律来看,任何人都在既运用逻辑思维,又运用形象思维,只是不同的人各有侧重而已。现代神经学研究认为,人的左脑具有逻辑思维功能,而右脑具有形象思维功能,左右脑平衡发展是智力良好发展的基础。

临床思维方法多种多样,从哲学角度来讲,有唯物辩证法、形式逻辑,有分析综合法、归纳演绎法等;从近代科技方法讲,有黑箱法、系统工程法、信息处理法等。

临床思维方法五部曲,谓之 MCPCO 思维法,即 M(主要问题,main problem);C(原因,cause);P(治疗方案,programs);C(比较,compare);O(最佳方案,optimum)。

科学的临床思维能力表现在对疾病的认识和处理两个方面。

认识分五个阶段:①生疏阶段;②熟悉阶段;③巩固阶段;④运用阶段;⑤创造阶段。

在讨论临床思维过程中对疾病的认识时,使其了解信息反馈机制是临床认识过程中起主要作用的因素。实践是临床认识的基础。在与病人接触、询问病史和体检中,医生头脑里产生的知觉和印象,获得某种信息,这是感性认识阶段。将感性认识阶段的材料加以分析,结合产生认识过程的飞跃,建立诊断假说,之后从病人身上找一足够证实假说的客观资料——体征时,才能建立临床诊断。

(郭国际)

第五节 21 世纪—— 未来的脑科学

人脑的结构和功能自古以来都是自然科学研究

所面临的重大难题。研究脑的结构和功能,揭示其神经活动的各种规律,在基因、分子、细胞、器官和系统水平上阐明其生理和病理机制,以防治各种脑病和精神疾病,构成了当代神经科学的基本内容。自1989年美国将1990年1月1日始以后的10年定为“脑的十年”以来,脑的研究活动在全世界神经科学领域广泛开展起来。尤其是近几年以来,随着细胞生物学、神经发育学、免疫学、现代医学影像学、神经生物学和分子生物学在神经科学各个领域的广泛应用,极大地推动了神经科学的发展。各种离子通道,分子受体,跨膜信号转导机制,递质转运,神经营养因子,抑制因子,神经细胞外基质及神经元特异性蛋白质等结构和功能的发现和不断阐明,为探求神经系统的功能和在分子水平上寻找新的药物和技术治疗神经系统疾病提供了基础。人类基因工程,转基因技术,神经细胞的培养和移植技术将使许多神经系统疾病的治疗成为可能。目前,脑血管疾病,Alzheimer病(AD),帕金森病(PD)的研究已成脑病研究的三大热点,预计21世纪在这些领域一定会有重大突破。

一、缺血性脑血管疾病研究进展

(一) 病因学和发病机制的研究

1. 动脉粥样硬化

近年的研究表明动脉血管内皮细胞的功能障碍在动脉粥样硬化、血管狭窄和血栓形成的过程中起关键作用。由于内皮细胞功能障碍继而使一氧化氮(NO)产生减少,细胞增殖因子分泌,抗血栓因子表达受抑制和凝血因子表达增强,炎症细胞因子分泌增加,从而使多种生物因子如人类血小板(衍化)生长因子、成纤维细胞生长因子、转化因子、血管紧张素转化酶、组织激肽释放酶的表达发生变化。一些增殖因子与相应的受体结合,可导致组织因子(TF)、血管细胞黏附因子(VCAM-1)、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)以及NADPH氧化酶等异常表达,继而激活细胞内信号传递系统。最近内皮细胞功能障碍的分子机制已经弄清,氧化应激增强是重要的病理机制。但是被激活的细胞内信号传递系统是通过哪些转导因子来调节和激活平滑肌细胞中特异性基因表达的,仍在研究之中。随着这些基因调控机制的深入研究,动脉粥样硬化及血栓形成的机制将会更加清楚,从而为抗栓治疗提供理论依据。

2. 脑缺血半暗带

此方面的研究主要有:①急性缺血性脑损伤的病理生理研究已取得了一些重要进展。脑缺血半暗带概

念的提出以及许多防治脑缺血损伤的动物实验研究结果,为缺血性脑血管病的治疗展示了光明的前景。现在认为缺血性脑损伤的重要病理生理机制包括能量衰竭、酸中毒、细胞离子失衡及细胞内 Ca^{2+} 超载和NO相关的神经毒性作用、兴奋性氨基酸的毒性作用,以及自由基的损伤等。缺血性脑损伤的不同机制及其发生时间以及相互关系仍将是今后研究的主要课题。②细胞凋亡已被认为是缺血半暗带内神经元死亡的一种主要形式,这种程序性迟发性细胞死亡正日益受到重视。虽然细胞凋亡的机制目前尚不十分清楚,但是一些参与细胞凋亡的调控基因,如促凋亡基因,肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族、白介素-1 β 转换酶(ICE)家族;抗凋亡基因:Bcl-2及相关基因、神经元凋亡抑制蛋白(NAIP)、c-fos、c-jun、P53等的发现将为缺血半暗带的保护和缺血性脑血管病的治疗带来新的希望。

3. 再灌注与脑损伤

最近的研究已经证明延迟的再灌注反而会加重脑损伤。这是因为再灌注时血氧供应恢复产生了大量的自由基,破坏了细胞膜,加重了脑细胞损伤,或由于炎症因子促使白细胞、血小板黏附在血管内皮细胞壁,继之侵入血管周围,引起组织肿胀压迫血管,从而导致再灌注时的“无复流”现象,或继发性毛细血管循环关闭,加重脑损伤。由于缺血半暗带损伤在早期是可逆的,这为脑缺血的溶栓和细胞保护治疗提供了理论依据,也引发了再灌注时间及溶栓时间窗的广泛研究。

(二) 诊断技术的突破

近年来发展的功能性磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI),包括弥散加权成像技术(DWI)和灌注加权成像技术(PWI),可在最初几小时,特别是发病6小时内对进展中的脑缺血检测表现出极大的优势,使超早期发现缺血性卒中的病变部位,确定缺血半暗带,动态观察缺血性损伤体积的进展,证实潜在的可恢复组织范围,鉴别新的梗死灶,判断缺血的预后以及在超早期鉴别脑梗死和TIA成为可能,并为超早期溶栓治疗提供直观的影像学资料。正电子发射断层摄影术(positron emission tomography, PET)在缺血性脑血管病的基本病理生理过程及缺血性卒中的脑血流,脑代谢和神经受体及临床表现相关性研究中已被广泛应用。超声增强技术和激光多普勒血流测定法(LDF)将使颅脑血管检查和脑组织微循环血液动力学监测迈上一个新的台阶。

(三) 新药物和治疗新技术的开发

(1) 超早期溶栓治疗已成为血栓性脑梗死的重要措施 组织型纤溶酶原激活物(tPA)已被认为是目前最有效的溶栓药物。新型的溶栓药物瑞替普酶(retetase)因其疗效迅速,使用方便,不良反应少等优点,正日益受到心脑血管专家的重视。神经保护药治疗也已成为当今脑卒中治疗的研究热点。许多神经保护药目前正在临床开发试用中,而临床前的研究有证据表明联合应用溶栓药物和神经保护药可以提高疗效。

(2) 基于缺血性神经细胞损伤的分子机制进行药物开发的研究正在展开 以脑缺血引起基因表达变化作为筛选抗缺血药的指标,以相关基因作为药物作用的靶标,是未来应用脑缺血的分子机制研制新药的一个发展方向。

(3) 近年来随着分子生物学的发展,基因治疗为改善脑血管病的预后,促进神经功能的恢复提供了新的思路 将目的基因导入血管或血管周围组织并使其表达,调节血管的再生功能,有助于改善脑血流、提高脑灌注、促进神经功能的恢复。脑血管病基因治疗的策略包括:①增加病变区功能酶产物,调节血管功能;②导入血管生长因子基因促进血管再生;③采用反义寡核苷酸抑制缩血管因子及其受体功能;④促进抑制凋亡基因表达,逆转迟发性神经元损伤;⑤导入神经生长因子促进神经元再生;⑥抑制多种细胞因子的作用,减少缺血后的细胞毒性反应。

(4) 脑移植已成为神经科学中令人瞩目的领域 动物实验中无论是胎脑组织移植还是转基因细胞移植,对缺血性脑损伤的治疗均显示了较好的疗效,被视为很有希望的新途径、新策略。转基因细胞和细胞系的移植由于避开了胎脑移植的伦理和来源问题,已成为新的研究热点和方向,相信随着用于脑内移植治疗的细胞系和细胞库的建立,将脑内移植和溶栓药物、神经保护药治疗相结合,脑血管病的治疗也许将来不再是一个难题。

二、Alzheimer 病的研究进展

(一) 病因学和发病机制的研究

Alzheimer 病(AD)是最常见的一种老年人痴呆,人们对该病的病因、发病机制,早期诊断及治疗进行了大量研究,但至今仍无突破性进展。目前世界各国学者都在从传染病学、生化和分子生物学、分子病理学和分子遗传学等方面来研究 AD,以求探明其病因

及发病机制,研究的热点包括以下几个方面。

1. 神经元纤维缠结与 Tau 蛋白

分子病理学研究发现了 AD 患者的脑部神经元纤维缠结(NFT),老年斑、脑萎缩和 Meynet 基底核的胆碱能神经元丧失等。近年来的研究提示 NFT 的形成与其主要成分微管相关蛋白,特别是 Tau 蛋白的异常磷酸化密切相关。经过磷酸化的 Tau 蛋白对 AD 的致病作用已是目前研究的热点。

2. β 淀粉样蛋白与晚期糖基化终产物

老年斑的核心是 β 淀粉样蛋白(β -AP),其主要成分为 β A4 蛋白,为淀粉样前体蛋白(APP)降解而成。研究表明 β A4 蛋白可能是发生 AD 的主要原因之一,而晚期糖基化终产物(AGE)蓄积不仅与神经元的衰老进程有关,而且与 AD 神经元的变性死亡有关。老年斑中 AGE 的含量增加,可加速可溶性的 β A 聚集,并使 β A 半衰期延长,致使 β A 沉积增多。因此,AGE 在老年斑中的含量增加可能在 AD 的发病机制中具有重要作用。

3. 线粒体 DNA 突变与能量代谢障碍

脑的能量代谢降低为 AD 发病的危险因素之一,而线粒体是细胞能量贮存和供给的重要场所。线粒体 DNA 突变导致线粒体功能下降及能量代谢障碍,也是 AD 发病的重要危险因素。

4. 染色体基因突变

分子遗传学和分子生物学的研究有所突破,已检出第 21 号染色体 APP 基因突变,第 14 号染色体未名基因已被克隆称为 S128 或 AD3,第 1 号染色体上的一基因 STM2 或载脂蛋白基因 APOE4 等均被认为是 AD 的危险因素。还有早老基因,早老素 1 和早老素 2 也已被认为是家族性 AD 的致病基因,其致病机制正在研究之中。

5. 炎症反应

近年来有人提出 AD 的病理过程是一慢性炎症反应,并认为 AD 的一期病理生理改变是由炎症引起的。AD 病变的特征性组织化学改变是免疫、炎症结合的各种细胞及蛋白的集合。其证据是:①老年斑内有胶质细胞的增生和补体 C 系统蛋白的沉积。②脑衰老和炎症皆可引起 β 样淀粉蛋白的沉积,而 β 样淀粉蛋白的沉积可使急性损伤转化为慢性炎症,并诱发释放炎症介质细胞因子。③脑微血管系统内可见阳离子细胞蛋白(CAP37),这是一种新的炎症介质,由单核细胞释放,可促成神经元损伤。④脑脊液内有小神经胶质细胞,说明炎症参与 AD 的发病机制。

(二) 诊断技术的突破

长期以来 AD 的诊断主要靠临床心理分析和认

知功能量表评定,缺乏生物学及影像学确诊指标,因此早期诊断以及寻找有效的药物治疗均比较困难。随着分子遗传学、神经生物化学、神经影像学 and 神经心理学等研究的深入,对早期诊断 AD 取得了一定的进展,目前认为未来比较有价值的诊断指标为:

1. 分子遗传学

脑脊液中的 APOE 基因检测对早期诊断 AD 具有一定的价值,但尚需证实其可能性。

2. 生化测定

AD 患者脑脊液中 Tau 蛋白含量和 β 淀粉样肽 ($A\beta$) 的变化,特别 AD 患者脑脊液中 $A\beta_{42}$ 清除率下降已被认为是早期诊断的生化指标之一。

3. 神经生理学

应用瞳孔对胆碱能激活药托吡吡胺 (tropicamide) 反应来早期诊断 AD 已被应用于临床。

4. 神经影像学

神经影像学如 CT、MRI、功能性磁共振成像 (fMRI)、磁共振光谱技术 (MRS)、PET 和单光子发射计算机断层摄影术 (SPECT) 等对 AD 的早期诊断有一定的价值。目前 PET¹⁸F-FDG 显像技术已广泛用于痴呆的诊断,尤其是对 AD 与多发梗死性痴呆 (MID) 的鉴别诊断更具有应用价值,只是 PET 价格比较昂贵。据 1995 年美国精神病学会推荐认为 SPECT 与 CT 两项检查的结合可以提高 AD 早期诊断的准确性。相信随着医学的发展和科学技术的进步,AD 的早期诊断将不再困难。

(三) 新药和治疗新技术的开发

多年以来各国的学者都在积极努力探求治疗 AD 的药物,但是至今仍无特效的治疗药物。正在探索的治疗 AD 的途径主要有以下几个方面。

1. 提高脑内胆碱水平的药物

胆碱能不足被认为是 AD 的主要原因之一,因此胆碱能疗法是目前研究的热点。人们期望通过补充乙酰胆碱前体,抑制胆碱酯酶活性,应用胆碱受体激动药等措施来补偿 AD 病人脑内乙酰胆碱的缺乏。在这方面胆碱酯酶抑制药的治疗效果颇受关注,已制成的他克林 (tacrine) 和维吡啶 (velnacrine) 等药临床被证实确有疗效,只是这类药对肝脏都有不良反应和胃肠道反应。近年来又推出了毒性小的胆碱酯酶抑制药 donepezil,相信不久的将来不良反应小而更有效的胆碱酯酶抑制药将被开发出来。在胆碱能受体激动剂中,毒覃碱受体激动药可通过激动 M_1 受体来阻止 β -淀粉样蛋白的形成,减低 Tau 的磷酸化作用以及抑

制细胞凋亡。这类药物如 EVS163、LY246078、DUP996 正处在临床试用阶段。另外,烟碱受体激动药, M_2 受体拮抗药正在临床研究与开发之中。

2. 增强脑代谢的药物

针对 AD 脑细胞能量代谢异常,人们发现麦角碱类药可提高葡萄糖的利用能力,加强信息传递,改善智能。有多种 γ -氨基丁酸 (GABA) 的衍生物被临床应用治疗 AD,如吡拉西坦、茴拉西坦等。新近研制的 nefiracetam 被认为更安全有效,正处在多中心试用期。

3. 神经营养性因子

近年来发现神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 对促进神经系统的发育,维持神经系统的功能具有重要的作用。大量的动物实验已表明其能抑制胆碱能神经元的变性坏死,改善存活脑细胞的功能状态,但具体机制尚未明确。估计随着分子生物学技术的发展,这种潜在的治疗手段将会应用于临床。

4. 抗氧化药

氧化应激与自由基自身的毒性作用被认为是变性疾病的原因之一。药物干预可以提高 AD 病人中枢神经抗氧化系统的水平,改善自由基清除系统的缺陷。近来在这方面使用银杏制剂 EGB761 已取得了显著疗效。

5. 基因治疗与神经细胞移植

前面已经提过,分子遗传学和分子生物学研究已激起更多研究者的兴趣,认为利用克隆技术、生物工程技术和选择适当的载体,比如可将产生神经生长因子或脑源性神经营养因子的重组体细胞植入脑部促使脑的功能恢复,有可能成为具有希望性的治疗手段。

总之,当今 AD 治疗手段的探索研究是多方面的,目前一致共识的是首选胆碱酯酶抑制药,亦可采用联合疗法,同时应用代谢增强药,抗氧化药等。雌激素疗法尚有争议,非特异性消炎镇痛药治疗 AD 有待进一步证实,基因及神经营养药的治疗作用正在试验阶段。有人预计自 1993~2015 年治疗 AD 的药物发展可能分为三个阶段:①1993~2000 年,主要用于恢复神经递质水平,改善胆碱能功能的药物;②2001~2007 年,主要是阻止神经元功能减退,预防异常淀粉样蛋白蓄积或减低其毒性的药物;③2008~2015 年,主要促进神经元生长的神经营养因子的药物或脑内细胞移植治疗。