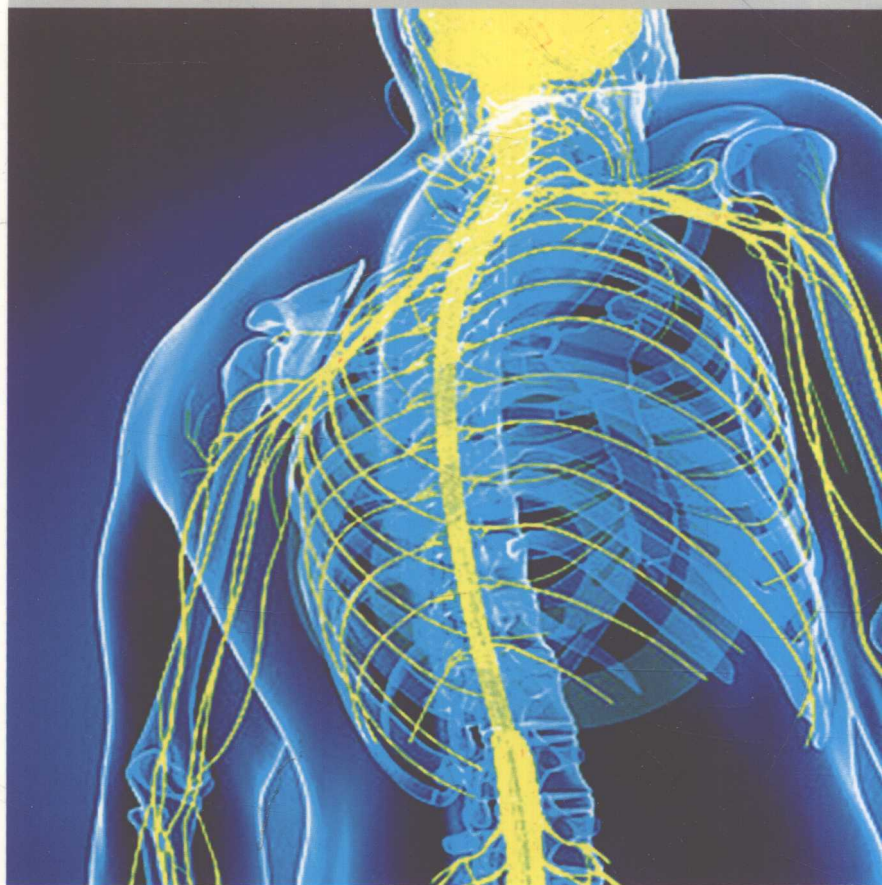


神经系统疾病与免疫

SHENJINGXITONG JIBING YU MIANYI

李湘青 等 编著



天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

神经系统疾病与免疫

SHENJINGXITONG JIBING YU MIANYI

李湘青 等 编著

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

神经系统疾病与免疫/李湘青等编著. —天津:
天津科学技术出版社, 2017. 6
ISBN 978-7-5576-3476-6

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

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第177011号

责任编辑: 张 跃
责任印制: 兰 毅

天津出版传媒集团 出版
 天津科学技术出版社

出版人: 蔡 颢
天津市西康路35号 邮编 300051
电话 (022) 23332399 (编辑室)
网址: www.tjkjcs.com.cn
新华书店经销
北京虎彩文化传播有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张 30.75 字数 980 000
2018年6月第1版第1次印刷
定价: 128.00元

◎主 编

李湘青 张 涛 吴新莹

郭学文 戴德孟 孟 莉

◎副主编（按姓氏笔画排序）

冯设军 朱士奎 刘秀君

李书东 辛 建 郭振刚

◎编 委（按姓氏笔画排序）

史永龙（甘肃省平凉市第二人民医院）

冯设军（河北省邯郸市中心医院）

朱士奎（河北省曲周县医院）

刘秀君（河北省邢台市第三医院）

李 敏（湖北省宜昌市第二人民医院）

李书东（河北省馆陶县人民医院）

李湘青（山东省淄博市中心医院）

李婷婷（新乡医学院第二附属医院）

杨 茜（河北省保定市第三中心医院）

吴新莹（淄博矿业集团有限责任公司中心医院）

辛 建（济宁医学院附属医院）

张 涛（山东省滕州市中心人民医院）

孟 莉（河北医科大学第一医院）

郭学文（山东省聊城市东昌府人民医院）

郭振刚（山东省冠县中医医院）

常万民（河北省邢台市第九医院〈巨鹿县医院〉）

戴德孟（山东省聊城市东昌府人民医院）



李湘青

女，1968年10月出生，硕士学位，副主任医师，中国农工民主党员，山东省老年医学会青年委员，淄博市医学会神经内科分会副主任委员，省医学会神经内科分会免疫学组委员，省老年医学研究会癫痫分会理事，从事神经内科专业十六年，擅长脑血管病、神经免疫性疾病的诊治。



张涛

主治医师，本科学历，山东省脑血管病防治协会委员，擅长脑血管病、运动障碍、神经免疫等疾病的诊疗。曾在省级以上期刊发表论文十篇，参编医学专著三本，完成科研两项。



吴新莹

女，1968年12月出生，大学本科毕业，学士学位。1990年7月参加工作至今一直在淄矿集团中心医院神经内科从事临床工作，2003年晋升副主任医师。具有丰富的临床经验，擅长神经内科各类疾病及疑难杂症的诊治，尤其擅长缺血性脑血管病的溶栓及康复治疗。科研成果四项，其中获山东省煤管局科技进步一等奖一项、三等奖一项，淄博市科技进步三等奖两项。在国家级、省市级杂志刊物上发表论文二十余篇。



郭学文

男，1984年8月生，中共党员，医学硕士，毕业于首都医科大学，现任中国老年医学学会神经医学分会委员、山东省疼痛研究会第一届癫痫专业委员会委员、聊城市医学会第一届高压氧专业委员会委员。主治医师，具有丰富的临床经验，发表SCI文章一篇，核心期刊文章两篇，参与两项科研课题，主编著作两篇。曾于2013—2016年度连续四年被评为先进优秀工作者。

P 前言

Preface

神经科学是一门研究机体神经系统的结构与功能、发生发育、病理改变及其机制的科学。

由于过去很多知识是从低等生物的实验中得到的,因此一直认为免疫系统通过自身的辅助与抑制网络,进行自身调节,是一个独立的系统,不受神经系统的影响。但是,经过多年探索,科学家已经找到了很多实验证据,证明神经系统能调节免疫系统的活动,也就是说,免疫系统对神经系统应该也有一定的反作用,两个系统之间关系密切,功能互为延伸。然而就目前的研究进展来看,这些反作用多半是不利的,因此免疫—神经作用的研究还有待继续深入。

本书共二十二章,包括神经系统疾病的免疫基础、神经系统解剖、神经系统疾病的检查、诊断原则、常见症状与体征、治疗技术、免疫相关的神经系统疾病、康复等内容,并做了详细阐述,表达深入浅出、图文并茂,是神经科医师一本很好的临床参考用书,精神科及其他相关学科的医师更可以从中汲取有用的营养。

由于时间和精力所限,本书一定会在内容和编排方面存在一定的不足,衷心希望本书的读者能够提出宝贵的意见,在此表示诚挚和衷心的感谢!

《神经系统疾病与免疫》编委会

2017年4月

第一章 概 述.....	(1)
第一节 免疫相关的神经系统疾病.....	(1)
第二节 神经系统疾病的免疫学改变.....	(6)
第三节 全身性自身免疫性疾病的神经系统表现.....	(9)
第二章 神经系统解剖	(12)
第一节 头皮与颅骨	(12)
第二节 脑	(14)
第三节 颅脑局部解剖	(18)
第四节 脊 髓	(19)
第五节 周围神经系统	(20)
第六节 脑和脊髓的血液供应、被膜及脑脊液循环.....	(20)
第三章 神经系统疾病的免疫基础	(24)
第四章 神经系统疾病的检查	(33)
第一节 病史采集	(33)
第二节 体格检查	(34)
第三节 腰椎穿刺和脑脊液检查	(37)
第四节 头颈部血管超声检查	(42)
第五节 神经系统电生理检查	(48)
第六节 脑、神经和肌肉活组织检查.....	(55)
第七节 放射性核素检查	(56)
第五章 神经系统疾病常见症状与体征	(58)
第一节 眩 晕	(58)
第二节 抽 搐	(60)
第三节 晕 厥	(64)
第四节 瘫 痪	(66)
第五节 共济失调	(69)
第六节 感觉障碍	(72)
第七节 意识障碍	(77)
第八节 听觉障碍	(80)
第九节 视觉障碍及眼球运动障碍	(81)

第十节 不自主运动	(85)
第十一节 肌肉萎缩	(87)
第十二节 步态异常	(89)
第十三节 失语症、失用症、失认症	(96)
第十四节 尿便障碍	(100)
第十五节 头 痛	(101)
第六章 神经系统疾病的诊断原则	(105)
第一节 基本诊断	(105)
第二节 定位诊断	(105)
第三节 定性诊断	(121)
第七章 神经系统疾病的治疗技术	(123)
第一节 脱水疗法	(123)
第二节 高压氧疗法	(124)
第三节 神经阻滞法	(126)
第四节 人工冬眠疗法	(129)
第五节 脑室穿刺引流术	(130)
第六节 腰椎穿刺、脑脊液置换术	(132)
第七节 血管内神经外科技术	(133)
第八节 显微神经外科技术	(134)
第九节 功能性神经外科技术	(134)
第十节 立体定向神经外科技术	(135)
第八章 神经系统疾病的康复	(137)
第一节 神经康复的现代概念	(137)
第二节 康复医疗的基本方法	(138)
第三节 认知障碍的康复	(139)
第四节 交流障碍的康复	(144)
第五节 吞咽障碍的康复	(149)
第六节 肌力降低与肌萎缩的康复	(151)
第七节 压疮的康复	(156)
第八节 体力降低的康复	(158)
第九节 脑卒中的康复	(161)
第十节 小儿脑瘫的康复	(170)
第十一节 帕金森病的康复	(175)
第十二节 颈肩腰痛的康复	(178)
第九章 脑血管疾病	(185)
第一节 蛛网膜下隙出血	(185)

第二节	短暂性脑缺血发作·····	(188)
第三节	脑出血·····	(194)
第四节	脑梗死·····	(201)
第五节	高血压脑病·····	(220)
第六节	静脉窦及脑静脉血栓形成·····	(224)
第七节	颅内动脉瘤·····	(226)
第八节	颅内血管畸形·····	(228)
第九节	脑底异常血管网病·····	(229)
第十章	周围神经疾病·····	(232)
第一节	脑神经疾病·····	(232)
第二节	脊神经疾病·····	(237)
第十一章	神经系统肿瘤·····	(252)
第一节	星形细胞瘤·····	(252)
第二节	胶质母细胞瘤·····	(255)
第三节	髓母细胞瘤·····	(255)
第四节	室管膜肿瘤·····	(262)
第十二章	中枢神经系统感染疾病·····	(264)
第一节	急性细菌性脑膜炎·····	(264)
第二节	单纯疱疹病毒性脑炎·····	(266)
第三节	病毒性脑膜炎·····	(268)
第四节	化脓性脑膜炎·····	(270)
第五节	新型隐球菌性脑膜炎·····	(271)
第六节	结核性脑膜炎·····	(273)
第七节	浆液性脑膜炎·····	(277)
第十三章	神经系统先天发育异常性疾病·····	(280)
第一节	枕骨大孔畸形·····	(280)
第二节	先天性脑积水·····	(283)
第三节	脑性瘫痪·····	(285)
第四节	核黄疸·····	(288)
第五节	精神发育迟缓·····	(291)
第六节	神经管闭合障碍·····	(295)
第十四章	脱髓鞘疾病·····	(301)
第一节	多发性硬化·····	(301)
第二节	弥散性硬化·····	(320)
第三节	同心圆性硬化·····	(322)

第十五章 神经系统遗传与变性疾病	(324)
第一节 阿尔茨海默病	(324)
第二节 血管性痴呆	(332)
第三节 路易体痴呆	(338)
第四节 Lewy 包涵体痴呆	(342)
第五节 肝豆状核变性	(345)
第六节 额颞叶痴呆	(347)
第七节 运动神经元病	(356)
第八节 遗传性共济失调	(359)
第十六章 运动障碍疾病	(364)
第一节 概 述	(364)
第二节 帕金森病	(365)
第三节 小舞蹈病	(371)
第四节 亨廷顿病	(374)
第五节 肌张力障碍	(375)
第六节 特发性震颤	(378)
第十七章 神经肌肉接头与肌肉疾病	(380)
第一节 重症肌无力	(380)
第二节 多发性肌炎	(387)
第三节 周期性瘫痪	(397)
第四节 肌营养不良症	(401)
第十八章 癲 病	(407)
第一节 概 述	(407)
第二节 全面性发作	(415)
第三节 部分性发作	(422)
第四节 癫痫持续状态	(424)
第十九章 头 痛	(427)
第一节 偏头痛	(427)
第二节 丛集性头痛	(430)
第三节 紧张性头痛	(431)
第四节 低颅压性头痛	(433)
第二十章 脊髓疾病	(439)
第一节 概 述	(439)
第二节 脊髓血管病	(444)
第三节 急性脊髓炎	(446)
第四节 脊髓空洞症	(450)

第五节 脊髓亚急性联合变性..... (454)

第二十一章 神经系统中毒和理化因素损害疾病..... (456)

第一节 概 述..... (456)

第二节 酒精中毒..... (458)

第三节 药物中毒..... (460)

第四节 一氧化碳中毒..... (462)

第五节 放射性神经系统损害..... (464)

第二十二章 中医神经内科疾病..... (466)

第一节 中 风..... (466)

第二节 痴 呆..... (468)

第三节 痫 病..... (472)

参考文献..... (477)

第一章 概 述

神经免疫学是神经病学中是一门较新的学科，它在临床和实验研究方面都与神经病学有着广泛的关系。在过去很长一段时间里，人们一直认为免疫系统和神经系统是两个分离的系统，不可能进行交流和相互影响。神经系统被认为是一个被免疫监视和免疫反应排除在外的经典的免疫特许器官，具有免疫豁免性(immunological privilege)，由于血脑屏障阻断了神经系统与免疫系统的接触，因此神经系统的免疫反应不能用全身免疫反应来解释。但近年的研究证明，神经系统拥有变相的淋巴系统，其免疫豁免性是相对的，且很不完善。临床和实验室已观察到免疫细胞和神经系统之间的相互联系和相互作用，中枢神经系统可参与、限制和调节免疫系统，它们之间的信息传递是通过各自的表面结构(细胞粘附因子和受体)和可溶性物质(激素、细胞因子、神经营养因子、神经介质等)来完成的。许多影响神经系统的疾病最终都会有免疫系统的参与。

当人体免疫系统发生紊乱时，可产生抗自身组织的抗体和致敏淋巴细胞，引起自身免疫反应。反应达到一定程度时可损伤自身组织器官，并引起相应症状，称为自身免疫病。自身免疫病分为器官特异性和非器官特异性两大类。前者自身免疫发生在特定的器官，如针对 Ach-R 产生的抗 Ach-R 抗体，引起重症肌无力属此种类型自身免疫病；另一种为非器官特异性(全身性)自身免疫病，它与前者的不同之处在于损伤并不限于某一特定器官，而可波及全身各脏器组织，系统性红斑狼疮即属此类。在神经系统疾病中，有些是神经系统自身的免疫性疾病，如多发性硬化、重症肌无力等；而在另一些神经系统疾病中，免疫因素参与了疾病的发生和发展，如癫痫和脑血管疾病等；此外全身性免疫性疾病也可累及神经系统，如系统性红斑狼疮时的狼疮性脑病。综上所述，神经病学的发展将与神经免疫学的进展有更加密切的联系。

第一节 免疫相关的神经系统疾病

由自身免疫反应介导的神经系统疾病见表 1-1。

表 1-1 免疫介导的神经系统疾病

中枢神经系统疾病	多发性硬化
	视神经脊髓炎
	同心层型轴周性脑炎
	急性散播性脑脊髓炎
	弥漫性轴周性脑炎
周围神经系统疾病	格林巴利综合征
	慢性炎性脱髓鞘多神经根神经炎
	多灶性运动性神经病和多灶性感觉运动神经病
	单克隆 γ 球蛋白病慢性多神经病
神经肌肉接头疾病	重症肌无力

一、多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis)是常见的中枢神经系统脱髓鞘性疾病。临床有两个特点:发病时间的异质性和病灶的多样性。临床表现为感觉异常、肢体瘫痪、语言障碍、视力减退及排尿障碍等。缓解复发是它的突出特点。自从 Charcot 1868 年首次提出多发性硬化是一个独立的疾病,并描述了它的临床和病理特点以来,人们对它的发病规律、遗传学特点、流行病特征及发病机制进行了大量的研究。目前认为它是中枢神经系统的免疫性疾病,是遗传因素和环境因素相互作用的结果。

(一)多发性硬化的免疫学机制

大量事实证明多发性硬化是一种主要由 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病,主要是中枢神经系统自身抗原特异性自身反应性 T 细胞对髓鞘作用的结果。自身抗原包括如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)、髓鞘少突神经胶质糖蛋白(myelin oligodendroglia glycoprotein)等。在多发性硬化的免疫反应过程中,首先在脑内出现具有活性的小神经胶质细胞(microgli,系脑内的巨噬细胞)和星型胶质细胞(astrocytes)。在正常健康条件下,这类细胞对主要组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)、共同刺激分子 R 粘附因子的表达很低。但在炎症反应条件下,如病毒、超级抗原、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或侵入到中枢的自身反应性 T 细胞,都可导致小神经胶质细胞和星形胶质细胞的活化。它们都表达 II 型 MHC 和 ICAM-1,可能还表达 CD40、B7 共同刺激分子,产生许多细胞因子,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-3(IL-3)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转换生长因子- β (TGF- β)等。此外,活化的小神经胶质细胞也可显示其他特性如放大、增生、移行和噬菌作用。中枢神经系统来源的细胞因子可以影响许多细胞,包括 T 细胞和 B 细胞,组成一个由细胞因子介导的中枢神经系统网络调节系统。例如 TGF- β 可选择性地导致小神经胶质细胞凋亡;IL-1 β 和 IL-6 可促进星形胶质细胞产生神经胶质细胞神经营养因子;IL-4 可抑制神经胶质细胞产生 TNF- α 和一氧化氮(NO),增加产生神经生长因子;IL-12 又可促进 Th1 细胞的功能。一般而言,中枢神经系统内的这两种神经胶质细胞提供抗原给 T 细胞,导致具有浸润功能的 T 细胞活化。

免疫系统和神经系统可以相互影响,如自身反应性 T 细胞可引起神经胶质细胞活化,活化的人类 T 细胞可使小神经胶质细胞产生 TNF- α ;反之,具有活性的神经胶质细胞也可以影响浸润性 T 细胞的功能。Dhib-Jalbut 等(1996)的研究显示人类的小神经胶质细胞可刺激淋巴细胞对病毒抗原的回忆反应增生。非活化的大鼠星形细胞可以下调 T 细胞受体的表达、增生及 TNF- α 的产生。淋巴细胞向中枢神经系统的移行不完全是随意的,它有一种显著的向中枢神经系统移动的倾向性。T 细胞的选择性浸润是因为小神经胶质细胞和星型胶质细胞表达 II 型 MHC 和细胞粘附因子,提供一些信号给 T 细胞,使它们可选择性地移行。T 细胞在周围淋巴器官活化后,通过血脑屏障,辨认中枢神经系统内的目标抗原。在这种情况下,多发性硬化患者的神经胶质细胞很可能在维持中枢神经系统内的免疫细胞增生和免疫反应中起非常重要的作用。小神经胶质细胞和星型胶质细胞则在调节免疫反应,抵抗外来病原体的过程中起直接作用。在免疫调节紊乱的情况下上述作用导致袭击中枢神经系统内相关成分的自身免疫反应。

人在健康情况下,神经胶质细胞处于某些功能性神经元的严格控制下,将中枢神经系统的免疫反应限制在所需的最低限度。但在病态的情况下,神经系统和免疫系统的相互作用迅速增强。1998 年的国际神经免疫大会指出,中枢神经系统内的神经病理改变不仅是免疫系统的异常,同时也是中枢神经系统的调节错误。当前公认中枢神经系统的自身免疫反应是导致多发性硬化的直接原因。但多发性硬化的髓鞘脱失等病理改变是否由自身免疫反应直接引起还不是很清楚。多发性硬化的免疫学机制可能是血液中致敏的自身反应性 T 细胞在选集素和粘附因子的共同的作用下,吸附于血脑屏障的内皮细胞上,在特异性的激活因子和化学趋化因子的协助下,进入中枢神经系统。活化的淋巴细胞进入脑内后,继续受特异性抗原的刺激,并在与神经胶质细胞相互作用时,使病灶逐步扩大。CD4⁺ 的淋巴细胞分化为 Th1 和 Th2 型细胞,分泌它们各自的细胞因子,这些因子又进一步激活小神经胶质细胞和星型胶质细胞,形成相互影响、相互

调节的系统。它们分泌的 $\text{TNF-}\alpha$ 和一氧化氮(NO)等自由基,在补体的参与下,引起髓鞘的脱失。

(二)多发性硬化患者的免疫状态

T 淋巴细胞在多发性硬化的发病机制中起重要作用。T 细胞的活动由复杂的细胞因子网络系统调节。1997 年美国的 Wilson 等测定了多发性硬化患者脑脊液的细胞群体,显示以 CDR3 阳性的 T 细胞为主,大约 60% 是 CD4^+ T 的细胞,并证实这些细胞是多发性硬化患者病理变化的一部分。一些急性期的多发性硬化患者脑脊液中的淋巴细胞有抗髓鞘碱性蛋白(MBP,可能是多发性硬化患者的自身抗原)的作用,表明患者脑内存在着对 MBP 致敏的淋巴细胞。少数患者的脑脊液中可检测出抗 MBP 的抗体。1997 年意大利有学者测定了 66 个多发性硬化患者脑脊液中的抗髓鞘碱性蛋白,发现这些患者的 IgM 水平增加。

多发性硬化的发病是与炎性细胞因子的释放平行的。1999 年 Hans 在其综述中称这种现象为细胞因子风暴(cytokine storm)。在病情进展期, $\text{IFN-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TNF-}\beta$ 、IL-12 和 IL-6 等炎性细胞因子增高, $\text{TGF-}\beta$ 、IL-10 等分泌降低。在评估每一多发性硬化患者的全过程时,细胞因子的变化绝不是 Th1/Th2 这两类 T 细胞,而是 Th1+Th2+Th3 这三类 T 细胞亚型共同作用的结果,这一点可反映在多发性硬化患者病灶复杂的病理、病程等方面。多发性硬化患者细胞因子的变化是由中枢神经系统内小神经胶质细胞和星型胶质细胞组成的细胞因子网络和免疫系统内免疫细胞组成的细胞因子网络共同作用的结果。

在复发进展型多发性硬化患者的血清中有高水平的可溶性细胞间粘附分子-1 和可溶性肿瘤坏死因子受体,它们与 MRI 发现的脑内新病灶是一致的。在复发进展型患者中,高水平的可溶性细胞间粘附分子-1 先于 MRI 的新病灶出现;而在进展型的患者中高水平的可溶性 TNF 受体先于 MRI 的新病灶出现,这时的可溶性细胞间粘附分子-1 的水平是降低的。这种结果表明处于病程不同时期的多发性硬化患者,体内的免疫状态是不同的。这些变化又与 MRI 的变化相连。

1998 年有学者报告了 57 例日本的多发性硬化患者,其中视神经脊髓炎型 32 例,其他类型的临床特征与西方国家的多发性硬化相同。他们把这 57 例患者分为脑脊液寡克隆 IgG 区带阳性组和阴性组。在临床特点和 MRI 表现方面两组没有区别。有 HLA-DR2 抗原者在脑脊液寡克隆 IgG 区带阳性组多于阴性组和对照组。脑脊液寡克隆 IgG 区带阴性组有 HLA-DR4 抗原者具有统计学的升高。这种结果提示,寡克隆 IgG 区带是与患者的免疫遗传背景相关的,而且从免疫遗传学的角度很可能是多发性硬化的两个亚型。HLA-DR2 的患者在脑脊液中有很强的免疫反应,HLA-DR4 则很轻微。

(三)多发性硬化患者的免疫治疗

多发性硬化被认为是一种直接针对中枢神经系统抗原进行免疫攻击的自身免疫性疾病。基于这个概念,其主要治疗原则是免疫抑制和免疫调节。在过去十年中,新的治疗方法已在改善患者的病程中显示出非常有效的作用。这些有效的治疗又促使我们更好地理解多发性硬化的发病机制,并进一步发展更有效的治疗方法。

(1)重组干扰素- β (interferon- β , $\text{IFN-}\beta$)在治疗多发性硬化方面已取得突破性的进展。世界范围内三组大范围的研究采用双盲、安慰剂对照研究和一些小组病例的治疗结果均证明干扰素- β 在治疗多次复发的患者有良效,这种效果与干扰素- β 的给药途径和用药量无关。现在市场上有三种剂型的干扰素- β :干扰素- β -1b 和两种剂型的干扰素- β -1 α 。目前尚无研究比较这三者的疗效差别,但临床证实它们均可减少多发性硬化患者的复发率,阻止病情恶化和新病灶的出现。MRI 证实经 2 年的干扰素- β -1 α (商品名: Avonex)治疗,可以预防多发性硬化患者出现脑萎缩。

(2)最近通过模仿多发性硬化患者自身抗原髓鞘碱性蛋白的作用,人工合成了一种多肽混合物 glatiramer 醋酸盐,临床应用其治疗多发性硬化显示出良好效果,随访 3 年证实可降低复发率。

(3)最近对静脉大剂量免疫球蛋白(IVIG)的研究表明,IVIG 可能对缓解复发型多发性硬化有不同程度的疗效,但没有证据证明它的作用与干扰素- β 、glatiramer 醋酸盐的治疗作用等同。

(4)Mitoxantrone 是一种蒽类人工合成制剂,已显示其对多发性硬化有一定作用,但易产生耐药性。该药对疾病有调适性作用,可在疾病的早期,后遗症出现以前应用。

(5)联合用药。临床应当根据患者的病情和病程选用不同的治疗形式。当使用干扰素-β和glatiramer 醋酸盐治疗失败后,可联合用药治疗。当前较为流行而安全的治疗方法是硝基咪唑硫嘌呤和干扰素-β、干扰素-β和glatiramer 醋酸盐或干扰素-β和大剂量免疫球蛋白联合应用。

最近有学者指出,为免疫治疗而调整神经系统功能可能是一种很有希望的方法。Hermans等(1999)在其研究中使用T细胞疫苗对抗多发性硬化患者体内的髓鞘碱性蛋白反应性T细胞,结果表明使用疫苗的患者体内髓鞘碱性蛋白反应性T细胞的增生明显减慢。

在我国目前仍以ACTH和糖皮质激素为主要治疗手段。其作用机制可能是抑制炎性细胞浸润和抗体形成,减少脑水肿和血脑屏障的通透性。这种治疗有利于缩短急性期的时间,但并不影响病程和预后。

(四)关于多发性硬化诊断和鉴别诊断的探讨

过去认为多发性硬化是成人神经系统的疾病,对儿科患者,特别是小年龄患儿很少诊断。但近年来MRI、诱发电位等多种检查方法的应用提高了多发性硬化诊断的准确性和早期确诊率,不断有小儿多发性硬化病例报告。当患儿出现中枢神经系统多部位的病灶,病程在6个月以上,具有缓解复发的特点时,应考虑多发性硬化的可能性,进行有关的实验检查如各种诱发电位、MRI、脑脊液免疫球蛋白、寡克隆区带等。长期追踪对最后诊断本病非常重要。

急性播散性脑脊髓炎是另一种炎性脱髓鞘疾病。已建立了一种Lewis鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎的动物模型,用于研究多发性硬化,其与人类的急性播散性脑脊髓炎在临床、病理、免疫等许多方面都有相似之处。临床上,急性播散性脑脊髓炎与多发性硬化在临床、病理和免疫改变上也有很多相似之处,部分患者最终转成多发性硬化。但这两种疾病有许多不同点,现在仍然被认为是两个独立的疾病。急性播散性脑脊髓炎起病急,病程大约一个月左右,大多数患者痊愈后不再复发,CT或MRI可显示脑内大片低密度影伴周围脑水肿。多发性硬化的患者有缓解复发型或持续进展型,每一次复发都会出现新的病灶,CT或MRI可显示脑内局限性的病灶,多出现在侧脑室周围。

视神经脊髓炎又称Devic病。目前认为是多发性硬化的一个变异型,在亚洲发病率高。但因为本病的特殊性,在患者没有出现脑内病变时,仍采用视神经脊髓炎的诊断。

二、格林巴利综合征

格林巴利综合征(Guillain Barre syndrome,GBS)是一种周围神经系统的自身免疫性疾病,是临床引起弛缓性麻痹的主要疾病之一。在西方国家,GBS散发出现,无季节性,可以发生在任何年龄。但在我国北方,患者多来自农村,夏季暴发,主要影响儿童和青年。本病主要表现为对称性四肢弛缓性瘫痪,有些患者伴感觉障碍。近年研究认为GBS不是单一的病症,其包括有多种亚型。

(一)GBS的免疫学机制

尽管GBS发病机制仍未完全阐明,但多认为与免疫学机制有关。50%以上的GBS患者伴有前驱感染史,特别是空肠弯曲菌感染。目前认为GBS可能首先被某种感染因子点燃,因感染源与人体的某些部分很相似而引起交叉反应(molecular mimicry),使自体反应性T细胞增生,同时靶细胞过度显示II型组织相关抗原(MHC-II),最终导致T细胞介导的细胞毒作用,引起一系列免疫损伤。在免疫反应过程中,T和B细胞在粘附分子,化学趋化因子等参与下自动寻找袭击目标。其中T细胞在显示MHC-II自身抗原决定株的抗原提呈细胞的作用下与T细胞受体结合,使其在局部恢复活力并大量增生。这种在神经系统具有活性的T细胞称为CD4⁺细胞。CD4⁺中的I类辅助性T细胞(Th1)释放感染性细胞因子如干扰素-γ(IFN-γ)、白细胞介素-2(IL-2)和肿瘤坏死因子-β(TNF-β)。IFN-γ和IL-2能激活巨噬细胞。巨噬细胞具有吞噬细胞作用并可释放TNF-α、IL-1α、蛋白水解酶等损伤因子。B细胞可产生抗周围神经髓鞘的抗体,在补体的协助下直接导致周围神经的髓鞘脱失和轴索损伤。因此GBS是T细胞、B细胞、巨噬细胞、IFN-α、TNF-α等因子联合作用的结果。1999年有学者在伦敦报道了一例家族性GBS患者,35岁的母亲首先患GBS,随后其7岁的儿子也患了GBS。研究发现他们都具有组织相容性抗原HLADR2,说明GBS可能与遗传有关,但其相关机制尚未确定。

(二)GBS 患者的免疫状态

上述假设的 GBS 免疫发病机制是以大量的临床和实验研究为基础的。1987 年 Brown 做了一个很有意义的实验。他把 GBS 患者的血清注射到大鼠坐骨神经周围的组织,结果引起淋巴细胞和巨噬细胞的浸润和髓鞘脱失。在 GBS 患者的血和脑脊液中都可检测到一些异常免疫学指标,如 Maimone(1993)、Dahle(1997)、Elkarim(1998)等人的研究均证实在 GBS 发病时期的血清中可发现由 I 类辅助性 T 细胞分泌的炎性细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 、IL-2、IL-6 和 IL-1 等增高,并可从患者的外周血中培养出对周围神经抗原 P2 敏感的 CD4 阳性细胞。作者 1994 年报告了 26 例 GBS 患者免疫球蛋白的变化,其中 19 例出现寡克隆区带阳性,患者的 24 小时 IgG 合成率明显增高,证明 GBS 患者的神经系统内有免疫球蛋白的合成。在 GBS 患者的血清中可检测出抗周围神经髓鞘的 IgM 抗体,其滴度与病程呈正相关。抗体对髓鞘的作用、抗体介导的炎性细胞活动增强及抗体依赖性细胞的细胞毒反应的共同作用,可能是 GBS 神经髓鞘脱失的主要机制。

(三)GBS 的免疫治疗

由于对 GBS 免疫学发病机制的认识,免疫治疗在临床已被广泛采用,包括静脉大剂量丙种球蛋白、血浆置换、肾上腺糖皮质激素等。

1. 静脉大剂量丙种球蛋白

是目前我国,特别是儿科较为广泛使用的治疗手段。自 1985 年有学者首次将其用于治疗 GBS 患者后,很多国家应用此疗法获得良效。本疗法可缩短病程,急性期可抑制病情进展。其作用机制可能与抑制性 T 细胞的免疫调节功能增强,使 Th1 和 Th2 的比例趋于平衡有关。用法为 400mg/kg·d,连续使用 5 天。一般静点滴速开始 40mL/h,逐渐增加到 100mL/h。

2. 血浆置换

也是国外常用的治疗方法,1978 年首次用于 GBS 的治疗,早期应用可缩短病程,但不能降低死亡率。其治疗 GBS 的作用机制可能是清除患者血浆中的髓鞘毒性抗体、致病炎性因子及抗原抗体免疫复合物等,减轻神经髓鞘的中毒作用,促进髓鞘的修复和再生。血浆置换的位置一般在肘前静脉或股静脉。采用细胞分流器作连续血流离心,术中必须加用肝素等抗凝剂。清除血浆后将已分流的血细胞及血浆代用品再回输给患者。每次更换血浆量为 40~55mL/kg。置换的次数根据病情而定,为 5~8 次不等。因该疗法要求的条件较高,难度较大,在我国尚未被广泛采用。

1993 年欧洲 GBS 协作组对 383 个 GBS 患者进行随机分组,在出现神经系统症状后 2 周内分别接受血浆置换及静脉大剂量丙种球蛋白,结果显示两种疗法的作用无差别。

3. 糖皮质激素

激素治疗 GBS 始于 1951 年。虽经近 40 年的临床应用,但国内外学者对其是否适用于 GBS 患者仍存在不同观点。从理论上讲,由于 GBS 的免疫学发病机制,使用糖皮质激素是合理的。但因为 GBS 是自限性疾病,如在病程较晚时应用疗效常不明显。糖皮质激素的疗效与 GBS 的病程、病情及激素的品种、剂量和给药途径有很大关系。北京儿童医院近 20 年来不使用糖皮质激素治疗 GBS,主要原因是激素易引起感染,特别是在呼吸肌麻痹者容易出现肺部炎症,使病情加重。

三、重症肌无力

重症肌无力也是一种自身免疫性疾病,主要累及神经肌肉接头处突触后膜的乙酰胆碱受体(Ach-R)。典型的临床表现是活动后加重的骨骼肌无力,多数患者有眼睑下垂和眼球活动受限,症状表现为晨轻暮重。目前认为抗 Ach-R 抗体介导的体液免疫和 T 细胞介导的细胞免疫是重症肌无力的主要发病机制。胸腺在激活和维持重症肌无力的自身免疫反应中起重要作用。

(一)重症肌无力的免疫学机制

1672 年 Thomas Willi 第一次描述了重症肌无力的临床症状。经过数百年的探索,目前已经认识到因免疫攻击导致神经肌肉接头处突触后膜上的 Ach-R 数目减少是造成重症肌无力的主要原因。重症肌

无力的自身抗原主要是烟碱样 Ach-R。在正常人群中 Ach-R 的产生和代谢形成平衡,虽然有少量的抗体生成,但不会致病。当易感人群被某一种病毒感染后,由于病毒表面与 Ach-R 之间有共同抗原,相应的抗体就会对病毒和 Ach-R 同时产生攻击行为;另一种可能是抗体对 Ach-R 的代谢能力因病毒感染而扩大化;还有一种可能是病毒感染了胸腺,使其肌样上皮细胞表面的 Ach-R 致敏,形成自身抗原,并与具有抗原提呈作用的巨噬细胞结合,激活 T 细胞,继而刺激 B 细胞产生相应的抗体,攻击神经肌肉接头处的 Ach-R,引起器官特异性的自身免疫性疾病。抗 Ach-R 抗体引起的神经肌肉接头障碍可能是这种抗体与受体结合后,在补体 C3、细胞因子等的作用下引起 Ach-R 数目减少,并出现突触后膜变长、皱褶消失和突触间隙增宽等形态学改变,最终导致受体溶解。也有学者认为血中的抗 Ach-R 抗体可直接封闭突触后膜的 Ach-R,使受体不能与乙酰胆碱结合。

(二)重症肌无力患者的免疫状态

胸腺是控制细胞免疫的中心器官。大多数重症肌无力患者有胸腺功能异常。胸腺病理研究发现 80%~90% 的患者胸腺有改变。据 1996 Levinson 和 Wheathley 报告,大约 65%~75% 的重症肌无力患者有胸腺滤泡增生,10% 有隐匿性胸腺瘤,10%~20% 有胸腺萎缩。根据一组无胸腺瘤而行胸腺切除患者的 5 年追踪结果显示,30% 的患者可完全恢复正常。重症肌无力患者的胸腺细胞中含有攻击 Ach-R 的免疫反应成分,如 Ach-R 抗体、抗原提呈细胞、Ach-R 反应性 B 细胞、Th 细胞和细胞因子等。

重症肌无力的异常免疫反应被认为是多克隆或寡克隆 B 细胞活动的结果。患者血清中含有不同比例的抗 Ach-R 抗体,而不是抗某一抗原决定基的单一抗体。抗 Ach-R 的 IgG 抗体有 5 个肽段,以抗 α -链为主。多数患者的血清中可检测到抗 Ach-R 抗体。肌肉活检可见突触后膜上有抗 Ach-R 抗体与 Ach-R 的结合物。把患者的血清注射给小鼠可导致出现与重症肌无力患者相同的临床症状。多数全身型重症肌无力患者血清中抗 Ach-R 抗体阳性,而眼肌型患者中 1/3 不能检测到这种抗体。根据流行病学、临床表现以及血清学检查,有些学者认为眼肌型和全身型是两种不同的疾病。重症肌无力患者体内除了抗 Ach-R 抗体外,还有一些抗肌肉成分的抗体如抗肌动蛋白(actin)抗体、抗肌凝蛋白(myosin)抗体等。这些抗体可能在血清抗 Ach-R 抗体阴性患者的发病中起一定作用。重症肌无力患者的 T 细胞功能异常包括调节性 T 细胞和帮助性 T 细胞。抗 Ach-R 抗体的产生依赖于 T 细胞的帮助。Hohfeld(1987)和 Melms(1989)等已证实,若用激光照射大鼠胸腺或在大鼠出生时切除胸腺,则其 B 细胞对 Ach-R 不产生反应。在重症肌无力发病中发挥作用的 T 细胞主要是 CD4⁺ 细胞。用抗 CD4⁺ 细胞抗体治疗重症肌无力可长期缓解病情,但不能减低患者血中抗 Ach-R 抗体的水平。

(三)重症肌无力的免疫治疗

重症肌无力患者除使用各种胆碱脂酶抑制剂,延长神经肌肉接头处的乙酰胆碱作用外,还可使用血浆置换、大剂量免疫球蛋白和糖皮质激素治疗。方法和用量可参考多发性硬化和 GBS 的治疗。

(李湘青)

第二节 神经系统疾病的免疫学改变

一、癫痫与免疫

癫痫是一种临床常见综合征,以脑部神经元异常放电所致的反复和短暂的中枢神经系统功能失常为特征。为探讨其病因及发病机制,人们从解剖、遗传、生理、生化、分子生物学等很多方面作了大量的工作。自 Kopeloff 等 1942 年在猴子身上引出实验性免疫性癫痫的动物模型,特别是 1969 年 Walker 首次提出癫痫的免疫学发病机制以来,人们对这个理论进行了动物实验和癫痫患者的临床研究,初步了解到癫痫患者有免疫功能的异常,这主要包括细胞和体液免疫两个方面。