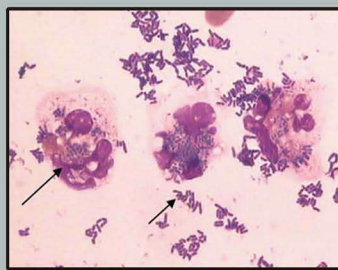
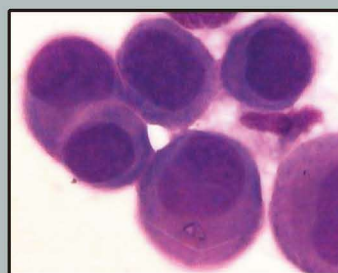
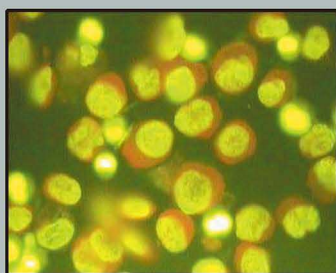
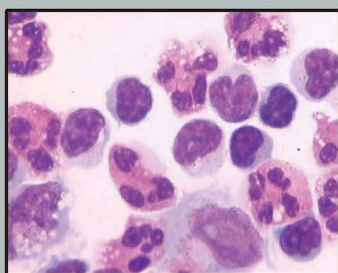


LINCHUANG NAOJIYE
XIBAO ZHENDUAXUE

临床脑脊液 细胞诊断学

何俊瑛 卜 晖 邹月丽 李 奕 主编

细胞图谱 临床表现
诊断治疗 病例分析



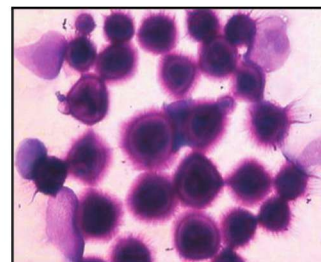
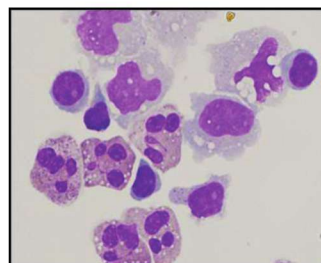
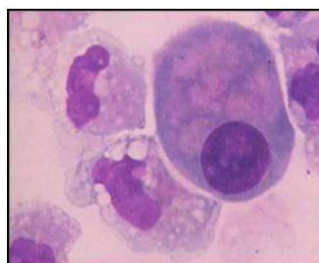
河北出版传媒集团
河北科学技术出版社

LINCHUANG NAOJIYE
XIBAO ZHENDUANXUE

临床脑脊液 细胞诊断学

何俊瑛 卜 晖 邹月丽 李 奕 主编

细胞图谱 临床表现
诊断治疗 病例分析



河北出版传媒集团
河北科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

临床脑脊液细胞诊断学 / 何俊瑛等主编. —石家庄:
河北科学技术出版社, 2018. 1
ISBN 978 - 7 - 5375 - 9048 - 8

I. ①临… II. ①何… III. ①脑脊液 - 细胞诊断
IV. ①R446. 14

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 161598 号

临床脑脊液细胞诊断学

何俊瑛 卜 晖 邹月丽 李 奕 主编

出版发行 河北出版传媒集团
河北科学技术出版社
地 址 石家庄市友谊北大街 330 号 (邮编: 050061)
印 刷 河北新华第一印刷有限责任公司
经 销 新华书店
开 本 889 × 1194 1/16
印 张 28
字 数 600 千字
版 次 2018 年 1 月第 1 版
2018 年 1 月第 1 次印刷
定 价 180.00 元

编 委 会

主 编 何俊瑛 卜 晖 邹月丽 李 奕

副主编 (按拼音首字母排序)

范敬医 谷聚贤 郭伟宾 何红彦 洪 坤 黄庆生
刘惠钦 孟兆华 孙 伟 孙雅菲 尹 化 张 毓
朱艳霞

编 委 (按拼音首字母排序)

白 鸽 陈 倩 崔会娟 崔君昭 崔晓蒙 丁文婷
高瑞平 巩 忠 郭小肃 韩玮欣 何禄艳 李 青
李晓庆 李玉静 李媛媛 刘 畅 刘 澜 刘 鑫
刘亚娟 吕文静 马国梅 孟 琦 钱丽花 孙千福
田亚楠 王 轩 王静静 燕犁天 杨靖祎 杨小彬
张 楠 张 鹏 张环环 张琴琴 张亚杰 赵 跃
赵则燕 郑明明 周园园

秘 书 赵 跃

何俊瑛教授

何俊瑛，女，河北医科大学第二医院神经内科主任（西院区）、主任医师、教授、硕士研究生导师，中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液学组副组长，中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会副主任委员，河北省医学会神经病学分会中枢神经系统感染与脑脊液细胞学学组组长，北京神经内科学会神经感染与免疫专业委员会副主任委员，《Neuroimmunology and Neuroinflammation》《脑与神经疾病杂志》《中国现代神经疾病杂志》等杂志编委。



1978年毕业于河北医科大学，获学士学位，毕业后在河北医科大学第二医院神经内科工作至今。1988—1989年在日本信州大学神经内科研修。长期从事临床、教学、科研方面工作，在河北省率先开展了脑脊液细胞学检查，并建立了脑脊液库，在国内较早开展了结核性脑膜炎脑脊液单核细胞内抗原检测及抗酸染色。对于巨细胞病毒感染与动脉粥样硬化性脑梗死之间的相关性有较深入的研究。先后承担和参与国家级和省级攻关课题、省自然科学基金项目、省卫生厅等多项课题研究，曾获河北省卫生厅科技成果一等奖1项、河北省科学技术进步奖三等奖1项、河北省科技成果二等奖2项。目前其所率团队承担着国家重点研发计划精准医学研究项目癌性脑膜炎病因分型研究（2016YFC0904503），在脑膜癌病的诊断及规范化治疗等方面的研究在国内处于领先水平。

培养硕士研究生50余名，在国家及省级专业期刊上发表论文100余篇；发表SCI论文4篇，参与编写著作5部，主编著作1部。

卜晖教授

卜晖，女，河北医科大学第二医院神经内科副主任、西院区神经内科主任、主任医师、教授、博士研究生导师，中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液学组秘书，中国医师协会神经内科医师分会神经感染性疾病专业委员会委员，河北省医师协会神经内科医师分会委员，北京神经内科学会神经感染与免疫专业委员会常务委员，河北省中西医结合学会重症肌无力专业委员会副主任委员，河北省医学会神经病学分会中枢神经系统感染与脑脊液细胞学学组副组长，河北省中老年保健协会帕金森病及相关疾病专业委员会常务委员。



1989年毕业于河北医科大学临床医学专业，获学士学位，毕业后在河北医科大学第二医院神经内科工作至今。2001年获硕士学位。2004—2007年师从李春岩院士，并获得博士学位。在运动神经元病、神经系统变性、中枢神经系统感染性疾病及脑膜癌病等方面的研究有着较深的造诣，多年来先后承担和参与国家重点研发计划精准医学研究项目、国家及河北省自然科学基金资助项目、河北省科学技术研究与发展计划项目、河北省卫生厅医学科学研究重点临床应用课题、河北省医学适用跟踪项目等多项国家级与省级重点项目，获河北省科学技术进步三等奖1项，河北省医学会优秀医学科技成果二等奖2项。

目前在国内学术期刊上发表论文近50篇，发表SCI论文4篇。参编或主编《临床应用神经解剖》《偏头痛防治173》等专业书籍6部，培养硕士研究生30余名。

邹月丽博士

邹月丽，女，医学博士，河北医科大学第二医院副主任医师、副教授，河北省医学会神经病学分会中枢神经系统感染与脑脊液细胞学组秘书。医大二院神经内科、细胞学实验室负责人。



2005—2008 年师从何俊瑛教授并获得硕士学位，同时就职于河北医科大学第二医院神经内科工作至今，2015 年毕业于河北医科大学研究生学院，师从郭力教授并取得博士学位，攻读博士期间对“结核性脑膜炎”的早期诊断进行了深入研究，并在河北省内率先开展了脑脊液改良抗酸检测、脑脊液 Gene Xpert MTB/RIF 检测，目前已成为临床辅助诊断中枢神经系统感染特别是结核性脑膜炎必不可少的检测手段。在脑脊液细胞学室工作多年，对中枢神经系统感染性疾病及脑脊液细胞学诊断有着较深造诣，长期以来同时从事临床、教学、科研工作，参与了国家重点研发计划精准医学研究项目、多项河北省医学适用跟踪项目及河北省科学技术研究与发展计划项目，以第一主研人完成的河北省卫生厅课题获得河北省卫生厅科技成果一等奖、河北省科学技术进步三等奖。在中文核心期刊及 SCI 发表论文多篇，其中以第一作者发表 SCI 论文 4 篇。参编了《临床脑脊液细胞学诊断》《神经内科主治医师 878 问》等书籍。

李奕博士

李奕，女，医学博士，河北医科大学第二医院副主任医师、副教授，河北省老年医学会神经病学分会委员。

2007年毕业于河北医科大学临床医学系，毕业后在河北医科大学第二医院工作至今。硕士研究生时期师从河北医科大第二医院神经内科何俊瑛主任，从事中枢神经系统感染、病毒性脑炎的相关研究。2009—2013年博士研究生时期师从河北医科大学第二医院神经内科李春岩院士，从事运动神经元病相关的基础研究。长期以来从事临床、教学、科研工作，在核心期刊发表论文及SCI论文多篇。目前以第一主研人承担的研究课题有：国家自然科学基金资助项目（项目编号81701264）、河北省自然科学基金青年基金（项目编号C2011206075）、河北省卫生厅医学科学研究重点课题计划《河北省抗NMDA受体脑炎多中心、前瞻性登记研究》等。参编《临床脑脊液细胞学诊断》等医学专著。



神经科学发展日新月异，精准诊断及治疗的时代已经到来，随着新技术的不断进展，我国的脑脊液细胞学技术在细胞收集、染色、病原学检测等方面也有了突飞猛进的进展，已从单纯的形态学研究发展为形态与功能相结合、从病理学到基因诊断相结合的新阶段，从单纯的临床诊断依据变为判断治疗预后所不可缺少的依据。所以医学工作者迫切需要有一部能反映脑脊液细胞学先进水平的、实用的神经系统疾病诊断及治疗的书籍。



本书对何俊瑛教授、卜晖教授等十多年的临床技术积累和脑脊液细胞学方面的研究与应用成果进行了总结，将脑脊液细胞学的基础知识、疾病的前沿进展及近年来发展之路与未来的研究方向与设想融入中枢神经系统常见病及罕见病例中，将脑脊液细胞学的研究成果生动地结合到临床诊断中，既有常见病的概述及进展，又有典型案例的分析及总结，本书采用了大量珍贵的脑脊液细胞图片，做到了真正的图文并茂，本书是临床医师、检验医师及医学生在医疗、教学、科研工作时的一本非常实用的参考书；同时本书包含了脑脊液细胞学国内一流水平的研究成果。

这部《临床脑脊液细胞诊断学》内容丰富翔实，图文并茂，相信本书一定会成为令神经内科、感染科、肿瘤科、检验科、病理科、儿科、神经外科、血液科等临床及检验医师耳目一新、爱不释卷的参考书籍。

中国工程院院士

河北医科大学第二医院原院长



2018 年元月

光阴似箭，日月如梭，何俊瑛教授、孔繁元教授、郭力教授等主编的《临床脑脊液细胞学诊断》为我们河北感染及细胞学的工作起到很大的促进作用，并已成为临床、教学、科研的参考书。距该书 2008 年入选新闻出版总署第二届“三个一百原创出版工程图书”已有近十个年头了，脑脊液细胞学的研究也从细胞形态学、基础学到分子学有了不断创新与突飞猛进的发展，临床脑脊液细胞诊断技术已成为临床必不可少的常规检测手段。脑脊液细胞检测已在中枢神经系统感染性疾病、脑膜癌以及其他多种常见及罕见中枢神经系统疾病的精准诊断及治疗上突显优势。



何俊瑛教授在河北省内首先开展了脑脊液细胞学检查，并建立了脑脊液库，在国内率先开展了结核性脑膜炎脑脊液单核细胞内抗原检测，对脑膜癌病的脑脊液细胞学及二代测序基因诊断、鞘内注射及靶向治疗均处于国内领先水平，并且何俊瑛及卜晖教授还承担了国家重点研发计划精准医学研究项目癌性脑膜炎病因分型研究（2016YFC0904503）。而这部《临床脑脊液细胞诊断学》是近十年来临床经验积累及脑脊液细胞学技术的发展在疾病诊断的过程中所发挥重要作用的总结与梳理，内容多为原创且丰富翔实，图文并茂，是一部神经科及相关学科的临床医师在医疗、教学、科研工作中非常实用的难得的且有益的参考书。

中华医学会神经病学分会常务委员
中华医学会神经病学分会神经免疫学组组长
中国免疫学会神经免疫分会副主任委员

2018 年元月

半个世纪以来，脑脊液细胞学在神经内科前辈侯熙德教授、栗秀初教授、孔繁元教授、李春岩教授的关怀指导下，在全国感染及脑脊液学组组长赵钢教授的领导下，全国各脑脊液细胞学团队在感染、自身免疫性脑炎及肿瘤等学科有了突飞猛进的发展。自《临床脑脊液细胞学诊断》一书出版后的十年间，脑脊液细胞学从细胞形态学、基础学到分子学不断创新，这一诊断技术已成为临床必不可少的常规检测手段及临床诊断依据，病因学诊断特别是在基因诊断及治疗方面有了飞跃式发展。神经系统感染性疾病是继卒中之后的神经系统第二大高发病，脑脊液检测已成为中枢神经系统感染性疾病诊断与治疗的必备依据，特别是在脑膜癌病的精准诊断及治疗上更是突显优势。脑脊液细胞学成为脑活体病理诊断，并且越来越得到各方面专家的认可，特别是在肿瘤二代测序与靶向治疗方面成为临床及科研的突破口。

为了适应我国神经内科学快速发展及脑脊液细胞学研究的需要，反映最新的进展，作者根据多年临床实践与经验并参考大量国内外文献资料，以脑脊液细胞学的基本理论为基础，在各个章节采用对临床常见病概述、定义、机制、诊疗进展以及对疑难病例进行分析讨论的形式，并配以脑脊液细胞学演变的图解，尽显脑脊液细胞学在疾病进程过程中的价值。

这部《临床脑脊液细胞诊断学》内容丰富翔实，图文并茂，相信本书将成为广大神经内外科、感染科、肿瘤科、检验科、病理科、儿科、神经外科、血液科等临床医师及检验医师有价值的参考书籍。我们团队在编写过程中难免有不足之处，恳请广大同仁批评斧正，同时感谢医院领导及神经内科的全体同仁的支持，感谢感染团队全体成员所付出的艰辛劳动。

本书出版之际恰逢河北医科大学第二医院建院一百周年（1918—2018），我们谨以此书为贺。

编 者

2018 年元月

目 录

概述	(1)
第一章 脑脊液、脑脊液细胞及脑脊液细胞学诊断	(5)
第一节 脑脊液及脑脊液细胞的收集	(5)
第二节 脑脊液细胞形态	(8)
第三节 脑脊液细胞学诊断	(23)
第二章 脑脊液细胞染色法	(27)
第一节 基本染色法	(27)
第二节 免疫荧光技术	(34)
第三节 免疫细胞化学	(36)
第四节 激光扫描共聚焦显微术在脑脊液细胞中的应用	(40)
第五节 Gene Xpert MTB/RIF 基因检测	(41)
第三章 结核性脑膜炎	(43)
第四章 真菌性脑膜炎	(101)
第一节 隐球菌性脑膜炎	(102)
第二节 毛霉菌性脑膜炎	(131)
第三节 其他真菌感染	(135)
第五章 化脓性脑膜炎	(147)
第六章 病毒性脑炎	(169)
第一节 总论	(169)
第二节 单纯疱疹病毒性脑炎	(175)
第三节 巨细胞病毒性脑炎	(183)
第四节 带状疱疹病毒性脑膜炎	(187)
第五节 流行性乙型脑炎	(190)
第六节 其他病原病毒性脑炎	(194)

第七章 自身免疫性脑炎	(196)
第八章 脑寄生虫病	(220)
第一节 脑囊虫病	(220)
第二节 脑阿米巴病	(235)
第九章 脑膜癌病、脑膜白血病及中枢神经系统淋巴瘤	(241)
第一节 脑膜癌病	(241)
第二节 脑膜白血病及淋巴瘤	(298)
第十章 神经系统脱髓鞘疾病	(325)
第一节 中枢神经系统脱髓鞘疾病	(325)
第二节 周围神经系统脱髓鞘疾病	(339)
第十一章 脑血管病	(347)
第一节 缺血性脑血管病	(347)
第二节 出血性脑血管病	(351)
第三节 脑静脉窦血栓	(362)
第四节 脑血管病脑脊液细胞学研究展望	(375)
第十二章 神经型布氏杆菌病	(377)
第十三章 其他疾病	(387)
第一节 颅内低压综合征	(387)
第二节 线粒体脑肌病	(392)
第三节 白塞病	(393)
第四节 克 - 雅病	(400)
第五节 神经梅毒	(405)
第六节 其他疾病	(412)
第七节 HIV 相关的神经系统病变	(427)

概 述

转眼又是十年，光阴似箭，脑脊液学及脑脊液细胞学又有了迅猛发展，目前已经从单纯的形态学研究步入了精准医学研究时代，许多理念和认识都有所突破与发展，脑脊液学及脑脊液细胞学已成为神经病理学必不可少的重要组成部分，可为临床诊断和治疗提供有力的依据。

一、脑脊液的功能

众所周知，脑脊液的成分对于脑细胞的正常代谢活动是至关重要的，而由于年龄或疾病导致的脑脊液循环和成分的改变会对神经元造成不利影响，如严重的脑脊液循环障碍可导致认知和运动障碍等。无论是正常还是疾病状态，脉络丛、脑脊液和脑组织之间的相互作用都是非常重要的。目前先进的生物技术使我们能更精确地评估神经系统的代谢、衰老、疾病。

脑脊液主要由脉络丛组织产生，脉络丛组织有很大的表面积，因此能很快地产生脑脊液，各脑室的脉络丛组织不断地产生脑脊液，并受到中枢神经系统代谢的调控。中枢神经系统有许多其他部位也可以产生脑脊液，如血脑屏障的毛细血管—星型胶质细胞复合体，血脑屏障内皮细胞，向脑室面的室管膜细胞等，但分泌得较慢。脑脊液不仅保护脑组织，还有重要的代谢功能；它也不仅仅是脉络丛内皮细胞滤过的气浆样液体，还来自内皮细胞的主动分泌，在神经细胞中传递着重要的信息。

脑脊液细胞功能的研究是目前研究的热点：在一些感染性疾病的脑脊液中，通过标记抗原或染色发现在淋巴细胞内也存在病原体，因此可能淋巴细胞也具有吞噬功能；第四军医大学西京医院赵钢教授的团队通过细胞培养等实验证明了 T、B 淋巴细胞有原始吞噬抗原颗粒的能力，对脑脊液细胞功能有了新的认识；激活性单核细胞的出现，提示细胞的一种慢性激活状态，常常出现在脑膜癌病的早期，激活性单核细胞增多高度提示脑膜癌病的可能性。

二、脑脊液学在几种中枢神经系统疾病中的研究进展

（一）病毒性脑炎

继 2015 年巴西等地广泛出现小头症儿童与母亲在怀孕前后感染寨卡病毒有关后，关于寨卡病毒引起小头症的机制就一直是神经科学家和神经病学家关注的焦点，随着寨卡病毒检测的广泛开展，2016 年神经感染领域最受关注的无疑是与寨卡病毒相关的神经损害。与寨卡病毒相关的吉兰-巴雷综合征、脑膜炎、脑炎、癫痫、脊髓炎的报道越来越多。北京协和医院关鸿志教授率先在国内将新一代测序应用于不明原因脑炎患者的病原体检测中，对病毒性脑炎的精准诊断及治疗起到了重要作用。

（二）化脓性脑膜炎

细菌性脑膜炎是中枢神经系统严重的感染性疾病，许多细菌均可引起本病，其中脑膜炎球菌所致者最多，其次为流感杆菌、肺炎球菌、大肠杆菌及其他革兰阳性杆菌等。细菌涂片、培养是

鉴定细菌感染的金标准。

近年来,许多手段应用于那些涂片培养阴性,临床表现不典型的细菌感染与非细菌感染的鉴别诊断,目前比较热门的是前降钙素原(PCT),在微生物感染和各种形式的炎性反应中,前降钙素原的循环水平可以升高几千倍,但降钙素不升高。这种升高与感染的严重性和死亡率相关。

(三) 结核性脑膜炎

近年来关于结核性脑膜炎(结脑)的诊断有了很大的进步:首先抗体检测由多克隆抗体转为单克隆抗体,并且这些抗体针对的还是一些分泌型的结核蛋白,只有活跃的结核菌才能产生,如ESAT-6、CFP-10等,结核抗体的检测仅仅是结核菌存在的间接依据,更进一步是要在单核细胞内找到结核抗原,这是结核菌存在的直接证据。但病原学诊断特别是脑脊液抗酸染色即齐-尼染色(Ziehl-Neelsen staining)仍然是诊断结脑的“金标准”,特别是2013年西京医院赵钢教授团队率先进行了脑脊液改良抗酸染色,该方法在结脑的早期诊断中有了突破性进展,河北医科大学第二医院何俊瑛教授团队也随后开展了该检测项目,并对该方法进行了系列研究,证实了该方法的有效性,阳性率达到80%左右,且在单核细胞、淋巴细胞及嗜中性粒细胞中均发现有抗酸杆菌的存在,为临床确诊结脑提供了可靠依据。

结核菌感染的免疫反应主要包括细胞免疫和体液免疫,但以细胞免疫反应为主,T淋巴细胞作为其反应的一部分,被结核菌抗原致敏后,这些抗原再次刺激时,活化的效应T淋巴细胞,主要是 CD_4^+ 、部分 CD_8^+ 细胞,产生细胞因子 γ 干扰素。大量研究表明,结核特异性分泌 γ 干扰素的T淋巴细胞可作为结核菌感染的一种可靠标志物。有文献报道,检测结核抗原特异性T淋巴细胞诊断结核,与皮肤PPD试验的符合率为89%,具有能检测活的免疫细胞的功能与状态等优点,已广泛应用于结核感染的辅助诊断。

另外, Gene Xpert 是一种核酸扩增检测系统的一种半巢式多重实时荧光半定量PCR体外诊断技术,不仅可用于诊断患者是否感染了结核杆菌,还可判断是否对利福平耐药($rpoB$ 序列存在突变),被认为是目前唯一能够快速诊断结核病及利福平耐药的全自动实施核酸扩增的技术。Xpert MTB/RIF技术可对痰液、脑脊液、肺泡灌洗液、肺组织匀浆、胃液、尿液、脓液等标本中的结核分枝杆菌进行检测。由于 $rpoB$ 基因是结核杆菌的特异性基因,所以该系统的检测特异性很高。

结脑的治疗与肺结核治疗基本相同,仍然是以传统的初始强化治疗及后续的巩固治疗为基础,值得注意的是血脑屏障的通透性随着结脑的病程有所变化,目前提出早期应用氟喹诺酮对治疗有效。糖皮质激素可通过抑制毛细血管扩张,减轻渗出和水肿,抑制白细胞的浸润和吞噬减轻炎症症状,但由于糖皮质激素的不良反应较多,因此寻找合适的适应证是目前的研究热点,美国学者使用斑马鱼-海分枝杆菌模型模拟结核病时发现,LTA4H在调节机体炎性和抗炎性细胞因子的平衡中起到了重要的作用,并提出了LTA4H启动子部位rs17525495基因多态性可以作为预测结脑患者激素反应性的指标。

(四) 隐球菌性脑膜炎

隐球菌性脑膜炎(隐脑)是由新型隐球菌及其变种引起的中枢神经系统感染性疾病,是中枢神经系统最常见的真菌感染。近年来,由于艾滋病的流行,抗生素、激素、免疫抑制剂的广泛应用,器官移植等原因,使得我国中枢神经系统隐球菌感染的发病率呈现上升趋势,脑脊液病原学检查对确诊隐球菌性脑膜炎至关重要,脑脊液真菌培养、脑脊液细胞学MGG染色、阿利新蓝染色及墨汁染色发现隐球菌是诊断的“金标准”,脑脊液隐球菌荚膜抗原检测、抗体检测、组织病理学检查及PCR检测也为早期诊断提供了可靠依据。

治疗方面，与其他深部真菌感染相比，新生隐球菌病的治疗在过去数十年有了显著进展。总的治疗原则包括：①早期、分期（诱导期/巩固期/维持期）、足疗程。②综合治疗。③早期鞘内注射两性霉素 B，可缩短隐球菌脑膜炎病程、减少后遗症发生的治疗。④针对原发病及并发症。

（五）自身免疫性脑炎

自身免疫性脑炎是近年来新发现的一大类免疫系统针对中枢神经系统抗原产生反应所致的疾病，以癫痫、认知障碍及精神异常为主要特点。有学者根据是否伴随肿瘤，将自身免疫性脑炎分为副肿瘤性和非副肿瘤性，而非副肿瘤性自身免疫性脑炎又包括病毒感染性、自身免疫疾病伴随性及自身抗体介导性。副肿瘤性神经综合征是由系统性肿瘤引起神经系统间接损伤的综合征，患病率为 0.09%，发病年龄 26~80 岁，男性多于女性，临床表现多样，最经典的包括感觉神经元神经病、边缘叶脑炎、亚急性小脑变性、Lambert-Eaton 综合征等，也可伴随一种恶性肿瘤，多合并小细胞肺癌，少数合并乳腺、卵巢、睾丸等恶性肿瘤。北京同仁医院王佳伟教授及北京协和医院关鸿志教授在国内率先开展了自身免疫性脑炎的抗体检测，目前实验室常见的细胞内抗原抗体包括 Hu、Yo、Ri、CV2、Ma2、amphiphysin 抗体等，细胞表面抗原抗体包括：抗 NMDAR 抗体、抗 LGI1 抗体、抗 GABAB 受体抗体、AMPA 受体抗体及 CASPR2 抗体等。

自身免疫性脑炎的诊断需要综合患者的临床表现、脑脊液、神经影像学 and 脑电图检查等辅助检查，不同类型的脑炎具有特征性的临床表现，同一患者还可出现多重抗神经元抗体阳性的现象，血清和脑脊液中检测到自身免疫性脑炎的抗体是诊断该病的金标准，且抗体滴度变化有助于对病情及治疗效果的评价。

目前关于自身免疫性脑炎尚无统一标准的治疗方案，早期应用免疫治疗至关重要。自身免疫性脑炎患者预后良好，尤其是抗 NMDAR 脑炎患者 75% 以上可以恢复正常神经功能。

（六）脑膜癌病

脑膜癌病是指恶性肿瘤弥漫性或多灶性播散至软脑膜，以癌细胞选择性浸润软脑膜为特点，是恶性肿瘤患者最严重的神经系统并发症，其发病率逐渐增加，并且致死率较高，中位生存期仅仅 3~6 个月。由于其临床表现多种多样，缺乏特异性，临床容易漏诊及误诊，脑脊液细胞学检查是目前诊断脑膜癌病的“金标准”，多次送检可增加早期检出率，头颅影像学、肿瘤标志物、基因检测等有助于脑膜癌病的诊断，尤其是利用细胞免疫组化方法寻找特异性的肿瘤标志物将有助于对原发病灶的寻找。

近年来，针对肿瘤的治疗已成为国内外学者研究的热点问题，而关于脑膜癌病的研究较少，由于血脑屏障及血脑脊液屏障的存在，全身化疗使脑脊液中达到治疗浓度的药物十分有限，脑膜癌患者的血脑屏障及血脑脊液屏障已破坏，全身化疗联合鞘内注射能给患者带来潜在的益处。河北医科大学第二医院何俊瑛和卜晖教授团队近年来对脑膜癌病的治疗进行了系列研究，且初步取得了突破性进展，即通过基因检测后应用靶向药物联合鞘内注射治疗脑膜癌病，通过比较发现，接受鞘内化疗的患者比未接受鞘内化疗的患者中位生存期延长了 15 个月，最长可达 3~5 年，鞘内化疗能够改善患者的症状，延长患者的生存期，鞘内化疗可以绕过血脑屏障及血脑脊液屏障的限制而使药物直接到达病灶部位，且不良反应相对较少，是早期治疗脑膜癌病的主要方法之一，目前有四种药物被美国 FDA 允许鞘内注射：氨甲蝶呤、阿糖胞苷、阿糖胞苷脂质体和噻替派，其他的新兴药物包括托泊替康、依托泊苷、氟尿苷、利妥昔单抗、生物制剂白介素-22、 α -干扰素、激活淋巴细胞因子等。鞘内化疗可分为 3 个时期：诱导期、巩固期及维持期，鞘内化疗目前已在临床广泛应用，但其也有一定不良反应，多与药物的毒不良反应相关。分子靶向药物具有疗效确切、不良反应小及耐受性好等优点使其在临床中得到广泛应用，其中表皮生长因子受体酪

氨酸激酶抑制剂类药物（吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼等）在 EGFR 基因突变的癌症患者中应用最广泛。

总之，脑膜癌病不再是一个不治之症，早期诊断、规范治疗会明显延长患者生存期，联合应用基因检测并早期靶向治疗，带瘤生存是未来的发展方向。

三、总 结

十年磨一剑，神经科学有了突飞猛进的发展，特别是中枢神经系统感染性疾病有了不断进步，并达到了精准的诊断及治疗。本书总结了当前中枢神经系统感染性疾病、脑膜癌病的进展，并将近年来的典型、疑难病例进行总结和讨论，旨在不断提高对中枢神经系统感染及脑膜癌病诊断及治疗的认识，希望本书为神经学科的更进一步发展增砖添瓦，造福于广大患者。