

GENETICS
IN NEUROLOGY

神经 遗传病学

▲ 刘焯霖 梁秀龄 著
▲ 人民卫生出版社

神 经 遗 传 病 学

刘焯霖 著
梁秀龄

人 民 卫 生 出 版 社

神经遗传病学

刘焯霖 梁秀龄 著

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

中国文联印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 18.5印张 8插页 427千字

1988年10月第1版 1988年10月第1版第1次印刷

印数: 00,001—6700

ISBN 7-117-00694-3/R·695 定价: 9.80元

〔科技新书目 169—127〕

前 言

神经系统遗传性疾病是遗传性疾病的重要组成部分，对人的健康危害极大，而且，还与优生优育、家庭幸福、人类社会的发展息息相关。开展神经遗传病学方面的研究，对提高我们民族素质及人民的健康水平有着深远的意义。

目前，神经遗传性疾病的研究，已经达到了分子遗传学水平，这给遗传疾病的防治工作展示了美好的前景。近10余年来，我科在开展神经遗传病学研究工作中，不但开设了专科门诊，还完善、充实了神经系统遗传病实验室，并有了一支包括硕士、博士研究生在内的临床科研队伍。我们还接受了国家自然科学基金会、卫生部等交给的有关专业的研究任务，有些已作了总结，并获得了科研成果奖。但是，过去由于种种原因，造成国内在这方面的研究工作远远落后于社会发展及客观要求，直到近年来才有了较大的发展。1981年、1985年先后召开过两次全国神经精神遗传病的学术会议，1986年举办了全国神经系统遗传病学习班，1987年正式成立了中华医学会医学遗传学会神经遗传病学组，并建立了全国的协作组织，出版通讯，加强联系，从而使神经遗传性疾病的研究在全国各地逐步地开展起来，临床及研究队伍也在不断扩大。虽然如此，在国内还尚未见有这方面的参考书籍出版，因而我们撰写了这本神经遗传病学的专著，希望能对该专业的研究工作与发展起到一定的促进作用。

据统计，已报道的神经系统遗传疾病近100余种，具有神经症状的遗传疾病已超过200种，但由于篇幅所限，我们对以其它系统症状为主的，而神经症状仅为一部分表现的遗传病未列入本书讨论，如遗传性代谢病有其独特的病因与发病机理，所涉及的系统相当广泛，但本书仅以神经系统症状突出的遗传性代谢病放在有关章节中讨论。

由于是新学科，所以对很多观点都存在争论。我们收集了建国以来至1986年底的国内近300种期刊及资料，再根据我科30余年的经验及国外的经验、信息，展开充分的论证，故本书基本上能反映我国神经遗传病的临床研究概况，同时又设法弥补了国外同类书病例少的缺陷。本书注重临床，由点到面，系统地描述了疾病的临床及遗传学特点，并对基础理论和临床医疗、实验技术方面的新观点也有一定篇幅的叙述。

本书的完成得到我科同志的鼎力相助和通力合作，他们为此进行了大量的资料收集、整理、编制图表、索引等工作。为此，我们谨对全科同志，尤其是潘锡榜、余龙、陈彪、李洵桦、王尚武、徐东升、胡学强、叶曙、谢冰、林青晖、张影如、徐书雯、欧翠华等同志表示热切的谢意。

编 者

1987. 8于中山医科大学

FA40/10

目 录

第一章 概论	1
第一节 神经系统遗传性疾病的发病概况.....	1
第二节 发病年龄与遗传方式.....	4
第三节 症状与体征.....	6
第四节 病因和发病机理.....	9
第五节 诊断和防治.....	11
第六节 神经系统遗传病的分类.....	20
第二章 周围神经系统疾病	23
第一节 Leber氏视神经萎缩.....	24
第二节 遗传性睑下垂.....	26
第三节 先天性面肌双瘫.....	27
第四节 Marcus-Gunn综合征.....	27
第五节 遗传性感觉神经根神经病.....	28
第六节 遗传性淀粉样变性神经病.....	30
第七节 腓骨肌萎缩症.....	31
第八节 Roussy-Lévy 综合征.....	35
第九节 Dejerine-Sottas病.....	36
第十节 遗传性共济失调性多发性神经炎样病.....	37
第十一节 无 α 脂蛋白血症.....	39
第十二节 血卟啉病性周围神经炎.....	40
第十三节 异烟肼所致之周围神经炎.....	48
附： 家族性植物神经功能不全.....	51
第三章 脊髓-小脑-脑干系统疾病	54
第一节 Friedreich共济失调.....	59
第二节 遗传性痉挛性截瘫.....	62
第三节 后柱性共济失调.....	64
第四节 遗传性痉挛性共济失调.....	64
第五节 无 β 脂蛋白血症.....	67
第六节 共济失调毛细血管扩张症.....	68
第七节 脊髓-桥脑变性.....	71
第八节 橄榄桥脑小脑萎缩(Menzel型).....	71
第九节 小脑-橄榄萎缩(Holmes型).....	73
第十节 肌阵挛性小脑协调障碍.....	74
第十一节 Marinesco-Sjögren综合征.....	75
第十二节 Joseph病.....	75

第十三节	亚急性坏死性脑脊髓病	76
第十四节	周期性共济失调	77
第十五节	Hartnup病	77
第四章	锥体外系统疾病	81
第一节	肝豆状核变性	81
第二节	慢性进行性舞蹈病	96
第三节	家族性震颤麻痹	99
第四节	遗传性原发性肌阵挛	101
第五节	家族性震颤	102
第六节	手足徐动症	104
第七节	扭转痉挛	105
第八节	Hallervorden-Spatz病	107
第九节	家族性基底节钙化	108
第五章	运动神经元疾病	112
第一节	家族性肌萎缩性侧索硬化症	112
附:	Guam型肌萎缩性侧索硬化症	114
第二节	婴儿型进行性脊肌萎缩症	115
第三节	少年型家族性进行性脊肌萎缩症	117
第四节	成年慢性近端脊肌萎缩症	119
第五节	慢性进行性远端脊肌萎缩症	122
第六节	肩胛腓骨肌萎缩症	122
第六章	肌肉疾病	125
第一节	进行性肌营养不良症	125
第二节	强直性肌营养不良症	137
第三节	先天性肌强直症	141
第四节	先天性副肌强直症	143
第五节	低钾性周期性麻痹	144
第六节	高钾性周期性麻痹	147
第七节	正常血钾性周期性麻痹	148
第八节	家族性重症肌无力	149
第九节	良性先天性肌张力不全症	151
第七章	神经皮肤综合征	157
第一节	结节性硬化症	157
第二节	多发性神经纤维瘤病	167
第三节	脑-面血管瘤病	175
第四节	着色性干皮病	178
第五节	色盲失禁症	184
第六节	脱色素性色素失禁症	188
第八章	发作性疾病	198

第一节	癫痫·····	198
第二节	肌阵挛性癫痫·····	243
第三节	热性惊厥·····	247
第四节	偏头痛·····	249
第五节	遗传性Q-T间期延长·····	253
第九章	染色体疾病·····	264
第一节	先天愚型·····	264
第二节	18-三体综合 征·····	273
第三节	13-三体综 合 征·····	274
第四节	Turner综合征·····	274
第五节	先天性睾丸发育不全·····	276
第六节	脆性X染色 体 综 合 征·····	276
索引 ·····		282
附录 ·····		287

第一章 概 论

第一节 神经系统遗传性疾病的发病概况

神经系统遗传性疾病是神经系统疾病和医学遗传学的重要组成部分,与优生学的关系极其密切。1983年Mckusick在他所著的《人类的孟德尔式遗传》(第六版)中统计人类的单基因遗传病为3 500种以上*,其中累及神经系统的疾病或综合征达1 637种,在这当中有268种是在1978至1982年这五年间新发现的。另一方面,在这1 637种疾病或综合征中,以神经系统症状为主要表现而被归类为神经系统遗传病的约有200多种。美国华盛顿大学统计儿童神经系统疾病中肯定或可能与遗传有关的疾病占56.9%;成人因患神经系统疾病的住院患者约有38%属于遗传病。薛启冀认为累及神经系统的遗传性代谢病已有100多种。神经系统遗传病病种之广,近年陆续发现新病种之多,于此可见一斑。

50年代初期至60年代中期,我国在神经系统遗传病这个领域已经开展了一些研究工作,诸如病例报告、病理、生化、诊断和治疗等方面的探索和研究。1977年以来,全国对神经系统遗传病的研究,无论在广度和深度都取得很大进展。1981年及1985年分别在江西庐山及山东青岛召开了第一届和第二届全国神经精神科遗传病会议。1986年在徐州举办了全国性的神经系统遗传病学习班。国内不少地区也相继举办了性质相似的会议和学习班,出版了不定期刊物,所有这些措施推动了全国医学界在神经系统遗传病研究方面的长足进步。

据统计,我国自1950年1月至1985年12月的36年间,在259种中文杂志上发表的神经系统遗传病近100种,其中以进行性肌营养不良症、遗传性共济失调、肝豆状核变性、癫痫**和智能发育障碍*** (包括先天愚型)的病例较多。中山医科大学神经病学研究室^[1]于1982年在广东省五个地区共152 318人口中进行了神经系统遗传病的流行病学调查,发现罹患神经系统遗传病(不包括绝大部分遗传性代谢病以及多基因遗传病)者158例,患病率为103.7/10万,全国调整率为109.3/10万,其中男患者96例,患病率为126.5/10万;女患者62例,患病率为81.1/10万。这158例分属15个病种,当中以癫痫**、遗传性共济失调、先天愚型以及遗传因素所致的脑发育不全等例数较多。另外,该研究室还总结了1980至1984年间神经系统遗传病专科门诊的工作^[2],共积累病例492例,分属37个病种(表1-1),以单基因遗传病及染色体病为主。而大部分的多基因遗传病,例如大多数癫痫、偏头痛、糖尿病性神经病变、脑动脉硬化等均未列入。某些病例虽怀疑为神经系统遗传病(如遗传性代谢病),因囿于检查条件而未能确诊者也未列入统计内。在这492例中,以损害肌肉系统的疾病最多(143/492,占29.07%);脊髓-脑干-小脑系统疾病(遗传性共济失调)次之(76/492,占15.45%);锥体外系统疾病又次之(73/492,占

* 1986年在柏林举行的第七届国际人类遗传学会议上, Mckusick的报告提到:截至1986年9月17日止,人类的单基因遗传病为4003种。

** 指原发性癫痫,并在一级亲属中有一个以上患同样病。

*** 指病因未明,在一级亲属中有一个以上患同样病。

表1-1 神经系统遗传病专科门诊五年(1980~1984)所见病种及其在各年龄组的分布

	0— (岁)	10— (岁)	20— (岁)	30— (岁)	40— (岁)	50— (岁)	60— (岁)	合计	占总患者数合计 的百分比(%)
腓骨肌萎缩症	3	5	9	4	1	1		23	4.67
肥大性间质性多发性神经病 (Dejerine-Sottas)			1					1	0.20
Leber氏视神经萎缩	2							2	0.41
遗传性眼睑下垂	1	1	2					4	0.82
Friedreich型共济失调症	2	4	4					10	2.03
Marie型共济失调症			6	7	8	4	1	26	5.28
遗传性痉挛性截瘫	5	16	1		3	3		28	5.69
共济失调毛细血管扩张症		4						4	0.82
橄榄桥脑小脑萎缩					4	3		7	1.43
遗传性晚发性小脑皮层变性						1		1	0.20
肝豆状核变性	1	11	14	12	2			40	8.13
遗传性舞蹈病			1	5	2			8	1.62
遗传性家族性震颤			1	1	2	3		7	1.42
扭转痉挛手足徐动症	2	8	4	4				18	3.66
假肥大型肌营养不良症	19	44	1					64	13.00
面肩肱型肌营养不良症	1	9	30	5	5	2		52	10.57
肢带型肌营养不良症		5	6	1	1		1	14	2.85
先天性肌强直症		1	5		1			7	1.42
强直性肌营养不良症		2	1	1	1	1		6	1.22
婴儿型脊肌萎缩症	6							6	1.22
少年型脊肌萎缩症	1	11	8					20	4.07
成年慢性进行性脊肌萎缩症 (包括近端型与远端型)			1	1	6	5	2	15	3.05
家族性肌萎缩侧索硬化症					1			1	0.20
多发性神经纤维瘤病		4	5	5	2	1		17	3.46
结节性硬化症	6	6	1	1				14	2.84
脑面血管瘤病	1		1		1	1		4	0.82
癫痫(遗传性)	8	4	6	2	1			21	4.27
肌阵挛性癫痫		2			1			3	0.61
黑蒙性痴呆	5							5	1.01
苯丙酮尿症	1							1	0.20
半乳糖血症	1							1	0.20
Lowe氏综合征	2							2	0.41
先天愚型	14	16	1	3				34	6.91
小头畸形	2							2	0.41
其他先天畸形	5	7			1			13	2.64
Laurence-Mood-Biedl 综合征	2	4						6	1.22
脑发育不全(遗传性)		4		1				5	1.02
合 计	90	168	109	53	43	25	4	492	100%

14.84%)(图1-1)。另一方面,从每种疾病分析,则以假肥大型肌营养不良症的例数居首位(64/492,占13%);面肩肱型肌营养不良症居次(52/492,占10.57%);肝豆状核变性再次之(40/492,占8.13%)。

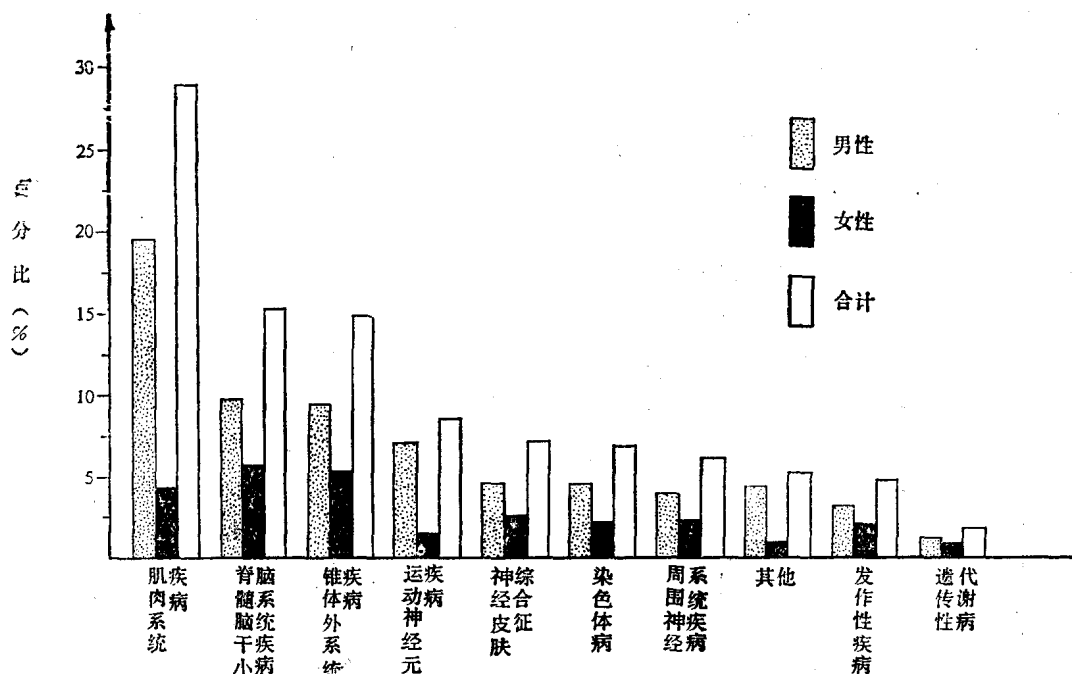


图1-1 神经系统遗传病专科门诊(1980~1984)所见各类病例数占总患者数的百分比

神经系统遗传病具有家族性及终生性的特点,其中某些疾病在一些地区或家族中历史悠久,影响深远。典型例子如遗传性舞蹈病(Huntington舞蹈病)在美国东部尤其是长岛较多见,大约有1 000例其祖先均可追溯到六个人,这六人都是在1630年从英国移民来的。其中一家族曾上溯三百年,共十二代,每代均有本病患者。又如先天性肌强直(Thomsen病)是丹麦医生 Thomsen于1876年首次描述的。Thomsen本人患此病,他描述在他的家族四代中共有患者20人。其后,1923年 Thomsen的侄孙 Nissen继续追溯到他的家族七代中共有35名患者。至1948年,该家族315个成员中已有患者57名。尔后又报导该家族八代共有本病患者68例,国内也有一个患先天性肌强直的孙氏家族,六代共有40例。又如变异型卟啉症,在南非蔓延历两个世纪以上,其致病基因是在1680年由一对荷兰移民夫妇(两人之一)携带到南非的,该病在南非广为传播,特别多见于Afrikan人(生于南非的欧洲人,尤指荷兰人)。已知10 000例以上的患者其中大部分是这对夫妇的后代。此外,神经系统遗传病在世界各地、各民族均有发生,其中有些疾病较多见于孤立的岛屿或小村落以及某些地区或某些民族,例如黑矇性痴呆和原发性扭转痉挛好发于苏联和波兰的犹太人;遗传性淀粉样变性周围神经病好发于葡萄牙的Oporto地区以及该地区在巴西、美国的移民;变异型卟啉症多见于南非的欧洲人(尤其是荷兰人)后裔。上述数字和事实有力地说明了神经系统遗传病病种繁多,在世界各地影响极为广泛。然而,大部分病种的例数较少甚至是罕见病,而且不少疾病的病因及发病机理尚未阐明,治疗较困难,造成终生性的特点,因而也显示出神经系统遗传病研究工作的重要性和艰巨性。

第二节 发病年龄与遗传方式

神经系统遗传病可见于任何年龄,也可起病于任何年龄。有些出生后即表现异常,如先天愚型、家族性植物神经功能不全;有些则在婴儿期发病,如婴儿型黑矇性痴呆、婴儿型脊肌萎缩症;⁵有些则在儿童期发病,如假肥大型肌营养不良症、结节性硬化症;少年期发病的有肝豆状核变性、少年型脊肌萎缩症;青年期发病的有腓骨肌萎缩症、强直性肌营养不良;成年后期至中年发病的有遗传性痉挛性共济失调、遗传性舞蹈病以及中年至老年发病的橄榄桥脑小脑萎缩。另一方面,在同一系统的遗传病中,例如以脊髓-脑干-小脑系统为主要损害所产生的遗传性共济失调,其中各型的起病年龄也有不同,有出生后或婴儿期就发病的 Marinesco-Sjögren综合征,也有直到老年才发病的橄榄桥脑小脑萎缩。不过,大多数的神经系统遗传病均在30岁以前出现症状。

前面提及的中山医科大学神经病学研究室在广东省五个地区152 318人口中所作神经系统遗传病流行病学调查结果表明,158例患者的年龄以5~19岁最多,而大多数患者的年龄在29岁以前(图1-2)。另外,从该研究室的神经系统遗传病专科门诊五年工作总

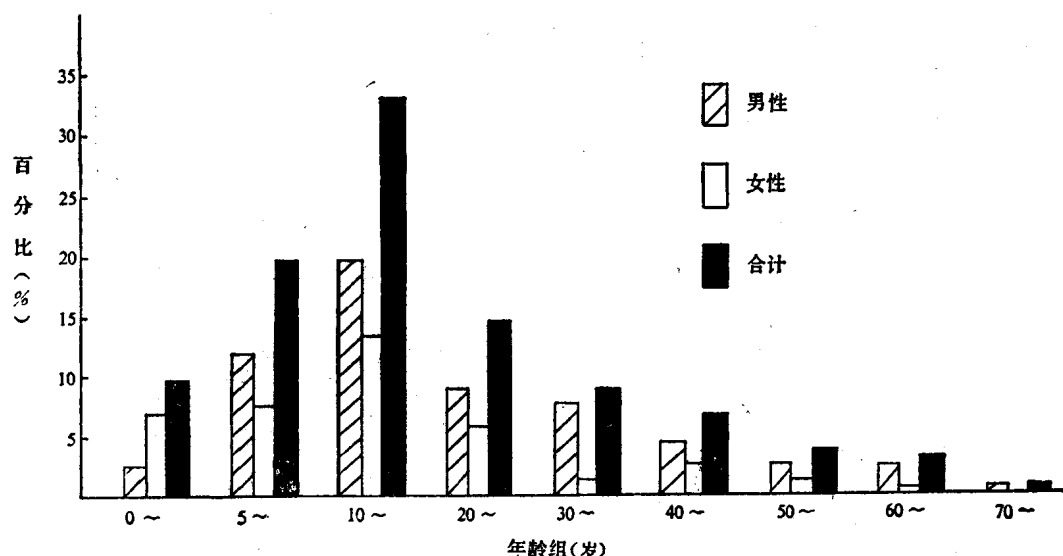


图1-2 各年龄组患者占总患者数(158例)的百分比(广东省五个地区神经系统遗传病流行病学调查结果, 1982年)

结中也可看出, 492例患者的年龄从出生后数月至60岁以上, 以29岁以前最多, 占全部492例中的368例(74.6%), 其中10~19岁年龄组有168例(34.15%) (图1-3)。以上两项资料表明患者年龄的分布相近。至于在5~19岁这段年龄的患者为什么最多, 我们认为以下几点可作解释: ①该年龄组是神经系统遗传病的好发时期, 而例数较多的疾病如进行性肌营养不良症、肝豆状核变性、遗传性痉挛性截瘫、腓骨肌萎缩症等多在该年龄组出现; ②该年龄组之前, 许多疾病尚未达到发病年龄; ③在此之前某些患者症状可能较轻微而不被察觉, ④俟该年龄组之后, 不少患者的存活已渐减少。

神经系统遗传病的遗传方式也和其它遗传病一样, 分为下列几种:

一、单基因遗传病

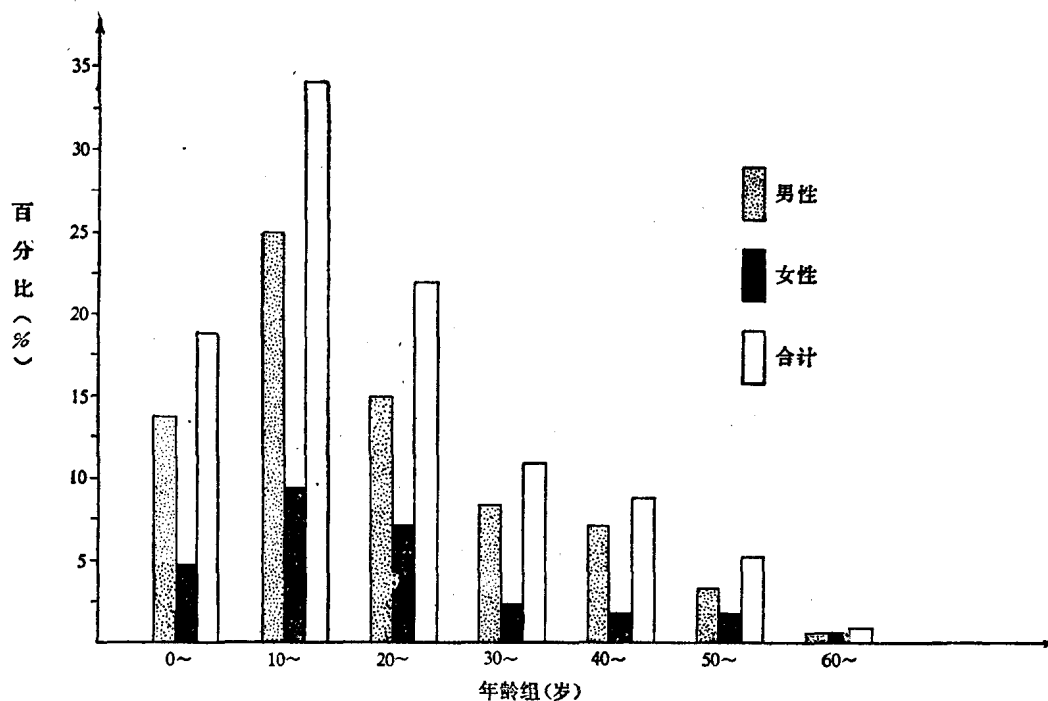


图1-3 各年龄组患者占总患者数(492例)的百分比(1980~1984年, 中山医科大学一院神经系统遗传病专科门诊)

(一) 常染色体显性遗传 前述的1 637种累及神经系统的疾病或综合征中, $\frac{1}{2}$ 以上为常染色体显性遗传。而从1978至1982年新发现的268种疾病中, 200种属于常染色体显性遗传。1978年以后开展了重组 DNA技术和 cDNA (互补DNA) 探针方法, 已经确定了几种常染色体显性遗传的神经系统疾病其突变基因所在的染色体(见16页)。

(二) 常染色体隐性遗传 病种仅次于常染色体显性, 绝大多数的遗传性代谢病均以此种方式传递。前述新发现的268种遗传病中, 有60种为常染色体隐性遗传。

(三) X连锁隐性遗传 以这种方式遗传的神经系统疾病较少, 最著名的是假肥大型肌营养不良症。前述新发现的268种遗传病中只有8种属于X连锁隐性遗传。

(四) X连锁显性遗传 目前只有腓骨肌萎缩症的少数病例以此种方式传递。罹患 Leber病的某些家系也被认为是属于这种遗传方式。

以Y连锁遗传的神经系统疾病迄今未见报道。也有少数疾病具有两种或两种以上遗传方式, 如遗传性痉挛性截瘫、橄榄桥脑小脑萎缩、腓骨肌萎缩症等。

二、多基因遗传病 属于多基因遗传的病种只有癫痫、偏头痛、脊柱裂、脑动脉硬化、糖尿病性神经病等。然而, 罹患这些病种的例数却远远多于单基因遗传病。癫痫和偏头痛的少数病例也有以常染色体显性或隐性遗传的。

三、染色体病 以先天愚型最多见。

此外, Leber病被认为是染色质遗传的可能性大。

根据中山医科大学神经病学教研室的流调所发现的158例神经系统遗传病中, 属于常染色体显性遗传者34例(21%); 常染色体隐性遗传者8例(5%); 多基因遗传87例(55%); 染色体病23例(15%)。

第三节 症状与体征⁽³⁾

神经系统遗传病的症状与体征繁多,其中一部分症状带有普遍性,如智能发育不全、抽搐等;一部分则是特征性症状,构成某些疾病的诊断根据或对某些疾病有提示诊断的意义。如肌阵挛之于进行性肌阵挛性癫痫,肌强直之于先天性肌强直症,角膜色素环(Kayser-Fleischer环, K-F环)之于肝豆状核变性,眼底樱桃红斑之于黑矇性痴呆,皮脂腺瘤之于结节性硬化症。还有一部分症状是没有特异性的。

一、智能发育不全 智能发育不全(mental retardation)也称精神发育不全或精神幼稚症。分为重度(白痴,智商0~30)、中度(痴愚,智商30~50)、轻度(鲁钝,智商50~70)。大多数常染色体病都有智能发育不全,从轻度至重度不等;性染色体病可以表现轻度智能发育不全。神经-皮肤综合征的智能不全多为轻至中度。绝大多数的遗传性代谢病具有智能发育不全,其特点是程度较重,且多伴有抽搐。据世界卫生组织估计,严重的智力障碍患者总数的10%左右是由于先天性氨基酸代谢异常造成的。西欧和美国所进行的大量筛选工作表明,由于先天性氨基酸代谢异常所引起的智能发育障碍其发病率为全部出生活婴的1/6 000。

二、痴呆 神经系统遗传病所引起的痴呆(dementia),见于慢性进行性舞蹈病、肝豆状核变性、遗传性痉挛性共济失调、橄榄桥脑小脑萎缩、进行性肌阵挛性癫痫。

三、行为异常 行为异常(abnormal behavior)往往伴随智能发育不全,如发作性兴奋、冲动、易激惹、烦躁不安、有时用力捶打头部,不能分辨干净与肮脏。结节性硬化症可有人格及行为异常而误诊为精神分裂症。血卟啉症因有兴奋、躁动、行为异常等而误诊为精神分裂症或躁狂抑郁性精神病。性染色体病如XXY(Klinefelter综合征)和XYY均可有明显的精神异常,后者常有攻击性行为。自毁容貌综合征(Lesch-Nyhan综合征)则有独特的行为异常,患儿会咬烂并吃掉自己的指尖、嘴唇、颊粘膜,故称自毁容貌综合征,患儿甚至咬人、咬物而需约束。

四、语言障碍 语言障碍(speech disorder)在神经系统遗传病中较常见,可由下列情况引起:

(一)智能发育不全 智能发育不全多有程度不等的语言障碍,主要由于语言中枢发育障碍、对事物的认识及理解能力低下、接受语言的能力薄弱以及表达能力不良等诸因素造成。发音器官可正常或异常。

(二)发音障碍 主要是发音器官的神经-肌肉装置发生器质性病变所致的语言障碍,伴有或不伴有智能发育不全。表现为讲话缓慢无力,声音无抑扬顿挫,有明显鼻音,构音含糊、吐字不清,严重者不能讲话。又可分为:

1. 痉挛性发音困难 因双侧皮层脑干束受累,发音器官的肌力减弱和肌张力增高所致,见于遗传性痉挛性截瘫和遗传因素所致的脑性瘫痪。

2. 弛缓性发音困难 由于下运动神经元病变或肌病,导致发音器官的肌力减弱和肌张力降低所致,见于面肩肱型及眼咽肌型肌营养不良症。

3. 运动失调性发音困难 由于小脑或其传导束受累,导致发音肌肉共济失调,见于小脑受损的遗传性共济失调。

4. 运动障碍性发音困难 由于锥体外系受累,发音肌肉的不自主运动及肌张力改

变(增高或减低,或时高时低)所致,见于肝豆状核变性、扭转痉挛等。

(三)先天性聋哑 如聋-心综合征。

(四)其它语言障碍 如口吃有少数是遗传因素所致。还有哭声如猫叫的发音障碍,如猫叫综合征,因患儿喉部发育不全,声音比正常儿几乎高八度,呈单音调。

五、不自主运动 不自主运动(involuntary movements)在神经系统遗传病中较常见,尤其是累及小脑及锥体外系的遗传病。

(一)震颤(tremor) 与遗传有关的震颤有:①家族性震颤。震颤除见于手、头、舌以外,有时波及躯体,下肢少见,震颤是本病的最主要症状。②小脑病变引起的震颤。可表现为体位性及意向性,见于遗传性痉挛性共济失调。③混合性震颤。如肝豆状核变性及肌阵挛性小脑协调障碍所出现的扑翼样震颤。

(二)舞蹈动作(chorea) 见于慢性进行性舞蹈病、高氨酸血症、异戊酸血症及丙酸血症等。

(三)手足徐动(指划动作,athetosis) 见于先天性手足徐动症、苍白球-黑质色素变性、肝豆状核变性、高氨血症、异戊酸血症、丙酸血症和 Lesch-Nyhan综合征。

(四)扭转痉挛(torsion spasm) 见于原发性扭转痉挛。

(五)肌阵挛(muscle clonus) 分为节律性与非节律性肌阵挛。前者如橄榄桥脑小脑萎缩所出现的软腭阵挛;后者如多发性肌阵挛、肌阵挛性癫痫以及发生于神经鞘磷脂累积病(Niemann-Pick病)和枫糖尿病的肌阵挛。

(六)肌束颤动(fasciculation) 见于婴儿型进行性脊肌萎缩症、肩胛带骨肌萎缩症。

(七)口面部不自主运动 见于肝豆状核变性及扭转痉挛。

六、抽搐 与神经系统遗传病有关的抽搐(convulsion),除了原发性癫痫以外,主要是指各类型的继发性癫痫。例如结节性硬化可发生婴儿痉挛、全身性大发作、局限性发作及精神运动性发作等。又如进行性肌阵挛性癫痫主要表现为肌阵挛性癫痫,也可出现其它类型癫痫。结节性硬化症及脑面血管瘤病的抽搐多在幼年及儿童期发生,但可持续至成年。抽搐也是遗传性代谢病的常见症状之一。氨基酸代谢异常所引起的抽搐常为低血糖、高血氨所致,多发生于新生儿期。而苯丙酮尿症一般在3~4个月后才出现癫痫。Gaucher病可出现角弓反张样抽搐。

七、共济失调 凡损害小脑或其神经纤维通路以及脊髓后根、后索、周围神经的遗传病皆可出现共济失调(ataxia)。具有如下特点:多呈双侧对称性;躯干共济失调常比四肢的共济失调出现早且症状较明显;共济失调的性质可为运动性(小脑损害)、感觉性(后索、后根及周围神经损害)、或兼有运动性与感觉性共济失调;大多缓慢发生,少数为急性发作性;大多数病例呈进行性加重。

出现共济失调的遗传病可分两类:第一类以共济失调为主要临床表现,例如发生于脊髓-脑干-小脑系统的遗传病(遗传性共济失调)。第二类其共济失调仅为该病的一般症状,对诊断无重要意义,例如黑矇性痴呆、异染性脑白质营养不良。

八、瘫痪(paralysis)

(一)上运动神经元性瘫痪(中枢性瘫痪) 凡累及大脑皮质及皮质脊髓束的遗传病均可发生此种瘫痪。如黑矇性痴呆、硫脂累积病、结节性硬化症、遗传性痉挛性截瘫

等。

(二) 下运动神经元性瘫痪(周围性瘫痪) 凡累及周围神经、脊髓前角、颅神经运动核等的遗传病可出现此种瘫痪。例如腓骨肌萎缩症、遗传性淀粉样变性神经病、血卟啉症性周围神经病、少年型进行性脊肌萎缩症等。另外,遗传病可引起动眼、面、舌咽、迷走及舌下等神经的麻痹。以动眼神经麻痹最常见,见于 Friedreich 共济失调、遗传性痉挛性共济失调、遗传性淀粉样变性神经病等。面神经麻痹见于 Mobius 综合征。舌咽、迷走、舌下神经麻痹可见于脑内脏血管瘤病。

(三) 肌病性瘫痪 由于肌肉本身的病变引起,如周期性麻痹、进行性肌营养不良症等。

九、感觉异常 感觉异常(abnormal sensation)可见于脊神经受损害的遗传病,如遗传性感觉神经根神经病、遗传性淀粉样变性神经病、遗传性共济失调性多发性神经炎样病、腓骨肌萎缩症等。其共同特点是感觉异常主要出现在下肢远端,比较对称,呈袜套样分布,深浅感觉均可累及。遗传性感觉神经根神经病的感觉异常有多种表现,其中最具特征性者是全身或部分躯体痛觉缺失,也有些病例只有痛温觉缺失,其它感觉正常,或者是触压觉缺失比痛温觉更甚。有些病例尚可出现自发性疼痛。只有深感觉受累者见于 Friedreich 共济失调、共济失调毛细血管扩张症、无 β 脂蛋白血症。

十、肌肉异常

(一) 肌张力减低(hypomyotonia) 可由脊髓前角病变引起,如婴儿型及少年型脊肌萎缩症;小脑病变引起,如橄榄桥脑小脑萎缩;肌肉病变引起,如糖原累积病 I、II 型,中央轴空病。

(二) 肌张力增高(hypermyotonia) 分为强直性及痉挛性两种。前者见于锥体外系遗传病如肝豆状核变性、家族性帕金森病等;后者见于锥体系遗传病,如遗传性痉挛性截瘫和某些遗传性代谢病。肌肉疾病所引起的肌强直也属于肌张力增高的范畴,最典型的是先天性肌强直症,肌强直遍及全身的骨骼肌群。肌强直还可见于先天性副肌强直症、强直性肌营养不良症、高钾性周期性麻痹。

(三) 肌萎缩(muscular atrophy) 遗传病所表现的肌萎缩有如下特点:大多缓慢发生,渐进发展,双侧对称出现。肌萎缩分为神经源性与肌源性。神经源性肌萎缩可由于脊髓前角病变引起,如婴儿型及少年型进行性脊肌萎缩症;也可由于周围神经病变引起,如腓骨肌萎缩症、Roussy-Lévy 综合征以及其他类型的遗传性脊神经病。肌源性肌萎缩见于多种遗传性肌病。

(四) 假性肌肥大(muscular pseudohypertrophy) 最常发生于腓肠肌,其他如三角肌、舌肌、唇肌也可发生。假性肌肥大往往伴发于肌源性肌萎缩而罕见于神经源性肌萎缩。临床上最典型的假性肌肥大见于假肥大型肌营养不良症,偶见于肢带型及面肩肱型肌营养不良症。

十一、脊髓受压 神经纤维瘤病伴发脊髓神经纤维瘤、粘多糖沉积病、扭转痉挛、自毁容貌综合征等有时可发生脊髓受压。

十二、脑脊液压力增高 见于颅狭窄症、异染性脑白质营养不良、半乳糖脑苷脂累积病(Krabbe 病)、脂质肉芽肿病等。

十三、体态异常及其他异常 见表1-2。

表1-2 神经系统遗传病的体态异常和其它异常

	体 态 异 常 及 其 它 异 常
面容	各种常染色体病、粘多糖沉积病、面肩肱型肌营养不良症、强直性肌营养不良症
五官	外眼异常：多种常染色体病、粘多糖沉积病、颅骨面骨发育不全、神经纤维瘤病 眼肌麻痹：遗传性共济失调、眼肌型及眼咽肌型肌营养不良症 眼睑下垂：遗传性痉挛性共济失调、无β脂蛋白血症 角膜混浊：Riley-Day综合征、Fabry病 虹膜萎缩：遗传性淀粉样变性神经病 角膜KF环：肝豆状核变性 结合膜毛细血管扩张：共济失调毛细血管扩张症 眼球震颤：遗传性共济失调、脂质代谢病 白内障：半乳糖血症、Marinesco-Sjögren综合征、Friedreich共济失调、共济失调性多发性神经炎样病、结节性硬化症、强直性肌营养不良症、脑-眼-肾综合征 晶体异位：肝豆状核变性、同型胱氨酸尿症 青光眼：神经纤维瘤病、结节性硬化症、脑-眼-肾综合征 视神经萎缩：遗传性视神经萎缩、黑朦性痴呆、遗传性痉挛性共济失调 眼底樱桃红斑：黑朦性痴呆、鞘磷脂累积病、葡萄糖脑苷脂累积病 视网膜色素变性：共济失调性多发性神经炎样病、遗传性共济失调、结节性硬化症 夜盲：共济失调性多发性神经炎样病 耳异常：多种染色体病、磷脂累积病、聋-心综合征 鼻、口、舌异常：多种染色体病、粘多糖沉积病、口-面-指综合征
头颅及脊柱	颅狭窄症、小头及大头畸形、脊柱裂、脊柱后凸及侧凸（Friedreich共济失调、神经纤维瘤病、假肥大型肌营养不良症）
四肢	四肢短小（粘多糖沉积病）、指（趾）异常（多种染色体病、口-面-指综合征）、弓形足（Friedreich共济失调、腓骨肌萎缩症、家族性弓形足）
步态	痉挛性截瘫步态（遗传性痉挛性截瘫）、共济失调步态（Friedreich共济失调）、跨阈步态（腓骨肌萎缩症）、扭转痉挛步态（扭转痉挛）、舞蹈手足徐动步态（慢性进行性舞蹈病）、摇摆步态（假肥大型肌营养不良症）
侏儒	粘多糖沉积病、共济失调毛细血管扩张症、自毁容貌综合征
皮肤及粘膜	皮脂腺瘤（结节性硬化症）、神经纤维瘤（神经纤维瘤病）、皮肤血管瘤（脑面血管瘤病）、牛奶咖啡斑（结节性硬化症、神经纤维瘤病）、腋窝雀斑（神经纤维瘤病）、叶状白斑（结节性硬化症）、鱼鳞癣（共济失调性多发性神经炎样病）、光敏感性皮炎（遗传性菸酸缺乏症、Cockayne病）、皮纹异常（多种染色体病、原发性癫痫）、皮肤及粘膜毛细血管扩张（共济失调毛细血管扩张症）
毛发	颜色淡（苯丙酮尿症）、前额秃发（强直性肌营养不良症）、头发粗糙有沙粒（粘多糖沉积病）、卷发及易断裂（Menkes刚发症）
尿气味	特殊霉臭味（苯丙酮尿症）、焦糖味（枫糖尿症）

第四节 病因和发病机理

任何疾病皆可视作遗传因素与环境因素相互作用的结果，遗传性疾病则是以遗传因

素为主的疾病。神经系统遗传病也和其它系统遗传病一样，分为单基因遗传病、多基因遗传病和染色体病。

单基因遗传病是由于单个基因突变所引起的疾病。基因通过控制蛋白质和酶的合成，影响新陈代谢，决定个体的性状发生。基因突变的后果必然是相应蛋白质和酶的缺失或异常，因而产生各种遗传性疾病或遗传易感性。例如 β -载脂蛋白 (β -apoprotein) 合成缺乏所引起的无 β 脂蛋白血症 (Bassen-Kornizweig综合征)，因脊髓小脑束、脊髓后索和周围神经脱髓鞘以及小脑细胞变性产生共济失调。又如 α -脂蛋白缺乏所致的 Tangier病，损害周围神经而表现多发性周围神经病。又如免疫球蛋白缺乏所引起的共济失调毛细血管扩张症。酶的缺失或异常所产生的一大类疾病称为遗传性代谢病。由于酶活性降低，使代谢产物在体内蓄积，产生“××血症”，如半乳糖血症；或代谢产物大量从尿中排出，产生“××尿症”，如苯丙酮尿症。总的来说，酶活性降低对机体有如下影响：

一、破坏细胞的结构和功能，引起各种溶酶体贮积病。例如：①鞘脂累积病（如神经节苷脂累积病、鞘磷脂累积病）；②粘多糖累积病；③粘脂累积病；④甘露糖苷增多症等。

二、干扰机体的物质代谢。由于机体的糖、脂质、蛋白质代谢过程中许多反应都需要酶的催化，故酶活性降低可严重干扰机体的物质代谢过程。由此产生：①糖代谢病，如半乳糖血症、糖原累积病。②氨基酸代谢病，如苯丙氨酸代谢障碍引起的苯丙酮尿症；色氨酸代谢障碍引起的 Hartnup病；脯氨酸代谢障碍引起的 Joseph病。③有机酸代谢病，如丙酸血症、亚急性坏死性脑脊髓病 (Leigh病)。④核酸代谢病，如尿酸代谢障碍引起的 Lesch-Nyhan综合征；乳清酸尿症。⑤重金属代谢病，如铜代谢障碍引起的肝豆状核变性；铁代谢障碍引起的苍白球黑质色素变性。⑥脂酸代谢病，如共济失调多发性神经炎样病，肾上腺白质营养不良。⑦胆固醇代谢病，如充脂性组织细胞病 (Hand-Schüller-Christian病)。

三、影响药物代谢。例如有些人由于异烟肼乙酰化酶的遗传性缺乏（也称慢灭活者），长期使用异烟肼后在体内蓄积，产生多发性周围神经炎。

四、影响 DNA 修复功能。如共济失调毛细血管扩张症。

此外，酶活性降低还可以影响激素的调节作用，干扰反馈调节机制。还有个别情况是由于酶活性增高发病的，如血卟啉病。

除了上述已阐明的、由于蛋白质和酶缺陷所产生的为数众多的遗传性代谢病以外，近年还陆续证明了在基因 DNA-mRNA 合成蛋白质的模板转录和密码翻译的过程中，可以出现转录误差、误译、移码突变等影响基因结构，尤其在几对核苷酸碱基之间。在分子结构方面只要有极少的基因变动，就可使密码子有非常显著的改变而出现各种遗传病。

然而，迄今仍有很多神经系统遗传病的发病机理是完全不清楚的，或者仍停留在“推测”阶段。例如损害运动神经元的脊肌萎缩症、家族性肌萎缩侧索硬化等，其发病机理仍是一个谜。又如锥体外系统遗传病——遗传性舞蹈病、家族性帕金森病等，其明显的生化障碍就是神经递质的改变，尤其是多巴胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸等的异常，但为何导致这些异常仍需深入探索。又如进行性肌营养不良症，目前只能推测可能是肌膜