

感染性疾病诊断与治疗系列 ● 江正辉 总主编

# 神 经 系 统

## 感 染 诊 断 与 治 疗

主编 刘兴材 陈 薇

SHENJING

XITONG

GANRAN

ZHENDUAN

YU

ZHILIAO



第二军医大学出版社

“感染性疾病诊断与治疗”系列/江正辉总主编

# 神 经 系 统 感 染 诊 断 与 治 疗

主 编 刘兴材 陈 薇

编写人员 (以姓氏笔画为序)

王东武 刘 恋 刘兴材 许 琪

李舜伟 陈 璇 陈 薇 林世和

赵士福 姚展成 徐 雁 殷 彬

第二军医大学出版社

## 内 容 简 介

神经系统感染在临床上十分常见。本书较全面地收录了可累及神经系统的感染性疾病,包括朊蛋白感染病、西尼罗河病毒脑炎、尼巴病毒脑炎、博尔纳病毒感染、SARS病毒感染以及口蹄疫等;并较全面地介绍了病原生物体,包括一些条件致病菌,强调涂片染色、培养和药敏试验的重要性,宜针对性地应用抗生素,避免长期滥用广谱抗生素带来的严重危害性;还介绍了许多新的实验诊断技术,包括分子生物学诊断方法。全书内容丰富、新颖,诊疗手段先进,实用性强。

本书可供神经内、外科及其他科医师、进修生、临床见习与实习医生阅读使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

神经系统感染诊断与治疗/刘兴材,陈薇主编. —上海:第二军医大学出版社,2006.5

ISBN 7-81060-542-9

I. 神... II. ①刘... ②陈... III. 神经系统疾病—感染—诊疗 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 096892 号

### 神经系统感染诊断与治疗

主 编 刘兴材 陈 薇

责任编辑 王 勇

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

电话/ 传真: 021-65493093

全国各地新华书店经销

上海第二教育学院印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:18 字数:44.5 千字

2006 年 5 月第 1 版 2006 年 5 月第 1 次印刷

印数:1~2 500

ISBN 7-81060-542-9/R·413

定价:47.00 元

# “感染性疾病诊断与治疗”系列

## 编 委 会

总主编 江正辉  
编 委 毛焕元(华中科大同济医学院心血管研究所教授)  
刘兴材(汕头大学医学院神经内科教授)  
江正辉(第三军医大学内科教授)  
冯高阁(江西医学院药理系教授)  
何修祜(中国医科大学儿科教授)  
张挽华(北京医科大学普通外科教授)  
符式珪(江西医学院妇产科教授)

# 前 言

随着我国卫生状况及防治工作的改善,尽管多数的法定传染病已得到基本控制,但又有新的传染病不断出现,如获得性免疫缺陷病(艾滋病),朊蛋白感染病,埃波拉、尼巴和 SARS 病毒感染等。神经系统感染是多数传染病最重要且常见的组成部分。本书较全面地收录了可累及神经系统的感染性疾病,包括朊蛋白感染病、西尼罗河病毒脑炎、尼巴病毒脑炎、博尔纳病毒感染、SARS 病毒感染以及口蹄疫等。并较全面地介绍病原生物体,包括一些条件致病菌,强调涂片染色、培养和药敏试验的重要性,宜针对性地应用抗生素,避免长期滥用广谱抗生素带来的严重危害性。本书还介绍了许多新的实验诊断技术,包括分子生物学诊断方法;在治疗方面力求详尽、新颖和有效,以供临床医师参考。

本书由吉林大学第一临床医学院、第三军医大学新桥医院、汕头大学医学院第二附属医院和中国医学科学院北京协和医院十多位专家教授共同编写而成。在编写过程中,还得到了第三军医大学江正辉教授的指导和支持,在此深表感谢。

本书内容涉及面十分广泛,加之编者水平有限,难免有不妥之处,恳请读者批评指正。

编 者

2005.8

# 目

# 录

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| 第一章 绪论 .....                       | ( 1 )  |
| 第一节 感染与脑膜、脊膜、颅底、血管、脑脊液和屏障的关系 ..... | ( 1 )  |
| 第二节 感染与免疫 .....                    | ( 3 )  |
| 第三节 中枢神经系统感染的共同征象 .....            | ( 9 )  |
| 第四节 脑脊液检查 .....                    | ( 11 ) |
| 第二章 急性细菌性脑膜炎 .....                 | ( 13 ) |
| 第一节 概述 .....                       | ( 13 ) |
| 第二节 流行性脑脊髓膜炎 .....                 | ( 17 ) |
| 第三节 金黄色葡萄球菌脑膜炎 .....               | ( 24 ) |
| 第四节 肺炎链球菌脑膜炎 .....                 | ( 27 ) |
| 第五节 流感杆菌脑膜炎 .....                  | ( 30 ) |
| 第六节 革兰阴性肠道杆菌脑膜炎 .....              | ( 31 ) |
| 第七节 其他细菌感染 .....                   | ( 36 ) |
| 第八节 新生儿化脓性脑膜炎 .....                | ( 41 ) |
| 第三章 亚急性和慢性脑膜炎 .....                | ( 44 ) |
| 第一节 结核性脑膜炎和其他型结核 .....             | ( 44 ) |
| 第二节 梅毒性脑膜炎和其他型梅毒 .....             | ( 49 ) |
| 第三节 脑和脊髓蛛网膜炎 .....                 | ( 53 ) |
| 第四章 颅内脓毒性血栓性静脉炎 .....              | ( 57 ) |
| 第一节 脓毒性侧(横)窦血栓性静脉炎 .....           | ( 57 ) |
| 第二节 脓毒性海绵窦血栓性静脉炎 .....             | ( 58 ) |
| 第三节 脓毒性上矢状(纵)窦血栓性静脉炎 .....         | ( 61 ) |
| 第五章 中枢神经系统脓肿 .....                 | ( 63 ) |
| 第一节 脑和脊髓脓肿 .....                   | ( 63 ) |
| 第二节 硬脑膜下脑脓肿 .....                  | ( 64 ) |
| 第三节 硬脑膜外脓肿 .....                   | ( 65 ) |
| 第四节 脊髓硬脊膜外脓肿 .....                 | ( 66 ) |

|                                      |         |
|--------------------------------------|---------|
| <b>第六章 细菌感染引起的大脑炎</b> .....          | ( 69 )  |
| 第一节 肺炎支原体脑炎 .....                    | ( 69 )  |
| 第二节 布氏杆菌病性脑膜脑炎 .....                 | ( 70 )  |
| 第三节 军团杆菌病脑炎 .....                    | ( 71 )  |
| 第四节 李斯忒单核细胞增多症性脑膜脑炎 .....            | ( 74 )  |
| 第五节 猫抓性脑炎 .....                      | ( 75 )  |
| 第六节 Whipple 病 .....                  | ( 76 )  |
| <b>第七章 感染引起的脊髓炎、神经炎和其他神经病变</b> ..... | ( 80 )  |
| 第一节 脊髓炎 .....                        | ( 80 )  |
| 第二节 神经炎和其他神经病变 .....                 | ( 84 )  |
| <b>第八章 中枢神经系统真菌感染</b> .....          | ( 97 )  |
| 第一节 新型隐球菌脑膜炎 .....                   | ( 97 )  |
| 第二节 念珠菌病 .....                       | ( 100 ) |
| 第三节 曲霉菌病 .....                       | ( 101 ) |
| 第四节 毛霉菌病 .....                       | ( 102 ) |
| 第五节 环孢子菌病、组织胞浆菌病和放线菌病 .....          | ( 103 ) |
| <b>第九章 神经系统螺旋体感染</b> .....           | ( 106 ) |
| 第一节 钩端螺旋体病 .....                     | ( 106 ) |
| 第二节 莱姆病 .....                        | ( 110 ) |
| 第三节 回归热 .....                        | ( 112 ) |
| <b>第十章 神经系统立克次体和衣原体感染</b> .....      | ( 116 ) |
| 第一节 斑疹伤寒合并神经损害 .....                 | ( 116 ) |
| 第二节 洛矶山斑点热合并神经损害 .....               | ( 118 ) |
| 第三节 恙虫病合并神经损害 .....                  | ( 119 ) |
| 第四节 其他疾病合并神经损害 .....                 | ( 121 ) |
| <b>第十一章 神经系统寄生虫感染</b> .....          | ( 123 ) |
| 第一节 脑型疟疾 .....                       | ( 123 ) |
| 第二节 脑阿米巴病 .....                      | ( 127 ) |
| 第三节 弓形虫病 .....                       | ( 129 ) |
| 第四节 贾第虫病 .....                       | ( 132 ) |
| 第五节 非洲锥虫病 .....                      | ( 134 ) |
| 第六节 脑囊虫病 .....                       | ( 137 ) |
| 第七节 脑包虫病 .....                       | ( 140 ) |
| 第八节 脑血吸虫病 .....                      | ( 142 ) |
| 第九节 脑型肺吸虫病 .....                     | ( 145 ) |
| 第十节 旋毛虫病 .....                       | ( 147 ) |

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| 第十一节 广州管圆线虫病 .....            | (148)        |
| 第十二节 棘鄂口线虫病 .....             | (150)        |
| 第十三节 类圆线虫病 .....              | (151)        |
| 第十四节 弓蛔虫病 .....               | (152)        |
| 第十五节 曼氏裂头蚴病 .....             | (153)        |
| 第十六节 肝片吸虫病 .....              | (154)        |
| 第十七节 异形吸虫病 .....              | (156)        |
| 第十八节 脑丝虫病 .....               | (157)        |
| <b>第十二章 神经系统病毒感染 .....</b>    | <b>(159)</b> |
| 第一节 流行性乙型脑炎 .....             | (159)        |
| 第二节 急性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎 .....       | (163)        |
| 第三节 单纯疱疹病毒脑炎 .....            | (164)        |
| 第四节 带状疱疹病毒脑膜脑炎 .....          | (166)        |
| 第五节 巨细胞病毒脑炎 .....             | (168)        |
| 第六节 肠道病毒脑膜脑炎 .....            | (170)        |
| 第七节 脊髓灰质炎 .....               | (172)        |
| 第八节 呼吸道病毒感染 .....             | (176)        |
| 第九节 急性麻疹病毒性脑炎 .....           | (179)        |
| 第十节 急性风疹病毒性脑炎 .....           | (180)        |
| 第十一节 腮腺病毒脑膜炎和脊髓炎 .....        | (182)        |
| 第十二节 脑干脑炎 .....               | (184)        |
| 第十三节 散发性脑炎 .....              | (184)        |
| 第十四节 人类单纯疱疹病毒-6 感染 .....      | (186)        |
| 第十五节 狂犬病毒脑炎 .....             | (187)        |
| 第十六节 天花病毒感染 .....             | (189)        |
| 第十七节 东方马脑炎 .....              | (191)        |
| 第十八节 森林脑炎 .....               | (192)        |
| 第十九节 西尼罗河病毒脑炎 .....           | (194)        |
| 第二十节 其他脑炎 .....               | (196)        |
| 第二十一节 其他病毒感染的神经损害 .....       | (199)        |
| 第二十二节 艾滋病毒的神经系统损害 .....       | (206)        |
| <b>第十三章 中枢神经系统慢病毒感染 .....</b> | <b>(213)</b> |
| 第一节 概述 .....                  | (213)        |
| 第二节 进行性风疹全脑炎 .....            | (213)        |
| 第三节 亚急性硬化性全脑炎 .....           | (215)        |
| 第四节 进行性多灶性白质脑病 .....          | (217)        |

|      |                                |       |
|------|--------------------------------|-------|
| 第五节  | HTLV- I 相关性髓质病及热带痉挛性截瘫 .....   | (218) |
| 第十四章 | 朊蛋白感染疾病 .....                  | (221) |
| 第一节  | Creutzfeldt-Jakob 病 .....      | (221) |
| 第二节  | 致死性家族性失眠症 .....                | (224) |
| 第三节  | Gerstmann-Straussler 综合征 ..... | (226) |
| 第四节  | Kuru 病 .....                   | (228) |
| 第十五章 | 其他神经系统感染性疾病(包括疑似感染性疾病) .....   | (232) |
| 第一节  | 感染后或接种后脑脊髓炎 .....              | (232) |
| 第二节  | 昏睡性脑炎 .....                    | (235) |
| 第三节  | 良性复发性非细菌性脑膜炎 .....             | (236) |
| 第四节  | 类肉瘤病 .....                     | (237) |
| 第五节  | Reye 综合征 .....                 | (241) |
| 第六节  | Vogt-小柳-原田综合征 .....            | (242) |
| 第七节  | 贝赫切特综合征 .....                  | (243) |
| 第八节  | 前庭神经元炎 .....                   | (245) |
| 第九节  | 婴儿急性发热性黏膜皮肤淋巴结综合征 .....        | (246) |
| 第十节  | 多发性硬化 .....                    | (247) |
| 第十一节 | 慢性疲劳综合征 .....                  | (252) |
| 第十二节 | SARS 的神经病理和精神障碍 .....          | (252) |
| 第十三节 | 感染中毒性脑病 .....                  | (254) |
| 第十四节 | 医院内感染 .....                    | (254) |
| 附录一  | 神经系统感染的抗生素选择原则 .....           | (257) |
| 附录二  | 各种细菌性脑膜炎的抗生素治疗 .....           | (259) |
| 附录三  | 神经系统感染的脑脊液变化 .....             | (261) |
| 附录四  | 神经系统感染的影像学检查 .....             | (262) |
| 附录五  | 几种检测病原的抗原与抗体方法 .....           | (265) |
| 附录六  | 病原学的基因诊断 .....                 | (267) |
| 索引   | .....                          | (268) |

# 第一章 绪 论

神经系统感染包括中枢神经(脑和脊髓)、周围神经(脑神经和脊神经)及其被膜与血管等部位的感染,可由多种病原生物体(病毒、细菌、螺旋体、支原体、衣原体、立克次体、朊蛋白和寄生虫等)引起。

神经系统感染途径包括:①血行播散:伴随菌血症发生的血源性感染最多见,如昆虫叮咬、动物咬伤、使用不洁注射器、神经外科手术器械插入颅内、面部感染逆行入颅、孕妇感染经胎盘传给胎儿等;②直接感染:如颅脑贯通伤;③神经干逆行感染:如疱疹病毒、狂犬病毒可先感染皮肤、呼吸道、口腔或胃肠道黏膜,然后经神经末梢进入神经干。神经系统感染的发病机制包括:①病原体直接侵犯神经系统;②病原体产生的毒素影响;③免疫机制如自身免疫反应等。

由于病原体(尤其是病毒)的变异和日益增多的细菌耐药性以及传染性朊蛋白病、获得性免疫缺陷病(艾滋病)、埃波拉病毒感染和 SARS 病毒感染等的相继出现,近年来感染性疾病又呈现上升趋势,因而研究神经系统感染就成为当今神经病学领域中的一个重要课题。

## 第一节 感染与脑膜、脊膜、颅底、血管、 脑脊液和屏障的关系

### 一、感染与脑、脊膜的关系

脑与脊髓的表面覆盖有 3 层膜,从内到外分别为软膜、蛛网膜、硬膜。覆盖脑的为脑膜,包括软脑膜、脑蛛网膜、硬脑膜;覆盖脊髓的为脊膜,包括软脊膜、脊蛛网膜、硬脊膜。

#### (一) 软脑膜

软脑膜(pia mater)紧贴在脑和脊髓的表面,深入脑裂和脑沟,膜内有丰富的血管网供应脑实质。软脑膜随着脑血管伸到部分脑实质内,部分软脑膜突入脑室,带有血管的软脑膜形成脉络膜组织(分布于侧脑室、第三脑室和第四脑室),分泌脑脊液。软脑膜的感染可影响脑脊液的分泌,造成脑实质坏死。

#### (二) 蛛网膜

蛛网膜(arachnoid mater)覆盖在软脑膜外面,没有血管与神经,与软脑膜之间有许多结缔组织的小梁联系。蛛网膜与软脑膜之间的空隙称为蛛网膜下隙(subarachnoid space),充满着脑脊液。由于脑表面高低不平,造成蛛网膜覆盖下的蛛网膜下隙有较大的腔隙称为脑池,包括小脑延髓池、桥池、环池、脚间池、四叠体池、视交叉池、大脑大静脉池、终板池和大脑外侧沟池。蛛网膜在上矢状窦两侧形成颗粒突起,突入上矢状窦内和窦外侧隐窝内称为蛛网膜颗粒。脑脊液由蛛网膜颗粒吸收返回上矢状窦,然后流入血液。蛛网膜下隙感染、蛛网膜炎症可累及蛛网膜颗粒,造成脑脊液吸收障碍,影响脑脊液循环。蛛网膜上皮之间紧密连接,蛛网膜下隙内

的脑脊液不能与硬脑膜的血管进行物质交换。蛛网膜下隙一旦受感染,脊髓、脑表面的软脑膜也受感染,并通过第四脑室的正中孔、侧孔及侧脑室的室间孔将感染扩散到整个脑室系统,发生颅内压增高。

### (三) 硬脑膜

硬脑膜(dura mater)覆盖在蛛网膜外面,外层为骨膜层,内层为脑膜层,两层之间有血管和神经。在某些部位两层分开形成管道叫硬脑膜窦,有上矢状窦、直窦、横窦、窦汇(上矢状窦、直窦、横窦3个窦内的静脉血汇集处)以及乙状窦。静脉血经乙状窦后进入颈内静脉,脑脊液也汇入各窦内。在蝶鞍两侧的海绵窦内有第Ⅲ(动眼神经)、Ⅳ(滑车神经)、V<sub>1</sub>(三叉神经眼支)、Ⅵ(外展神经)对脑神经。硬脑膜的内层伸入颅底和脑沟形成大脑镰、小脑幕(天幕)、小脑镰、鞍隔。大脑镰纵行于两侧大脑半球之间,上缘内有上矢状窦,下缘内有下矢状窦。小脑幕位于颅后窝的顶部,呈半月形,后起于枕骨横沟,向前伸入枕叶、颞叶和小脑之间,两侧固定于蝶骨和颞骨的岩部,前缘游离与鞍背围成小脑幕孔,中脑和动眼神经在此经过,后半部与大脑镰相接构成幕顶,内有直窦。大脑半球的脑膜炎、脑脓肿造成急性颅内压增高,引起颞叶钩回和海马回移位下疝,形成天幕裂孔疝(tentorial herniation)。蛛网膜与硬脑膜有几处粘连,硬脑膜下感染迅速扩散到脑表面,造成硬脑膜下积液,硬脑膜外感染可造成硬脑膜外的脓肿。硬脑膜的感染也可从鼻窦炎破坏骨壁直接蔓延而来。硬脑膜借贯穿颅骨的小静脉与头皮和面部的静脉交通。头面部感染扩散到颅内,引起硬脑膜水肿或细菌性血栓形成。

## 二、感染与颅底的关系

颅底由前到后由3个窝组成。

### (一) 颅前窝

在正中突起鸡冠的两侧为筛孔,有第Ⅰ对脑神经(嗅神经)经过。深部为额窦、筛窦,鼻窦感染扩散造成颅底硬脑膜外脓肿和脑脓肿。鼻源性脑脓肿最常见是额窦来的脓肿,定位体征极不明显,临床不易诊断。

### (二) 颅中窝

颅中窝中间为垂体窝,窝内有脑垂体,附近有第Ⅱ对脑神经(视神经)。窝两侧由前到后依次有眶上裂、圆孔、卵圆孔、棘孔。第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、V<sub>1</sub>对脑神经经过眶上裂进入眶内。窝底为蝶窦,蝶窦、额窦、筛窦感染可扩散到颅中窝底,造成硬脑膜外脓肿、脑脓肿、视神经炎、眼肌麻痹及颈静脉窦血栓形成,中耳、乳突感染也可扩散到颅中窝。耳源性脑脓肿位于颞叶中后部,儿童的耳源性脑脓肿可蔓延造成小脑脓肿。

### (三) 颅后窝

颅后窝内有小脑、脑干。其前外侧有内耳孔与内听道相通,有第Ⅶ(面神经)、Ⅷ(听神经)对脑神经经过。枕骨大孔附近两侧的舌下神经孔有第Ⅸ(舌下神经)对脑神经出颅。舌下神经孔上方的颈静脉孔内有第Ⅸ(吞咽神经)、X(迷走神经)、XI(副神经)对脑神经经过出颅。

## 三、感染与血管的关系

血液中感染性致病因子(败血症、病毒血症)可到达中枢神经造成脑膜炎、脑脊髓炎,也可造成中枢神经系统血管损害,造成血管炎、血管破裂、血栓形成、血管瘤(如真菌性动脉瘤)等。

## 四、感染与脑脊液的关系

正常脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)总量为 110~200 ml,生成速度为 21~22 ml/h(或 0.35 ml/min),每天约生成 500 ml,每天完全更新 4~5 次。炎症、脑水肿时脑脊液分泌增多,可达 5 000~6 000 ml/d。脑脊液 85%由脑室的脉络丛产生,少部分由脑膜毛细血管、室管膜上皮细胞渗透而来。

脑脊液循环:从侧脑室通过室间孔流入第三脑室,再经过导水管到第四脑室,经过正中孔、外侧孔进入蛛网膜下隙。部分经过蛛网膜颗粒注入上矢状窦,再回流到颈内静脉,注入上腔静脉;部分经脊神经周围淋巴间隙,从淋巴系统回流到上腔静脉。

脑脊液是中枢神经系统物质交换过程的重要的一环,其成分的变化反映中枢神经一些代谢、生理的异常,对中枢神经感染性疾病的诊断、治疗及并发症的确定有十分重要的意义。

中枢神经系统感染时造成脑脊液循环障碍,形成脑积水,如果蛛网膜下隙、脑室、脊髓蛛网膜下隙仍通畅,称为交通性脑积水(communicating hydrocephalus);若导水管阻塞则称为阻塞性脑积水(obstructive hydrocephalus)。椎管内注射抗生素可引起化学性蛛网膜炎,造成阻塞性脑积水或脊髓、脊神经损害。脑积水时腰穿可引起脑疝。

## 五、感染与屏障的关系

### (一) 血-脑屏障

血-脑屏障(blood brain barrier, BBB)是神经系统的一道重要防线,主要由内皮细胞、基膜和星形胶质细胞的足突组成。由于这种结构,特别是内皮细胞间的紧密连接,能够阻挡血液中的病原微生物进入脑组织,从而起到保护神经系统免受感染的作用。一旦血-脑屏障受到破坏,神经系统尤其是脑组织就易受到感染。

### (二) 胎盘屏障

胎盘屏障(placenta barrier)是胎儿的主要防线,主要由母体子宫内膜的底膜和胎儿绒毛膜组成,可阻挡病原微生物由母体进入胎儿。一旦胎盘屏障受到破坏,就会导致母体-胎儿的垂直感染。

## 第二节 感染与免疫

### 一、免疫学概述

#### (一) 免疫系统的组成及功能

免疫系统是由免疫器官、免疫细胞、免疫分子及基因等所组成。主要有 3 个功能:

1. 免疫防御:抵抗外来抗原性异物侵入,如移植排斥反应。功能异常导致免疫损伤、免疫缺陷病以及易发生感染(尤其是条件致病菌或病毒)等。
2. 免疫平衡:维持内环境相对稳定。功能异常导致自身免疫性疾病。
3. 免疫监视:识别并清除突变细胞,防止癌变。功能异常导致肿瘤发生。

#### (二) 免疫器官

1. 中枢免疫器官:包括骨髓和胸腺,是免疫细胞产生、成熟、分化的场所。

(1) 骨髓:是各种免疫细胞的发源地,兼有中枢及周围免疫器官的作用。

1) 中枢免疫功能:骨髓干细胞分化、释放骨髓依赖淋巴细胞(bone marrow dependent lymphocyte)即 B 淋巴细胞,并在骨髓内发育成熟。

2) 周围免疫功能:骨髓内发育成熟的 B 淋巴细胞随血液释放入外周免疫器官(脾、淋巴结),在抗原刺激后变成活化、记忆的 B 淋巴细胞,再随淋巴、血液迁移至骨髓,在细胞因子作用下进一步分化成熟为浆细胞,分泌特异性抗体(主要是 IgG 和 IgA),是血清抗体的主要来源。

(2) 胸腺:

1) 胸腺是 T 淋巴细胞分化成熟的场所:骨髓干细胞进入胸腺后发育分化为成熟的 T 淋巴细胞系,进入血循环成为胸腺依赖淋巴细胞(thymus dependent lymphocyte)即 T 淋巴细胞,到达脾、淋巴结,在抗原刺激后形成致敏的淋巴细胞。

2) 胸腺具有免疫调节作用:胸腺内基质细胞(上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞等)表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),并分泌胸腺素和多种细胞因子,对 T 淋巴细胞的成熟起主要作用。

2. 周围免疫器官:

(1) 脾脏:是人体最大的淋巴器官,是成熟 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞移居和产生免疫应答的重要场所。

(2) 淋巴结:也是有免疫活性的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞移居和产生免疫应答的主要场所。淋巴结是淋巴液的滤器,其中的巨噬细胞清除淋巴液中的细菌、病毒、毒素和大分子抗原等物质。

(3) 黏膜下淋巴细胞:主要包括呼吸道、消化道的黏膜及黏膜下淋巴细胞、泌尿生殖道黏膜下淋巴细胞、扁桃体、阑尾等,抗原刺激后分泌 IgA,执行局部特异性免疫功能。

(三) 免疫细胞

免疫细胞分为 3 类,包括免疫活性细胞、抗原提呈细胞和其他免疫细胞。

1. 免疫活性细胞:主要包括 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞(后者占 10%~15%),识别特异性抗原,受抗原刺激后转化、分裂、增殖,产生免疫效应物质(抗体、淋巴因子)。

(1) T 淋巴细胞:在胸腺内分化发育,有膜表面受体和膜表面抗原标志,可分为不同亚群。

1) T 淋巴细胞表面受体:主要有 T 淋巴细胞抗原识别受体(TCR)、绵羊红细胞受体、有丝分裂原受体 C、细胞因子受体 CKR、病毒受体、IgFc 受体和补体受体。

2) T 淋巴细胞表面抗原:T 淋巴细胞激活后表达 HLA-Ⅱ类抗原,因此 HLA-Ⅱ类抗原可视为 T 淋巴细胞活化时的标志。白细胞分化抗原(CD 分子)与辅助性 T 淋巴细胞(Th)的细胞受体(TCR)结合,启动细胞活化过程。

根据 T 淋巴细胞的表面抗原及功能特征,可将 T 淋巴细胞分为不同亚群:① $CD_4^+$  T 细胞:包括辅助性 T 淋巴细胞(Th1 和 Th2 细胞)和迟发型超敏反应 T 淋巴细胞(TDTh)。Th1 细胞主要介导与细胞毒和局部炎症有关的免疫应答,参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的形成,又称为炎症性 T 淋巴细胞,相当于迟发型超敏反应 T 淋巴细胞。Th2 细胞主要在于刺激 B 淋巴细胞增殖并产生抗体,与体液免疫有关。② $CD_8^+$  T 细胞:包括抑制性 T 淋巴细胞(Ts)和细胞毒性 T 淋巴细胞(Tc 细胞)。Ts 细胞具有抑制体液免疫和细胞免疫的功能;Tc 细胞为细胞免疫的效应细胞,特异性杀死带致敏原的淋巴细胞,参与抗病毒、抗肿瘤免疫及对抗移植

物的排斥反应。

(2) B 淋巴细胞:是体内惟一能产生抗体的细胞,在骨髓内的发育过程是抗原非依赖性的,在周围免疫器官中的发育是抗原依赖性的。

1) B 淋巴细胞表面抗原:成熟 B 淋巴细胞表面能高度表达 HLA-Ⅰ类和 HLA-Ⅱ类抗原。HLA-Ⅱ类抗原对 B 淋巴细胞活化产生免疫应答具有重要的作用。B 淋巴细胞能表达多种白细胞分化抗原(CD 抗原):如 CD<sub>19</sub>、CD<sub>20</sub>、CD<sub>21</sub>、CD<sub>23</sub>、CD<sub>40</sub>、CD<sub>80</sub>等,参与 B 淋巴细胞的活化增殖和分化。

2) B 淋巴细胞表面受体:如 B 淋巴细胞抗原受体(BLR)、IgGFc 受体、补体受体、EB 病毒受体、有丝分裂原受体、细胞因子受体 CKB 等。

B 淋巴细胞可分为 B1(CD<sub>5</sub><sup>+</sup>)和 B2(CD<sub>5</sub><sup>-</sup>)2 个亚群:①B1 淋巴细胞参与抗细菌感染的黏膜免疫反应,能产生多种针对自身抗原的抗体,与自身免疫疾病相关;②B2 淋巴细胞产生高亲和力的抗体,执行体液免疫功能,还具有抗原提呈和免疫调节功能。

2. 抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC):是指能捕捉、加工、处理抗原并将抗原提呈给抗原特异性淋巴细胞的一类免疫细胞,又称辅佐细胞(accessory cell, A 细胞)。可分为专职和非专职性 2 种。专职包括单核/巨噬细胞系统、树突状细胞、B 淋巴细胞,非专职包括某些内皮细胞和上皮细胞。

单核-吞噬细胞系统有吞噬、杀伤(非特异性免疫)和抗原提呈作用,参与免疫调节(激活、抑制免疫应答)。

树突状细胞(dendritic cell, DC)主要是由骨髓和脐血中 CD<sub>34</sub><sup>+</sup>造血祖细胞生成的,其次是由外周血单核细胞转化而来。主要功能是捕获、提呈抗原,参与 T 淋巴细胞激活。

### 3. 其他与免疫应答有关的细胞:

(1) NK 细胞(natural killer cell):是一类无 T、B 淋巴细胞标志的淋巴细胞,对靶细胞的天然杀伤作用是直接、非特异性的,不需要抗原刺激或事先致敏,也不需要抗体参与。

(2) K 细胞(killer cell):亦称杀伤细胞,细胞表面具有 IgG 的 Fc 受体,当特异性 IgG 与靶细胞的抗原决定簇结合时, IgG 的 Fc 构型发生改变,即能与 K 细胞上的 Fc 受体结合,从而激活 K 细胞导致靶细胞裂解。这种杀伤作用被称为抗体依赖细胞介导的细胞毒素作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。

### (3) 中性、嗜酸性、嗜碱性粒细胞和肥大细胞:

1) 中性粒细胞:表面具有 IgG 的 Fc 受体和 C<sub>3</sub>b 补体受体,可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒素作用或免疫调理方式来杀伤和吞噬靶抗原,在杀伤和吞噬过程中释放溶蛋白酶而引起组织损伤。

2) 嗜酸性、嗜碱性粒细胞和肥大细胞:表面具有 IgE 的 Fc 受体,能与 IgE 结合,脱颗粒,释放活性介质,引起 I 型变态反应。

### (四) 免疫分子

免疫分子主要包括免疫球蛋白、补体、细胞因子和 HLA 分子。

1. 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig):抗原刺激后 B 淋巴细胞转化为浆细胞,分泌能与相应抗原特异性结合并具有免疫功能的免疫球蛋白,称为抗体。大部分属  $\gamma$  球蛋白(小部分是  $\beta$  和  $\alpha$  球蛋白)。

(1) IgG:是血清中最主要的 Ig,占成人血清 Ig 总量的 80%,是惟一能通过胎盘的 Ig,具

有抗菌、抗毒素和抗病毒的作用。能与巨噬细胞、中性粒细胞或 K 细胞的 Fc 结合,通过促进调理吞噬作用或抗体依赖细胞介导的细胞毒素作用机制消灭靶抗原。

(2) IgA:占血清 Ig 总量的 5%~25%。分泌型 IgA 主要存在于消化道和呼吸道黏膜表面的分泌物中,有强力防御病原体伤害的作用,是黏膜抗感染的一个主要因素。

(3) IgM:占血清 Ig 总量的 6%,体积最大,分子量最重,有巨球蛋白之称。在人工免疫感染病原体后最先产生的特异性抗体属 IgM,当以后的 IgG 产生后 IgM 即消失。IgM 固定补体的作用最强、凝聚力大,能溶解细胞,抗病原微生物的作用比其他 Ig 强。

(4) IgD:血清中含量极微,结构不稳定,功能未确定。B 淋巴细胞表面上的 IgD 可能是一种早期受体,以后发展成 IgM 和其他 Ig,推测 IgD 在 B 淋巴细胞分化成熟上起一定作用。

(5) IgE:又称过敏反应素,血清中含量很低,是强大的亲细胞功能抗体,其 Fc 段易与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面 IgE 的 Fc 受体结合,再遇抗原,触发细胞脱颗粒释放生物活性介质,导致 I 型变态反应。

2. 补体(complement):以“C”表示,是正常人血中存在的一组免疫球蛋白,无抗体活性,具有酶活性,能被多种因子激活而依次起连锁反应,产生多种生物活性片段,参与特异及非特异免疫应答。补体的成分众多、功能复杂,能杀菌及溶解细胞,促进病毒溶解,具有免疫黏附及促进吞噬的调理作用,还具有激肽样、过敏毒素及趋化等炎症介质作用。炎症或肿瘤血中补体总量增高,长期营养不良、慢性肝病、肝功能不良者补体总量常下降。

补体可通过 2 条不同途径激活:①第一途径为经典(传统)途径,以抗体抗原复合物为主要刺激物,使补体固有成分  $C_1 \sim C_9$  发生酶促连锁反应,产生一系列生物效应,最终发生细胞溶解作用。在特异性体液免疫的效应阶段发挥作用。②第二途径为旁路(替代)途径,不经  $C_1$ 、 $C_4$ 、 $C_2$  活化,而是在 B 因子、D 因子、P 因子参与下,直接由  $C_3b$  与激活物结合启动补体酶促连锁反应。参与非特性免疫,在感染早期发挥作用。

3. 细胞因子(cytokine, CK):是除免疫球蛋白和补体之外的另一类分泌型免疫分子,是活化的免疫细胞(淋巴细胞和非淋巴细胞)和某些非免疫细胞(骨髓及胸腺中基质细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等)受刺激而产生的非特异性免疫效应物质(小分子多肽)。按产生 CK 的细胞类型,细胞因子可分为 3 类:由活化淋巴细胞产生的称为淋巴因子;由单核巨噬细胞产生的称为单核因子;由上皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、骨髓及胸腺基质细胞产生的活性介质统称为细胞因子。细胞因子具有抗感染、抗肿瘤和调节免疫的作用,参与并调节炎症反应,刺激造血细胞增殖分化。

(1) 白细胞介素:由白细胞(淋巴细胞、单核细胞、吞噬细胞)合成,主要介导细胞间相互作用的一组细胞因子称为白细胞介素(interleukin, IL),简称白介素。目前已发现的共有 18 种,按发现的顺序以阿拉伯数字排列为 IL-1~IL-18。其主要作用是调节细胞分化、参与免疫应答和介导炎症反应。

(2) 干扰素(interferon, IFN):是最早发现的细胞因子,有  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 种,分为 I 型(IFN- $\alpha$  及 IFN- $\beta$ )及 II 型(IFN- $\gamma$ )。IFN- $\alpha$  主要由单核吞噬细胞产生(B 淋巴细胞、成纤维细胞中也能合成),IFN- $\beta$  主要由成纤维细胞产生,IFN- $\alpha$  及 IFN- $\beta$  具有相似的生物学效应,能抑制病毒复制及细胞增殖,具有抗肿瘤及免疫调节作用。IFN- $\gamma$  主要由活化的 T 淋巴细胞和 NK 细胞产生,生物学活性具有高度种属特异性(即人的 IFN- $\gamma$  不同于其他动物),主要作用有:①激活单核吞噬细胞的 CK,促进 MHC-I 类、MHC-II 类分子表达;②促进  $CD_4^+$  T 细胞分化为 Th1 细

胞并抑制 Th2 细胞的增殖,促进杀伤性 T 淋巴细胞的成熟并增强其杀伤活性;③促进 B 淋巴细胞增生分化并产生抗体;④激活中性粒细胞及血管内皮细胞,促进 NK 细胞的杀伤活性。IFN 主要用于治疗肿瘤及病毒性感染,IFN- $\alpha$  及 IFN- $\beta$  也可用于多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的治疗。

(3) 其他细胞因子:还有肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、趋化因子家族、生长因子(growth factor, GF)、白细胞抑制因子(leukocyte inhibitory factor, LIF)、肿瘤抑制素-M(oncostatin-M, OSM)等。

4. HLA 分子:HLA 一词是由 HL-A 发展而来。1967 年有学者提出将人类的白细胞抗原的遗传点定名为组织相容性位点 A(histocompatibility locus-A, HL-A)。1975 年 WHO 将 HL-A 统一命名为人类白细胞抗原 A 系统(human leukocyte A system, HLA)。研究表明,HLA 基因(或复合体)位于人体第 6 对染色体的短臂上。

根据抗原的分布、结构和功能特点,可将 HLA 分为 3 类:

(1) HLA-I 类抗原:即 HLA-A、-B、-C 抗原,广泛分布于各组织中有核细胞表面,常被认为是免疫应答的靶抗原。

(2) HLA-II 类抗原:即 HLA-D 抗原,主要表达在某些免疫细胞表面(B 淋巴细胞、单核吞噬细胞、树突状细胞、激活的 T 淋巴细胞等),具有抗原提呈作用,能激发并调控免疫反应。

(3) III 类分子:即补体成分,包括 C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、备解素、B 因子。

HLA 主要功能是作为 T 淋巴细胞的标志参与约束和调节免疫应答反应而发挥作用,已被研究应用于输血、器官移植、亲子鉴定、习惯性流产的治疗、肿瘤等医学领域。

#### (五) 抗原

抗原(antigen, Ag)是一类能刺激抗体免疫系统产生特异性免疫应答并能与相应免疫应答产物(抗体或效应 T 淋巴细胞)发生特异性结合的物质。

抗原具有 2 种性能:①免疫原性:抗原分子能刺激特定的免疫细胞,使之活化、增殖、分化,最终产生免疫效应分子和细胞(抗体和致敏 T 淋巴细胞);②免疫反应性(或称反应原性):抗原在体内与相应的免疫应答产物发生特异性结合,产生免疫反应。具有上述 2 种性能的抗原称为完全抗原,大多数的蛋白质、细菌、病毒、细菌外毒素是完全抗原。只有反应原性而无免疫原性的抗原称为半抗原或不完全抗原,大多数的多糖、类脂、某些药物等属半抗原。

#### (六) 免疫应答

免疫应答(immune response)是指机体对抗原所产生的一系列排异性反应。一般分为感应、增殖和分化、效应 3 个阶段,由单核巨噬细胞系统和淋巴系统协同完成。非特异性免疫应答是指吞噬作用和炎症反应,由 T 淋巴细胞介导,通过杀伤性 T 淋巴细胞、NK 细胞、K 细胞的杀伤作用及分泌淋巴因子发挥作用;特异性免疫应答包括细胞免疫应答及体液免疫应答,由 B 淋巴细胞介导,通过分泌抗体发挥作用。免疫耐受、超敏反应(变态反应)及自身免疫是不同类型的免疫应答。

免疫耐受(immune tolerance)是一种特殊形式的免疫应答,是机体免疫系统对某种抗原作用产生的特异性免疫无应答状态,但对其他抗原仍具有正常的免疫应答能力。机体对任何抗原均不反应或反应减弱的非特异性免疫无应答状态则称为免疫抑制,与免疫耐受不同。引起免疫耐受的抗原称为耐受原。由自身抗原诱导产生的免疫耐受称为自身(天然)耐受,由外来抗原诱导产生的免疫耐受称为获得性(人工诱导)耐受。

超敏反应(hypersensitivity)又称变态反应或过敏反应,是指已被致敏的机体再次接触相同抗原后所发生的一种异常、病理性的免疫反应。表现为机体生理功能紊乱或组织细胞损伤。引起超敏反应的抗原称为变态原(allergen)。根据发生机制的不同,超敏反应分为Ⅰ~Ⅳ4型,分别称为速发型、细胞毒型、免疫复合物型和迟发型,前三型由体液免疫介导,后一型由细胞免疫介导。

自身免疫(self-immunity)是指以自身组织作为靶组织而发生的免疫反应。可以是外源性抗原引起机体自身结构的破坏,或者是外源性抗原具有与机体自身某些结构有类似的部分,机体在对外源性抗原发生免疫反应的同时也对机体自身的结构发生免疫应答反应,造成组织损伤。神经系统常见的自身免疫性疾病如格林-巴利综合征(Guillain-Barré' syndrome, GBS)、多发性硬化、重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、多发性肌炎(polymyositis, PM)等。

## 二、神经与免疫

### (一) 中枢神经系统的免疫功能特点

1. 血-脑屏障:由脑毛细血管的内皮细胞、基膜、星形细胞的足突所组成。血-脑屏障的薄弱部位:①室管膜和下丘脑等部位的血-脑屏障较其他部位薄弱;②脑室周围的血管内皮系统有“窗口”存在;③血-脑屏障的毛细血管内皮细胞的紧密连接始终处于一定比例的开放状态。在正常情况下,免疫细胞及免疫球蛋白不能透过血-脑屏障。但在病理或药物作用下,血液中T淋巴细胞、B淋巴细胞、细胞因子、免疫球蛋白可透过血-脑屏障的薄弱环节进入脑实质并介导免疫效应,血-脑屏障的这些薄弱部位也是病原体入侵的门户。

2. 血管周围间隙与淋巴细胞循环:脑及脊髓内无完整的淋巴系统。在脑及脊髓动、静脉周围的软脑膜、软脊膜和蛛网膜围绕着血管形成血管周围间隙(Virchow-Robin space),与蛛网膜下隙相通,血管内的淋巴细胞穿过血管壁经此间隙进入脑脊液,部分脑脊液也经此间隙流入颈深淋巴结,形成了脑内的淋巴细胞循环,因而血管周围间隙也相当于神经系统的淋巴回流道路。在与炎症、感染有关的自身免疫病如多发性硬化、格林-巴利综合征等的神经病理改变中,脑及周围神经血管周围间隙有淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞浸润,呈“袖套样”围血管分布。

3. 小胶质细胞在免疫中的作用:脑内小胶质细胞受刺激后变为有活性的胶质细胞并具有吞噬功能,被认为是脑内的淋巴细胞和吞噬细胞。同时,小胶质细胞能产生多种细胞因子(如IL-6、IFN- $\gamma$ 等),在神经系统的免疫应答中发挥重要的作用。

4. 神经系统的抗原提呈细胞:小胶质细胞、星形细胞、室管膜细胞、单核/吞噬细胞、树突状细胞是神经系统的抗原提呈细胞。从血-脑屏障薄弱部分入侵的抗原经过抗原提呈细胞的处理、提呈后方能诱导免疫应答。

5. MHC的表达:在正常情况下,中枢神经细胞膜表面无MHC分子的存在。在病理情况下,由于病毒感染、炎症及细胞分子的作用,脑部多种神经细胞如小胶质细胞、少突胶质细胞、星形细胞、室管膜细胞可表达MHC分子,脑内固有的吞噬细胞可表达MHC-II类抗原。所以MHC抗原的表达提示神经组织对抗原刺激的免疫应答。

### (二) 神经系统对免疫系统的作用

1. 免疫器官的神经支配:所有的免疫器官包括骨髓、脾、淋巴结、淋巴管以及扁桃体等都接受相应水平节段的脊神经、迷走神经及交感神经支配。支配免疫器官的神经纤维包括肾上