
北京天坛医院 神经内科疑难病例第3辑

周 衡 主编



北京大学医学出版社

北京天坛医院神经内科疑难病例

第3辑

主 编 周 衡

副主编 王力群 秦海强 牛松涛

王化冰 陈 彬 王新高

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

北京天坛医院神经内科疑难病例. 第3辑 / 周衡主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2019.3

ISBN 978-7-5659-1904-6

I. ①北… II. ①周… III. ①神经系统疾病 - 疑难病 - 病案 IV. ① R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 259877 号

北京天坛医院神经内科疑难病例 第3辑

主 编: 周 衡

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京信彩瑞禾印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 畅晓燕 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 787 mm × 1092 mm 1/16 印张: 8.75 字数: 229 千字

版 次: 2019 年 3 月第 1 版 2019 年 3 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1904-6

定 价: 39.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编者名单

主 编 周 衡

副主编 王力群 秦海强 牛松涛 王化冰 陈 彬 王新高

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

曹京波 (首都医科大学附属北京天坛医院) 曲明卫 (河北省沧州市中心医院)
苒浩晓 (首都医科大学附属北京天坛医院) 宋 田 (首都医科大学附属北京天坛医院)
陈 彬 (首都医科大学附属北京天坛医院) 王化冰 (首都医科大学附属北京天坛医院)
陈 娜 (首都医科大学附属北京天坛医院) 王力群 (兰州大学第二医院)
丛衡日 (首都医科大学附属北京天坛医院) 王 莉 (河北省张家口宣钢医院)
杜 立 (贵州省贵阳市第二人民医院) 王新高 (首都医科大学附属北京天坛医院)
杜 利 (首都医科大学附属北京天坛医院) 王 颖 (首都医科大学附属北京天坛医院)
段婉莹 (首都医科大学附属北京天坛医院) 魏玉楨 (首都医科大学附属北京天坛医院)
翦 凡 (首都医科大学附属北京天坛医院) 徐望舒 (首都医科大学附属北京天坛医院)
雷爱弟 (福建省厦门市第五医院) 杨 硕 (首都医科大学附属北京天坛医院)
李昕嶝 (首都医科大学附属北京天坛医院) 要雅君 (首都医科大学附属北京天坛医院)
刘庆萍 (南京医科大学第二附属医院) 曾 凯 (京煤集团总医院)
刘翕然 (首都医科大学附属北京天坛医院) 张 磊 (首都医科大学附属北京天坛医院)
刘永红 (首都医科大学附属北京天坛医院) 张 彤 (首都医科大学附属北京天坛医院)
马赛男 (首都医科大学附属北京天坛医院) 赵 纯 (首都医科大学附属北京天坛医院)
马越涛 (首都医科大学附属北京天坛医院) 赵 琳 (首都医科大学附属北京天坛医院)
牛松涛 (首都医科大学附属北京天坛医院) 周安娜 (首都医科大学附属北京天坛医院)
潘 华 (首都医科大学附属北京天坛医院) 周 衡 (首都医科大学附属北京天坛医院)
秦海强 (首都医科大学附属北京天坛医院) 朱荣彦 (河北省石家庄市第一医院)

指导专家 王拥军 (首都医科大学附属北京天坛医院)

赵性泉 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张星虎 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张在强 (首都医科大学附属北京天坛医院)

刘丽萍 (首都医科大学附属北京天坛医院)

孙益林 (中国医学科学院神经科学研究所)

尹琳琳 (首都医科大学附属北京天坛医院)

第3辑前言

刚刚开始编写《北京天坛医院神经内科疑难病例》的时候，没有想到能够走到今天，正如第1辑前言里所说，最初写作的动机是想把二十多年临床工作当中那些触动过我的瞬间记录下来。幸运的是，本书前两辑面世之后，获得了很好的口碑。有时禁不住到网站上浏览一下购书者们的留言和评论，满满的都是感动。我们的一点点努力，得到大家如此的厚爱，让我们有责任、有力量去把这个系列继续做下去。

医生需要终身学习、终身积累，在浩如烟海的教科书、专著和论文当中，该如何去选择呢？每个医生的案头都会有几本大部头，它们是我们知识体系的基础和框架，除此之外，那些经过了岁月最终慢慢沉淀在我们大脑当中、历久弥新的知识，往往和我们的临床实践有关，往往是“那些年我们管过的病例”。这就需要我们做一个有心人，在繁复的日常医疗工作当中，不断地找到那些困扰我们的问题，通过深入的学习，去解决问题。我们推出这个系列的目的也正是帮助大家做一些这方面的积累。每一个前辈和师长都会反复强调临床思路的重要性，思路清晰的医生也往往受到同行的推崇，这种思路需要在临床工作中，在正确的引导下反复地磨练和培养。在这个系列当中，我们也尽量去复原疾病的诊疗过程，把自己的思路与大家分享，如果能够为大家提供些许帮助，我们将不胜欣慰。

写书的过程也是一个难得的学习过程。神经科的专业划分越来越精细，任何一个神经科医生不可能对神经病学所有的疾病都有精深的见解，在保证专业深度的同时，我们可能在某种程度上牺牲了专业广度。因此，在稿件整理修改的过程中，我们有了再一次重温神经病学疾病多方面知识的机会，再一次更新了我们的知识库，这也是我们编者此次最大的收获。

每个人都是带着若干使命来到这个世界的，有些事没有光环、看似枯燥，但总得有人去做，这就是使命。使命感可以让我们不计得失，一往无前。我们的一个重要使命就是用这个系列去记录天坛医院神经内科的点滴过往。在未来的某个日子，如果后来人能够再次翻阅这几本书，在字里行阅读到天坛医院神经内科医生们曾有的执着与激情，我们的使命就圆满地完成了。



2018年10月

第2辑前言

转眼之间,《北京天坛医院神经内科疑难病例》付梓已经整整两年了,记得在2014年底,我一边给参编的同仁们邮寄样书,一边和大家约定:继续努力,再编写第2辑。直到今天,这个心愿终于完成了。

在这两年的时间里,许多神经病学界的朋友对这本书给予了积极的评价,大家一面对书中提到的病例进行了更加深入的讨论,一面又提供了许多有价值的新的病例。这些新病例正是《北京天坛医院神经内科疑难病例第2辑》的主要来源。于是,我们再次出发,整理近两年天坛医院神经内科各专业组的病例资源,对于其中具有临床指导意义的典型病例,再进行深入挖掘,力求得到完整的医疗信息,通过对这些病例诊疗过程的分析,为临床医生处理具体问题提供参考。我们固然不能要求每一位神经病学医生都能对疑难病例做出准确的诊断,但一个合格的医生,应该具有广阔的视野,不能把诊断思路仅局限在常见病和多发病上面。“除了常见病之外,还有没有别的可能?如果有这种可能,应该帮助患者进行哪些检查和治疗?”如果我们的工作能够帮助大家解决这两个问题,那就是本书最大的价值。

如前次一样,许多进修医生和在读研究生主动地投入到了这项工作,在检索文献、搜集影像和病理资料的过程中,天坛医院的相关科室都倾尽所能地支持着我们。

记得在编写这个书系的过程中,曾有朋友问过我:“写这本书对晋升有用吗?”我竟一时语塞,其实我也曾问过自己这个问题。在日复一日的医疗、教学和科研工作之外,大家还要挤时间完成书稿,究竟是为了什么呢?尽管有了一丝的迷惑,但为了当初的承诺,我们还是一点一点做了下去。慢慢地,我领悟到了其中的意义。我们编写这本书的目的,在于把天坛医院神经内科的故事记录下来,让人们记得,曾经有这样一群医生,他们承担着辛苦的工作,抵御着各种各样的诱惑,在医院里坚持了下来,在书桌旁坚持了下来,在讲台上坚持了下来。在一个个编写书稿的深夜,在一次次敲击键盘的时候,我仿佛回到了过去的时光,和曾经朝夕相处的同事们重逢,再次和他们一起在病房的走廊里、在阳光明媚的办公室里讨论病例,每到此时,我都有一种幸福的感觉。

天坛医院即将迁址,神经内科的精神会传承下去,我们一如既往,不忘初心,为了患者的福祉去不断迎接挑战。



2016年5月

第1辑前言

——写在岁月老去之前

20年前，当我有幸成为天坛医院神经内科大夫中的一员的时候，心中充满了荣耀。随着七千多个日出日落的更替，这份荣耀慢慢变成了一种责任，我时常自问，自己是不是对得起这种荣耀？为了荣耀的延续，自己究竟做过些什么？

刚刚入行的时候，我曾经感慨神经病学的涵盖是如此的广阔，从无形的意识到身体发肤；从呱呱坠地的婴儿到耄耋之年的老人，都是我们的研究对象。每一个领域，每一天都在发生着新的进展。天地如此广阔，道路又如此漫长。在每一个神经科医师的专业之路上，总会有这样一些瞬间，或许是因为在那个瞬间，我们终于明确了一个诊断；或许是因为在那个瞬间，我们挽救了一个患者甚至一个家庭；或许是因为在那个瞬间，我们避免了一个错误。这些瞬间往往使我们终生难忘、终生受益。每每我们谈起自己职业生涯的时候，这些瞬间便会不自觉地脑海中走出来，给晚生后辈带来良久的唏嘘感叹。

岁月终将老去，记忆也会褪色。多年来，我一直想把这些瞬间串联起来，但大大小小的事情把计划一再拖延下去。直到2013年，在我负责天坛医院神经内科教学工作的时候，不经意间和新来的进修医师提到了这件事，他们纷纷表示愿意加入到这件事当中来。在他们身上，我看到了自己曾经有过的激情。于是，计划开始实施，病例筛选、资料搜集、文献检索，复杂的过程给大家的乐趣是我们都没有料想到的。

通过层层筛选，我们最终确定将13个病例纳入本书，这其中包括神经系统遗传代谢性疾病、神经系统感染性疾病、神经系统免疫性疾病及脑血管病等多个病种。每一个病例能否入选，最重要的前提是它的诊断是否明确？是否达到公认的金标准？如果不能，哪怕病例再完整，治疗再有效，也不在考虑的范围。这是因为我们必须提供给大家经得起推敲的病例，如果诊断还存在疑问，那么根据诊断所进行的讨论也就不免成为了空中楼阁。在这13个病例中，我们应用了病理学、分子生物学等手段，力求做到诊断可信，言之有据。

确定病例之后，我们就每一个病例的写法进行了商讨。首先，在每一个病例的开始部分，严格按照神经内科的规范，细致描述患者的神经系统查体结果。这是因为我们发现，在神经内科查体的具体操作与描述上，不同医学院毕业的研究生和进修医师存在很多的差异，孰对孰错暂且不说，格式的混乱也可能引起工作的不便。所以，规范的体格检查描述十分重要。在体格检查描述之后，我们不是直接把诊断结果告诉读者，而是力求还原临床的诊断过程。也就是说，如何根据首诊资料确定诊断的方向，如何根据患者的病情变化和新的检查结果，调整自己的思路，最终得到正确的诊断。我们当中的很多人都曾经痴迷于福尔摩斯的基本演绎法，其实医生和侦探的思维方式很接近，侦探寻找的是罪犯，而我们探究的是病因。

起源于亚里士多德的演绎法要求它的使用者具备两个条件：一是充分了解事物的一般性规律，二是熟练掌握演绎推理的方法。在疾病的诊断过程中，我们往往要借助演绎推理法，因此，在不断丰富医学知识的同时，对于诊断过程的研究同样重要。

在每个病例的最后，我们照例进行了讨论，并列出了相关的延伸阅读文献，以备同行们阅读。

终于有一天，我把整部书稿通览一遍，才觉得自己可能刚刚做了一件能够使荣耀感延续的事情。在这些病例里面，有我们的青春，有我们的追求，更有我们的成长。

周衡

2014.10.28

目 录

第 1 章	IgG4 相关肥厚性硬脑膜炎	1
第 2 章	腓骨肌萎缩症	15
第 3 章	抗 NMDA 受体脑炎叠加临床孤立综合征	30
第 4 章	表现为面肌痉挛的椎基底动脉扩张延长症	39
第 5 章	Paget 骨病引发的持续性头痛	51
第 6 章	成人型家族性亚历山大病	63
第 7 章	表现为脑出血的病毒性脑炎	74
第 8 章	原发性辅酶 Q10 缺乏症	88
第 9 章	家族性淀粉样多发性神经病	100
第 10 章	神经白塞病	112

第1章 IgG4 相关肥厚性硬脑膜炎

病例 1

【主诉】

患者，女性，48岁，发作性肢体抽搐4个月，言语不利3个月，情绪障碍伴左耳部疼痛2个月。

【现病史】

患者于4个月前做午饭时无明显诱因出现双手摸索，随之出现呼之不应，双上肢屈曲，双下肢伸直，牙关紧咬，共发作2次，持续3~5 min，于当地医院就诊，予以丙戊酸钠抗癫痫治疗，完善检查发现左侧乳突胆脂瘤，行手术切除治疗，予以更昔洛韦、头孢替安、哌拉西林、他唑巴坦、地塞米松治疗，患者未有再次癫痫发作。3个月前出现言语不利，能理解他人言语，不能表达自己意见，再次于当地医院就诊，期间出现右侧嘴角抽动，共出现5次，持续5 s左右，予以头孢他啶、美罗培南、莫西沙星、万古霉素、甲硝唑、亚胺培南等治疗，并加用奥卡西平，未再出现发作，言语功能稍好转，可回答部分简单问题。2个月前出现情绪障碍，家属觉其识人障碍，常为他人过度担心，睡眠质量差，易激惹、哭泣，并出现挑食、固执等，伴左耳部疼痛，疼痛性质不明，于当地医院就诊2次，予以美罗培南、万古霉素、头孢唑肟钠、头孢哌酮、舒巴坦、头孢曲松、头孢克肟、头孢呋辛、奥硝唑等治疗均未见明显好转。病程中无黑矇，无视物旋转及视物成双，无肢体无力，无二便障碍。

【既往史、个人史及家族史】

中耳炎病史5年余，未系统诊治。肺病3年余，具体诊治经过不详，自述已愈。否认高血压、糖尿病、冠心病等慢性病病史，否认乙型肝炎、结核等传染病病史，否认脑卒中、脑炎等相关病史，否认输血及血制品史，否认头部外伤史。可疑青霉素过敏史，具体过敏症状不详。第一胎，足月顺产。否认家族疾病史。

【神经系统专科查体】

- 右侧血压 110/88 mmHg，左侧血压 108/86 mmHg。双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音；心律齐，未闻及明显杂音；全腹柔软，无压痛及反跳痛，肝脾肋下未触及；双下肢无水肿。
- 精神智能状态：意识清楚，不完全感觉性失语，查体不完全合作，简单指令可合作，时间、地点、人物定向力、记忆力、计算力检查均不能合作。
- 脑神经
 - I：未查。
 - II：双眼视力、视野检查不能合作，眼底视盘边界清楚。

- III、IV、VI：上眼睑无下垂，双侧瞳孔等大正圆，直径 3 mm，双侧瞳孔直接及间接对光反射灵敏，眼球各向运动充分，未见眼震。
- V：双侧面部针刺觉对称，双侧角膜反射正常引出，下颌反射未引出。
- VII：双侧咀嚼对称有力。双侧额纹、面纹对称，闭目及示齿有力。
- VIII：双侧听力、Weber 征、Rinner 征不能合作。
- IX、X：腭垂（悬雍垂）居中，双侧软腭抬举正常对称，双侧咽反射存在。
- XI：双侧转颈、耸肩对称有力。
- XII：伸舌居中，未见舌肌萎缩、纤颤。
- 运动系统：四肢肌肉容积正常，双侧肢体肌张力正常，四肢肌力 5 级。
- 共济运动：双侧指鼻稳准，跟膝胫试验不合作，闭目难立征不合作。
- 步态：大致正常。
- 反射：四肢腱反射对称引出。双侧病理征阴性。
- 感觉系统：双侧深浅感觉、皮质感觉均不能合作。
- 脑膜刺激征：阴性。

【辅助检查】

1. 腰穿检查（表 1-1）

表 1-1 患者历次腰穿检验结果

	2016 年 08 月 17 日	2016 年 12 月 15 日	2017 年 01 月 11 日
压力	230 mmH ₂ O	压力正常范围	150 mmH ₂ O
常规	无色透明	无色透明	无色透明
	细胞计数 2 × 10 ⁶ /L	细胞计数 5 × 10 ⁶ /L	细胞计数 1 × 10 ⁶ /L
		白细胞计数 1 × 10 ⁶ /L	白细胞计数 1 × 10 ⁶ /L
生化	蛋白质 676.0 mg/dl	蛋白质 111.0 mg/dl	蛋白质 62.74 mg/dl
	葡萄糖 3.25 mmol/L	葡萄糖 3.16 mmol/L	葡萄糖 3.24 mmol/L
	氯化物 128.0 mmol/L	氯化物 119.0 mmol/L	氯化物 115.0 mmol/L
涂片	未见异常		未见异常
培养	/	未见细菌生长	未见细菌生长
寡克隆带	阴性		阳性
抗 NMDA-R 抗体	阴性		
Hu、Yo、Ri	阴性		
其他	病理：未见异型细胞及	IgG 301.6 mg/L ↑	IgG 鞘内合成率 81.3%
	恶性肿瘤细胞	IgA 41.6 mg/L ↑	白蛋白 0.04 mg/dl
		IgM 11.50 mg/L ↑	IgG 0.17 mg/dl

2. 其他实验室检查

- (1) 免疫全项、抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）、单纯疱疹病毒核酸各项均正常。
- (2) 病毒基因学检测：未见明显致病菌。
- (3) G 试验、GM 试验均阴性。

(4) B 淋巴细胞亚群 $CD3^+CD19^+$: 9.41%; 自然杀伤细胞 $CD16^+CD56^+$: 11.4%; T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$: 77.96%; 辅助性 T 细胞 $CD3^+CD4^+$: 46.76%; 抑制性 T 细胞 $CD3^+CD8^+$: 26.25%; 辅助性 T 细胞 / 抑制性 T 细胞: 1.78。

(5) 左耳乳突腔取出物病理报告 (2016 年 09 月 01 日): 慢性炎症, 见较多浆细胞浸润。免疫组化检查: $CD3^+$ 、 $CD20^+$ 示 T、B 淋巴细胞, $CD38^+$ 、 $CD138^+$ 示浆细胞, $CD68^+$ 示组织细胞, κ 、 γ 示多克隆增生, 平滑肌肌动蛋白 (SMA) (-), Ki-68 约 3%。

3. 超声检查

(1) 腮腺超声: 双侧腮腺未见明显异常及占位。

(2) 颌下腺超声: 双侧颌下腺未见明显异常及占位。

4. 头颅 CT 检查

头颅 CT 检查所见如图 1-1。



图 1-1 患者头颅 CT 可见左侧乳突术后改变 (箭头所指可见充盈缺损)

5. 头颅 MRI 检查

头颅 MRI 检查所见如图 1-2。

【诊疗经过】

患者定位诊断明确, 以硬脑膜受累为主, 初步排除颅内感染和脑膜癌病, 考虑非特异性硬脑膜炎可能性大。但患者曾有中耳炎及肺病病史, 再次追问病史, 患者曾在外院诊断“免疫性肺炎”。由此, 我们发现患者存在多部位、多系统免疫性病变, 有必要进一步探寻深层次的病因, 所以经过充分沟通, 患者行硬脑膜活检术, 病理结果如图 1-3 所示。

以上结果提示 IgG4 相关肥厚性硬脑膜炎 (IgG4-related hypertrophic pachymeningitis, IgG4-RHP)。为明确诊断, 行血清 IgG4 水平检测, 结果为 147 mg/dl, 高于 IgG4-RHP 诊断标准, IgG4-RHP 诊断确立。

确诊后, 给予患者甲泼尼龙 1000 mg/d 静脉滴注 $\times 5$ 日, 之后改甲泼尼龙 60 mg/d 口服, 每周递减 8 mg, 同时给予他克莫司 1 mg/d 口服。经随访, 患者恢复良好, 头颅 MRI 复查, 硬脑膜强化范围明显缩小。

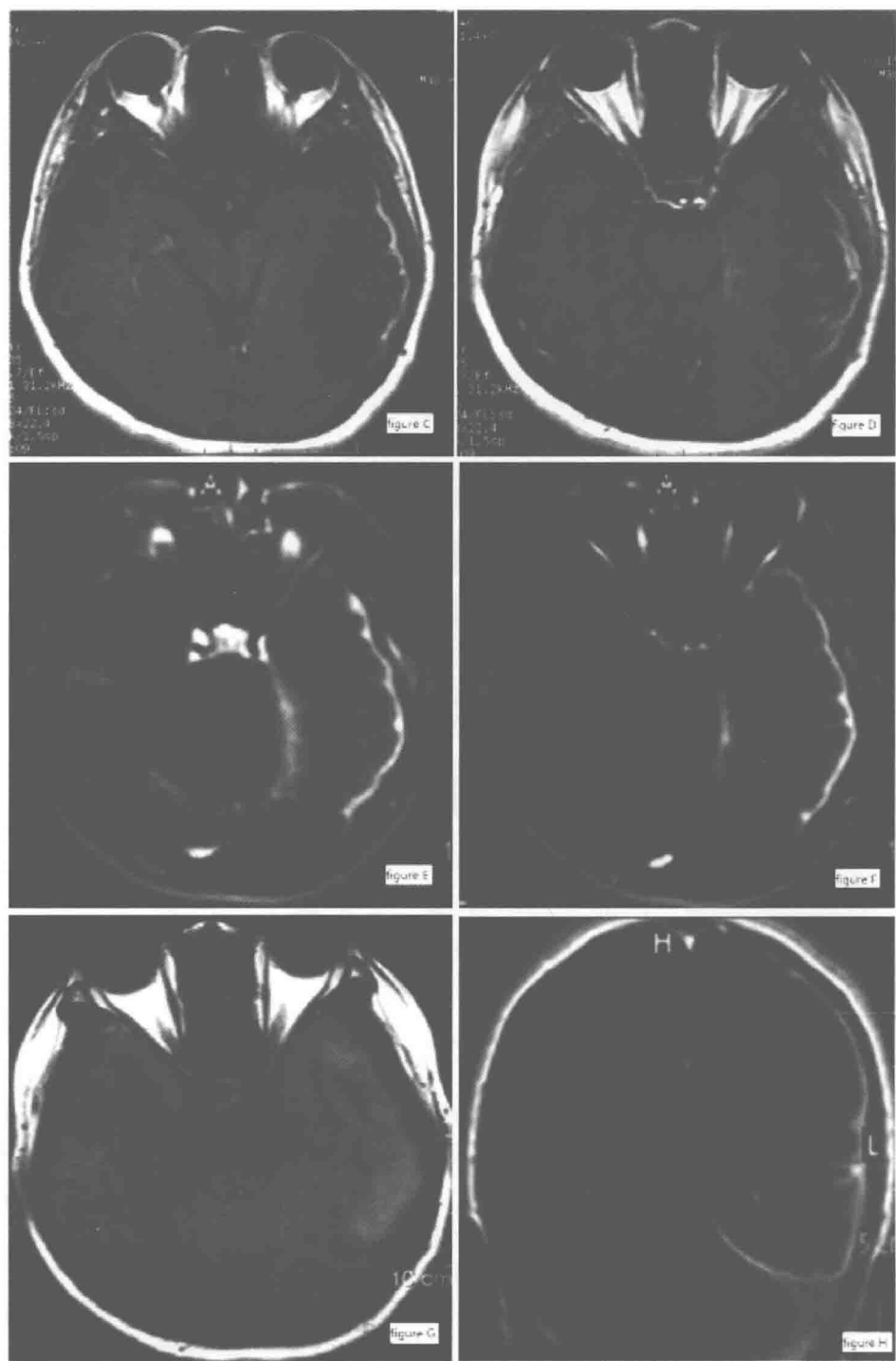


图 1-2 患者 MRI 平扫及增强扫描可见左侧颞叶长 T2 信号，左侧颞叶硬脑膜强化

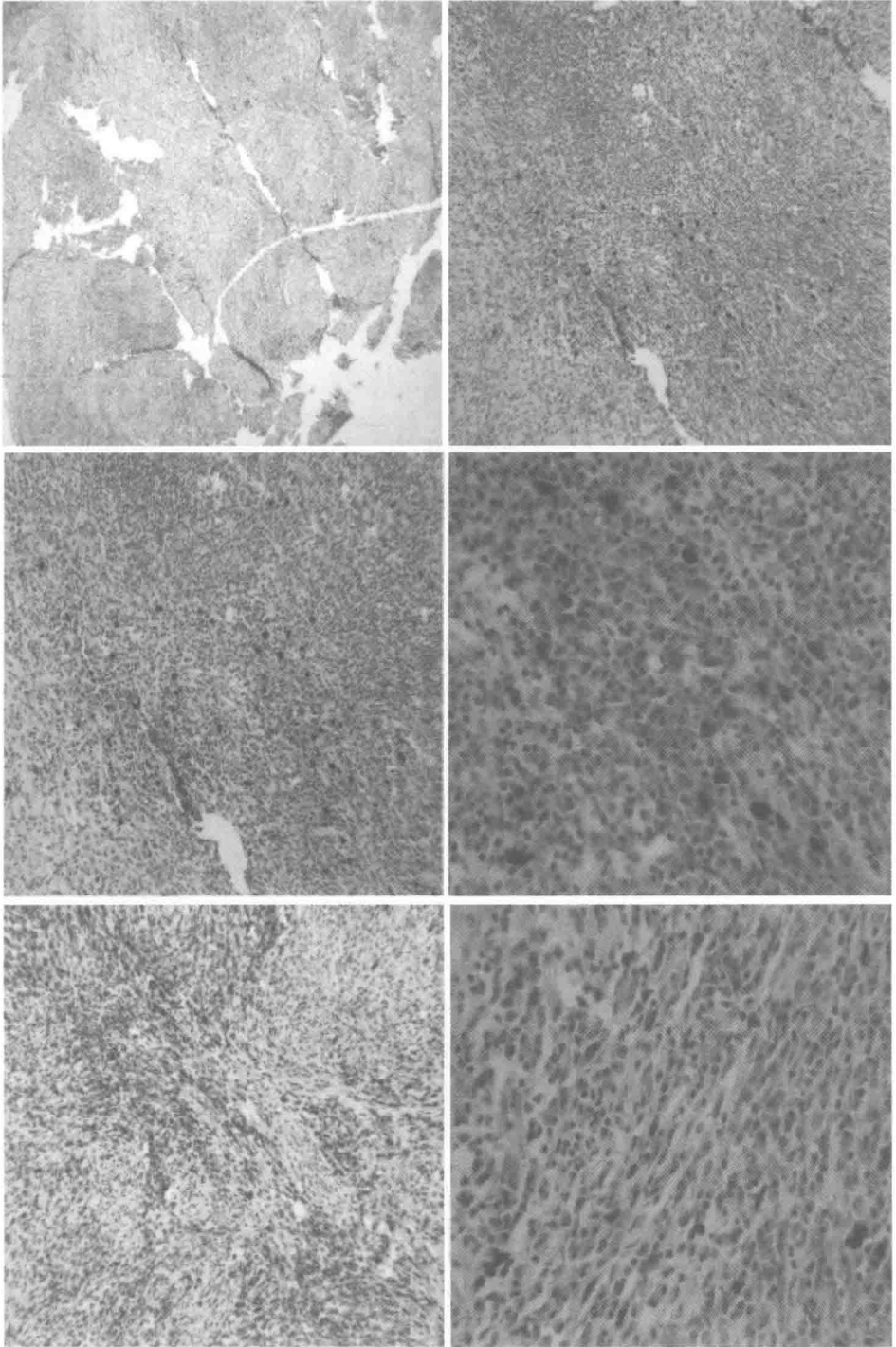


图 1-3（见书后彩图）硬脑膜活检病理结果（HE 染色， $\times 400$ ）可见大量席纹样纤维组织伴淋巴细胞、浆细胞浸润，以及 IgG4 阳性浆细胞和淋巴细胞

【讨论】

硬脑膜强化是神经科一个非常具特异性的影像学改变，引起硬脑膜强化的病因有以下几种：①肿瘤性，如颅内原发肿瘤的直接侵袭或身体远隔部位肿瘤造成的脑膜癌病（meningeal carcinomatosis, MC）；②反应性，如特发性肥厚性硬脑膜炎（idiopathic hypertrophic pachymeningitis, IHP）、继发于耳源性或鼻源性感染的硬脑膜炎等；③陈旧性蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿；④低颅压综合征。

脑膜癌病（MC）是肿瘤转移浸润脑膜及蛛网膜下腔的一种恶性疾病。MC 时流入颅骨骨静脉系统的硬脑膜小静脉被肿瘤栓子阻塞，导致硬脑膜内层血管扩张，通透性增加，因此增强扫描时出现硬脑膜强化。国外文献报道大部分 MC 主要表现为硬脑膜-蛛网膜广泛强化，小部分为软脑膜-蛛网膜下腔强化，一般无混合型强化，约 1/3 的 MC 患者其脑膜无任何强化。国内文献认为软脑膜-蛛网膜下腔型或混合型强化更多见。综合已有文献及临床经验推测，MC 的强化类型与肿瘤侵犯三层脑膜的具体途径及程度有关，但并非绝对相关。MRI 增强扫描在显示脑膜病变方面敏感性较高，对 MC 的诊断有重要价值，但特异性不高，因此不能取代脑脊液细胞学检查。

肥厚性硬脑膜炎（hypertrophic pachymeningitis, HP）是一种罕见的疾病，导致硬脑膜增厚。其炎性病变可位于硬脑膜或硬脊膜，或较少情况下同时存在于这两处地方。众多的临床病变均可造成硬脑膜增厚，其特点是硬脑膜弥漫性或局灶性纤维增生，常累及大脑镰、小脑幕、鞍旁和海绵窦。HP 根据病因分为特发性和继发性两大类，后者常继发于颅骨骨折、中耳乳突炎和鼻窦炎。MRI 可见硬脑膜增厚，呈等 T1、长 T2 信号，增强扫描可见硬脑膜强化，T1 像更明显，强化影与纤维组织的增生及炎性反应有关。硬脑膜的结节性强化可能与硬脑膜反复感染或不同部位感染程度具有一定相关性，此现象提示预后不良。HP 的主要 MRI 特征为：①颅底区、小脑幕及大脑镰等多部位硬脑膜受累，呈条带状或斑块状增厚；②肥厚的硬脑膜 T1WI 呈等、略低信号，T2WI 呈明显低信号；③增强后扫描显著强化；④部分患者在邻近的脑实质存在长 T1 长 T2 信号的病灶；⑤同侧鼻窦炎或乳突炎有助于此病的病因诊断；⑥抗生素或激素治疗后复查 MRI 可见病变硬脑膜变薄，范围缩小，强化减轻，邻近脑实质病灶缩小或消失。

事实上，HP 是许多不同疾病的潜在表现，但诊断往往是不确定的，在这种情况下，硬脑膜炎没有已知的病因，被称为“特发性”肥厚性硬脑膜炎（IHP）。在 1869 年，Charcot 和 Joffrey 最先描述了特发性肥厚性硬脑膜炎，而 1949 年 Nahhziger 和 Stern 首次对 IHP 病变进行了报告。自 2001 年以来，一个开创性的观察性描述使人们对 IgG4 相关性疾病（IgG4-related disease, IgG4-RD）有了初步认证，患者血清 IgG4 浓度升高并患有硬化性胰腺炎（即 IgG4 相关的自身免疫性胰腺炎）。在接下来的十年中，其特征性的病理表现不仅在胰腺被证实，还在肺、甲状腺、泪腺、唾液腺、淋巴结、胰外胆管、腹膜后、主动脉被证实。奇怪的是，在 IgG4-RD 中极少报道累及脑或脊髓和中枢神经系统（CNS），除外垂体炎的表现。最近已经证明 IgG4 相关肥厚性硬脑膜炎（IgG4-RHP）是先前诊断为特发性肥厚性硬脑膜炎病例的一部分。到目前为止，IgG4-RHP 已在多个病例和病例系列中被报告。

IgG4 相关肥厚性硬脑膜炎

(一) 流行病学

目前尚无确切的有关 IgG4-RHP 发病率的研究报道, 至今临床报道的近 40 例 IgG4-RHP 患者的发病年龄介于 32 ~ 82 岁, 男女比例几乎接近, 2 次关于 IgG4-RHP 的相关文献 meta 分析中均未发现有流行病学趋势。

(二) 病因及发病机制

IgG4 相关性疾病 (IgG4-RD) 是一种免疫介导的纤维炎症性疾病, 常累及多个器官, 主要好发于胰腺、胆管、唾液腺、泪腺、腹膜后组织以及淋巴结。而 IgG4-RHP 中主要参与 IgG4-RD 致病的结构是硬脑膜。IgG4-RHP 的发病机制并不清楚, 有学者认为幼稚 B 细胞参与 CD4⁺T 细胞相关的 T 细胞依赖反应与该病的发病有关。有学者认为该病是一种由抗原驱动的炎性病变, 最终可导致组织纤维化。而关于 IgG4-RD 的发病机制有多种研究, 得出结论分别为以下几种。

1. 基因遗传学

迄今为止, 尚没有 IgG4-RD 家族性发病的报道, 但不排除某些基因在该病发病中的作用。在 2002 年, 一项来自日本的对 40 例自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) 患者和 201 例健康对照组的基因组学分析研究发现, 人白细胞抗原 (HLA) 血清型 DRB1*0405 和 DQB1*0401 表达频率显著升高, 该基因增加了疾病的易感性。来自韩国的一项类似数量样本的研究发现, HLA-DRB1*0701 和 DQB1*0202 增加了该疾病的易感性; 并且经过平均 40 个月的随访发现, 出现疾病复发的 AIP 患者中, 70% 的患者 DQB1 第 57 位残基的天冬氨酸被替代为非天冬氨酸, 而未复发组占 29.6%, 这说明非天冬氨酸 DQB1* 57 的表达与 AIP 的复发密切相关。活化的 T 细胞表面可表达细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (CTLA-4), 据来自台湾的研究报道显示, 在中国患者中 CTLA-4 49A 多态性和 -318C/+49A/CT60G 单倍体与 AIP 相关。FCRL (Fc receptor-like) 基因与 Fc γ 受体基因在结构上有高度的同源性, FCRL3 多态性与多种自身免疫性疾病相关, 如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等, 其多态性可改变与 NF- κ B 结合的亲和力, 调节 FCRL3 的表达。而 AIP 与 FCRL3 110A/A 基因型相关, 并且该易感基因的数目与患者血清 IgG4 的水平呈正相关。目前大部分观点认为 AIP 分为 I 型和 II 型, 其中只有 I 型 AIP 属于 IgG4 相关性疾病的疾病谱。上述研究报道中, 研究对象均为亚洲人群, 样本数量不多, 大部分研究对象是 AIP, 且没有将 AIP 的患者进行分型, 可能存在一定的局限性。

2. 感染和分子模拟

幽门螺杆菌的 α -碳酸酐酶与人类的碳酸酐酶 - II 存在同型体, 其同源片段含有 HLA 分子 DRB1*0405。而上文提到 DRB1*0405 基因是 IgG4 相关性疾病的易感基因。幽门螺杆菌的纤溶酶原结合蛋白 (PBP) 与胰腺腺泡上皮细胞泛素蛋白连接酶也有同源性; 同时, 95% 的 AIP 患者血清抗 PBP 抗体阳性。因此, 幽门螺杆菌感染人群后会通过分子模拟的方式诱发异常的自身免疫应答, 造成炎症和组织损伤, 导致 AIP 的发病。故部分学者认为幽门螺杆菌的感染可能参与了 IgG4 相关性疾病的发病。但纤溶酶原结合蛋白不是幽门螺杆菌所特有, 因

此其他病原微生物是否参与 IgG4 相关性疾病的发病有待进一步研究。

3. 自身抗体

不少学者认为 IgG4 相关性疾病是一种自身免疫性疾病，因为发现了一些自身抗体。其中，阳性率较高的是抗纤溶酶原结合蛋白，20 例 AIP 患者中 19 例血清检测为阳性。Okazaki 等采用 ELISA 或间接免疫荧光的方法，在 17 例 AIP 患者中检测抗乳铁蛋白抗体（ALF）和抗碳酸酐酶 II 抗体（ACA- II）的阳性率分别为 73% 和 54%，因此提出抗乳铁蛋白抗体和抗碳酸酐酶 II 抗体参与了 IgG4 相关性疾病的发病。并且，患者血清 IgG4 水平的升高与抗碳酸酐酶 II 抗体的水平呈一定比例。乳铁蛋白和碳酸酐酶均位于外分泌器官，因此两种抗原的分布与 IgG4 相关性疾病的系统性损害也有一定关系。另一项研究发现 26 例 AIP 患者中检测到潜在的自身抗体——抗胰分泌性胰蛋白酶抑制剂（PSTI），Western blot 和 ELISA 检测的阳性率分别为 42.3% 和 30.8%，其属于 IgG1 亚型，而不是 IgG4 亚型。IgG4 相关性疾病患者血清免疫复合物蛋白质组学分析检测到一种分子量为 13 100 的自身抗原，该分子的具体特性有待于进一步研究。另外，在 IgG4 相关性泪腺炎和涎腺炎患者血清中检测到抗核抗体 ANA（15.7%）、抗双链 DNA 抗体、类风湿因子（20%），但滴度均不高，不具特异性，并且其滴度与疾病活动性及临床表现不相关。这一特点，与传统的风湿性疾病如系统性红斑狼疮等的临床特点有一定区别。

4. 固有免疫

IgG4 相关性疾病是一种免疫调节异常导致的疾病。研究表明，异常的固有免疫应答成为 IgG4 相关性疾病的发病机制基础。病原相关分子模式（pathogen associated molecular pattern, PAMP）为病原微生物所特有的分子结构，是宿主泛特异性识别的分子基础。模式识别受体（pattern-recognition receptor, PRR）主要表达于固有免疫细胞表面，可识别一种或多种 PAMP。Toll 样受体（TLR）和 NOD 样受体（NLR）均属于模式识别受体。TLR 识别结合相应的 PAMP 启动胞内信号转导，通过激活 NF- κ B 诱导某些免疫效应分子的表达。NLR 属于胞内型 PRR，与微生物产物结合并激活 NF- κ B 而诱发炎症反应和免疫应答。体外实验显示，正常人外周血单个核细胞在胞壁酰二肽（muramyl dipeptide, MDP）刺激下通过 NOD-2 诱导 IgG4 的产生，而不是通过其他 PRR；且 CD14⁺ 单核细胞是关键，因为去除 CD14⁺ 单核细胞后在相同刺激下，IgG4 的产生明显减少。而 IgG4 相关性疾病患者外周血单个核细胞在 TLR 和 NLR 配体刺激下均产生大量 IgG4。上述 IgG4 的产生均通过激活 NF- κ B，CD14⁺ 单核细胞产生 B 细胞活化因子（B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family, BAFF），刺激 B 细胞产生 IgG4。此外也有研究提出，IgG4 相关性疾病嗜碱粒细胞中活化的 TLR 诱导 B 细胞产生大量的 IgG4，IgG4 的产生与 BAFF 和 IL-13 密切相关。类似的研究报道发现，在 TLR 的诱导下，IgG4 相关性疾病患者外周血单个核细胞产生大量 IgG4 和 IL-10。BAFF 主要参与 B 细胞的活化、成熟和抗体的产生。近几年的研究表明 BAFF 浓度在 IgG4 相关性疾病中升高；随着激素的治疗，患者血清 BAFF 水平、IgG4 水平均显著下降。AIP 患者血清 BAFF 水平与血清 IgG、IgG4 水平相关，且免疫组化检查可见胰腺组织中 BAFF、BAFF + 淋巴细胞、BAFF + 浆细胞浸润。因此提出 BAFF 可作为预测 IgG4 相关性疾病活动度的有效指标。但 BAFF 在该病中的具体发病机制还不清楚，需要进一步研究。由此可见，IgG4 相关性疾病的发病离不开固有免疫应答。

5. 适应性免疫

Th 细胞、Treg 细胞和细胞因子：Okazaki 等研究发现，在 AIP 患者中可检测到 Th1/Th2