

- [17] Selnes OA, Van Zijl PCM, Barker PB, et al. MR diffusion tensor imaging documented arcuate fasciculus lesion in a patient with normal repetition performance. *Aphasiology*, 2002, 16(9): 897-902.
- [18] Breier JI, Hasan KM, Zhang W, et al. Language dysfunction after stroke and damage to white matter tracts evaluated using diffusion tensor imaging. *AJNR*, 2008, 29(3): 483-487.
- [19] Cho SH, Kim DG, Kim DS, et al. Motor outcome according to the integrity of the corticospinal tract determined by diffusion tensor tractography in the early stage of corona radiata infarct. *Neurosci Lett*, 2007, 426(2): 123-127.
- [20] Cho SH, Kim SH, Choi BY, et al. Motor outcome according to diffusion tensor tractography findings in the early stage of intracerebral hemorrhage. *Neurosci Lett*, 2007, 421(2): 142-146.
- [21] Parmar H, Golay X, Lee KE, et al. Early experiences with diffusion tensor imaging and magnetic resonance tractography in stroke patients. *Singapore Med J*, 2006, 47(3): 198-203.
- [22] Kwon YH, Lee CH, Ahn SH, et al. Motor recovery via the periinfarct area inpatients with corona radiata infarct. *Neuro-Rehabilitation*, 2007, 22(2): 105-108.
- [23] Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Vasculardepression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(10): 915-920.
- [24] Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR, et al. Psychiatric Disease in the Twenty-First Century: The Case for Subcortical Ischemic Depression. *Blol Psychiatry*, 2006, 60(12): 1299-1303.
- [25] Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(7): 1293-1296.
- [26] Yang Q, Huang X, Hong N, et al. White matter microstructural abnormalities in late-life depression. *Int Psychogeriatr*, 2007, 19(4): 757-766.
- [27] Dalby RB, Frandsen J, Chakravarty MM, et al. Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression. *Psychiatry Res*, 2010, 184(1): 38-48.
- [28] Shimony JS, Sheline YI, D' Angelo G, et al. Diffusion microstructural abnormalities of normal appearing white matter in late life depression: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(3): 245-252.
- [29] Taylor WD, Kuchibhatla M, Payne ME, et al. Frontal White Matter Anisotropy and Antidepressant Remission in Late-Life Depression. *PLoS ONE*, 2008, 3(9): e3267.
- [30] Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response in late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(11): 1929-1932.
- [31] Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(2): 238-244.
- [32] Nobuhara K, Okugawa G, Minami T. Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology*, 2004, 50(1): 48-53.

亚急性硬化性全脑炎诊治进展

马艳 综述 杜怡峰 审校

山东大学附属省立医院神经内科,山东省济南市 250021

摘 要:亚急性硬化性全脑炎是由有缺陷的麻疹病毒持续中枢神经系统感染引起的,麻疹病毒 M 基因的变异是导致持续感染的重要原因。特征性的病理表现为核内包涵体。通常以轻微智力下降为首发症状,最具特征的表现是节律性肌阵挛,晚期大脑皮质功能几乎完全丧失,最后因循环衰竭或继发感染而死亡。实验室检查表现为脑脊液和血清麻疹抗体滴

收稿日期:2011-02-22;修回日期:2011-05-09

作者简介:马艳(1983-),女,硕士研究生,主要从事老年性痴呆的研究。

通讯作者:杜怡峰(1962-),男,教授,博士生导师,主任医师,医学博士后,主要从事老年性痴呆、神经变性病以及脑血管病发病机制及防治的研究。

度升高,脑电图显示周期性复合波。该病目前无疗效肯定且持久的疗法,脑室内注射 IFN- α 联合口服异丙肌苷是目前最有效的方法。

关键词: 中枢神经系统感染;亚急性硬化性全脑炎;节律性肌阵挛

1 流行病学

85% 以上亚急性硬化性全脑炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) 发生于 5 ~ 15 岁,平均发病年龄为 10 ~ 14 岁,男女比例约 2 ~ 4: 1。在发达国家其发病率约 1/100 万,在麻疹流行的发展中国家发病率约为 20 ~ 100/100 万。农村、多子女低收入家庭或智力低下儿童发病危险性相对较高,可以归因于早期麻疹病毒感染^[1]。接种疫苗与 SSPE 发病没有因果关系,相反麻疹疫苗广泛应用后本病发病率显著下降^[2, 3]。

2 病因与发病机制

SSPE 是由有缺陷的麻疹病毒持续性中枢神经系统感染引起的,发病机制仍不清楚,现有研究表明:一方面宿主的免疫反应存在缺陷,另一方面病毒本身的变异,特别是 M 基因的变异是重要的原因。

2.1 神经系统本身的环境

病毒感染细胞是通过与细胞膜表面的麻疹病毒受体 CD46 相结合而发生,而神经细胞缺乏 CD46 的表达。Lawrence 等^[4] 研究发现,麻疹病毒在神经元之间的传播是通过细胞连接,麻疹病毒的这种传播途径使其能在神经系统中持续感染。

2.2 麻疹病毒抗体的调节作用

婴儿早期感染麻疹病毒,母传抗体不能产生有效的保护作用,但能对病毒产生调节作用,感染诱导的麻疹病毒抗体也能调节病毒,抑制细胞内病毒蛋白和 RNA 的合成,从而降低或抑制麻疹抗原的表达,使病毒逃避免疫识别,急性感染转为慢性持续感染^[5]。

2.3 M 基因突变

麻疹病毒属于副粘病毒科麻疹病毒属,其 M 蛋白可与跨膜的 H 和 F 蛋白的胞质内部分相互作用,构成一个复合体,成为病毒包膜,作为整体从感染细胞中释放。M 蛋白基因的突变使 M 蛋白失去结合病毒核壳的活性,这样就不能形成完整的病毒颗粒,因而无抗原表达,使其逃避免疫监视。M 蛋白是病毒核衣壳与宿主细胞膜上的病毒蛋白结合所必需的,病毒存在 M 蛋白才会出芽,由于缺乏该结构蛋白,影响病毒出芽和细胞外释放,麻疹病

毒核衣壳在细胞内聚集,形成中枢神经系统持续感染^[6]。

3 病理

在早期以炎症性病变为主,累及皮层和皮层下灰、白质,伴胶质细胞增生,患者常表现为广泛脱髓鞘,可能是因为病毒感染少突胶质细胞^[7],血管周围可见浆细胞和淋巴细胞袖套状浸润。晚期病例死亡后其镜下病理改变主要为神经元坏死和胶质增生,而难以见到典型的炎症性改变,甚至包涵体也找不到。核内包涵体是本病的特征性改变之一,可分二型:①cowdry A 型:包涵体较大,几乎充满细胞核,包涵体周晕清晰可见;②cowdry B 型:与核仁大小相近,包涵体无周晕,1 个细胞核内可见 1 个至数个包涵体^[8]。神经元和少突胶质细胞内还可见神经原纤维缠结,原位杂交法证明,含有缠结的细胞往往含有病毒基因组,提示病毒感染而导致缠结形成^[6]。

4 临床表现

大多数病人早年有麻疹病毒感染史,2 岁前感染麻疹病毒后,发生 SSPE 的危险性最大。SSPE 病人的神经系统症状一般出现于麻疹病毒感染后 7 ~ 11 年,通常以轻微智力下降为首发症状^[8],Frings 等^[9] 报道 1 例表现为单纯的痴呆综合征。最具有特征的表现是节律性肌阵挛 (periodic myoclonic jerks),肌阵挛始于头部,随后发展到躯干和四肢,不影响意识,兴奋时加重,睡眠时消失。有的肌阵挛比较轻微,表现为缓慢的眨眼,眼球上翻。肌阵挛可以被特殊的姿势引起,病人双脚并拢站立,手臂向前举起,可见头、颈、躯干、上肢周期性的坠落,常伴随面肌收缩和缓慢眨眼^[10]。有的患者可表现为全身强直阵挛性癫痫和部分性癫痫、锥体系和锥体外系受累、共济失调^[11]。

视觉症状的发生可能与本病首先引起坏死性视网膜炎或大脑枕叶视皮质损害等有关,视觉症状通常是和神经系统症状同时存在,但也可以双眼视力下降为首发症状,故对视力障碍并视神经萎缩和黄斑变性的患者应考虑 SSPE 的可能^[12, 13]。Ali 等^[14] 研究表明 SSPE 还能引起脑假瘤。本病自发缓解少见,文献报道有 5% 可自发缓解,但最终仍死于该病,存活期长短取决于发病年龄大小,年幼

病人存活时间比年长病人长^[15]。

SSPE 的临床过程可分为 4 期^[2,16]: I 期,主要表现为智力减退及行为障碍。病人出现记忆力下降,注意力不集中,对周围事物漠不关心,因起病和进展隐匿而易被忽略或常常被误诊为精神障碍,可持续数周至 6 个月。II 期,出现运动障碍和抽搐,特征是节律性肌阵挛。可出现癫痫发作。病人自发运动和语言减少,但理解力不受影响。约半数病人出现眼部症状。此期可持续 1 个月~1 年。III 期,病人大脑皮质功能进一步丧失,出现高热、吞咽困难、流涎、手足徐动舞蹈症、去皮质或去大脑姿势、意识障碍直至昏迷。此期持续 3~18 个月。IV 期,大脑皮质功能几乎完全丧失,自主/下丘脑功能障碍。病人缄默、四肢瘫痪、呈植物人状态、最后因循环衰竭或继发感染而死亡。此期持续 1~6 年。但是,临床上许多病例无典型的临床分期,表现不典型。

5 辅助检查

5.1 影像学检查

疾病早期脑 CT 和磁共振成像可能无法检出异常,随着疾病的进展,两者均可反映脑组织病理学改变:脑萎缩和灰白质损害^[2]。最常受累的区域是脑室旁和皮层下白质,脑干很少受累^[17],Yaramis 等^[18]报道了 2 例脑干受累的 SSPE 患者,这提示脑干受累也应该考虑 SSPE。在疾病晚期可以观察到进行性的大脑半球、小脑、脑干萎缩。终末期几乎所有的白质都丢失,还可看到胼胝体变薄^[10]。T₂加权成像,这些损害部位显示高信号改变,表示脱髓鞘和神经胶质增生,占位效应和病灶的增强不常见^[8]。CT 和 MRI 检查结果均非 SSPE 特异性。

Tuncay 等^[19]报道了一组 SSPE 患者,病程小于 6 个月者,脑 MRI 大都正常,中晚期的患者,MRI 显示病变逐渐浸及深部白质,最后均表现为脑萎缩。他们同时发现 SSPE 患者的脑 MRI 改变与病程长短显著相关,而与临床病情程度无显著相关。

5.2 脑电图

脑电图显示周期性复合波(periodic complexes)。在低波幅背景中,每隔 4~8 s 出现 2~5 Hz 高幅(200 μ V~600 μ V)慢波和尖慢波,持续 0.5~2 s,双侧大致对称,顶枕部最明显。尽管睡眠时不发生肌阵挛,但脑电图仍显示有这种阵发性电波发放。此种特征性脑电图在 II 期最明显,III 期减少,IV 期消失^[2]。

在 SSPE 病程中,不同时期脑电图有不同特点。I 期可正常或仅出现非特异性慢波增多;II 期出现特征性改变,即周期性高幅尖波或尖慢综合波爆发,或伴爆发后轻度抑制;III 期出现严重的脑电图异常,主要表现为背景活动失节律和高波幅慢波;IV 期脑电活动进一步恶化,节律更差,波幅下降^[6]。

给 SSPE 患者做脑电图时静脉应用地西洋可以协助诊断。Yilmaz 等^[20]比较了咪唑安定和地西洋的作用,发现咪唑安定和地西洋都不影响典型的周期性慢波复合波;对于脑电图不典型的患者,都能使尖波和尖慢波幅度变小,从而使周期性慢波复合波爆发更容易识别;对于脑电图正常的患者,都能使典型的周期性复合波出现。他们的研究表明对于不典型的 SSPE 患者,做脑电图时静脉应用地西洋或咪唑安定可以协助 SSPE 的诊断。

5.3 脑脊液

脑脊液检查压力、细胞数和生化指标都正常。蛋白质含量正常或略有增高,主要是 γ 球蛋白增多,占脑脊液总蛋白的 20%~50%,而 CSF 中白蛋白水平未增加,表明 IgG 是在 CSF 中局部合成,而非通过血脑屏障而来。电泳可见寡克隆 IgG 带,寡克隆带可被麻疹病毒吸附。脑脊液和血清麻疹抗体滴度升高,脑脊液麻疹抗体滴度 1:4 或者更高,血清麻疹抗体滴度 1:256 或者更高可以考虑 SSPE。脑脊液和血清麻疹抗体滴度比从 1:4 到 1:128(低于 200),正常的比例是 1:200 到 1:500,脑脊液和血清麻疹抗体比随着疾病的进展升高,表明了中枢神经系统自身合成 IgG^[10]。

6 诊断

如果患者肌阵挛比较明显,则诊断较容易。疾病早期轻微的行为改变经常被忽视,患者常常被按照精神疾病来治疗^[8]。20 世纪 70 年代以前确诊需要病理检查,70 年代后,由于对其发病机制研究的逐渐深入,已开始应用免疫学手段生前证实诊断。

SSPE 的诊断标准如下^[6]:

确诊条件:①典型的临床表现。②脑脊液麻疹病毒抗体滴度升高(血凝抑制抗体至少 1:8 以上)。

支持诊断条件:①早期麻疹病史。②脑电图异常的动态变化,在 SSPE 病程中,不同时期脑电图有不同特点。③血清麻疹病毒抗体滴度升高(血凝抑制抗体至少 1:128)。④脑脊液球蛋白特别是

γ 球蛋白含量升高。

但是,许多 SSPE 临床表现非常不典型,在诊断过程中应引起注意,怀疑病例应及时查脑脊液麻疹病毒抗体。

7 治疗

SSPE 目前尚无疗效肯定且持久的疗法,治疗主要包括抗病毒治疗和对症治疗。

7.1 抗病毒治疗

SSPE 是由病毒引起的中枢神经系统慢性持续性感染,因此,抗病毒治疗应是首选。临床应用较多的抗病毒药物有以下几种:

7.1.1 异丙肌苷 异丙肌苷是第一个被报道治疗 SSPE 有效的药物,用该药治疗,能延长生存期,改善临床症状^[10]。有报道停药后复发,所以好转后还应当继续用药,甚至终生用药^[8]。

7.1.2 IFN IFN 是目前应用较多的治疗 SSPE 的抗病毒药物,但其疗效并不确切。Anlar 等^[21]采用脑室内注射 IFN- α 和口服异丙肌苷联合治疗 SSPE 病人,长期随访,发现接受治疗者生存率高于未接受者,但治疗后大多数病人复发。故指出,治疗后的缓解是暂时的,可能需要长期大量用药。IFN- β 联合异丙肌苷也是一个有效的治疗方法^[10]。

越来越多的证据表明凋亡是导致 SSPE 患者少突胶质细胞和神经细胞死亡的主要原因,早期病人经体积测量可发现额颞叶皮质体积减小。口服异丙肌苷和脑室内注射 IFN- α 可能在一定程度上延长生存期,Burak 等^[22]认为氟吡汀是抗凋亡药物,他们提出假设认为氟吡汀联合抗病毒治疗有可能阻断疾病的进展。

7.1.3 利巴韦林 通过脑室内注射,利巴韦林在脑脊液中达到一定的浓度,可以完全抑制麻疹病毒的复制,利巴韦林和 IFN 联合治疗比单药治疗效果要好^[21]。

联合两种或两种以上的药物治疗效果要更好,能延长生存时间。脑室内注射 IFN- α 联合口服异丙肌苷是目前最有效的治疗方法^[10]。

7.2 对症治疗

对于 SSPE 患者,支持和对症治疗十分重要。保持气道通畅、加强营养、预防和治疗继发感染等支持治疗可延长患者生命。患者常常表现为肌阵挛和脑病,目前还没有比较有效的对症治疗的药物。Becker 等^[23]治疗了一个 12 岁的患者,该患者用左乙拉西坦(开浦兰)治疗后肌阵挛和脑病有了

明显改善,脑电图也有了明显的改善。这提示开浦兰在治疗 SSPE 患者肌阵挛和脑病方面有一定的前途。

参 考 文 献

- [1] Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Scand*, 1998, 98 (1): 49-54.
- [2] 徐冰,王树巧,谢广中.亚急性硬化性全脑炎与麻疹免疫. *中国计划免疫*, 2003, 9(2): 120-123.
- [3] Campbell H, Andrews N, Brown KE, et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*, 2007, 36: 1334-1348.
- [4] Lawrence DM, Patterson CE, Gales TL, et al. Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol*, 2000, 74: 1908-1918.
- [5] Liebert UG, Flanagan SG, Löffler S, et al. Antigenic determinants of measles virus hemagglutinin associated with neurovirulence. *J Virol*, 1994, 68(3): 1486-1493.
- [6] 谢正德,申昆玲.亚急性硬化性全脑炎. *中华儿科杂志*, 2002, 40(7): 417-419.
- [7] Allen IV, McQuaid S, McMahon J, et al. The significance of measles virus antigen and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55(4): 471-480.
- [8] Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J*, 2002, 78: 63-70.
- [9] Frings M, Blaaser I, Kastrup O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis presenting as a degenerative dementia syndrome. *J Neurol*, 2002, 249(7): 942-943.
- [10] Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol*, 2008, 255(12): 1861-1871.
- [11] Tuncel D, Ozbek AE, Demirpolat G, et al. Subacute sclerosing panencephalitis with generalized seizure as a first symptom: a case report. *Jpn J Infect Dis*, 2006, 59: 317-319.
- [12] Zilko M, Kataoka T, Ohno-Jinno A, et al. Analysis of progressive ophthalmic lesion in a patient with Subacute sclerosing panencephalitis. *Eur J Ophthalmol*, 2008, 18(1): 155-158.
- [13] Sharma S, Chanana B, Gulati S, et al. Acute Bilateral Vision Loss as the Presenting Feature of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Ind J Pediatr*, 2009, 76(9): 952-953.
- [14] Aycicek A, Isxcan A, Cece H. Pseudotumor Cerebri Secondary to Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Pediatr Neurol*, 2009, 40: 371-376.
- [15] Eroglu E, Gokcil Z, Bek S, et al. Long-term follow-up of

- patients with adult onset subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci, 2008, 275(1-2): 113-116.
- [16] 谭来勋,叶心国,刘志超. 亚急性硬化性全脑炎的临床与病理分析(附8例报告). 中国医师杂志, 2010, 12(3): 370-371.
- [17] Sharma P, Singh D, Singh MK, et al. Brainstem involvement in subacute sclerosing panencephalitis. Neurol India, 2011, 59(2): 273-275.
- [18] Yaramiş A, Taşkesen M. Brainstem involvement in subacute sclerosing panencephalitis. Turk J Pediatr, 2010, 52(5): 542-545.
- [19] Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. Neuroradiology, 1996, 38: 636-640.
- [20] Yilmaz K, Sahin DA. Midazolam or diazepam administration during electroencephalography helps to diagnose subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). J Child Neurol, 2010, 25(8): 994-999.
- [21] Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(10): 901-907.
- [22] Tatlı B, Ekici B, Özmen M. Flupirtine may stop the progressive course of subacute sclerosing panencephalitis. Med Hypoth, 2010, 75: 576-577.
- [23] Becker D, Patel A, Abou-Khalil BW, et al. Successful treatment of encephalopathy and myoclonus with levetiracetam in a case of subacute sclerosing panencephalitis. J Child Neurol, 2009, 24(6): 763-767.

Mollaret 脑膜炎

胡亚卓 综述 刘建军,沈定国 审校
西安高新医院,陕西省西安市 710075

摘要: Mollaret 脑膜炎由法国学者 Mollaret 首先报道,是神经系统少见疾病,主要临床表现为突然发热、恶心、呕吐、肌痛、头痛,并出现脑膜刺激征,病因有多种,如病毒感染、中枢神经系统囊肿的自然性破裂等,发病机制可能与免疫因素有关,该病的治疗以对症治疗为主,但根本的治疗应为病因治疗及控制其反复发作。

关键词: Mollaret 脑膜炎;良性复发性无菌性脑膜炎;病因;发病机制

Mollaret 脑膜炎(Mollaret's meningitis, MM),又称良性复发性无菌性脑膜炎(benign recurrent aseptic meningitis),是一种急性发作性、良性经过的无菌性脑膜炎综合征,由法国学者 Mollaret 于1944年首先报道,当时他描述了3例患有该病的病人,均有短暂的脑膜炎发作,表现为发热、头痛、呕吐、肌痛及脑膜刺激征,但是没有明显的原因,他在这些病人的脑脊液中观察到了一种特殊的细胞,后人遂以他的名字命名该病,并将此细胞称之为 Mollaret 细胞。

1 临床表现

大多数起病为突然发热、恶心、呕吐、肌痛、头痛,并出现脑膜刺激征,局灶性神经系统症状和体征少见。少数病例可有短暂神经系统功能障碍,如癫痫、幻觉、谵妄、昏迷、复视、面神经麻痹、瞳孔不

等大、眩晕和病理征等,如出现,应考虑与其他疾病相鉴别。典型病例症状可在几小时内达到高峰,所有症状、体征和脑脊液检查的异常通常持续5~7 d后完全消失。两次发作间的无症状期长短不一,从数天或数周到数月至数年。通常病人的发作次数小于10次,一般不会遗留神经系统后遗症。

2 辅助检查

典型患者的脑脊液检查显示,淋巴细胞计数增多至大于1000个/ μL ,蛋白质水平可轻度增高,葡萄糖水平一般正常;但在病初24 h内可呈多核粒细胞和淋巴细胞相混合,以多核粒细胞占优势,并可见到 Mollaret 细胞。典型的 Mollaret 细胞为形态较大、单核细胞样细胞,呈不规则圆形,直径(18 ± 3) μm ,胞质较少并形成细小空泡,脆性大且淡染。

收稿日期:2011-03-11;修回日期:2011-07-18

作者简介:胡亚卓(1980-),女,主治医师,硕士,主要从事神经内科疾病的临床研究。