

· 临床病理(例)讨论 ·

精神行为异常 认知功能障碍 幻听 幻视

陈蕊 漆学良 张明 涂江龙 丁卫江

【关键词】 精神障碍； 认知障碍； 病例报告

【Key words】 Mental disorders; Cognition disorders; Case reports

Mental and behavioral disorder, cognitive dysfunction, acousma, visual hallucination

CHEN Rui, QI Xue-liang, ZHANG Ming, TU Jiang-long, DING Wei-jiang

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: QI Xue-liang (Email: qixueliang766@163.com)

This study was supported by Science and Technology Program of Jiangxi Health Department (No. 20101207).

病历摘要

患者 女性, 64 岁, 因精神行为异常 5 d, 于 2014 年 9 月 5 日入院。患者入院前 5 d 无明显诱因出现躁狂性精神行为异常和认知功能障碍, 不识家人、不能正常交流和单独外出, 病程中伴流涎, 并偶有幻听或幻视, 但无明显运动障碍, 症状呈进行性加重。患者自发病以来纳差、睡眠差, 大小便正常, 体重无明显变化。患者发病前 5 年(2009 年 12 月)曾因“头痛、失语、右侧肢体功能障碍 2 周”入院, 体格检查: 混合性失语; 右侧肢体肌力 3 级、左侧 4 级, 右下肢肌张力增高。脑电图显示广泛性慢波活动增加, 左后头部可见尖-慢复合波; 头部 MRI 显示左侧大脑半球大面积(前后循环区域)、右侧小脑下半月叶大面积梗死灶; MRA 未见明显异常。临床诊断为“脱髓鞘性脑血管炎”, 予甲泼尼龙 500 mg/d 静脉滴注, 连续冲击治疗 3 d 后剂量减至 250 mg/d, 同时予美洛西林 3 g/6 h 静脉滴注抗感染、改善循环, 以及其他对症治疗 5 d 后症状缓解。既往有癫痫、糖尿病和耳鸣等病史, 否认传染病病史, 否认手术史、外伤史和输血史, 否认药物过敏史, 否认疫区、疫水接触史, 无吸烟、酗酒等不良嗜好。个人史无特殊。其母有耳鸣病史。

入院后体格检查 体温 36.8 °C, 脉搏 74 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 118/80 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志欠清楚, 语言流利, 查体不配合; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 直接和间接对光反射灵敏, 无凝视麻痹, 无眼球震动, 双侧额纹和鼻唇沟对称; 四肢可见自主活动, 双侧病理征阴性; 颈部柔软, 脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查: 血常规白细胞计数 $2.34 \times 10^9/L$ [$(4 \sim 10) \times 10^9/L$], 中性粒细胞比例 0.92(0.50 ~ 0.70)、淋巴细胞比例 0.51(0.20 ~ 0.40); 血清心肌酶谱、肝肾功能试验、电解质和凝血功能试验均于正常值范围; 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 1.57 mmol/L(1.16 ~ 1.42 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 2.60 mmol/L(1.34 ~ 3.40 mmol/L), 同型半胱氨酸(Hcy)水平 22.06 $\mu\text{mol/L}$ (0 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$), 血糖水平为 13.24 mmol/L(3.90 ~ 6.10 mmol/L)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平为 6.20%(4% ~ 6%), 红细胞沉降率(ESR) 21 mm/h(0 ~ 15 mm/h); 变态反应和自身免疫性指标风湿四项中抗环瓜氨酸多肽抗体 35 RU/ml(0 ~ 25 RU/ml)、C-反应蛋白(CRP)为 11 mg/L(0 ~ 8 mg/L), 抗溶血性链球菌素 O(ASO)、类风湿因子(RF)均于正常值范围; 甲状腺功能试验, 铁蛋白和肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 199), 血清叶酸、维生素 B₁₂ 和乳酸, 动脉血气分析, 以及抗核抗体(ANA)谱、抗可提取性核抗原(ENA)抗体、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)均于正常值范围。心电图显示左心室肥大, ST-T 段压低; 心脏彩色超声未见明显异常。颈动脉彩色超声显示颈动脉内膜不均匀增厚, 伴动脉粥样硬化斑块形成(图 1)。3 h 视频脑电图可见各导联大量 θ 波和 δ 波, 尤以右侧显著(图 2)。肌电图未见明显异常。头部 MRI(2014 年 9 月 5 日)显示, 右侧颞顶叶和岛叶梗死灶样改变, 左侧颞叶陈旧性梗死灶伴神经胶质增生, 脑萎缩, 白质疏松(图 3)。头部 MRA 显示, 动脉粥样硬化性改变, 左侧椎动脉、大脑中动脉远端、大脑后动脉主干纤细(图 4)。临床拟诊“缺血性卒中”。予奥氮平 2.50 mg/d 改善精神症状、阿司匹林 100 mg/d 抗血小板聚集、阿托伐他汀 10 mg/d 调脂等对症治疗, 连续治疗 15 d 后症状无明显改善, 再次行头部 MRI 检查(2014 年 9 月 22 日), 显示右侧颞顶枕叶、岛叶长 T₁、长 T₂ 信号, FLAIR 成像高信号和扩散加权成像(DWI)线样高信号, 以及左侧颞叶长 T₁、长 T₂ 信号, FLAIR 成像低信号, 右侧颞枕叶病灶较入院时明显扩大(图 5a ~

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.02.013

基金项目: 江西省卫生厅科技计划项目(项目编号: 20101207)

作者单位: 330006 南昌大学第二附属医院神经内科

通讯作者: 漆学良 (Email: qixueliang766@163.com)

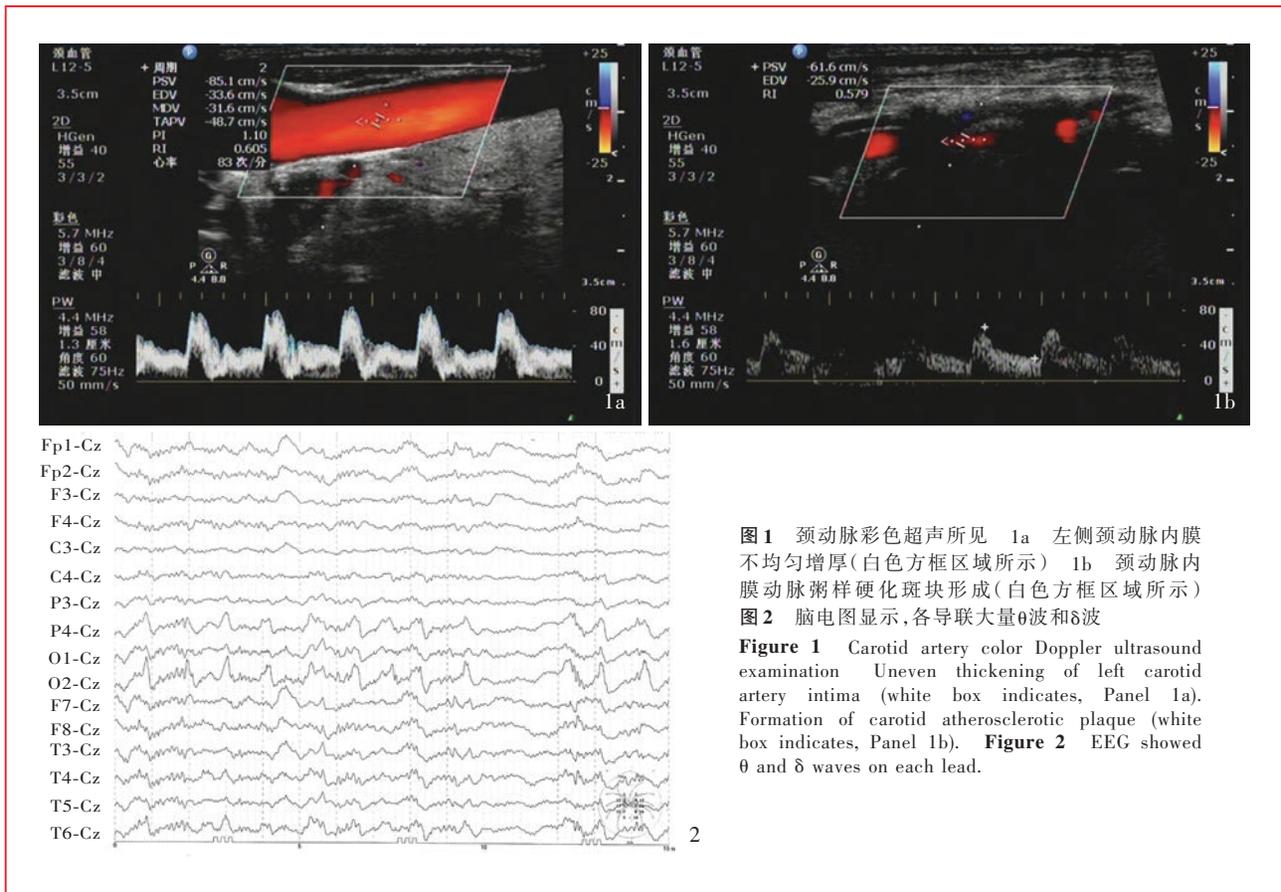


图1 颈动脉彩色超声所见 1a 左侧颈动脉内膜不均匀增厚(白色方框区域所示) 1b 颈动脉内膜动脉粥样硬化斑块形成(白色方框区域所示) 图2 脑电图显示,各导联大量θ波和δ波

Figure 1 Carotid artery color Doppler ultrasound examination Uneven thickening of left carotid artery intima (white box indicates, Panel 1a). Formation of carotid atherosclerotic plaque (white box indicates, Panel 1b). Figure 2 EEG showed θ and δ waves on each lead.

5d),左侧颞叶陈旧性梗死灶伴神经胶质增生,脑萎缩,白质疏松,脑组织可见多发缺血灶;增强扫描显示右侧颞叶病灶呈线样强化(图5e)。磁共振波谱(MRS)显示,右侧颞叶梗死灶N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰和乳酸(Lac)峰均明显降低(图6)。当日出现咳嗽、咳痰,体温升高至38℃,实验室检查(2014年9月22日)血常规白细胞计数 $27 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞和淋巴细胞比例0.96和0.18,红细胞沉降率12 mm/h、C-反应蛋白113 mg/L;胸部CT显示双肺多发斑片样实变影,尤以肺下叶显著,双侧少许胸腔积水,纵隔淋巴结肿大,考虑肺部感染,予以莫西沙星0.40 g/d静脉滴注连续治疗3 d抗感染治疗。结合临床表现及各项检查结果,临床高度可疑线粒体脑肌病——线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作。遂行线粒体基因检测,显示线粒体A3243G突变(图7)。

诊断与治疗经过 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作明确诊断后调整治疗方案,在改善精神症状、抗血小板聚集、调脂治疗基础上增加辅酶Q₁₀ 30 mg/次(3次/d)口服、三磷酸腺苷二钠氯化镁0.20 g/d和精氨酸10 g/d静脉滴注改善能量代谢,连续治疗6 d后精神躁狂症状略改善,但仍处于缄默状态,体格检查无明显变化,家属要求出院。出院后遵医嘱继续服用艾地苯醌90 mg/次(3次/d)、辅酶Q₁₀ 30 mg/次(3次/d)、维生素B₁和维生素B₆各10 mg/次(3次/d)、甲钴胺500 μg/次(3次/d)、奥美拉唑20 mg/d、莫西沙星400 mg/d,行为异常仍不能自控,不能与他人交流,精神、睡眠、饮食差,出

院后约15 d死亡。

临床讨论

神经内科主治医师 (1)定位诊断:患者以精神行为异常、认知功能障碍发病。脑电图各导联呈现大量慢波活动,大脑皮质广泛受累,伴幻听、幻视,考虑颞叶受累。(2)定性诊断:患者老年女性,急性发病,慢性病程,临床表现为反复卒中样发作,既往有癫痫、糖尿病、耳鸣病史,其母有耳鸣病史。由于存在糖尿病等脑血管病危险因素,故入院初期按照“脑血管病”治疗,症状呈进行性加重。患者5年前(2009年12月)曾以头痛、失语、右侧肢体活动障碍发病,考虑“脱髓鞘疾病”,经激素冲击治疗后症状好转。结合入院时头部MRI,虽然不能完全排除免疫相关血管炎,但各项临床免疫学指标并无明显异常,不支持诊断;患者发热、咳嗽、咳痰,合并肺部感染,病情复杂,易误诊为病毒性脑炎或自身免疫性脑炎,对诊断干扰较大。该例患者发病后反复发作,影像学提示脑组织多发病灶,考虑遗传代谢性疾病,病程中出现两次卒中样发作,同时伴听力障碍、系统性疾病(糖尿病),倾向线粒体脑肌病,但发病年龄较晚且无明确的肌无力和运动不耐受等肌肉受累症状与体征,肌电图正常,以脑病表现为主,应行线粒体基因检测。

神经内科主治医师 患者老年女性,病程较长,2009年首次以头痛、失语、右侧偏瘫发病,2014年出现精神行为异

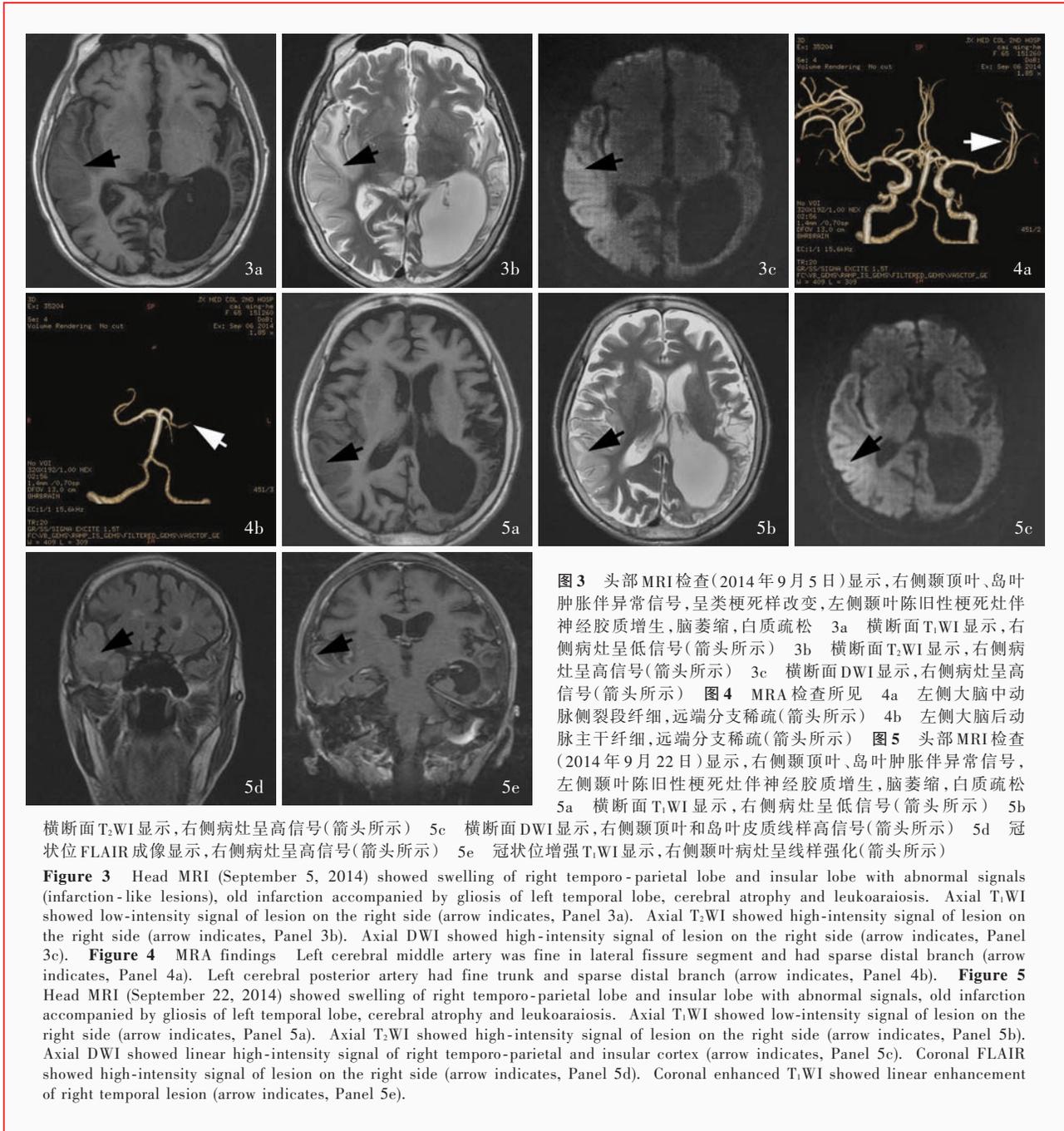
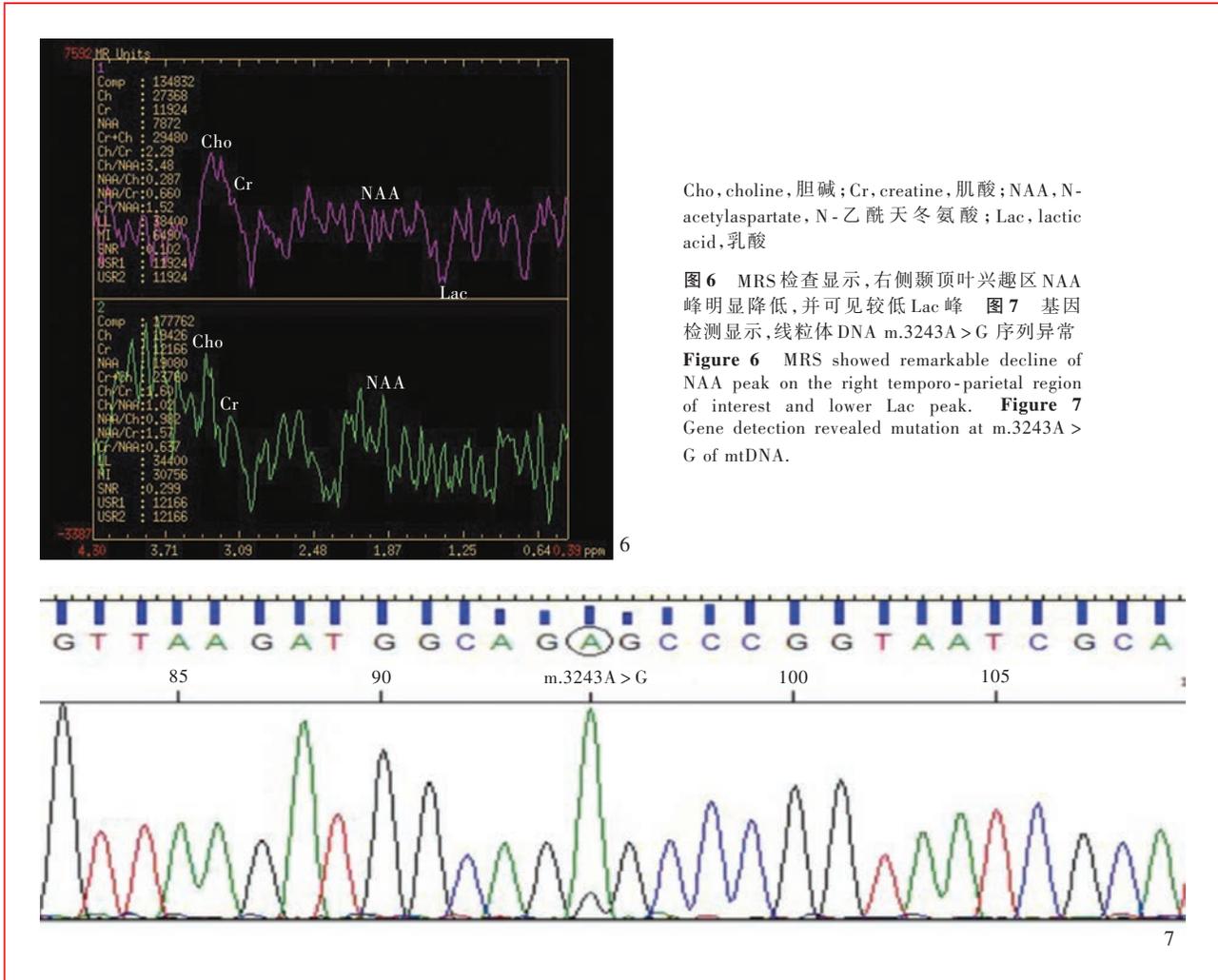


图 3 头部 MRI 检查(2014 年 9 月 5 日)显示,右侧颞顶叶、岛叶肿胀伴异常信号,呈类梗死样改变,左侧颞叶陈旧性梗死灶伴神经胶质增生,脑萎缩,白质疏松 3a 横断面 T₁WI 显示,右侧病灶呈低信号(箭头所示) 3b 横断面 T₂WI 显示,右侧病灶呈高信号(箭头所示) 3c 横断面 DWI 显示,右侧病灶呈高信号(箭头所示) **图 4** MRA 检查所见 4a 左侧大脑中动脉侧裂段纤细,远端分支稀疏(箭头所示) 4b 左侧大脑后动脉主干纤细,远端分支稀疏(箭头所示) **图 5** 头部 MRI 检查(2014 年 9 月 22 日)显示,右侧颞顶叶、岛叶肿胀伴异常信号,左侧颞叶陈旧性梗死灶伴神经胶质增生,脑萎缩,白质疏松 5a 横断面 T₁WI 显示,右侧病灶呈低信号(箭头所示) 5b 横断面 T₂WI 显示,右侧颞顶叶和岛叶皮质线样高信号(箭头所示) 5c 横断面 DWI 显示,右侧颞顶叶和岛叶皮质线样高信号(箭头所示) 5d 冠状位 FLAIR 成像显示,右侧病灶呈高信号(箭头所示) 5e 冠状位增强 T₁WI 显示,右侧颞叶病灶呈线样强化(箭头所示)

Figure 3 Head MRI (September 5, 2014) showed swelling of right temporo-parietal lobe and insular lobe with abnormal signals (infarction-like lesions), old infarction accompanied by gliosis of left temporal lobe, cerebral atrophy and leukoariosis. Axial T₁WI showed low-intensity signal of lesion on the right side (arrow indicates, Panel 3a). Axial T₂WI showed high-intensity signal of lesion on the right side (arrow indicates, Panel 3b). Axial DWI showed high-intensity signal of lesion on the right side (arrow indicates, Panel 3c). **Figure 4** MRA findings Left cerebral middle artery was fine in lateral fissure segment and had sparse distal branch (arrow indicates, Panel 4a). Left cerebral posterior artery had fine trunk and sparse distal branch (arrow indicates, Panel 4b). **Figure 5** Head MRI (September 22, 2014) showed swelling of right temporo-parietal lobe and insular lobe with abnormal signals, old infarction accompanied by gliosis of left temporal lobe, cerebral atrophy and leukoariosis. Axial T₁WI showed low-intensity signal of lesion on the right side (arrow indicates, Panel 5a). Axial T₂WI showed high-intensity signal of lesion on the right side (arrow indicates, Panel 5b). Axial DWI showed linear high-intensity signal of right temporo-parietal and insular cortex (arrow indicates, Panel 5c). Coronal FLAIR showed high-intensity signal of lesion on the right side (arrow indicates, Panel 5d). Coronal enhanced T₁WI showed linear enhancement of right temporal lesion (arrow indicates, Panel 5e).

常,以及幻视、幻听,症状呈进行性加重;既往有癫痫、糖尿病、耳鸣病史,除其母有耳鸣病史外,无其他明确家族史。发病年龄较晚,59 岁首次出现脑卒中样发作,影像学表现为不能以血管分布解释的病灶,故不支持脑血管病。此次入院后头部 MRI 显示左侧大脑皮质遗留大片软化灶伴神经胶质增生,而线粒体脑肌病较少遗留软化灶,DWI 显示右侧颞顶叶线样高信号,长 T₁、长 T₂信号主要局限于皮质或皮质下,与小血管分布范围相一致,应考虑免疫相关血管炎,但各项免疫学指标正常,脑电图提示弥漫性慢波活动,MRS 显示病灶 NAA 峰和 Lac 峰下降,提示线粒体脑肌病,应行线粒体基因检测明确诊断。

神经内科教授 患者病程中出现两次脑卒中样发作,实验室检查血清乳酸于正常值范围。首次发病时,头部 MRI 显示左侧大脑半球皮质和皮质下大面积 DWI 高信号,累及前后循环,MRS 无明显异常;此次发病,头部 MRI 显示右侧颞顶叶、岛叶新发梗死灶并与血管分布范围相一致,而左侧陈旧性梗死灶伴软化灶、神经胶质增生,且病灶脑回明显萎缩、侧脑室扩大,直至治疗后复查头部 MRI,梗死灶继续扩大,不能以脑血管病解释,MRS 提示病灶 NAA 峰和 Lac 峰下降,均提示线粒体脑肌病。线粒体基因检测显示线粒体 A3243G 突变,结合临床症状诊断为线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作。糖尿病可以作为缺血性卒中的独立危险因素,也可与



Cho, choline, 胆碱; Cr, creatine, 肌酸; NAA, N-acetylaspartate, N-乙酰天冬氨酸; Lac, lactic acid, 乳酸

图 6 MRS 检查显示, 右侧颞顶叶兴趣区 NAA 峰明显降低, 并可见较低 Lac 峰 **图 7** 基因检测显示, 线粒体 DNA m.3243A > G 序列异常 **Figure 6** MRS showed remarkable decline of NAA peak on the right temporo-parietal region of interest and lower Lac peak. **Figure 7** Gene detection revealed mutation at m.3243A > G of mtDNA.

缺血性卒中同为线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作的表现之一, 值得重视。对于此类疾病, 目前以对症能量支持为主要治疗方法, 经辅酶 Q₁₀、艾地苯醌、三磷酸腺苷二钠氯化镁、精氨酸等药物治疗后精神症状略有改善, 但最终预后不良, 出院后 15 d 死亡。

讨 论

线粒体脑肌病是一组由核基因或线粒体基因异常导致的线粒体能量代谢障碍, 从而引发一系列以脑和肌肉组织受累为主要临床表现的疾病。以线粒体基因异常为主, 呈母系遗传, 仅少数散发病例, 根据临床表现可以分为线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作 (MELAS)、肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维 (MERRF)、Kearns-Sayre 综合征 (KSS) 和亚急性坏死性脑脊髓病 (Leigh 病) 等, 其中以 MELAS 多见。提高对该病的认识, 有助于减少临床误诊, 早期采取对症干预治疗, 缓解临床症状, 提高生活质量。

MELAS 自从 1984 年首次报道以来, 经大量病例资料的积累, 已为临床所认识, 其临床表现多样^[1], 一般于 40 岁前发病, 以脑卒中样发作、癫痫、乳酸中毒、运动不耐受为主要特点, 可以伴痴呆、头痛、听力障碍、言语障碍、吞咽困难等,

系统性表现为身材矮小、糖尿病、心肌病、肝功能异常等, 该例患者出现的幻听、幻视、精神行为异常、认知障碍均呈非特异性^[2-3], 易误诊。因此, 对于儿童和青少年反复出现的脑卒中发作, 应警惕 MELAS; 老年患者易误诊为基础疾病引起的脑血管病, 尤其是发病年龄对诊断有一定影响。国外文献曾报道 62 岁发病患者^[4], 国内较大样本临床研究中, 发病年龄超过 40 岁的患者较少见, 部分患者可无发育异常^[5]。值得注意的是, 部分线粒体脑肌病患者可无症状或体征, 唯有突变的线粒体数目积累到一定程度方引起临床症状, 可能与突变线粒体的缓慢积累有关。MELAS 患者 MRI 表现为长 T₁、长 T₂ 信号, DWI 水分子扩散受限, 主要累及颞枕叶皮质, 病灶部位不固定, 颅内新旧病灶交替出现或共存, 新病灶出现时旧病灶缩小且病灶皮质萎缩; MRA 可无异常。与缺血性卒中的鉴别要点: 病灶分布呈层状坏死, 不能以血管分布解释; MRS 以病灶明显的 NAA 峰和 Lac 峰下降为主, 具有提示诊断意义; 其中, MRI 显示不同程度小脑和脑干萎缩, 第四脑室扩大, 基底节区钙化、软化灶、神经胶质增生, 为少见影像学表现^[6-7], 但该例患者表现为大片软化灶形成伴神经胶质增生。Yoshida 等^[8]报告 1 例伴可逆性血管收缩的 MELAS 患者, 认为线粒体代谢异常可以使血管内皮细胞和平滑肌细

脑功能紊乱,左旋精氨酸和一氧化氮水平下降,最终导致血管痉挛,具体机制尚待进一步探讨。由此可见,MELAS患者若以血管内皮细胞受累为主,则颅内病灶可与血管分布相一致,但这种情况极为少见。Rodan等^[9]采用动脉自旋标记(ASL)对病灶脑血流量(CBF)和血管顺应性进行观察,认为其可能成为评价MELAS患者预后和危险因素的无创性标记。基因检测是目前最可靠的明确诊断方法,遗传代谢性疾病的基因突变有其自身特点。同一突变位点可引起不同的临床综合征,例如:A3243G突变以MELAS多见,亦可表现为Leigh病;而同一临床综合征也可由不同的基因突变位点所致,例如:在MELAS患者中陆续检出G13513A等新的突变位点。基因检测与临床和影像学表现相结合,方可明确诊断。

对于遗传代谢性疾病的治理,目前以对症治疗为主,基因靶向治疗尚待漫长的探索之路。MELAS患者线粒体能量代谢障碍可以通过辅酶类药物改善以缓解症状,避免应用线粒体毒性药物(如丙戊酸),从而减少氧化应激反应和生酮饮食^[10]使患者受益。既往有激素依赖性MELAS的报道^[11]。该例患者2009年首次发病时即经甲泼尼龙冲击治疗而症状与体征缓解,推测可能与激素改善神经元能量代谢有关,尚待进一步研究。早期干预治疗有助于提高患者生活质量、延长生存期。

参 考 文 献

- [1] Vandana VP, Bindu PS, Sonam K, Taly AB, Gayathri N, Madhu N, Sinha S. Speech - language and swallowing manifestations and rehabilitation in an 11-year-old girl with MELAS syndrome. *J Pediatr Neurosci*, 2015, 10:31-34.
- [2] Zhou SM, Liu CY, Cui LY. Progressive cognitive impairment and abnormal behaviors for four months. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:1027-1030.[周世梅,刘彩燕,崔丽英.进行性认知功能障碍伴行为异常四月余.中国现代神经疾病杂志,2014,14:1027-1030.]
- [3] He D, Li Y, Chu L, Liu F, Xu Z, Dai QQ, Cai G. Studies on cognitive impairment in neuromyelitic optica: Chinese scholars' reports published abroad. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 16:253-257.[贺电,李娅,楚兰,刘芳,徐竹,戴庆箐,蔡刚.视神经脊髓炎认知功能障碍研究:中国学者海外报道.中国现代神经疾病杂志,2016,16:253-257.]
- [4] Finsterer J. Management of mitochondrial stroke-like-episodes. *Eur J Neurol*, 2009, 16:1178-1184.
- [5] Wei YP, Guo YP, Cui LY, Peng B, Chen L, Zhu YC, Ren HT, Zhao YH. The application of two diagnostic criteria of mitochondria disease on 67 cases of suspected mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 23:62-65.[魏妍平,郭玉璞,崔丽英,彭斌,陈琳,朱以诚,任海涛,赵燕环.两套线粒体病诊断标准在67例疑似线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患者诊断中的评估.脑与神经疾病杂志,2015,23:62-65.]
- [6] Pauli W, Zarzycki A, Krzyształowski A, Walecka A. CT and MRI imaging of the brain in MELAS syndrome. *Pol J Radiol*, 2013, 78:61-65.
- [7] Yu L, Xie S, Xiao J, Wang Z, Zhang X. Quantitative measurement of cerebral oxygen extraction fraction using MRI in patients with MELAS. *PLoS One*, 2013, 8:E79859.
- [8] Yoshida T, Ouchi A, Miura D, Shimoji K, Kinjo K, Sueyoshi T, Jonosono M, Rajput V. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med*, 2013, 52:1389-1392.
- [9] Rodan LH, Poublanc J, Fisher JA, Sobczyk O, Wong T, Hlasny E, Mikulis D, Tein I. Cerebral hyperperfusion and decreased cerebrovascular reactivity correlate with neurologic disease severity in MELAS. *Mitochondrion*, 2015, 22:66-74.
- [10] Steriade C, Andrade DM, Faghfoury H, Tarnopolsky MA, Tai P. Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) may respond to adjunctive ketogenic diet. *Pediatr Neurol*, 2014, 50:498-502.
- [11] Rossi FH, Okun M, Yachnis A, Quisling R, Triggs WJ. Corticosteroid treatment of mitochondrial encephalomyopathies. *Neurologist*, 2002, 8:313-315.

(收稿日期:2016-12-08)

***fMRI: from Nuclear Spins to Brain Functions* published**

fMRI: from Nuclear Spins to Brain Functions (ISBN: 978-1-4899-7590-4, eBook ISBN: 978-1-4899-7591-1) was published by Springer US in 2015. The editors of this book are Kâmil Uludag (Maastricht Brain Imaging Centre, Maastricht University), Kâmil Ugurbil (University of Minnesota School of Medicine) and Lawrence Berliner (Department of Chemistry and Biochemistry, University of Denver).

This volume explores the revolutionary fMRI field from basic principles to state-of-the-art research. It covers a broad spectrum of topics, including the history of fMRI's development using endogenous MR blood contrast, neurovascular coupling, pulse sequences for fMRI, quantitative fMRI; fMRI of the visual system, auditory cortex, and sensorimotor system; genetic imaging using fMRI, multimodal neuroimaging, brain bioenergetics and function and molecular-level fMRI. Comprehensive and intuitively structured, this book engages the reader with a first-person account of the development and history of the fMRI field by the authors. The subsequent sections examine the physiological basis of fMRI, the basic principles of fMRI and its applications and the latest advances of the technology, ending with a discussion of fMRI's future.

The price of eBook is 142.79€, and hardcover is 169.99€. Visit link.springer.com for more information.