

脑膜脑炎型隐球菌病:一例报告并文献复习

张学斌 阎晓玲 唐帆

【摘要】 目的 探讨中枢神经系统隐球菌病临床病理学特点。**方法与结果** 男性患者,26岁。以头痛、发热发病,多次脑脊液检查蛋白定量、葡萄糖和氯化物异常但未发现明确的病原菌生长。MRI检查显示右侧小脑及第四脑室、侧脑室后角呈片状异常信号。外科手术探查可见右侧颞叶囊性变,脉络丛呈灰黑色,光学显微镜观察可见大量呈双折光之卵圆形和(或)圆形隐球菌菌体,伴异物巨细胞反应及淋巴细胞浸润,巨细胞中亦可见隐球菌菌体,部分菌体似有芽孢生成。高碘酸-雪夫(PAS)和六胺银(PASM)染色隐球菌呈阳性反应,明确诊断为脑膜脑炎型隐球菌病。**结论** 隐球菌病为中枢神经系统常见真菌感染性疾病,由新型隐球菌致病,以脑组织或相应脑腔隙内出现大量隐球菌菌体为其特征性病理改变,脑脊液特殊染色(PAS、PASM染色)呈阳性反应。

【关键词】 隐球菌病; 脑膜脑炎; 免疫组织化学; 病理学

Cryptococcal meningoencephalitis: a case report and literature review

ZHANG Xue-bin, YAN Xiao-ling, TANG Fan

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: ZHANG Xue-bin (Email: paul_tijmu@126.com)

【Abstract】 Objective To study the clinical and pathological features of central nervous system (CNS) cryptococcosis. **Methods and Results** A 26-year-old male patient presented with headache and fever. Glucose, chloride and protein level was abnormal in cerebrospinal fluid (CSF) examination, but the pathogen was not found. MRI showed patchy abnormal signal at right cerebellum, the fourth ventricle and posterior horn of lateral ventricle. During the operation, cystic lesions located in right temporal lobe and grayish black choroid plexus were found, and temporal lobe lesions and degeneration of choroid plexus were partially resected. After operation, 3 pieces of greyish green tissues were resected, measuring 1.50 cm × 0.60 cm × 0.50 cm. Optical microscopic examination found a large number of birefractive oval and (or) circular cryptococcus in the brain tissue and choroid plexus, with foreign body giant cell reaction and lymphocytic infiltration. Cryptococcus could also be seen in giant cells, and spore formation was found in part of them. Periodic acid-Schiff (PAS) and periodic acid silver methenamine (PASM) staining showed positive expression of cryptococcus. **Conclusion** Cryptococcosis is a common CNS fungal infection caused by cryptococcus neoformans. A large number of cryptococcus neoformans in brain tissue or lacuna is the characteristic pathological manifestation, and positive expression in PAS and PASM staining can be shown in CSF.

【Key words】 Cryptococcosis; Meningoencephalitis; Immunohistochemistry; Pathology

隐球菌病为中枢神经系统常见真菌感染性疾病,由新型隐球菌致病,以脑组织或脑腔隙内出现大量隐球菌菌体为其特征性病理表现。隐球菌病临床较为多见,但多呈脑膜炎型,笔者报告1例脑膜脑炎型隐球菌病,并结合文献对其临床病理学特征进行复习。

病历摘要

患者 男性,26岁。主因头痛、间断发热5个月,于2012年9月7日入院。患者入院前5个月“感冒”后出现发热伴头痛,体温最高时达39℃,无头晕、恶心、呕吐等症状。于外院就诊(诊断不详),予头孢克肟和阿昔洛韦抗感染治疗(具体剂量不详),头痛症状略有好转,但仍间断发热;抗结核分枝杆菌(TB)抗体、免疫球蛋白G(IgG)、C-反应蛋白(CRP)、抗人巨细胞病毒(CMV)抗体、游离甲状腺功

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.10.013

作者单位:300060 天津市环湖医院病理科

通讯作者:张学斌(Email:paul_tijmu@126.com)

能试验等项检测均未见明显异常;MRI 检查显示,双侧小脑及第四脑室、侧脑室后角呈片状异常信号。2012 年 7 月 8 日因头晕伴呕吐入我院神经内科进一步明确诊断。入院后实验室检查:腰椎穿刺脑脊液检查压力 102 mm H₂O(1 mm H₂O=9.81 × 10⁻³ kPa, 80~180 mm H₂O)、无色、透明,蛋白定性试验(Pandy 试验)阳性;细胞总数 266 × 10⁶/L,白细胞计数 180 × 10⁶/L(0~8 × 10⁶/L),多核细胞比例 0.60、单核细胞比例 0.94;蛋白定量为 2.56 g/L(0.15~0.45 g/L)、葡萄糖为 1.81 mmol/L(2.50~4.50 mmol/L)、氯化物 124 mmol/L(120~132 mmol/L);细胞涂片革兰阴性菌、抗酸染色、墨汁染色均呈阴性反应;细菌培养无厌氧菌或需氧菌生长;感染免疫测定 IgA 60.40 mg/L(0.10~5 mg/L)、IgG 384 mg/L(0.10~34 mg/L)、IgM 37.40 mg/L(0~1.30 mg/L)、白蛋白 1600 mg/L(0~350 mg/L),α₂-巨球蛋白为 24.70 mg/L(0~6 mg/L),IgG/白蛋白比值 0.24(0.051~0.183)、IgG 指数 1.45(0.30~0.77),血-脑脊液屏障指数 34.71(0~9),IgG 合成率为 130.61 mg/24 h(-9.90~3.30 mg/24 h);EB 病毒 DNA < 1000 拷贝/ml、人巨细胞病毒 DNA 为 2100 拷贝/ml(0~1000 拷贝/ml)、单纯疱疹病毒 DNA < 1000 拷贝/ml,结核分枝杆菌聚合酶链反应(PCR) < 1000 拷贝/ml。血清肺癌标志物癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA242、CA72-4 均于正常值范围。脑脊液细胞学检查(2012 年 7 月 10 日)可见少量淋巴细胞(图 1)。入院 1 周时(2012 年 7 月 14 日)行结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)试验,3 d 后右侧前臂内侧出现直径为 6 mm 红色硬结,考虑为阳性反应。予抗感染[头孢曲松钠 2 g(1 次/d)静脉滴注]、抗病毒[阿昔洛韦 0.50 g(1 次/8 h)静脉滴注]治疗,头痛症状好转,体温恢复正常,自动出院。出院后 1 个月因头痛症状加重于外院行 MRI 检查,显示右侧颞顶枕叶占位性病变,可疑脑水肿或胶质瘤,施行右侧侧脑室外引流术,术后头痛减轻,为求手术治疗于 2012 年 9 月 7 日再度入我院神经外科。患者自发病以来神志清楚,大小便正常。既往体格健康,无特殊疾病病史,无器官移植史或免疫抑制药应用史。

入院后体格检查 体温 36 ℃,脉搏 72 次/min,呼吸 20 次/min,血压 120/68 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。全身皮肤无黄染、出血点及结节,浅表淋巴结无肿大。心、肺、腹部检查无明显异常。神经系统检查神志清楚、语言流利,颈软。双侧瞳孔

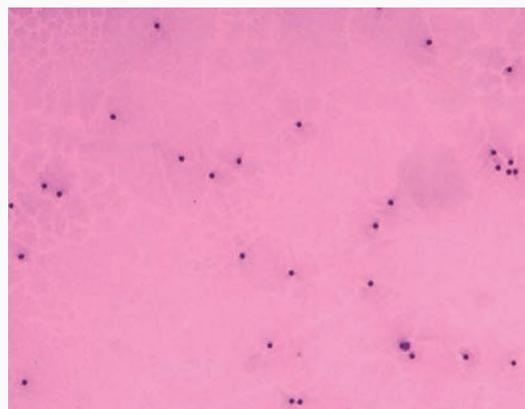


图 1 术前脑脊液双离心细胞涂片,于光学显微镜下可见少量淋巴细胞 HE 染色 低倍放大

Figure 1 Preoperative cerebrospinal fluid smear showed a small amount of lymphocytes under optical microscopy. HE staining low power magnified

等大、等圆,约 3 mm,对光反射灵敏,伸舌居中。脑膜刺激征阴性,肌力、肌张力正常,未引出病理征。

诊断与治疗经过 入院后给予脱水降低颅内压、营养神经治疗。实验室检查:梅毒血清学检测、乙型肝炎病毒标志物及人类免疫缺陷病毒(HIV)检测均呈阴性反应。入院后反复多次进行腰椎穿刺脑脊液检查仅于 2012 年 9 月 12 日细菌培养可见罗伦特隐球菌生长(表 1);头部 MRI 检查显示,右侧小脑及第四脑室、侧脑室后角片状异常信号(图 2)。积极完善术前准备,于 2012 年 9 月 25 日在全身麻醉下行开颅探查术,术中可见右侧颞叶囊性变,脉络丛呈灰黑色,切除部分颞叶病变组织及部分变性的脉络丛。(1)大体标本观察:手术切除脑组织标本为灰白、灰绿色不规则组织块,共 3 块,约为 1.50 cm × 0.60 cm × 0.50 cm 大小。(2)组织形态学观察:光学显微镜下观察脑及脉络丛组织可见大量双折光的卵圆形和(或)圆形隐球菌菌体,伴异物巨细胞反应及淋巴细胞浸润(图 3),巨细胞中可见隐球菌菌体(图 4),部分菌体似有芽孢生成。高碘酸-雪夫(PAS)和六胺银(PASM)染色隐球菌菌体呈阳性反应(图 5)。

病理诊断:(右侧颞叶)脉络丛和脑组织间有坏死及多核巨细胞浸润,其间可见隐球菌,考虑为隐球菌病(脑膜脑炎型)。免疫组织化学染色巨细胞表达 CD68,脑组织表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP),背景散在表达白细胞共同抗原(LCA),Ki-67 抗原标记指数 13.5%;特殊染色 PAS 和 PASM 染色阳性。术后经反复追问病史确定患者邻居豢养鸽子,术后第 5 天(2012 年 9 月 30 日)转入神经内科接受抗真菌治

表 1 患者入院后多次脑脊液检查结果

Table 1. Cerebrospinal fluid examination results of the patient after admission

Date	CSF routine						CSF biochemistry test		
	Color	Pandy test	Total cell ($\times 10^6/L$)	Leukocyte ($\times 10^6/L$)	Pleocaryocyte (%)	Monocyte (%)	Protein (g/L)	Glucose (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
2012-09-07	Clear	-	260	34	30	70	0.72	2.34	114
2012-09-10	Clear	±	260	60	37	63	5.82	0.63	113
2012-09-12	Clear	+	192	190	40	60	2.00	1.85	122
2012-09-21	Clear	++	244	62	35	65	10.23	1.31	112

CSF, cerebrospinal fluid, 脑脊液。-, negative, 阴性; ±, weakly positive, 弱阳性; +, positive, 阳性; ++, strongly positive, 强阳性

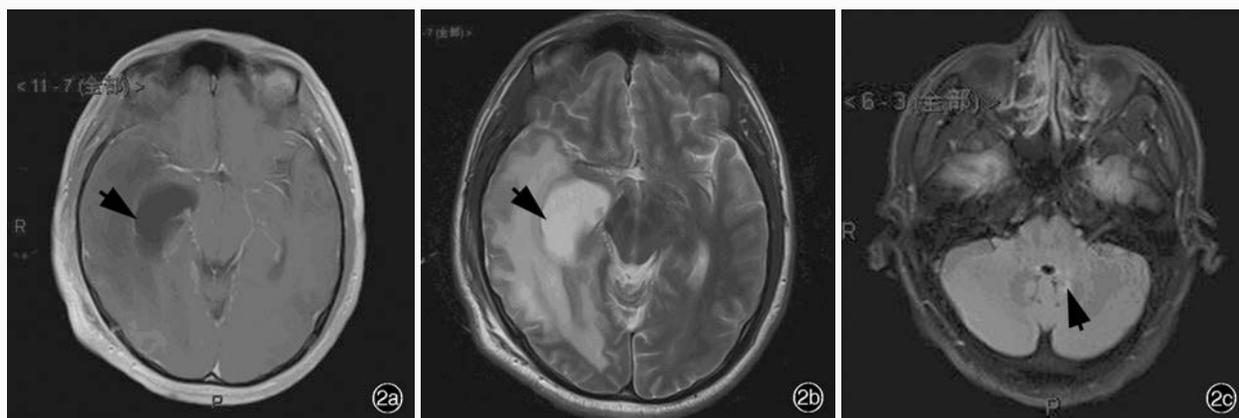


图 2 术前头部 MRI 检查所见 2a 横断面增强 T₁WI 扫描显示, 右侧侧脑室后角呈片状低信号(箭头所示) 2b 横断面 T₂WI 扫描显示, 右侧侧脑室后角呈片状高信号(箭头所示) 2c 横断面 FLAIR 序列显示, 第四脑室呈片状高信号(箭头所示)

Figure 2 Preoperative MRI examination. Axial enhanced T₁WI showed patchy hypointense in the posterior horn of right lateral ventricle (arrow indicates, Panel 2a). Axial T₂WI showed patchy hyperintense in the posterior horn of right lateral ventricle (arrow indicates, Panel 2b). Axial FLAIR showed patchy hyperintense in the fourth ventricle (arrow indicates, Panel 2c).

疗。予氟康唑[0.30 g(1次/d)静脉滴注]抗真菌、醒脑静[氯化钠 250 ml + 醒脑静 20 ml(1次/d)静脉滴注]促醒、甘露醇[250 ml(1次/6 h)静脉滴注]减轻脑水肿、极化液[葡萄糖 500 ml + 胰岛素 12 IU + 氯化钾 1 g(1次/d)静脉滴注]支持治疗。2周后(2012年10月15日)腰椎穿刺脑脊液检查压力 142 mm H₂O, 外观呈浅黄色、透明, Pandy 试验可疑阳性; 细胞总数 $96 \times 10^6/L$, 白细胞计数 $96 \times 10^6/L$, 多核细胞比例 0.80、单核细胞比例 0.92, 各项实验室指标明显好转; 细胞涂片革兰阴性菌、抗酸染色、墨汁染色呈阴性反应, 双离心细胞涂片可见大量淋巴细胞和单核细胞, 偶见红细胞(图 6)。继续行抗真菌治疗 17 d 后病情平稳出院。2个月后(2012年12月13日)因再次出现头痛症状而至我院就诊。腰椎穿刺脑脊液检查外观呈浅黄色、透明, Pandy 试验可疑阳性; 细胞总数 $48 \times 10^6/L$, 白细胞计数 $40 \times 10^6/L$, 多核细胞比例 0.10、单核细胞比例 0.90; 蛋白定量 1.43 g/L、葡萄糖 2.40 mmol/L、氯化物 123 mmol/L; 细胞涂片革兰阴性菌、抗酸染色和墨汁染色阴性; 细菌培养

无厌氧菌或需氧菌生长。予抗真菌、补液及对症支持治疗, 2 d 后病情好转, 住院 10 d 病情平稳出院。

讨 论

隐球菌病为中枢神经系统常见真菌感染性疾病, 由新型隐球菌致病。其菌体呈圆形或卵圆形, 直径 2 ~ 15 μm , 被覆一层较厚多糖荚膜, 以芽生形式进行繁殖。新型隐球菌广泛存在于自然界, 亦可存在于正常人咽部或消化道, 当机体抵抗力下降或免疫缺陷时即可致病。中枢神经系统隐球菌病在我国各地均有散发, 主要经呼吸道侵入机体, 亦可通过皮肤或消化道进入机体; 经血液、淋巴管播散或直接蔓延, 主要侵犯中枢神经系统而出现明显的临床症状与体征。约 80% 累及中枢神经系统, 其次为肺、皮肤或骨骼。中枢神经系统易感原因主要是血清可溶性抗隐球菌因子在脑脊液中不存在^[1]。

中枢神经系统隐球菌感染病理分型分为 3 型, 即脑膜炎型、脑膜脑炎型和肉芽肿型, 其中 70% 为脑膜炎型和脑膜脑炎型, 肉芽肿型十分少见^[2-3]。

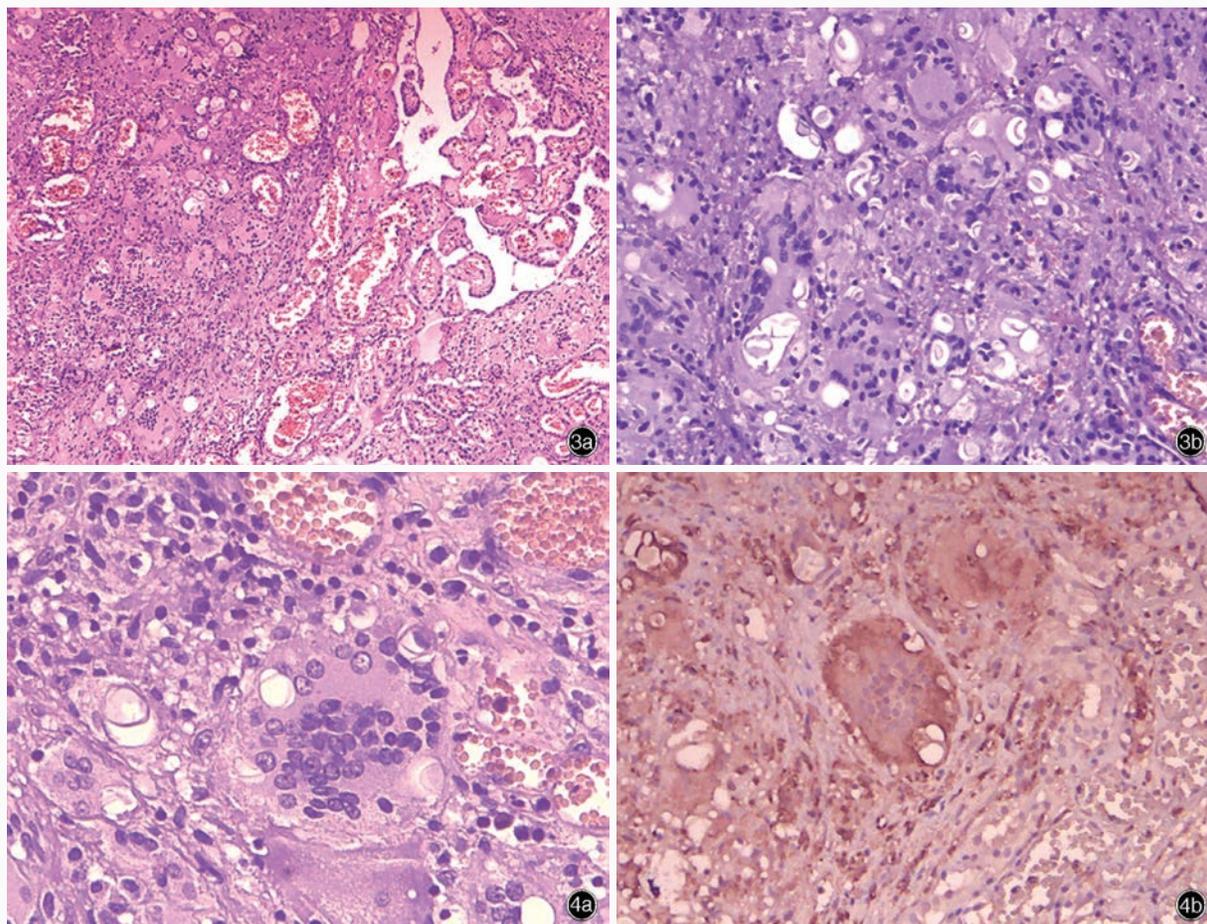


图3 光学显微镜观察所见 HE 染色 低倍放大 3a 脉络丛组织中可见大量双折光的卵圆形和(或)圆形隐球菌菌体 3b 脑组织中可见大量双折光的卵圆形和(或)圆形隐球菌菌体 图4 光学显微镜观察所见 中倍放大 4a 巨细胞中可见隐球菌菌体 HE 染色 4b 巨细胞CD68表达阳性 免疫组织化学染色(SP二步法)

Figure 3 Optical microscopic findings. A large number of birefractive oval and (or) circular cryptococcus were seen in the choroid plexus and brain issue (Panel 3a, 3b). HE staining low power magnified **Figure 4** Optical microscopic findings. medium power magnified Cryptococcus was shown in the giant cell (Panel 4a). HE staining The giant cell was positively expressed for CD68 (Panel 4b). Immunohistochemical staining (SP)

Scheinkes 则根据受累部位将其分为弥漫性软脑膜炎、灰质囊肿形成和白质肉芽肿形成^[4];不同病变可能仅是反映病变发展的不同阶段,有时同一病例可同时表现为不同病变类型,病变性质与发病时间长短有关。一般认为,急性或早期病变主要呈现渗出性炎症性改变,病程较长则表现为增生性肉芽肿形成。早期病变在脑组织腔隙内可见大量隐球菌菌体悬浮于胶质样物质中,部分菌体存在于巨噬细胞或异物巨细胞中;隐球菌荚膜内的物质(如黏多糖、多聚糖成分)可抑制白细胞趋向性和吞噬性,因此病灶内白细胞稀少,不出现脓肿灶,周围炎症性反应亦较轻微,神经胶质细胞增生亦不十分明显;特殊染色(如PAS染色)呈阳性反应。晚期病变形成

肉芽肿,可见大量巨噬细胞、异物巨细胞、淋巴细胞、上皮样细胞浸润,极少发生坏死,最终形成瘢痕,较少钙化^[5]。

隐球菌性脑膜炎呈慢性进展性病程,目前尚无有效治疗药物,平均病程为6个月,大多数患者预后不良^[5]。据研究显示,隐球菌病患者常伴结核病(14%)或肝病(12%),亦可不伴基础疾病(17%);其中16%与HIV感染或人类免疫缺陷综合征(AIDS)相关^[6]。临床上许多病例由于症状与体征缺乏特异性而被误诊为其他感染性疾病。脑实质的毛细血管为紧密连接,而脉络丛的毛细血管间为缝隙连接,因此后者不构成血-脑脊液屏障^[7],正是由于脉络丛的这种特殊组织学结构使其成为许多感染源

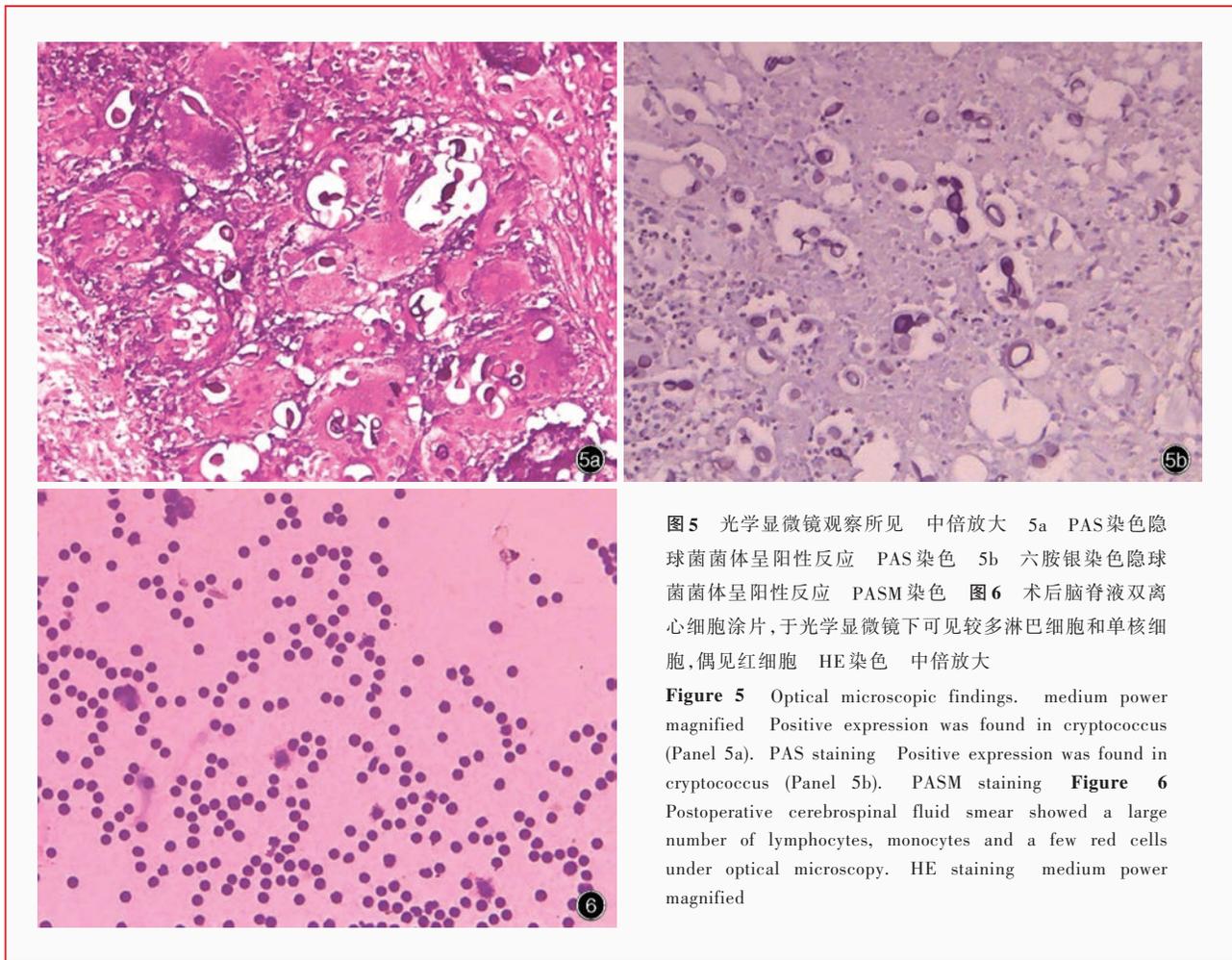


图5 光学显微镜观察所见 中倍放大 5a PAS染色隐球菌菌体呈阳性反应 PAS染色 5b 六胺银染色隐球菌菌体呈阳性反应 PASM染色 图6 术后脑脊液双离心细胞涂片,于光学显微镜下可见较多淋巴细胞和单核细胞,偶见红细胞 HE染色 中倍放大

Figure 5 Optical microscopic findings. medium power magnified Positive expression was found in cryptococcus (Panel 5a). PAS staining Positive expression was found in cryptococcus (Panel 5b). PASM staining **Figure 6** Postoperative cerebrospinal fluid smear showed a large number of lymphocytes, monocytes and a few red cells under optical microscopy. HE staining medium power magnified

传播的“首站”,例如结核分枝杆菌、巨细胞病毒、隐球菌,以及各种细菌和寄生虫。隐球菌感染后经血行播散至脉络丛,然后增殖并播散至脑脊液引起脑膜炎、脑炎和脑室炎。此外,隐球菌尚可通过Virchow-Robin间隙进入脑实质,并繁殖形成假囊性病变,与沿软脑膜播散引发的临床症状相比,单纯脉络丛炎往往是无症状的^[8]。中枢神经系统隐球菌感染的常见症状与体征有头痛、发热、脑膜刺激征、呕吐、精神症状等。脑膜弥漫性炎症影响脑脊液循环,脑组织充血水肿,因此早期即可出现颅内压升高症状。脑底部蛛网膜下隙内渗出严重者常表现为脑神经损害症状与体征,隐球菌引起的炎症反应并不十分严重,因此发热和一般感染症状不明显。多次腰椎穿刺检查脑脊液隐球菌病原体具有诊断价值。根据病变部位不同,临床上可出现以脑膜刺激征为主或伴有脑实质损害的症状与体征;呈缓慢起病者全身感染症状不十分明显,脑膜刺激征轻微而脑实质损害显著,脑脊液炎症性改变不明显,不

易检出隐球菌。因此,前者易与结核性脑膜炎相混淆,后者常被误诊为颅内占位性病变。中枢神经系统隐球菌感染的诊断主要依靠脑脊液墨汁染色和微生物培养发现隐球菌生长。血清学检出隐球菌荚膜多糖抗原,具有鉴别诊断价值,在已明确诊断的隐球菌性脑膜炎患者中约有94%脑脊液和70%血液标本中可检出隐球菌抗原,其在沙保培养基上形成白色或奶白色黏液样菌落^[9]。

中枢神经系统隐球菌感染治疗十分困难,主要是由于隐球菌感染早期诊断困难,临床症状不典型,影像学表现亦无特异性且易与其他疾病(如肿瘤)相混淆,需反复进行脑脊液检测及微生物培养,但病原体检出阳性率较低。此外,隐球菌荚膜上的黏多糖和(或)多聚糖成分对吞噬具有显著的抵抗作用,抗真菌药物难以透过血-脑脊液屏障。两性霉素B是目前治疗隐球菌感染的首选药物,但其骨髓抑制和肝肾功能损害等不良反应较为严重^[10]。两性霉素B鞘内注射是重要给药途径,不仅可提高药

物在脑脊液中浓度,而且能够降低颅内压、改善临床症状与体征。尤其是分段治疗方案,首先采用两性霉素 B 联合 5-氟胞嘧啶(5-FC)进行诱导治疗,然后以氟康唑巩固和维持治疗^[11-12]。此外,近年来新型抗真菌药物两性霉素 B 脂质体和伏立康唑的临床应用也取得了较好的疗效,使中枢神经系统隐球菌感染患者之病死率明显下降^[13]。

本文病例既往体格健康,无特殊病史,其发病类型为脑膜脑炎型,感染灶位于脉络丛,临床十分少见,经多次脑脊液检查均未发现明确的病原菌,影像学检查亦无特殊发现,最终经神经外科手术探查方得以明确诊断。中枢神经系统隐球菌感染脑脊液细菌培养阳性率较低,对可疑隐球菌感染患者应反复多次进行腰椎穿刺脑脊液检查,在对症治疗及试验性治疗的同时还应动态观察脑脊液变化,以免因漏诊或误诊而延误治疗。

参 考 文 献

- [1] Igel HJ, Bolande RP. Humoral defense mechanisms in cryptococcosis: substances in normal human serum, saliva, and cerebrospinal fluid affecting the growth of cryptococcus neoformans. *J Infect Dis*, 1966, 116:75-83.
- [2] Drouet A, Amah Y, Pavic M, Gérome P, Meyer X, Debourdeau P. Subacute meningo-radiculo-myeloencephalitis due to cryptococcosis infection. *Rev Med Interne*, 2005, 26:403-408.
- [3] Dubey A, Patwardhan RV, Sampth S, Santosh V, Kolluri S, Nanda A. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. *Surg Neurol*, 2005, 63:254-260.
- [4] Zheng JZ, Lu YD. Clinical pathological report of cryptococcus neoformans meningoencephalitis: five cases. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 1999, 1:55.[郑建仲, 陆约旦. 新型隐球菌性脑膜脑炎五例临床病理报告. *中华神经科杂志*, 1999, 1:55.]
- [5] Huang KW, Wu LJ. *Clinical neuropathology*. Beijing: the People's Military Medical Press, 1999: 84-85.[黄克维, 吴丽娟. *临床神经病理学*. 北京: 人民军医出版社, 1999: 84-85.]
- [6] Yuchong C, Fubin C, Jianghan C, Fenglian W, Nan X, Minghui Y, Yalin S, Zhizhong Z. Cryptococcosis in China (1985-2010): review of cases from Chinese database. *Mycopathologia*, 2012, 173:329-335.
- [7] Davis DA, Milhorat TH. The blood-brain barrier of the rat choroid plexus. *Anat Rec*, 1975, 181:779-789.
- [8] Kovoor JM, Mahadevan A, Narayan JP, Govindappa SS, Satishchandra P, Taly AV, Shankar SK. Cryptococcal choroid plexitis as a mass lesion: MR imaging and histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23:273-276.
- [9] Hao ZF, Ouyang XM, Mei KY, Zhou CH, Huang SZ. Cryptococcal granuloma of the right frontal lobe and related review of the literature. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:488-492.[郝卓芳, 欧阳小明, 梅开勇, 周春辉, 黄世章. 右侧额叶隐球菌性肉芽肿及相关文献复习. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:488-492.]
- [10] Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*, 2010, 50:291-322.
- [11] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD, Dismukes WE. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*, 2000, 30:710-718.
- [12] Wang YC, He JY, Bu H, Zou YL, Ding WT. Cryptococcal meningitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:16-22.[王云灿, 何俊瑛, 卜晖, 邹月丽, 丁文婷. 新型隐球菌性脑膜炎. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:16-22.]
- [13] Chen JH, Wen H, Wu JH, Zhu YJ, Chen SX, Xu H, Chen LN. Adverse effects of amphotericin B during treatment of cryptococcal meningitis and their management. *Di Er Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2005, 26:456-457.[陈江汉, 温海, 吴建华, 朱元杰, 陈孙孝, 徐红, 陈丽娜. 两性霉素 B 治疗隐球菌性脑膜脑炎的不良反应及其处理. *第二军医大学学报*, 2005, 26:456-457.]

(收稿日期:2013-08-14)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》开通在线稿件处理系统

《中国现代神经疾病杂志》编辑部为了加快稿件处理速度,方便广大作者投稿和查询稿件,已开通在线稿件处理系统,包括作者在线投稿和在线查询,网址为:www.xdjb.org。首次投稿者请在下载中心阅读《作者投稿使用手册》后登录本刊网站并注册,注册成功并激活帐户后即可在线投稿。本刊网站还可供作者在线查询稿件处理情况,包括跟踪查询稿件处理流程记录和目前状态;以及根据编辑部要求,阅读修改意见并上传修改稿件;下载、修订和上传清样文件;查询文章费用缴纳情况;修改个人信息等。

投稿成功后,作者需将下述材料通过邮局寄送至编辑部:(1)稿件全文 2 份,请注明全部作者姓名、工作单位、联系电话、通讯作者、Email 地址及是否获得基金资助(包括项目编号)等。(2)在本刊网站下载的《版权转让协议》经全部作者署名后,邮寄至编辑部或扫描后发送至编辑部(Email:xdsjjbzz@263.net.cn)。(3)稿件处理费 50 元/篇,绿色通道稿件处理费 200 元/篇,请经邮局汇款。(4)论文所涉及的课题若取得基金资助或属攻关项目,请附基金项目立项书复印件;以及课题是否经成果鉴定或获奖,请附成果鉴定证书或获奖证书复印件。