

血管炎性周围神经病临床病理学研究

董荣芳 钟延丰 张英爽 孙阿萍 张铭 朱聪聪 王盛兰 张燕 郑丹枫

【摘要】 目的 总结不同类型血管炎性周围神经病临床和病理学特点,提出病理诊断要点以指导临床诊断。**方法** 回顾分析 11 例血管炎性周围神经病患者之临床表现、实验室检查和神经肌肉组织活检特点,观察神经、肌肉和皮肤组织病变。通过免疫组织化学染色检测神经微丝蛋白、髓鞘碱性蛋白、外周髓鞘蛋白 22、S-100 蛋白,以及人类白细胞抗原 DR、CD68、CD3、CD20 表达变化,分别观察神经轴索、髓鞘、施万细胞病变和炎性细胞浸润情况;免疫荧光染色检测免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 和补体 C3 在血管壁沉积情况;特殊染色检测肌肉病变程度。**结果** 血管病变以神经束周和外膜小血管 CD3⁺ T 细胞浸润为主,呈活动性血管炎(3 例)或非活动性血管炎(8 例)改变,8 例中 4 例呈血管纤维闭塞性改变严重、炎性细胞浸润较轻,4 例以血管周围炎为主、血管壁本身病变不明显。神经病变以轴索变性为主(6 例)或轴索变性伴髓鞘松解和脱失(5 例),大直径有髓纤维明显减少,甚至呈终末期改变。肌肉组织活检呈神经源性萎缩。病理诊断为系统性血管炎性周围神经病 8 例[原发性系统性血管炎 5 例(抗中性粒细胞胞质抗体相关性小血管炎 2 例、Churg-Strauss 综合征 1 例、免疫相关性间质性肺疾病 2 例)和继发性系统性血管炎 3 例(干燥综合征)],以及非系统性血管炎性周围神经病 3 例。**结论** 血管炎性周围神经病的神经改变以轴索病变为主,血管炎病理改变呈多样性,不能仅以活动性血管炎作为唯一的病理诊断标准。因此对于临床可疑血管炎性周围神经病患者应完善血液免疫学指标检查和神经组织活检,必要时联合肌肉组织活检以明确诊断。

【关键词】 血管炎; 周围神经系统疾病; 腓肠神经; 病理学; 免疫组织化学

Clinicopathological study of vasculitic peripheral neuropathy

DONG Rong-fang, ZHONG Yan-feng, ZHANG Ying-shuang, SUN A-ping, ZHANG Ming, ZHU Cong-cong, WANG Sheng-lan, ZHANG Yan, ZHENG Dan-feng

Department of Pathology, Peking University Health Science Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: ZHENG Dan-feng (Email: zhengdf@bjmu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To summarize the clinical features and neuropathological characteristics in patients with vasculitic peripheral neuropathy (VPN). **Methods** Clinical manifestations, laboratory examination and neuromuscular biopsy characteristics of 11 patients with VPN were retrospectively analyzed. The lesion of nerve, muscle and skin was observed under optical and electron microscope. Immunohistochemical analyses were carried out to detect neurofilament (NF), myelin basic protein (MBP), peripheral myelin protein 22 (PMP22) and S-100 protein (S-100) and further observing the neuropathy of neuraxon, myelin sheath and Schwann cells, and to detect human leukocyte antigen DR (HLA-DR), CD68, CD3 and CD20 to observe inflammatory cell infiltration. Immunofluorescent staining was used to detect the deposition of IgA, IgM, IgG and addment C3 on vascular wall. The staining of periodic acid-Schiff (PAS), NADH-tetrazolium reductase (NADH-TR) and modified Gomori trichrome (MGT) were used to judge the myopathy. **Results** 1) Angiopathies were mainly manifested by small vessels of epineurium and perineurium, and infiltrated inflammatory cells were mainly CD3⁺ T cells. Three patients had active vasculitis, and 8 patients had non-active vasculitis. Among these 8 patients, 4 patients mainly presented fibrous obliteration of blood vessel, with slight inflammatroy cell infiltration, and the other 4 patients mainly showed perivascular inflammation. 2) Neuropathy: 6 patients had axon degeneration, and 5 patients had axon degeneration associated with demyelination. All of them demonstrated a reduction in myelinated

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.06.011

作者单位:100191 北京大学基础医学院病理学系暨北京大学第三医院病理科

通讯作者:郑丹枫(Email:zhengdf@bjmu.edu.cn)

fibers, mainly large diameter myelinated fibers, even on end-stage. 3) Muscle biopsy showed neurogenic atrophy. 4) Clinicopathologic diagnosis: among these 11 patients, 8 patients were diagnosed as systemic vasculitic peripheral neuropathy (SVPN), among whom 5 patients were diagnosed as primary systemic vasculitis [including 1 patient as Churg-Strauss syndrome (CSS), 2 patients as anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and 2 patients as immuno-mediated interstitial lung disease (ILD)], and 3 patients were diagnosed as secondary systemic vasculitis. The other 3 patients were diagnosed as nonsystemic vasculitic peripheral neuropathy (NSVPN). **Conclusions** The pathological features of VPN showed that the axonal degeneration was more serious than the myelin lesions because axons were more vulnerable to ischemia than Schwann cells, perineurial cells and fibroblasts. The pathology of VPN are diverse, which are associated with the disease progression and treatment, and therefore the hemo-immunologic parameters, nerve and muscle biopsy should be checked when the VPN is suspected.

【Key words】 Vasculitis; Peripheral nervous system diseases; Sural nerve; Pathology; Immunohistochemistry

血管炎性周围神经病(VPN)系指由于周围神经束周、外膜或束中神经滋养血管发生炎症反应,造成周围神经缺血性损害。血管炎性周围神经病可见于多种血管炎,临床表现多样,有时周围神经症状可能是原发疾病的唯一临床表现。目前对血管炎性周围神经病尚无统一分类,Burns等^[1]根据临床特征将其分为三大类:(1)系统性血管炎性周围神经病(SVPN),除周围神经受累外,还不同程度地累及肺、肾、皮肤、胃肠道、心脏等脏器和血管,包括原发性系统性血管炎和继发于其他结缔组织病的继发性系统性血管炎两种类型。(2)非系统性血管炎性周围神经病(NSVPN),系仅限于周围神经损害的血管炎,而无多脏器损害表现。(3)其他类型神经微血管炎(nerve microvasculitis),可能为糖尿病、自身免疫性或遗传性疾病等原因造成^[1]。血管炎性周围神经病的诊断需依据临床症状与体征,以及病理检查结果,但因其发病率较低、临床表现多样、缺乏特异性实验室标志物而易被忽视,因此仍需通过神经组织活检得以明确诊断^[2]。在本研究中,我们报告11例血管炎性周围神经病患者的诊断与治疗经过,并分析其临床表现和病理学特点,以为临床诊断提供帮助。

材料与方 法

一、实验材料

1. 纳入标准 (1)因周围神经病变而送检的腓肠神经组织标本。(2)未接受过腰椎穿刺脑脊液检查患者。(3)无糖尿病和肿瘤病史患者。

2. 取材部位 患者于局部麻醉下经小腿外踝上方切取腓肠神经外侧皮神经组织标本1~2 cm,例1

和例7同时行腓肠神经外侧皮神经、腓肠肌和皮肤组织联合活检;例11除接受腓肠神经外侧皮神经组织活检外,还同时行Whipple手术标本(胰头、远端胃、十二指肠)活检。选择在北京大学第三医院骨科行截肢手术的1例患者腓肠神经组织标本作为正常对照标本。

二、观察方法

1. 标本制备 切取部分神经组织标本,即刻以体积分数为4%中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,分别行HE染色和免疫组织化学染色。其余神经组织标本(1~2 mm)保存于质量分数为3%戊二醛溶液中,500 nm半薄切片、甲苯胺蓝染色定位,制作超薄组织切片,JEM-100型透射电子显微镜(日本Hitachi公司)观察超微结构改变。

2. 免疫组织化学染色和免疫荧光染色 (1)免疫组织化学染色:采用EnVision二步法行神经纤维和炎性细胞标志物检测。分别标记神经微丝蛋白(NF,1:50)、髓鞘碱性蛋白(MBP,1:200)、外周髓鞘蛋白22(PMP22,1:100)和S-100蛋白(S-100,1:2500;北京中杉金桥生物技术有限公司),观察神经组织(神经轴索、髓鞘和施万细胞)病变程度。同时标记人类白细胞共同抗原DR(HLA-DR)、CD68、CD3和CD20,观察炎性细胞浸润程度。(2)免疫荧光染色:标记免疫球蛋白IgA(1:100)、IgG(1:100)、IgM(1:100)和补体C3,荧光显微镜观察血管壁有无免疫球蛋白和补体沉积。上述两种检测方法均以Tris-HCl缓冲盐溶液(TBS)替代I抗作为阴性对照。(3)结果判断:根据免疫组织化学染色结果,以出现棕黄色颗粒为呈阳性反应,不同标志物在组织和(或)细胞着色部位有所不同,以阳性纤维/细胞比

表 1 11 例血管炎性周围神经病患者临床资料及相关诊断

Table 1. Clinical data and diagnosis of 11 VPN patients

Case	Sex	Age (year)	Original symptom	Laboratory inspection	EMG	Clinicopathologic diagnosis
1	Female	62	Keratohelcosis for 4 years, paroxysmal wheeze with numb and weak limbs for 10 months, hearing loss	ACNA (+)	Sensory and motor nerve involvement, multiple mononeuropathy	VPN (ANCA-associated vasculitis), neurogenic amyotrophy, cutaneous vasculitis
2	Female	17	Numbness of limbs for 3 months	ACNA (-); ASO, RF and CRP were normal	Ulnar and median nerve were impaired	VPN, multiple mononeuropathy
3	Male	21	Left forearm weakness for 10 d, lower extremities pain for 2 months	C3 level was decreased	Axonal neuropathy	Immune-related neuritis and vasculitis
4	Female	76	Numbness for 5 years and exacerbation with pain in limbs for 1 year, weakness of limbs for 1 year	Not done	Symmetric sensorimotor axonal polyneuropathy	Occlusive vasculitis, SS, VPN
5	Female	45	Thrombocytopenia for 20 years, dry mouth and eyes with courbature of lower extremities for 13 years	ANA karyotype 1 : 320, anti-SSA antibody (+), CRP level was increased	No information	SS, VPN, secondary thrombocytopenic purpura
6	Female	66	Dry mouth and eyes for more than 20 years, numbness and pain in right lower extremities for 1 year	ANA karyotype 1 : 320, anti-SSA and anti-R0-52 antibody (++)	Axonal neuropathy	End-stage nerve damage, SS, VPN
7	Male	41	Weakness of limbs for 6 months, pitting edema, shortness of breath after exercise	Not done	Myogenic changes in left deltoid, axonal neuropathy	Vasculitis around nerve bundles, VPN, ILD, mild myogenic damage
8	Male	44	Fever for 2 months, shortness of breath after exercise	ANA karyotype 1 : 80	Axonal neuropathy	Myelin damage-based nerve damage, prone to immunological injury, neurogenic amyotrophy, connective tissue disease-related ILD
9	Female	73	Numb feet for 3 years with numb hands for 3 months	ACNA (+)	No information	ANCA-associated vasculitis, VPN
10	Female	59	Numb feet for 4 years, weakness of limbs for 2 years	Not done	Axonal neuropathy	Vasculitis between nerve bundles, VPN
11	Male	57	Paroxysmal chest congestion and pain for 5 months, bellyache and hematochezia for more than 4 months, progressive numbness and weakness for 6 months	CRP level was increased, ERCP: lower segment of cholangiopancreatography was stenosis; more likely pancreatic head carcinoma	Symmetric sensorimotor axonal polyneuropathy	End-stage nerve damage, fiber occlusive vasculitis, eosinophilic gastroenteritis, CSS

ACNA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, 抗中性粒细胞胞质抗体; ASO, anti-streptolysin O, 抗溶血性链球菌素 O; RF, rheumatoid factor, 类风湿因子; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白; ANA, anti-nuclear antibody, 抗核抗体; anti-SSA antibody, anti-Sjogren's syndrome A antibody, 抗干燥综合征 A 抗体; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, 经内镜逆行胰胆管造影术; VPN, vasculitic peripheral neuropathy, 血管炎性周围神经病; SS, Sjogren's syndrome, 干燥综合征; ILD, interstitial lung disease, 间质性肺疾病; CSS, Churg-Strauss syndrome, Churg-Strauss 综合征; +, positive, 阳性; -, negative, 阴性

值为判断标准。采用双盲法,由两位病理科医师分别独立阅片。

3. 特殊染色 以还原型辅酶 I 四氮唑还原酶 (NADH-TR) 等酶学染色方法观察不同类型肌纤维损伤程度和分布范围;以高碘酸-雪夫 (PAS) 染色、改良 Gomori 三色 (MGT) 染色和油红 O 染色观察肌纤维内有无异常物质沉积。

结 果

一、临床资料

2010 年 1 月-2013 年 12 月在我院神经内科住院治疗并因周围神经病变而行腓肠神经组织活检的血管炎性周围神经病患者共计 11 例,男性 4 例,女性 7 例;年龄 17~73 岁,平均为 (43 ± 20.98) 岁;病程

2 个月至 20 余年,平均 (11.67 ± 12.20) 年;实验室和肌电图检查结果参见表 1。(1) 原发疾病:根据临床表现和实验室检查,8 例拟诊为系统性血管炎性周围神经病,分别为原发性系统性血管炎 5 例 (抗中性粒细胞胞质抗体相关性小血管炎 2 例、Churg-Strauss 综合征 1 例、免疫相关性间质性肺疾病 2 例),以及继发性系统性血管炎 3 例 (干燥综合征);其余 3 例为非系统性血管炎性周围神经病。(2) 首发症状:本组有 6 例以周围神经病变为首发症状,包括肢体感觉障碍 (3 例)、肌无力 (2 例)、感觉运动障碍联合发病 (1 例);其余 5 例则以角膜溃疡 (1 例)、血小板计数减少 (1 例)、口干眼干 (1 例)、发热 (1 例) 和胸闷胸痛 (1 例) 为首发症状,均于全身多脏器损害后方出现神经系统症状。(3) 临床症状与体征:本组患者就

表 2 11 例血管炎性周围神经病患者腓肠神经组织活检结果

Table 2. Sural nerve biopsy results of 11 VPN patients

Case	Myelinated fibers decreased	Axonal degeneration	Demyelination or myelin released	Vascular stenosis	Inflammatory cell infiltration
1	+++	++	++	++	++
2	+	+	+	+++	+
3	+	+	++	++	++
4	++	+	++	+++	++
5	+	++	+	++	+++
6	+++	++	++	-	+
7	+	-	+	+++	++
8	+	+	++	+++	+
9	+++	++	++	+++	+
10	+	+	++	+++	++
11	+++	++	+++	+++	+++

+, positive, 阳性; -, negative, 阴性

诊时均表现有肌无力症状,其中对称性无力 9 例、不对称性无力 2 例,同时伴全身无力(6 例)、自觉肌肉疼痛或关节痛(5 例)。除上述症状外,4 例尚伴有其他症状如角膜溃疡、听力下降、发热、气短等。其中,例 11 因发作性胸闷、胸痛 5 个月,腹痛、便血 4 月余,以及进行性四肢麻木、无力 6 周伴烧灼样疼痛而行腓肠神经组织活检;影像学检查显示胆胰管下段节断性狭窄,性质待查(疑诊胰头癌);施行胰头占位性病变切除术。

二、病理诊断

腓肠神经组织活检所见的病理改变,包括神经纤维损伤和血管病变(表 2)。

1. 血管病变 本组 11 例患者腓肠神经外膜、束膜均存在血管病变,但程度不一,神经内膜相对完好。其中 3 例呈活动性血管炎表现,可见血管壁中度增厚、基底膜样物质沉积,偶见坏死;内膜纤维性增厚,血管壁和血管周可见大量炎性细胞浸润(图 1a);4 例以血管性纤维闭塞性改变为主,管腔狭窄甚至闭塞,炎性细胞浸润程度轻微,呈非活动性血管炎改变,可能与组织活检时已接受治疗有关;4 例以血管周围炎症性病变为主,血管壁病变不十分明显。本组有 1 例患者神经束周血管内皮细胞变性,但未达血管炎诊断标准。浸润的炎性细胞 HLA-DR(图 1b)、CD68(图 1c)、CD3 表达阳性,CD20 表达阴性或偶见阳性,均以 CD3⁺ T 细胞浸润为主(图 1d),偶见中性粒细胞或嗜酸性粒细胞浸润。免疫荧光染色未见免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 和补体 C3 沉积,

表明血管炎性周围神经病的免疫应答是由 T 细胞介导的。

2. 周围神经改变 本组 11 例患者腓肠神经均表现为不同程度有髓纤维减少(图 2a),以大直径有髓纤维减少明显(图 2b)。其中 4 例有髓纤维明显萎缩减少、神经内膜胶原纤维增生,呈终末期改变;10 例残留纤维发生轴索变性,髓鞘松解或缺失(图 2c),轴索病变轻微者有髓纤维轻度减少;施万细胞变性、轻度增生,无“洋葱头”样结构(图 2d);偶见再生薄髓纤维;神经束膜增厚,神经内膜小血管无明显改变。神经纤维束内可见少量 CD68 表达阳性的巨噬细胞,提示存在髓鞘破坏现象;偶见 CD3⁺ T 细胞浸润。

3. 腓肠肌和皮肤组织改变 本组例 1、例 7 和例 8 患者肌肉组织活检呈轻至中度萎缩,

多数肌纤维呈角形、小束状分布(图 3a),NADH-TR 染色以 I 型纤维为主、II 型纤维减少,并可见同型纤维成组化(图 3b),提示神经源性萎缩;血管壁明显增厚,血管周围少量炎性细胞浸润(图 3a),虽然肌间质小血管发生病变,但可能因为肌间质血管数目丰富,未见明确的肌源性萎缩。本组有 3 例患者皮肤组织活检可见真皮血管周围炎性细胞浸润。改良 Gomori 三色染色、高碘酸-雪夫染色和油红 O 染色均未见异常物质沉积。

4. 其他病理改变 例 11 患者经腓肠神经组织活检诊断为终末期神经病变(图 4a),表现为活动性纤维闭塞性血管炎。影像学检查所显示的十二指肠壶腹部占位性病变行 Whipple 手术后,病理检查显示,十二指肠壁、胰腺间质和部分胆总管壁大量嗜酸性粒细胞、单核细胞浸润(图 4b)。最终诊断:嗜酸性粒细胞性胃肠炎。

讨 论

血管炎是一种自身免疫性疾病,基本病理改变为血管壁内皮细胞肿胀、血管壁变性坏死,以及血管壁及其周围炎性细胞浸润。由血管炎引起的周围神经病变称为血管炎性周围神经病,主要发病机制为神经滋养血管炎性闭塞导致周围神经缺血性损害^[3],神经系统病变既可孤立存在,也可作为全身病变的一部分,需经神经组织活检方可明确诊断。

2005 年,Said 和 Lacroix^[4]发现原发性血管炎和结缔组织病的周围神经病变可发生坏死性血管炎,

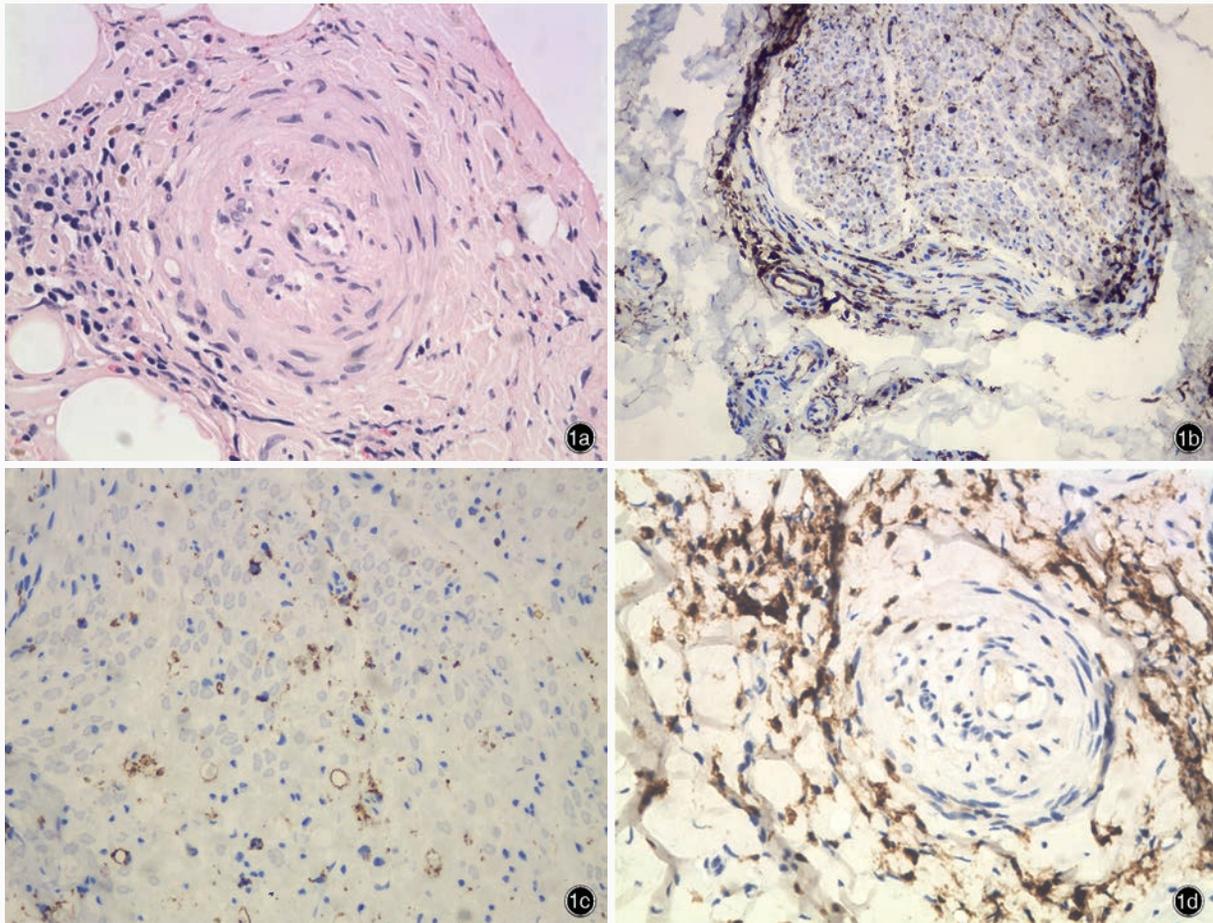


图1 光学显微镜观察所见 1a 神经外膜小血管呈活动性血管炎,可见血管壁增厚、小灶状坏死、内膜纤维性增厚,血管壁和血管周大量炎性细胞浸润 HE染色 $\times 200$ 1b 神经束膜和束周血管内皮细胞HLA-DR表达阳性,神经束内散在表达阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) $\times 100$ 1c 神经束内CD68散在表达阳性 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) $\times 400$ 1d 神经外膜小血管管壁和管周CD3⁺T细胞浸润 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) $\times 200$

Figure 1 Optical microscopy observations of sural nerve biopsy. Epineurium small vessel vasculitis was active. Vascular wall thickening, focal necrosis, fibrous thickening of intima and inflammatory cell infiltration of vascular wall and perivascular could be seen (Panel 1a). HE staining $\times 200$ HLA-DR was positive in the perineurium and vascular endothelial cells of the nerve bundles, and was scatteredly positive within nerve bundles (Panel 1b). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 100$ The CD68 positive cells were scattered in the nerve bundles (Panel 1c). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 400$ The CD3⁺T cells infiltration in the small vascular of epineurium could be seen (Panel 1d). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 200$

提出了“血管炎性周围神经病”这一临床病理综合征。Bruns等^[1]将坏死性血管炎分为小动脉中较大血管炎性神经病,病变主要累及直径为75~200 μm 的神经束膜和外膜血管,主要发生于系统性血管炎性神经病;以及微血管炎性神经病,病变主要累及直径<40 μm 的周围神经供血的微小动脉和静脉。除此之外,还有以自身抗体和炎性细胞进行分类的方法。

本文对11例各种原因并发周围神经病患者的临床诊断经过进行总结,经腓肠神经组织活检证实神经外膜、束膜和束间存在血管炎和血管周围炎;并结合文献从临床表现、病因诊断和病理特征等方

面分析该病特点。本组病例的周围神经病变均与血管炎性病变有关,其中8例为系统性血管炎性周围神经病,原发疾病均与自身免疫反应相关;余3例为非系统性血管炎性周围神经病,无脏器病变,但存在腓肠神经血管炎性改变。提示免疫因素在血管炎性周围神经病的发病过程中起重要作用。免疫组织化学染色CD3和CD20表达阳性,血管壁无免疫球蛋白和补体C3沉积,表明血管炎性周围神经病局部以T细胞免疫为主;其中,CD68表达阳性提示存在吞噬细胞反应,可能为施万细胞抗原提呈反应发生变化而转化为吞噬细胞。本组11例患者血管炎病理分型不同,表现为活动性血管炎、非活

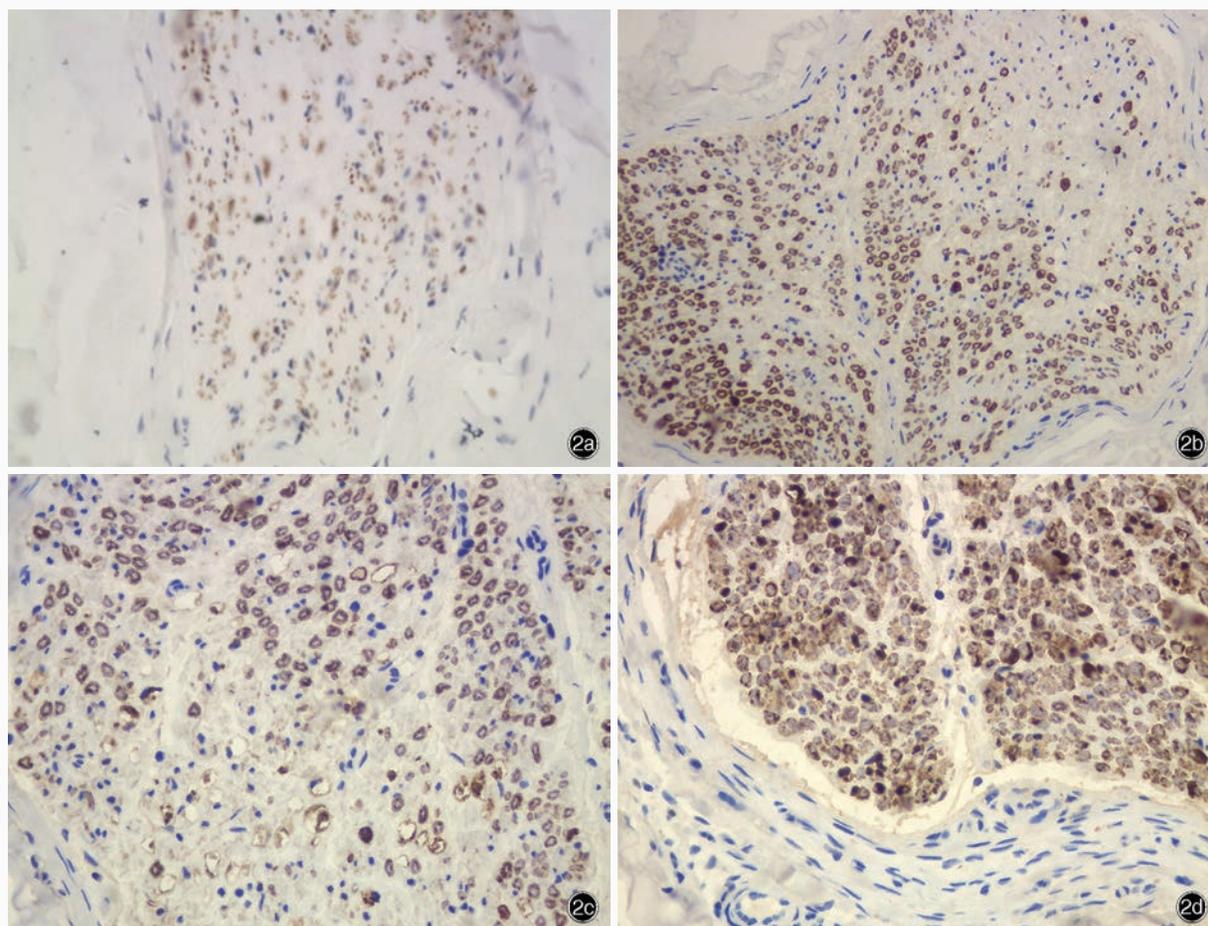


图2 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision二步法) 2a 神经微丝蛋白染色,有髓纤维减少 ×200 2b 髓鞘碱性蛋白染色,大直径有髓纤维减少 ×200 2c 外周髓鞘蛋白22染色,部分纤维髓鞘松解或缺失 ×400 2d S-100蛋白染色,施万细胞变性、轻度增生 ×400

Figure 2 Optical microscopy observations of sural nerve biopsy. Immunohistochemical staining (EnVision) NF was stained, and the number of nerve fibers was decreased (Panel 2a). ×200 MBP was stained, and the number of large diameter myelinated fibers was decreased (Panel 2b). ×200 PMP 22 was stained, and some nerve fibers demyelination was seen (Panel 2c). ×400 S-100 was stained, and degeneration and slight hyperplasia of Schwann cells were seen (Panel 2d). ×400

动性血管炎、坏死性血管炎后改变和血管周围炎等,此与取材时疾病进展程度和临床治疗直接相关。目前,血管炎病理分型尚未统一,有学者认为应分为活动性血管炎、非活动性血管炎和血管周围炎^[3]。活动性血管炎与其他器官血管炎诊断标准相似,病理改变均为血管壁纤维素样坏死,血管壁和血管周围炎性细胞浸润,以中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞等常见;非活动性血管炎主要表现为纤维闭塞性血管炎,鲜见炎性细胞浸润;血管周围炎无血管壁坏死和炎性细胞浸润,可见血管周围炎性细胞浸润。本组病例以后两种病理表现为主,提示病理诊断过程中不能以活动性血管炎作为唯一诊断标准,应注意血管炎呈多节段、多灶性分布之特点^[2],即病变可能仅出现在某一段血管,因此神

经组织活检未显示明确的血管炎病变时不能轻易否定血管炎性周围神经病之可能,对于疑似病例的神经组织标本应尽量进行连续切片。

血管炎性周围神经病之病理特点为有髓纤维减少,轴索损伤,残留纤维可见轴索变性、髓鞘松解或缺失;主要以轴索变性为主,继发髓鞘缺失,由于轴索较施万细胞、束膜细胞和纤维母细胞对缺血性损害的耐受性更差^[5]。神经外膜或束膜血管呈活动性血管炎、非活动性血管炎和坏死性血管炎后改变,以及血管周围炎性细胞浸润,此为血管炎性周围神经病之特异性病理表现,本组有4例患者呈现终末期神经病变,均为纤维闭塞性血管炎,进一步证实缺血是神经损伤的直接原因。肌肉组织活检未见肌肉炎症性改变,本组例1、例7和例8患者未

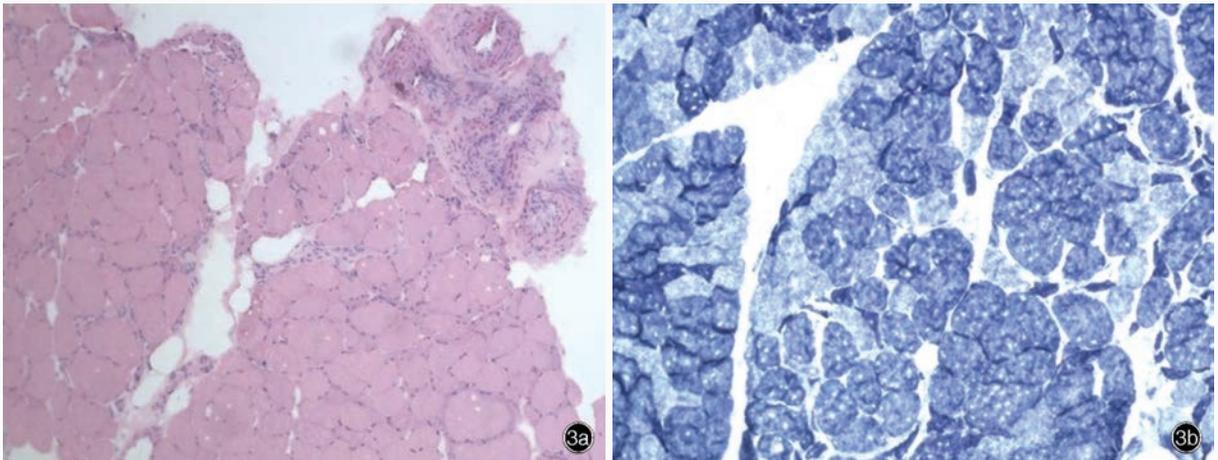


图3 光学显微镜观察所见 ×100 3a 肌纤维呈小束状萎缩,多数呈三角形,血管壁增厚,炎性细胞浸润 HE染色 3b I型纤维占优势(深蓝色)、II型纤维减少(浅蓝色),并可见同型纤维成组化 NADH-TR染色

Figure 3 Optical microscopy findings. ×100 Muscular biopsy revealed focal atrophic muscle fibers, the walls of small blood vessels thickening and inflammatory cell infiltration (Panel 3a). HE staining The type I muscle fiber was predominant (dark blue), and the number of type II muscle fiber was decreased (light blue). The same type of muscle fibers gathered (Panel 3b). NADH-TR staining

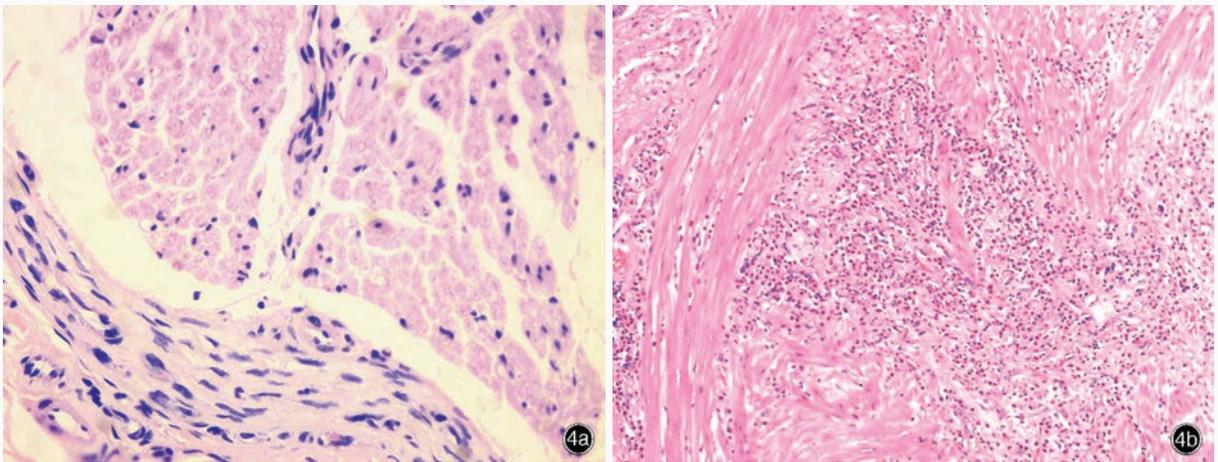


图4 光学显微镜观察所见 HE染色 ×400 4a 腓肠神经组织活检呈终末期神经病变 4b 十二指肠壶腹部Whipple手术后,十二指肠壁、胰腺间质可见大量嗜酸性粒细胞浸润,纤维结缔组织增生

Figure 4 Optical microscopy findings. HE staining ×400 Sural nerve biopsy showed end-stage neuropathy (Panel 4a). After the Whipple surgical procedure, there were eosinophils infiltration and fibrous connective tissue proliferation in the duodenal wall and pancreatic interstitial (Panel 4b).

发现肌肉炎症性改变,仅表现为肌间质血管壁增厚,例8血管周围炎性细胞浸润。提示血管炎并不局限于周围神经。此外,上述3例患者均提示神经源性肌肉损害,符合骨骼肌失神经支配表现。肌肉组织活检可以发现血管炎性周围神经病之证据,尤其不明原因性肌源性萎缩,应仔细寻找有无血管炎性细胞浸润和小血管坏死等血管炎表现,仔细询问病史、行免疫学检查并联合腓肠神经组织活检。值得注意的是:本组例7患者腓肠神经组织活检病变程度与临床表现不符,推测可能是糖皮质激素和

(或)免疫抑制剂对病理结果的影响。例11患者于发作性胸闷、胸痛,腹痛、便血后出现进行性四肢麻木、无力,影像学检查显示胰腺占位性病变,高度可疑胰腺癌,但手术切除标本病理检查结果为嗜酸性粒细胞性胃肠炎,主要累及胰腺和胆总管壁;腓肠神经组织活检呈终末期神经病变,纤维闭塞性血管炎。活检局部血管虽未见血管壁活动性病变,但可见纤维闭塞性血管炎表现,考虑为坏死性血管炎晚期,神经损害主要与血管病变有关。嗜酸性粒细胞性胃肠炎临床少见,迄今报道的病例不足300例,病

因不明,可能为摄入过敏源之局部反应^[6];亦可见坏死性血管炎表现,或是结节性多动脉炎、硬皮病、多发性肌炎等胶原血管性疾病的一种表现,常累及胃远端和十二指肠近端并可引起幽门梗阻,常伴外周嗜酸性粒细胞明显增多和(或)过敏现象;光学显微镜观察,十二指肠明显水肿、肌层和浆膜大量嗜酸性粒细胞浸润^[7]。从发病情况看,以下肢发病者或感觉症状发病者多见,而且周围神经病变症状与病程长短无关,主要与系统性损害严重程度和病情进展速度相关。本组 3 例非系统性血管炎性周围神经病患者临床症状轻微、病程进展缓慢,其中例 10 发病 4 年后亦未出现系统性损害的证据,神经组织活检均显示神经纤维病变程度轻微,神经纤维仅轻度减少,部分有髓纤维呈髓鞘松解或缺失改变。但有文献报道,非系统性血管炎性周围神经病进展速度与系统性血管炎性周围神经病无差异,仅是症状轻微^[8]。本组行电生理学检查的患者均存在神经传导速度减慢、波幅降低之变化,与文献报道的血管炎性周围神经病均伴神经传导速度异常的表现相符合^[9]。

尽管血管炎性周围神经病临床相对少见,但其临床表现在疾病进展过程中复杂多样,仔细询问病史对判断该病表现形式至关重要,对临床疑似病例

应行血液免疫学指标筛查,但明确诊断仍依靠神经组织活检。

参 考 文 献

- [1] Burns TM, Schaublin GA, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Neurol Clin*, 2007, 25:89-113.
- [2] Vital C, Vital A, Canron MH, Jaffre A, Viillard JF, Ragnaud JM, Brechenmacher C, Lagueny A. Combined nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitic neuropathy: a 16-year retrospective study of 202 cases. *J Peripher Nerv Syst*, 2006, 11: 20-29.
- [3] Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin*, 1997, 15:805-819.
- [4] Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol*, 2005, 252:633-641.
- [5] Pabón Meneses RM, Gila L, Urriza J, Imirizaldu L, Arrechea M, Lacruz F. Pseudo-conduction block in nonsystemic vasculitic neuropathy. *An Sist Sanit Navar*, 2009, 32:279-287.
- [6] Oh HE, Chetty R. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *J Gastroenterol*, 2008, 43:741-750.
- [7] Treiber GG, Weidner S. Eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5:E16.
- [8] Sugiura M, Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Clinicopathologic features of nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis - associated neuropathy: a comparative study. *J Neurol Sci*, 2006, 241(1/2): 31-37.
- [9] Zivkovic SA, Ascherman D, Lacomis D. Vasculitic neuropathy: electrodiagnostic findings and association with malignancies. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115:432-436.

(收稿日期:2014-05-05)

中华医学会神经病学分会第七届全国中青年神经病学学术大会暨 第十届全国神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学学术大会征文通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,第四军医大学西京医院协办的中华医学会神经病学分会第七届全国中青年神经病学学术大会暨第十届全国神经系统感染性疾病与脑脊液细胞学学术大会拟定于 2014 年 8 月 15-17 日在陕西省西安市召开。届时将邀请国内外知名专家进行专题报告,介绍近年来神经病学基础与临床研究领域的最新进展,并就神经系统感染性疾病及脑脊液细胞学等热点问题进行讨论。与会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分。

1. 征文内容 神经系统疾病基础与临床研究,包括脑血管病、癫痫与脑电图、神经变性病、肌肉病和周围神经病、神经危重症、神经系统感染性疾病和免疫性疾病、遗传代谢性疾病、神经康复,以及相关神经系统疾病的诊断与治疗新进展。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论著摘要 1 份,字数不少于 500 字,要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。请按照目的、材料与结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录大会网站 www.cmancn.org.cn 在线注册提交。

4. 联系方式 北京市东四西大街 42 号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦,高毓敏(网络投稿咨询)。联系电话:(010)85158559,89292552-104。传真:(010)65123754。Email:zhangyue@cma.org.cn, cmancn@126.com。详情请登录大会网站 www.cmancn.org.cn。