DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.03.006

人类狂犬病性脑脊髓炎8例临床病理报告

陈意生 肖桃元 （病理解剖学教研室）

提 要 本文报告8例经尸检证实的人类狂犬病性脑脊髓炎。各例患者均有病犬咬伤史和狂犬病的典型临床症状。病程平均约4天。最常见的病理变化为脑脊髓神经细胞胞浆内出现Negri氏小体及脑脊髓实质的炎症。炎症变化多见于脊髓、脑干及海马，包括血管周围淋巴与单核细胞套、软化灶、胶质细胞增生和“嗜神经细胞现象”等改变。文中对本病的病理诊断、鉴别诊断原则以及咬伤部位和病变的分布与潜伏期长短之间的关系进行了讨论。

关键词 狂犬病—病理学；脑脊髓炎—诊断；脑干—超微结构；海马—超微结构；细胞包涵体

狂犬病性脑脊髓炎是一种由狂犬病毒所引起的人畜共患的传染病，病理变化与其它病毒性脑脊髓炎相似。为摸清其病变的规律性，现根据我们近几年来所获得的8例狂犬病尸检资料作一回顾性分析与探讨，以供对本病的防治与研究参考。

材料与方法

本组尸检，7例行全身解剖，1例限于脑与脊髓；系统检查了脑、脊髓及胸、腹腔脏器，标本均用10%福尔马林溶液固定。各例脑和脊髓均从大脑额叶、顶叶前后中央回、海马、枕叶、基底核、丘脑、中脑、桥脑、延髓、小脑、脊髓各段及与其相连的脊神经根等处取材，每处切2～10张切片，除做HE染色外，另做了Maun氏亚甲蓝伊红染色及Swank-Davenport氏改良Marchi氏法染色，以分别观察病毒包涵体及变性髓鞘。

本文8例的主要临床表现详见表1。

表1 狂犬病性脑脊髓炎的临床表现

例号	尸检号	年龄（岁）	性别	咬伤部位	潜伏期（天）	病程（天）	临床表现
1	A.2607	$2\frac{6}{12}$	男	面部	39	3	发热；恐水、畏风、躁动、惊叫。
2	A.2573	9	男	颈后部	40	4	发热、咽痛；恐水、畏风、怕光、怕声、精神异常、胡言乱语、见人抓打；深反射减弱；伴肺部湿性罗音。
3	A.2420	25	女	左足跟	52	5	高热、恶心、食欲减退；两下肢瘫痪、昏迷。
4	A.2545	45	男	左右小腿	72	4	全身发痒、手脚发麻、双小腿疼痛；口干、恐水、咽喉痉挛、精神恐慌。
5	A.2564	22	男	左手腕	75	1	突感头昏、眼花、耳鸣；少尿；恐水、畏风、四肢麻木、腰部疼痛、精神恐慌。
6	A.2585	5	男	下唇	76	1	烦躁不安、恐水、畏风、腹痛。
7	A.656	12	男	左足	77	4	发热；双下肢无力、麻木、疼痛伴抽搐；尿痛、排尿不畅；窦性心动过速。
8	A.2621	17	女	右小腿	270	11	幻视、幻听；阵发性哭喊、笑、面目狰狞、痛苦表情、吞咽困难、喉头痉挛；双下肢麻木、瘫痪、昏迷。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

病理观察结果

病变主要累及中枢神经系统，其分布见表2，脊神经根及心、肝、肾亦有一些变化。

脑　8例中5例脑重量显不同程度的增加，脑表、切面均显轻度充血。3例有双侧小脑扁桃体疝，其中1例伴海马钩回疝。

镜检　大脑各叶及脑干切片镜检，见脑膜血管扩张充血，蛛网膜下腔含少量水肿液及淋巴、单核细胞。脑实质病变为弥漫性，以大脑的海马、延髓、桥脑及小脑为重，其次为中脑、丘脑，大脑皮质各部（海马例外）最轻。神经细胞普遍显退变，胞浆突起减少，尼氏小体溶解消失或浓缩，核呈空泡状，或固缩，或溶解，并有"噬神经细胞现象"、"神经细胞卫星现象（图1）"及"神经细胞脱失现象"。8例皆有血管反应，表现为高度扩张充血、Virchow-Robin氏间隙水肿及血管周围淋巴、单核细胞浸润，并围绕血管作袖套状分布（图2）。血管周围的脑组织有脱髓鞘现象。8例中仅一例出现软化灶；3例出现所谓Babes氏结节（图3），主要由小胶质细胞组成，常见于血管一侧附近，其中一例在中脑、桥脑呈弥漫性分布。8例中均查见Negri氏小体，以小脑、海马、延髓最多见，其次见于丘脑、中脑、桥脑、基底节及额叶。Negri氏小体大多见于神经细胞的胞浆中（图4），2例并见于细胞外，其大小不一，一般如红细胞大小，呈圆形或卵圆形，边缘整齐，嗜酸性，一个细胞中多含1～2个，有时可见3～4个；在Maun氏亚甲蓝伊红染色中呈红色。

表2　狂犬病性脑脊髓炎中枢神经系统各部病变及其程度与分布

例号	脑重量(g)	血管周围细胞浸润													软化灶											
		中央回	额叶	枕叶	海马	丘脑	基底核	中脑	桥脑	延髓	小脑	颈脊	胸脊	腰脊	中央回	额叶	枕叶	海马	丘脑	基底节	中脑	桥脑	延髓	小脑	颈脊	胸脊	腰脊
1	1125	+		+	++			+++	+++																		
2	1525							+++	++	++																	
3	1170	+	+	+	+	+	++	++	+	++		+++	+++	+++							+		+				
4	1575	+	+		+		+		+	+				++													
5	1290	+	+		++				++	++		+		++													
6	1410		+		+				++	+++																	
7	1460				+								++														
8	1225	+			+	+	+		+	++		++	+++														

例号	脑重量(g)	Babes氏结节													Negri氏小体												
		中央回	额叶	枕叶	海马	丘脑	基底节	中脑	桥脑	延髓	小脑	颈脊	胸脊	腰脊	中央回	额叶	枕叶	海马	丘脑	基底节	中脑	桥脑	延髓	小脑	颈脊	胸脊	腰脊
1	1125																	+	+		+	+	+	+			
2	1525									+								+			+			+			
3	1170				+	+	+	+	+	+								+					+	+			
4	1575												+					++	+	+			+	++			
5	1290																		+					+			
6	1410																							+			
7	1460																	+					+	+			
8	1225	+			+					+			+			+		+					+	+			+

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

小脑　8例中浦肯野氏细胞普遍显减少甚至消失，残存者亦显退变，胞浆内可找到包涵体。有的颗粒层稀疏，梭形细胞及小血管多见。

脊髓及脊神经根　8例的脊髓病变与脑中所见者相似，脊髓前后角细胞均受累损害，以腰段和胸下段为甚，但程度较脑干轻，脊神经背根节内显充血、水肿，有炎细胞浸润，神经细胞呈严重的退变、脱失。一例节内并见Negri氏小体。神经根周围亦可见淋巴细胞浸润。

其它内脏　8例皆有充血及肝细胞与肾曲管上皮细胞浊肿；3例有轻度间质性心肌炎。

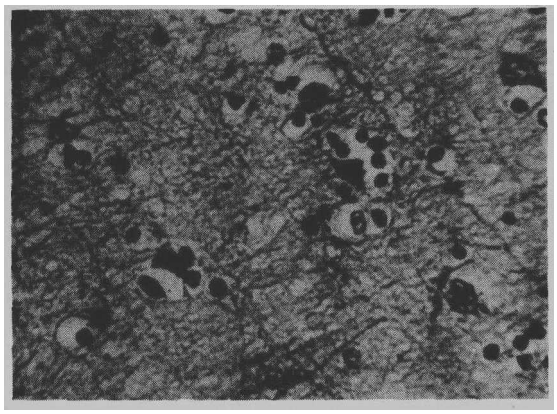


图1　大脑顶叶神经细胞卫星现象。HE×480

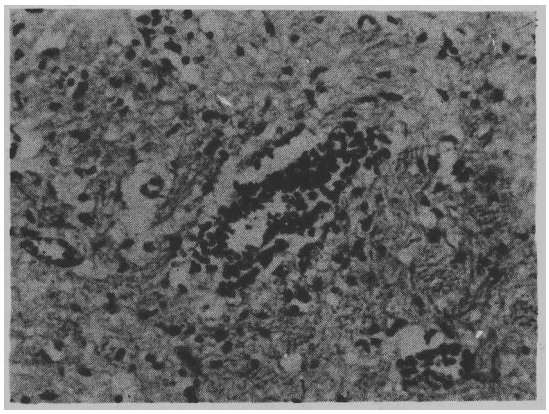


图2　腰背血管周围淋巴细胞套。HE×234

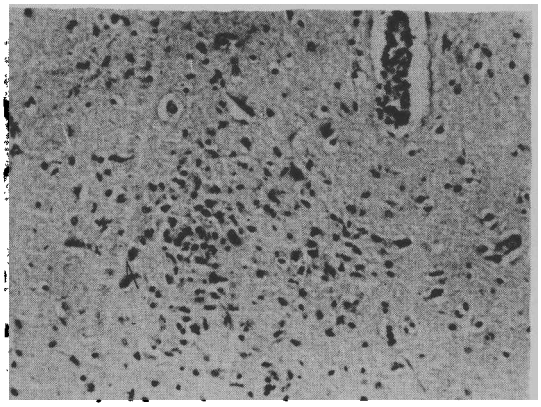


图3　中脑胶质细胞结节。HE×79

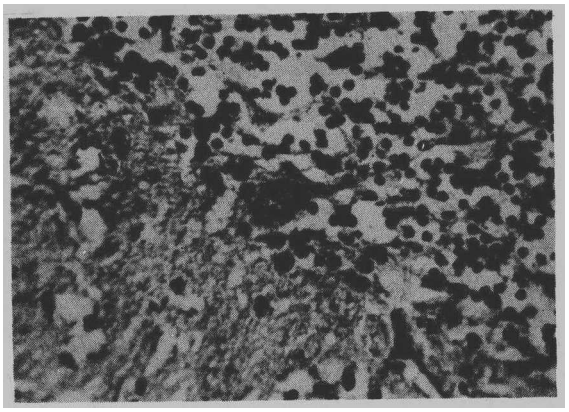


图4　小脑浦肯野氏细胞内Negri氏小体。HE×450

讨　论

本组8例狂犬病性脑脊髓炎的临床病理所见均较典型。尸检中查见脑和脊髓均有脑炎改变，多处脑组织神经细胞内见有Negri氏小体，狂犬病性脑脊髓炎的诊断确实无疑。本组病例的临床表现有一定的规律性，由于中枢神经系统遭受侵犯，临床症状主要是初期的反射性兴奋性增高和后期的肢体瘫痪，此外尚有吞咽困难及恐水、畏风等表现。患者被咬伤部位主要在四肢或头面部，潜伏期一般在三个月以内，病情严重，病程较短，从发病到死亡，大多数在1～5天内，仅1例超过10天。本病潜伏期的长短与伤口的部位有关，伤口愈接近头部，潜伏期愈短，反之则长。但例6咬伤部位在下唇，

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

潜伏期为76天，而例3左足跟被咬伤，潜伏期反而较短，为52天。因此，本病潜伏期的长短可能与伤口的深度、病毒数量与毒力及患者的全身状态等因素亦有一定的影响。

根据本组材料观察，狂犬病性脑脊髓炎的病变以脊髓、脑干、小脑为重，大脑除海马外，其它部位均较轻。其神经系统的组织学改变可区分为两类：（1）特征性的形态变化——在神经细胞内出现Negri氏小体；（2）非特异性脑炎的改变，包括脑内血管的改变、神经细胞退变、软化灶形成及胶质细胞增生。但软化灶及胶质细胞结节罕见。本组材料还观察到脊髓前后角神经细胞均受累损害。小脑浦肯野氏细胞普遍减少，甚至消失，残存无几，说明其损害严重。据Dupount[1]49例人类狂犬病性脑炎致死病例的观察，上述两类病变仅56.3%的病例同时存在，其它表现为单独存在、脑炎改变伴可疑的包涵体，或除了充血外，未见其它病理改变。本组8例上述两类病变均同时存在，Negri氏小体除多见于一般文献所报道的常见部位如小脑浦肯野氏细胞及海马外，还较多见于延髓，有的尚见于丘脑、中脑、桥脑、腰脊、额叶及脊神经背根神经节内。狂犬病的上述非特异性脑炎的改变虽与流行性乙型脑炎、脊髓灰质炎等病毒性脑脊髓炎类同，但根据本病的病变特点及病变分布，并结合临床表现，两者不难鉴别。关于狂犬病性脑脊髓炎病变的分布情况可能与病毒沿咬伤部位周围神经向心性侵入的途径有关，因此本病在中枢神经系统的病变以脊髓、延髓、桥脑及小脑和大脑的海马为重，而大脑其它各叶较轻，同时与咬伤部位相当的脊髓段及其背根神经节亦往往最重，如本组例2及例8即是如此。

在神经细胞内找到Negri氏小体对诊断狂犬病性脑脊髓炎虽具有病理诊断性意义，但并非每例人类狂犬病的神经细胞内都能查见Negri氏小体，其阳性率一般约为70%[2]，且据文献记载，类似包涵体的结构亦可在其它情况下出现，如疮疹性脑炎等。因此，病理诊断狂犬病性脑脊髓炎时除要注意在神经细胞内找Negri氏小体外，还应结合有无被犬或其它动物（如猫）咬伤史及临床典型症状，同时应当指出，狂犬病对人的传播虽主要是通过动物咬伤，但有些病人没有被动物咬伤或抓伤史，而是由于宰杀狗或饲养玩弄动物时被舔等方式而感染，甚至可能从人传到人[3][4]或通过空气传染[5][6][7]，这些情况都应全面考虑，方不致误诊。有条件者还可将死后脑组织用直接免疫荧光法压片找Negri氏小体[8]或对小白鼠作脑内接种进行诊断[4]。

（本文承我校第二附属医院病理科提供一例尸检资料，谨致谢意。）

参考文献

1. Dupount CJR, et al. Human rabies encephalomyelitis, A study of forty-nine fatal cases with a review of the literature. Neurology 1965; 15:1023
2. Binford CH, et al. Pathology of tropical and extraordinary disease, Vol one. P.44 Armed forces institute of pathology, Washington, DC, 1976
3. Gunby P.Human rabies reported for first time in almost two years. JAMA 1981; 246:932
4. 蒋豫图。狂犬病。国外医学 流行病学、传染病学分册 1982；3:312
5. Constantine DG.Rabies transmission by nonbite route. Publ Health Rep 1962; 77:287
6. Plotkin SA, et al. Prevention of rabies in man. J Infect Dis 1971; 123:277
7. Kaplan MM, et al. Rabies. Scientific American 1980; 242:120
8. 潘荫华。狂犬病的防治。国外医学参考资料，流行病学、传染病学分册 1978；6:255

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Human Rabies Encephalomyelitis——A Report of 8 Autopsy Cases

Chen Yisheng and Xiao Taoyuan (Department of Pathology, Third Military Medical College)

Eight cases of human rabies encephalomyelitis confirmed by autopsy were reported. They all had a history of rabid dog bite and typical clinical manifestations of rabies. The mean clinical course ran about 4 days. The most frequent pathological findings were the appearence of intracytoplasmic Negri bodies in neuron and parenchymal inflammation of the brain and spinal cord. The inflammatory response was more prominent in the brainstem, hippocampus and spinal cord, consisting of perivascular cuffs of lymphocytes and monocytes, foci of softening microglial response and neuronophagia. Negri bodies were found in all of the sections taken from the brain, especially frequently found in the purkinje cells of the cerebell um and the pyramidal cells of the hippocampi in all the eight cases.

The pathodiagnostic principles of this disease, and its differentiation from type B encephalitis and polimyelitis were briefly discussed. The relation between the site of the dog bite and the distribution of the lesions and the duration of the incubation period were also discussed.

Key words: Kabies/pathology; Encephalomyelitis/diagnosis; Brain stem/ultrastructure; Hippocampus/ultrastructure; Cellular inclusions

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net