

·短篇论著·

以快速进展性痴呆起病八例散发型克雅病的临床特点

张磊 高俊华 李务荣 伍文清

【摘要】目的 分析8例临床诊断为散发性克雅病(sCJD)患者的临床特点,以提高对克雅病的认识。**方法** 回顾性分析2012年3月至2019年5月首都医科大学附属北京地坛医院神经内科收治的7例及感染中心收治的1例sCJD患者的临床资料及辅助检查结果。**结果** 8例患者均为亚急性起病,主要临床特点包括快速进展性痴呆、锥体外系及小脑症状、锥体束征以及相关精神症状。磁共振弥散加权像序列(DWI)显示以对称或不对称的沿皮层走行的花边样高信号为特征性磁共振改变。脑电图以周期性三相波为主。8例患者中6例行脑脊液14-3-3蛋白检查,均呈阳性。所有患者均于发病后2年内死亡。**结论** sCJD多为亚急性起病,常以快速进展性痴呆为突出的临床表现,磁共振DWI序列可见皮层花边征、脑电图周期性三相波等有助于临床医生早期识别和诊断本病。

【关键词】 克雅病;快速进展性痴呆;磁共振;脑电图;14-3-3蛋白

Clinical characteristics of eight patients of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with rapidly progressive dementia Zhang Lei, Gao Junhua, Li Wulong, Wu Wenqing. Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wu Wenqing, Email: ruiyang56@aliyun.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics of 8 patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), and to improve the understanding of the disease. **Methods** The clinical data and results of auxiliary examinations of 8 cases with sCJD were analyzed, retrospectively, among whom 7 cases were from the Department of Neurology and 1 case from the Infection Center of Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from March 2012 to May 2019. **Results** All the 8 patients had subacute onset. The main clinical characteristics included rapid progressive dementia, extrapyramidal and cerebellar symptoms, pyramidal tract signs, and psychiatric symptoms. Diffusion-weighted imaging (DWI) of magnetic resonance (MR) demonstrates symmetrical or asymmetrical lace-like high signal traveling along the cortex. The electroencephalogram (EEG) was dominated by periodic three-phase waves. Six cases among the 8 patients underwent cerebrospinal fluid 14-3-3 protein examination, all of them were positive. All patients died within 2 years after onset. **Conclusions** Most sCJD were subacute onset, characterized by rapid progressive dementia. The cortical lace sign of magnetic resonance DWI and periodic three-phase wave of electroencephalogram were helpful for clinicians to identify and diagnose the disease in early stage.

【Key words】 Creutzfeldt Jakob disease; Rapid progressive dementia; Magnetic resonance electroencephalogram; 14-3-3 protein

克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是最常见的人类朊蛋白病,但仍然很罕见,包括散发性克-雅病(sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD)、医源性克-雅病(iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, iCJD)、家族性克-雅病(familial Creutzfeldt-Jakob disease, fCJD)以及变异型克-雅病(variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD)等。sCJD发病率约为每年0.5~1.5例/1 000 000人;平均发

病年龄为60岁。绝大多数(85%~95%)CJD病例均为散发性,而fCJD占10%~15%,iCJD通常不足1%^[1-2]。

现总结首都医科大学附属北京地坛医院近7年收治的8例以快速进展性痴呆(rapidly progressive dementia, RPD)起病sCJD病例的临床特点,以提高临床医生对该病的认知,规范RPD的诊疗流程,为早期临床诊断提供帮助并节约医疗资源。

资料与方法

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.05.014

基金项目:首都医科大学基础-临床合作基金项目(No. 17JL10)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院神经内科

通信作者:伍文清, Email: ruiyang56@aliyun.com

一、研究对象

收集2012年3月至2019年5月于首都医科大学附属北京

地坛医院临床诊断为很可能的sCJD患者共8例（其中神经内科7例，感染中心1例）的临床资料。sCJD（WHO，2009）诊断标准^[3]见表1，本研究中患者具体临床资料见表2（临床表现）和表3（辅助检查）。通过表2和表3资料分析，入组8例患者均符合诊断标准临床表现中2项和辅助检查项中至少1项，因此均符合很可能的诊断标准。

二、研究方法

采集患者病史并行体格检查，收集其头部头颅磁共振成像（magnetic resonance imagine, MRI）、脑电图检查，脑脊液14-3-3蛋白检测等资料。

结 果

一、基本资料

8例sCJD患者中男性3例、女性5例，年龄46~75岁，平均年龄（64.5 ± 10.69）岁。8例患者均为亚急性起病。

二、临床特征

RPD患者8例；肌阵挛患者6例；锥体外系征（不自主运动、肌张力增高等）患者4例；锥体束征患者3例；伴有小脑症状患者3例；精神行为异常患者7例；视幻觉患者4例，详见表2。

三、辅助检查

1. 头颅MRI：8例患者均行MRI，扫描序列包括弥散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）和液体衰减反转回复序列（fluid attenuated inversion recovery, FLAIR）。8例患者均可见大脑皮层异常信号，DWI上为高信号，呈花斑征改变。2例患者可见脑萎缩改变，4例患者基底节区异常信号。

2. 脑电图：有6例患者行脑电图检查，4例出现典型的周期性三相尖慢复合波，其余2例次为全脑导联弥漫性慢波节律（ δ 、 θ 节律）；1例可见2~3 Hz高幅尖慢复合波间

断散发于各导，左侧明显。

3. 脑脊液：有6例患者脑脊液送疾病预防控制中心检测脑脊液14-3-3蛋白，均为阳性。4例患者于本院行腰椎穿刺取脑脊液，检测脑脊液常规、生化学、病原菌及脑脊液等指标。结果显示1例患者脑脊液压力升高、脑脊液蛋白轻度增高。常规、细菌及病毒抗体检测均正常。

1例脑脊液14-3-3蛋白阳性患者行血朊蛋白基因（PRNP基因）全序列测定，与标准序列比对无突变，129位基因多态性为M/M型。

具体辅助检查结果见表3。

四、典型病例

（一）病例1

男，66岁，主因“发现颅内异常信号10个月，行走不稳3个月，言语欠清、记忆力下降2个月”门诊以“认知功能下降原因待查”于2017年11月2日收入院。既往无特殊疾病。

1. 入院前10个月病例1患者体检头MRI提示左侧枕叶DWI高信号，无明显不适。入院前3个月出现行走不稳，有双足沉重感，行走略前倾。入院前2个月出现言语不清晰，声音低沉，有饮水呛咳。反应迟钝，易丢失物品，不能辨别行走路线，但外出后仍可自行找回家门。有视物模糊、视物成双。入院前1个月于当地医院就诊，头MRI提示双侧枕叶、顶叶DWI异常高信号。

2. 入院查体：生命体征正常，神志清，计算力差， $100-7=93-7=84-7=?$ 近事记忆差，面部表情少，构音障碍，双侧瞳孔等大等圆，光反应灵敏，眼球运动灵活，四肢肌力5级，四肢肌张力可疑增高，双上肢腱反射、双下肢膝腱反射对称，双侧跟腱反射减低，双侧指鼻试验可，左侧跟膝胫试验稳准，右侧跟膝胫试验欠稳准，左侧关节位置觉减退，双侧髂以下音叉振动觉时间缩短，浅反射：腹壁反射减弱，左侧提睾反射减弱，双侧掌颌反射阳

表 1 WHO sCJD 诊断标准（2009）

诊断标准	具体内容
临床表现	进展性痴呆 小脑或视觉症状 锥体或锥体外系症状 无动性缄默
辅助检查	脑电图表现为尖慢复合波（periodic sharp wave complexes, PSWCs） 脑脊液中14-3-3蛋白阳性（病程<2年） 在DWI或FLAIR序列中尾状核、壳核或至少两个皮层区域（颞-顶-枕叶）异常高信号

注：具备临床表现中任意2项和辅助检查中任意1项诊断为很可能（probable）CJD；具备A中任意两项且病程<2年，则诊断为可能（possible）CJD。确诊CJD需行脑组织活检或尸检发现特征性神经病理改变

性, 昂伯征阴性, 加强法阳性。步态: 步幅小, 步基不宽, 行走略前倾, 左侧肢体联带动作少, 转身动作分解, 后拉试验阴性。

3. 辅助检查: MMSE: 23分(初中以上 \leq 24为认知功能下降), 轻度认知功能减退。脑电图: 慢波增加, 未见周期样放电三相波, 未见异形波。头颅MRI: 颅内诸脑结构显示清晰, 双侧额、顶、枕叶及左颞叶可见沿脑沟分布DWI明显高信号, 局部脑回未见明显萎缩。右额叶、顶叶及左枕叶皮层下可见小斑片状异常信号, 见图1。

4. 中国疾病预防控制中心报告显示14-3-3蛋白检测阳性(脑脊液)。

5. 诊断: sCJD很可能。患者自动出院。电话随访, 出院后2个月于当地医院死亡。

(二) 病例2

女性, 75岁, 主因“进行性认知功能减退、行走不稳1个月”门诊以快速进展性痴呆原因待查于2015年8月28日收治入院。无特殊既往史。

1. 入院前1个月出现话语减少, 经常发愣。逐渐出现不能辨认纸币面额、不认识照片上的人物, 不认识邻居,

仅能认识家里人, 说话颠三倒四, 不能正常交流, 行走不稳, 病情进展较快, 出现间断不认识家里人, 把陌生人认为是自己的小时候认识的人, 不能正确区分时间、地点。

2. 查体: 生命体征平稳。神志清, 言语尚流利, 对答不切题, 交流困难, 查体不配合。人物、时间及地点定向力均差, 记忆力、计算力、理解力均差。双侧瞳孔等大等圆, 直径4 mm, 光反射灵敏, 眼动检查不配合。感觉及共济检查不配合。四肢肌力5级, 肌张力检查不配合。四肢腱反射适中。右侧Babinski征和Chaddock征均阳性, 左侧病理反射未引出。

3. 辅助检查: 脑电图(2015年8月13日于当地医院检查): 中-重度异常脑电图(左侧显著)。可见2~3 Hz高幅尖慢复合波间断散发于各导联, 左侧显著。头MRI(2015年8月10日于当地医院检查): 双侧大脑皮层内多发病灶; 符合炎性病变。左侧基底节区陈旧软化灶。入本院后脑电图示: 重度异常脑电图。全导可见大量低中幅周期性双相波/三相波发放, 以左侧额极、前、中颞区为著。见图2。

4. 入院后外送中国医学科学院北京协和医院检验结

表2 8例sCJD患者的临床特征

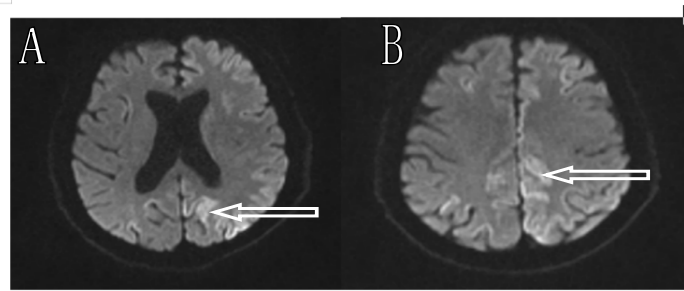
病例编号	性别	年龄	临床表现	RPD	肌阵挛	锥体束征	幻觉	小脑体征
1	男	66	发现颅内异常信号10个月, 行走不稳3个月, 言语欠清、记忆力下降2个月	有	无	有	有	有
2	女	75	进行性认知功能减退、行走不稳1月	有	无	有	无	有
3	男	75	记忆力下降2个月, 进行性加重伴肢体功能障碍1个月	有	有	无	无	不能配合
4	男	57	进行性智能减退伴幻觉2个月	有	无	无	有	不能配合
5	女	54	头晕智能减退2个月余间断肢体抽动意识障碍15 d	有	有	无	无	不能配合
6	女	78	四肢不自主抖动50余天, 认知功能下降10余天	有	有	有	有	有
7	女	46	视物模糊、变形4个月, 神志异常1个月	有	有	无	有	不能配合
8	女	65	反应迟钝2个半月, 意识不清2个月	有	有	无	无	不能配合

注: RPD: 快速进展性痴呆

表3 8例sCJD患者的辅助检查

病例编号	影像学表现	脑电图	14-3-3蛋白
1	双侧额、顶、枕叶及左颞叶可见沿脑沟分布DWI明显高信号	三相波	阳性
2	双侧大脑皮层内多发病灶; 符合炎性病变。左侧基底节区陈旧软化灶	中-重度异常脑电图(左侧显著)。可见2-3Hz高幅尖慢复合波间断散发于各导联, 左侧显著	阳性
3	脑回萎缩, DWI示脑回及基底节区可见稍高信号改变	无异常	阳性
4	DWI像上豆状核、尾状核及脑皮质信号增高	三相波	未查
5	双侧尾状核及右侧豆状核T2WI信号增高; 代谢脑病? 双侧大脑半球皮层DWI信号不对称	全导类周期性慢波, 癫痫样异常放电	阳性
6	大脑皮层异常信号, CJD可能	重度异常脑电图。双侧可见大量低中幅广泛性周期性双向波三相波发放, 背景节律慢	阳性
7	双侧大脑皮层及基底节区信号异常, 考虑感染病变。右侧额叶斑片样缺血灶	未做	阳性
8	双侧大脑皮层及颅内多发异常信号, 考虑代谢性脑病可能, 需结合临床	未做	未查

注: 病例5 脑脊液 PNRP 基因序列分析: 无突变, 129 位基因多态性为 M/M 型



注：A：可见双侧额叶，左侧枕叶沿脑沟分布的DWI高信号，白色箭头处明显。B：可见双侧额叶皮层沿脑沟分布DWI明显高信号，白色箭头处明显

图1 病例1头颅MRI DWI序列



注：各导联可见2~3 Hz高幅尖慢复合波间断散发，左侧导联较明显（箭头表示O1-A1导联中的典型三相波）

图2 病例2脑电图

果：脑脊液OB、MBP、24 h IgG合成率均正常，血及脑脊液自身免疫性脑炎抗体、副肿瘤抗体均阴性。中国疾控中心报告显示14-3-3蛋白阳性（脑脊液）。脑脊液常规、生化检查未见异常。

5. 结合病史、头MRI以及脑电图检查，诊断：sCJD很可能，嘱加强营养支持治疗，出院。电话随访，出院3个月后于患者当地医院死亡。

讨论

本研究中8例患者均出现快速进展性痴呆；可认为是sCJD最为突出的临床特点。RPD是一类进展快速的痴呆综合征，是指痴呆症状出现后在数周至数月内快速进展，病因主要为非神经变性类疾病，包括感染、自身免疫性、血管性、中毒、代谢性疾病以及肿瘤等^[4]。快速进展性痴呆是sCJD的主要临床表现之一。有文献提出快速进展性精神衰退和肌阵挛为sCJD的主要临床表现^[5]。精神衰退可能表现为痴呆、行为异常和涉及高级皮层功能的缺陷。注意力

集中、记忆和判断力减退为常见的早期征象。随着病情进展，痴呆为大多数患者主要症状，且可迅速进展^[6]。8例患者中合并精神行为异常5例，视幻觉4例。对于临床上出现精神行为异常及幻觉的患者，需要鉴别是否中枢神经系统存在感染性疾病或变性病。本研究入组病例通过病史询问，体格检查及血液及脑脊液检测，头部影像学等辅助检查，未发现8例患者中合并其他中枢神经系统感染及变性病的证据。

本研究8例患者中入院时有6例患者出现较明显肌阵挛表现，遇到刺激或惊吓时可诱发。4例患者均存在行走不稳、肌张力增高等锥体外系症状，3例患者伴小脑症状。文献报道大多数的患者在患病期间会出现肌阵挛。对于快速进展性痴呆合并肌阵挛患者，均应考虑sCJD。约2/3患者会出现锥体外系症状，如运动功能减退和小脑表现（包括眼球震颤和共济失调），且锥体外系症状在20%~40%患者中为主诉症状^[6]。

本研究7例患者入院时头颅MRI DWI序列中均出现较明显皮层花斑症表现，其中4例基底节区有异常表现。研究发

现MRI中DWI/FLAIR序列所见异常高信号对sCJD诊断的敏感性、特异性和准确度均较高^[7-8]。皮质3个非连续线样高信号或纹状体受累高度提示sCJD,患者在MRI出现较明显变化时对CJD的诊断意义较大^[9]。sCJD患者显示皮质和皮质区信号异常程度增加,与疾病持续时间和海绵状脑病严重程度相关。本研究中4例患者MRI显示皮层及基底节区均可见异常信号。尽管皮层信号异常可能波动,基底神经节均出现信号强度增加,基底神经节中的扩散异常可能为未来的治疗试验提供一种疾病严重程度的无创评估方法^[10]。文献报道显示,CJD患者的常规MRI显示尾状核头部和壳核的T2及FLAIR信号强度异常升高最常见^[11]。就检测CJD相关病变而言,DWI敏感性高的技术,尤其是对于皮质病变。这也是疾病早期最敏感的检测方法,可在特征性临床表现(如肌阵挛)和EEG显示周期性尖波复合波(PSWC)出现前就显示异常。本研究中病例1曾在体检时发现皮层DWI高信号表现,但当时患者尚无明确认知功能障碍表现,可能提示影像学表现在出现明显临床症状之前就会有改变。可能具有提示诊断的价值。尸检研究显示,表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)下降与存在神经胶质增生和神经元丢失的海绵状改变区域相关^[12]。这些结果并非CJD所特有的,可能与脑卒中、血管炎或可逆性后部脑白质病相混淆。有研究发现,FLAIR/DWI高信号模式和限制性扩散能够可靠地将CJD与快速进展性痴呆的其他病因相鉴别,且敏感性较高^[13]。

本研究8例患者中有6例行脑脊液14-3-3蛋白检查为阳性,但对阳性意义的判定十分重要。文献报道多种神经系统疾病患者中均可能发现脑脊液14-3-3蛋白升高,这些疾病包括单纯疱疹性脑炎、缺氧性脑病、脑转移瘤、副肿瘤性疾病及代谢性脑病。神经变性疾病中不太可能出现假阳性^[14]。另一项研究报告了神经和非神经组织细胞培养中该蛋白质的表达,发现所有类型细胞中都存在这种蛋白质,提示该蛋白可能是脑细胞死亡的一个标志物,而非CJD特异标志物^[15]。笔者曾经接诊过1例因肌阵挛为主诉入院的患者,伴有精神症状,脑脊液检测14-3-3蛋白阳性,但多次复查头颅MRI检查均未见明显CJD典型影像学表现,且始终未出现明显认知功能障碍表现。最终考虑为病毒感染后继发脑神经病变。因14-3-3蛋白特异性不强,在预期诊断sCJD可能性较小或可能性特别大时,14-3-3蛋白阳性的临床意义有限,需要结合临床表现进行鉴别诊断。14-3-3蛋白检测在诊断我国CJD仍有一定价值^[16]。我国sCJD病例绝大多数为129基因多态性检测为M/M型,本组病例中有1例行检测为129 M/M型。实时震动诱导转化(real-time quaking-induced conversion, RT-QuIC)对sCJD具有特异性和高度的敏感性^[17],可能很快成为sCJD诊断的标准实验室检查,对取标本方法由开始的皮肤活检到近期使用鼻刷的无创方法,预期会逐渐取代目前

对脑脊液中14-3-3蛋白的检测^[18]。

因常规灭菌措施不足以清除朊蛋白,在本院神经内科接诊多例sCJD患者,日常诊疗工作均按照院感科要求进行相应防护,消毒及隔离措施,患者离院后进行终末消毒。杜绝可能出现医源性感染隐患的环节。文献报道与CJD患者进行身体接触并无传播风险,对其进行治疗时无需特殊防护措施。然而,在处理脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)及活检组织时应采取特殊防护措施;必须按照规定程序对使用的所有材料和器械进行消毒^[19]。

综上,对于表现为快速进展性痴呆综合征的患者,尤其是伴有肌阵挛、共济失调和(或)视觉障碍,尤其是MRI显示有DWI皮层及基底节区异常信号的患者应该考虑到CJD。sCJD确诊只能通过病理检查。WHO sCJD诊断标准中仍然列有脑脊液14-3-3蛋白,但这种蛋白的诊断价值尚存在争议。近期较多研究发现MRI表现的敏感性和特异性都要高于14-3-3蛋白。DWI和ADC可使MRI的诊断敏感度提升至91%~96%,特异度提升至91%~95%^[20]。对表现为快速进展性痴呆的患者,如果临床考虑神经系统变性疾病、感染免疫或中毒/代谢性疾病时,亦需要考虑sCJD,应选择有DWI/ADC序列的MRI扫描,寻找是否有sCJD的影像学特异表现。

在发现朊蛋白作为CJD和其他传染性海绵状脑病的原因后30年,目前仍无有效的治疗方法。许多药理学干预尝试靶向疾病进展的各个阶段,但没有显著改善疾病的病程^[21]。对于可疑克雅病患者,应尽快完善头颅MRI、脑电图、脑脊液14-3-3蛋白检查,予以临床诊断^[4]。尽可能早期诊断sCJD对于有重要意义,规范诊断流程可以有效节约医疗资源。也使得此类患者在疾病早期接受合理的治疗。早期诊断对于防止人类朊蛋白病的医源性传播同样具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Johnson RT. Prion diseases[J]. *Lancet Neurology*,2005,4(10):635-642.
- [2] Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada[J]. *Neurology*,2005,64(9):1586-1591.
- [3] Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Brain*,2009,132(10):2659-2668.
- [4] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(八):快速进展性痴呆的诊断[J]. *中华医学杂志*,2018,98(21):1650-1652.
- [5] Haywood AM. Mechanisms of disease: Transmissible spongiform encephalopathies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1997,63(3):388-390.
- [6] Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*,2006,66(2):286-287.
- [7] Wang LH, Bucelli RC, Erica P, et al. Role of magnetic resonance

- imaging, cerebrospinal fluid, and electroencephalogram in diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *J Neurol*,2013,260(2):498-506.
- [8] Rosseau G. Normal pressure hydrocephalus[J]. *Dis Mon* 2011,57(10):615-624.
- [9] Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2007,78(7):664-670.
- [10] Eisenmenger L, Porter MC, Carswell CJ, et al. Evolution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging signal abnormality in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, with histopathological correlation[J]. *JAMA Neurol*,2016,73(1):76-84.
- [11] Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Lancet*, 2000,355(9213):1412-1418.
- [12] Manners DN, Parchi P, Tonon C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*, 2009,72(16):1425-1431.
- [13] Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias[J]. *Neurology*,2011,76(20):1711-1719.
- [14] Sanchezjuan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*,2006,67(4):637-643.
- [15] Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*,2012,79(6):547-552.
- [16] Fukushima R, Shiga Y, Nakamura M, et al. MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene and PrPSc type 2 in Japan[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2004,75(3):485-487.
- [17] Zanusso G, Monaco S, Pocchiari M, et al. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Nat Rev Neurol*,2016,12(6):325-333.
- [18] Paul B. A new standard for the laboratory diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *JAMA Neurology*,2017,74(2):144-145.
- [19] Ena J. Prions: Who should worry about them?[J]. *Arch Med Res*,2005,36(6):622-627.
- [20] Paterson RW, Torreschae CC, Kuo AL, et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease[J]. *Arch Neurol*,2012,69(12):1578-1582.
- [21] Aguzzi A, Lakkaraju AKK, Frontzek K. Toward therapy of human prion diseases[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,2018,58:331-351.
- (收稿日期: 2018-12-06)
(本文编辑: 孙荣华)

张磊, 高俊华, 李务荣, 等. 以快速进展性痴呆起病八例散发型克雅病的临床特点[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(5):426-431.