

· 临床论著 ·

10例肝性脊髓病的临床分析

蔡毅峰 王朝辉 程书权 穆彩琴 张璐

【摘要】 目的 分析10例肝性脊髓病(HM)患者的临床特点,进一步探讨其发病机制和影像学特点。**方法** 对10例诊断为肝性脊髓病患者的临床资料进行回顾性总结。**结果** 本研究10例患者中乙型肝炎肝硬化者8例(80%)、丙型肝炎肝硬化者2例(20%)。10例患者均行门体静脉分流(自然分流者9例、手术分流者1例),自然分流患者以食管胃底静脉曲张为主(88.9%)。1例(10%)患者头颅MRI显示T2相双侧基底节区对称分布的斑片状异常高信号。10例患者均表现为双下肢肌力下降、肌张力增高、腱反射亢进,9例病理征阳性(90%),2例双下肢感觉障碍(20%)。10例患者经过1个月治疗,肝功能指标(ALB、TBil)较治疗前好转($t = -2.60, P = 0.02$ 和 $t = 2.29, P = 0.03$),血氨水平下降($t = 2.55, P = 0.02$),但脊髓病变情况并未缓解。**结论** HM患者头颅MRI双侧基底节区对称性病变,可能由于脊髓病变沿皮质脊髓侧束向远端逆行发展,累及皮层基底节区。本研究2例患者深浅感觉障碍考虑可能长期的门静脉高压,致胸、腰段椎静脉丛淤血,导致与下肢运动相关的脊髓侧索和后索损害有关。

【关键词】 肝性脊髓病;肝硬化;肝性脑病;Child-Pugh评分;血氨;预后

Clinical analysis on 10 patients with hepatic myelopathy CAI Yi-feng, WANG Zhao-hui, CHENG Shu-quan, MU Cai-qin, Zhang Lu. Department of Liver Diseases, The Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, China
Corresponding author: ZHANG Lu, Email: zhanglu1218@126.com

【Abstract】 Objective To explore more details about the pathogenesis and imaging features of hepatic myelopathy (HM). **Methods** Ten patients with HM were enrolled in this study. The clinical data were investigated, retrospectively. **Results** There were eight cases with hepatitis B and two cases with hepatitis C among the ten cases with liver cirrhosis and HM. Among the ten cases of portal systemic shunt, nine cases were naturally formed shunt and one case was with operation. Esophageal-gastro varices consisted of 88.9% in naturally formed shunt. Head MRI findings revealed symmetrical lesions were in bilateral basal ganglia in one HM case with operation. In ten cases with HM, the muscle force of both lower limbs declined, muscle tension increased and tendon hyperreflexia. Nine cases were found pathological sign positive and two cases with sensory disturbance. After one month treatment, liver function indicators (ALB, TBil) of all the patients improved ($t = -2.60, P = 0.02$; $t = 2.29, P = 0.03$) and blood ammonia decreased ($t = 2.55, P = 0.02$), but symptoms of HM could not be improved. **Conclusions** In head MRI, bilateral basal ganglia showed symmetrical lesions, which was most likely regressive along the lateral corticospinal tract to distal end, probably involving the basal area of cortex. Two cases of HM in the study had superficial and deep paresthesia. As a result of long-term portal hypertension, the congestion of venous plexus in thoracolumbar vertebral caused chronic ischemia and hypoxia, and eventually the funiculus lateralis and posterior funiculus in spinal cord were damaged.

【Key words】 Hepatic myelopathy; Liver cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Child-Pugh score; Ammonia; Prognosis

肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)是一种临床少见的肝硬化并发症,发病机制尚未完全明

确,常发生于失代偿期肝硬化患者,多伴有门体静脉分流或者反复高血氨症,称之为门体分流后脑脊髓病或肝性截瘫,现在多数学者统一命名为肝性脊髓病(HM),临床表现为双下肢缓慢进展的对称性痉挛性瘫痪^[1],经积极保肝治疗并不能缓解脊髓病变。本研究对10例肝性脊髓病患者的临床资料进

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.02.024

作者单位: 541002, 桂林市, 广西省桂林市第三人民医院肝病科(蔡毅峰、程书权); 青岛市传染病院消化内科(王朝辉); 首都医科大学附属北京地坛医院内四科(穆彩琴、张璐)

通讯作者: 张璐, Email: zhanglu1218@126.com

第一作者: 蔡毅峰、王朝辉为共同第一作者。

行回顾性分析,报道如下。

资料和方法

一、研究对象

选自广西桂林市第三人民医院1998年6月至2012年3月收治的10例肝性脊髓病患者,其中男性9例,女性1例,年龄38~65岁,平均年龄(46.2±16.3)岁。所有患者均处于失代偿期肝硬化,进入失代偿期病程9个月~5年,平均(3.1±1.4)年,Child-Pugh评分B级者2例、C级者8例。1例患者曾行经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)。

HM诊断标准:①排除神经梅毒、原发性脊髓侧索硬化症、脊髓占位性病变和肝豆状核变性等伴有神经症状的疾病。②有慢性肝病基础,尤其反复高血氨症或广泛门体静脉分流(自然或手术分流)。③临床表现:起病隐匿、发展缓慢,从双下肢为主的乏力、步态不稳、活动受限,发展至对称性痉挛性瘫痪的发展过程。④神经系统检查:双下肢肌力减退,肌张力增高,腱反射亢进,锥体束征阳性,一般无肌萎缩、感觉障碍及括约肌功能障碍。⑤实验室检查:脑脊液一般正常,肝功能严重异常、血氨高。肌电图显示上运动神经元损害,头颅及脊髓MRI检查一般多无异常发现。本研究项目通过所在医院伦理委员会审批,均与患者签署知情同意书。

二、研究方法

1. 回顾性分析:10例肝性脊髓病患者的病因,包括常见消化道症状、慢性肝病体征及肝性脑病、腹水、腹腔感染、上消化道出血、肝肾综合征、门体静脉分流(自然分流及手术分流)等并发症。脊髓病变包括发病时间、神经系统病变的症状和体征。影像学检查:进行头颅、脊髓MRI及肌电图、脑电图检查。

2. 实验室检测:采用东芝ACCUTE-40FR全自动生化分析仪,血ALT、AST、TBil、ALP、ALB和血氨水平采用雅培试剂进行检测。10例患者的肝功能指标(ALT、AST、TBil、ALP和ALB),血氨(blood ammonia, AM)水平,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)与治疗1个月后复查结果,分别选取3次结果的平均值。

3. 检测仪器:头颅及脊髓MRI采用德国西门子核磁扫描装置。肌电图采用迈康肌电图仪(型号:M800C)。脑电图采用北京科思佳脑电图仪(型

号:K5021038)。

4. 神经系统体检:由3名神经内科医生会诊完成。

三、统计学处理

采用SPSS 11.0统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、入组患者的病因

10例肝性脊髓病患者中乙型肝炎肝硬化(80%)8例,丙型肝炎肝硬化2例(20%)。

二、患者的一般临床表现

1. 10例患者存在不同程度恶心、腹胀、厌油等消化道症状及肝掌、蜘蛛痣等慢性肝病表现。合并腹水、上消化道出血、门体分流、肝性脑病、肝肾综合征以及腹腔感染。自然门体分流包括食管胃底静脉曲张、脐周静脉曲张,未发现其他类型的静脉曲张,见表1。

表1 10例HM患者的合并症情况

并发症	例数 (%)
腹水	10 (100)
门体分流	
自然分流	9 (90)
手术分流	1 (10)
肝性脑病	
1期	0 (0)
2期	6 (60)
3期	2 (20)
肝肾综合征	3 (30)
腹腔感染	3 (30)
上消化道出血	2 (20)

2. 9例HM患者合并自然门体分流,其中食管胃底静脉曲张者8例,轻、中、重度患者分别为1例、4例和3例;1例合并脐周静脉曲张。

三、入组患者脊髓病发病情况

1. 发病时间:10例门体分流患者中,9例从发现自然门体静脉分流者到诊断脊髓病历经1.5~4年,平均(2.3±0.4)年,1例手术分流者发生脊髓病历经1.5年。8例从发生肝性脑病到脊髓病历经6个月~2年,平均(1.7±0.2)年。

2. 临床表现:本研究中7例脊髓病患者早期表现双下肢无力,3例主要表现为行走不稳,未发现肌肉萎缩、颤动和大小便失禁等括约肌功能障碍,见表2。

表2 10例HM患者的神经科情况

神经系统体征	例数 (%)
肌力下降	
三级	4 (40)
四级	6 (60)
肌张力增高	10 (100)
腱反射亢进	10 (100)
病理征阳性	9 (90)
感觉障碍	
浅感觉	1 (10)
深感觉	1 (10)

四、实验室检查

10例患者肝功能指标ALT、AST、ALB、ALP、TBil), 凝血酶原活动度(PTA), 血氨(AM)水平检查结果见表3。本组10例患者ALT、AST、ALP和PTA水平治疗前后相比, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05); ALB、AM和TBil水平治疗前后相比, 差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。本组患者中有9例行腰椎穿刺抽取脑脊液检查, 结果均正常, 其中1例肝脏检查不配合。

五、影像学检查

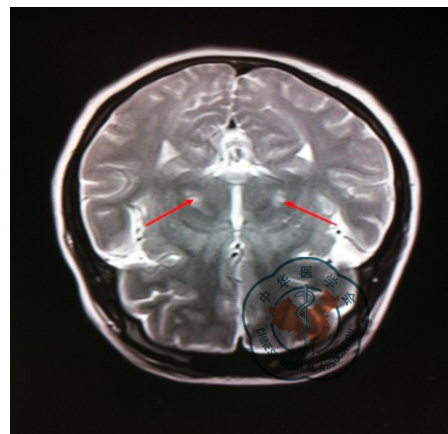
本研究中9例患者行头颅MRI检查, 5例患者行脊髓MRI检查。其中有1例(10%)患者头颅MRI显示T2相双侧基底节区斑片状异常高信号, 双侧基本对称(图1), 但患者拒绝脊髓MRI检查。5例患者脊髓MRI均未见异常。

六、肌电图和脑电图检查

本研究中2例(20%)患者肌电图显示上运动神经元损害改变。1例(10%)患者脑电图发现全脑散在性、阵发性慢波, 左右两侧不对称。

七、治疗及预后

本组患者给予还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、甘草甜素以减轻肝脏炎症; 门冬氨酸鸟氨酸、乳果糖降血氨; 另外给予白蛋白、新鲜血浆支持治疗。治疗1个月, 复查肝功能指标ALB、TBil和血氨值, 均较治疗前好转($P < 0.05$)(表3),



注: 头颅MRI: T2相; 箭头所指双侧基底节区呈对称性高信号改变

图1 1例HM患者的头颅MRI结果

而ALT、AST、ALP和PTA均无明显改善($P > 0.05$)。10例患者双下肢肌力均未见恢复, 维持在三至四级, 肌张力仍高。有2例患者逐渐进展为双下肢完全痉挛性瘫痪, 历时分别为1个月和3个月。随访3年, 死于肝昏迷者4例, 死于上消化道大出血者2例, 死于感染性休克、多脏器功能衰竭者1例。

讨 论

肝性脊髓病(HM)临床上较为少见, 发病年龄为11~69岁, 以男性为主。研究表明, 本病占肝病的2%~4%, 平均2.5%^[2]。本院14年间收治失代偿期肝硬化患者共1601例, 仅发现10例该病患者, 发病率为0.6%, 其中以中年男性为主, 且全部处于失代偿期肝硬化, PTA均 $< 40\%$ 。10例HM患者均以失代偿肝硬化为基础, 主要为乙型肝炎肝硬化患者, 丙型肝炎肝硬化为基础的比例较低, 其他类型肝硬化如酒精性肝硬化, 自身免疫性肝硬化等, 理论上也存在HM可能, 但受限于病例数少, 本研究中并未见到。

HM病因和发病机制目前尚不完全清楚。HM病因可能主要与3个因素有关^[3-5]: ①严重的肝硬化、肝功能失代偿。②存在广泛的门体静脉分流(包括TIPS手术分流或自然形成的侧支循环)。③各种原

表3 10例HM患者治疗前后肝功能指标等的比较($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	ALB (g/L)	TBil (μ mol/L)	AM (μ mol/L)	PTA (%)
治疗前	95.4 \pm 57.2	74.0 \pm 48.9	103.2 \pm 54.4	25.3 \pm 3.8	68.0 \pm 41.7	76.1 \pm 37.3	35.6 \pm 11.3
治疗后	86.7 \pm 50.0	70.9 \pm 44.4	111.0 \pm 57.8	30.2 \pm 4.6	33.8 \pm 21.9	42.5 \pm 18.5	39.9 \pm 17.6
t	0.36	0.15	-0.31	-2.60	2.29	2.55	-0.65
P	0.72	0.88	0.76	0.02	0.03	0.02	0.52

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天门冬氨酸氨基转移酶, ALP: 碱性磷酸酶, ALB: 白蛋白, TBil: 总胆红素, AM: 血氨, PTA: 凝血酶原活动度

因所致反复发生的高血氨症。

发病机制：①由于存在严重肝硬化，肝脏解毒能力减弱及门体静脉分流，使氨基酸代谢产物如氨、尿素、硫醇等未经肝脏解毒直接进入血循环，对脊髓产生了直接损害。②长期肝硬化和门脉高压时，肠肝循环被破坏，脊髓必需的营养物质缺乏，如维生素B₁₂缺乏可导致脊髓侧索和后索的慢性变性。③有研究提出免疫因子可能造成脊髓病变。HM患者大多数都存在HBV或HCV感染，本研究中8例（80%）患者为乙型肝炎肝硬化，2例（20%）患者为丙型肝炎肝硬化。免疫因子造成脊髓病变可能与两方面原因有关，一是病毒感染，二是病毒过度免疫反应导致血管炎或两者均存在。④高血氨能造成星形细胞功能障碍使神经传导受阻。

HM表现主要以脊髓病变为主，呈进行性、对称性双下肢痉挛性瘫痪，一般无感觉障碍和大小便失禁等括约肌功能障碍^[6-7]。本研究中10例患者无1例大小便失禁，与大多数研究相同。与其他研究不同之处在于本研究中2例出现下肢深、浅感觉异常患者，其特点是肝硬化失代偿病程较长，分别达到4.5年和5年，均超过其他8例患者，考虑长期的门静脉高压，可能致胸、腰段椎静脉丛淤血，发生慢性缺血、缺氧，导致脊髓侧索和后索损害。

对于HM的影像学特征，一般认为HM脊髓和头颅MRI并无特异性改变。但也有少数例外。比如，王向波等^[8]曾发现慢性肝性脑病患者头部MRI显示有苍白球T1WI高信号改变。本研究亦发现1例患者头颅MRI有特异性改变，但病变位置不同，T2相显示双侧基底节区呈斑片状异常高信号。结合HM尸检病理：脊髓侧索对称性脱髓鞘病变，严重时产生轴突的损伤，皮质运动神经元损伤可能为继发改变，并造成皮质脊髓侧束自远端逆行发展，累及脑干、内囊，皮层基底节区变性^[9-10]。推测该患者头颅MRI显示T2相双侧基底节区斑片状异常高信号可能与脊髓病变沿皮质脊髓侧束向远端逆行发展，累及皮层基底节区相关。若能进一步行脊髓MRI证实脊髓病变存在更有意义，也有可能脊髓病变较轻时，脊髓MRI为阴性结果。文献曾报道个别患者脊髓MRI有特异性改变，如李新平等^[11]报道10例HM患者MRI检查，其中3例胸髓呈长T1、长T2信号改变，即T2W2像脊髓内有长条状高信号，可能与脊髓病变较重有关。

失代偿肝硬化出现神经系统病变，如肌力及肌张力的改变，临床通常关注于是否能诊断肝性脑

病。如能诊断肝性脑病，并不进一步关注是否合并HM，造成HM的漏诊；如不能诊断肝性脑病，往往建议患者随访观察。本研究观察到10例HM患者有8例出现二期到三期肝性脑病表现。与HE不同，HM在中枢神经系统的病理改变集中于与运动有关的大脑皮质及皮质脊髓束，且多数发生在颈膨大以下的脊髓阶段，这些改变在HE患者中罕见，故可以解释HE很少出现双下肢瘫痪相关表现。失代偿肝硬化中，本研究发现HM发病率0.6%，因此临床中发现进行性肌力下降的情况，需警惕HM，以免漏诊。

HM治疗及预后。目前对肝性脊髓病尚无特效的预防和治疗方案。经保肝对症治疗，肝功能ALB、TBil等部分指标可好转（ $P < 0.05$ ），血氨明显下降（ $P < 0.05$ ），但治疗基础肝病并不能缓解脊髓病情况，双下肢肌力、肌张力未见改善。本研究中2例患者从出现脊髓病征到双下肢完全瘫痪分别历时1个月和3个月，病情进展迅速，要提高警惕。

HM疾病本身不会加重原有的肝病程度，也不直接威胁生命^[12]，其主要死亡原因多为肝硬化晚期并发症，如肝性脑病、上消化道出血、合并感染等。原位肝移植能使HM患者的双下肢肌力较快恢复，可能与HM症状及体征出现早期及时接受手术有关^[13-15]。早期肝移植能从根本上去除HM的病因，有利于其症状的改善。然而，病变进展为轴突变性时，或伴脑实质神经细胞损伤，因神经细胞无法再生或轴突变性的不可逆性，对已出现下肢痉挛性瘫痪的患者，多数学者认为即使肝移植亦无法改善其神经受损的状况。

参 考 文 献

- 1 Hundt H, Fleming JC, Phillips JT, et al. Assessment of hepatic inflammation after spinal cord injury using intravital microscopy. *Injury*, 2011, 42(7): 691-696.
- 2 Su AP, Cao SS, Le Tian B, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on glycometabolism in cirrhosis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(1): 53-59.
- 3 Stracciari A, Baldin E, Cretella L, et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effects of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci*, 2011, 32(3): 411-415.
- 4 Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, et al. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS*, 2005, 19(Suppl 3): S93-98.
- 5 翁以炳, 王宇, 张忠涛, 等. 肝硬化大鼠脑、脊髓运动神经元的病理改变的实验研究. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(5): 329-332.

- 6 Panicker J, Sinha S, Taly AB, et al. Hepatic myelopathy: a rare complication following extrahepatic portal vein occlusion and lienorenal shunt. *Neurol India*,2006,54(3):298-300.
- 7 Yin YH, Ma ZJ, Guan YH, et al. Clinical features of hepatic myelopathy in patients with chronic liver disease. *Postgrad med J*,2009,85(1000):64-68.
- 8 王向波, 蒋景文, 李坤成, 等. 慢性肝性脑脊髓病头部MRI表现与临床研究. *北京医学*,2001,2(5):262-265.
- 9 Tyler KL, Gross RA, Cascino GD. Unusual viral causes of transverse myelitis: hepatitis A virus and cytomegalovirus. *Neurology*,1986,36(6):855-858.
- 10 Upton MP, Pai RK, Vieth M, et al. Esophageal disease and pathology. *Ann N Y Acad Sci*,2011,1232(9):376-380.
- 11 李新平, 丁美萍. 10例肝性脊髓病的MRI与临床分析. *中国临床医学*,2003,10(1):80-83.
- 12 陈贤, 王媛媛, 聂青和. 肝性脊髓病诊断与治疗研究进展. *实用肝脏病杂志*,2012,15(4):366-368.
- 13 吕毅, 屈波, 杨屹, 等. 原位肝移植治疗肝性脊髓病二例并文献复习. *中华外科杂志*,2008,12(24):1929-1930.
- 14 Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, et al. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol*,2009,43(2):176-181.
- 15 Troisi R, Debruyne J, de Hemptinne B. Improvement of hepatic myelopathy after liver transplantation. *N Engl J Med*,1999,340(2):151-157.

(收稿日期: 2012-12-24)

(本文编辑: 孙荣华)

蔡毅峰, 王朝辉, 程书权, 等. 10例肝性脊髓病的临床分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7 (2): 272-276.

中华医学会