·综 述·

肝性脊髓病的研究进展

Research progress of hepatic myelopathy

张安强,李园园 (第三军医大学学员旅五队,重庆 400038)

[关键词] 脊髓病变;肝性脊髓病;肝性脑病
[中图分类号] R744;R575 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2009)04-0269-02

肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)是一种肝脏疾病引起脊髓病变的少见疾病,1949年国外首次报道。该病主要表现为慢性进行性加重的对称性痉挛性截瘫和脊髓锥体束征,不伴感觉及括约肌功能障碍,病理表现为脱髓鞘改变,以脊髓侧索为中心,左右对称,波及颈髓以下脊髓,以胸腰段最明显[1-2]。根据国内外病例报告统计,发病年龄聚集在24~63岁,男性居多,占肝病的2%~4%[3]。主要见于有多次肝性脑病发作或施行门-体分流术的肝硬化患者,偶见于急慢性肝炎、酒精性脂肪肝、先天性肝纤维化及肝豆状核变性等。随着人们生活水平提高,本病有增多趋势,为使临床医师更好地认识、诊治本病,现将本病研究进展综述如下。

1 病因及发病机制

本病病因及发病机制尚未明确,多数学者认为是由于肝脏解毒功能下降,毒性物质进入血循环,对脊髓产生直接损害,引发本病。因绝大多数HM为肝硬化晚期患者,且都有外科分流或自发分流的证据,故门体分流可能为HM的病因。然而也有少数急慢性肝炎、脂肪肝合并HM者而无门体分流,所以单独门体分流不足以解释所有HM的发生。目前关于肝性脊髓病的发病机制有以下几种学说。

1.1 慢性中毒学说

由于自发的、术后的、甚至是功能性(门静脉血通过无功能的肝脏流入体循环)的门-体静脉分流或脾肾静脉分流,未经肝脏处理的有毒物质(主要为含氮分解物氨)直接进入体循环,导致脊髓、神经元等的损伤[4]。肝功能不全使得肝脏对毒性代谢物质灭活作用减低,毒性物质在体内聚集,作用于脊髓神经,干扰神经组织能量代谢,导致星形细胞内谷氨酰胺合成酶活性下降,神经元内具有活性的谷氨酸形成减少,中枢神经系统清除氨的能力下降,神经传导受阻而发生HM。一般认为高血氨是HM主要因素,此外尿素、胍氨酸产物及支链氨基酸/芳香氨基酸比例失调也可引发此病[5]。还有学者提出锰代谢异常理论:络合锰沉积于脊髓神经而引起HM,已经有文献证实在肝性脊髓病患者血中,锰浓度升高,导致大脑和脊髓病理损伤而致病[6]。

[收稿日期] 2009-04-20 [修回日期] 2009-05-26

1.2 营养不良学说

因门体静脉分流及肝功能不全造成的肝吸收和合成功能降低使体内对脊髓有保护和营养作用的物质,如维生素、磷脂等缺乏。另外,脊髓血供在部分区域有其节段性分布特征,这些部位受外界刺激容易缺血,引起脊髓神经系统的损伤[7]。

1.3 免疫损伤学说

部分学者发现脊髓病变是由于病毒感染及病毒免疫高度反应导致血管炎或两者并存。HM患者大多数都有乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染后肝硬化,存在病毒复制及免疫损伤,大量的剩余乙肝病毒表面抗原释放入血,形成可溶性免疫复合物,当沉积在神经系统并激活补体或引起结节性多动脉炎时可损害神经系统[8]。

2 临床特征及分期

2.1 临床症状

肝性脊髓病多数发生在肝病后,如肝硬化分流术患者于分流术后4年左右,自然分流患者在发生黄疸、腹痛、肝功能不全症状5年左右出现脊髓症状等。因此临床上可将肝性脊髓病患者症状特征归纳为:①原发肝脏病变表现,如肝性脑病、肝硬化门体分流、急慢性肝炎、慢性间质性肝炎、重症肝炎、先天性肝纤维化、乙醇性脂肪肝及肝豆状核变性等疾病的表现。②脊髓病表现,早期表现为双下肢沉重感、走路费劲、呈剪刀或痉挛步态,逐渐发展为痉挛性截瘫等;典型表现为运动障碍、反射异常、感觉正常、括约肌功能正常。③中枢神经系统其他功能障碍表现,如共济失调(剪刀步态)和进行性加重的脑病表现(痴呆和构音障碍)。④失用性肌萎缩及精神心理障碍表现。

2.2 实验室检验及检查

多数患者有转氨酶、胆红素异常、白蛋白下降等肝功能异常的表现;肝硬化并发HM血氨可升高,但其水平与病情并不平行;可有氨基酸代谢异常、脑脊液检查正常、血清铜蓝蛋白测定正常等。李新平等[9]报道10例HM患者MRI检查中3例胸髓呈长T1、长T2信号改变,T2W2像脊髓内有长条状高信号,其余患者脊髓MRI无改变;HM患者头、脊髓MRI检查可以表现为完全正常,也可以表现为头部某些部位的T1W1像异常及颈胸髓的T2W2像异常、脑电图示广泛中度异常、躯体感觉诱发电位示神经传导速度潜伏期延长、肌电图呈现上运动神经元

损害表现等。

2.3 临床分期

目前临床上将其分为4期[10]：①神经症状前期，有慢性肝病、肝硬化的表现，如纳差、腹胀、乏力、肝脾肿大和腹水，转氨酶升高和黄疸等；②亚临床期，主要有计算能力差等表现，生活尚能自理；③肝性脑病期，患者在出现脊髓症状前多有不同程度的临床期肝性脑病表现，多为反复发作的一过性症状，如欣快、兴奋或迟钝等情绪异常、行为异常，记忆力与定向力减退，语言错乱等精神异常，心动过速、出汗、面部及前胸皮肤潮红等植物神经症状，还有扑翼样震颤，构音障碍等；但是肝性脊髓病与肝性脑病并无对应关系，肝性脊髓病症状常在肝性脑病得到有效控制后出现；④脊髓病期，以双下肢行走困难开始，进行性加重，走路不稳，呈剪刀或痉挛步态，逐渐发展成两侧对称性痉挛性截瘫。

3 诊断及鉴别诊断

由于病因及发病机制等未明确，现仍无诊断金标准，结合患者病史及临床症状和实验室检查，大多数学者和临床医师较为统一的诊断依据[11]是：①有急慢性肝病史和临床表现，如肝功能障碍、黄疸、腹水；②有门－体静脉分流现象（手术或自然形成）；③起病隐袭、进展缓慢，上运动神经元损害的症状和体征，如进行性痉挛性截瘫，双下肢肌力减退，肌张力增高，腱反射亢进，锥体束征阳性，一般无明显肌萎缩及感觉、括约肌功能障碍；④反复发作或一过性的肝性脑病表现；⑤血氨显著升高；⑥肌电呈上运动神经元损伤，脑电图、脑脊液正常，血清铜蓝蛋白正常；脊髓MRI正常或颈胸髓T_2W_3像异常。以①、③、⑥三项加上②、④、⑤三项中的一项纳入标准。

需要鉴别的疾病：①肝性脑病与肝性脊髓病均为肝病患者的中枢神经系统并发症，可同时发生，但肝性脑病病理变化无特异性，多表现为意识障碍，且为可逆性。②原发性肌萎缩侧索硬化症常无明显诱因和慢性肝病史，起病缓慢，早期锥体束损害不明显，表现为一侧上肢远端肌肉萎缩，逐渐出现其他肢体肌肉萎缩，1～2年后发展到全身肌肉萎缩；③脊髓多发性硬化多在40岁前发病，有缓解复发病程，可表现为双下肢痉挛性瘫痪，有感觉及括约肌功能障碍，脊髓MRI可见硬化斑块，脑脊液可出现寡克隆带；④脊髓亚急性联合变性系维生素B12缺乏引起，常有胃肠道疾病，病变累及后索和侧索，还可累及周围神经，常以四肢末端感觉异常起病，有手足袜套样分布的浅感觉障碍，多数患者胃酸缺乏，血清维生素B12含量降低。

4 治疗与预后

肝性脊髓病治疗的关键是治疗原发病，改善肝功能，防治进一步发展。本病预后较差，多数患者于发病后6～18个月因不能行走而卧床不起，通常死于肝功能衰竭、败血症、肝肾综合症等并发症。目前，对肝性脊髓病尚无公认有效的治疗方法，需综合治疗。脊髓病治疗给予大剂量维生素B及维生素C，促进神经再生，辅酶A、ATP、肌苷、前列腺素、复方丹参可促进神经功能恢复。余之仁[12]用甲钴胺（商品名弥可保）治疗肝性脊髓病效果较好，甲钴胺制剂具有促进神经组织传递性。通过甲基转换反应，促进核酸－蛋白质－脂质代谢，从而促进了构成髓鞘的主要脂质卵磷脂的合成，使髓鞘形成。外科手术治疗曾施行结肠游离手术或回肠直肠吻合术，目的均是减少毒性物质的吸收，可短期内使血氨下降，神经症状改善等等。有学者认为在发现HM后越早进行肝移植，下肢截瘫症状改善越好，国内也有类似成功病例[13-14]。近年来，在中医药治疗肝性脊髓病上积累了一定经验，李彦卿[15]用中药活血化淤、温补脾肾、清热利湿退黄方。故在西药无特效疗法之时，中药治疗有着广阔的发展空间，需进一步积累及研究。

目前，肝性脊髓病在临床上并不常见，肝性脊髓病动物模型也尚未建立，使得对肝性脊髓病的研究受到一定的限制。及早肝移植将是未来治愈晚期肝硬化合并肝性脊髓病的主要手段。中西医综合治疗特别是中药治疗肝性脊髓病有着广阔的前景。肝性脊髓病动物模型的成功建立以及对肝性脊髓病动物发病机制的研究、药物干预研究将会为人类最后征服肝性脊髓病起到重大作用。

[参考文献]

[1] Zieve L. Mendelson DF, Goepfer M. Shunt encephall myelopathy I recurrent protein encephalopathy weith response to arginine[J]. Ann Intern Med, 1960, 53(1): 33－52.

[2] 刘文国，初国良，何宏文，等. 肝门静脉肝内分支的形态观测及临床意义[J]. 局解手术学杂志，2005，14(4)：225－226.

[3] 杨令国. 肝性脊髓病研究进展[J]. 实用医药杂志，2006，23(2)：230.

[4] PanickerJ, SinhaS, Taly AB, etal. Hepatic myelopathy: a rare complication following extrahepatic portal vein occlusion and lienorenal shunt [J]. Neurol India, 2006, 54(3): 298－300.

[5] 吴贵恺，杨秋香，司艳菱，等. 肝性脊髓病的研究及进展[J]. 临床肝胆病杂志，2005，21(1)：59.

[6] Weissenborn K, Tietge UJ, Bokemeyer M, et al. Liver transplantation improves hepatic myelopathy: evidence by three cases[J]. Gas-troenterology, 2003, 124(2): 346－351.

[7] 李矫捷，于水玲. 肝性脊髓病[J]. 临床军医杂志，2006，34(2)：231－232.

[8] 王振强，金美玉，朴云峰. 肝性脊髓病发病机制的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志，2003，19(6)：338.

[9] 李新平，丁美萍. 10例肝性脊髓病的MRI与临床[J]. 中国临床医学，2003，10(1)：80－83.

[10] 李焱绯，李贯绯，康治臣，等. 肝性脊髓病例临床分析[J]. 中国社区医师，2005，5：33－34.

[11] 陶国运，陈 民，刘 线. 9例肝性脊髓病诊治回顾分析[J]. 中国实用神经疾病杂志，2007，10(2)：31.

[12] 余之仁. 肝性脊髓病1例[J]. 中华消化杂志，2002，22(11)：646.

[13] 王 昊，王瑞雪. 四物汤加减治疗肝性脊髓病15例临床观察[J]. 国医论坛，2001，16(4)：21.

[14] 千年松，窦科峰. 肝移植对肝性脊髓病1例的病例分析[J]. 第四军医大学学报，2007，27(6)：533.

[15] 李彦卿. 中西医结合治疗肝性脊髓病2例[J]. 中医杂志，2003，44(5)：365－366.

（编辑：左艳芳）