DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.22.030
第26卷第22期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 22
2004年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2004

文章编号:1000-5404(2004)22-2057-04

论著

脊髓亚急性联合变性临床及病理特点分析

郭晓玲[1],黄旭升[2],肖桃元[3],李露斯[1] (第三军医大学:[1]西南医院神经内科,[3]高原军事医学系中心实验室,重庆 400038;[2]解放军总医院神经内科,北京 100853)

提 要:目的 分析脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)的临床、周围神经病理特点。方法 收集38例临床确诊SCD患者的临床资料。34例行血清维生素B_{12}及叶酸含量的测定,15例患者测血清同型半胱氨酸。4例患者行腓肠神经光、电镜观察。结果 25例血清维生素B_{12}低于正常范围,7例叶酸含量低于正常,6例血清同型半胱氨酸高于正常。4例周围神经均有不同程度脱髓鞘和轴索变性改变。结论 SCD确诊依赖于临床及实验室检查,周围神经病理提示周围神经可出现脱髓鞘改变。

关键词:亚急性联合变性;维生素B_{12}缺乏;周围神经病理
中图法分类号:R591.424;R744.02 文献标识码:A

Clinical and neuropathological characteristics of subacute combined degeneration of the spinal cord

GUO Xiao-ling[1], HUANG Xu-sheng[2], XIAO Tao-yuan[3], LI Lu-si[1] ([1]Department of Neurology, Southwest Hospital, [3]Central Laboratory, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Department of Neurology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical and neuropathological characteristics of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord. **Methods** The clinical data were collected in 38 cases of SCD. The serum levels of Vitamin B_{12} and folic acid in 34 cases and the serum homocysteine levels in 15 cases were determined. The sural nerves in 4 patients were observed by light and electron microscopes. **Results** The levels of vitamin B_{12} in 25 cases and levels of folic acid in 7 cases were lower than normal value, but the levels of homocysteine in 6 cases were higher than the normal value. Pathological examination showed that there were different degrees of segmental loss of myelin sheaths and axonal degeneration in the peripheral nerves in 4 cases. **Conclusion** The diagnosis of SCD depends on clinical and laboratory data. The biopsy of the sural nerve shows that the main lesion is the loss of myelin sheaths.

Key words: subacute combined degeneration; Vitamin B_{12} deficiency; peripheral neuropathology

脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)主要是由于维生素B_{12}缺乏引起的神经系统退化、变性疾病。临床表现为双下肢痉挛性瘫痪、深感觉减退、感觉性共济失调及周围神经障碍等。本研究收集12年来收治的38例SCD,结合相关文献将其临床、周围神经病理特点进行分析,为临床进一步认识本病提供帮助。

1 资料和方法

1.1 临床资料

筛选解放军总医院神经内科1992—2003年间收治SCD患者38例,所有病例均表现为不同程度的脊髓后、侧索和/或周围神经受损的症状和体征,有的合并贫血。实验室、电生理和/或影像学检查支持本诊断,并排除其它疾病如多发性硬化、多发性周围神经病及脊髓压迫症的可能,并经维生素B_{12}治疗的疗效证实诊断的可靠性。依据SCD神经系统损害量化表评分[1]。

所有患者均行血常规测定,34例行血清维生素B_{12}及叶酸水平的测定,其中20例患者治疗前后的血清维生素B_{12}及叶酸水平进行随访并行统计学处理。15例行血同型半胱氨酸测定。4例行腓肠神经光、电镜观察。

1.2 统计学方法

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,应用SPSS10.0统计软件行配对t检验和相关性分析。

2 结果

2.1 一般情况

38例SCD患者男27例,女11例,年龄25~80岁,平均

作者简介:郭晓玲(1971—),女,河北省承德市人,硕士,主治医师,主要从事神经肌肉疾病方面的研究,发表论文6篇。电话:(0314)2162210

收稿日期:2004-10-11;修回日期:2004-10-18

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(51.6±14.7)岁。病程 1 个月至 8 年,平均(21.8±23.4)个月。神经系统损害评分为 11~37 分,平均(23.6±6.2)分。38 例 SCD 中有明确消化道疾病者 13 例,偏食 11 例,饮酒史 12 例。7 例有不规则维生素 B_{12} 治疗史。38 例均有不同程度的后索受累表现,其中 34 例伴有典型的侧索受累表现。19 例合并便秘、小便排不尽感。精神和/或智能障碍 6 例。3 例伴视神经受累(视力下降、视乳头颜色浅淡)。

2.2 神经系统查体

上肢肌张力下降 9 例,下肢肌张力下降 17 例;肌张力增高 9 例,降低 10 例。指鼻试验不准 7 例,跟膝胫试验不准 34 例,Romberg 征闭目倾倒 8 例,不稳 29 例。深感觉减退 37 例;浅感觉障碍 17 例。腱反射活跃(上肢/下肢):13/16 例;减弱或消失(上肢/下肢):7/18 例。出现病理反射 31 例。

2.3 实验室检查

34 例行血清维生素 B_{12} 及叶酸水平测定,其中 25 例维生素 B_{12} 低于正常,7 例叶酸浓度低于正常。15 例患者测血清同型半胱氨酸,其中有 6 例高于正常(表 1)。21 例合并巨细胞性贫血,8 例经骨髓穿刺证实为巨幼红细胞性贫血。20 例患者治疗前后维生素 B_{12} 水平有非常显著性差异($P=0.000$),而叶酸治疗前后比较无统计学意义($P=0.166$),见表 2。病程与神经系统损害程度无相关($r=0.052$, $P=0.758$)。红细胞平均容积与神经系统损害程度有相关性($r=0.330$, $P=0.043$)。

2.4 病理检查

光镜下 2 例患者腓肠神经表现为节段性脱髓鞘,散在炎性细胞浸润;1 例表现严重髓鞘脱失,仅小部分残留。轴索稀疏断裂、缺失严重(图 1A、B);另 1 例表现严重髓鞘脱失,不连续,仅小部残留。轴索稀疏断裂、缺失严重,有的局部融合,粗细不均,有散在的炎细胞浸润。外周血管管壁增粗,管周有散在淋巴细胞浸润。透射电镜检查结果:2 例神经纤维稀疏,基质胶原增生、水肿,有髓纤维髓鞘分层、变性溶解,无髓纤维也显著萎缩、空泡变,未见再生(图 1C、D)。1 例显示神经纤维稀疏,基质增宽,疏松肿胀,胶原增生,有髓纤维少,变性扭曲,髓鞘分层,变性溶解,许旺细胞内变性髓鞘呈洋葱样球状结构。再生纤维多见。另 1 例电镜示基质内较多崩解的许旺细胞碎片及髓鞘碎片,其中见指纹样小体。基质水肿,小血管增生、厚壁。有的髓鞘增厚,轴突萎缩,空泡变。许旺细胞胞浆内变性髓鞘呈洋葱球样结构,细胞本身也有肿胀,空泡变。

表 1 SCD 患者实验室检查结果

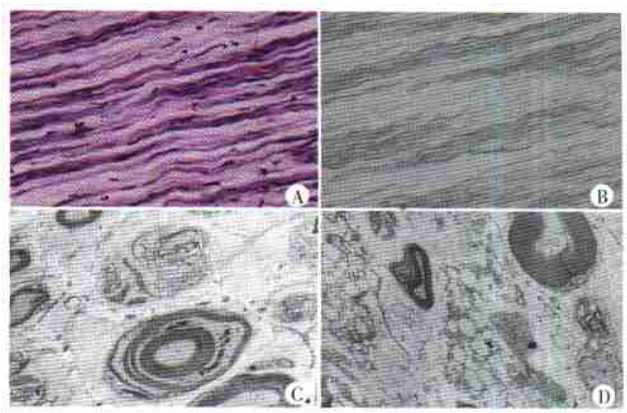
Tab 1 Laboratory data of SCD

Item	*n*	Value	Abnormity
Vitamin B_{12} (pg/ml)	34	168.5±327.6	25
Folate acide (ng/ml)	34	8.6±5.3	7
Homocysteine (μmol/L)	15	20.5±15.7	6
Mean corpuscular volume (fl)	38	103.0±12.3	21
Haemoglobin (g/L)	38	122.1±19.3	21
Red cell count (L)	38	(3.7±0.9)×10^{12}	21

表 2 20 例 SCD 患者治疗前后维生素 B_{12} 及叶酸水平($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Levels of serum Vitamin B_{12} and folic acid before and after treatment in 20 cases ($\bar{x}\pm s$)

Item	Vitamin B_{12} (pg/ml)	Folic acid (ng/ml)
Before treatment	169.0±37.9	6.1±1.4
After treatment	805.3±89.9	4.5±1.0
t	6.71	1.44
P	0.000	0.166



A: Serious loss of myelin sheaths and only a few parts left (LFB×400); B: Sparseness, dissolution, and segmental loss (Bieischowsky×400); C: Delamination, degeneration, and dissolution in medullary sural nerve fibers and irregular vacuoles in marrowless fibers (TEM×2 900); D: Sparseness of sural nerve fibers, distortion and twist in a few medullary fibers, incrassation, atrophy, and vasculization of axons in some myelin sheaths (TEM×2 900)

图 1 腓肠神经

Fig 1 Sural nerves

3 讨论

3.1 SCD 病因

脊髓亚急性联合变性的主要病因是维生素 B_{12} 缺乏,本组检测血清维生素 B_{12} 水平的 34 例中 25 例低于正常,而引起体内维生素 B_{12} 缺乏主要原因是内因子缺乏。严格素食及维生素 B_{12} 吸收不良如萎缩性胃炎、胃大部切除等均可引起本病。本组偏食 11 例,均长期以素食为主,经胃镜证实有消化道疾病的 13 例,其中萎缩性胃炎 3 例。有 21 例不同程度贫血(大细胞性),其中经骨髓穿刺证实为巨幼细胞性贫血 8 例,7 例叶酸水平低于正常。贫血与亚急性联合变性可互为因果关系。

血液中运钴胺缺乏时影响维生素 B_{12} 的组织转运。文献[2]报道至少发现有 36 例运钴胺缺乏患者,此类患者血清中维生素 B_{12} 通常正常,而同型半胱氨酸水平明显升高。本组有 9 例维生素 B_{12} 水平在正常范围,其中 7 例就诊前有不规则服维生素 B_{12} 史,2 例未经治疗

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

血清维生素 B_{12} 正常, 而同型半胱氨酸水平明显升高, 其它临床检查亦支持本病诊断, 考虑可能是以上原因使维生素 B_{12} 利用率减低, 导致其相对缺乏而致病。故维生素 B_{12} 缺乏是导致 SCD 最常见而非惟一原因[3]。

3.2　临床特点

SCD 多在中年发病。国外维生素 B_{12} 缺乏的流行病学调查平均确诊年龄为 60 岁, 男女比例为 1∶1.5, 白种人随年龄增高发病率增加, 65 岁后为发病高峰期[4], 因老年人随年龄增高胃酸和胃泌素分泌减少从而影响维生素 B_{12} 吸收[5]。本组平均发病年龄为(51.6±14.7)岁, 男女比例为 2.5∶1。

SCD 多亚急性或慢性起病, 症状逐渐加重。一般无明确发病时间, 不同病例、不同病程, 其神经系统损害的部位、程度各不相同, 主要为脊髓后索损害。本组 38 例病程 1 个月至 8 年[平均(21.8±23.4)个月], 且均有不同程度后索损害表现, 损害主要在下肢, 其中 34 例有侧索损害表现。周围神经病变较重时肌张力可降低, 腱反射不亢进甚至减弱, 一般下肢重于上肢。自主神经系统可同时受累, 表现为大小便障碍、直立性低血压、阳萎等。本组 19 例合并大小便障碍, 主要表现大便秘结、小便排不尽感。有 6 例伴精神/智能障碍, 3 例伴视神经损害, 说明 SCD 损害范围较广泛, 除脊髓后、侧索外亦可累及大脑白质、脑干及视神经等, 与文献[1]报道类似。

神经功能障碍严重程度与病程及红细胞平均容积有关系。有研究后报道神经功能障碍严重程度与病程有密切关系, 即病程越短神经受损越轻, 血液学方面与神经系统的相关关系是红细胞平均容积越高神经病变越严重[1]。本组患者经统计学处理病程与神经系统损害程度无明显相关, 分析原因可能与样本量较少及国内患者就诊时病程较长有关。红细胞平均容积与神经系统损害程度有相关性。另有调查主要表现维生素 B_{12} 缺乏伴有贫血的患者有 1/4 血 MCV 正常, 如果 MCV≥115 fl, 维生素 B_{12} 缺乏可能性大约 50%, 如果 MCV≥130 fl, 维生素 B_{12} 或叶酸缺乏几乎是肯定的。故根据 MCV 升高可作为维生素 B_{12} 缺乏的诊断指标之一[5]。

3.3　SCD 周围神经病理特点

对于周围神经损伤的研究, 有学者在研究双侧胫神经、腓总神经及脊髓后根后发现 2/5～3/4 神经纤维有明显变性改变[6]。Pant 等[7]比较 40 例 SCD 患者后发现, 周围神经损伤 11 例, 且仅 1 例有神经纤维缺失, 而许多发生恶性贫血伴神经病学症状者, 周围神经无异常。对比研究制造狒狒血清低维生素 B_{12} 水平模型中, 没有发现任何周围神经损伤, 在恒河猴维生素 B_{12} 缺乏模型中发现除显著的视神经及脊髓变性外周围神经没有损伤[8]。近年来有成功地制造了全胃切除术导致脊髓亚急性联合变性的大鼠动物模型[9], 其主要的病理变化是脊髓白质及周围神经的空泡变性, 尤其以脊髓中胸段为著, 与临床发现相一致。

本组 4 例患者结合神经电生理表现取相应患侧的腓肠神经分别进行光镜和电镜检查。均有不同程度的髓鞘及/或轴索病变。表现为光镜下节段性脱髓鞘, 或髓鞘严重脱失, 个别髓鞘纤维增厚, 轴索有的表现局部断裂或稀疏、有的断裂、缺失严重, 并可见单个核细胞浸润。电镜下神经纤维稀疏, 有髓纤维髓鞘分层, 变性溶解, 有的变形扭曲, 髓鞘增厚, 无髓纤维也显著萎缩、空泡变, 有的可见再生纤维。严重者基质内出现较多崩解的许旺氏细胞碎片及髓鞘碎片; 轴索可出现萎缩、空泡变(由于髓鞘及轴索破坏, 类脂质释放及格子细胞出现引起)。以上患者 2 例腓肠神经传导速度减慢、波幅降低, 2 例腓肠神经均未引出反应, 说明髓鞘及轴索损伤严重程度与电生理表现较一致。与临床表现足部麻木, 痛觉减退相符合。此 4 例患者的血清维生素 B_{12} 含量均低于正常, 考虑维生素 B_{12} 缺乏导致神经系统低甲基化状态引起 DNA、RNA、磷脂及髓鞘蛋白合成受阻, RNA 减少使神经细胞营养不足产生神经轴索变性, 磷脂及髓鞘蛋白合成受阻引起髓鞘脱失或变性溶解。说明 SCD 在脊髓病变过程中周围神经亦可出现损伤, 髓鞘和轴索损伤程度与电生理表现基本吻合。

3.4　治疗及预后

本组 38 例经 15 d 至 6 个月维生素 B_{12} 治疗, 均有不同程度好转。其中 20 例复查血清维生素 B_{12} 浓度均恢复正常范围, 与治疗前比较有统计学意义, 而叶酸治疗前后比较无统计学意义。早期大剂量维生素 B_{12} 治疗效果显著。Kuzminski 等[10]认为口服剂量必须每日在 1 000～2 000 μg, 因为只有大约 1%能被吸收, 而且口服没有确切的生物利用度, 故对于临床症状严重异常或胃肠道综合征较重的患者在给予口服药之前应给予足量的肌肉注射。事实上治疗的效果也取决于治疗前的病程和疾病程度[11]。SCD 患者若能在病后 3 个月内早发现、早治疗, 预后良好并可望完全恢复, 病变较重者可能遗留不同程度的神经功能缺损, 如不治疗 2～3 年后可逐渐加重, 甚至死亡。

总之, SCD 诊断依赖临床特点及维生素 B_{12} 水平测定, 维生素 B_{12} 是可以作为诊断 SCD 的最直接依据。血清同型半胱氨酸对维生素 B_{12} 水平正常的患者诊断本病提供帮助。周围神经病理可进一步明确神经系统损伤的性质。

参考文献:

[1] Healton E B, Savage D G, Brust J C, *et al*. Neurologic aspects of cobal-

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

amin deficiency[J]. Medicine (Baltimore), 1991, 70(4): 229—245.
[2] Watkins D, Rosenblatt D S. Cobalamin and inborn errors of cobalamin absorption and metabolism[J]. Endocrinologist, 2001, 11(2): 98—104.
[3] 陈生弟. 神经病学-神经变性性疾病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002. 244—246.
[4] Green R, Kinsella L J. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency[J]. Neurology, 1995, 45(8): 1435—1440.
[5] Kapadia C. Cobalamin (Vitamin B12) deficiency: is it a problem for our aging population and is the problem compounded by drugs that inhibit gastric acid secretion[J]? J Clin Gastroenterol, 2000, 30(1): 4—6.
[6] Victer M. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism[A]. In: Dick P J, Thomas P K, Lamber E H, *et al*. Peripheral Neuropathy[M]. 4th ed. London: W. B. Saunders Company, 1984. 1925—1940.
[7] Pant S S, Asbury A K, Richardson E P. The myelopathy of pernicious anemia. A neuropathological reappraisal[J]. Acta Neurol Scand, 1968, 44 (Supppl 5): 1—36.
[8] Agamanolis D P, Chester E M, Victor M, *et al*. Neuropathology of experimental vitamin B_{12} deficiency in monkeys[J]. Neurology, 1976, 26(10): 905—914.
[9] Scalavbrino G, Lorenzihi E C, Monzio Compa-gnoni B, *et al*. Subacute combined degeneration in the spinal cord of totally gastrectomized rats. Ornithine decarboxylase induction, cobalamin status, and astroglial reaction[J]. Lab Invest, 1995, 72(1): 114—123.
[10] Kuzminski A M, Del Giacco E J, Allen R H, *et al*. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin[J]. Blood, 1998, 92(4): 1191—1198.
[11] Cyran, Elizabeth M D. Vitamin B_{12} Deficiency: Recognition and Management[J]. Primary Care Case Reviews, 2002, 5(2): 53—60.

(编辑 陈聪连)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2004)22-2060-01

高锰酸钾片阴道壁腐蚀伤大出血 1 例

A case report of massive hemorrhage due to vaginal corrosive injury by potassium permanganate

程 湘, 陈正琼, 杨 鹰 (第三军医大学新桥医院妇产科, 重庆 400037)

1 临床资料

患者, 女, 40 岁, 因"阴道出血 2 h"于 2004 年 7 月 21 日入院。入院前 4 h 患者因阴道瘙痒, 拟自行阴道置入药物甲硝唑片治疗, 却误用"高锰酸钾片"2 片。上药后患者随之发现用错药, 立即将未融化的药片从阴道内取出, 并用清水冲洗阴道。此后 2 h 未发现特殊不适。但 2 h 后患者突然出现阴道鲜血涌出, 无血凝块, 并出现全身乏力, 无畏寒、发热, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻。查体: 体温、呼吸正常, 血压 90/70 mmHg, 脉搏 110 次/min。全身皮肤无黄染。腹部平坦, 肝、脾未触及肿大。妇科检查: 外阴正常, 阴道内血凝块较多, 阴道穹隆及右侧阴道壁多处黑色焦痂, 位于皱襞顶端的粘膜处, 而皱襞底部的粘膜颜色正常; 右侧阴道壁 7 点距离宫颈口 2 cm 处有一血管破裂, 见喷射状活动性出血, 宫颈肥大, 前唇可见黑色焦痂, 伴少许点状出血。

2 结果

入院后立即建立静脉输液通道输入晶体液, 清除阴道内血凝块, 大量生理盐水反复冲洗阴道, 用 2-0 可吸收线"8"字缝合破裂血管止血。术后静脉用抗生素预防感染, 阴道内每日用康复新液换药治疗。术后 2 d 复查血常规, 血红蛋白 80 g/L。于 7 月 26 日痊愈出院。出院时妇科检查: 宫颈及阴道壁粘膜色泽基本正常。

3 讨论

高锰酸钾为妇科临床常用的消毒杀菌药物, 高浓度作用会引起组织腐蚀。临床使用必须低浓度, 一般是 1∶5 000。常用的剂型是高锰酸钾粉, 用时根据水的颜色控制浓度。也有高锰酸钾片剂, 但如果将片剂直接置入阴道, 可以引起组织的腐蚀伤。发生高锰酸钾阴道腐蚀伤, 最主要的原因是误将高锰酸钾当做其它可以阴道置入的药物置入阴道。因此, 正确掌握用药方法, 是预防此类误伤的最佳措施。一旦发现阴道置入高锰酸钾, 除立即取出未融化药片外, 需要在阴道暴露良好的前提下, 用大量的清水反复冲洗, 达到彻底消除药物作用的目的。同时密切观察病情变化, 尽早发现血管破裂及时进行缝合止血。本例患者自己进行了阴道冲洗, 估计冲洗不够彻底, 才导致了阴道壁的严重腐蚀伤; 也有可能, 已经将阴道内的药物冲洗干净了, 但接触过高锰酸钾的阴道组织需要较长时间才出现血管破裂, 值得今后注意。治疗主要局部换药, 促进阴道上皮的生长恢复, 一般愈后良好。

关键词: 高锰酸钾; 阴道出血
中图法分类号: R711.4 文献标识码: B

参考文献:

[1] 黄丽君. 高锰酸钾片阴道壁腐蚀伤大出血 1 例[J]. 实用妇产科杂志, 1994, 10(3): 151.
[2] 曹淑娜, 卢 婷, 张海燕. 高锰酸钾致阴道大出血 1 例的护理[J]. 中华护理杂志, 2002, 37(5): 330.

(编辑 陈聪连)

作者简介: 程 湘(1963—), 女, 重庆市人, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要从事妇科肿瘤, 女性内分泌失调及心理咨询方面的研究, 发表论文 10 篇。电话: (023)65215190

收稿日期: 2004-09-22; 修回日期: 2004-11-08

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net