

• 案例分析 •

利福昔明周期性使用联合门冬氨酸鸟氨酸治疗
肝性脊髓病 1 例报道*梁仁政,肖娟,张丽,冉亚梅,彭永梅,孙文静[△]

(重庆市第十三人民医院消化内分泌科,重庆 400053)

[摘要] 肝性脊髓病(HM)是由多种肝病导致门静脉高及门腔静脉分流,并引起颈髓以下脊髓侧索脱髓鞘病变,临床表现为肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪。HM 和肝性脑病均是以神经系统症状为突出表现的终末期肝病较为严重的并发症,但其发病机制和临床症状不尽相同。但目前临床医务工作者,尤其是基层医院的临床医务工作者对上述 2 种并发症,尤其是 HM 的认识不足,容易导致漏诊和延误治疗。该院消化内科收治并使用利福昔明周期性使用联合门冬氨酸鸟氨酸治疗 HM 患者 1 例,结合相关文献对诊治经验及思路进行讨论,旨在提高临床医务工作者对 HM 的认识。

[关键词] 肝性脊髓病; 利福昔明; 周期性治疗; 门冬氨酸鸟氨酸; 病例报告

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.038

中图法分类号:R744;R575

文章编号:1009-5519(2024)03-0531-04

文献标识码:B

肝性脊髓病(HM)是由多种肝病导致门静脉高及门腔静脉分流,并引起颈髓以下脊髓侧索脱髓鞘病变,临床表现为肢体缓慢进行性对称性痉挛性瘫痪,该病由 LEIGH 和 GARD 于 1949 年首次提出并报道^[1]。HM 和肝性脑病(HE)均以神经系统症状为突出表现的终末期肝病较为严重的并发症,但其发病机制和临床症状不尽相同。但目前临床医务工作者,尤其是基层医院的临床医务工作者对上述 2 种并发症,尤其是 HM 的认识不足,容易导致漏诊和延误治疗。本院消化内科收治并使用利福昔明联合门冬氨酸鸟氨酸治疗 HM 患者 1 例,结合相关文献对诊治经验及思路进行讨论,旨在提高临床医务工作者对 HM 的认识。

1 临床资料

患者,男,74 岁。因双下肢肿胀伴腹胀 2 年、行为改变伴行走不稳 1 年加重 2 d 于 2020 年 5 月 6 日收入院。患者于入院前 2 年无明显诱因感双下肢肿胀,呈凹陷性,肿胀范围累及双侧下肢胫前,无肢体疼痛、行动障碍等不适。伴有腹胀,自觉腹围增大,稍感乏力。无腹痛、恶心、呕吐便秘、肛门停止排气、呕血、黑便、便血、明显食欲减退、纳差、厌油、肤黄、尿黄、眼黄、胸闷、胸痛、气促、呼吸困难、颜面部水肿、尿频、尿急、尿痛、少尿等。于当地医院就诊进行腹部 CT 检查提示,肝硬化、肝内结节影,考虑硬化结节;门静脉高压、腹水、脾大等,查乙型肝炎病毒表面抗原、丙型肝炎病毒抗体均为阴性,诊断为酒精性肝硬化失代偿,

给予保肝、利尿、补充清蛋白等对症处理后患者自觉上述症状反复。1 年前患者无明显诱因出现行为改变,主要表现为反应迟钝,伴有认知障碍,主要表现为视空间障碍、执行力障碍及计算力障碍,无记忆障碍、失语、失用、失认等,伴有行走不稳、行走困难及下肢沉重感,运动时伴有下肢不自主震颤,无肢体偏瘫、肢体感觉异常、排便及排尿障碍等。患者伴有恶心,无头痛、呕吐、畏寒、发热、寒战等。间断伴有便秘、腹胀及双下肢肿胀,患者到本院就诊,考虑为酒精性肝硬化失代偿期和 HE,给予长期口服果糖、门冬氨酸鸟氨酸颗粒治疗后患者症状缓解,但时有反复。2 d 前感双下肢沉重感加重,伴有行走不稳,呈剪刀样步态,伴计算力障碍、视空间障碍,无肢体偏瘫、肢体感觉异常、口角歪斜等,伴腹胀、双下肢肿胀等,感乏力、纳差、厌油、恶心等,无腹痛、呕吐、肤黄、尿黄、眼黄等。平时大便干结,平均 2~3 d 排便 1 次。既往 10 年前诊断为 2 型糖尿病,现给予门冬胰岛素 30R 12 U、每天 2 次控制血糖,4 年前诊断为糖尿病肾病 3b 期;7 年前诊断为高血压病和高血压性心脏病,1 年前诊断为前列腺增生和骨质疏松症。吸烟 40 年,每天 20 支,现已戒烟 10 年;饮酒 40 年,每天饮白酒 250 g,目前已戒酒 10 年。入院查体:体温 36.5 °C,脉搏 76 次/分,呼吸 20 次/分,血压 118/64 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),慢性肝病面容,瞳孔等大、等圆,双侧瞳孔对光反射正常。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。心率 76 次/分,律齐,未闻及明显病理性杂音。腹部稍膨

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科研项目(2022WSJK033)。

[△] 通信作者,E-mail:fountaincs@163.com。

隆,腹围 86 cm,未见腹壁静脉曲张,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝区无叩击痛,肝肋下未扪及,脾肋下 3 cm 可扪及,移动性浊音可疑阳性。神经系统:神志恍惚,对答稍不切题,智能及反应减弱,计算力下降,双下肢肌力Ⅳ级,四肢肌张力亢进,浅感觉减退,深感觉未减退,病理反射阳性,扑翼样震颤阳性。入院诊断:HE(2级)、酒精性肝硬化失代偿期、2型糖尿病、慢性肾脏疾病(CKD3b)、双下肢痉挛性截瘫。入院后肝功能检查提示,谷草转氨酶 17.4 U/L,谷丙转氨酶 10.1 U/L,总胆红素 21.8 mol/L,直接胆红素 5.7 pmol/L,清蛋白 34.4 g/L,清蛋白/球蛋白 1.22,血糖 7.25 mmol/L。血常规检查提示,白细胞 $2.96 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,红细胞 $3.13 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$,血红蛋白 102 g/L,血小板计数 $63 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。凝血功能检查提示,凝血酶原时间 16.0 s,国际标准化比值 1.28,纤维蛋白原 3.05 g/L,凝血酶时间 19.1 s,部分凝血酶时间 29.6 s。血氨 183 $\mu\text{mol/L}$ (正常值为 18~72 $\mu\text{mol/L}$)。肾功能检查提示,肌酐 128.2 $\mu\text{mol/L}$,血钾 3.62 mmol/L。甲胎蛋白 4.38 ng/mL(正常值为 0.89~8.78 ng/mL)。上腹部 CT 平扫加下腹部 CT 平扫加盆腔 CT 平扫:(1)考虑肝硬化,脾大,门静脉高压;(2)肝右后叶低密度影,建议增强或磁共振成像(MRI)除外占位性病变;(3)考虑肠系膜根部及小网膜脂膜请结合临床;(4)双肺底慢性间质炎。头颅 MRI 检查提示,双侧基底节、侧脑室旁脑白质区散在斑点及小片状等/稍长 T1、长 T2 信号影,在磁共振液体衰减反转恢复序列上病灶均呈高信号,弥散均不受限。脑室系统及脑沟脑裂增宽,中线结构无移位。扫描范围内双侧筛窦黏膜 T2 信号增高。给予饮食指导,嘱患者严格控制蛋白质摄入,蛋白质摄入量为 20 g/d,给予保肝、利尿、补充清蛋白、维持电解质平衡等对症支持治疗,同时给予口服乳果糖联合门冬氨酸鸟氨酸 10 g/d 降血氨治疗,入院后第 3 天患者计算力及空间定向力较前有所好转,但双下肢行走不稳较前有所加重,表现为无法站立及行走,无大、小便失禁。神经系统检查提示,双下肢肌力Ⅳ-级,四肢肌张力亢进,腱反射亢进,病理征阳性,扑翼样震颤阳性。复查血氨 215.7 $\mu\text{mol/L}$,血清叶酸 10.36 nmol/L(正常值为 4.3~31.7 nmol/L),维生素 B₁₂ 244 pmol/L(正常值为 100~300 nmol/L)。脊柱 MRI 平扫加脊髓磁共振水成像检查提示颈 2~7 椎间盘 T2WI 信号减低,其中颈 3~4、4~5、5~6、6~7 椎间盘局部向后方突出,硬膜囊受压,以颈 5~6 椎间盘为主,伴颈 4~5、5~6 水平椎管狭窄,脊髓受压,脊髓内见小片 T2 压脂稍高信号影,双侧黄韧带无增厚,周围软组织未见明显肿胀。胸段脊髓形态及信号正常,未见明显增粗或变细。腰椎间盘 T2WI 信号降低,腰 3~4 椎间盘膨出,腰 4~5

椎间盘局部向正后方突出,硬膜囊及马尾神经受压,腰 4~5 水平黄韧带增厚,相应水平椎管明显狭窄,椎管前后径约 6 mm,后纵韧带无增厚,腰段脊髓及马尾神经信号未见异常,腰背部皮下筋膜明显肿胀。双下肢感觉阈值检查提示正常。下肢诱发电位、肌电图检查提示,左右正中神经、后神经、总神经皮质诱发电位异常(波幅低、潜伏期延长);右胫神经 H 反射、F 波异常(电位反应不明显);左迟神经 F 波异常,潜伏期延长;左、右胫神经感觉传导速度正常。因患者双下肢表现为行走困难,没有大、小便失禁,查体见肌力下降、肌张力升高、腱反射亢进、病理征阳性,无脊髓压迫相关症状。疗效欠佳,故先后多次请神经内科及精神科、骨科会诊,先后考虑酒精性脑病、老年性抑郁、血管性痴呆、分离转换障碍、HE、药物相关性肌张力障碍、阿尔茨海默病、帕金森综合征、多发性硬化、压迫性脊髓病变等多种疾病导致可能,在给予相关药物试验性治疗后临床效果欠佳,相关影像学及生化检查排除他性诊断,最后考虑为 HM。HM 在临床上比较少见,需要鉴别的疾病:(1)HE 与 HM 均为肝病患者的中枢神经系统并发症,可同时发生,但 HE 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 检查可见硬化斑块,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 缺乏所致,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。故在上述治疗基础上加用利福昔明片 0.2 g 口服、每天 2 次治疗 21 d 后患者自觉反应迟钝、动作迟缓、定向力障碍、计算力减弱等较前有所缓解,但仍不能下床活动,复查血氨 156.4 $\mu\text{mol/L}$ 。遂调整用药方案为利福昔明片 0.2 g 口服、每天 2 次联合门冬氨酸鸟氨酸 10 g/d 治疗,同时,继续给予保肝、补充清蛋白等对症支持治疗,2 周后患者反应迟钝、动作缓慢、僵硬、头昏、记忆力减退、计算力减弱等缓解,能在外力扶持下行走,复查血氨 84.5 $\mu\text{mol/L}$ 。为进一步减轻患者症状调整用药方案为利福昔明片 0.4 g 口服、每天 2 次联合门冬氨酸鸟氨酸 10 g/d 治疗,但患者 1 周后出现肌痉挛、眩晕、脱水等不适症状,遂将治疗方案调整为注射用门冬氨酸鸟氨酸 10 g、每天 1 次联合利福昔明 0.2 g、每天 3 次后肌痉挛、眩晕、脱水等不适症状缓解,患者好转出院继续治疗。出院诊断:HM、HE(2级)、酒精

性肝硬化失代偿期、2 型糖尿病和 CKD3b。出院后随访 6 个月患者继续门冬氨酸鸟氨酸 10 g/d 联合利福昔明片 0.2 g 口服、每天 2 次治疗,利福昔明给药周期为第 1~7 天给药,第 8~21 天休息,同时,指导严格控制蛋白质的摄入,蛋白质摄入量为 40 g/d。HE 症状未发作,仍有行动缓慢,可借助外力缓慢行走,2021 年 2 月 17 日复查血氨 42.4 $\mu\text{mol/L}$ 。随访至今患者仍周期性口服利福昔明片 0.2 g、每天 2 次 $\times 7$ d,联合门冬氨酸鸟氨酸治疗,患者仍表现为行动缓慢,下肢肌张力升高、腱反射亢进,可借助外力站立,HM 症状缓解,HE 症状未发作。

2 讨论

HM 与 HE 均为终末期肝病较为严重的神经系统并发症,HE 发病较为常见,而 HM 较为少见,故认识 HM 的临床特点对早期识别 HM 具有重要意义。HM 的临床表现主要包括 2 个方面^[2]:一是终末期肝病。肝功能受损及门脉高压相关的临床症状;二是神经系统症状。神经系统症状则主要包括以下 3 个方面:(1)运动障碍,表现为进行性加重的双下肢痉挛性截瘫,包括双下肢无力、步态不稳、肌力减退,肌张力增高等;(2)反射异常,腱反射亢进和病理征阳性;(3)通常不伴有感觉异常和括约肌功能障碍。

根据 HM 的病程及临床特点 HM 分为 4 期:(1)神经症状前期。该期无神经系统症状,主要表现为肝功能受损和门静脉高压相关症状。(2)亚临床期。主要表现为计算力下降、数字连接试验异常、视觉诱发电位异常等;(3)HE 期。可表现为反复发作或一过性的 HE 症状。(4)脊髓病期。表现为进行性加重的脊髓症状。HM 患者临床症状多变,不是所有患者均有以上典型的临床表现,少数患者仅表现为双下肢发凉、无汗等,可能与植物神经系统选择性受损有关^[2-3]。本例患者是在肝硬化失代偿期的背景下,反复发作的 HE 基础上表现为进行性加重的双下肢痉挛性截瘫的临床特点,其疾病发展过程呈现典型的 HM 病程特点。

HM 发病机制复杂,且尚不完全明确,但目前认为,HM 与 HE 存在着共同的发病机制,包括以下几点^[2,4-5]:(1)毒性物质增多。终末期肝病对毒性代谢产物、部分重金属的解毒能力减弱,以及门脉高压导致的门体分流导致未经肝脏解毒的氨、硫酸、尿素、生物胺等含氮物质及铜、锰等重金属进入体循环,从而使血液中毒性物质浓度升高,毒性代谢产物通过血脑屏障后对神经系统产生损伤。此外,终末期肝病患者的肠道微生物群变化所导致的高氨血症、肠源性内毒素血症、系统性炎症反应等在 HE 和 HM 的发病中均起着协同作用。(2)营养物质缺乏。肝功能不全及门体分流的存在导致营养物质缺乏,尤其是 B 族维生素、

磷脂等物质的缺乏,可导致脊髓变性和脱髓鞘病变。(3)免疫损伤。病毒的直接感染和复制激活补体系统,从而导致了脊髓神经损伤。(4)门静脉高压的持续时间过长会导致胸、腰段的椎静脉丛淤血,当门体静脉出现分流后使胸、腰段脊髓产生慢性缺血、缺氧及营养代谢障碍,最终导致脊髓神经变性坏死。值得注意的是,随着经颈静脉肝内门体分流术的开展及应用,经颈静脉肝内门体分流术后 HM 的发生值得关注^[6]。

从本例患者病史资料可见,其临床特点具有以下特点:(1)有长期饮酒史。长期饮酒可导致 B 族维生素的缺乏,增加了神经系统损害的发生风险。(2)排便次数较少,平均 2~3 d 排便 1 次,排便频次减少及便秘可导致肠道氨来源的增多,从而引起 HE 和 HM 的发生。(3)在病程中存在高氨血症,经治疗后血氨水平下降,表明高氨血症参与了 HE 和 HM 的发生。(4)头颅 MRI 检查提示双侧基底节、侧脑室旁脑白质区可见 T1 像高信号,提示与锰的沉积有关,提示存在 HE。(5)无颈椎及腰骶部疼痛不适,双上肢能自主活动,无大、小便失禁,感觉阈值正常,下肢活动障碍与腰椎、颈椎目前的影像学表现不一致,胸椎 MRI 检查提示脊髓未见明显异常,不考虑颈椎、胸椎、腰椎、骶尾部神经受损所致。(6)下肢诱发电位、肌电图检查提示,下肢皮质诱发电位波幅降低、潜伏期延长,右胫神经 H 反射和 F 波异常,具有 HM 相对特异的神经电生理改变。由此可见,对出现行动异常、步态异常等神经系统症状的慢性肝病患者血氨、头颅及脊柱 MRI、下肢诱发电位及肌电图检查有助于提高 HM 的诊断率^[7]。

HM 患者疗效及预后较差,肝移植是其有效的治疗方法。多个个案报道也显示,肝移植对 HM 治疗的有效性^[8-9]。HM 的内科治疗方案与 HE 相似,主要包括去除诱因、降低血氨、使用 B 族维生素营养神经等,也可结合康复训练及物理疗法。去除诱因包括纠正电解质紊乱、积极治疗感染、减少肠道蛋白质的摄入等。降低血氨的措施包括减少肠道蛋白质摄入、乳果糖酸化肠道以促进氨的排出、门冬氨酸鸟氨酸制剂促进肝脏鸟氨酸循环、微生态调节剂及肠道不可吸收抗生素的使用等。杨明芝等^[10]对 562 例诊断为 HE 的个案及病例系列报道进行了文献回顾,其中 262 例 HE 患者采用综合降血氨的治疗方案,经治疗后 68.32% 的患者临床症状改善、血氨水平下降。此外, SUN 等^[11]将粪菌移植技术用于 HM 患者,也可使血氨水平下降及临床症状缓解,提示作用于脑-肠-肠菌轴的治疗方法有望成为 HM 新的治疗策略。但对门冬氨酸鸟氨酸制剂及肠道不可吸收抗生素的使用剂量、使用疗程及联合使用方法目前尚无标准。本例患

者拒绝行肝移植手术,故给予门冬氨酸鸟氨酸 10 g/d 长期治疗联合利福昔明周期性给药,利福昔明给药剂量为 0.6 g/d,以 21 d 为 1 个周期,每个周期的第 1~7 天给药,出院后连续治疗 6 个月后患者临床症状缓解,血氨水平下降,提示治疗有效。然而该种治疗方式是否值得推广应用尚有待于深入的临床研究予以证实。同时,建议对患者实行个体化治疗,治疗期间需注意不良反应的发生。

综上所述,本例患者在慢性肝病基础上出现进行性加重的脊髓症状,在排除了中枢神经系统器质性病变的基础上需考虑 HM。关于 HM 的诊断,MRI、肌电图及诱发电位检查具有重要价值。在治疗方面肝移植是 MH 有效的治疗手段,但对无法接受肝移植的患者降低血氨的联合用药是一种较为有效的治理策略。此外,靶向作用于脑-肠-肠菌轴的粪菌移植技术也有望成为治疗 HM 的新方法。

参考文献

- [1] LEIGH A D, CARD W I. Hepato-lenticular degeneration; A case associated with postero-lateral column degeneration [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1949, 8(3): 338-346.
- [2] 李雪嫣, 卢利霞, 于晓辉. 获得性肝脑变性、肝性脊髓病与肝性脑病鉴别诊断分析 [J]. 肝脏, 2016, 21(10): 890-892.
- [3] SLAMA M C, BERKOWITZ A L. Metabolic and toxic myelopathies [J]. Semin Neurol, 2021, 41(3): 309-326.
- [4] 陈志惠, 陈东风. 肝性脊髓病研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(7): 832-834.
- [5] ROSE C F, AMODIO P, BAJAJ J S, et al. He-

patric encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy [J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1526-1547.

- [6] CUI L B, REN S, XI Y B, et al. Motro cortex mapping in patients with hepatic myelopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. Acad Radiol, 2019, 26(5): e38-46.
- [7] LUX D, NAITO A, HARIKRISHNAN S. Congenital extrahepatic portosystemic shunt with progressive myelopathy and encephalopathy [J]. Pract Neurol, 2019, 19(4): 368-371.
- [8] ZHU Z, LIU Y, WU W, et al. Liver transplantation reverses hepatic myelopathy in hepatitis B-related decompensated liver cirrhosis: Case report and review of the literature [J]. Transplant Proc, 2022, 54(1): 158-160.
- [9] CALDWELL C, WERDIGER N, JAKAB S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature [J]. Liver Transpl, 2010, 16(7): 818-826.
- [10] 杨明芝, 吴丹, 唐亮, 等. 562 例肝性脊髓病的临床特征分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 115-119.
- [11] SUN L, LI J, LAN L L, et al. The effect of fecal microbiota transplantation on hepatic myelopathy: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28): e16430.

(收稿日期: 2023-05-14 修回日期: 2023-08-23)

• 案例分析 •

正中弓状韧带压迫综合征 3 例并文献复习

王 斌¹, 郑丽娟²

(1. 南充市身心医院消化内科, 四川 南充 637700; 2. 南充市精神卫生中心精神科, 四川 南充 637000)

[摘要] 正中弓状韧带压迫综合征(MALS)是临床少见的一类综合征,仅有 1% 的正中弓状韧带(MAL)压迫出现临床症状,患者以慢性腹痛最多见,其他少见的有恶心呕吐、体重下降等表现。作者于 2021 年 2 月至 2023 年 6 月接诊了 3 例以腹痛就诊的 MALS 患者,结合相关文献,进行回顾性总结 MALS 的发病机制、影像学表现、临床表现、治疗,以提高临床医生对该病的认识,减少漏诊和误诊。

[关键词] 正中弓状韧带压迫综合征; 发病机制; 影像学; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.039

中图法分类号: R572

文章编号: 1009-5519(2024)03-0534-04

文献标识码: B

正中弓状韧带(MAL)压迫综合征(MALS)是指

MAL 压迫腹腔干,导致腹腔干不同程度的受压、狭