

脾切除后乙肝肝硬化失代偿期肝性脊髓病1例

南当当, 张 锦, 高荣建, 杨 瑞, 田青鸽

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

Email: 1310276488@qq.com

收稿日期: 2021年7月23日; 录用日期: 2021年8月19日; 发布日期: 2021年8月26日

摘 要

肝性脊髓病是一种罕见的慢性肝病的神经系统并发症, 以双下肢进行性无力、痉挛性瘫痪为主要特征, 该病发病率低、尚无治愈方法, 且临床工作者对其发病机制、诊断及治疗了解不详, 故临床上较易出现误诊、漏诊。

关键词

肝性脊髓病, 肝硬化, 肝性脑病

A Case of Post-Hepatitis B Cirrhosis Complicated by Hepatic Myelopathy after Splenectomy

Dangdang Nan, Jin Zhang, Rongjian Gao, Rui Yang, Qingge Tian

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 1310276488@qq.com

Received: Jul. 23rd, 2021; accepted: Aug. 19th, 2021; published: Aug. 26th, 2021

Abstract

Hepatic myelopathy is a rare neurological complication of chronic liver disease, which is mainly characterized by progressive weakness of both lower extremities and spastic paralysis. The incidence of the disease is low and there is no cure. And clinical workers don't know its pathogenesis, diagnosis and treatment, so it is easy to misdiagnosis and missed diagnosis.

Keywords

Hepatic Myelopathy, Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝性脊髓病(Hepatic myelopathy, HM)是由慢性肝病引起的神经系统并发症, 主要特征是双下肢进行性无力、痉挛性瘫痪, 而感觉和括约肌极少受累, 由于该病发病率低、不可逆进展、无诊断金标准、发病机制不明、预后差, 因此早期识别及诊断有重要意义。

2. 临床资料

(一) 病史特点

患者, 男, 51岁, 已婚, 陕西延长县人, 因“发现肝硬化14年余, 腹痛伴恶心、1天”之主诉收住我院消化内科。患者自2007年起因间断呕血、黑便多次住院, 诊断“乙肝肝硬化失代偿期”, 同年于解放军323医院行脾脏切除术。2013年上述症状再次复发并加重, 于我科住院行食管静脉曲张套扎治疗2次, 住院期间并发肝性脑病, 表现为意识模糊, 烦躁不安, 当时测血氨184 $\mu\text{mol/L}$, 予以对症治疗后症状好转, 食管静脉曲张治疗术后3月再次行食管静脉曲张套扎治疗, 复查胃镜示静脉曲张基本消失。自2014年3月起患者反复因“腹胀、乏力、双下肢水肿”在我科住院, 出院后间断口服螺内酯100 mg、呋塞米40 mg利尿消肿治疗, 上述症状间断发作, 时轻时重。2019年8月患者逐渐出现双下肢无力伴活动受限, 以右下肢为著, 呈伸直状态, 于当年12月再次收住我科, 查体示: 双下肢肌张力增高, 双上肢肌力5级, 双下肢肌力3肌, 腱反射亢进, 踝阵挛(+), 双下肢病理征未引出, 深感觉存在; 行下肢肌电图/诱发电位检查示: 1、右胫前肌、左腓肠肌EMG提示神经源性损害; 2、右股四头肌EMG提示大力收缩时募集相减少; 3、双胫神经F波出现率正常, 潜伏期均延长; 4、双腓总神经传导速度减慢, 波幅降低, 末潜时延长; 5、双胫神经运动传到速度减慢, 双腓肠神经感觉传导速度减慢, 波幅降低; 提示双下肢神经源性损害; 腰椎椎间盘MR平扫提示腰椎椎体增生、硬化; 胸椎椎体MR平扫未见明显异常。化验血氨: 189 $\mu\text{mol/L}$; 维生素B12: 1058 pmol/L; 针对消化道肿瘤标志物: CA19-9 40.69 ng/ml; 胰岛素样生长因子(IGF-1): 42.10 ng/ml; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3: 0.74 $\mu\text{g/ml}$; G-脂多糖: 133.2 pg/ml; 血管内皮生长因子(VEGF): 450.42 pg/ml; 叶酸、铁蛋白、血栓弹力图结果均未见异常。患者家属拒绝行颅脑MRI + DWI + MRA、腰穿等进一步检查, 予以保肝、利尿、纠正低蛋白血症、输注血浆、营养支持等对症治疗后出院。出院后患者双下肢乏力逐渐加重, 出现行走不便, 不能自主活动。本次入院1天前进食水果后出现腹部胀痛不适, 伴恶心、呕吐数次, 呕吐物为胃内容物, 感反酸、嗝气、口干, 肛门无排气、排便, 患者由家属轮椅推入病房, 双下肢无法自主活动, 时有双下肢不自主抖动, 但无大小便失禁。既往史: 发现乙肝肝硬化14年余, 行脾脏切除术及食管静脉曲张治疗; 有腹股沟疝病史5年, 并行左侧腹股沟疝修补术; 无吸烟、饮酒史; 否认乙肝家族聚集史; 曾因“上消化道出血”行输血治疗。

(二) 体格检查

患者神志清, 精神差, 心肺查体未见阳性体征。腹饱满, 腹部可见一弧形长约20 cm手术瘢痕, 愈

合良好。腹肌张力高，全腹无明显压痛、反跳痛，右侧腹股沟可触及一约核桃大小肿块，无压痛，可还纳。腹部移动性浊音呈阳性，听诊肠鸣音减弱，约 2~3 次/分，双下肢中度凹陷性水肿，左下肢较右下肢明显，四肢深浅感觉未见异常，双上肢肌力 5 级，双下肢肌力 2 级-，肌张力高，双侧病理征阳性。

(三) 辅助检查

入院后查血常规示：WBC $13.07 \times 10^9/L$ 、NEU 75.5%、LYM 14.3%、NEU# $9.87 \times 10^9/L$ 、MONO# $1.28 \times 10^9/L$ 、RBC $3.79 \times 10^9/L$ 、HB 129 g/L；hs-CRP > 10 mg/L、CRP 31.7 mg/L；尿常规：BLD 2+、RBC 23.2 ul；血浆氨：149 $\mu\text{mol/L}$ ；血凝：PT 18.0 sec、PT-% 43.5%、PT-R 1.59、PT-INR 1.59INR、FIB 1.3 g/L、AT-III 10.7 mg/dl、FDP 29.0 $\mu\text{g/ml}$ 、D-Dimer 7.95 mg/L；血播八项：HBsAg 297.27 IU/ml、HBeAb 100.00S/CO、HbCAb 532.10 S/CO；心肌酶：LDH 445 U/L、HBDH 323 U/L、CK 664U/L、CK-MB 72.2 U/L；电解质：Na 134.3 mmol/L、Ca 2.13 mmol/L、Mg 0.75 mmol/L；甲状腺功能七项：T4 36.8 noml/L、FT4 11.37 pmol/L、A-TG > 500.0 U/ml、TPO-Ab > 1300.0 IU/ml；肝功：TP 61.0 g/L、ALB 16.5 g/L、GLB 44.5 g/L、A/G 0.37、ALT 55 U/L、TBiL 38.7 $\mu\text{mol/L}$ 、DBiL 32.0 $\mu\text{mol/L}$ 、TBA 133.1 $\mu\text{mol/L}$ ；血脂：TC 2.06 mmol/L、HDL-C 0.45 mmol/L、LDL-C 0.98 mmol/L、ApoA I 0.14g/L、ApoB 0.56g/L；针对肝脏肿瘤标志物：CA19-9 32.39 ng/ml；高敏乙肝病毒 DNA 定量：151,383 IU/ml；白细胞介素 6 (IL-6) 124.10 pg/ml；贫血三项：FOL 6.83 nmol/L、VitB12 840 pmol/L；肾功、Pro-BNP、HbA1c、FeRR、粪常规、HCV、TP、HIV 结果未见异常。行胸部及全腹部增强 CT 示：1、肝硬化、肝 S8 段异常强化结节，考虑异常灌注，请结合肝脏 MRI 特异性造影剂检查，门脉高压、腹水；2、肝左叶钙化灶；3、胆囊继发性炎症；4、右侧腹股沟区斜疝；5、双肾囊肿；6、前列腺肥大；7、支气管炎、双肺多发纤维索条；8、右侧胸腔少量积液；9、胰腺及膀胱 CT 扫面未见明显异常。

(四) 入院诊断

1、不完全性肠梗阻；2、乙型肝炎后肝硬化失代偿期 Child-pugh C 级 肝性脑病 门静脉高压 脾术后食管胃静脉曲张出血术后 腹腔积液；3、低蛋白血症；4、肝性脊髓病；5、肝结节性质待定(S8 段)；6、右侧腹股沟斜疝；7、双肾囊肿；8、前列腺增生；9、支气管炎；10、右侧胸腔积液。

(五) 诊治经过

给予抑酸、补充白蛋白、输注血浆、预防性抗感染、营养神经、抗病毒、保肝、降血氨、纠正电解质平衡紊乱、利尿消肿、润肠通便等对症治疗后，患者腹痛、腹胀、恶心、呕吐等症状缓解，双下肢水肿减轻，双下肢无力症状无明显改善，复查血氨降至 76 $\mu\text{mol/L}$ ，血常规示白细胞及中性粒细胞计数降至正常、肝功示白蛋白较前无明显改变、胆红素及胆汁酸明显下降。患者出院后双下肢无力较前无明显改善。

3. 讨论

慢性肝病患者常出现神经系统问题，其中肝性脑病(Hepatic encephalopathy, HE)最为常见，相对少见的是累及脊髓。肝性脊髓病(Hepatic myelopathy, HM)是一种罕见的慢性肝病的神经系统并发症，通常与急性严重肝衰竭、经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystem stent-shunt, TIPS)或自发性门体分流有关，最早于 1949 年由 Leigh AD 与 Card WI 报告[1]，而国内于 1979 年发表在新医学上的一篇文章最早提出 HM [2]。研究[3] [4]发现我国近 10 年发表的关于 HM 的文献，发现 HM 以中老年男性多见，多发生于肝硬化失代偿期，常伴有腹水、消化道出血，Child-Pugh 分级多为 B~C 级，且经综合对症治疗后症状均无明显改善。一篇 Meta 分析[5]指出本病发病男女比例为 7.6:1，平均发病年龄为 44.7 岁；我国 HM 主要病因系乙型病毒性肝炎，其次为酒精性肝炎，丙型肝炎次之，其他如肝豆状核变性、自身免疫性肝炎等病因则很少见。

HM 主要特征是双下肢进行性无力、痉挛性瘫痪，而感觉和括约肌极少受累，但 HM 是排除性诊断，目前尚无诊断金标准，发生 HE 时症状易被掩盖，Nardone [6] [7] [8] 等认为需要包括以下依据：①有慢性肝病病史，出现渐进性双下肢无力、木偶状步态或无法自主活动；②神经系统查体可见痉挛性下肢轻瘫，反射亢进，足底伸肌反应增强，一般无感觉系统、括约肌功能障碍；③既往有门体分流手术或曾接受经颈静脉门体分流术或辅助检查发现有侧支循环建立；④腰穿脑脊液检查无明显异常，肌电图检查正常或呈上运动神经元性损害，运动诱发电位提示中枢传导异常；⑤既往发生或反复发作肝性脑病，常伴有血氨升高，但是血氨升高水平与 HM 病情并不对称；⑥头、脊髓 MRI 及 CT 检查可完全正常，排除其他原因所致的脊髓病变。

HM 的发病机制尚不明确，具体机制包括 [7] [9] [10]：①中毒学说：HM 的发生被认为是由于含氮毒素通过血脑屏障对轴突、神经元细胞体和髓磷脂造成损伤 [10]。肝硬化失代偿期肝脏的解毒功能减弱，门体分流后血氨、尿素、硫醇等有毒物质不通过肝脏直接进入血脑屏障神经传导障碍致使 HE、HM 的发生，同时肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子增加 [11]。该患者既往有 HE 病史，逐渐出现双下肢无力时测血氨为 149 $\mu\text{mol/L}$ ，IL-6 明显升高，支持中毒学说。②病毒相关免疫损伤学说：我国 HM 以乙肝病毒感染最为常见，乙肝病毒直接感染及高复制水平激活细胞免疫应答，导致免疫损伤；乙肝表面抗原释放入血后形成免疫复合物损伤脊髓。该患者自 2013 年起化验血播八项呈“小三阳”，乙型肝炎表面抗原一直为阳性，乙肝病毒 DNA 定量水平较高，未曾规律抗病毒治疗，乙肝病毒持续复制，造成不可逆损伤。③营养缺乏学说：与脊髓亚急性联合变性相似，肝功能失代偿期可能合并门静脉高压性胃病，以及自发门体分流等病理过程导致营养物质合成、吸收受阻，使得 B 族维生素生成减少，对脊髓神经的保护减弱。本例病例患者首次怀疑肝性脊髓病及本次入院后化验叶酸、维生素 B12 及铁蛋白均无降低。④血流动力学说：肝硬化失代偿期后门静脉高压可使椎静脉丛淤血，门体静脉分流后，脊髓发生慢性缺血、缺氧及营养代谢障碍，最终变性坏死。此外，低蛋白血症和血氨升高可能是 HM 的促发因素之一 [12]，回溯病例，该患者肝功白蛋白波动于 16.5~20.7 g/L，本次入院后白蛋白为 16.5 g/L，经输注血浆、补充人血白蛋白后白蛋白升至 16.9 g/L，因此可认为顽固性低蛋白血症及高血氨可能系 HM 诱发因素。该例患者既往有脾切除史，脾切除后如有自发性门体分流建立可能会使 HM 风险增加，具体机制仍需进一步探讨 [13]。

HM 可与以下疾病进行鉴别：①脊髓亚急性联合变性常伴有慢性胃炎、胃大部切除术等吸收、利用维生素 B12 不足等现象，常合并感觉障碍，因其起病隐匿，早期不易识别，辅助检查较难鉴别，予以补充叶酸、B 族维生素及病因治疗后症状可逐渐缓解 [14]；②肌萎缩侧索硬化俗称“渐冻症”，是一种累及上下运动神经元的进展性神经系统变性疾病，部分患者系家族性，可导致全身肌肉逐渐无力及萎缩，较少累及动眼肌、括约肌，最终多因呼吸衰竭而死亡 [15] [16]；③获得性肝脑变性(AHD) [17] [18]：研究发现锰离子沉积可能是引起 AHD 的重要原因，主要累及锥体外系，治疗上以控制原发疾病联合锰螯合剂为主；④肝豆状核变性(Wilson 病) [19]：是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病，也可出现与 HM 相似的症状，但 Wilson 病患者呈现低血清铜蓝蛋白和总铜量，高血清游离铜和尿铜，伴 K-F 环形成。

HM 呈不可逆进行性恶化，预后差，目前尚无有效的治疗方案。由于 HM 发病时较易被 HE 所掩盖，无统一诊断标准，需要与多种疾病相鉴别，首先早期识别 HM 及其重要，对进一步的治疗方案及患者的预后具有重要意义；其次予以降血氨、纠正电解质平衡紊乱、补充白蛋白、预防性抗感染、保肝、酸化肠道、降低门脉压力、润肠通便、营养神经等对症治疗缓解症状；后进行病因治疗，抑制病毒复制水平，清除表面抗原，研究 [20] 表明早期肝移植可改善 HM。HM 患者因长期卧床，较易合并感染、血栓栓塞风险较高，应加强护理。

临床上，有肝病病史的患者，既往曾发作 HE，出现双下肢无力、自主活动受限时，应警惕 HM 的发生。临床医师应提高对该病的认识，详尽询问病史及体格检查，早期诊断及治疗可提高患者生存质量。

未来期望通过对 HM 更深的研究可以发现延缓疾病的进展的有效方法。

参考文献

- [1] Leigh, A.D. and Card, W.I. (1949) Hepato-Lenticular Degeneration: A Case Associated with Postero-Lateral Column Degeneration. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **8**, 338-346. <https://doi.org/10.1097/00005072-194907000-00007>
- [2] 河北唐山工人医院内科神经病小组. 肝硬变伴发脊髓病变 2 例报告[J]. 新医学, 1976(2): 107-108.
- [3] 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.
- [4] 余思邈, 张宁, 王睿林, 等. 91 例肝性脊髓病临床特点分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(4): 432-434.
- [5] 程裕德. 肝性脊髓病 993 例的 Meta 分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(6): 455-456.
- [6] Nardone, R.H., Iler, Y., Storti, M., et al. (2014) Spinal Cord Involvement in Patients with Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 2578-2585. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2578>
- [7] 邵娜, 杨宇, 马芮, 等. 肝性脊髓病的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(11): 1054-1056.
- [8] 李丽, 勾春燕, 李晶滢, 等. 肝性脊髓病的诊治进展[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(29): 2631-2636.
- [9] 费笑非, 胡萌萌, 秦娜, 等. 24 例肝性脊髓病的临床诊治体会[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(1): 62-64.
- [10] Abby, P.C., Lijesh, K. and Philip, A. (2018) Partial Splenic Artery Embolization for Severe Hepatic Myelopathy in Cirrhosis. *Hepatology*, **67**, 1169-1171. <https://doi.org/10.1002/hep.29597>
- [11] 陈志惠, 陈东风. 肝性脊髓病研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(7): 832-834.
- [12] 陆人杰, 朱珊梅, 唐风雷, 等. 肝性脊髓病患者临床特征的相关性分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(4): 446-448.
- [13] 任书瑶, 吕勇, 王钰钰, 等. 经颈静脉肝内门体静脉分流术后肝性脊髓病的危险因素[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(10): 686-691.
- [14] 周颖, 邵志海, 董继宏, 等. 脊髓亚急性联合变性的临床和神经电生理特征分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(3): 460-464.
- [15] 崔丽英, 蒲传强, 樊东升, 等. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012(7): 531-533.
- [16] 李晓光, 刘明生, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化的临床分型、分期及病情评估[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(1): 69-74.
- [17] 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.
- [18] 唐彤丹, 朱磊, 刘永华. 6 例获得性肝脑变性临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2274-2275.
- [19] Porlas, R.V., de Castillo, L.L.C. and Dioquino, C.P.C. (2018) Neurologic Wilson Disease: Case Series on a Diagnostic and Therapeutic Emergency. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **20**, 341-345. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.4/rporlas>
- [20] Weissenborn, K., Tietge, U.J., Bokemeyer, M., et al. (2003) Liver Transplantation Improves Hepatic Myelopathy: Evidence by Three Cases. *Gastroenterology*, **124**, 346-351. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50062>