

# 脊髓亚急性联合变性 75 例临床分析

梁宝毅 杨坚炜 陈海 笕宇威

**【摘要】** 目的 总结脊髓亚急性联合变性的临床特点并分析其治疗与预后结果。方法与结果 2014 年 2 月至 2018 年 2 月共诊断与治疗 75 例脊髓亚急性联合变性患者,其病因与维生素 B<sub>12</sub> 摄取、吸收、结合或转运障碍有关。患者均呈慢性或亚急性发病,多以双手或双足感觉异常为首发症状;实验室检测血清同型半胱氨酸水平升高、维生素 B<sub>12</sub> 水平降低、血清抗内因子抗体和抗胃壁细胞抗体多呈阳性反应;MRI 检查脊髓病灶主要位于颈髓和胸髓后索和侧索,“倒 V 征”为特征性影像学表现。维生素 B<sub>12</sub> 治疗可以改善患者症状与体征。**结论** 维生素 B<sub>12</sub> 缺乏是脊髓亚急性联合变性的重要病因,其临床表现复杂多样,脊髓“倒 V 征”是明确诊断的重要依据,维生素 B<sub>12</sub> 治疗有效。

**【关键词】** 脊髓亚急性联合变性; 维生素 B12 缺乏; 高半胱氨酸; 磁共振成像

## Clinical analysis on 75 cases of subacute combined degeneration of the spinal cord

LIANG Bao-yi, YANG Jian-wei, CHEN Hai, DA Yu-wei

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: CHEN Hai (Email: chenhai194@sina.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical manifestations, laboratory, electrophysiological and imaging features, treatment and prognosis of subacute combined degeneration of the spinal cord (SCD). **Methods and Results** The clinical data of 75 SCD patients from February 2014 to February 2018 were collected and analyzed retrospectively. The etiology of SCD is related to disorders in uptake, absorption, combination or transport of vitamin B<sub>12</sub>. The onset was chronic or subacute, and main initial symptoms were paresthesia of hands or feet. Laboratory examination showed elevated serum homocysteine (Hcy) levels, reduced vitamin B<sub>12</sub> levels and positive anti-intrinsic factor and anti-parietal cell antibodies. Spinal MRI showed that the lesions often occurred in the posterior and lateral funiculus of cervical and thoracic spinal cord. The "inverted V sign" was considered to be the characteristic imaging manifestation. All patients showed improved symptoms and signs to different degrees after vitamin B<sub>12</sub> treatment. **Conclusions** The pathogenesis of SCD is related to vitamin B<sub>12</sub> deficiency. The clinical manifestations are diverse. Spinal "inverted V sign" is a strong evidence for clear diagnosis, and vitamin B<sub>12</sub> is effective in the treatment of the disease.

**【Key words】** Subacute combined degeneration; Vitamin B12 deficiency; Homocysteine; Magnetic resonance imaging

This study was supported by Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Plan Program (No. PX2017023).

**Conflicts of interest:** none declared

脊髓亚急性联合变性(SCD)系维生素 B<sub>12</sub> 缺乏

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.04.011

基金项目:北京市医院管理局属医院科研培育计划项目(项目编号:PX2017023)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科[梁宝毅(现在广西壮族自治区钦州市第二人民医院神经内科,邮政编码:535000)]

通讯作者:陈海,Email:chenhai194@sina.com

导致的中枢和周围神经系统变性病,主要累及脊髓后索、侧索和周围神经,表现为双下肢或四肢麻木、深感觉障碍、感觉性共济失调、痉挛性截瘫等,严重时累及脑白质和视神经<sup>[1-3]</sup>,该病临床表现复杂多样,极易误诊。在本研究中,我们对 75 例脊髓亚急性联合变性患者的临床表现,实验室、神经电生理学和影像学特点,病因及诱发因素,以及治疗与预后资料进行回顾分析,以期进一步提高临床医师对

该病的认识。

## 临床资料

### 一、纳入与排除标准

1. 纳入标准 凡符合以下条件者即可诊断为脊髓亚急性联合变性:临床表现为脊髓后索、侧索和周围神经损害症状与体征;血清维生素 B<sub>12</sub> 缺乏(133~675 pmol/L)或经维生素 B<sub>12</sub> 治疗后症状与体征改善;排除其他脊髓或周围神经病变<sup>[4]</sup>。

2. 排除标准 (1) 脊椎 MRI 检查显示脊髓压迫性病变。(2) 血清铜(男性:11~22 μmol/L, 女性:12.59~24.39 μmol/L)或铜蓝蛋白(230~440 mg/L)水平降低。(3) 脑脊液病原学、寡克隆区带(OB)及副肿瘤综合征(PNS)相关抗体呈阳性反应。

### 二、临床特点

选择 2014 年 2 月至 2018 年 2 月在首都医科大学宣武医院神经内科住院治疗的脊髓亚急性联合变性患者共 75 例,男性 47 例,女性 28 例;发病年龄 22~79 岁,平均(53.05±14.38)岁;病程 0.50~96.00 个月,中位病程为 8(4,21)个月。(1) 病因与诱发因素:维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的主要原因为慢性胃炎和胃溃疡(25.33%, 19/75)、既往酗酒(13.33%, 10/75)、长期素食(4%, 3/75)、胃大部切除术后(1.33%, 1/75)、一氧化二氮(笑气)滥用(1.33%, 1/75),其余患者无明显病因。(2) 发病特点:呈慢性(73.33%, 55/75)或亚急性(26.67%, 20/75)发病,多以感觉异常为首发症状(58.67%, 44/75),包括双足起病(42.67%, 32/75)和双手起病(12%, 9/75),或以肢体无力(22.67%, 17/75)、共济失调(21.33%, 16/75)等症状与体征首发。(3) 症状与体征:表现为感觉异常(84%, 63/75)、行走不稳如踩棉花感(78.67%, 59/75)、肢体无力(56%, 42/75)、大小便障碍(32%, 24/75)、精神和(或)智力障碍(6.67%, 5/75)、视力减退(1.33%, 1/75);位置觉和震动觉减退(77.33%, 58/75)、肌力减弱(54.67%, 41/75)、“手套-袜套”样感觉减退(46.67%, 35/75)、腱反射减弱(45.33%, 34/75)或增强(32%, 24/75)、认知功能障碍(6.67%, 5/75);Babinski 征(69.33%, 52/75)、Romberg 征(64%, 48/75)和 Lhermitte 征(2.67%, 2/75)阳性。

### 三、实验室检查

1. 血清学检查 40 例(53.33%)患者维生素 B<sub>12</sub> 为 0~130 pmol/L, 低于正常值范围;35 例(46.67%)维生素 B<sub>12</sub> 为 179~1107 pmol/L, 于正常值或高于正

常值范围,其中有 10 例(28.57%)入院前曾接受过维生素 B<sub>12</sub> 治疗。与维生素 B<sub>12</sub> 缺乏相关联的血清学指标检测显示,27 例(36%)血红蛋白为 63~116 g/L, 低于正常值范围(120~160 g/L);43 例(57.33%)同型半胱氨酸(Hcy)为 17.00~150.80 μmol/L, 高于正常值范围(0~15 μmol/L);12 例(16%)叶酸为 5.71~7.55 nmol/L, 低于正常值范围(11~54 nmol/L)。本组有 61 例患者检测抗内因子抗体,其中 43 例阳性(70.49%, 43/61)、44 例检测抗胃壁细胞抗体,其中 16 例阳性(36.36%, 16/44)。

2. 脑脊液检查 23 例患者行腰椎穿刺脑脊液检查,3 例(13.04%)蛋白定量为 730~890 mg/L, 高于正常值范围(150~450 mg/L)。

### 四、辅助检查

1. 神经电生理学检查 本组有 38 例患者行神经传导速度(NCV)检测,17 例(44.74%)感觉神经传导速度(SNCV)减慢、13 例(34.21%)感觉神经动作电位(SNAP)波幅降低,10 例(26.32%)未引出肯定的感觉神经波形;22 例行体感诱发电位(SEP)检测,18 例(81.82%)异常;9 例行视觉诱发电位检测,3 例(33.33%)异常。

2. 影像学检查 (1) 头部 MRI:42 例患者行头部 MRI 检查,17 例(40.48%)呈脑白质高信号(WMH)。(2) 脊椎 MRI:64 例患者行脊椎 MRI 检查,25 例(39.06%)可见脊髓病灶,其中病程 ≤ 6 个月者 18 例、病程 > 6 个月者 7 例;病灶主要位于颈髓和胸髓,以脊髓后索和侧索多见,呈长条状 T<sub>1</sub>WI 低或等信号、T<sub>2</sub>WI 高信号,9 例(36%)可见“倒 V 征”(图 1)。

### 五、治疗与预后

本组患者均予维生素 B<sub>12</sub> 500~1000 μg/d 肌肉注射,联合维生素 B<sub>1</sub> 30 mg/d、维生素 B<sub>6</sub> 30 mg/d 和叶酸 15 mg/d 口服,连续治疗 2~4 周后临床症状明显改善,其中 11 例(14.67%)遗留截瘫及肌萎缩等神经功能缺损症状。治疗 2~4 周复查血清学,显示血常规、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸等项指标均恢复至正常值范围,脊椎 MRI 显示病灶明显缩小,肌电图可见周围神经损伤程度略有改善。

## 讨 论

脊髓亚急性联合变性与维生素 B<sub>12</sub> 缺乏密切相关,后者是核蛋白合成和髓鞘形成所必需的辅酶,无论何种原因引起的维生素 B<sub>12</sub> 缺乏均可引起髓鞘合成障碍,从而导致神经病变。维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的原

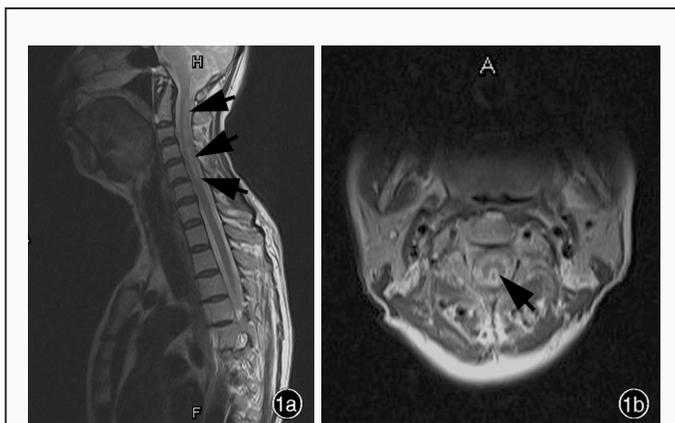


图1 女性患者,62岁。临床诊断为脊髓亚急性联合变性。脊椎MRI检查所见 1a 矢状位T<sub>2</sub>WI显示C<sub>2-5</sub>脊髓后索长条状高信号影(箭头所示) 1b 横断面T<sub>2</sub>WI显示脊髓后部异常高信号影,呈“倒V征”(箭头所示)

**Figure 1** A female patient, 62 years old, diagnosed with SCD. Spinal MRI findings Sagittal T<sub>2</sub>WI showed striped high-intensity signal in the C<sub>2-5</sub> spinal cord (arrows indicate, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI showed abnormal high-intensity signal which was "inverted V sign" at the back of spinal cord (arrow indicates, Panel 1b).

因有多种:(1)摄入不足,见于长期素食人群。(2)吸收障碍,见于胃大部切除术、回肠切除术、酗酒伴萎缩性胃炎患者。(3)结合障碍,主要是由于抗内因子抗体和抗胃壁细胞抗体影响维生素B<sub>12</sub>与内因子的结合。(4)钴胺传递蛋白(transcobalamin)缺乏或功能异常导致维生素B<sub>12</sub>生物利用率降低<sup>[5-6]</sup>。由此可见,维生素B<sub>12</sub>摄取、吸收、结合与转运过程中的任何一个环节异常均可以导致维生素B<sub>12</sub>缺乏。本组有13.33%(10/75)的患者长期酗酒,4%(3/75)长期素食,25.33%(19/75)有慢性胃炎或胃溃疡病史,1.33%(1/75)胃大部切除,70.49%(43/61)血清抗内因子抗体阳性,此外,尚有1例(1.33%)患者有长期接触笑气史,近年研究显示,滥用和过度暴露于笑气可导致维生素B<sub>12</sub>中的钴离子发生不可逆性氧化反应,使维生素B<sub>12</sub>失活并加重维生素B<sub>12</sub>缺乏,继而诱发脊髓亚急性联合变性<sup>[7-9]</sup>。

脊髓亚急性联合变性多呈慢性或亚急性发病,其中慢性病程指病程>3个月、而亚急性病程指病程2周至3个月;首发症状通常表现为双手和双足感觉异常,如麻木感、刺痛感和烧灼感,可出现对称性“手套-袜套”样感觉减退,尤以下肢严重,符合“长度依赖性”原理,即发生周围神经轴索损害时,距离神经细胞母体越远越易受损,因此足趾和足底最先受累,提示轴索性运动感觉神经病<sup>[10-11]</sup>。本组患者以双足感觉异常为首发症状占42.67%(32/75)、双手感觉异常占12%(9/75)。脊髓亚急性联合变性患

者常见“三主征”,即脊髓后索损害致深感觉性共济失调、锥体束征和周围神经损害,以脊髓后索症状最为突出且持续时间长久,但并非全部病例均出现锥体束征<sup>[12]</sup>。本组有78.67%(59/75)的患者存在脊髓后索症状,表现为位置觉和震动觉减退、感觉性共济失调和体感诱发电位异常;69.33%(52/75)存在锥体束征,呈不完全性痉挛性截瘫;46.67%(35/75)存在周围神经损害,表现为末梢型感觉障碍、腱反射减退、肢体麻木无力,肌电图提示周围神经损害。有部分脊髓亚急性联合变性患者还可出现Lhermitte征、括约肌功能障碍、记忆力减退和精神症状<sup>[3]</sup>,本组有2.67%(2/75)的患者Lhermitte征阳性,32%(24/75)大小便障碍,6.67%(5/75)精神和(或)智力障碍,1.33%(1/75)视力减退。

一般而言,血清学检测维生素B<sub>12</sub>水平即可判断是否存在维生素B<sub>12</sub>缺乏,并以此作为诊断依据。然而在实际工作中,单纯以血清学检测结果衡量维生素B<sub>12</sub>缺乏与否是不可靠的。这是由于部分患者血清维生素B<sub>12</sub>并无异常改变,但其可能存在细胞内维生素B<sub>12</sub>缺乏或维生素B<sub>12</sub>利用障碍<sup>[5]</sup>。有研究显示,血清甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平升高可以提示维生素B<sub>12</sub>缺乏,因此对于血清维生素B<sub>12</sub>水平正常的患者可以此作为维生素B<sub>12</sub>缺乏的间接证据<sup>[13-15]</sup>。本组有53.33%(40/75)的患者存在血清维生素B<sub>12</sub>水平降低,有57.33%(43/75)血清同型半胱氨酸水平升高。此外,在本组维生素B<sub>12</sub>水平正常或升高的患者中有28.57%(10/35)入院前曾接受过维生素B<sub>12</sub>治疗,因此,不规范应用维生素B<sub>12</sub>,同样可使其水平维持正常甚至升高。

影像学是诊断脊髓亚急性联合变性的重要依据,主要表现为多个椎体节段脊髓后索呈条带状T<sub>2</sub>WI高信号影,尤以颈髓和胸髓最为常见,横断面扫描则呈“倒V征”(亦称“反兔耳征”),这些特点对明确诊断具有重要意义<sup>[2,16-17]</sup>。此外,MRI还可以作为评价疗效的客观依据,经维生素B<sub>12</sub>治疗后上述病灶可于数月内逐渐消退,有助于进一步明确诊断并指导治疗。然而,并非所有患者均可见典型的脊髓病灶,部分患者可无任何异常。国内外文献有关脊髓亚急性联合变性MRI脊髓病灶阳性率的报道差异较大:Jain等<sup>[18]</sup>仅为14.81%(8/54);Cao等<sup>[4]</sup>脊髓病灶阳性率为44.12%(30/68)，“倒V征”为27.94%

(19/68);姜明等<sup>[19]</sup>的脊髓病灶阳性率为 36.67%(11/30),而且该研究认为于病程早期更易发现病灶,推测可能与急性期胶质细胞增生导致组织含水量增加有关,故 T<sub>2</sub>WI 呈高信号。本组有 39.06%(25/64)的患者脊椎 MRI 检查呈阳性,其中病程 ≤ 6 个月患者的阳性检出率更高(72%, 18/25),病灶主要位于颈髓和胸髓后索和侧索,其中 9 例(36%, 9/25) T<sub>2</sub>WI 可见典型“倒 V 征”,与既往文献报道一致<sup>[4,19]</sup>。

维生素 B<sub>12</sub> 缺乏是脊髓亚急性联合变性的主要病因,因此,早期规范应用大剂量维生素 B<sub>12</sub> 是获得显著疗效的关键<sup>[20]</sup>。本组病例一经明确诊断即予以维生素 B<sub>12</sub> 500~1000 μg/d 肌肉注射,治疗 2~4 周后临床症状即不同程度改善。脊髓亚急性联合变性作为一种可治愈性疾病,如不及时治疗,病程持续进展,可遗留不可逆性神经功能缺损。因此,应重视对脊髓亚急性联合变性的早期诊断和及时规范化治疗,以改善患者预后。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Chen H, Li H, Li Y, Jing J, Raza HK, Zhang Z, Dong L, Ye X, Hua F, Cui G. Clinical and imaging characteristics of subacute combined degeneration complicated with white matter lesions in the brain: a report of five cases[J]. *Somatosens Mot Res*, 2018, 35:119-123.
- [2] Xiao CP, Ren CP, Cheng JL, Zhang Y, Li Y, Li BB, Fan YZ. Conventional MRI for diagnosis of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord due to vitamin B-12 deficiency[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25:34-38.
- [3] Nakamura T, Nishi M, Rikitake M, Koga D, Eto J, Tajima D, Toda S, Matsuo M. A case of subacute combined degeneration of the spinal cord due to folic acid and copper deficiency[J]. *Brain Dev*, 2019, 41:111-115.
- [4] Cao J, Su ZY, Xu SB, Liu CC. Subacute combined degeneration: a retrospective study of 68 cases with short-term follow-up[J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(5/6):247-255.
- [5] Li PP, Zhao B, Zhao XF, Hao XR, Han GR. Clinical study progress of subacute combined degeneration of spinal cord[J]. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2016, 10:121-123.[李鹏鹏, 赵斌, 赵晓峰, 郝喜荣, 韩国锐. 脊髓亚急性联合变性临床研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10:121-123.]
- [6] Divate PG, Patanwala R. Neurological manifestations of B(12) deficiency with emphasis on its aetiology [J]. *J Assoc Physicians India*, 2014, 62:400-405.
- [7] Lan SY, Kuo CY, Chou CC, Kong SS, Hung PC, Tsai HY, Chen YC, Lin JJ, Chou IJ, Lin KL; PCHAN Study Group. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents: a case series and literature review[J]. *Brain Dev*, 2019.[Epub ahead of print]
- [8] Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, Welch AK, Protin CA, Bryson EO, Medowell DM. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature[J]. *Am J Addict*, 2016, 25:358-369.
- [9] Patel KK, Mejia Munne JC, Gunness VR, Hersey D, Alshafai N, Sciubba D, Nasser R, Gimbel D, Cheng J, Nouri A. Subacute combined degeneration of the spinal cord following nitrous oxide anesthesia: a systematic review of cases[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173:163-168.
- [10] Li HT, Chu CC, Chang KH, Liao MF, Chang HS, Kuo HC, Lyu RK. Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127:3288-3293.
- [11] Kalita J, Chandra S, Bhoi SK, Agarwal R, Misra UK, Shankar SK, Mahadevan A. Clinical, nerve conduction and nerve biopsy study in vitamin B<sub>12</sub> deficiency neurological syndrome with a short-term follow-up[J]. *Nutr Neurosci*, 2014, 17:156-163.
- [12] Gao JL, Liu JJ, Gao L, Li WD, Zhang Y, Du TY, Huang G. Analysis of 3 atypical cases of subacute combined degeneration[J]. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 24:513-518.[高金立, 刘尖尖, 高蕾, 李卫东, 张颖, 杜铁英, 黄光. 亚急性联合变性不典型性三例分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24:513-518.]
- [13] Bi HY, Zhang Q, Zhao YM, Li JM, Zhang YB. The clinical analysis of 24 patients with subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2014, 21:254-256.[毕鸿雁, 张芹, 赵亚明, 李继梅, 张拥波. 脊髓亚急性联合变性 24 例临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2014, 21:254-256.]
- [14] Li J, Zhang L, Zhang Y, Deng B, Bi X. Misdiagnosis of spinal subacute combined degeneration in a patient with elevated serum B<sub>12</sub> concentration and sensory deficit level [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37:1577-1578.
- [15] Schrempf W, Eulitz M, Neumeister V, Siegert G, Koch R, Reichmann H, Storch A. Utility of measuring vitamin B<sub>12</sub> and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B<sub>12</sub> deficiency syndromes[J]. *J Neurol*, 2011, 258:393-401.
- [16] Matsuura H, Nakamura T. Inverted V sign: subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. *QJM*, 2018, 111:65-66.
- [17] Sun HY, Lee JW, Park KS, Wi JY, Kang HS. Spine MR imaging features of subacute combined degeneration patients [J]. *Eur Spine J*, 2014, 23:1052-1058.
- [18] Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, Gupta PK, Roy B, Gupta RK. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B<sub>12</sub> deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342(1/2):162-166.
- [19] Jiang M, Hu HT, Yan X, Pang Y, Yan LR, Ma ZG, Guo XL, Chen J, Han YT, Qin ZH, Tang S, Gao Q, You XF. Differences of abnormal MRI and clinical manifestations in different periods of subacute combined degeneration in different periods on the rate of abnormal MRI and clinical manifestations [J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 30:222-225.[姜明, 胡洪涛, 闫欣, 庞英, 阎立荣, 马志刚, 郭笑磊, 陈捷, 韩仰同, 秦朝晖, 唐澍, 高倩, 尤小凡. 亚急性联合变性病程不同时期 MRI 上病灶出现率及临床表现的差别[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30:222-225.]
- [20] Vasconcelos OM, Poehm EH, Mccarter RJ, Campbell WW, Quezado ZM. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies [J]. *J Gen Intern Med*, 2006, 21:1063-1068.

(收稿日期:2019-03-04)