

壁细胞抗体阳性的脊髓亚急性联合变性临床特征分析

史秀丽 章娟娟 周 农 田仰华

[摘要] **目的** 探讨壁细胞抗体(PCA)阳性的脊髓亚急性联合变性(SCD)临床特征,为SCD早期诊断提供参考。**方法** 回顾性分析2020年12月至2022年2月安徽医科大学第一附属医院神经内科收治的13例SCD患者临床资料。**结果** 13例患者均以麻木无力症状起病,查体可见周围神经和脊髓受累的阳性体征,其中10例存在巨幼细胞贫血,8例维生素B₁₂水平降低,11例同型半胱氨酸(Hcy)水平升高,13例PCA阳性,8例内因子抗体(IFA)阳性,10例脊髓核磁共振(MRI)见脊髓异常病灶,9例脑MRI见白质异常信号,11例神经电生理检查见多发周围神经损害,2例胃镜见萎缩性胃炎。给予患者维生素B₁和维生素B₁₂肌肉注射,3个月随访,病程6个月以内的9例患者无神经系统遗留症状,其余患者仍有麻木和/或无力。**结论** SCD诊断不能仅依靠维生素B₁₂水平、脊髓MRI和神经电生理检查,结合PCA、IFA和Hcy有助于提高SCD的诊断率。

[关键词] 脊髓亚急性联合变性;维生素B₁₂;壁细胞抗体;内因子抗体;同型半胱氨酸

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.01.009

Analysis of clinical features of subacute combined degeneration of spinal cord with positive parietal cell antibody

SHI Xiuli, ZHANG Juanjuan, ZHOU Nong, TIAN Yanghua

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Fund project: National Natural Science Foundation Program (No. 32071054, 81901135)

Corresponding author: TIAN Yanghua, ayfityh@126.com

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical features of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord with positive parietal cell antibody (PCA) for early diagnosis. **Methods** The clinical data of 13 SCD patients from the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from December 2020 to February 2022 were analyzed retrospectively. **Results** All the patients presented with the initial symptoms of numbness and weakness and the signs of the peripheral nerves and the spinal cord. 10 patients had megaloblastic anemia, 8 cases had low levels of vitamin B₁₂, 11 cases had hyperhomocysteinemia, 13 cases had positive PCA and 8 cases had positive IFA. The abnormal lesions of spinal cord were present in 10 patients, and the white matter lesions were present in 9 cases. Neurophysiological findings were abnormal in 11 patients. Atrophic gastritis were found by gastroscopy in 2 patients. The patients were treated with vitamin B₁ and vitamin B₁₂. After 3 months follow-up, 9 patients with the disease course less than 6 months had no symptoms of nervous system, and the rest of the patients still had numbness and/or weakness. **Conclusions** The diagnosis of SCD cannot only rely on the vitamin B₁₂ levels, spinal cord MRI and neurophysiological examinations. PCA, IFA and Hcy can improve the diagnosis of SCD for early treatment and a

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:32071054,81901135)

作者单位: 230022 安徽合肥 安徽医科大学第一附属医院神经内科

通信作者: 田仰华, ayfityh@126.com

[22] 赵轲, 张永建, 刘奇, 等. miR-107 与非小细胞肺癌的临床病理特征及预后的关联[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(10): 933-938.

[23] 刘荷英, 王辉, 季洪健, 等. miR-107 靶向细胞周期蛋白E1 对人非小细胞肺癌 A549 细胞功能的影响研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1025-1032.

[24] ZHANG Z, LI F, TIAN Y, et al. Metformin enhances the anti-tumor activity of CD8⁺ T lymphocytes via the AMPK-miR-107-Eomes-PD-1 pathway[J]. J Immunol, 2020, 204(9): 2575-2588.

[25] INOUE T, IINUMA H, OGAWA E, et al. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2012, 27(6): 1759-1764.

[26] 王元艳, 杨泽, 韦翔耀, 等. 非小细胞肺癌放疗抵抗相关因素研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(36): 4099-4101.

(2022-07-18 收稿)

(本文编校: 张迪, 崔月婷)

good prognosis.

[Key words] Subacute combined degeneration of spinal cord; Vitamin B₁₂; Parietal cell antibody; Internal factor antibody; Homocysteine

脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord,SCD)是由于人体内维生素 B₁₂在摄入、吸收、结合、转运或代谢方面出现障碍而引起的神经系统损害,常累及脊髓和周围神经^[1]。早期治疗病灶可逆,预后良好。作为重要诊断标准之一的维生素 B₁₂水平易受到补充治疗的干扰,其血清水平正常也不能排除体内真正缺乏维生素 B₁₂^[2],而且脊髓病灶在核磁共振(magnetic resonance imaging,MRI)上显影可能会延迟^[3],因而 SCD 的漏诊率高。内因子抗体(internal factor antibody,IFA)和壁细胞抗体(parietal cell antibody,PCA)与维生素 B₁₂的吸收和利用密切相关,与 SCD 的发生有关^[4-5]。为提高临床医生对 SCD 的早期识别,本文回顾分析了 13 例 SCD 患者的临床资料,为 SCD 早期诊断提供参考。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 12 月至 2022 年 2 月安徽医科大学第一附属医院神经内科收治的 13 例伴 PCA 阳性的 SCD 患者资料。其中男性 6 例,女性 7 例,年龄 30~85 岁。
- 1.2 纳入和排除标准 SCD 临床诊断标准^[6]:隐匿起病,表现为脊髓后索、侧索和周围神经损伤,维生素 B₁₂水平降低或补充维生素 B₁₂后病情好转。排除其他可能导致脊髓和周围神经损伤的病因,所有患者经检查不合并内分泌和自身免疫系统疾病。
- 1.3 方法 实验室检测除血常规和生化外,使用电化学发光法检测维生素 B₁₂和叶酸水平,循环酶法检测同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平,间接免疫荧光方法检测血清 PCA 和 IFA。同期进行脊椎 MRI 和神经电生理(肢体肌电图和神经传导速度)检查,患者知情同意后进行普通胃镜检查。收集并分析 SCD 患者以上的辅助检查结果和临床表现。

2 结果

- 2.1 基本资料 13 例患者,病程 20 余天~5 年,既往有胃息肉 1 例,长期素食者 3 例,长期饮酒者 1 例(约 250 mL/d)。所有患者均无胃炎和胃肠道手术病史。2 例患者首次就诊明确诊断为 SCD。见表 1。
- 2.2 临床表现 13 例患者最初的症状均为“肢体麻木无力”,入院体格检查可见四肢远端浅感觉减退(周围神经受累),深感觉减退和闭目难立征阳性(脊髓后索受累),其中 8 例伴病理征阳性(脊髓侧索受累)。
- 2.3 实验室检查 10 例患者巨幼细胞贫血,1 例正常细胞贫血,2 例无贫血;8 例维生素 B₁₂水平低,4 例显著升高,1 例正常;13 例患者 PCA 均阳性,其中 8 例伴 IFA 阳性,抗体阳性强度以中等为主。12 例患者检测了叶酸水平均无降低,11 例检测了血清 Hcy 水平均升高。
- 2.4 影像学检查 3 例患者脊髓 MRI 正常,10 例可见脊髓异常病灶,4 例双侧后索对称性长 T2 信号,呈倒“V”形(见图 1A),6 例双侧后索和侧索对称性长 T2 信号(见图 1B),3 例累及颈段,3 例累及胸段,3 例累及颈胸段,1 例累及颈胸腰段。10 例患者头 MRI 检查中 9 例可见脑白质异常信号,1 例脑实质正常。
- 2.5 肌电图和神经传导速度检查 11 例患者见多发性周围神经损害(感觉神经较运动神经损害明显,轴索和髓鞘均受累),2 例正常。
- 2.6 胃镜检查 2 例患者同意胃镜检查,结果显示以胃体和胃底为主的萎缩性胃炎。
- 2.7 治疗和预后 13 例患者均接受肌肉注射维生素 B₁(100 mg/d)和维生素 B₁₂(0.5 mg/d)治疗,Hcy 升高者联合口服叶酸片(5 mg/d),并嘱患者出院后长期治疗。3 个月后电话随访,病程 6 个月内的 9 例患者恢复良好,无神经系统功能障碍,另外 4 例病程超过 6 个月的患者遗留肢体麻木和/或无力。

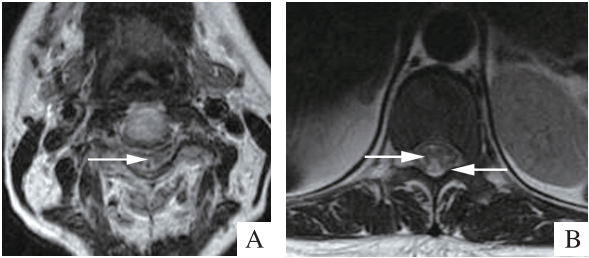
表 1 13 例脊髓亚急性联合变性患者的临床特征

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9	例 10	例 11	例 12	例 13
性别	男	女	男	女	女	男	男	女	女	男	女	男	女
年龄(岁)	57	42	67	73	45	62	73	85	73	30	68	59	70
既往史/个人史	胃息肉	素食	-	-	-	-	素食	素食	-	饮酒	-	-	-
脊髓损害													
侧索	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+
后索	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
周围神经损害	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
血红蛋白(g/L)	128	96	103	130	52	117	100	95	134	120	67	91	126
红细胞体积(fL)	107.1	91.1	120.2	90.7	120.2	102.8	102.6	112.5	91	105.3	124.4	118.5	108.4

续表 1

项目	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7	例 8	例 9	例 10	例 11	例 12	例 13
维生素 B ₁₂ (pg/mL)	75	135	81	90	>2000	>2000	152	>2000	176	>2000	110	133	592
叶酸 (ng/L)	>20	>20	14.65	/	19.73	9.5	10.48	14.01	>20	4.24	12.8	17.27	12.96
同型半胱氨酸 (μmol/L)	19.68	50.14	/	>65	43.33	/	>65	>65	24.11	29.5	>65	>65	21.82
内因子抗体	(++)	(-)	(-)	(-)	(+)	(++)	(+)	(-)	(++)	(-)	(++)	(+)	(++)
壁细胞抗体	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)	(+++)	(+)	(++)	(+++)	(++)	(+)	(++)	(++)
脊髓磁共振异常	颈 4~胸 1	颈 4~6 胸 4~8	颈 4~6	颈 2~6	颈胸腰	胸 10~11	-	颈 3~6	-	-	胸 1~12	胸 3~9	颈 2~胸 10
头核磁共振异常	+	+	+	/	/	+	+	+	+	-	+	+	/
神经电生理异常	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
胃镜	萎缩性胃炎	萎缩性胃炎	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

注:正常值范围,血红蛋白 130~175 g/L,平均红细胞体积 82~100 fL,维生素 B₁₂ 197~771 pg/mL,叶酸 4.2~19.8 ng/L,同型半胱氨酸 5~13.9 μmol/L;“-”代表无;“+”代表有;“/”代表未做;(-)代表阴性,(+)代表弱阳性,(++)代表中等阳性,(+++)代表强阳性。



注:A 是颈椎 MRI 横断面,箭头示脊髓双侧后索长 T₂信号;
B 是腰椎 MRI 横断面;箭头示脊髓双侧后索和侧索长 T₂信号。

图 1 脊椎 MRI

3 讨论

SCD 早期症状缺乏特异性,容易漏诊,长期可造成不可逆的神经损伤。SCD 的病因是体内缺乏维生素 B₁₂^[1],能够直接或间接反映维生素 B₁₂缺乏的因素都应被考虑。维生素 B₁₂主要存在动物制品中,长期素食者、胃肠道切除患者和自身免疫性胃炎患者容易缺乏,进而可影响血液和神经系统^[7]。本文中所有患者均无胃肠道手术病史,3 例长期素食,2 例萎缩性胃炎。自身免疫性胃炎的主要特征是局限于胃体或胃底黏膜的萎缩性病变,其发生与 IFA 和 PCA 相关^[4,8-9],尚无有效治疗方法,主要措施是早期补充维生素 B₁₂、叶酸等,防止出现并发症^[4]。部分 SCD 患者在未明确诊断前补充维生素,导致维生素 B₁₂水平未见降低,因而干扰了 SCD 的诊断。本文中 4 例患者维生素 B₁₂水平升高,1 例正常,这些患者入住我科前均补充了维生素 B₁₂,可见血清维生素 B₁₂水平未见降低要考虑到补充因素的干扰,这种情况下不能排除 SCD。维生素 B₁₂是红细胞代谢所需辅酶,长期缺乏会导致巨幼细胞贫血,但也有不伴巨幼细胞贫血的 SCD 病例^[10]。本文中 2 例患者无贫血(1 例患者见脊髓异常病灶,另 1 例脊髓正常),病程均超过 1 年,且长期口服维生素 B₁₂,可见贫血的纠正与脊髓病灶和神经功能的恢复可不同步,提示口服维生素途径可能是无效补充。另外,本文中

5 例患者维生素 B₁₂水平无降低,叶酸水平正常,仍存在巨幼细胞贫血,反映出体内维生素 B₁₂吸收利用障碍。

摄入体内的维生素 B₁₂与内因子结合后才能被机体吸收,而 IFA 阻碍了两者的结合^[11],PCA 抑制胃酸分泌,促使胃粘膜变性,减少了内因子分泌^[12]。本文中 13 例 SCD 患者 PCA 均阳性(其中 8 例伴 IFA 阳性),可见不管饮食结构是否合理,检测这 2 种抗体有助于判断维生素 B₁₂的吸收是否受到阻碍,且不会受到补充维生素的影响。

维生素 B₁₂吸收后与其转运体运钴胺素蛋白结合随血循环到达各组织,经酶降解游离出的维生素 B₁₂转化为腺苷钴胺和甲钴胺,后 2 者作为辅酶使 Hcy 转化为蛋氨酸,参与神经髓鞘的形成^[2]。维生素 B₁₂缺乏是引起 Hcy 升高的主要原因^[13],而 Hcy 水平升高是 SCD 的危险因素且与临床严重程度有关^[14]。本文中 11 例患者检测了 Hcy 水平均高于正常范围,也间接反映出体内缺乏维生素 B₁₂。

维生素 B₁₂长期缺乏会造成神经髓鞘脱失和轴索变性^[15]。MRI 显示的脊髓后索和侧索对称性病变对 SCD 有特异性,但有时 MRI 敏感性不够高^[16],本文中 3 例患者脊髓 MRI 正常。文中 9 例患者头 MRI 显示的脑白质病变不具有特异性。SCD 患者的神经电生理检查可见以感觉神经受损为主的髓鞘和轴索损害^[17],与本文中患者的检查结果符合。MRI 和神经电生理检查可以显示 SCD 的病变部位,但对于病因不能提供准确的帮助。

SCD 是一种可逆性神经系统疾病,早期治疗预后良好,文中患者接受维生素 B₁₂维持治疗后症状均有所好转,但部分长病程患者有后遗症。SCD 早期漏诊率高,本文中仅 2 例患者初诊明确诊断,漏诊原因可能是患者早期症状不典型,缺乏胃肠道病史,未见维生素 B₁₂水平降低,无巨幼细胞贫血,无脊髓 MRI 病灶,以及

医生对该疾病认识不够。从上述可见,除维生素 B₁₂水平、MRI 和神经电生理以外,应当重视与维生素 B₁₂吸收利用有关因素的检测,提高 SCD 诊断率,以便尽早治疗,获得良好预后。

参考文献

- [1] 黄旭升,蒲传强,崔丽英. 中国亚急性联合变性诊治共识[J]. 中华神经科杂志,2020,53(4):269-273.
- [2] 李楠,王璐,王苏平. 血清维生素 B₁₂ 水平正常的脊髓亚急性联合变性患者临床特点[J]. 山东医药,2018,58(4):74-76.
- [3] 张瑞云,刘岳阳,王辰龙. MRI 正常的脊髓亚急性联合变性的临床特征分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2018,21(6):647-651.
- [4] 尹朝,齐明,王倩. 自身免疫性胃炎研究进展[J]. 中华内科杂志,2020,59(4):322-325.
- [5] 洪金鹏,王弼,陈璠玲,等. 自身免疫性胃炎并脊髓亚急性联合变性:1 例报道并文献复习[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(11):1318-1320.
- [6] 吴江,贾建平. 神经病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2015:159-160.
- [7] SHIPTON M J, THACHIL J. Vitamin B₁₂ deficiency - A 21st century perspective[J]. Clin Med (Lond), 2015,15(2):145-150.
- [8] BAN-HOCK T O H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5):459-462.
- [9] 谭英斌,谢玲,吴云林,等. 自身免疫性胃炎关联疾病 3 例

报道并文献复习[J]. 诊断学理论与实践,2021,20(5):484-490.

- [10] 毛伦林,季莉莉,马爱金,等. 54 例脊髓亚急性联合变性短期随访的回顾性分析[J]. 临床神经病学杂志,2020,33(6):411-415.
- [11] BRIANI C, DALLA T C, CITTON V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings[J]. Nutrients,2013,5(11):4521-4539.
- [12] TOH B H, SENTRY J W, ALDERUCCIO F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis[J]. Immunol Today,2000,21(7):348-354.
- [13] GREEN R, MILLER J W. Vitamin B₁₂ deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population[J]. Clin Chem Lab Med,2005,43(10):1048-1051.
- [14] 马晨,王罗俊,王陵,等. 血清总同型半胱氨酸与脊髓亚急性联合变性的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志,2021,55(12):1442-1448.
- [15] 张永锋,刘玉娇,干方舟,等. 脊髓亚急性联合变性研究进展[J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(2):206-210.
- [16] 李恒宇,陈浩,徐凯,等. 107 例脊髓亚急性联合变性患者的临床特征分析[J]. 神经损伤与功能重建,2018,13(9):456-459,466.
- [17] 王蓉,陈小燕,于生元,等. 脊髓亚急性联合变性患者电生理特点分析[J]. 中华医学杂志,2020,100(13):1023-1027.

(2022-07-24 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

