



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.023

· 继续教育园地 ·

非酮症高血糖性舞蹈症的发病机制及影像学研究进展

李蓉 汪雨萱 黎玉丹 潘松青

[关键词] 高血糖; 舞蹈症; 非酮症

舞蹈症是一组以急性或亚急性起病,出现头部及一侧或双侧肢体的连续、不规则、高幅度、无节律的不自主运动。其临床表现多样,常在运动时加重、安静或放松时减轻、睡眠时消失。其发病率相对较低^[1],在运动障碍疾病中占 2.8%。舞蹈症最常见的病因为脑血管病,其次是糖尿病。非酮症高血糖性舞蹈症(NKHCB)在临床上较少见,通常表现为特征性三联征的一组综合征:非酮症性高血糖、一侧或双侧舞蹈症和 MRI 检查结果显示基底节区 T1 加权像(WI)呈高信号表现,但也可表现出不典型特征,其发病机制及影像学表现机制尚未明确。本文将对 NKHCB 的流行病学、发病机制及影像学研究进展展开综述。

一、NKHCB 的流行病学及分型

Oh 等^[2]分析了 53 例 NKHCB 患者的临床特征,发现所有患者中男女比例为 1:1.76,其中 91% 为亚洲人。目前国内外明确诊断为 NKHCB 的患者约有 100 余例^[3],研究发现该病好发于亚洲老年女性、既往史中已确诊为糖尿病但长期血糖控制不佳或既往未发现糖尿病的患者^[2],不同种族和性别间患病率有所差异的原因可能为遗传因素和(或)多巴胺能的高反应性。

NKHCB 根据其临床特征可分为以下 5 种类型^[4]:(1)经典型,占大多数;(2)有临床症状和影像学异常,但无高血糖;(3)非酮症性高血糖合并有临床症状,但缺乏影像学改变;(4)非酮症性高血糖合并影像学改变,但缺乏临床症状;(5)非酮症性高血糖合并影像学改变和双侧肢体舞蹈样症状。

二、NKHCB 的发病机制

1. 神经解剖学基础:舞蹈症是一种锥体外系疾病。基底神经节投射到大脑皮层的通路包含直接通路(纹状体-苍白球内侧/黑质网状部)和间接通路(纹状体-苍白球外侧/丘脑底核-苍白球内侧/黑质网状部)。大脑皮层兴奋时,直接通路使丘脑的活动增加,间接通路使丘脑活动减少。正常情况下,两条通路相互拮抗,平时以直接通路为主,而间接通路过度抑制会引起舞蹈症。早期的动物研究和病例报告结果显示舞蹈症与丘脑底核有关,但近几十年的研究显示舞蹈症与丘脑底核之外的病变也有一定的相关性^[1]。部分研究认为,糖尿病患者的纹状体区存在无症状性腔隙性梗死灶,高血糖可激活底-丘脑间接通路,引起舞蹈样症状^[5]。

2. 组织病理学机制:不同类型 NKHCB 患者的神经组织病理学研究结果差异很大^[6],可能原因包括活检取材的时间不同及接受尸检患者的直接死因均不是 NKHCB。Mestre 等^[7]通过尸检结果发现在基底节和丘脑中的多发性腔隙与巨噬细胞增殖有关,在壳核的后部区域观察到星形胶质细胞增生和血管外含铁血黄素沉积及穿支血管上的铁质沉积物,因此推断 CT 与 MRI 检查中的信号改变与微出血相关。Abe 等^[8]通过尸检发现 NKHCB 患者纹状体区域的动脉壁增厚,管腔狭窄,组织斑片状缺血坏死,红细胞渗出和巨噬细胞浸润,推断 MRI 中 T1WI 高信号可能与充满脂质的巨噬细胞浸润有关。Nath 等^[9]研究报道纹状体区的病理改变可能与选择性神经元丢失,胶质细胞出现代偿性增生,反应性星形胶质细胞增多有关,未见到沉积的含铁血黄素。然而,某些 MRI 检查中呈现 T1WI 高信号改变的纹状体中并未显示出增多的肥大型星形胶质细胞。

3. 病理生理学基础:目前 NKHCB 的发病机制尚未完全清楚^[10],可能与代谢、感染、激素及自身免疫等因素有关。Hsiao 等^[11]推断由于基底节区长期慢性缺血引起基底节区功能紊乱,从而导致患者出现舞蹈样症状的临床表现。高血糖可导致微血管病变、细胞水肿、血液粘滞度增加,基底节区慢性缺血导致不完全性梗死;高血糖也可引起血管的炎症反应,破坏血脑屏障,使局部血流量减少,抑制三羧酸循环,导致脑组织的能量产生不足,大脑以 γ -氨基丁酸(GABA)为能量来源启动代偿机制,但该代偿机制仅提供基底节区所需能量的 10%~40%,因此无氧代谢增多,生成较多的酸性代谢物质。酮症性高血糖的患者可利用体内乙酰乙酸再合成 GABA,但非酮症性高血糖患者体内的 GABA 很快耗尽,从而使多巴胺(DA)的功能相对增强,体内 GABA 和 DA 动态失衡,从而导致肢体出现舞蹈样不自主动作。绝经后女性体内雌激素浓度降低,增强了 DA 受体的敏感性,在高血糖状态时,DA 受体增多,出现超敏现象,从而导致功能亢进而致病。但大多数 NKHCB 患者通常只出现单侧舞蹈样症状,只有少数患者表现为双侧症状,仅用递质代谢紊乱不能解释其单侧舞蹈样症状的原因。

目前一些研究认为非酮症性高血糖和长期慢性缺血缺氧的协同作用导致了纹状体出现不全性功能障碍^[12],舞蹈样动作的产生与非酮症性高血糖的血糖水平密切相关,而与血浆渗透性无关。研究发现 NKHCB 患者发病前曾有呼吸系统或泌尿系统感染史,同时脑脊液中 IgG 水平增高,推断舞蹈症状的原因可能为中枢神经系统炎性病变和自身免疫反应^[13]。Wang 等^[14]发现 NKHCB 患者的抗磷脂抗体增加,Stenkiewicz-Jarosz 等^[15]

报道 NKHC 患者的纹状体区域中 GABA 能神经元的标记物抗谷氨酸脱羧酶(GAD)的滴度增高,均提示 NKHC 的发病机制可能与纹状体神经元的自身免疫炎症反应有关。以上研究均提示 NKHC 可能是在多种因素相互作用下使基底节区出现功能紊乱而致病,但该病的具体发病机制尚需进一步探索。

4. 影像学病变机制:目前 NKHC 在影像学上的特征性表现有多种假说^[16],包括斑点出血、钙化、缺血性病变、金属沉积、脱髓鞘、沃勒变性和胶质细胞增生等。NKHC 急性或亚急性发病时,CT 成像可见纹状体区高密度影,MRI 可见纹状体区 T1WI 高信号、T2WI 低或等信号,且随着症状的好转病灶逐渐消失,说明该病变的影像学改变是由于钙化所致可能性较小,但钙化灶可在 NKHC 患者尸检结果中见到。有关研究结果认为影像学变化是由于基底节区出血所致^[7]。但刘扬等^[17]报道 NKHC 患者磁敏感加权成像(SWI)中豆状核呈高信号,否定了出血所致影像学改变的假说,推测其原因可能是纹状体区长期慢性缺血,促进星形胶质细胞反应性增生及矿物质沉积。而头颅 CT 高密度影亦与一般的基底节出血性高密度影不同,该病灶为斑片状影且无占位效应及不累及内囊,周围脑组织亦无受损,让人们对出血的假说也提出了质疑。Mestre 等^[7]推断该病影像学改变与斑片状出血有关,长期控制不佳的高血糖破坏了血脑屏障,使红细胞从受损的毛细血管内漏出。部分研究认为纹状体区 MRI T1WI 高信号可能与某些矿物质(锰、锌)沉积有关^[1],但是其多只出现单侧受累的原因尚不清楚。

Oh 等^[2]对报道的 9 例 NKHC 患者行单光子发射计算机断层成像术(SPECT)结果发现,4 例患者舞蹈症状对侧基底节区脑血流灌注不足,4 例患者舞蹈症状对侧基底节区由初始研究时的高灌注在后期转变为低灌注,1 例患者舞蹈症状对侧基底节脑血流灌注成像表现正常。但 Hsu 等^[18]发现 2 例 NKHC 患者病灶侧基底节区域的血流呈高灌注。不同研究结果的不一致可能与起病后检查的时间不同有关,也可能与局部脑血流的自身调节异常有关。Kumar 等^[19]研究发现,NKHC 患者病灶侧纹状体葡萄糖代谢处于低代谢状态,同时 Tan 等^[20]研究发现患者病灶侧纹状体的葡萄糖代谢处于高代谢状态,后期局部葡萄糖代谢明显降低,这种变化为病变中脑葡萄糖代谢衰竭提供了直接证据。

此外,MRI 波谱显示 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰值减低,而肌酸(Cr)的峰值增高,NAA/Cr 比值下降,说明神经元的结构遭到破坏,导致病变区功能紊乱;胆碱化合物(Cho)的峰值上升,Cho/Cr 比值上升,说明神经胶质增生^[10,21];此外,肌醇的存在也提示存在糖尿病神经病变。磷脂酰肌醇的分解代谢使脂类波峰升高,提示存在脱髓鞘病变,推断受损的髓鞘、轴突游离水、增生的星形胶质细胞胞质内的蛋白水化层共同使 T1WI 出现特征性改变。长期慢性的高血糖或高渗性会导致纹状体区内的蛋白质发生华勒变性,NKHC 影像学的变化可用该变性过程出现的蛋白质脱水解释^[12]。

三、NKHC 的影像学特征

NKHC 具有特征性影像学表现,主要为发病初期患侧对侧基底节区(主要是壳核)的 CT 高密度影和 MRI T1WI 高信号

影,T2WI 信号不具有特征性,表现各异,多数呈现低信号,少数呈现稍高或混杂信号^[22]。少数患者的颅脑 MRI 检查表现为基底节区双侧病变^[2]或同侧病变^[5],病灶处边界清楚,通常无明显水肿及无占位效应,且呈现内囊回避,但部分患者影像学亦可不呈现异常信号^[23]。MRI T1WI 高信号影持续时间不等,随着血糖的控制和舞蹈症的消失,高信号影可减弱甚至消失,部分病变可继发腔隙性脑梗死。在基底节区其他代谢性或结构性病变未见此可逆性影像学病变。而 DWI 一般呈现低信号,少数呈现稍高信号影^[24],FLAIR 序列呈等或低信号,少数呈现混合性高低信号影,增强扫描未见增强信号影。

四、NKHC 的治疗及预后

NKHC 的首要治疗是对因治疗,即积极合理控制血糖,大多数临床症状可随血糖降低在数小时内明显好转或消失。然而,20% 患者的症状会持续超过 3 个月,少数患者的症状会复发或持续存在。此外,对于严重持续性舞蹈症状,可用 DA 受体拮抗剂来改善其运动症状,如氟哌啶醇、奋乃静、硫必利、氯丙嗪等,有时亦可联合使用地西泮、氯硝西泮。如果药物疗效欠佳,还可用丘脑腹外侧、苍白球电凝或冷冻手术等。部分药物治疗的患者可能出现迟发性运动障碍等不良反应,需要控制药物的使用剂量,采用个体化治疗方案。

总之,NKHC 最常见于老年女性,特别是长期血糖控制不佳的亚洲老年女性。临床遇到新发舞蹈症和颅脑 CT 检查呈高密度影或颅脑 MRI T1WI 高信号影患者,需要考虑典型或不典型 NKHC 可能。虽然该综合征的发病机制尚未明确,但可能与糖尿病微血管病变、炎症反应、代谢紊乱和神经变性等因素密切相关。该疾病患者的预后大多较良好,增强对该疾病的了解有助于早期诊断和治疗,避免引起患者的恐慌及过度治疗。

参考文献

- [1] Ryan C, Ahlskog JE, Savica R. Hyperglycemic chorea/ballism ascertained over 15 years at a referral medical center[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 48: 97-100.
- [2] Oh SH, Lee KY, Im JH, et al. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 200(1-2): 57-62.
- [3] Tocco P, Barbieri F, Bonetti B, et al. Hemichorea-hemiballismus in patients with non-ketotic hyperglycemia[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(2): 297-298.
- [4] 程淑华, 聂红兵. 糖尿病非酮症性偏侧舞蹈症一例报道[J]. *赣南医学院学报*, 2018, 38(2): 160-161.
- [5] 崔诗爽, 陈生弟, 王刚. 非酮症性高血糖伴偏侧舞蹈症一例[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(1): 54-56.
- [6] Goh LW, Chinchure D, Lim TC. Clinics in diagnostic imaging (166) [J]. *Singapore Med J*, 2016, 57(3): 161-165.
- [7] Mestre T, Ferreira J, Pimentel J. Putaminal petechial haemorrhage as the cause of non-ketotic hyperglycaemic chorea: a neuropathological case correlated with MRI findings. [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(5): 549-550.
- [8] Abe Y, Yamamoto T, Soeda T, et al. Diabetic striatal disease: clinical presentation, neuroimaging, and pathology [J]. *Intern Med*, 2009, 48(13): 1135-1141.
- [9] Nath J, Jambhekar K, Rao C, et al. Radiological and pathological changes in hemiballism-hemichorea with striatal hyperintensity [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(4): 564-568.
- [10] Zheng W, Chen L, Chen JH, et al. Hemichorea Associated With Non-ketotic Hyperglycemia: A Case Report and Literature Review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11(11): 96.
- [11] Hsiao PJ, Kuo CC, Kuo TY, et al. Investigation of the relationship

between non-ketotic hyperglycemia and hemichorea-hemiballism: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(28): e16255.

[12] 石鑫, 台立稳. 非酮症高血糖性舞蹈症发病机制研究进展[J]. 转化医学杂志, 2016, 1(1): 52-54.

[13] Battisti C, Forte F, Rubenni E, et al. Two cases of hemichorea-hemiballism with nonketotic hyperglycemia: a new point of view[J]. Neurol Sci, 2009, 30(3): 179-183.

[14] Wang DM, Su S, Lin ZZ, et al. Recurrent hemichorea in a patient with diabetes and anti-phospholipid syndrome: a case report[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(6): 753-755.

[15] Sienkiewicz-Jarosz H, Witkowski G, Restel M, et al. Movement disorders in diabetes-Report of two cases[J]. Movement Disord, 2016, 31(1): 1538.

[16] Wang W, Tang X, Feng H, et al. Clinical manifestation of non-ketotic hyperglycemia chorea: A case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(22): e19801.

[17] 刘扬, 孙占用, 陈伟红, 等. 非酮症性高血糖伴偏侧舞蹈症 1 例报道[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 355-356.

[18] Hsu JL, Wang HC, Hsu WC. Hyperglycemia-induced unilateral basal ganglion lesions with and without hemichorea A PET study[J]. J Neurol, 2004, 251(12): 1486-1490.

[19] Kumar Vadi S, Mehta S, Kumar R, et al. Severe Contralateral Striatal Hypometabolism in a Case of Diabetic Nonketotic Hyperglycemic Hemichorea on 18F-FDG PET/CT Brain[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(2): e117-e119.

[20] Tan Y, Xin X, Xiao Q, et al. Hemiballism-hemichorea induced by ketotic hyperglycemia: case report with PET study and review of the literature[J]. Transl Neurodegener, 2014, 3(1): 1-5.

[21] 郭亚莉, 张韶君. 非酮症高血糖性偏身舞蹈症二例报道并文献复习[J]. 中国全科医学, 2019, 22(23): 2885-2888.

[22] Xiao F, Liu M, Wang XF. Involuntary choreiform movements in a diabetic patient[J]. Lancet, 2019, 393(10175): 1033.

[23] 魏珍玉, 岳丹丹, 陈昕, 等. 糖尿病非酮症偏侧舞蹈症一例[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(8): 570-571.

[24] Choi HY, Kim YS, Shin HW. Complex pathophysiology of non-ketotic hyperglycemic chorea-ballism with atypical findings on brain magnetic resonance imaging[J]. J Neurol Sci, 2020, 410: 116681.

(收稿日期: 2020-01-14)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.05.024

• 病例报告 •

日本立克次体感染导致急性呼吸窘迫综合征的乙型病毒性肝炎肝硬化一例

骆艳妮 张小玲 赵玉杰 王小闯

[关键词] 立克次体; 急性呼吸窘迫综合征; 乙型病毒性肝炎肝硬化

患者,男,55岁,因“发现乙型病毒性肝炎肝硬化8年余,发热1周”于2019年5月30日入院。患者8年余前因乏力、纳差、腹胀于我院确诊为乙型病毒性肝炎(简称乙肝)肝硬化,给予抗病毒、护肝、免疫调节、抗纤维化治疗,规律服用恩替卡韦分散片至今,病情控制稳定。1周前出现发热,体温波动于38.5~39.5℃,伴乏力、全身疼痛、恶心呕吐,于当地医院给予抗感染、降温等处理效果不佳,以“发热原因待查,乙型肝炎肝硬化失代偿期”收住我院感染科。发病时无寒战、心慌、气短、咳嗽、咳痰、呕血、黑便、尿急、尿频、尿痛等。起病以来精神、食纳欠佳,大小便正常。既往史:4年前行脾切除术,否认结核等传染病史,否认家族遗传病史,否认药物、食物过敏史。预防接种史不详。个人史:吸烟7年余,20支/日;偶有饮酒,200~500g/月;饲养牛羊。体格检查:T 39℃,P 74次/分,R 19次/分,Bp 106/63 mmHg。慢性肝病面容,急性发热貌,表情自如。腹部稍膨隆,腹肌稍紧张,无压痛和反跳痛,无包块,肝脏触诊不佳,脾脏已切除,双下肢无水肿。双足皮肤可见散在斑疹,压之不褪色,疹间可见正常皮肤,无出血点。入院诊断:发热原因待查,乙肝,肝硬化失代偿期,脾脏切除术后。入院后实验室检查结果:结核杆菌DNA定量检测、呼吸道病原体IgM 8项(抗嗜肺军团菌抗

体IgM、抗肺炎支原体抗体IgM、抗肺炎衣原体抗体IgM、抗腺病毒抗体IgM、抗呼吸道合胞病毒抗体IgM、抗甲型流感病毒抗体IgM、抗乙型流感病毒抗体IgM、抗副流感病毒抗体IgM)、甲型、乙型流感病毒抗原筛查及外送布氏杆菌检查结果均为阴性;降钙素原3.635 ng/ml;血常规:WBC计数 $20.52 \times 10^9/L$,PLT计数 $45 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比93.44%;生化全套:总胆红素29.60 μmol/L,直接胆红素16.40 μmol/L,ALT 76 IU/L,AST 144 IU/L,总蛋白45.1 g/L,白蛋白23.1 g/L,白/球比值1.05,碱性磷酸酶138 IU/L,前白蛋白20 mg/L,胆碱酯酶2456 U/L,尿素10.70 mmol/L,血肌酐119.26 μmol/L。给予护肝、抑酸、美罗培南抗感染治疗4天后,患者仍高热,并出现胸闷气短,全身散在皮疹,疹间有正常皮肤,压之不褪色(图1A、1B)。血气分析结果:pH 7.51, PaO₂ 58 mmHg(吸入氧浓度100%),提示I型呼吸衰竭,遂转至重症医学科治疗,给予呼吸机辅助通气、亚胺培南联合替考拉宁抗感染治疗,患者体温仍居高不下(39.0~39.5℃),加用卡泊芬净抗真菌治疗后,患者临床症状无改善,床边胸部X线片检查提示双肺多发渗出,双肺炎症(图2),考虑急性呼吸窘迫综合征(ARDS),遂行纤维支气管镜检查,对肺泡灌洗液行宏基因组新一代测序技术(mNGS)检测,结果提示可见日本立克次体。加用多西环素200 mg每日1次静脉滴注,次日患者体温降至正常,血氧饱和度逐渐上升,顺利脱机拔管。6月11日行胸部CT检查结果提示,双肺弥漫性多发斑片状渗