

# 妊娠剧吐致低钠血症并脑桥中央髓鞘溶解症1例并文献复习

苏婷婷<sup>1</sup>, 邢增苗<sup>1</sup>, 罗佐杰<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学研究生学院, 广西南宁 530000;

2. 广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530000)

**摘要:**目的 探讨妊娠剧吐与低钠血症、脑桥中央髓鞘溶解症关系。方法 报告我院收治的1例妊娠剧吐致低钠血症并脑桥中央髓鞘溶解症患者的诊治经过并进行文献复习。结果 该患者发病过程中存在严重低钠血症及补钠过快情况, 复查MRI可见脑桥呈蝠翼状, 符合脑桥中央溶解综合症。结论 妊娠剧吐可至低钠血症, 低钠血症补钠过快可致脑桥中央髓鞘溶解症。

**关键词:**妊娠剧吐; 低钠血症; 髓鞘溶解; 中心性脑桥

**中图分类号:** R742 **文献标识码:** C **文章编号:** 1001-5817(2019)02-0198-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.021

妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum)是指在妊娠早期出现的,以频繁的恶心呕吐,不能进食为主的症候群,能导致孕妇发生严重的电解质紊乱,其中以低钾血症和低钠血症最常发生。低钠血症(hyponatremia)指血清钠浓度 $<135$  mmol/L,是临床最常见的水盐失衡类型,约占住院患者的30%,不同的低钠血症有不同的治疗原则,不恰当的治疗可能会引发神经渗透性脱髓鞘疾病。脑桥中央髓鞘溶解症(central pontine myelinolysis, CPM)是一种罕见的以脑桥基底部分出现对称性脱髓鞘为病理特征的脱髓鞘疾病,是治疗低钠血症过程中的主要并发症。CPM患者病情危重,预后差,为提高对该病的认识,现将我院收治的低钠血症并CPM 1例报告如下并进行文献复习。

## 1 病历资料

患者,女,20岁,因“反复四肢抽搐、意识障碍10 d”于2017年5月25日入我院。既往史:停经83 d,频繁呕吐1个月余。家属代诉患者于10 d前凌晨2点左右无明显诱因下出现呼之不应、四肢抽搐、牙关紧闭、口吐白沫,双眼上翻、凝视。持续约1 min后抽搐自行缓解,但仍呼之不应。遂至当地医院就诊,2017年5月18日08:41查血WBC  $14.31 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比88.4%,Hb 141.0 g/L,PLT  $210.0 \times 10^9/L$ 。电解质:K<sup>+</sup> 2.0 mmol/L,Na<sup>+</sup> 115.0 mmol/L,Cl<sup>-</sup> 53.0 mmol/L;葡萄糖 5.3 mmol/L;T<sub>3</sub> 3.15 ng/ml,T<sub>4</sub> 12.5 μg/ml,FT<sub>3</sub> 10.75 pg/ml,FT<sub>4</sub> 4.97 ng/ml,TSH 0.42 μIU/ml;孕酮:27.79 ng/ml;血清HCG-B

$>1000$  mIU/ml;HCG(稀释) $>269800$  mIU/ml。血气分析:pH 7.63,CO<sub>2</sub>-CP 5.39 kPa,PO<sub>2</sub> 11.05 kPa,AB 41.30 mmol/L,SB 20.1 mmol/L,SpO<sub>2</sub> 97.6%。14:59复查电解质:K<sup>+</sup> 1.7 mmol/L,Na<sup>+</sup> 111.0 mmol/L,Cl<sup>-</sup> 64.0 mmol/L;葡萄糖:4.88 mmol/L。19:47复查电解质:K<sup>+</sup> 2.3 mmol/L,Na<sup>+</sup> 122.0 mmol/L,Cl<sup>-</sup> 87.0 mmol/L。2017年5月18日08:34复查K<sup>+</sup> 2.2 mmol/L,Na<sup>+</sup> 136.0 mmol/L,Cl<sup>-</sup> 92.0 mmol/L。诊断:①妊娠剧吐;②低钾血症;③低钠、低氯血症;④早孕;⑤颅内感染?脑水肿?⑥癫痫。予补钾补钠、抗癫痫、抗感染等治疗,患者仍有抽搐发作及反复发热。为进一步诊治于2017年5月25日至我院就诊。查体:T:37.4℃,P:120次/分,R:21次/分,BP:15.30/9.84 kPa。神志模糊,两肺呼吸音粗,可闻及大量痰鸣音,心、腹查体未见明显异常。双侧瞳孔等大等圆,直径约5 mm,直接、间接对光反射灵敏。双眼向左凝视,直接、间接角膜反射存在,右侧肢体肌张力增高,肌力不能配合检查,腱反射+++ ,可引出不持续踝阵挛,霍夫曼征(+),巴氏征(+),脑膜刺激征(-)。查血常规:WBC  $9.27 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比94.1%,Hb 88.5 g/L,PLT  $289.9 \times 10^9/L$ ;D-二聚体定性阳性;血清HCG 106048.00 mIU/ml。尿妊娠试验(+).余二便常规、肝肾功能、心肌酶、空腹血糖、凝血功能、感染性疾病综合检查、超敏肌钙蛋白、自身免疫性脑炎相关抗体等检查未见明显异常。腰椎穿刺:脑压22.61 kPa,脑脊液常规:外观透明清亮,潘氏

**第一作者简介:**苏婷婷(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:神经内分泌肿瘤临床特点及免疫组化表达, E-mail: 710780548@qq.com

**通信作者简介:**罗佐杰(1958-),男,教授,博士研究生导师,研究方向:内分泌代谢性疾病、内分泌相关肿瘤, E-mail: zluo888@163.com

试验(一),有核细胞数  $2 \times 10^6/L$ ,脑脊液生化:糖、氯、蛋白均正常范围。2017年5月26日颅脑MRI平扫+MRV血管成像;两侧尾状核头部、豆状核及丘脑局部呈对称性信号异常;两侧筛窦及蝶窦炎症(见图1)。妇科超声:早孕(相当于孕13周<sup>+</sup>)。入院诊断“抽搐查因、癫痫持续状态、电解质紊乱、吸入性肺炎、早孕、妊娠剧吐”。入院后予呼吸机辅助呼吸,地西洋、苯巴比妥控制癫痫,甘露醇脱水降颅压,补钠、补钾、补充B族维生素,器官保护、营养神经等对症支持治疗。患者意识障碍伴反复抽搐,不能除外感染性脑炎,且病程中出现发热,血象升高,CT示两肺炎症,先后予头孢西丁、舒普深、克林霉素、哌拉西林他唑巴坦、甲硝唑、美罗培南、阿奇霉素抗感染,予阿昔洛韦抗病毒治疗。经以上处理,患者癫痫发作基本控制,但意识状态无明显好转,2017年5月31日开始激素诊断性治疗(先予甲泼尼龙500mg/d静脉滴注冲击治疗,后逐渐减量至醋酸泼尼松30mg/d口服)。2017年6月6日开始高压氧治疗(6/6-9/6,12/6)。2017年6月7日复查头颅MRI+增强+DWI提示桥脑见斑片状、两侧尾状核头部、豆状核、丘脑及两侧颞叶边缘部呈对称性信号异常, $T_1$ 低信号、 $T_2$ 及FLAIR高信号,符合脑桥中央溶解综合征(见图2)。综上,修正诊断“脑桥中央髓鞘溶解症、低钠血症、癫痫、中孕、肺部感染”。继续上述治疗3周后,患者神志仍模糊,四肢肌力粗侧4+,肌张力不能配合,双足内翻,左上肢不自主抖动,右下肢踝阵挛(+).2017年6月24日复查妇科超声:中孕,相当于孕15周。2017年6月25日复查头颅+胸部CT:①桥脑、两侧颞叶边缘部改变,符合脑桥中央髓鞘溶解症;②两肺炎症。于2017年6月30日办理出院。

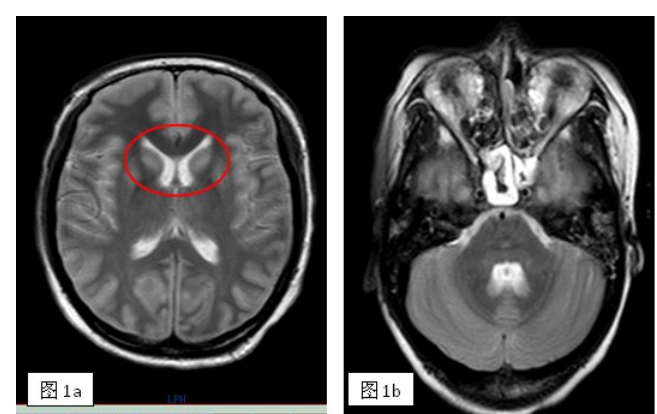


图1 颅脑MRI平扫+MRV血管成像

注:两侧尾状核头部、豆状核及丘脑局部呈对称性信号异常

出院后电话随访(2017年11月1日),家属诉患者意识已恢复,但遗留智力障碍,大小便失禁,生活无法自理。患者于2017年10月24日自行产下一胎儿,出

生胎儿胎膜未破,家人发现时胎儿没有生命迹象。

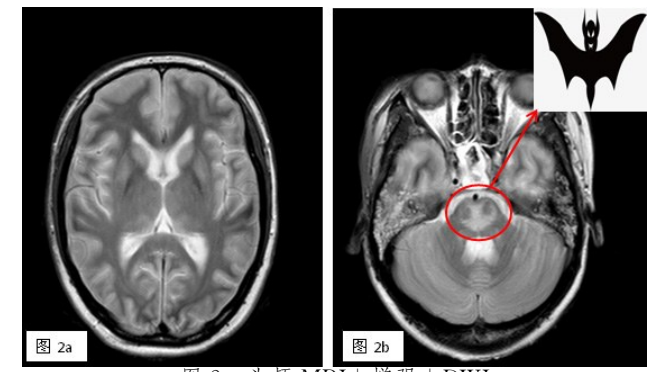


图2 头颅MRI+增强+DWI

注:脑桥病灶似蝙蝠翼状 $T_2$ 异常高信号影

2 讨论

低钠血症在临床上极为普遍,抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)、胃肠道丢失、肾上腺皮质功能减退、肾小管酸中毒、糖尿病酮症酸中毒、肿瘤、噻嗪类利尿剂的使用、器官功能衰竭等均可导致低钠血症的发生,其中妊娠剧吐是低钠血症常见病因之一。我国郑焱<sup>[1]</sup>对2014年1月—2014年4月住院的525例低钠血症患者病因进行回顾性分析,发现6.7%原发疾病为妊娠,国外学者Kabir S等<sup>[2]</sup>在一项关于妊娠妇女血生化特征的研究中发现,36名妊娠剧吐患者中,有13名(36.11%)患有低钠血症。低钠血症又与CPM的发病密切相关,早在1992年和2002年,国外学者Dieterle等和LampI C等<sup>[3-4]</sup>分别回顾分析了315例和424例CPM患者,其病因中低钠血症所占比例分别是32.0%和21.5%,国内郭筱华等<sup>[5]</sup>总结了1999—2005年文献报道的72例CPM发现,其首位病因为各种水电解质平衡紊乱(特别是低钠血症)及快速纠正史(占54.0%)。

CPM由Adams和Victor在1959年首次报道<sup>[6]</sup>,病变位于脑桥中央,髓鞘破坏但神经元相对完好,不伴炎症反应。CPM以往多靠尸体病理诊断,随着影像学技术的发展,目前CPM的诊断除典型的临床表现外,主要依赖中枢神经系统特征性的MRI改变,即 $T_1$ WI呈低信号, $T_2$ WI及 $T_2$ Flair呈高、稍高信号,DWI呈高信号或等信号,增强后周边轻度强化或无强化,病灶呈“凸”字形,栗形或斑片状,冠状位上典型表现为蝙蝠翼形,病变无占位效应,少数累及基底节、皮层、小脑等脑桥外结构<sup>[7]</sup>。其中要注意的是,影像学的改变与临床症状的出现并不同步,常延迟1~2周。该病例发病后第9d查头颅MRI脑桥并未见明显病变。发病后第20d复查头颅MRI桥脑可见斑片状、两侧尾状核头部、豆状核、丘脑及两侧颞叶边缘部呈对称性信号异

常,  $T_1$  低信号、 $T_2$  及 FLAIR 高信号, 与发病后第 9 d 比较, 桥脑病变较前明显, 呈蝠翼状, 符合脑桥中央溶解综合症。

目前, CPM 的发病机制仍未明确, 有学者搜集近年来的 CPM 的相关报道和研究, 结果表明其发病与快速纠正低钠血症导致的脑细胞内外水电解质失衡、血脑屏障受损及特殊细胞因子的分泌有关, 可继发于多种原因导致的低钠血症, 低钠血症时脑组织处于低渗状态, 过快地补充高渗盐水、纠正低钠血症使血浆渗透压迅速升高, 引起脑组织脱水和血-脑脊液屏障破坏, 有害物质透过血-脑脊液屏障可导致髓鞘脱失<sup>[8]</sup>。此外, 酗酒、营养不良、肿瘤、肝肾功能衰竭、移植后、免疫抑制、低血糖、高磷血症和低钾血症等均会增加其发病风险<sup>[9-10]</sup>。该病例患者病程中外院多次查血电解质提示低钠血症, 既往史提示停经 83 d, 频繁呕吐 1 月余, 曾有 1 d 内血钠浓度由 115 mmol/L 上升至 136 mmol/L, 24 h 内血钠升高达 21 mmol/L, 血浆晶体渗透压变化超过 30 mmol/L。患者低钠血症原因考虑与妊娠剧吐相关, 而补钠速度过快导致患者血脑屏障受损, 并发脑桥中央髓鞘溶解症。正确补钠可以避免 CPM 的发生, 在纠正低钠血症过程中, 无论何时, 血钠离子浓度升高的速度 24 h 内都不宜超过 8 mmol/L, 48 h 内不能超过 18 mmol/L<sup>[11]</sup>, 在补钠期间, 应密切监测血电解质变化及有无神经系统症状出现, 对于出现相应可疑症状的患者, 应及早完善头颅 CT 及 MRI 检查, 以便早诊断, 早治疗, 提高预后。

CPM 为少见病, 表现多种多样, 主要包括意识障碍、癫痫发作、四肢迟缓性瘫、吞咽及言语障碍、眼震及眼球凝视障碍、精神及神经症状等, 可呈闭锁综合征, 需与脑梗死、脑桥炎、中毒、脑桥肿瘤及多发性硬化等疾病鉴别, 典型 MRI 表现往往在病后 1~2 周才显像, 临床极易漏诊、误诊。此外, 严重低钠血症亦可导致谵妄、癫痫发作、脑干疝、呼吸抑制、昏迷等严重不可逆性神经损伤, 甚至死亡<sup>[12]</sup>。本病例发病初期血钠曾低至 111.0 mmol/L, 属于严重低钠血症, 发病初期表现为癫痫发作伴意识障碍, 考虑为严重低钠血症时脑脊液转移量无法代偿颅内压的增加所致, 而发病后快速补钠, 导致了患者脑桥中央髓鞘溶解, 严重低钠血症及脑桥中央髓鞘溶解的双重打击, 是导致患者预后不佳的重要原因之一。通过对本例临床资料进行回顾性分析, 临床医生应对低钠血症患者提高警惕, 提高对 CPM 的认识, 同时在临床工作中及时与影像学医生交流信息, 减少 CPM 的漏诊、误诊率。

CPM 没有特异性的治疗方法, 主张以预防为主, 目前明确推荐的治疗方案是支持治疗, 此外, 在国内外病例报道中, 急性期使用脱水剂、糖皮质激素冲击治

疗、应用促甲状腺激素释放激素、血浆置换、静脉注射免疫球蛋白、高压氧治疗、补充 B 族维生素等能改善其预后, 但是缺乏临床大样本病例研究的支持。还有研究表明, 重新诱导低钠血症也许是一种潜在的治疗方案<sup>[13]</sup>, 这些都有待未来的研究证实。CPM 预后较差, 患者往往遗留永久性的神经精神症状, 本病例住院期间经抗癫痫、抗感染、营养神经、激素冲击、补充维生素 B、高压氧等治疗, 出院时仍意识模糊, 四肢不自主抖动, 出院 4 个月后随访, 患者虽然恢复意识, 但是智力受损, 大小便失禁, 生活无法自理, 预后欠佳。

妊娠期间发生 CPM 的报道较少, 本例患者发病后意识障碍, 对患者的既往史、家族史等采集具有一定的局限性, 患者低钠血症是急性还是慢性, 其病因真的是妊娠剧吐所致, 还是存在其他原因, 这些目前都难以求证。该病例提示在临床工作中要认真对待电解质紊乱问题, 对于妊娠期妇女的呕吐, 不应放松警惕, 同时, 在纠正低钠血症过程中, 要严格控制补钠速度, 治疗应以神经系统症状为依据, 严禁补钠过快, 对于突发癫痫、意识障碍、言语障碍、四肢瘫痪等患者, 应该警惕 CPM 发生的可能, 及早积极治疗, 以获得最佳治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] 郑焱. 住院患者低钠血症的患病率和病因分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [2] Kabir S, Basher MS, Akhter H, et al. Clinico-biochemical Profile of Women with Hyperemesis Gravidarum Admitted in a Tertiary Hospital[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(3):483-489.
- [3] Dieterle L, Büchler G, Pfitzer F. Central pontine myelinolysis[J]. Dtsch Med Wochenschr, 1992, 117(9):332-336.
- [4] Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis[J]. Eur Neurol, 2002, 47(1):3-10.
- [5] 郭筱华, 赵忠新. 脑桥中央髓鞘溶解症的流行病学、发病机制和临床特点[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(4):275-277.
- [6] Arams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients[J]. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1959, 81(2):154-172.
- [7] 马永金, 刘硕, 李彤, 等. 桥脑中央髓鞘溶解症 MRI 表现及其在诊断中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(5):1041-1043.
- [8] 常艳宇. 脑桥中央髓鞘溶解症的发病机制、临床特点及诊断[C]//中华医学会、中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下), 2014:1.

- 关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 880-882.
- [15] 张静, 刘静, 陈丹, 等. 新疆地区体检人群胆囊结石与代谢综合征及其组分相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(9): 894-896.
- [16] Chen Y, Kong J, Wu S. Cholesterol gallstone disease: focusing on the role of gallbladder[J]. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 2015, 95(2): 124.
- [17] Levinson SS. High-Density Lipoprotein Metabolism and Reverse Cholesterol Transport[J]. Journal of Clinical Ligand Assay, 2006, 29(1): 23-28.
- [18] Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease[J]. Hepatology, 2000, 31(2): 299-303.
- [19] 陈海平, 杨文军, 邱招涨, 等. 雌性激素及脂质代谢异常在胆囊结石发病中的作用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21(4): 282-284.
- [20] 陈孝平, 汪建平. 外科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 461-462.
- [21] 黄志强. 胆囊结石[M]//吴阶平, 裘法祖, 吴孟超, 等. 黄家骊外科学(中). 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1799.
- [22] 卢绮萍. 关注胆囊结石病治疗策略的争议、共识与发展[J]. 腹部外科, 2017, 30(5): 334-337.
- [23] 郭绍红译, Maria Coats, Sami M Shimi. 胆囊切除术与消化道癌症的风险: 一项系统性综述[J]. 中国微创外科杂志, 2017(1): 27-32.
- [24] 赵海鹰, 刘金钢. 从过度和不足角度看无症状性胆囊结石与胆囊息肉的规范化治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(10): 1053-1057.
- [25] 宋睿, 杜国平. 保胆取石的研究现状及结石复发的探究[J]. 医学综述, 2017, 23(21): 144-148.
- [26] 郑学彪. 微创保胆取石术与腹腔镜胆囊切除术治疗胆结石的手术效果分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(4): 147-148.
- [27] Hyun JJ, Lee HS, Kim CD, et al. Efficacy of Magnesium trihydrate of Ursodeoxycholic Acid and Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution: A Prospective Multi-center Trial[J]. Gut & Liver, 2015, 9(4): 547-555.
- [28] 陈跃, 冯连吉, 李全朋, 等. 中西药联合应用溶解胆结石的实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(10): 1188-1191, 1197.
- [29] Meng ZW, Han SH, Zhu JH, et al. Risk Factors for Cholangiocarcinoma After Initial Hepatectomy for Intrahepatic Stones [J]. World J Surg, 2017, 41(3): 835-843.
- [30] 唐乾利, 刘祖军, 伍松合, 等. 大黄灵仙胶囊降低胆石术后残石率及复发率疗效观察[J]. 新中医, 2002, 34(6): 17-19.
- [31] 俞渊, 王兵, 唐乾利, 等. 大黄灵仙颗粒调控 IL-6、EGR-1 表达治疗胆石症的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1514-1517.
- [32] 唐乾利, 王兵, 俞渊, 等. 大黄灵仙颗粒对慢性肝纤维化胆石病兔干预作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38(1): 6-10.
- [33] 唐乾利, 黄欣, 俞渊, 等. 兔胆石症的代谢组学特征及大黄灵仙胶囊的干预作用[J]. 医学导报, 2013, 32(12): 1538-1542.
- [34] 唐乾利, 吕震, 王兵, 等. 大黄灵仙胶囊调控 ABCB1 和 ABCC2 干预胆结石形成的作用机制研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 4-10.

收稿日期: 2019-03-11; 修回日期: 2019-03-20

(上接第 200 页)

- [9] De Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(8): 709-716.
- [10] Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review[J]. European journal of neurology, 2014, 21(12): 1443-1450.
- [11] Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. BMC Med, 2014, 12: 1.
- [12] Patterson JH. The impact of hyponatremia[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(5 suppl): 5S.
- [13] R J Martin. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(Suppl 3): iii22-8.

收稿日期: 2019-02-26; 修回日期: 2019-04-01