

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.002

慢性酒精中毒性脑病诊治研究进展*

程雅莉, 杨军, 曹笃, 李航, 郁斌[△]

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

摘要:慢性酒精中毒性脑病(CAE)是因酗酒引起硫胺素缺乏所致的神经系统慢性疾病,其发病机制与星形胶质细胞肿胀、线粒体功能受损、氧化应激增加、谷氨酸兴奋性毒性损伤等有关。该病临床表现多样,且易与其他神经系统疾病症状重合,临床难以鉴别。目前,CAE尚缺乏特异的检验检查方法,主要依靠饮酒史及临床表现来诊断,头颅核磁共振成像技术的发展也为疾病的早期诊断提供了帮助。硫胺素替代疗法是治疗CAE的关键,也是治疗进展的新方向。

关键词:慢性酒精中毒性脑病;发病机制;头颅核磁共振成像;硫胺素

中图分类号:R971

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0005-05

Research Progress on the Diagnosis and Treatment of Chronic Alcoholic Encephalopathy

CHENG Yali, YANG Jun, CAO Du, LI Hang, YU Bin

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Chronic alcoholic encephalopathy (CAE) is a chronic neurological disorder caused by thiamine deficiency due to alcoholism. Its pathogenesis is associated with astrocytes swelling, impaired mitochondrial function, increased oxidative stress, glutamate excitotoxic injury and other related. The disease has diverse clinical manifestations and is easy to overlap with symptoms of other neurological diseases, which is difficult to identify clinically. At present, the diagnosis of the disease lacks specific test methods and mainly relies on the drinking history and clinical manifestations, and the development of head magnetic resonance imaging (MRI) has certain significance for early diagnosis. Thiamin replacement therapy is the core of CAE treatment, and some studies in recent years have brought new directions to treatment.

Key words: chronic alcoholic encephalopathy; pathogenesis; head magnetic resonance imaging; thiamine

世界卫生组织《全球酒精与健康报告 2018》指出,全球每年约 280 万人因酗酒致死^[1]。酒精对人体多个系统的损害常不可逆,其作用于脑组织会产生慢性、易复发的病变。慢性酒精中毒性脑病(CAE)由 Marchiafava 和 Bignami 在 1903 年首次提出^[2],是指长期大量酗酒引起人体营养代谢障碍,尤其是硫胺素缺乏,导致神经系统功能严重损害的一种疾病。临床对 CAE 的诊治面临一系列挑战,如发病机制不清、临床表现复杂、诊断方法有限,常被漏诊、误诊,若治疗不及时可能会导致严重并发症。为提高临床诊断率及治疗率,现对 CAE 的研究进展作如下综述。

1 病因

CAE 最明确的病因为长期饮酒所致硫胺素缺乏^[3-5]。以酒精为主的饮食热量高,但营养价值低,致使人体对硫胺素的需求增加但吸收减少,导致 80% 的酒精依赖者出现明显的硫胺素缺乏^[4,6-7]。硫胺素属于水溶性维生素,广泛存在于肉类、蔬菜、水果、谷物中,是人体各组织所必需的营养素,其缺乏会导致神经递质合成、核酸合成、脂肪合成代谢障碍,对大脑和心脏影响严重^[6]。葡萄糖在硫胺素的辅助下转化成三磷酸腺苷(ATP),为中枢

神经系统供能,而人体的硫胺素贮备有限(约 30~50 mg),主要储存于心脏、大脑、骨骼肌、肝脏、肾脏^[8-9]。正常生理情况下,每 1 000 kcal 约消耗 0.5 mg 硫胺素,故人体硫胺素每日需求量为 1~2 mg。如停止硫胺素供给,2~3 周内体内储存量会消耗殆尽,4~6 周会出现硫胺素缺乏症^[6,8]。

2 发病机制

目前,CAE 的发病机制尚无统一定论,多认为是因硫胺素缺乏引起一系列病理生理改变,导致神经系统功能障碍。硫胺素是葡萄糖、脂质、氨基酸、神经递质代谢过程的重要辅助因子,其活性形式为二磷酸硫胺素^[10]。后者可辅助多种酶复合物发挥正常功能,包括丙酮酸脱氢酶复合物(连接糖酵解及三羧酸循环)、 α -酮戊二酸脱氢酶复合物(参与线粒体能量代谢的三羧酸循环关键限速酶)、转酮醇酶(通过戊糖磷酸途径参与核酸和脂质的生物合成)、支链 α -酮酸脱氢酶复合物(参与支链氨基酸代谢)^[3,6,10]。当硫胺素缺乏时,多种主要酶系统功能障碍会引起下列改变。

酒精直接毒性作用:酒精是一种脂溶性物质,对脑组织有较强的亲和力,其代谢产物能与脑组织中丰富的卵磷脂结合,从而对神经细胞产生直接毒性作用,破坏

*基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技项目[cstc2017shmsA130111]。

第一作者:程雅莉,女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向为慢性酒精中毒性脑病,(电子信箱)chengyali1012@163.com。

[△]通信作者:郁斌,男,大学本科,主管技师,研究方向为慢性酒精中毒性脑病,(电子信箱)c.benjamin@163.com。

大脑皮层的完整性,影响相关感觉通路的传导^[11]。

星形胶质细胞毒性水肿:星形胶质细胞广泛分布于中枢神经系统,其在维持血脑屏障完整性、神经调节、突触调节、扩张和收缩血管等过程中发挥重要作用^[12]。硫酸胺缺乏会导致多种酶活性降低,有毒中间体蓄积,丙酮酸向乙酰辅酶A转化受阻,增加乳酸的转化^[17]。而乳酸堆积会上调AQP4通道蛋白在星形胶质细胞的表达,引起星形胶质细胞肿胀变性,加剧乳酸性酸中毒,三者形成恶性循环^[10]。星形胶质细胞与神经元构成功能单位,给神经元提供碳骨架,其功能受损会使神经元功能破坏、细胞凋亡,导致神经变性。同时,星形胶质细胞毒性水肿还会使谷氨酸转运蛋白1(GLT-1)和谷氨酸/天冬氨酸转运蛋白(GLAST)表达下降,引起谷氨酸转运减少,游离谷氨酸增多,对脑组织形成兴奋性毒性损伤^[3,13]。

线粒体功能障碍:硫酸胺缺乏可引起相关依赖酶活性降低,导致线粒体功能障碍,使内皮细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞的三羧酸循环活性下降,能量生成减少^[10]。由于神经系统缺乏足够的能量支撑,导致神经再生及神经营养因子生成减少^[13],脑组织受损进一步加剧。

对氧化应激的影响:神经元消耗的氧多于线粒体产生的氧,这种高耗氧特性导致大脑对氧化应激极敏感。硫酸胺缺乏会引起星形胶质细胞毒性水肿及线粒体功能障碍,导致细胞氧化还原机制失效,活性氧净产量增加,如一氧化氮、超氧阴离子自由基。过量的一氧化氮具有强大的神经毒性作用,可引起血脑屏障破坏、神经元丢失及脑组织损伤^[3,10,14]。另外,长期酗酒会导致营养吸收易发生障碍,抗氧化物质如维生素C、维生素E丢失增多而吸收减少,导致神经系统抗氧化能力下降,进一步加重氧化应激^[13]。

炎性反应增加:小胶质细胞是中枢神经系统主要的免疫防御细胞,是第一道也是最主要的免疫防线。当硫酸胺缺乏时,小胶质细胞被激活,促炎因子分泌增多,释放多种炎性因子,如白细胞介素 1β (IL- 1β)和白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),产生强烈的炎性反应,损害脑组织正常功能^[10]。同时,硫酸胺被认为是一种抗炎维生素,其缺乏会导致神经系统抗炎能力减弱^[15]。

3 临床表现

CAE的临床表现与病理结构损害一致,但与影像学损害程度不完全匹配^[11]。国内共识将CAE分为六大类,即韦尼克脑病(Wernicke's encephalopathy, WE)、科尔萨科夫综合征(Korsakoff Syndrome, KS)、慢性酒精中毒性痴呆、酒精性震颤谵妄、酒精性癫痫、酒精性精神和行为障碍^[16]。国内外对WE和KS的研究最多,两者是

同一疾病的不同发展阶段。WE是急性的,通常可逆;而KS是慢性的,通常不可逆。由于这两类疾病的临床表现复杂,且易与其他神经系统疾病症状重叠,故临床诊断较困难。

WE:WE的经典三联征为精神意识障碍、眼球运动障碍、共济失调^[6-7,9]。最常见的特征为精神意识障碍,可见于34%~82%的患者^[3]。认知变化的范围从冷漠和轻度神经认知症状到严重症状,包括罕见情况下的昏迷^[7],这主要是由脑干网状结构功能受损所致。眼球运动障碍是WE的另一重要特征,表现为眼球震颤和眼肌麻痹,归因于中脑导水管周围、脑桥被盖部受损。共济失调以躯干和下肢共济失调最常见,与小脑神经元变性凋亡有关^[3]。尸检研究报告指出,WE在西方国家人群的患病率为0.4%~2.8%,而在酒精使用障碍患者中患病率增至12.5%^[4,17-18],但WE的临床诊断率却很低^[6]。这是由于典型三联征同时存在的概率很小,仅为10%~16.5%,19.0%的患者不具备其中任何症状,且多数症状不典型^[3,8,19]。有部分患者会出现体温过低、低血压,这是因下丘脑损害所致^[7],也可表现为由乳头体损害导致的耳聋等^[8]。当患者长期饮酒且出现以上不典型症状时,应考虑WE的诊断。

KS:KS是一种特殊的遗忘综合征,属慢性神经精神疾病。KS常见于慢性酒精滥用的情况下,与WE具有相关性,若不治疗,约有80%WE会发展到KS^[7,19]。在无饮酒障碍的情况下,患者是否会进展到KS目前尚不清楚^[13]。KS患者脑组织存在多个区域的损害,导致出现严重的顺行性遗忘,主要表现为对近期事物存在明显的记忆障碍且不自知^[4],同时还存在精神错乱,表现为虚构、错构^[20]。

其他临床类型:慢性酒精中毒性痴呆是因长期酗酒导致明显的认知功能下降,患者对酒精的极度渴望超越一切,其生活不能自理,最终会因并发多种疾病而死亡。酒精性震颤-谵妄中,震颤多见于手、面、舌等部位,多为粗大性、摇摆性震颤;谵妄是指患者出现各种幻觉,且常伴虚构、错构。酒精性癫痫可表现为多种形式的癫痫发作,以全身强直-阵挛发作最常见,严重者可出现癫痫持续状态。酒精性精神和行为障碍患者多伴有情绪不稳定及不同程度的精神病性障碍,如焦虑、抑郁、躁狂等,同时还可出现酒精戒断症状^[16]。

4 辅助检查

4.1 硫酸胺测定

硫酸胺缺乏是CAE的病因,理论上可通过检测血液硫酸胺水平辅助诊断,但因缺乏特定临界参考值及实验技术的限制,导致该项检测缺乏敏感性和特异性^[3,6-7]。

4.2 头颅核磁共振成像(MRI)

头颅MRI为CAE首选的检查方法^[1,5],尤其对临床表现不典型的患者有重要意义,特异度高达93%^[19],能

清楚显示病灶的部位、形态、受损程度等特点,但酒精对神经系统的损害个体差异明显,MRI检查可能存在假阴性结果,故MRI正常仍不能排除CAE,需紧密结合临床获取的其他有效信息。弥散加权成像(DWI)对CAE的早期病变较敏感^[16],其表观扩散系数(ADC)值可用于评估脑组织损伤是否可逆,对其进行动态分析有助于CAE的早期诊断和预后判断^[15]。对CAE患者进行磁共振波谱分析(MRS)检查可出现脑损伤部位的N-乙酰天冬氨酸(NAA)/肌酐(Cr)比值降低^[1],给予硫胺素治疗后,该比值可恢复正常,故对NAA/Cr比值进行动态监测可指导预后评价^[16,19]。

长期饮酒会损害大脑多个区域,受累部位不同,MRI影像学表现也不相同^[2]。乳头体是最易受损的部位,乳头体萎缩是硫胺素缺乏的标志^[16]。乳头体萎缩常在脑病发作1周内的MRI扫描中发现,主要有5种表现形式:1)WE。典型MRI表现为中脑导水管周围、第三脑室及第四脑室旁、乳头体、内侧丘脑等部位出现对称性异常信号影,T1WI上低信号,T2WI上高信号,FLAIR序列及DWI明显高信号^[2,8,11];约50%的患者出现非典型MRI表现,包括小脑上部、颞神经核、红核、齿状核、尾状核和大脑皮层的FLAIR及T2WI高信号^[7,21]。2)脑萎缩。CAE患者MRI检查常表现出与年龄不相符的广泛脑萎缩,多在疾病早期就已出现,主要表现为脑回体积明显缩小、脑沟脑池变宽。小脑萎缩是特征性改变之一,其中小脑蚓部萎缩最明显,常与大脑皮层萎缩同时存在^[22]。3)胼胝体变性。属于慢性酒精中毒的罕见并发症之一,长期酗酒可引起胼胝体脱髓鞘。在MRI上表现为胼胝体大片弥漫性对称性肿胀,为长T1长T2信号影,FLAIR为高信号。矢状位是显示胼胝体的最佳位置,可见典型的“夹心饼干征”。4)脑白质脱髓鞘。MRI表现为双侧侧脑室周围及半卵圆中心脑白质多发点状或片状异常信号影,T1WI上低信号,T2WI上高信号,FLAIR上高信号。这归因于脑深部白质几乎不存在侧支循环,导致该区域易受缺血缺氧影响。5)脑桥中央髓鞘溶解症。该病多继发于严重全身性疾病,如恶性肿瘤、糖尿病、重症感染、肝硬化后期等,从而引起低钠血症,进而促发该病。同时,该病也可由慢性酒精中毒引发。MRI表现为脑桥中央对称性长T1长T2信号影,周围组织一般不受影响^[2,5,11,16]。

5 诊断

目前,CAE的诊断主要依靠临床诊断。首先,应对高危人群进行识别,需详细询问饮酒史;其次,注意CAE不同临床类型的表现特点,尤其对症状不典型患者应更加警惕;最后,充分利用辅助检查,尤其是头颅MRI。但任何形式的辅助检查都不应延迟对CAE疑诊

患者的治疗,临床治疗中,患者对硫胺素治疗的良好反应被认为是一种很好的诊断策略^[6-7,17]。

6 治疗

6.1 戒酒

戒酒是治疗是否成功的关键^[16]。所有药物的治疗效果都是有限的,除非患者完全停止饮酒。

6.2 药物治疗

6.2.1 外源性硫胺素替代治疗

长期饮酒导致硫胺素缺乏是CAE的病因所在,故其核心治疗措施便是补充硫胺素。目前,尚无充分的证据证明硫胺素的最佳剂量、频率、给药途径及持续时间,目前的建议多是基于临床经验和专家建议^[9,17]。

在给药剂量方面,长期酗酒者易存在营养吸收障碍、肝功能异常及神经毒性物质增加,故CAE患者每天需要更高剂量的硫胺素^[13,21],PRUCKNER等^[4]的研究表明,给予高剂量硫胺素(200 mg/d)可促进酒精戒断过程中认知功能障碍的恢复。在给药频率方面,SINHA等^[7]的研究表明,硫胺素的血浆半衰期仅为96 min^[17],故每日给予2~3次硫胺素可能会获得更好的生物利用度,并有利于恢复体内正常硫胺素水平,以实现其在血脑屏障的最佳扩散^[4]。在给药途径方面,口服硫胺素的利用率最低。与健康成年人相比,营养不良的酗酒者硫胺素肠道吸收降低至30%左右,口服100 mg硫胺素只能吸收1.5 mg。即使没有营养不良,酒精也会使1/3患者的硫胺素吸收率降低约50%^[9],故CAE的硫胺素治疗推荐肠外给药,且静脉给药优于肌肉给药^[17-18]。在治疗持续时间方面,对于CAE,足量硫胺素肠外给药持续5~10 d,待急性症状缓解后可调整为口服,剂量为100~300 mg/d,持续数周,如果患者继续饮酒,应“无限期”预防性补充硫胺素^[4]。

基于非对照研究和经验数据,英国皇家医学院建议可将500 mg硫胺素溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉输注时间应长于0.5 h,每日3次,持续2~3 d。如果患者症状改善,则调整为肌肉注射硫胺素250 mg,每日1次,持续3~5 d^[6,8]。可见,硫胺素治疗CAE的给药剂量尚无统一标准,但普遍推荐高剂量肠外给药,每日3次,当临床症状好转后可改为口服硫胺素数周。

在硫胺素给药过程中,需注意以下内容:首先,应关注有无过敏反应发生。在肠外给予硫胺素过程中,静脉注射所致过敏发生率约为四百万分之一,而肌肉注射为五百万分之一^[4,17]。其次,注意电解质的补充,尤其是镁。镁是硫胺素依赖性酶和神经化学传递发挥正常功能的重要辅助因子,镁缺乏与硫胺素缺乏及肠外硫胺素替代治疗失败有一定相关性^[7]。另外,为避免医源性酒精中毒性脑病的发生,应在补充葡萄糖之前补充硫胺素,

因为硫胺素是葡萄糖代谢的重要辅助因子,当硫胺素缺乏患者补充葡萄糖时,体内少量的硫胺素储存将迅速耗尽,糖酵解进一步受限,丙酮酸氧化受阻,血中丙酮酸浓度升高,导致病情进一步加重^[3,23]。

6.2.2 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂

谷氨酸作为一种兴奋性神经递质,其浓度升高所致兴奋性毒性损伤是CAE的发病机制之一。N-甲基-D-天冬氨酸受体作为谷氨酸的作用靶点,其拮抗剂对CAE治疗有一定作用,如阿坎酸、氟吡汀^[10,13]。

6.2.3 以 γ -氨基丁酸(GABA)受体为靶点的药物

中枢神经系统存在大量GABA受体-氯离子通道-苯二氮䓬受体复合物,苯二氮䓬类药物通过激动苯二氮䓬受体促进GABA与其受体结合,使氯离子通道开放增多,氯离子内流增加,使膜超极化形成抑制性突触后电位,从而对中枢神经系统产生抑制作用。此外,苯二氮䓬类药物可抗焦虑、镇静、抗癫痫,有利于酒精戒断的治疗^[13,16]。

6.2.4 以多巴胺及阿片受体为靶点的药物

酒精是精神刺激性成瘾物质,酒精依赖与中脑腹侧被盖区-伏隔核通路的奖赏环路有关。长期摄入酒精能促进中脑腹侧被盖区释放多巴胺,神经投射至伏隔核,产生愉悦和欣快感^[24];同时,可促进基底节区阿片受体产生吗啡样效应,形成奖赏效应,导致酒精依赖^[13]。因此,破坏奖赏环路能一定程度限制饮酒行为,可用于CAE的临床治疗,代表药物包括纳美芬和纳曲酮。

6.2.5 神经保护治疗

氧化应激增加、线粒体功能受损、神经保护因子减少均可促进CAE的发生。因此,神经保护治疗对CAE有重要辅助作用,常用药物包括依达拉奉(清除氧自由基)、艾地苯醌及辅酶Q10(保护线粒体功能)、奥拉西坦(营养神经)^[16]。

6.2.6 其他具有前景的治疗药物

目前,对于CAE的治疗仍在不断探索中。已有研究证明,抗炎药对神经系统退行性疾病具有潜在疗效,如非甾体类抗炎药、米诺环素、 β -内酰胺类抗生素。同时,米诺环素还能抗氧化、抗凋亡;头孢曲松钠能减少星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白GLT-1b的丢失,从而减少谷氨酸的毒性堆积;纳米微粒如氧化铈或二氧化铈具有抗氧化应激作用,可促进神经系统功能恢复;干细胞移植在神经系统疾病治疗方面颇具前景。在侧脑室下区和海马齿状回颗粒细胞下层,神经干细胞可产生分化的神经元或神经胶质细胞,从而促进神经再生。硫胺素缺乏时,大脑这2个主要神经源性区域的神经再生都会减少,干细胞移植可能修复CAE患者大脑脆弱区域的损伤,但由于纳米微粒、干细胞移植对人体可能存在潜在威胁,目前尚处于实验探索期^[3,10]。

6.3 康复及心理干预治疗

CAE患者常存在神经功能慢性受损表现,如四肢麻木、震颤、记忆力减退等,可予以针灸等康复治疗。对左侧背外侧前额叶进行重复高频经颅磁刺激可调节神经可塑性,影响多巴胺功能,减少饮酒行为^[13,16]。CAE患者常合并一定程度的心理健康问题,如抑郁、焦虑,严重者甚至会出现自杀倾向,需给予此类患者长期的心理干预治疗,对戒酒及临床治疗均有辅助作用。

7 小结

近年来,脑结构功能网络研究的进步及影像学技术的突破为CAE的早期诊断提供了帮助,但仍无特异的诊断方法,多依靠患者病史及医师经验。今后,CAE的诊断方法需继续寻找新思路,如功能磁共振、神经电生理检查等。同时,CAE的治疗也应继续探索新方向,如根据发病机制寻找新的治疗靶点等。

参考文献:

- [1] 金琳燕,程雅莉,汤金华,等. 慢性酒精依赖磁共振表现的研究进展[J]. 重庆医学,2019,48(19):3355-3358.
- [2] 许克宁,吕国士,杨东魁,等. 慢性酒精中毒性脑病的磁共振成像特征及临床表现分析[J]. 医学综述,2018,24(16):3320-3323.
- [3] 周露玲,杨琴. 韦尼克脑病的诊治进展[J]. 现代医药卫生,2016,32(8):1173-1176.
- [4] PRUCKNER N, BAUMGARTNER J, HINTERBUCHINGER B, et al. Thiamine Substitution in Alcohol Use Disorder: A Narrative Review of Medical Guidelines[J]. Eur Addict Res, 2019, 25(3): 103-110.
- [5] 李剑兰. 慢性酒精中毒性脑病的临床及磁共振成像特点[J]. 实用医学影像杂志,2016,17(5):453-455.
- [6] CHANDRAKUMAR A, BHARDWAJ A, T JONG GW. Review of thiamine deficiency disorders: Wernicke encephalopathy and Korsakoff psychosis[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 30(2):153-162.
- [7] SINHA S, KATARIA A, KOLLA BP, et al. Wernicke Encephalopathy - Clinical Pearls[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(6): 1065-1072.
- [8] 徐鹏,徐璐,刘雷,等. 韦尼克脑病20例临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(13):1454-1459.
- [9] Meier S, Daepfen JB. Prevalence, prophylaxis and treatment of Wernicke encephalopathy. Thiamine, how much and how do we give it? [J]. Rev Med Suisse, 2005, 1(26):1740-1744.
- [10] ABDOL E, HAZELL AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations[J]. Neurochem Res, 2015, 40(2):353-361.
- [11] 楼小琳,杨兴东,张苗. 酒精中毒性脑病的临床及影像学特征[J]. 北京医学,2007,29(7):395-397.
- [12] 徐伟,徐铃. 星形胶质细胞的生物学功能[J]. 生命的化学,2010,30(1):12-17.