

# 海洛因海绵状白质脑病概述

郑精选, 周 亮

【关键词】 海洛因; 海绵状白质脑病

【中图分类号】 R 742

【文献标识码】 A

doi: 10.3969/j.issn.1009-2595.2014.06.037

1874 年, 英国化学家 C. R Wright 首次用吗啡与双乙酰合成海洛因, 其效价是吗啡的 2~3 倍, 在脑内转化成乙酰吗啡与大脑中的阿片受体结合, 一方面有兴奋中枢神经系统的作用, 另一方面也有抑制的作用。海洛因是一种极易上瘾的非法毒品, 滥用可导致多种神经系统的并发症的发生, 例如脑卒中、脑血管炎、高血压脑病、周围神经病、癫痫、横贯性脊髓病、急性横纹肌溶解症等, 最常见的并发症是过量使用海洛因造成的急性海洛因中毒, 引起脑功能的抑制, 临床多表现为昏迷、呼吸抑制、针尖样瞳孔“三联征”等。

海洛因吸入方式有注射、烫吸、抽烟吸入、鼻吸和含服等。烫吸俗称“追龙”, 指吸食者事先把辗压成粉末状的毒品放在铝箔纸(锡纸)上用火焰加热, 然后吸食其干馏物。越来越多的毒瘾者采用烫吸法, 约占吸毒者中的 70%, 原因是认为烫吸可以免除不洁注射所导致 AIDS 和肝炎等疾病的发生。然而, 随着烫吸海洛因的流行, 一种与烫吸海洛因相关的选择性损害脑白质的疾病——海洛因海绵状白质脑病(heroin spongiform leukoencephalopathy, HSLE)也随之出现。本文将从本病的流行病学特点、病因及发病机制、病理特点、临床表现、辅助检查、诊断及鉴别诊断、治疗和预后等作一概述。

## 1 HSLE 的流行病学特点

HSLE 于 1982 年在荷兰阿姆斯特丹市由 Wolters 等<sup>[1]</sup>首次发现, 并指出与烫吸海洛因相关。自此以后, 欧洲、美国、台湾等地区有少数的个案报道<sup>[2-4]</sup>。在国内, 陆兵勋等<sup>[5]</sup>于 2000 年 3 月首先报道了本病。

截至目前, 该病仍然没有系统的流行病学资料。国外的研究认为 HSLE 散发于烫吸海洛因人群中, 多见于青壮年, 男性居多, 无明显的地区和季节性差异, 此外, 突然的戒断可能是其发病的诱因之一, 但尚未被

证实<sup>[1-3, 6]</sup>。在国内, 陆兵勋等<sup>[7]</sup>采用整群抽样方法对广东省沿海六市吸毒人群中 HSLE 的流行病学进行了调查, 在 18 个戒毒所的 4428 名吸毒者中发现有 14 名患病, 仅见于经鼻烫吸者中, 总发病率为 0.32%, 认为该病呈地区性小规模流行, 发病和地理分布、吸毒方式有关, 而与每日吸毒量、吸毒时间、年龄、性别无关。

由于该病为吸食海洛因成瘾者人群中出现的罕见疾病, 对该病仍然缺乏足够的认识, 容易发生误诊、漏诊等, 故该病的实际发生率可能更高。

## 2 病因和发病机制

关于 HSLE 的病因和发病机制, 学者们进行了很多研究, 但目前尚无定论。

20 世纪 20 年代烫吸海洛因已在远东地区流行, 而直到 1997 年远东地区才有首例 HSLE 报道<sup>[8]</sup>, 由此看来, 单纯的海洛因烫吸方式并不是本病的关键。然而, 毒贩们通常在海洛因中加入各种添加剂来稀释、增加重量以追求高额利润, 因此吸毒者购买的海洛因基本上都是含有多种掺杂物的混合物。1982 年在荷兰和 2000 年在中国发生的两次 HSLE 爆发均出现在烫吸人群中, 因此其中的添加剂成为人们关注的焦点。国内有报道<sup>[9]</sup>对 190 例海洛因样品中的掺杂物进行分析, 80% 样品中添加了掺杂物, 包含有咖啡因、右美沙芬、烟酰胺、扑热息痛、苯巴比妥、利多卡因、普鲁卡因、吡拉西坦和茶碱等 16 种掺杂物中的一种或几种成分。因此, 该病有可能是这些掺杂物的热分解产物所致。Wolters<sup>[1]</sup>和 Schiffer<sup>[6]</sup>曾分别进行了毒理学研究, 他们收集海洛因样品鉴定出其中的添加剂成分, 并进行了鼠和兔的动物实验, 但是, 仍未证实导致 HSLE 发生的物质。

广泛、对称性的脑白质损害, 提示本病可能为中毒性和(或)代谢性改变的病理生理发病机制。中枢神经系统的白质对各种毒素非常敏感, 大量的物质(如头颅照射、药物、麻醉剂、环境毒素等)均能导致白质脑病<sup>[10]</sup>。Kriegstein 等<sup>[2]</sup>发现 HSLE 患者脑白质内乳酸盐含量增多并且抗氧化剂对该病的治疗效果好, 认

【基金项目】 广东省科技计划项目(2012B031800472)

【作者单位】 510515 广东广州, 南方医科大学南方医院神经内科(郑精选、周 亮)

【通讯作者】 周 亮, E-mail: zhouliang\_1963@126.com

为该病可能与线粒体的功能障碍有关。周亮等<sup>[11]</sup>通过酶联免疫分析发现患者外周血白细胞线粒体呼吸链复合物 I 活性降低,也支持了上述观点。

Buttner 等<sup>[12]</sup>认为 HSLE 是杂质中的亲脂性毒素所导致的脱髓鞘疾病,缺氧又进一步加重了病变的过程。尹恕等<sup>[13]</sup>发现 HSLE 患者脑脊液及血清中髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)含量增高,而 MBP 的升高和髓鞘的损害有关,支持本病存在髓鞘的病理性损害。Yin 等<sup>[14]</sup>研究发现 HSLE 患者的脑白质存在有少突胶质细胞的凋亡,少突胶质细胞是中枢神经系统形成髓鞘的神经胶质细胞,进一步表明了存在白质的脱髓鞘病变。

本病还存在着个体易感性和基因遗传多态性。石铸等<sup>[15]</sup>通过线粒体基因组全序列分析研究发现了 3 个具有共性的线粒体 DNA 多态性位点;周亮等<sup>[16]</sup>发现 HSLE 病人细胞色素 CYP2D6/C188、CYP2D6/L2938、CYP2D6/G4268 基因突变率均高于正常人。此外,周亮等<sup>[17]</sup>还发现线粒体基因 13513G>A 突变与 HSLE 存在着一定的关系。

### 3 病理特点

该病的病理学特点为脑白质海绵状空泡样变性。病灶主要位于双侧小脑半球、内囊后肢、胼胝体压部、大脑半球后部、脑干等皮质下运动纤维<sup>[1,8,18]</sup>。肉眼大体观大脑半球冠状切面可见脑白质区扩大,灰白质的分界清楚,未见缺血坏死灶。光镜下可见灰质神经细胞无明显的减少,无空泡样改变;白质区见大量的空泡形成,呈海绵状改变;此外,小血管的周围也无空泡形成,未见水肿和炎性细胞的浸润;未见胶质的明显增生。髓鞘染色可见白质区有大量串珠样的空泡形成,沿神经纤维走行的方向出现;少突胶质细胞相对减少,而星形细胞未见明显的改变。电镜可见少突胶质细胞有大量的空泡样变性;线粒体肿胀;髓鞘呈空泡样改变和裂解<sup>[19]</sup>。

### 4 临床表现

本病患者多为中青年男性,急性起病多见,少数亚急性起病。累及的病灶较为广泛,因受损部位的不同而临床表现多样。首发症状多为小脑受损的表现,如小脑性共济失调、小脑性语言等<sup>[20]</sup>。偶有精神行为异常、智能障碍起病<sup>[2]</sup>,个别以突发的意识障碍起病。若病情进展则出现皮质脊髓束受累,偏瘫或四肢瘫,病理征阳性,有些病人还有震颤、舞蹈症等锥体外系受损的表现;严重者有意识障碍,出现昏迷、去皮层状态、痉挛性四肢瘫、无动性缄默、植物神经受损症状等。本病主要选择性累及运动系统,而感觉正常,具体的机制尚不清楚。有学者将本病分为三期<sup>[20]</sup>,I 期为小脑受累期

(单纯的小脑症状体征);II 期为锥体束受累期(小脑症状体征合并锥体束损害症状);III 期为意识障碍期(昏迷、去皮层状态、无动性缄默、闭锁综合征等),同时合并锥体束征。

### 5 辅助检查

5.1 计算机断层扫描(compinted tomography, CT)和核磁共振成像(magnetic resonance inmaging, MRI)

所有患者的 CT 和 MRI 表现相似<sup>[1-4,20]</sup>,具有两个极为重要的特征:①选择性地损害中枢神经系统白质;②病灶呈对称性分布。仅累及的部位和受损的程度不同。病变主要累及双侧小脑、内囊后肢、胼胝体压部、枕、顶叶深部的白质,部分病例脑干、额颞叶深部白质也有受累,也有少数颈髓白质<sup>[4]</sup>、岛叶<sup>[21]</sup>受累的报道,而内囊前肢则没有病变。病灶累及的部位有一定的次序:小脑半球白质最先受累及,而大脑半球的白质则由后向前逐渐受累,即由枕叶向顶、颞、额叶波及,严重者则出现脑干、丘脑的受累。这种白质损害区域次序与脑白质发育顺序相一致。大脑皮质正常或仅有轻微脑萎缩。全部患者小脑均有累及,以小脑中线两旁边界清楚的“蝶翼征”病灶最具特点,这与临床上首发症状为小脑性共济失调一致<sup>[20]</sup>。本病在 CT 上呈现低信号改变,无占位效应;在 MRI 上为 T1WI 低、T2WI 高信号,FLAIR 序列上为高信号改变。增强病灶无强化,说明血脑屏障无破坏。磁共振波谱成像<sup>[2]</sup>发现 HSLE 患者脑白质内 N-乙酰天门冬氨酸减少和脑乳酸盐增多。MRI 弥散成像显示病灶呈高信号改变,表观弥散系数降低,有学者<sup>[22]</sup>认为是液体滞留在髓鞘板层间,导致水的弥散受限所致。

5.2 正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)

<sup>18</sup>F-FDG PET 脑显像<sup>[20]</sup>示患者大脑的白质区扩大,双侧内囊后肢、枕叶、小脑白质出现放射性缺损,也可见双侧枕叶、顶叶及小脑皮质变薄,代谢减低。

5.3 单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)

SPECT 脑显像<sup>[23]</sup>可见患者的小脑和大脑白质区有不同程度的扩大,白质淡影区出现局部的放射性减低或缺损,双侧基本对称。此外,灰质区也存在不同程度的多发性低供血灶。

5.4 经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)

TCD 示收缩峰变尖,下降支陡直,舒张峰降低。舒张期血流速度降低,脉动指数升高。认为 HSLE 的脑血流动力学发生改变<sup>[23]</sup>。

### 6 诊断与鉴别诊断

根据吸毒史、小脑受损的首发症状和影像学的特点

殊改变,应考虑本病的可能性。HSLE 的诊断标准主要有:①有明确的烫吸海洛因史;②急性或亚急性起病;③多以小脑受损为首发症状,病情进展可出现锥体束、锥体外系受累的表现,甚至意识障碍等,但感觉正常;④影像学显示脑白质广泛、对称性病灶,小脑中线两旁边界清楚的“蝶翼征”病灶具有特征性;⑤脑脊液检查正常;⑥病理活检脑白质海绵样变性。

本病的影像学表现具有特点,诊断并不难,需与缺血缺氧性脑病、多发性硬化、肾上腺脑白质营养不良、Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)、艾滋病等相鉴别。

## 7 治疗与预后

### 7.1 治疗

目前本病尚无特异的治疗方法,国内外多主张采取综合性的治疗。①戒毒:戒毒可能为 HSLE 的发病诱因之一,有人认为不宜突然戒毒,应采取递减阿片类药物的脱毒疗法,另有学者建议在戒毒的过程中应加用神经保护的措施,可能有助于减少该病的发生。②抗氧化剂:Kriegstein<sup>[2]</sup>等发现 HSLE 患者脑白质内乳酸盐含量升高,认为本病可能与线粒体功能障碍有关,给予抗氧化剂、辅酶 Q10 等药物治疗,取得了较好的疗效。Gacouin 等<sup>[24]</sup>认为抗氧化剂、辅酶 Q 应作为治疗 HSLE 的常规用药。③激素:病理结果提示本病受累脑白质有脱髓鞘的改变,可考虑予激素治疗,但学者对激素治疗的效果和意见不一。周亮等<sup>[25]</sup>经病例对照研究激素治疗 HSLE 并无显著疗效,但吴育彬等<sup>[26]</sup>对 21 例患者给予激素治疗有 11 例好转。④改善循环药物:SPECT 等研究发现该病患者的脑血流量降低,因此给予改善循环的药物可能有一定的效果。⑤康复、物理治疗 运动、康复训练对患者受累功能的恢复有积极的作用,应及早进行;高压氧治疗亦有较好疗效。此外,还可以给予多种维生素、辅酶 A、细胞色素 C、能量合剂等。

### 7.2 预后

多数患者治疗后可好转,少数则预后不良。患者可能停留于 I 期,也可能经过 2 个或全部阶段。I、II 期患者预后较好,但恢复较慢,特别是小脑症状,III 期患者预后不良。

## 参 考 文 献

- [1] Wolters EC, van Wijngaarden GK, Stam FC, *et al.* Leukoencephalopathy after inhaling "heroin" pyrolysate [J]. *Lancet*, 1982, 2 (8310): 1233-1237
- [2] Kriegstein AR, Shungu DC, Millar WS, *et al.* Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon") [J]. *Neurology*, 1999, 53(8): 1765-1773
- [3] Weber W, Henkes H, Möller P, *et al.* Toxic spongiform leukoencephalopathy after inhaling heroin vapour [J]. *Eur Radiol*, 1998, 8 (5): 749-755

- [4] Volkow ND, Valentine A, Kulkarni M. Radiological and neurological changes in the drug abuse patient: a study with MRI [J]. *J Neuroradiol*, 1988, 15(3): 288-293
- [5] 陆兵勋, 周 亮, 尹 恕, 等. 海洛因海绵状白质脑病的临床和病理(附 1 例报告) [J]. *第一军医大学学报*, 2000, 20(4): 333-335
- [6] Schiffer D, Brignolio F, Giordana MT, *et al.* Spongiform encephalopathy in addicts inhaling pre-heated heroin [J]. *Clin Neuropathol*, 1985, 4(4): 174-180
- [7] 陆兵勋, 马 烈, 周 亮, 等. 海洛因海绵状白质脑病流行病学调查 [J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(12): 802-805
- [8] Chang YJ, Tsai CH, Chen CJ. Leukoencephalopathy after inhalation of heroin vapor [J]. *J Formos Med Assoc*, 1997, 96(9): 758-760
- [9] 燕 瑾, 樊颖锋, 刘翠梅, 等. 海洛因特征分析在缴获样品产地溯源中的应用 [J]. *警察技术*, 2013(4): 7-10
- [10] Filley CM, Kleinschmidt-Demasters BK. Toxic leukoencephalopathy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(6): 425-432
- [11] 周 亮, 林敏仕, 尹 恕. 线粒体呼吸链复合物 I 缺陷与海洛因海绵状白质脑病的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(9): 1357-1361
- [12] Buttner A, Mall G, Penning R, *et al.* The neuropathology of heroin abuse [J]. *Forensic Sci Int*, 2000, 113(1-3): 435-442
- [13] 尹 恕, 陆兵勋, 李 伟, 等. 海洛因海绵状白质脑病的脑脊液和血清髓鞘碱性蛋白及其抗体检测及意义 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2003, 20(3): 30-32
- [14] Yin R, Lu C, Chen Q, *et al.* Microvascular damage is involved in the pathogenesis of heroin induced spongiform leukoencephalopathy [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(3): 299-306
- [15] 石 铸, 肖卫民, 潘速跃, 等. 海洛因海绵状白质脑病患者线粒体 DNA 多态性的初步分析 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2012, 21(1): 34-37
- [16] 周 亮, 陆兵勋, 尹 恕. 细胞色素 CYP2D6 基因多态性与海洛因海绵状白质脑病易感性的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(3): 572-574
- [17] 周 亮, 尹 恕. 线粒体基因 13513G>A 突变与海洛因海绵状白质脑病的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(5): 724-726
- [18] Rizzuto N, Morbin M, Ferrari S, *et al.* Delayed spongiform leukoencephalopathy after heroin abuse [J]. *Acta Neuropathol*, 1997, 94(1): 87-90
- [19] 陆兵勋, 周 亮, 潘速跃, 等. 中国海洛因海绵状白质脑病的临床和病理特点 [J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(11): 753-756
- [20] 周 亮, 陆兵勋, 尹 恕. 海洛因海绵状白质脑病的临床和影像特点 [J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(12): 2464-2467
- [21] Gupta PK, Krishnan PR, Sudhakar PJ. Hippocampal involvement due to heroin inhalation—"chasing the dragon" [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(3): 278-281
- [22] Chen CY, Lee KW, Lee CC, *et al.* Heroin-induced spongiform leukoencephalopathy: value of diffusion MR imaging [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2000, 24(5): 735-737
- [23] 王 群, 陆兵勋, 袁惠娟. 海洛因海绵状白质脑病影像学对比分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2002, 36(10): 60-63
- [24] Gacouin A, Lavoue S, Signouret T, *et al.* Reversible spongiform leukoencephalopathy after inhalation of heated heroin [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(6): 1012-1015
- [25] 周 亮, 陆兵勋, 尹 恕, 等. 糖皮质激素治疗海洛因海绵状白质脑病的临床对照研究 [J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23(2): 172-174
- [26] 吴育彬, 吴映华, 郑 璇, 等. 海洛因中毒性脑病临床分析 [J]. *河北医学*, 2005, 11(3): 257-259