

# 韦尼克脑病的诊治进展

周佩洋 李星阅 高平

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0142-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.035

韦尼克脑病(Wernicke's encephalopathy, WE)是一种由硫胺素(维生素 B1)缺乏导致的严重的神经系统综合征,其典型的临床表现为突然发生意识改变、眼肌麻痹、共济失调<sup>[1]</sup>。硫胺素缺乏最常见的病因是慢性酒精中毒,还有很多其他原因如胃肠外科手术、妊娠剧吐和化学疗法等。由于 WE 发病率较低、临床症状多样,且经典的临床三联征存在于少数患者,使其常常被误诊,导致持久性功能障碍,甚至死亡;其预后取决于能否早期静脉给予硫胺素<sup>[2]</sup>。

磁共振成像(MR)因其能在 WE 病变的典型区域(丘脑、乳头体、顶盖板和导水管周围)和非典型区域(小脑、脑神经核和大脑皮层)显示出信号强度的变化,尤其在临床表现不完全时<sup>[3]</sup>,现已成为 WE 诊断评估中最重要的工具。本研究通过文献回顾,提出 MR 成像在 WE 早期诊断中的价值和现有技术的研究进展。

## 1 流行病学

尸检研究发现韦尼克脑病的发病率为 0.4%~2.8%,酗酒者(AL)比非酗酒者(NA)似乎高得多。该病的生前诊断率低于 20%,没有种族偏好,男女比例(M:F)约 1.7:1<sup>[4]</sup>。

## 2 病因

硫胺素主要来源于摄入的碳水化合物,1 个健康成年人每日消耗为 1~2 mg。正常人体的硫胺素储备量只有 30~50 mg,任何营养不良状况持续超过 3~4 周便可导致其储备的耗竭<sup>[3]</sup>。任何原因引起硫胺素摄入不足、吸收转运障碍或者消耗过多均可导致硫胺素缺乏,引起 WE。

硫胺素缺乏症的最常见原因是酗酒,这与长期饮酒所致肝硬化的并发症相关,如胃肠道粘膜吸收率降低和继发的营养不良等<sup>[5]</sup>。除了酒精,很多其他因素可减少硫胺素吸收,如胃肠外科手术(包括胃旁路手术、胃空肠吻合术、胃大部切除术和结肠切除术)、胃内球囊治疗、妊娠剧吐、晚期肿瘤、化疗、同种异体干细胞移植、艾滋病、神经性厌食症、空腹、饥饿、透析、胰腺炎、错误的配方喂养、肠外营养等<sup>[6-7]</sup>。由于葡萄糖代谢耗尽体内的硫胺素,长期静脉注射葡萄糖输液也可诱发该病<sup>[8]</sup>。

## 3 发病机制

硫胺素是参与跨细胞膜的维持膜完整性和渗透梯度的

水溶性维生素,它主要以硫胺素二磷酸(TDP)的形式存储,特别是在肝脏中<sup>[9]</sup>。TDP 作为糖酵解、三羧酸循环中的丙酮酸脱氢酶复合体和  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶复合体,在葡萄糖转化为能量的过程中起着重要作用。TDP 也是磷酸戊糖途径中转酮酶的辅酶,产生核酸合成原料中必不可少的戊糖。有研究表明,穿过肠道—血脑屏障轴的硫胺素转运的破坏使大脑中磷酸焦磷酸(TPP)缺乏,导致神经变性<sup>[10]</sup>。硫胺素的缺乏对糖、脂类、氨基酸和核酸代谢产生不良影响,使机体功能障碍,引起一系列症状。

硫胺素缺乏导致上述酶能效降低时会影响三羧酸循环和磷酸戊糖途径的效率,在细胞内聚集乳酸和丙氨酸,引起脑组织酸中毒和细胞毒性水肿<sup>[11]</sup>。谷氨酸在细胞内积累,限制了 ATP 依赖的细胞泵功能,引起细胞膜去极化及细胞内外电解质失衡,谷氨酸排出在细胞外液;周围神经元暴露于高谷氨酸(兴奋性神经递质)环境中引起兴奋性毒性损伤;过量的细胞外谷氨酸可结合 N-甲基-D-天冬氨酸受体,引起细胞内高钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )浓度,导致细胞坏死或凋亡。

硫胺素缺乏也诱导血—脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能异常,导致血管源性水肿。血脑屏障的破坏可以是一个物理过程,即穿过脑内皮细胞的囊泡运输增多导致内皮细胞紧密连接机械开放;也可以是一个化学过程,即淀粉样蛋白前体蛋白的存在增加了易感脑区血管内皮细胞通透性。然而,如果在细胞死亡之前补充足量硫胺素,早期改变可恢复,这就是“可逆的生化损伤”<sup>[12]</sup>。

## 4 组织学表现

急性 WE 的病理基础是星形胶质细胞和少突胶质细胞的细胞内、外水肿及小胶质细胞增生、不同程度的坏死、血管增生、脱髓鞘、点状出血以及血脑屏障破坏;慢性期,细胞坏死继发于胶质增生并出现神经元丢失<sup>[13-14]</sup>。有研究表明,血管源性水肿和细胞毒性水肿同时参与 WE 发病,血管性水肿可能先于细胞毒性水肿<sup>[15]</sup>。病变最明显、典型的区域在第三脑室周围、内侧丘脑、中脑导水管周围、乳头体和中脑的顶盖,这些区域由于高氧化代谢故对硫胺素缺乏特别敏感<sup>[13]</sup>,而小脑、齿状核、脑神经核、红核、尾状核、肝胝体压部和大脑皮层是较少累及的部位<sup>[3]</sup>。

## 5 临床表现

WE 的典型临床表现是突发的三联征:精神状态改变、眼肌麻痹和共济失调,然而临床上仅有 8%~38% 的患者有

典型三联征表现<sup>[16]</sup>。最常见的临床表现是精神状态的变化,包括头晕、嗜睡、淡漠、意识模糊、空间定向障碍、有干扰的记忆和注意力不集中,昏迷和认知障碍主要由丘脑核或乳头体病变导致<sup>[17]</sup>。

在累及眼部的症状和体征中完全的眼肌麻痹很少发生,最常见的是眼球震颤,多为水平震颤。其他眼部改变包括双侧视力下降、复视、两侧眼外肌或其他眼肌麻痹,由脑桥被盖、外展和动眼神经核病变产生的共轭凝视麻痹、瞳孔对光反射迟钝、视网膜出血、视神经乳头水肿、瞳孔不等大和上睑下垂<sup>[16]</sup>。

共济失调主要表现为步态共济失调,可从轻度步态不稳发展至完全不能站立,为脑蚓部和前庭功能障碍所致。也可表现为多发性神经病变和构音障碍<sup>[7]</sup>。与 NA 患者相比,WE 的 AL 患者更可能出现小脑征,眼部征兆较少<sup>[18]</sup>。

WE 可出现一些不典型表现如心功能异常、低血压、心动过速、胃肠症状如腹痛、恶心,体温过低是由于后下丘脑区域的介入,耳聋是由于丘脑病变,癫痫发作是由于谷氨酸代谢亢进所致<sup>[19-20]</sup>。

## 6 诊断和鉴别诊断

基于 WE 临床表现的多样性,Caine 等提出在慢性酒精中毒患者中 WE 的临床诊断应至少具备以下 4 个条件中的 2 个:营养不良、动眼神经异常、小脑功能障碍、精神状态改变<sup>[21]</sup>。在非酒精性患者中 WE 通常仅表现为精神状态改变,而不伴其他症状,故诊断往往被延误或漏诊。

鉴别诊断包括脑梗死和颅内出血、脑膜炎和脑炎、脑肿瘤、小脑疾病、中毒性摄取的脑病、肝功能衰竭、Marchiafava-Bignami 病和甲硝唑诱导性脑病等(metronidazole-induced encephalopathy-MIE)<sup>[22]</sup>。

WE 可以通过测定硫胺素血清浓度、红细胞转酮酶活性辅助诊断,但这些测量缺乏特异性,且测量技术相对困难。计算机断层扫描(CT)可在患者导水管周围和丘脑的中间部分呈现出低密度区域,但在大多数情况下病变急性期 CT 看不到阳性征象<sup>[3]</sup>。目前,头颅 MR 成像以其高特异性和高分辨力的特点成为诊断该病最重要和最有效的工具,其显示的损害范围可反映患者的疾病严重程度<sup>[23]</sup>。

## 7 影像学检查

### 7.1 MR 成像表现

MRI 诊断本病的灵敏度为 53%,特异度为 93%<sup>[24]</sup>,但头颅 MRI 未见异常也不能完全排除 WE。增强扫描可在 MR 平扫阴性的情况下对 WE 诊断提供帮助,有大约 50% 的病例可在对比增强 T<sub>1</sub> 加权图像上显示出因血脑屏障破坏而强化的区域<sup>[25]</sup>。

MR 成像中典型表现为在丘脑、乳头体、顶盖板和导水管周围区域的双侧对称的 T<sub>1</sub> 加权像低信号, T<sub>2</sub> 加权、FLAIR 高信号<sup>[26]</sup>。T<sub>1</sub>WI 增强后乳头体强化是特征性表现。多中心大样本研究总结显示,在一些非酗酒 WE 患者中可见外展、面部、前庭及舌下神经核异常信号,与其他典型表现共

存,但颅神经核受累是否可作为 WE 患者的特征性改变,目前尚无统一意见<sup>[18]</sup>。在延髓背侧和脑桥、小脑齿状核、红核、中脑的黑质、颅神经核、小脑蚓部和与半球相邻的区域、胼胝体、穹窿、尾状核头部、额顶叶皮层的信号强度改变归于非典型 MRI 表现<sup>[26]</sup>。儿童 WE 患者常在基底节、壳核出现异常信号,可能是由于儿童在这些区域代谢中的高硫胺素依赖<sup>[27]</sup>。

非典型 MRI 表现有一定意义。小脑受累的影像学报道罕见,但尸检研究证实半数以上 WE 患者的小脑上蚓前部或小脑半球前部受累,在酗酒和非酗酒的 WE 患者中均可出现<sup>[28]</sup>。尾状核病变常在昏迷患者中发现,是病变进展的标志。大脑皮层受累多在额叶和顶叶,中央沟周围是最易感区域,条带标志可能是 WE 的特征; T<sub>2</sub>-FLAIR 持续高信号或钆增强预测不可逆损伤、预后较差,病死率高于典型病变区;但如果患者在早期得到适当治疗,皮质损伤可以逆转并获到较好的预后<sup>[29]</sup>。

酗酒和非酗酒患者的磁共振成像有重要差异。在典型 WE 病例中酗酒患者的乳头体和小脑蚓部在症状出现前常已有萎缩,而非酗酒患者乳头体和小脑蚓部常无明显萎缩,其异常信号常提示硫胺素相关代谢途径失调<sup>[30]</sup>。乳头体的明显强化可以是该疾病的唯一征象,在慢性酒精中毒的患者中更为常见,表明乳头体可能易受到酒精的毒性作用<sup>[2,31]</sup>。非典型病变在非酗酒患者中更加常见,但也可出现在酗酒患者<sup>[32]</sup>。酒精与脑部病变区域之间是否有联系还需进一步研究<sup>[33]</sup>。

若出现丘脑内侧对称性长 T<sub>2</sub> 高信号时,应与脑深部静脉血栓形成、正中丘脑综合征、基底动脉尖综合征(top-of-the-basilar syndrome, TOBS)、病毒性脑炎、急性播散性脑脊髓炎、非典型克雅氏病、原发性脑淋巴瘤等鉴别<sup>[34-36]</sup>。齿状核、外展神经核、红核和胼胝体压部对称信号异常的鉴别诊断应包括甲硝唑诱导性脑病<sup>[22]</sup>。

在规范的硫胺素治疗后临床症状减轻的同时,MR 复查通常可显示病灶逐渐减少或消失。

### 7.2 DWI 的作用

磁共振弥散加权成像(DWI)上病变呈高信号但表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值正常或升高,表示存在由细胞外间隙水分子相对增加引起的血管源性水肿,而 DWI 上病变呈高信号、ADC 值降低则提示存在限制神经元和神经胶质细胞内水分子扩散的细胞毒性水肿,然而必须仔细评估此异常,因为它可能是 T<sub>2</sub> 透光效应造成的<sup>[37]</sup>。或许 DWI 可用来区别血管源性与细胞毒性水肿。DWI 呈高信号并不一定表示不可逆性损伤,而代表存在组织损伤风险,类似于梗死灶的缺血半暗带,与细胞毒性水肿相关并可能是可逆的<sup>[31]</sup>。有报道认为可以通过 DWI 和 H-质子磁共振光谱(H-proton Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)来监测妊娠 WE 患者母体/胎儿神经组织对硫胺素补充的反应,帮助治疗<sup>[38]</sup>。

### 7.3 磁共振波谱的作用

WE 患者磁共振波谱可见脑部受累区域乳酸峰值和 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酐(Cr)比值下降,乳酸峰的出现可

能是由于硫胺素缺乏引起碳水化合物的无氧代谢增加,代表不可逆组织损伤;硫胺素给药后 NAA/Cr 的比值较前增高,可能由水肿引起<sup>[39]</sup>。治疗过程中监 NAA/Cr 比值动态变化可以提示神经组织损害是否可逆,对预后判断有一定意义,值得进一步研究<sup>[17]</sup>。

## 8 治疗及预后

韦尼克脑病起病凶险,临床确诊或疑似 WE 的患者应及时给予硫胺素治疗。目前,给药的最佳剂量、方式和时间还没有达成共识。传统的治疗建议是硫胺素肠外给药至少 100 mg/d。欧洲神经病学学会联盟(EFNS)推荐静脉滴注维生素 B1 200 mg/次,加入生理盐水 100 mL(或 5%葡萄糖 100 mL),3 次/d,每次静脉滴注 $\geq 30$  min<sup>[40]</sup>,在给药前或给药时给予葡萄糖可清除体内一些影响药物吸收的杂质<sup>[41]</sup>。酒精性 WE 应使用更大剂量的维生素 B1(500 mg, 3 次/d),2 d 后予以 500 mg 静脉注射或肌肉注射,1 次/d,连用 5 d;酒精性 WE 患者常伴镁缺乏,应同时补充硫酸镁以防止影响硫胺素的利用<sup>[42]</sup>。治疗时间应持续至症状和体征无进一步改善。除少数患者有轻微的过敏反应外,静脉给予硫胺素的整体安全性良好<sup>[41]</sup>。在发病初期给予硫胺素治疗后可在 1 个星期内观察到症状改善,但治疗通常需要 1~3 个月,且常可遗留眼球震颤和步态共济失调等神经功能障碍。最新研究认为,稳定肠道-血脑屏障轴的硫胺转运蛋白联合硫胺补充剂比单独使用外源性硫胺素更有效<sup>[10]</sup>。

预后取决于能否在早期静脉给予硫胺素<sup>[2]</sup>,如果治疗不及时或硫胺素用量不足可能导致不可逆脑损伤:约 20% 的病例死亡,85% 幸存者发展为科尔萨科夫综合征<sup>[43]</sup>。AL 患者比 NA 患者更易发展为科尔萨科夫综合征,可能是由于酗酒造成硫胺素缺乏而诱发多重神经损伤<sup>[41]</sup>。当出现心力衰竭、休克、昏迷等常提示预后不良。

## 参 考 文 献

- [1] Wernicke C. Die akute hamorrhagische Polioencephalitis superior[J]. Lehrbuch Dergehirnkrankheiten Furarztzeund Studierende, 1881; 229-242.
- [2] Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, et al. Wernicke encephalopathy: Mr findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients[J]. American Journal of Neuroradiology, 2007, 28(7): 1328-1331.
- [3] Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute wernicke's encephalopathy: review of the literature[J]. American Journal of Roentgenology, 2009, 192(2): 500-507.
- [4] Harper C. The incidence of wernicke encephalopathy in australia-a neuropathological study of 131 cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1983, 46(7): 593-598.
- [5] Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome[J]. Alcohol Alcohol Suppl, 2001, 35(1): 2-7.
- [6] Becker DA, Ingala EE, Martinez-Lage MA, et al. Dry beriberi and wernicke's encephalopathy following gastric lap band surgery[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2012, 19(7): 1050-1052.
- [7] Pardo-Aranda F, Perez-Romero N, Osorio J, et al. Wernicke's encephalopathy after sleeve gastrectomy: literature review[J]. International Journal of Surgery Case Reports, 2016, 20: 92-95.
- [8] Koguchi K, Nakatsuji Y, Abe K, et al. Wernicke's encephalopathy after glucose infusion[J]. Neurology, 2004, 62(3): 512-512.
- [9] Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, et al. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells[J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13616.
- [10] Abdul-Muneer PM, Alikunju S, Schuetz H, et al. Impairment of thiamine transport at the GUT-BBB-AXIS contributes to Wernicke's encephalopathy[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(7): 5937-5950.
- [11] Abdou E, Hazell AS. Thiamine deficiency: an update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations[J]. Neurochem Res, 2015, 40(2, SI): 353-361.
- [12] Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 1998, 13(2): 97-122.
- [13] 艾伟真, 邵光金, 李亚彬. 韦尼克脑病的影像学表现和临床特点分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(1): 36-38.
- [14] Baek HJ, Bae K, Jeon KN, et al. Magnetic resonance imaging of alcohol-induced encephalopathies[J]. HONG KONG JOURNAL OF RADIOLOGY, 2018, 21(1): 58-64.
- [15] Liu YT, Fuh JL, Lirng JF, et al. Correlation of magnetic resonance images with neuropathology in acute Wernicke's encephalopathy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2006, 108(7): 682-687.
- [16] Wijnia JW, Oudman E, Bresser EL, et al. Need for early diagnosis of mental and mobility changes in wernicke encephalopathy[J]. Cognitive and Behavioral Neurology, 2014, 27(4): 215-221.
- [17] 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.
- [18] Chamorro A J, Rosón-Hernández B, Medina-García J A, et al. Differences between alcoholic and nonalcoholic patients with Wernicke encephalopathy: a multicenter observational study [C]. Mayo Clinic Proceedings Elsevier, 2017, 92(6): 899-907.
- [19] Reuler JB, Girard DE, Cooney TG. Wernicke's encephalopathy[J]. N Engl J Med, 1985, 312(16): 1035-1039.
- [20] Zhang SQ, Guan YT. Acute bilateral deafness as the first symptom of Wernicke encephalopathy[J]. American Journal of Neuroradiology, 2012, 33(3): E44-E45.
- [21] Caine D, Halliday GM, Kril JJ, et al. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1997, 62(1): 51-60.
- [22] Sørensen C G, Karlsson W K, Amin F M, et al. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review[J]. Journal of Neurology, 2018; 1-13.
- [23] 崔红卫, 付振强, 孙同文, 等. 非酒精性韦尼克脑病的临床与 MRI 影像特征[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(6): 362-365.
- [24] Meredith R, Wicklund, D, Knopman S. Brain MRI findings in Wernicke encephalopathy[J]. Neurology: Clinical Practice, 2013, 3(4): 363-364.
- [25] Mascalchi M, Simonelli P, Tessa C, et al. Do acute lesions of

- Wernicke's encephalopathy show contrast enhancement? Report of three cases and review of the literature[J]. *Neuroradiology*, 1999, 41(4): 249-254.
- [26] Pereira DB, Pereira ML, Gasparetto EL. Nonalcoholic wernicke encephalopathy with extensive cortical involvement: cortical laminar necrosis and hemorrhage demonstrated with susceptibility-weighted Mr phase images[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2011, 32(2): E37-E38.
- [27] Zuccoli G, Siddiqui N, Bailey A, et al. Neuroimaging findings in pediatric Wernicke encephalopathy: a review[J]. *Neuroradiology*, 2010, 52(6): 523-529.
- [28] Kim HA, Lee H. Atypical wernicke's encephalopathy with remarkable cerebellar lesions on diffusion-weighted MRI[J]. *Eur Neurol*, 2007, 58(1): 51.
- [29] Wu L, Jin D, Sun X, et al. Cortical damage in Wernicke's encephalopathy with good prognosis: a report of two cases and literature review[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2): 377-384.
- [30] Kavuk I, Agelink MW, Gaertner T, et al. Wernicke's encephalopathy: unusual contrast enhancement revealed by magnetic resonance imaging[J]. *Eur J Med Res*, 2003, 8(11): 492-494.
- [31] Gianvincenzo, Sparacia, Andrea, et al. Magnetic resonance imaging in the assessment of brain involvement in alcoholic and nonalcoholic Wernicke's encephalopathy[J]. *World J Radiol*, 2017, 9(2): 72-78.
- [32] Liou KC, Kuo SF, Chen LA. Wernicke encephalopathy with atypical magnetic resonance imaging[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2012, 30(9): e1-e3.
- [33] Zuccoli G, Cruz DS, Bertolini M, et al. Mr imaging findings in 56 patients with wernicke encephalopathy: nonalcoholics May differ from alcoholics[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2009, 30(1): 171-176.
- [34] Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus [J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2264-2278.
- [35] Masson C, Colombani JM. Primary acute disseminated encephalomyelitis in the adult. Study of 6 year follow-up of 2 patients [J]. *Presse Medicale*, 2002, 31(37 Pt 1): 1739-1745.
- [36] Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Lancet*, 2000, 355(9213): 1412-1418.
- [37] Doherty MJ, Watson NF, Uchino K, et al. Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy[J]. *Neurology*, 2002, 58(4): 655-657.
- [38] Masselli G, Bernieri MG, De Stefano MG, et al. Magnetic resonance imaging and h-proton spectroscopy assessment of maternal and foetal brains in a case of pregnancy-associated wernicke encephalopathy[J]. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*, 2016, 36(8): 996-998.
- [39] Mascalchi M, Belli G, Guerrini L, et al. Proton Mr spectroscopy of Wernicke encephalopathy[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2002, 23(10): 1803-1806.
- [40] Galvin R, Bráthen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy [J]. *European Journal of Neurology*, 2010, 17(12): 1408-1418.
- [41] Sechi GP, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 442-455.
- [42] Peake R, Godber IM, Maguire D. The effect of Magnesium administration on erythrocyte transketolase activity in alcoholic patients treated with thiamine[J]. *Scott Med J*, 2013, 58(3): 139-142.
- [43] Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, et al. The korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment[J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2009, 44(2): 148-154.

(2019-06-19 收稿)

## (上接第 141 页)

- [19] Chen H, Zhang W, Jing J, et al. The clinical and imaging features of hypertrophic pachymeningitis: a clinical analysis on 22 patients[J]. *Neurological Sciences*, 2019, 40(2): 269-274.
- [20] Skierczynski PA, Goodman JM, Signal P, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis resulting in delayed panhypopituitarism[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13(5): 481-486.
- [21] 沈桂芬, 雷小妹, 胡绍先, 等. 抗髓过氧化物酶中性粒细胞胞质抗体相关性肥厚性硬脑膜炎 1 例报告及文献复习[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(9): 1004-1007.
- [22] Popkirov S, Kowalski T, Schlegel U, et al. Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis with antineutrophil cytoplasmic antibodies effectively treated with rituximab[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(6): 1038-1040.
- [23] Shimojima Y, Kishida D, Sekijima Y. Increased BAFF and A-prol levels in the cerebrospinal fluid of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related hypertrophic pachymeningitis[J]. *Cytokine*, 2017, 99: 305-309.
- [24] 赵鹏, 张本恕. 核周型-抗中性粒细胞胞质抗体相关性肥厚性硬脑膜炎临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(11): 837-840.
- [25] Kaieda S, Yoshida N, Minezaki M, et al. The successful treatment of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive hypertrophic pachymeningitis in patients with the limited form of granulomatosis with polyangiitis using methotrexate: two case reports[J]. *Internal Medicine*, 2017, 56(8): 959-965.
- [26] Culbertson CJ, Lummus SC, Gold CA. Teaching NeuroImages: myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive hypertrophic pachymeningitis [J]. *Neurology*, 2017, 89(21): E253.
- [27] Sharma A, Kumar S, Wanchu A, et al. Successful treatment of hypertrophic pachymeningitis in refractory Wegener's granulomatosis with rituximab[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(1): 107-110.
- [28] Suarez AR, Capote AC, Yf B, et al. Ocular involvement in idiopathic hypertrophic pachymeningitis associated with eosinophilic angiocentric fibrosis: a case report [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2018, 81(30): 250-253.

(2019-05-12 收稿)