

尿崩症并发氟骨症 5 例临床观察

王拴池, 陶晓冰, 王芳芳, 张楠

(沧州市中西医结合医院脊柱脊髓外科, 河北 沧州 061001)

【摘要】 目的: 探讨尿崩症并发氟骨症的机制及氟骨症性椎管狭窄的手术治疗方法。**方法:** 自 2000 年 1 月至 2011 年 11 月, 应用药物控制尿崩症同时行颈椎或胸椎后路减压手术治疗尿崩症并氟骨症患者 5 例, 男 2 例, 女 3 例, 年龄分别 35、45、47、49、55 岁。症状以四肢运动感觉障碍为主诉, 同时伴多饮多尿。影像学显示颈、胸椎多节段连续性椎管狭窄。同时依据症状及实验室检查均诊断为尿崩症。依据患者症状定位责任椎段, 行后路椎板切除或颈椎单开门减压手术。观察术后神经症状恢复情况, 并以 JOA 评分评价手术效果。**结果:** 术后 5 例患者伤口愈合良好, 1 例颈椎轴性疼痛, 对症治疗后好转。5 例患者获随访, 时间 2~6 年, 平均 4 年。患者术后肢体麻木、无力症状明显改善, 肌力及针刺觉减退情况较术前明显改善, JOA 评分改善, 末次随访改善率优 2 例, 良 2 例, 可 1 例。**结论:** 尿崩症患者长期大量饮用高氟水可并发氟骨症, 对于多数氟骨症性椎管狭窄行后路减压手术效果良好。

【关键词】 氟骨症; 尿崩症; 椎管狭窄; 外科手术

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2017.07.014

Clinical observation of 5 cases of diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis WANG Shuan-chi, TAO Xiaobing, WANG Fangfang, and ZHANG Nan. Department of Spinal Surgery, Hebei Province Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Cangzhou 061001, Hebei, China

ABSTRACT Objective: To investigate the mechanism of diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis and the surgical treatment of spinal canal stenosis caused by skeletal fluorosis. **Methods:** From January 2000 to November 2011, 5 patients with diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis were treated with drug and cervical or thoracic posterior decompression including 2 males and 3 females with age of 35, 45, 47, 49, 55 years old respectively. The symptoms was mainly limb motor sensory disturbance accompanied by polyuria and polyuria. Imaging showed that cervical and thoracic multi-segmental continuous spinal stenosis. It was diagnosed with diabetes insipidus according to the symptoms and laboratory tests. According to the symptoms, the vertebral with problems were located and treated by posterior laminectomy decompression or the expansive open-door laminectomy. The recovery of neurological symptoms were recorded and the operation result were evaluate by JOA score improvement rate. **Results:** The wound healed well in 5 cases, and 1 case of cervical axial pain was improved after symptomatic treatment. Five patients were followed up for 2 to 6 years with an average of 4 years. Numbness of limb and weakness symptoms of follow-up patients were significantly improved, muscle strength and acupuncture hypothyroidism were significantly improved compared with preoperative, the JOA score was significantly improved. At the final follow-up, the improvement rate got excellent results in 2 cases, good in 2 and fair in 1. **Conclusion:** Long-term high intake of fluoride can cause skeletal fluorosis in patients with diabetes insipidus. The posterior decompression is effective for the majority of spinal canal stenosis caused by skeletal fluorosis.

KEYWORDS Osteofluorosis; Diabetes insipidus; Spinal stenosis; Surgical procedures, operative

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(7):651-655 www.zggszz.com

尿崩症(diabetes insipidus, DI)是由于下丘脑-神经垂体功能低下, 抗利尿激素(AVP)分泌和释放不足, 或者肾脏对 AVP 反应缺陷而引起的一组临床综合征。氟骨症性椎管狭窄症是由于摄入氟过多造成骨质增生、韧带肥厚、骨化, 导致椎管狭窄而发生脊髓受压、神经产生的一系列症状的疾病^[1]。2000 年

1 月至 2011 年 11 月我科共收泌尿崩症合并氟骨症患者 5 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

本组尿崩症合并氟骨症患者共 5 例(见表 1), 分别来自河北省沧州市 3 个县市区, 均为传统高氟地区, 其中男 2 例, 女 3 例; 年龄分别 35、45、47、49、55 岁。均以四肢运动感觉障碍为主诉入院, 其中中枢性尿崩症 4 例, 肾性尿崩症 1 例; 尿崩症发病年龄

通讯作者: 王拴池 E-mail: wshch@sina.com

Corresponding author: WANG Shuan-chi E-mail: wshch@sina.com

表 1 尿崩症并发氟骨症 5 例患者临床资料

Tab.1 Clinical data of 5 cases of diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis

病例	年龄(岁)	性别	原发病情况			神经症状			合并症
			原发疾病	病程(年)	临床症状	病程(年)	临床症状	影像学检查	
1	49	女	中枢性尿崩症	20	产后多饮多尿	10	双下肢无力伴麻木	颈、胸椎管狭窄	小细胞低色素性贫血
2	45	男	中枢性尿崩症	27	口干、多饮多尿	6	双上肢、右下肢麻木、无力,行走不稳	颈、胸椎管狭窄	甲状腺功能减退
3	47	女	中枢性尿崩症	32	多饮多尿	10	颈椎活动受限伴四肢麻木,双下肢无力	颈椎管狭窄	无
4	55	女	中枢性尿崩症	42	多饮多尿	15	双手麻木无力、行走不稳、尿急	颈、胸椎管狭窄	无
5	35	男	肾性尿崩症	20	多饮多尿	4	进行性四肢无力伴双上肢肌肉萎缩	颈椎管狭窄	无

13~29 岁,平均 18.2 岁;氟骨症发病年龄 31~40 岁,平均 37.2 岁。入院前均未明确诊断氟骨症及进行相关治疗,就诊前均未规律治疗尿崩症。所有患者详细询问病史、临床及血生化检查排除糖尿病、高钙血症及低钾血症引起的多饮多尿,疑证者均做禁水加压试验。

1.2 临床表现

所有病例有多饮、多尿、口干症状,其中 1 例产后出现,每日尿量 10~16 L,尿比重 1.001~1.006,尿量与昼夜、季节变化无关。患者出现神经系统症状年龄 31~40 岁,平均 37.2 岁;早期表现为上肢或下肢麻木乏力,以后症状渐加重,部分晚期出现行走困难,需他人帮助或扶拐行走,影像学检查显示均为连续或广泛性段颈、胸椎管狭窄;其中伴氟斑牙 4 例,颈腰椎僵直 4 例,髌膝关节伸屈活动受限 4 例,多关节疼痛 2 例,肢体变形 2 例,伴夜间肌肉抽搐 2 例。合并缺铁性贫血 1 例,合并甲状腺功能减退 1 例,5 例均有不同程度呼吸动度减弱,胸式呼吸减弱。

1.3 影像学检查

X 线均表现为骨质硬化,以脊柱、骨盆、肋骨等全身中轴骨为主,骨纹理变粗呈砾砂状,严重者骨纹理融合,结构模糊呈粗网状,亦可见骨小梁融合成骨斑,松质骨的增生硬化使骨小梁增粗,髓腔缩小(图 1a)。患者均有关节方面改变,主要累及大关节,表现为关节退行性变:关节软骨下囊变,骨性关节面模糊硬化,骨端增大,关节间隙变窄和关节囊增厚及关节游离体形成(图 1b)。CT 表现为椎体及附件骨密度增高,骨质增生硬化。椎旁韧带均有不同程度的肥厚或骨化现象,均有椎管内背侧及腹侧不同程度的骨样密度区,且均为多椎间发生(图 1c)。5 例均伴有椎

间小关节增生硬化及黄韧带增厚、骨化,均有骨性椎管狭窄(颈、胸椎),脊柱呈竹节样改变 3 例。5 例均行 MRI 检查,在矢状面上可见骨质从前方或后方压迫脊髓,多节段时出现串珠状改变,脊髓受压、变细(图 1d)。部分病例仅见胸椎管腹侧韧带肥厚骨化压迫脊髓,椎管背侧无明显脊髓受压(图 1e)。2 例行头颅 MRI 检查,脑垂体均未见异常。

1.4 实验室检查

本组 3 例行尿氟的检查,分别为 6.02、7.15、6.55 PPM,均高于正常值(尿氟<3 PPM);血清碱性磷酸酶升高 2 例,钙值偏低 2 例(见表 2)。小细胞低色素性贫血 1 例。5 例均行禁水加压试验,其中 4 例确认为中枢性尿崩症,1 例确定为肾性尿崩症。

表 2 尿崩症并发氟骨症 5 例患者实验室检查结果

Tab.2 Laboratory results of 5 cases of diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis

病例	尿氟(PPM)	血清碱性磷酸酶(U/L)	血钙(mmol/L)
1	7.15	388	2.47
2	6.55	301	2.10
3	--	95	2.12
4	--	77	2.58
5	6.02	57	2.19

2 治疗方法

本组 5 例中 4 例确诊中枢性尿崩症后给予弥凝 0.1~0.2 mg/次,1~2 次/d,治疗后尿量显著减少 70%~80%,正常饮水尿量控制在 2 000~3 000 ml/d。1 例肾性尿崩症口服双克后尿量仍在 6 000 ml 左右。5 例中 4 例因颈椎管狭窄行手术治疗,其中单开

门 1 例,全椎板减压 3 例,1 例因胸椎管狭窄行全椎板切除减压手术治疗。5 例患者具体治疗情况见表 3。

3 结果

本组 5 例均获得随访,时间 2~6 年,平均 4 年;患者术后均未出现脑脊液漏、硬膜外血肿、脊髓损伤、切口感染等并发症,1 例出现轴性疼痛,对症治

疗后好转。术后 4 周时随访,3 例四肢麻木感和胸腹部束带感明显减轻,3 例手握力增加,1 例术后 4 周时 Hoffman 征转阴;术后 3 个月复查,3 例四肢肌力和肌张力均有不同程度改善,膝踝阵挛明显减轻;随访未发生颈椎反曲及“鹅颈”畸形,1 例颈椎后路单开门手术患者未见再关门现象(图 1f)。

表 3 尿崩症并发氟骨症 5 例患者治疗情况

Tab.3 The therapeutic condition of 5 cases of diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis

病例	基础治疗	手术治疗	手术并发症
1	弥凝 0.2 mg/次,2 次/d	胸椎后路全椎板切除	无
2	弥凝 0.1 mg/次,2 次/d	颈椎后路单开门+胸椎后路全椎板切除减压	无
3	弥凝 0.1 mg/次,2 次/d	C ₃ -C ₇ 全椎板切除	无
4	弥凝 0.2 mg/次,1 次/d	C ₃ -C ₇ 全椎板切除	无
5	双克 25 mg,3 次/d	C ₃ -C ₇ 全椎板切除	颈椎轴性疼痛



图 1 患者,女,47 岁,尿崩症合并氟骨症性颈、胸椎管狭窄症 1a. 术前颈椎侧位 X 线片示骨质硬化,骨纹理变粗、融合 1b. 术前骨盆正位 X 线片示髌关节软骨下骨囊变,骨性关节面模糊硬化 1c. 术前颈椎 CT 平扫示附件及后纵韧带广泛增生、硬化 1d. 术前颈椎核磁 T2WI 示脊髓自前后方广泛受压 1e. 术前胸椎核磁示胸脊髓前方受压,脊髓变细 1f. 颈椎后路单开门术后 3 个月颈椎侧位 X 线片示开门位置满意,无再关门现象

Fig.1 A 47-year-old female patient with diabetes insipidus complicated with cervical-thoracic spinal stenosis caused by skeletal fluorosis 1a. Preoperative cervical lateral X-ray showed bone sclerosis, bone texture thicker and fusion 1b. Preoperative pelvic AP X-ray showed hip subchondral bone cystic change, bony joint surface fuzzy hardening 1c. Preoperative cervical CT plain scan showed attachment and posterior longitudinal ligament extensive hyperplasia and sclerosis 1d. Preoperative cervical MRI T2WI showed extensive compression from the anterior and posterior spinal cord 1e. Preoperative MRI of thoracic vertebra showed thoracic spinal cord anterior compression, spinal cord thinning 1f. Postoperative cervical lateral X-ray showed a sufficient and symmetric expansion of the spinal canal, and the reclose of the opened laminae were no found at 3 months after operation

表 4 尿崩症并发氟骨症 5 例患者术后随访疗效评价情况

Tab.4 Therapeutic evaluation of postoperative follow-up of 5 cases of diabetes insipidus complicated with skeletal fluorosis

病例	术前 JOA 评分(分)							术后 JOA 评分(分)							改善率 (%)	随访时间 (年)
	上肢运动	下肢运动	上肢感觉	下肢感觉	躯体感觉	膀胱功能	总分	上肢运动	下肢运动	上肢感觉	下肢感觉	躯体感觉	膀胱功能	总分		
1	4	0	2	0	1	1	8	4	3	2	1	2	3	15	77.8	6
2	2	1	1	1	1	1	7	3	3	2	1	2	2	13	60.8	5
3	3	1	1	1	1	2	9	3	2	1	1	2	3	12	37.5	4
4	2	1	1	1	2	2	9	3	3	2	1	2	4	15	75	2
5	1	2	1	1	1	1	7	3	4	1	1	2	3	14	70	3

术后疗效评价参照日本骨科协会的颈椎 JOA 评分^[2],对患者日常肢体活动能力、肢体及躯干感觉情况及排尿功能进行评价,包括以下 6 个项目评分:上肢运动功能(0~4 分)、下肢运动功能(0~4 分)、上肢感觉功能(0~2 分)、下肢感觉功能(0~2 分)、躯体感觉(0~2 分)、膀胱功能(0~3 分)。改善率(RR)=[术后评分-术前评分]/(17-术前评分)×100%,>75%为优,50%~74%为良,25%~49%为可,1%~24%为无变化,<0 为差。5 例术后评价结果见表 4,JOA 评分改善,改善率优 2 例,良 2 例,可 1 例。其中 1 例单纯行胸椎减压手术患者无上肢症状,术前术后上肢分数不变。

4 讨论

4.1 尿崩症、氟骨症与地方性氟中毒的关系

地方性氟中毒是一种地方性慢性中毒性疾病,由于地方性环境、地理因素,从饮水、大气、饮食中大量摄入氟离子,导致氟的摄入量增大,长期大量摄入致体内高氟蓄积,引起以骨重建过程紊乱为主要病理特征的慢性代谢性骨病,最终导致一种慢性全身性中毒性疾病,可累及全是多个脏器。慢性地方性氟中毒的发病机制与过量的氟破坏了钙磷的正常代谢和成骨的过程、损害细胞原生质以及抑制胶原蛋白合成有关^[1]。因此,地方性氟中毒以氟骨症和氟斑牙为主要特征。

本组 5 例尿崩症并发氟骨症患者中,有 4 例属于中枢型尿崩症,1 例属于肾性尿崩症,均具有相同的流行病学特点:均来自地方性氟骨症流行区,自幼居住当地,均有多饮、多尿、口干症状,尿量与昼夜、季节变化无关,并有多年骨痛症状,X 线表现有典型的全身骨硬化合并广泛韧带骨化,其血氟、尿氟均增高,给予垂体后叶素,双克治疗有效,这与之前的病例报道均吻合。

4.2 尿崩症合并氟骨症的治疗

尿崩症合并氟骨症患者首先应从初始治疗,即治疗尿崩症,减少高氟水摄入量,同时改饮低氟水。

由于氟骨症的发病机制不清,治疗药物研究近年无明显,治疗药物仍然为传统的氢氧化铝等减少氟吸收类药物^[3]。国内研究者还广泛使用各种中药制剂来治疗氟骨症,从研究结果看,有效率都很高,但这些药物都停留在实验观察阶段,目前临床尚无疗效确切药物^[4]。

氟骨症临床症状主要包括:(1)四肢大关节疼痛及其与脊柱的僵直、活动受限;(2)氟骨症导致椎管狭窄(以颈、胸椎为多见),引发相应神经症状。对于四肢大关节疼痛,目前主要应用非甾体类等止痛药物,关节活动受限明显者可考虑行关节置换手术。

对于氟骨症导致椎管狭窄,氟骨性颈椎管狭窄症表现为骨质密度增高,椎板及小关节突增生、肥厚,韧带肥厚、骨化,骨质坚硬,脆性增大,椎板融合,突向椎管。韧带全失去柔韧性;硬脊膜囊与椎管壁粘连紧密。尽早手术解除脊髓压迫是必须的,陈华燕等^[5]认为诊断明确后应尽早手术。Tomita 等^[6]认为对于后纵韧带钙化所致的脊髓受压,后路减压是较好的手术方法。Iwasaki 等^[7]报道 64 例 OPLL 行颈椎管扩大成形术获得了满意效果。多位学者^[8-9]经长期临床实践与研究表明,对颈椎病伴椎管狭窄病例通过后路进行多节段(5 个或以上)减压可使其脊髓后方的空间扩大,根据“弓弦原理”得以向后移行,并取得良好效果。但单开门减压时椎板脆硬,门轴侧骨折情况多见。李鹏飞^[10]认为氟骨症患者颈椎骨折增生明显,稳定性增加,全椎板减压后效果与单开门减压无区别。万军等^[11]认为颈椎后路单开门锚定法较单纯丝线固定者术后轴性疼痛比例低。

肖龙坡等^[12]认为对于氟骨症性胸椎管狭窄症,目前保守治疗效果差,且随病程发展进行性加重,同样应早期手术治疗。目前常用胸椎板切除减压术,因为氟骨症性胸椎管狭窄压迫多来自后方。减压长度应超过病变范围上下各 1 个椎板,宽度超过硬膜囊的横径,直至观察到脊髓波动。但晚期患者效果较差,且单纯行椎板减压存在争议,本组 5 例中 1 例因

胸椎压迫主要来自前方,考虑单纯后减压效果差,需联合截骨矫形或前路手术,患者家属因手术风险拒绝手术。Yonenobu 等^[13]提出,即使广泛的椎板切除也无法保证有效的脊髓减压,因为胸椎是自然后凸的,所以椎板减压无法像前凸的颈椎与腰椎那样产生满意的效果,因此他提出改良的侧前方脊柱切开术,认为效果满意。对于胸椎后凸较明显的患者单纯椎板减压效果则更差。夏英鹏等^[14]认为必须重视多节段椎板减压对胸椎稳定性的影响,必要时可尝试联合应用内固定融合手术,以维持胸椎后凸,保证手术的远期效果。

氟骨症在高氟区并不少见,但尿崩症致氟骨症者少见,其治疗要点是首先治疗尿崩症,药物控制尿崩症同时饮用低氟水,减少摄入;若存在氟骨症所致颈胸椎管狭窄症应早期手术治疗,治疗氟中毒脊髓压迫症的主要目的是解除或改善神经系统受压症状,防止神经功能损伤加重,因此,对脊髓神经压迫局限、脊髓代偿功能良好者应早期诊断、早期手术治疗。但应注意胸椎后路减压必要时需辅助内固定以保证远期手术疗效。

参考文献

- [1] 桑志成,周卫,张兆杰,等.郭氏中药治疗中度地方性氟骨症 X 线改变的随机对照试验[J].中国骨伤,2010,23(5):379-382.
SANG ZC, ZHOU W, ZHANG Z J, et al. X-ray analysis on 114 patients with moderate endemic skeletal fluorosis by treatment of Guo's Chinese herbal[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(5): 379-382. Chinese with abstract in English.
- [2] Wang W, Kong L, Zhao H, et al. Thoracic ossification of ligamentum flavum caused by skeletal fluorosis[J]. Euro Spine J, 2007, 16(8): 1119-1128.
- [3] 刘祖发,周卫.氟骨症中医治疗的临床概况[J].中国骨伤,2007,20(8):581-582.
LIU ZF, ZHOU W. Clinical overview of traditional Chinese medicine therapy of skeletal fluorosis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2007, 20(8): 581-582. Chinese.
- [4] 黄长青.关于当前氟骨症治疗的新思考[J].中华地方病学杂志,2002,21(5):416-419.
HUANG CQ. The new thinking on treatment of skeletal fluorosis at present[J]. Zhonghua Di Fang Bing Za Zhi, 2002, 21(5): 416-419. Chinese.
- [5] 陈华燕,尚显文,刘日光.单开门椎管扩大成形术治疗氟骨性颈椎管狭窄症[J].中国脊柱脊髓杂志,2008,18(1):37-40.
CHEN HY, SHANG XW, LIU RG. Expansive open-door laminoplasty in the treatment of cervical spinal stenosis due to osteofluorosis[J]. Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi, 2008, 18(1): 37-40. Chinese.
- [6] Tomita K, Nomura S, Umeda S, et al. Cervical laminoplasty to enlarge the spinal canal in multilevel ossification of the posterior longitudinal ligament with myelopathy[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 1988, 107(3): 148-153.
- [7] Iwasaki M, Kawaguchi Y, Kimura T, et al. Long-term results of expansive laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine; more than 10 years follow up[J]. J Neurosurg, 2002, 96(2 Suppl): 180-189.
- [8] Martin-Benlloch JA, Maruenda-Paulino JI, Barra-Pla A, et al. Expansive laminoplasty as a method for managing cervical multilevel spondylotic myelopathy[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(7): 680-684.
- [9] Seichi A, Takeshita K, Ohishi I, et al. Long-term results of double-door laminoplasty for cervical stenotic myelopathy[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2001, 26(5): 479-487.
- [10] 李鹏飞.氟骨症性颈椎管狭窄症的手术治疗[J].中国医药指南,2013,(9):202-203.
LI PF. Surgical treatment of fluorosis cervical stenosis[J]. Zhongguo Yi Yao Zhi Nan, 2013, (9): 202-203. Chinese.
- [11] 万军,胡炜,张学利,等.锚定法单开门颈椎管扩大成形术治疗氟骨症颈椎管狭窄症[J].中国骨与关节损伤杂志,2010,25(2):103-104.
WAN J, HU W, ZHANG XL. Treatment of fluorosis cervical canal stenosis by expansive open-door laminoplasty using anchor method[J]. Zhongguo Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi, 2010, 25(2): 103-104. Chinese.
- [12] 肖龙坡,陶志宇,王晓,等.氟骨症性胸椎管狭窄症的诊断与治疗[J].中国脊柱脊髓杂志,2001,11(5):30.
XIAO LP, TAO ZY, WANG X, et al. Diagnosis and treatment of thoracic spinal canal stenosis form fluorsis[J]. Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi, 2001, 11(5): 30. Chinese.
- [13] Yonenobu K, Ebara S, Fujiwara K, et al. Thoracic myelopathy secondary to ossification of the spinal ligament[J]. J Neurosurg, 1987, 66(4): 511-518.
- [14] 夏英鹏,徐天同,张黎龙,等.椎板减压治疗氟骨病胸椎管狭窄症的效果及其与胸椎后凸的关系[J].中国脊柱脊髓杂志,2007,17(6):426-429.
XIA YP, XU TT, ZHANG LL, et al. Relationship between the development of thoracic kyphosis and long-term outcomes of laminectomy for fluorosis thoracic stenosis[J]. Zhongguo Ji Zhu Ji Sui Za Zhi, 2007, 17(6): 426-429. Chinese.

(收稿日期:2017-04-20 本文编辑:王玉蔓)