

95 例运动神经元病的临床特征

林婧, 桂梦翠, 张旻, 胡晓晴, 陈博, 唐娜, 李志军, 卜碧涛

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 湖北省武汉市 430030

摘要:目的 了解运动神经元病的临床特点。方法 回顾性分析 95 例运动神经元病患者的发病特点、病情进展模式及相关检查, 对其进行总结分析以提高早期诊断识别率。结果 95 例患者中 ALS 73 例 (76.8%), PLS 1 例 (1.1%), PMA 13 例 (13.7%), PBP 8 例 (8.4%); 平均发病年龄为 48.85 ± 11.02 岁。上肢无力或肌萎缩首发者 44 例 (46.3%), 下肢无力或肌萎缩首发者 24 例 (25.3%), 以四肢无力或肌萎缩首发者 10 例 (10.5%), 以球麻痹症状首发者 17 例 (17.9%)。男女比例为 1.26:1。女性患者较男性更易出现球麻痹或以其作为首发症状 ($P < 0.05$)。结论 MND 发病男性多于女性, 起病以颈段最多, ALS 最常见, 电生理检测对本病诊断意义重大, 需按照诊断标准进行规范的鉴别诊断以排除其他疾病。

关键词: 运动神经元病; 分型; 临床特点; 神经电生理检查; 诊断

Clinical features of motor neuron diseases: an analysis of 95 cases

LIN Jing, GUI Meng-Cui, ZHANG Min, HU Xiao-Qing, CHEN Bo, TANG Na, LI Zhi-Jun, BU Bi-Tao. Department of Neurology, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Bu Bi-Tao, E-mail: bubitao@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the clinical features of motor neuron diseases (MND). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 95 MND patients to investigate the features of onset, patterns of progression, and related examinations. The obtained data were summarized and analyzed to increase early diagnosis rate. **Results** Of the 95 patients, 73 (76.8%) had amyotrophic lateral sclerosis (ALS), 1 (1.1%) had primary lateral sclerosis, 13 (13.7%) had progressive muscular atrophy, and 8 (8.4%) had progressive bulbar palsy. The mean age of onset was 48.85 ± 11.02 years. As to the initial symptoms, 44 cases (46.3%) had upper limb weakness or amyotrophy, 24 cases (25.3%) had lower limb weakness or amyotrophy, 10 cases (10.5%) had limb weakness or amyotrophy, and 17 cases (17.9%) had bulbar paralysis. The male-to-female ratio was 1.26:1. Females were significantly more likely to develop bulbar paralysis or have bulbar paralysis as the initial symptom than males ($P < 0.05$). **Conclusions** MND is more common in men than in women. The onset is most seen in cervical myotomes. ALS is the most common type of MND. Electrophysiological examination is of great significance for the diagnosis of MND and should be carried out according to the diagnostic criteria for differential diagnosis.

Key words: motor neuron disease; type; clinical feature; electrophysiological examination; diagnosis

运动神经元病 (motor neuron diseases, MND) 是一组病因未明、选择性损伤运动神经系统的慢性进行性变性疾病, 主要累及脊髓前角、脑干颅神经运动核和锥体束, 临床以上肢和/或下运动神经元损害引起的无力为主要表现。本文分析了 2009 年至 2012 年在我院就诊 95 例患者的资料。

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据世界神经疾病协会确定的肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 诊断标准 EEDC (El Escorial diagnostic Criteria)^[1]: 确诊标准: 在延髓与 2 个脊髓部位 (颈、胸或腰椎), 或 3 个脊髓部位

收稿日期: 2013-02-25; 修回日期: 2013-04-07

作者简介: 林婧 (1985-), 女, 博士研究生。

通讯作者: 卜碧涛 (1963-), 男, 博士生导师, 主要从事神经变性及发育性疾病、神经免疫学及肌病研究。Email: bubitao@tjh.tjmu.edu.cn。

上、下运动神经元体征;拟诊标准:2个或者更多部位上、下运动神经元体征,部位可以不同,但某些上运动神经元(upper motor neurone, UMN)体征必须在下运动神经元(lower motor neurone, LMN)缺损的上部。进行性延髓麻痹(progressive bulbar palsy, PBP)诊断标准:临床表现和电生理损害均局限在球部。

进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy, PMA)诊断标准:临床或电生理有3个以上节段LMN受累证据,无UMN受累,且不符合SMA任一型。

原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis, PLS)诊断标准:明显锥体束受累表现,LMN受累不显著,发病年龄大于40岁,影像学及实验室检查排除能引起类似症状的其他疾病。

1.2 一般资料

根据患者最后一次就诊情况分型:PLS 1例(1.1%),PMA 13例(13.7%),PBP 8例(8.4%),以及ALS 73例(76.8%)。

1.2.1 性别 男53例(55.8%),女42例(44.2%),男女比例为1.26:1,其中ALS、PMA、PBP、PLS四种分型中男性分别为43、8、2、0例,女30、5、6、1例。

1.2.2 发病年龄 ALS发病年龄19~77岁,平均发病年龄为48.7岁,其中发病高峰为40~49岁;PMA发病年龄35~75岁,平均年龄48.2岁;PBP的发病年龄38~67岁,平均发病年龄51.5岁。见图1。

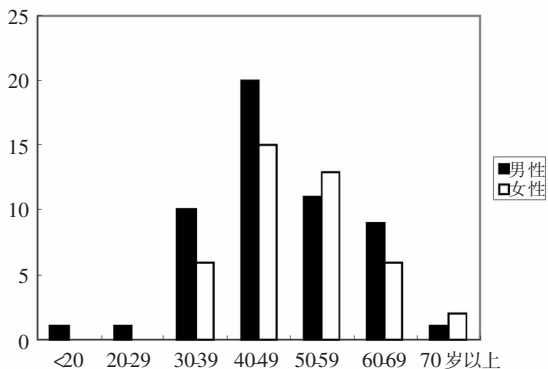


图1 患者年龄分布

1.2.3 病程 患者首次就诊时的病程,ALS为1~60月,平均为13.8月;PMA为11~360月,平均

55.3月;PBP为2~12月,平均为6.3月;PLS为57月。

1.2.4 伴随疾病 有外伤史者13例,病前手术史9例,有消化道疾病3例,血吸虫病史2例,高血压病史10例,心脏病史2例,化学物质接触史3例,家族性震颤1例,10例有长期吸烟史。1例有可疑家族史,其母、兄、舅有类似病史。

1.3 首发症状及演变过程

1.3.1 首发症状 ①以上肢无力或肌萎缩首发者44例(46.3%),其中近端首发者13例,远端31例,19例伴肌肉颤动;37例逐渐出现腱反射活跃或亢进,病理征阳性,17例出现吞咽困难、声音嘶哑、饮水呛咳等球麻痹症状,11例出现舌肌萎缩、纤颤者。②以下肢无力或肌萎缩首发者24例(25.3%),伴肌肉颤动者10例,出现锥体束者18例,出现球麻痹者8例,出现舌肌萎缩、纤颤者4例。③以四肢无力或肌萎缩首发者10例(10.5%),伴肌肉颤动者1例,6例出现锥体束征,3例出现球麻痹症状,3例出现舌肌萎缩、纤颤。④以球麻痹症状首发者17例(17.9%),伴有舌肌萎缩、纤颤者11例。8例有主观感觉症状,电生理检测未见感觉神经受累,1例出现认知功能障碍,1例出现括约肌障碍,表现为排尿困难,12例逐渐出现呼吸肌受累,时间为6~60月,平均为16.3月。

1.3.2 神经系统症状及体征 95例患者中,肢体无力93例(97.9%),肌肉萎缩73例(76.8%),肌肉颤动32例(36.8%),锥体束征72例(75.8%),球麻痹44例(46.3%),呼吸困难12例(12.6%),舌肌萎缩、纤颤者29例。见图2。

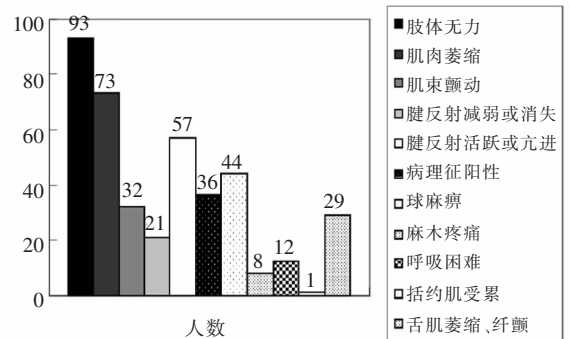


图2 临床症状及体征分布图

1.4 辅助检查

1.4.1 电生理检查 临床上通常将MND上下运动神经元病变分成4个区域,脑干、颈、胸、腰骶

段。该组病人均遵循标准进行电生理检测^[1],均提示神经源性损害,其中 51 例为 3 个或以上区域受累,24 例 2 个区域损害、20 例仅 1 个区域损害,2 例有感觉神经异常,1 例右胫腓神经波幅降低,传导速度减慢,1 例双下肢胫神经传导速度减慢。

1.4.2 脑脊液检查 16 例行脑脊液检测者,其中 2 例出现蛋白轻度增高。

1.4.3 重金属检测 18 例行重金属检测(砷、铅、汞、锰)者均正常。

1.4.4 风湿免疫学检查 44 例行风湿免疫学自身抗体检测,1 例仅抗核抗体颗粒型 1:1000。

1.4.5 脑脊髓 MRI 检查 78 例行脑脊髓 MRI 检查,提示有不同程度椎间盘突出,4 例提示脊髓受压,但未能解释患者临床症状。头部 MRI 者 26 例,5 例提示不同程度缺血性改变。

1.4.6 甲状腺功能检测 42 例行甲状腺功能检测,2 例提示游离 T3 轻度下降。

1.4.7 肿瘤标志物检测 58 例行肿瘤标志物检测,9 例出现轻度升高,但未查到肿瘤存在。

1.4.8 CK 检查 53 例查 CK,19 例不同程度升高,最高达 1465 mmol/L。

1.5 肌肉病理学

6 例行肱二头肌或三角肌肌肉病理检查,给予 HE 和酶学染色。病检结果均提示肌群萎缩,表现为典型神经源性肌萎缩,有利于区分肌病等引起肌无力。

1.6 误诊或疑诊病例

1 例曾误诊为重症肌无力,5 例曾误诊为周围神经病,2 例误诊为多灶性运动神经病,1 例曾误诊为平山病,误诊率为 8.8%。

2 讨论

MND 作为纯运动系统疾病,发病率为 4/10 万左右,5%~10% 为家族型,家族型发病高峰年龄较散发型早^[2]。慢性或隐匿性起病,进行性加重,预后差,从发病到死亡平均 20 个月,呼吸衰竭为主要死亡原因。男性多发,男:女为 1.5:1,可能与 cyp2ej 基因多态性有关,且男性更多接触环境中的不良因素而导致体内产生更多自由基或内源性神经毒素,发病率增高,但最新报道指出两者发病率渐趋一致^[3,4]。根据临床表现分成以下 4 型:① ALS:为 MND 经典型,同时累及 LMN 和 UMN,病损广泛,进展快,5% 在 30 岁以前发病^[5],好发年龄为 55~65 岁,平均发病年龄为 64 岁,年轻患者发

病率现有增加趋势^[6]。本组中 73 例 ALS(77.5%),平均发病年龄为 48.7 岁,较文献报道提前,男:女为 1.43:1,30 岁以前发病者 2 例,与文献报道一致。本组病例中 6 例以球麻痹首发,39 例上肢首发中有 16 例出现球麻痹,平均时间为 12.4 月,19 例下肢首发中 8 例出现球麻痹,平均时间为 8.87 月,四肢 9 例中 3 例出现球麻痹,平均时间为 53 月,下肢首发患者相对较早可累及球部,早期出现球麻痹、呼吸困难者,预后差。② PMA:以纯 LMN 受累为主,占 MND 病例的 5%~10%^[7],常以肢体无力首发,部分可渐累及球部,发展相对缓慢,生存期长(43~407 月,平均 159.2 月)^[8],50% 可渐出现 UMN 症状,进展成 ALS^[9]。本组有 PMA 13 例,截止最后一次访视为止,病程为 11~360 月,平均 55.3 月,其中 2 例累及球部,需随访是否累及 UMN,了解疾病进展情况。③ 进行性延髓麻痹(PBP):以球麻痹症状首发,研究表明不管 UMN 存在与否及 EMG 是否提示肢体失电位,PBP 均可发展成 ALS^[10]。④ PLS:占 MND 病例的 2%^[11];本组中 1 例,女性,48 岁起病,表现为多年来进行性加重的肢体不灵活、行动迟缓、构音障碍及表情呆板,双上肢病理征阳性,四肢肌张力增高,腱反射亢进,无肌肉萎缩,EMG 提示右大小鱼际肌、双胫前肌、右伸指总肌 MUAP 时限宽,舌肌、右胸 10~11 脊旁肌、胸锁乳突肌正常,未见自发电位,系统检查未发现能合理解释进行性双侧锥体束损害的病因,高度怀疑 PLS。PLS 早期较难与 ALS 区分,目前认为 4 年多未出现 LMN 者,即考虑 PLS^[12]。本例患者发病至今 4 年,近期随访未见明显肌肉萎缩。PLS 与 ALS 的关系,目前仍存在争议,有认为两者为独立的疾病,但也有报道发现 ALS 的标志——泛素化包涵体也存在于 PLS 中^[13],因此两者关系仍需进一步研究,其预后较 ALS 好。

本文 17 例以球部症状首发,其中女性(12/42,28.6%)多于男性(5/53,9.4%)。截止最后一次访视,累及球部者男性 15/53(28.3%),女性 29/42(69.0%),两者间仍有显著差异,提示女性以球麻痹为首发者明显多于男性,且在病程中较易累及球部,其机制还不明了,是否与性激素对神经元的保护作用存在差异有关。

神经电生理检查对 MND 诊断及鉴别诊断有重要意义,是 LMN 受累的重要证据,可证实具有临床表现的 LMN 病变,同时发现无症状的亚临床病变,

对疾病早期诊断有关键作用。神经传导检查旨在排除周围神经病、多灶性运动神经病等,通常 MND 患者感觉及运动传导正常,但中晚期轴索受累及营养障碍,可发现动作电位波幅减低、运动及感觉传导异常^[14]。MND 患者 EMG 常表现为广泛神经源受累,进行性失神经电位和慢性再生电位共存。为与颈腰段多发性神经根病鉴别,常应同时检测舌肌、胸锁乳突肌及 T10 脊旁肌。2006 年修订的 Awaji 诊断标准中^[15],根据受累区多少,分为临床确诊 ALS(3 个区域)、临床拟诊 ALS(2 个区域)和临床可能 ALS(1 个区域)。PMA 的发病机制、起病形式、预后及体征与 ALS 相似,EMG 亦表现为广泛神经源性损害,但 PBP 的早期 EMG 改变可能不明显,临床体征及排除性诊断就极为重要。本组 95 例均行神经电生理检查,包括脊旁肌、舌肌、胸锁乳突肌,51 例为 3 个或以上区域受累,24 例 2 个区域损害、20 例 1 个区域损害,表现为运动单位时限增宽、波幅增高,大力收缩募集减少,异常自发电位,部分出现运动神经传导减慢,F 波出现率降低。本组中 2 例有感觉神经异常,1 例右胫神经波幅降低,传导速度减慢,1 例双下肢胫神经传导速度减慢,否认糖尿病史,血糖及糖化血红蛋白正常,且均为脑干、颈、腰三区域出现失神经电位。8 例有主观感觉受累,但未见感觉神经异常。

磁共振(MRI)也是 MND 诊断程序中重要手段之一,可排除 CNS 异常病灶及腰骶神经根病变。高场强 MRI 能显示脑干、脊髓或大脑半球的锥体束损害。特殊技术如 DTI(diffusion tensor imaging)、VBM(voxel-based morphometry)等对 MND 诊断有重要价值。DTI 显示水分子各向异性扩散强度和方向,反映白质纤维束完整程度。DTI 显示 MND 中皮质脊髓束走行区域及胼胝体的 FA 值下降,尤其是以 UMN 受累为主者。PLS 中,FA 下降水平与疾病进展程度有关。DTI 可显示 ALS 中脑干及颈段脊髓的改变^[16]。VBM 则以像素对像素地定量比较全脑及局部脑体积的不同,广泛用于早老性痴呆、多系统萎缩等研究。VBM 提示 ALS 中运动皮层及皮质脊髓束体积减少,而研究表明 ALS 患者会出现认知功能损害,可能伴额叶及颞叶体积减少^[16]。1H-MRS 研究活体组织代谢与生化指标,氨基酸 N-乙酰天冬氨酸(NAA)是活性神经元的标志。1H-MRS 可发现 ALS 的 NAA、NAA/胆碱复合物、NAA/肌酸复合物明显减少,与 ALS 的细胞坏死和

能量代谢异常相吻合^[17]。

本组中 16 例患者行脑脊液检测,2 例出现蛋白轻度增高。MND 的脑脊液蛋白升高已陆续有报道。作为 CNS 赖以生存的内环境,脑脊液变化可能与发病机制相关。中晚期 ALS 患者脑脊液中氧化蛋白质浓度升高,且延髓起病者相对低,与 ALS 的自由基氧化损伤学说相符;ALS 脑脊液及血清中谷氨酸增高,支持谷氨酸介导的“兴奋毒性”对 ALS 的作用。脑脊液中生物学标志的探讨,可能发现早期潜在神经元损伤^[18]。

MND 发病与环境因素、遗传异常、氧化损伤等多种因素有关,相关基因有 SOD1 基因、CYP 基因及 VEGF 基因等,而外伤、中毒、感染及免疫等因素也可能诱发。本组中仅 1 例有家族史,呈常染色体显性遗传特征,其基因分析在进行中。化学物质接触史 3 例,外伤史者 14 例。本组重金属包括铅、砷、锰、汞等检查未发现与疾病的发生有密切关系,但仍有必要进行相关性研究。本组中 10 例有长期吸烟史,有报道指出长期吸烟者 MND 发生率增高,增加男性好发风险^[19]。

MND 疾病早期,必须与脊肌萎缩症、多灶性运动神经病、Kennedy 病、平山病、颈椎病(脊髓型)及副肿瘤性运动神经病综合征等鉴别,必要时需行肌肉活检,与相关肌病鉴别。

总之,MND 作为一种慢性进行性运动神经系统变性性疾病,发病机制尚不清楚,目前无有效治疗方案。早期可与多种运动系统疾病误诊,肌电图检测对疾病诊断意义重大,需遵循规范的诊断流程,减少误诊率,提高早期识别率具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. E1 Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1(5): 293-299.
- [2] Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, et al. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 1986, 36(4): 511-517.
- [3] Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(1): 6-11.
- [4] 樊东升,张俊,邓敏,等.肌萎缩侧索硬化/运动神经元病的基础与临床研究. *北京大学学报(医学版)*, 2009, 3(41): 279-281.

- [5] 罗君,卢祖能.肌萎缩侧索硬化症的研究进展.中国康复,2010,25(6):477-480.
- [6] Gouveia LO, De CM. Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: A distinct nosological entity? Amyotroph Lateral Scler, 2007, 8(6): 323-327.
- [7] Norris F, Shepherd R, Denys E, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. Neurol Sci, 1993, 118(1): 48-55.
- [8] 许蕾,刘亚玲,郭艳苏,等.运动神经元病及运动神经元病综合征 37 例临床分析.中国神经精神疾病杂志,2005,31(5):346-358.
- [9] Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. Arch Neurol, 2000, 57(8): 1171-1176.
- [10] Karam C, Scelsa SN, Macgowan DJ. The clinical course of progressive bulbar palsy. Amyotroph Lateral Scler, 2010, 11(4): 364-368.
- [11] Lee CN. Reviewing evidences on the management of patients with motor neuron disease. Hong Kong Med J, 2012, 18(1): 48-55.
- [12] D'amico E, Pasmantier M, Lee YW, et al. Clinical evolution of pure upper motor neuron disease/dysfunction. Muscle Nerve, 2012, 47(1): 28-32.
- [13] Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. Orphanet J Rare Dis, 2009, 4: 3.
- [14] 阳洪,余军红.运动神经元病神经肌电图检测的临床研究进展.医学综述,2011,17(18):2822-2825.
- [15] 崔丽英.运动神经元病中神经电生理研究现状和进展.中国神经免疫学和神经病学杂志,2012,17(18):247-249.
- [16] Kassubek J, Ludolph AC, Müller HP. Neuroimaging of motor neuron diseases. Ther Adv Neurol Disord, 2012, 5(2): 119-127.
- [17] 王心宁,肖勤,陈生弟.磁共振成像在肌萎缩侧索硬化症研究中的进展.国际神经病学神经外科杂志,2008,35(6):491-493.
- [18] 杨娟,张成,任惠.肌萎缩侧索硬化症患者脑脊液和血液中的生物学标记研究进展.国际神经病学神经外科学杂志,2009,36(5):433-436.
- [19] Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JJP. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. Degener Neurol Neuromuscul Dis, 2012, 2012(2): 1-14.

中华医学会第九次全国脑电图与癫痫诊治进展高级讲授班及学术研讨会通知

由中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组和中华神经科杂志编辑委员会联合举办的“第九次全国脑电图与癫痫诊治进展高级讲授班及学术研讨会”定于2013年5月25—27日在湖南长沙隆重召开。研讨会将邀请国内外著名神经病学专家,介绍癫痫基础与临床研究最新进展及诊治规范,讲授班还包括大量的典型病例讨论及脑电分析。欢迎各级医师参加。

联系方式:湖南长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院神经内科,邮政编码:410008。联系人:吴志国 13974871535。Email: hnsyxhsjbx@yahoo.com.cn。报名截止日期:2013年5月10日。

中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组
中华医学会中华神经科杂志编辑委员会
中南大学湘雅医院