

## 腓骨肌萎缩症电生理、病理和基因定位研究

羊毅<sup>1</sup>, 蒋军林<sup>2</sup>, 江泓<sup>1</sup>, 史峥莉<sup>3</sup>

1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008
2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南省长沙市 410006
3. 中南大学湘雅二医院康复科, 湖南省长沙市 410011

**摘要:**目的 研究腓骨肌萎缩症(CMT)临床特征、基因测定、病理及神经电生理检查在其诊断和分型中的价值。方法 收集50例CMT患者临床资料,对其进行肌电图检查及腓肠神经活检,并采用PCR技术直接测序进行基因突变分析。结果 40例CMT患者双下肢运动及感觉传导速度减慢(双胫、腓总神经为15~28 m/s,腓肠神经为12~30 m/s),10例双下肢未引出反应电位;50例正中神经运动及感觉传导速度亦减慢分别为19~48 m/s和20~52 m/s。CMT患者神经传导速度减慢的程度和临床表现的严重程度并不平行。腓肠神经活检符合慢性脱髓鞘部分伴轴索改变性周围神经病。PMP22、Cx32、MPZ、MFN2、GDAP1致病基因的突变分析发现14例患者存在PMP22基因的大片段重复突变(28%),13例患者存在Cx32基因的点突变(26%),4例患者存在MPZ基因的点突变(8%),3例患者存在MFN2基因的点突变(6%),未发现GDAP1基因的突变,16例患者未检测出上述基因突变。结论 电生理、病理、基因测定在CMT的诊断及分型中有重要价值。

**关键词:**腓骨肌萎缩症;电生理学;腓肠神经;活体组织检查;基因检测

## Study on electrophysiology, pathology, and gene mapping in patients with Charcot-Marie-Tooth disease

YANG Yi, JIANG Jun-Lin, JIANG Hong, SHI Zheng-Li. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

**Abstract: Objective** To study the values of clinical features, gene assay, pathological examination, and electrophysiological examination in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). **Methods** The clinical data of 50 patients with CMT were collected. Electromyography and sural nerve biopsy were performed, and PCR and gene sequencing were performed for gene mutation analysis.

**Results** Forty cases showed decreases in the motor conduction velocity (MCV) and sensory conduction velocity (SCV) in the lower extremities (15-28 m/s for the tibial and peroneal nerves; 12-30 m/s for the sural nerve), and 10 cases had no response potential in the lower extremities. All the 50 cases showed decreases in the MCV and SCV of the median nerve (19-48 m/s and 20-52 m/s, respectively). The decrease in nerve conduction velocity was not parallel with clinical manifestations in patients with CMT. Sural nerve biopsy displayed chronic demyelination and axon degeneration. Genetic analysis of PMP22, Cx32, MPZ, MFN2, and GDAP1 showed large fragment repeat mutations of PMP22 in 14 patients (28%), as well as point mutations of Cx32, MPZ, and MFN2 in 13, 4, and 3 patients (26%, 8%, and 6%), respectively; no GDAP1 mutation was found; mutations in the above genes were not detected in 16 patients. **Conclusions** Electrophysiological, pathological, and genetic examinations are useful in the diagnosis and typing of CMT.

**Key words:** Electrophysiological; pathological; and genetic examinations are useful in the diagnosis and typing of CMT

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)是一种具有异质性的周围神经系统遗传性疾病,在群体发病率约1/2500<sup>[1,2]</sup>,又被称为遗传性运动感觉周围神经病。CMT典型的临床特点为缓

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2010FJ4060)

收稿日期:2014-05-02;修回日期:2014-07-03

作者简介:羊毅(1955-),女,主任医师,本科,主要从事肌电、诱发电位研究。Email:yangyi@126.com。

慢进展的双下肢远端为主的四肢肌无力和肌萎缩,可呈典型“鹤腿”或倒置的酒瓶样畸形,可伴有肢体远端轻到中度的感觉障碍和腱反射减弱或消失,大多数患者在20岁以前发病<sup>[3,4]</sup>,依其病理、神经电生理及基因定位可分两型:脱髓鞘型(CMT1型)和轴索型(CMT2型)。为了提高对该疾病的认识,本文对50例CMT患者的临床、神经电生理、病理、基因检测进行了详尽的回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

50例CMT患者均来自中南大学湘雅医院神经遗传疾病门诊,其中男性35例,女性15例,就诊年龄7-65岁。诊断CMT患者具备以下第(1)(2)项和第(3)~(5)中的任意一项,或其家族内已经有确诊腓骨肌萎缩症的具备第(1)条即可确诊。诊断条件如下:(1)起病慢性,且表现为缓慢进展的肢体远端肌无力萎缩,特别是双下肢远端,呈“鹤腿”样病变;(2)肌电图检查显示神经受损;(3)神经活检证实为腓骨肌萎缩症;(4)家族史阳性;(5)具有脊柱侧弯或弓形足。所有患者均已排除糖尿病、高血压等疾病。近期无药物接触史,并排除酒精性、药物中毒性等其它原因所致周围神经系统疾病<sup>[5,6]</sup>。

### 1.2 方法

1.2.1 神经电生理 神经传导和肌电图检查采用标准肌电图检测。用日本光电5210 EMG/EP电生理仪对每例患者进行常规肌电图和运动及感觉神经传导检查,包括正中、尺、胫、腓总、腓肠神经,运动神经传导采用表面电极,感觉神经传导采用逆向法,指环记录,参考值采用国内标准<sup>[6]</sup>。

1.2.2 腓肠神经活体组织检查 取外踝和跟腱正中切口,取材后用4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,行HE染色及免疫组织化学检测。选择病变明显部位进行定位修块超薄切片,电镜观察。

1.2.3 基因检测 应用等位基因特异性PCR双酶切,PCR和测序方法,依次除外CMT的其他常见突变基因周围髓鞘蛋白(PMP22)基因重复突变,缝隙连接蛋白β1(GJB1)和髓鞘蛋白零(MPZ)基因突变分析。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

所有患者均隐袭起病,病情缓慢进展,表现为四肢远端肌无力萎缩,腱反射减退或消失。其中伴随典型弓形足、足下垂者31例,脊柱侧凸11例,

伴随近端肌力减退23例。主观感觉异常者为15例,客观感觉减退或消失者29例。

### 2.2 神经电生理

2.2.1 神经传导检测 40例CMT患者双胫、腓总神经运动传导速度为15~28 m/s,腓肠神经感觉传导速度为12~30 m/s,10例双下肢未引出反应电位;50例正中神经运动传导速度为19~48 m/s,感觉传导速度为20~52 m/s。

2.2.2 针极肌电图检测 全部患者检测了胫前肌、腓骨长肌、腓肠肌和拇短展肌。结果显示所检肌肉出现插入电位延长,静息状态下大量纤颤电位、正锐波,轻收缩下运动单位时限增宽(15~20 ms),多相电位增多(38%~60%),主动大力收缩示运动电位发放减少,呈单纯-混合相。见图1。

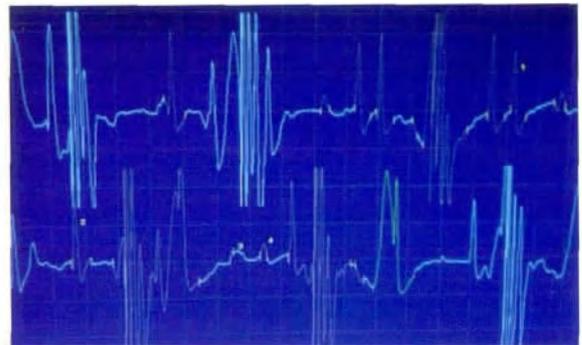


图1 CMT患者针极肌电图。表现为轻收缩时可见运动单位时限增宽,波幅增高,多相波增多。

### 2.3 腓肠神经病理改变

50例患者中3.9例以慢性脱髓鞘性神经病为主要病理改变,表现为有髓纤维密度减低,以大中直径纤维为主,可见再生纤维,早期剥洋葱样改变;11例以慢性轴索性神经病为主要病理改变,表现为以轴索变性丢失。见图2。

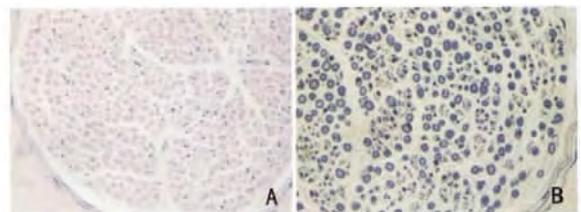


图2 CMT患者腓肠神经病理改变。A:HE染色;B:Weils染色。A、B均可见大量神经纤维索变性,部分髓鞘肿胀。

## 2.4 基因检测

50例CMT患者中,14例患者存在PMP22基因的大片段重复突变(28%),13例患者存在Cx32基因的点突变(26%),4例患者存在MPZ基因的点突变(8%),3例患者存在MFN2基因的点突变(6%),未发现GDAP1基因的突变,16例患者未检测出上述基因突变。

## 3 讨论

由于CMT具有明显临床和遗传异质性,不同基因突变所致的CMT患者从表型上很难区分,同时对所有的基因进行突变检测不但困难大,而且费用昂贵,选择神经电生理检测是区分CMT1型、CMT2型的重要依据。通过基因检测中发现有1例出现了1种基因突变,家系成员中的表型个体差异值得我们在进行家系调查及电生理检测中加以重视,CMT1型男性患者较女性患者临床表现更严重,运动神经CMAP波幅明显低于女性患者,尤以胫、腓总神经为明显<sup>[8]</sup>。提示CMT脱髓鞘和轴索损害程度均高于女性。患者下肢神经轴索受损高于上肢,患者的临床症状进展与CMAP降低(而不是MNCV的降低)明显相关,更支持轴索缺失和退行性变是导致CMT患者临床进展主要原因,这一观点支持CMAP波幅作为轴索退行性病变的标志,可用于预测CMT患者残疾进展。CMT临床表现为肢体远端无力萎缩,伴有弓形足等特征,下肢肌肉萎缩,形如鹤腿,伴有或不伴有感觉障碍,病理生理改变可分为两型:(1)脱髓鞘型(CMT1型):表现为严重的神经传导速度(NCV、SCV)减慢。神经活检有肥大改变及脱髓鞘洋葱样改变。(2)轴索型(CMT2型):NCV轻度减慢或正常,神经活检为轴索变性。两型均可有常染色体显性隐性及隐性遗传方式,散发病例以常染色体显性遗传多见,大多数患者有家族史,肌电图呈慢性神经源性周围神经损害。

根据神经电生理和病理改变分为CMT1型和2型,临床差异不大,1型比2型发病率高。神经传导速度测定是鉴别两型最基本的方法,1型电生理表现为周围神经传导速度明显减慢,也是典型的

CMT。2型无明显传导速度减慢,神经传导速度下降程度和临床严重程度并不平行,本组观察到许多MCV、SCV明显下降者临床症状可以相对较轻,认为神经电生理改变早于临床症状的出现,此检查可用于基因检测筛选病人。本组50例病人的EMG都呈神经源性损害,神经传导测定为胫、腓总神经MCV明显下降。与MCV相比,SCV减慢的程度相对较轻。本组有7例表现为周围神经运动传导速度轻度减慢,波幅下降50%,提示神经传导速度检查是可靠的CMT分型依据,有助于确诊不典型病例,甚至无症状的病例可首先发现神经传导速度减慢,波幅下降。

利用肌电图及组织病理学检查不仅能鉴别非典型肌病及神经源疾病,且对进行性肌萎缩可提示诊断,作者认为肌电图检查在腓骨肌萎缩症分型中有一定价值,为筛选基因诊断提供依据,减少患者经济负担,对有明显家族史而无临床表现的先证者中尤为重要。

## 参 考 文 献

- [1] Rossor AM, Polke JM, Houlden H, et al. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(10): 562-571.
- [2] 张如旭,唐北沙. 腓骨肌萎缩症的分型与分子诊断流程. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(5): 553-557.
- [3] Patzkó A, Shy ME. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11(1): 78-88.
- [4] 徐汪洋,孙莲花,顾鸣敏. 腓骨肌萎缩症的遗传特征及致病机制的研究进展. *国际遗传学杂志*, 2010, 33(2): 93-96; 124.
- [5] 张淑玲,张斌,张洪涛,等. 腓骨肌萎缩症的临床特点与神经电生理检查20例分析. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(4): 829-830.
- [6] 陈嵘,梁秀龄. 腓骨肌萎缩症的临床表现和分型及遗传学. *中山医科大学学报*, 1997, 18(3): 213-215.
- [7] 崔丽英. 简明肌电图学手册. 北京:科学出版社, 2006, 183-211.
- [8] 李旭宁,李小波,黄顺祥,等. 夏科-马里-图斯病1X型患者59例临床特征与神经电生理的相关性. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 84-88.