

# 神经电生理在 Miller-Fisher 综合征中的研究进展

王晓银 综述 赵珊珊 审校

中国医科大学附属第一医院,辽宁省沈阳市 110001

**摘要:** Miller-Fisher 综合征(MFS)是以眼外肌麻痹、共济失调和腱反射减弱或消失为典型临床表现的急性免疫相关性神经系统疾病。但由于其临床表现多样,检查手段相对单一,寻找新的有效检查手段有助于在早期正确诊治。MFS 发病机制主要为免疫激活诱导产生抗神经节苷脂抗体,通过巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润导致颅神经、周围神经、神经肌肉接头、脑干和小脑等多个部位的神经脱髓鞘病变和轴突病变。神经电生理检查,如神经传导检查、单纤维肌电图、H-反射及诱发电位在 MFS 中有愈加广泛的应用。本文对 MFS 中的电生理表现作一综述,以期有助于未来在 MFS 的电生理领域进行更加深入的研究,寻求更加行之有效的诊断及治疗方法。

**关键词:** Miller-Fisher 综合征; H-反射; 神经传导检查; 单纤维肌电图; 运动诱发电位

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.020

Miller-Fisher 综合征 (Miller Fisher syndrome, MFS) 是一种急性免疫相关性的神经脱髓鞘疾病,由 Miller-Fisher 于 1956 年首次报道,可发生于任何年龄的人群,多见于中年男性<sup>[1,2]</sup>。目前对 MFS 的神经电生理研究相对较少,且传统观点认为其主要累及周围神经的感觉神经,对于其是否累及运动神经及中枢神经系统并产生特征性电生理改变存在很大争议,现将 MFS 的神经电生理方面的研究进展综述如下。

## 1 Miller-Fisher 综合征

Miller-Fisher 综合征是一个由抗神经节苷脂抗体介导的谱系疾病。其年发病率是 0.09/10 万,作为吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barre Syndrome, GBS) 的临床变异型,占 GBS 的 17.5%<sup>[3]</sup>。其确切病因尚不十分明确,目前已知是一类炎症相关性疾病,致病菌很多,主要包括空肠弯曲菌 (21%)、嗜血流感菌 (8%)、巨细胞病毒 (3%)、肺炎支原体 (3%)、链球菌、金黄色葡萄球菌、伯纳特氏立克次体和 EB 病毒等<sup>[4-7]</sup>。分子模拟假说认为病原体某些组分与神经系统某些成分结构相同,机体免疫系统发生错误识别,产生抗神经节苷脂抗体 GQ1b 抗体和 GAD 抗体介导该病的炎症和体液免疫过程<sup>[8]</sup>,T 细胞及其亚群激活介导的细胞免疫可引起

周围神经的髓鞘脱失和轴突病变<sup>[9]</sup>。MFS 典型的临床表现是眼外肌麻痹、共济失调、腱反射减弱或消失。近年陆续有病例报道发现,MFS 患者还可出现迟发型面神经麻痹、疼痛、声音嘶哑、视乳头水肿、眼球突出、结膜水肿、双侧完全性眼内外肌麻痹以及味觉障碍等非典型临床表现<sup>[10-15]</sup>。

2014 年 GBS 分类专家组将 MFS 定为一个谱系疾病并制定了新的诊断标准<sup>[16]</sup>。新诊断标准包括临床核心症状和支持特征两方面内容,MFS 的核心特征为眼外肌麻痹、共济失调和腱反射减弱或消失三联征,支持特征是检测到抗 GQ1b IgG 抗体。既往研究认为 GQ1b 抗体是 MFS 的特异性抗体,但近期研究表明只有 83% 的 MFS 患者可检出抗 GQ1b 抗体。Odaka 等于 2001 年首次提出了“抗 GQ1b 抗体综合征”的概念,并认为抗 GQ1b 抗体综合征包括 MFS、GBS、Bickerstaff's 脑干脑炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE) 和急性眼肌麻痹 (acute ophthalmoplegia, AO)<sup>[17]</sup>。随后的研究表明此疾病谱包括的疾病更广泛,因此,抗 GQ1b 抗体将不再作为 MFS 的特异性抗体<sup>[18]</sup>,而电生理检查在辅助 MFS 的诊断中逐渐凸显出其重要性。

## 2 MFS 的神经电生理特点

既往研究认为经典 MFS 只累及周围神经的感

收稿日期:2018-01-31;修回日期:2018-07-07

作者简介:王晓银(1992-),女,硕士研究生,主要从事神经电生理与神经免疫研究。

通信作者:赵珊珊(1980-),女,副教授,博士学位,主要从事脑缺血后的神经再生及神经功能恢复研究。E-mail: coral826@sina.com。

觉神经及颅神经,一般将神经传导检查、H-反射、瞬目反射及姿势描记术作为 MFS 的常用神经电生理检查,而近来研究认为周围运动神经及中枢神经系统也可受累<sup>[8]</sup>,因此,单纤维肌电图和诱发电位检查也开始广泛应用于诊断 MFS。

### 2.1 神经传导检查

神经传导包括运动神经传导和感觉神经传导,通过检测潜伏期、传导速度和波幅反映神经的功能状态。运动神经传导和感觉神经传导分别通过研究混合肌肉动作电位(compound muscle action potentials, CMAP)和感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)来评价神经的功能状态。髓鞘脱失在神经传导检查中表现为潜伏期延长和传导速度减慢,轴索损害表现为波幅下降。

Rocha 等<sup>[19]</sup>研究认为细胞免疫的激活、泡沫巨噬细胞和淋巴细胞的浸润可引起周围神经斑片状或广泛的脱髓鞘病变。Sorge 等<sup>[20]</sup>于 2007 年通过 GBS 的动物模型发现 GQ1b 抗体介导的免疫攻击可引起轴突膜结和旁结功能障碍及远端轴索损害。随后 Kuwabara 等<sup>[21]</sup>通过临床研究发现 GQ1b 抗体在背根神经节的 I a 类感觉神经元上的广泛表达可引起感觉神经的损害,临床表现为腱反射减弱和共济失调,在肌电图上表现为感觉神经传导减慢及 SNAP 波幅降低。此外,Umaphathi 等<sup>[22]</sup>研究发现抗神经节苷脂抗体可介导神经髓鞘膜上的钠钾通道改变,导致髓鞘水肿,引起可逆性神经传导障碍。因此,MFS 的神经传导检查可表现为可逆性神经传导异常,而体液免疫和细胞免疫介导的轴突末梢的变性和再生表现为 SNAP 波幅降低<sup>[23]</sup>,一般 CMAP 正常,但合并有轴索型 GBS 的 MFS 患者存在 CMAP 波幅下降,波幅改变在正中神经和尺神经中出现的几率大于胫神经<sup>[24]</sup>。

### 2.2 单纤维肌电图

单纤维肌电图是一种特殊的神经肌肉疾病的检测手段,可通过检测颤抖(jitter)、阻滞和纤维密度来评价神经肌肉接头的传导功能。包括 GQ1b 在内的抗神经节苷脂抗体可直接作用于神经肌肉接头的突触前膜促进乙酰胆碱的释放,激活补体级联反应引起运动神经末梢神经变性,介导神经肌肉传导异常<sup>[25]</sup>,因此刺激伴面神经麻痹的 MFS 患者的额肌可出现颤抖增宽、传导阻滞和纤维密度增高电生理表现<sup>[21]</sup>。

### 2.3 H-反射

H-反射(H-reflex)是刺激胫神经引起腓肠肌收缩产生的,反映了近端周围神经的功能状态,成人一般只能在胫神经引出 H-反射。H-反射的减弱或消失是 MFS 最常见的电生理表现,Lyu 等<sup>[23]</sup>的研究发现 GQ1b 抗体作用于四肢的肌梭、背根神经节的 I a 类神经元或 I a 类感觉神经轴索可诱导补体介导的周围神经功能和形态学损伤,出现 H-反射消失。此外,Umaphathi 等<sup>[22]</sup>通过活检发现 MFS 患者的胫神经郎飞结延长、髓鞘分裂,这一病变也可引起 H-反射的减弱和消失,但具体机制还需进一步研究。

### 2.4 诱发电位

诱发电位是指中枢神经系统在感受到体内外各种特异性刺激后所产生的生物电活动,它反应了中枢神经系统各传导通路功能的完整性。诱发电位包括运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)和感觉诱发电位(sensory evoked potential, SEP),SEP 包括体感诱发电位、脑干听觉诱发电位及视觉诱发电位。

MEP 是在高强度磁场中通过经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation technology, TMS)短时限刺激大脑运动中枢、脊神经根、周围神经所诱发的动作电位,在测定中枢和周围运动神经通路的波形、传导速度、潜伏期、波幅及中枢传导时间后,较为客观的反映运动皮质的兴奋性,定量评估中枢运动传导功能。2001 年 Lo 等<sup>[26]</sup>就通过免疫组化试验在皮质脊髓束上发现了抗 GQ1b 抗体,抗 GQ1b 抗体通过发挥抗体的调理作用联合泡沫巨噬细胞及淋巴细胞的趋化作用引起皮质脊髓束的炎症反应,同时,抗 GQ1b 抗体也可引起锥体束上乙酰胆碱释放受阻,两者发挥协调作用,从而引起中枢神经系统中枢性、功能性髓鞘脱失。2010 年,又有研究发现体液免疫和细胞免疫的激活导致血脑屏障破坏,使脑干、小脑等中枢神经系统在 MFS 中也可受累<sup>[27]</sup>。Dagklis 等<sup>[28]</sup>的研究进一步证实抗 GQ1b 抗体和抗 GAD 抗体及其复合物能够介导小脑分子层星状细胞和篮状细胞等参与构成的平行纤维突触的结构发生改变,抗 GQ1b 抗体能够介导颗粒细胞细胞膜上的电压门控钙离子通道发生改变,以上改变均可以导致中枢神经系统受累,在 TMS 上表现为 MEP 潜伏期及中枢传导时间延长。

SEP 在 MFS 中应用较少,到目前为止只有一篇

文献报道可能由于外周感觉神经轴突损害,使 MFS 患者在对正中神经和胫神经进行体感诱发电位检测时出现周围和皮质反应消失<sup>[21]</sup>。另有一篇文献报道由于中枢神经系统脱髓鞘病变,SEP 存在 N3、N5 和脑干传导时间延长、波形异常及视觉诱发电位 P100 峰值延长,但具体机制及病理改变还需进一步研究<sup>[29]</sup>。

## 2.5 其他

瞬目反射及姿势描记术目前在 MFS 中也有一些应用。瞬目反射是眼轮匝肌反射性收缩活动,反射弧由三叉神经的眶上神经传入,经脑干整合,由面神经传出,包括早发反应 R1 和迟发反应 R2 两个部分,主要是用来评价面神经、三叉神经和脑干的功能。部分 MFS 患者在恢复期可出现面神经近端脱髓鞘病变、轴突病变和钠离子通道功能障碍,产生迟发型面神经麻痹,瞬目反射试验可出现同侧 R1 和 R2 的缺失及传导阻滞。姿势描记术用来区分共济失调的来源是小脑性还是感觉性,但新进研究认为 MFS 中 I a 类感觉传入神经及小脑均有受累,因此,现在姿势描记术很少应用于 MFS<sup>[21]</sup>。

## 3 展望

MFS 作为一种自身免疫性谱系疾病,存在很多不典型临床表现,虽然神经电生理在 MFS 的诊断中已有很多应用,但由于研究对象相对较少,电生理表现多样,目前神经电生理检查只能作为 MFS 辅助诊断的依据。但由于 MFS 的电生理改变很常见,且电生理检查无创,廉价,便于开展,因此在未来的研究中还需结合 MFS 的发病机制、病理表现等在更大样本的研究中进一步探讨其典型表现,以有助于 MFS 的早期诊断及鉴别诊断,并有利于该类患者尽早得到正确有效的治疗,改善患者的预后。

### 参考文献

[1] Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia) [J]. *N Engl J Med*, 1956, 255(2): 57-65.

[2] Smith JL, Walsh FB. Syndrome of external ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia (Fisher); ocular manifestations in acute idiopathic polyneuritis (Guillain-Barré syndrome); report of two cases [J]. *AMA Arch Ophthalmol*, 1957, 58(1): 109-114.

[3] Anthony SA, Thurtell MJ, Leigh RJ. Miller Fisher syndrome mimicking ocular myasthenia gravis [J]. *Optom Vis Sci*, 2012, 89(12): 118-123.

[4] Alvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori*

and neurological diseases: Married by the laws of inflammation [J]. *World J Gastroint Pathophysiol*, 2014, 5(4): 400-404.

[5] Phongsisay V, Hara H, Fujimoto S. Toll-like receptors recognize distinct proteinase-resistant glycoconjugates in *Campylobacter jejuni* and *Escherichia coli* [J]. *Mol Immunol*, 2015, 64(1): 195-203.

[6] Koga M, Kanda T, Yuki N. GQ1B-SERONEGATIVE FISHER SYNDROME: SEROLOGICAL STUDY [C]. Meeting of the Peripheral-Nerve-Society, 2011, S68-S68.

[7] Lunn M, Hughes R. The relationship between cytomegalovirus infection and Guillain-Barre syndrome [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(7): 845-847.

[8] Yang CW, Gao F, Xia ZZ. Guillain-Barre Syndrome in a Boy With Lung Fluke Infection: Case Report and Literature Review [J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(9): 1208-1210.

[9] Hou HQ, Miao J, Feng XD, et al. Changes in lymphocyte subsets in patients with Guillain-Barré syndrome treated with immunoglobulin [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14(1): 202.

[10] Tan CY, Yuki N, Shahrizaila N. Delayed facial palsy in Miller Fisher syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 358(2): 409-412.

[11] Farmakidis C, Inan S, Milstein M, et al. Headache and Pain in Guillain-Barre Syndrome [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2015, 19(8): 40.

[12] Noureldine MH, Sweid A, Ahdab R. Miller Fisher syndrome presenting as palate paralysis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 298: 130-131.

[13] Lubomski M, Tisch S. An unusual presentation of Miller Fisher syndrome with optic neuropathy [J]. *Int Med J*, 2016, 46(8): 986.

[14] Hall DJ, Bazaraa T. A rare case of complete bilateral ophthalmoplegia and ptosis [J]. *Age Ageing*, 2014, 43(1): 145-147.

[15] Yagi Y, Yokote H, Watanabe Y, et al. Taste impairment in Miller Fisher syndrome [J]. *Neurol Sci*, 2014, 36(5): 1-2.

[16] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes [mdash] new diagnostic classification [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9): 537-544.

[17] Uribe SMR, Surez HF, Sandoval RP, et al. [Anti-GQ1b syndrome: report of four cases] [J]. *Rev Méd De Chile*, 2013, 141(9): 1211.

[18] Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(5): 576-583.

[19] Rocha Cabrero F, Morrison EH. Miller Fisher Syndrome [J]. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat-

Pearls Publishing, 2018.

- [20] van Sorge NM, Yuki N, Jansen MD, et al. Leukocyte and complement activation by GM1-specific antibodies is associated with acute motor axonal neuropathy in rabbits [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 182(1-2): 116-123.
- [21] Kuwabara S, Sekiguchi Y, Misawa S. Electrophysiology in Fisher syndrome [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 128(1): 215.
- [22] Umaphathi T, Tan EY, Kokubun N, et al. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(9): 941-948.
- [23] Lyu RK, Chang KH, Chu CC, et al. Sensory conduction study in fisher syndrome: patterns of abnormalities and their clinical correlation [J]. *Eur Neurol*, 2013, 70(1): 27-32.
- [24] Lyu RK, Chu CC, Kuo HC, et al. Motor conduction findings in Fisher syndrome [J]. *Eur Neurol*, 2013, 70(5-6): 276-280.
- [25] Khadilkar SV, Yadav RS, Patel BA. Miller Fisher Syndrome [J]. *Neuromuscul Dis*, 2018, 531-534.
- [26] Lo Y, Ratnagopal P. Transcranial magnetic stimulation studies in the Miller Fisher syndrome: evidence of corticospinal tract abnormality [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71(2): 210-214.
- [27] Lo YL, Fook-Chong S, Chan LL, et al. Electrophysiological evidence of cerebellar fiber system involvement in the Miller Fisher syndrome [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1): 49-53.
- [28] Dagklis IE, Sotirios P, Varvara T, et al. Miller-Fisher Syndrome: Are Anti-GAD Antibodies Implicated in Its Pathophysiology? [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2016, 2016: 1-3.
- [29] Goldberg-Stern H, Melamed E, Gadot N. Abnormal evoked potentials in Miller-Fisher syndrome: further evidence of combined peripheral and central demyelination [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(4): 506.

## 内皮型一氧化氮合酶与蛛网膜下腔出血的研究进展

李雪莹<sup>1</sup> 综述 赵迎春<sup>1</sup>,陈晟<sup>2</sup> 审校

1. 南京医科大学附属上海松江中心医院神经内科,上海市 201699

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海市 200025

**摘要:**内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的产物一氧化氮,具有舒张血管和抑制炎症细胞的浸润等生理作用。蛛网膜下腔出血后,内皮型一氧化氮合酶表达下调、功能紊乱、一氧化氮(NO)消耗加剧,修复eNOS并促进其磷酸化有助于抑制细胞凋亡,促进血管新生,减轻血管痉挛,从而达到防治蛛网膜下腔出血后早期脑损伤和减轻脑血管痉挛的作用。

**关键词:**内皮型一氧化氮合酶;蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;脑血管痉挛

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.021

颅内血管破裂,血液流入蛛网膜下腔引起相应临床症状,被称为蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH),可分为外伤性和自发性。临床上自发性SAH比较常见。SAH死亡率极高,约40%的患者在初次出血后48 h内死亡,存活的患者中有半数遗留永久性残疾<sup>[1,2]</sup>。以往认为迟发型脑血管痉挛(delayed cerebral vasospasm, DCV)是SAH最严重的并发症,和患者的预后直接关系。但新的研究显示,早期脑损伤(early brain injury,

EBI)与患者预后也密切相关。EBI指的是从初次出血那一刻起到DCV发生前脑组织发生的一系列变化<sup>[3]</sup>。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的产物一氧化氮(nitric oxide, NO)有较强的舒张血管和抑制炎症细胞的浸润等生理作用,可能会改善SAH患者的神经功能障碍。在内皮细胞中,NO主要由eNOS合成,但NO性质活泼,研究难度大,遂通过研究其合成酶来达到研究目的。现就近年来eNOS与SAH,主要是eNOS与

收稿日期:2018-01-31;修回日期:2018-07-07

作者简介:李雪莹(1992-),女,硕士研究生在读,主要从事脑血管病研究。

通信作者:赵迎春(1965-),男,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病和帕金森病研究。Email:zhaoyingchun9077@163.com。