

# 急性运动轴索性神经病临床分析

李洁颖 陈海 董会卿 贾建平 易洋

**【摘要】** 分析 9 例急性运动轴索性神经病患者临床特征与治疗方法。对 9 例急性运动轴索性神经病患者前驱感染症状、临床表现、神经电生理学检查、治疗原则及出院时神经系统损害恢复评分进行分析,腹泻为其常见前驱感染,并迅速出现四肢瘫痪、肌肉萎缩,病情进展迅速;静脉注射免疫球蛋白辅助甲泼尼龙冲击治疗有效。早期诊断、及时予以免疫治疗对改善患者预后至关重要。

**【关键词】** 格林-巴利综合征; 电生理学; 免疫疗法

## Clinical features and treatment of acute motor axonal neuropathy

LI Jie-ying<sup>1</sup>, CHEN Hai<sup>1</sup>, DONG Hui-qing<sup>1</sup>, JIA Jian-ping<sup>1</sup>, YI Yang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

<sup>2</sup>Institute of Vertigo, the General Hospital of Guizhou Armed Police Forces, Guiyang 550005, Guizhou, China

Corresponding author: CHEN Hai (Email: chenhai194@sina.com)

**【Abstract】** This paper aims to investigate the clinical features and treatment of patients with acute motor axonal neuropathy (AMAN). The clinical data of 9 patients with AMAN treated in our hospital were retrospectively analyzed from prodromal infections, clinical features, neuroelectrophysiological examination, treatment and the scores of Hughes functional grading scale. Diarrhea was the most common prodromal infection, and weakness of four limbs and muscles atrophy acutely emerged. The patient's condition progressed rapidly. In these cases, therapy of immunoglobulin combined with methylprednisolone was effective. Therefore, early diagnosis and timely treating with immunoglobulin therapy are most important methods to improve the prognosis.

**【Key words】** Guillain-Barre syndrome; Electrophysiology; Immunotherapy

急性运动轴索性神经病(AMAN)为吉兰-巴雷综合征(GBS)主要亚型之一,具有相对独立的免疫病理学机制和临床特征。本研究旨在分析急性运动轴索性神经病的临床特征,探讨其神经电生理学机制和治疗原则,以为临床提供诊断与治疗线索。

## 临床资料

### 一、一般资料

本组 9 例患者均为 2012 年 2 月-2014 年 8 月在北京首都医科大学宣武医院神经内科住院治疗的急性运动轴索性神经病患者,符合 2010 年《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南》<sup>[1]</sup>;同时排除以显著持久性不对

称性肢体无力、膀胱或直肠功能障碍为首发症状、持久性膀胱或直肠功能障碍,脑脊液单核细胞计数  $> 50 \times 10^6/L$  [ $(0 \sim 8) \times 10^6/L$ ]、可见分叶核白细胞、存在明显感觉障碍平面。男性 6 例,女性 3 例;年龄 21~69 岁,平均为  $(50.66 \pm 16.33)$  岁;呈急性病程者 6 例、亚急性者 3 例。发病前 1~2 周有明确感染史者 5 例(上呼吸道感染 2 例、腹泻 3 例)、不明确感染史 3 例。本组患者均为首次发病,达高峰时间 5 天至 4 周,其中以四肢无力为首发症状者 5 例,呈双下肢或双上肢无力(2 例),以及单下肢无力(1 例);舌咽和迷走神经受累 2 例;末梢型感觉障碍 3 例;肌萎缩 5 例;体格检查均存在腱反射减弱或消失,其中单侧 Babinski 征阳性 2 例;自主神经功能障碍 2 例;双下肢疼痛 2 例;呼吸肌麻痹 1 例。

### 二、辅助检查

1. 脑脊液与血清学检测 本组 9 例患者入院后均进行腰椎穿刺脑脊液检查,压力  $80 \sim 160 \text{ mm H}_2\text{O}$  [ $1 \text{ mm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ ,  $(80 \sim 180) \text{ mm H}_2\text{O}$ ],白

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.12.014

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科[李洁颖(现在贵州省贵阳市第二人民医院神经内科,邮政编码: 550081),陈海,董会卿,贾建平]; 550005 贵阳,武警贵州总队医院眩晕研究所(易洋)

通讯作者: 陈海(Email: chenhai194@sina.com)

细胞计数( $0 \sim 13$ ) $\times 10^6/L$ [( $0 \sim 6$ ) $\times 10^6/L$ ],蛋白定量为  $15 \sim 106$  g/L( $< 45$  g/L);寡克隆区带(OB)呈弱阳性 1 例。血清和脑脊液抗神经节苷脂抗体 GM1 均呈阴性 3 例。

2. 神经电生理学 本组 9 例患者均于入院 2 周内行神经电生理学检查,分别检测双侧正中神经、尺神经、腓总神经和胫神经运动神经传导速度(MNCV)、远端潜伏期(DL)和感觉神经传导速度(SNCV),远端复合肌肉动作电位(CMAP),以及尺神经和胫神经 F 波潜伏期、出现率。结果显示,所有患者复合肌肉动作电位波幅均降低,并有 2 条以上远端神经波幅低于正常值下限的 80%,3 例患者出现感觉神经传导速度和波幅均低于正常值。

### 三、治疗与转归

本组 9 例患者明确诊断后 3 例予甲泼尼龙 1g/d 连续冲击治疗 3~5 d 后逐渐减量,3 例经静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d)连续治疗 5 d;同时辅助应用维生素 B<sub>1</sub>[0.10 g 肌肉注射(1 次/d) $\times$ 2 周]、甲钴胺[0.50 mg 肌肉注射(1 次/d) $\times$ 2 周]营养神经并对症支持治疗。本组病例均于治疗 2 周后,根据 Hughes 评分[正常(0 分)、症状与体征轻微(1 分)、可独立行走(2 分)、他人帮助下可步行 5 m(3 分)、卧床(4 分)、需呼吸机辅助通气(5 分)和死亡(6 分)]<sup>[2]</sup>进行疗效评价,评分  $\geq 3$  分者预后不良、 $< 3$  分者预后良好。本组 9 例患者治疗前 Hughes 评分为[3.00(1.50, 3.00)]分,治疗后 2 周为[1(1, 2)]分,经非正态分布的秩和检验(SPSS 20.0 统计软件),治疗前后差异有统计学意义( $Z = -2.296, P = 0.022$ ),其中 6 例患者神经功能缺损程度已达良好。

## 讨 论

吉兰-巴雷综合征的常见亚型为急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病(AIDP)、急性运动轴索性神经病和急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN),其次为 Miller Fisher 综合征(MFS)。急性运动轴索性神经病的临床特点是病情严重,迅速出现四肢瘫痪,可伴有呼吸肌、脑神经受累,且肌萎缩出现早,病死率高、预后差;且电生理学检查呈现运动周围神经传导功能正常,远端复合肌肉动作电位波幅降低,感觉周围神经正常,病理表现为运动周围神经轴索变性。

吉兰-巴雷综合征为感染后病变,约有 2/3 患者在发病前有呼吸系统或胃肠系统感染症状<sup>[3]</sup>。经研

究证实,急性运动轴索性神经病是继发于空肠弯曲杆菌肠炎的免疫性疾病<sup>[4]</sup>,发病机制为空肠弯曲杆菌感染触发体液免疫或自身免疫应答,引起神经功能障碍和吉兰-巴雷综合征症状;与此同时,空肠弯曲杆菌外膜上的脂寡糖可诱发周围神经产生抗 GM1 和抗 GD1a 抗体,经与神经节苷脂相互作用并与 Ranvier 结的轴膜结合而导致补体激活,继而形成膜攻击复合物、电压门控性钠离子通道(VGSC)消失,导致 Ranvier 结旁髓鞘脱离、神经传导障碍;随之巨噬细胞清除受损轴索,使运动神经轴索不同程度损害<sup>[5]</sup>。资料显示,于急性运动轴索性神经病患者的血清中可检测到抗神经节苷脂抗体(GM1a、GM1b、GD1a 和 GalNAc-GD1a)<sup>[6]</sup>;本组有 5 例患者发病前有腹泻、上呼吸道感染病史、3 例出现不明感染史,但其中 3 例抗 GM1 抗体检查均呈阴性。尽管抗神经节苷脂抗体参与吉兰-巴雷综合征发病过程,且也有部分急性运动轴索性神经病患者血清抗 GM1 和抗 GD1a-IgG 抗体呈阳性反应,但该项免疫学指标在诊断中的作用尚未确定。一般而言,特异性抗体滴度较低,意味着检测阴性预测值也较低,因此阴性结果并不能排除急性运动轴索性神经病的可能性<sup>[7]</sup>。此外,上述抗神经节苷脂抗体阳性预测值的临床意义十分有限,这是由于多灶性运动神经病、Miller Fisher 综合征、肌萎缩侧索硬化症等疾病患者也可呈阳性反应。

急性运动轴索性神经病患者从发病到入院时间短暂,进展期可持续数天至 4 周,早期即可达病情高峰<sup>[6]</sup>。病程中几乎仅累及运动神经,症状较对称,无感觉症状或体征,累及脑神经者临床罕见,自主神经受累少见且症状较轻,偶见疼痛症状<sup>[3]</sup>。本组 9 例患者均存在渐进性上、下肢无力(有时仅以下肢无力发病),肢体腱反射减退或消失,符合吉兰-巴雷综合征诊断标准中的临床表现。急性运动轴索性神经病电生理学表现为轴索多发性神经病但无感觉缺损,约有 10% 患者存在感觉症状<sup>[8]</sup>,其中 3 例有主观末梢型感觉障碍,可能为原发性轴索退行性变致周围髓鞘轻度脱失。而急性运动轴索性神经病为累及运动和感觉轴索多发性神经病,导致严重感觉缺损且感觉动作电位降低或缺失。急性运动轴索性神经病脑神经功能缺损较急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病少见,但存在自主神经功能障碍和疼痛症状与体征<sup>[6]</sup>。本组存在 2 例因后组脑神经损伤而出现吞咽困难、2 例存在自主神经损伤和疼

痛症状。引起急性运动轴索性神经病患者疼痛的原因多样,吉兰-巴雷综合征患者远端肢体表皮神经纤维密度降低,与疼痛发生率或疼痛严重程度相关但与自主神经功能障碍无关<sup>[9]</sup>。一般而言,急性运动轴索性神经病的病程进展速度较急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病迅速,由于轴索退行性病变而恢复期更长,本组 5 例患者出现肢体萎缩,分别于发病后 20 天至 10 个月出现,恢复缓慢;但有些患者可从重度肢体无力中迅速恢复。

脑脊液呈现蛋白定量升高而细胞计数正常即蛋白-细胞分离现象,为吉兰-巴雷综合征的特征性标志,但仅有 64% 的患者可见此现象,故并非为诊断的必要条件<sup>[10]</sup>。本组有 4 例出现蛋白-细胞分离现象,脑脊液细胞计数低于  $50 \times 10^6/L$ ,可排除其他疾病的可能,如软脑膜恶性肿瘤、淋巴瘤、巨细胞病毒脊髓神经根炎、人类免疫缺陷病毒(HIV)多发性神经病和脊髓灰质炎等。神经传导检查可以作为吉兰-巴雷综合征的辅助诊断条件,以鉴别轴索性和脱髓鞘性亚型<sup>[11]</sup>;本组病例神经传导检测均表现为运动电位波幅下降(超过正常下限 80%),无脱髓鞘性特征,感觉神经传导速度正常。急性运动轴索性神经病患者亦可出现短暂时传导阻滞或传导速度减慢,随着病程进展而快速恢复,即可逆性传导衰竭<sup>[12]</sup>,可能与抗神经节苷脂抗体损害 Ranvier 结传导功能有关。本组 3 例患者肌电图提示感觉传导速度略减慢,但以轴索损害为主,而急性运动感觉轴索性神经病感觉动作电位降低明显或缺失。因此感觉神经检查有助于鉴别急性运动轴索性神经病与急性运动感觉轴索性神经病。急性运动轴索性神经病应注意与多灶性运动神经病、重症肌无力(MG)、多发性肌炎(PM)和皮肌炎、脊髓灰质炎、高镁血症、卟啉症、肉毒中毒、铅中毒或有机磷中毒等多种疾病相鉴别。神经传导检测有助于鉴别多发性神经病、肌肉病、前角细胞病变(脊髓灰质炎)和神经-肌肉接头疾病。

目前,急性运动轴索性神经病是否应采取与急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病相同的治疗方法,尚未取得共识,但大量临床试验证实静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法对吉兰-巴雷综合征有效<sup>[13]</sup>。免疫球蛋白一般于发病 2 周内开始应用,剂量为  $0.40 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,连续治疗 5 天;血浆置换疗法分为 5 次,于 2 周内完成,置换总剂量约为 5 倍血浆量。本组 9 例均予以甲钴胺和维生素 B<sub>1</sub> 对症支持治

疗,3 例予免疫球蛋白、3 例予甲泼尼龙冲击治疗,其中 1 例经免疫球蛋白联合甲泼尼龙治疗后症状稳定并好转。血浆置换疗法和静脉注射免疫球蛋白均有多效免疫调节作用,免疫球蛋白可通过结合 Fc 受体而抑制免疫细胞激活,使抗神经节苷脂抗体与其神经靶点或与局部激活的补体相结合<sup>[14]</sup>。吉兰-巴雷综合征患者血清 IgG-Fc 糖基化与疾病严重程度相关,从而影响免疫球蛋白的免疫调节作用;血浆置换疗法能够清除神经毒性抗体、补体因子和其他体液中的炎性介质<sup>[13]</sup>。一项小型临床研究结果提示,急性运动轴索性神经病患者经血浆置换疗法治疗后其临床结局优于免疫球蛋白治疗<sup>[15]</sup>,但治疗的选择取决于患者或社会经济因素,如血浆置换需特殊设备且费用昂贵,故难以推广应用。此外,血浆置换疗法在儿童患者中难以实施,这是由于大血容量置换,可造成心血管自主神经功能紊乱,须加强护理。临床证据表明,免疫球蛋白联合甲泼尼龙的治疗效果并未高于免疫球蛋白单药治疗,仅能取得短期效果<sup>[13]</sup>。急性运动轴索性神经病患者多遗留神经功能缺损,严重影响其日常生活活动能力和生活质量,如肌萎缩、无辅助不能行走等功能障碍;神经功能改善一般出现在发病后第 1 年,此后仍可有所改善。常见神经功能缺损主要表现为肌力下降、感觉异常、疲劳或疼痛,物理训练对神经功能的恢复具有良好作用。

急性运动轴索性神经病为东亚和南美洲人群吉兰-巴雷综合征的主要亚型。尽管目前已了解急性运动轴索性神经病的免疫病理学机制,且非特异性免疫治疗对大多数患者有效,但仍需进一步研究,有助于了解该病、优化对患者的医疗照顾,对预防或治疗疾病相关性并发症至关重要。

#### 参 考 文 献

- [1] Neuromuscular Disease Group, EMG and Clinical Neurophysiology Group, Neuroimmunology Group, Chinese Society of Neurology Guidelines for diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome in China. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2010, 43:583-586. [中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南. 中华神经科杂志, 2010, 43:583-586.]
- [2] Hughes RA, Newsom - Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. Lancet, 1978, 2:750-753.
- [3] van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain - Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol, 2014, 10: 469-482.

- [4] Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM. Guillain-Barré syndrome in Northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 1995, 118(Pt 3): 597-605.
- [5] Zhang J, Guo L. Progress in pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:117-121. [张静, 郭力. 吉兰-巴雷综合征发病机制研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:117-121.]
- [6] Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*, 2012, 366:2294-2304.
- [7] Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol*, 2000, 48:624-631.
- [8] Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, Swan AV; Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol*, 1998, 44:780-788.
- [9] Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, Haasdijsk ED, Penza P, Tulen JH, Hempel RJ, van den Meiracker AH, Lauria G. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: correlation with pain and recovery. *Pain*, 2012, 153:399-409.
- [10] van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). *Presse Med*, 2013, 42(6 Pt 2):E193-201.
- [11] Liu YH, Hou SF. Neuroelectrophysiological studies on neurological autoimmune diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:757-763. [刘银红, 侯世芳. 神经免疫性疾病神经电生理学研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:757-763.]
- [12] Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*, 2013, 12:1180-1188.
- [13] Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*, 2007, 130(Pt 9): 2245-2257.
- [14] Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther*, 2004, 102: 177-193.
- [15] Dada MA, Kaplan AA. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IVIg in patients with axonal involvement. *Ther Apher Dial*, 2004, 8:409-412.

(收稿日期:2015-08-29)

## ***Neuropsychological Formulation: A Clinical Casebook published***

*Neuropsychological Formulation: A Clinical Casebook* (ISBN: 978-3-319-18337-4, eBook ISBN: 978-3-319-18338-1) will be published by Springer International Publishing in 2016. The editor of this book is Jamie A.B. Macniven.

This forward-looking book defines and illustrates the process and themes of formulation in neuropsychology and places it in the vanguard of current practice. The book explains the types of information that go into formulations, how they are gathered, and how they are synthesized into a clinically useful presentation describing psychological conditions resulting from neurological illness or injury. Cases highlight the relevance and flexibility of narrative- and diagram-based formulation methods in approaching a diverse range of issues and conditions, from decisional capacity to cultural considerations, Huntington's disease to deep dyslexia. Throughout this volume, formulation is shown as integral to treatment and rehabilitation planning alongside clinical assessment, cognitive testing, and diagnosis. Neuropsychologists, clinical psychologists and rehabilitation specialists will find *Neuropsychological Formulation* of critical importance not only to the literature of the field, but also to the developing role of clinical neuropsychology within healthcare systems.

The price of eBook is 83.29€, and hardcover is 99.99€. Visit [link.springer.com](http://link.springer.com) for more information.

## ***The Molecular Basis of Autism published***

*The Molecular Basis of Autism* (ISBN: 978-1-4939-2189-8, eBook ISBN: 978-1-4939-2190-4) was published by Springer-Verlag New York in 2015. The editor of this book is S. Hossein Fatemi, Department of Neuroscience and Pharmacology, University of Minnesota School of Medicine.

This book is a comprehensive overview of the clinical and scientific aspects of Autism from the leading experts in the field. The clinical section covers everything from epidemiological features to epigenetic regulation to behavioral therapies and much in between. The basic science section presents the latest knowledge on the underlying causes of the disorder including the role of various neurotransmitters, neurexins and neuroligins, reelin, and other proteins. Chapters also explore the cognition and motor control in autism and the connection between oxidative stress and mitochondrial dysfunction and autism. The thorough description of these underlying causes may help researchers and clinicians find more effective treatments and therapies for the 1 in 68 American children who have been diagnosed with Autism.

The price of eBook is 118.99€, and hardcover is 149.99€. Visit [link.springer.com](http://link.springer.com) for more information.