

抗神经束蛋白 155 抗体阳性的结旁病临床异质性研究

陈海 卢岩 邱丽 朱文佳 文欣玫 笄宇威

【摘要】 **目的** 总结抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者的临床、实验室、影像学、神经电生理学和组织病理学特点以及治疗反应。**方法与结果** 纳入 2017 年 1 月至 2020 年 8 月首都医科大学宣武医院收治的 5 例抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者,均为男性,发病年龄 10~61 岁,亚急性发病,逐渐进展,临床表现为四肢远端无力、麻木、震颤、共济失调,远端重于近端、下肢重于上肢;血清 NF155-IgG4 阳性,脑脊液蛋白定量升高;颈神经根和腰骶丛神经根增粗;远端复合肌肉动作电位潜伏期延长、传导速度下降,F 波潜伏期延长;腓肠神经纤维轴索变性,郎飞结增宽、横带消失、髓鞘与轴突间隙增大,未见炎性细胞浸润和“洋葱球”样结构;激素和静脉注射免疫球蛋白无效或起初有效、后失效,利妥昔单抗有效。**结论** 抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者临床特点和治疗反应均异质性较大,早期诊断、及时治疗十分重要,可以阻止髓鞘和轴索损伤,保留神经功能。

【关键词】 多发性神经根性神经病,慢性感染性脱髓鞘性; 郎飞结; 抗体

Clinical heterogeneity of anti-neurofascin 155 antibody positive paranodopathy

CHEN Hai, LU Yan, DI Li, ZHU Wen-jia, WEN Xin-mei, DA Yu-wei

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: DA Yu-wei (Email: dayuwei1000@163.com)

【Abstract】 **Objective** To summarize the clinical, laboratory, imaging, electrophysiological and histopathological features and therapeutic responses of patients with paranodopathy with positive anti-neurofascin 155 (NF155) antibody. **Methods and Results** Five patients who visited Xuanwu Hospital, Capital Medical University in January 2017 to August 2020 with positive anti-NF155 antibody, were men with onset ages 10 to 61 years old. The clinical manifestations were subacute onset, gradual progress, distal limb weakness, numbness, tremor and ataxia. The distal limbs were more severe than the proximal and lower limbs were more severe than the upper. Five patients were positive NF155-IgG4. Cerebrospinal fluid protein was significant increased. There were cervical and lumbosacral nerve roots enlargement. The distal latency of compound muscle action potential (CMAP) prolonged, the conduction velocity decreased, and the F-wave latency extended. Sural nerve biopsy showed axonal degeneration, the Ranvier node widened, the transverse band disappeared, and the space between the myelin loop and axon increased without inflammatory cell infiltration and "onion bulb" structure. Glucocorticoid therapy and intravenous immunoglobulin (IVIg) were not effective or initially effective, then failed, while rituximab was effective. **Conclusions** Patients with positive anti-NF155 antibody paranodopathy showed heterogeneity in clinical characteristics and treatment. Early stage should do antibody examination and diagnosis. Early treatment could prevent myelin and axonal injury and preserve nerve function.

【Key words】 Polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating; Ranvier's nodes; Antibodies

This study was supported by National Key and Development Program of China (No. 2017YFC0907700), the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 82001352), and Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (No. PX2017023).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.011

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2017YFC0907700);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:82001352);北京市属医院科研培育计划项目(项目编号:PX2017023)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者:笄宇威,Email:dayuwei1000@163.com

在慢性免疫介导的周围神经病中,郎飞结(Ranvier结)是免疫反应的靶点,该区域不同自身抗体可以导致临床表现差异较大的亚型。抗神经束蛋白 155(NF155)抗体是一种重要的结旁抗体,与接触蛋白 1(CNTN1)和接触蛋白相关蛋白-1(CASPR1)形成复合体,稳定郎飞结的跳跃式传导功能。抗 NF155 抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)存在特殊临床表型,主要特点为青年亚急性发病、共济失调、震颤、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)效果欠佳^[1],称为结病-结旁病(nodo-paranodopathy)^[2]。该病临床表现多样,易延迟诊断,患者逐渐出现轴索损伤,故早期诊断与治疗具有重要意义。本研究总结 5 例抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者的临床、实验室、影像学、神经电生理学和组织病理学特点以及治疗反应,以期提高临床医师对疾病的认识,早期诊断与治疗,及时阻止疾病进展。

临床资料

一、病例选择

1. 纳入与排除标准 (1)慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的诊断符合 2010 年欧洲神经科学协会联盟(EFNS)/周围神经学会(PNS)的标准^[3]。(2)血清 NF155-IgG4 阳性。(3)血清抗 CNTN1 和 CASPR1 抗体阴性。(4)排除既往有遗传性周围神经病、POEMS 综合征(泡沫综合征)病史以及酗酒史、抗结核病和抗肿瘤等药物应用史、中毒史等。

2. 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2020 年 8 月在首都医科大学宣武医院神经内科住院治疗的抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者共 5 例,均为男性;年龄 14~62 岁,平均 32.60 岁;发病年龄 10~61 岁、平均 30.80 岁,其中 4 例 < 40 岁发病、1 例(例 4)61 岁发病;发病至确诊时间 8~48 个月,平均 22.80 个月;其中 2 例(例 3、例 4)合并糖尿病。5 例抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者的临床资料参见表 1。

二、临床表现

1. 首发症状与临床症状 本组 5 例患者中急性发病 1 例(例 4),亚急性发病 2 例(例 1、例 2),慢性发病 2 例(例 3、例 5)。1 例(例 3)以感觉症状首发,后逐渐出现双足无力;2 例(例 1、例 2)感觉和运动症状同时出现;1 例(例 5)以肢体无力首发,后出现感觉症状;1 例(例 4)以呕吐为首发症状。临床均主要表

现为肢体无力,远端重于近端、下肢重于上肢,其中 4 例自下肢远端逐渐进展至上肢,1 例(例 1)为四肢对称发病;此外还表现为特殊症状,如 1 例(例 4)出现大腿肌肉压痛,2 例(例 1、例 2)出现饮水呛咳。

2. 神经系统查体 本组 5 例表现为四肢对称性无力,1 例(例 4)出现肌萎缩;5 例无法引出下肢腱反射,4 例上肢腱反射无法引出、1 例(例 5)减退;1 例(例 5)双手掌侧痛觉过敏,3 例(例 1、例 2、例 3)浅感觉减退且呈“手套-袜套”样分布,1 例(例 4)全身麻木感;4 例双踝以下音叉振动觉减退,1 例(例 4)双膝和双腕以下音叉振动觉消失;4 例跟-膝-胫试验欠稳准,1 例(例 4)无法完成;4 例 Romberg 征阳性,1 例(例 4)无法站立;4 例四肢远端震颤,表现为细小的姿势性或意向性震颤,其中 1 例(例 5)站立时震颤,余 1 例(例 4)头部震颤。总体神经功能限量表(ONLS)评分 3~10,平均为 5.60(表 1)。

三、实验室检查

1. 血清和脑脊液检查 5 例患者血清学检查均未见明显异常;血清和尿免疫固定电泳检测抗核抗体(ANA)谱、抗可提取核抗原(ENA)抗体谱、神经节苷脂 GQ1b-IgG 和 IgM、神经节苷脂 GM1-IgG 和 IgM 均呈阴性;肿瘤标志物筛查均呈阴性;甲状腺功能试验于正常值范围;2 例(例 3、例 4)空腹血糖升高(正常参考值 3.90~6.10 mmol/L),分别为 9.10 和 8.70 mmol/L,符合糖尿病诊断标准。5 例患者均行腰椎穿刺脑脊液检查,蛋白定量明显升高(正常参考值 150~450 mg/L),为 1060~4450 mg/L、平均 2710 mg/L;其余脑脊液常规、生化均于正常值范围。

2. 结旁抗体检测 5 例患者血清 NF155-IgG4 均呈阳性(图 1),1 例(例 3)抗体滴度为 1:10、1 例(例 2)为 1:100、3 例(例 1、例 4、例 5)为 1:1000。3 例患者脑脊液 NF155-IgG4 呈阳性,其中 1 例(例 2)抗体滴度为 1:1、1 例(例 4)为 1:32、1 例(例 5)为 1:100;余 2 例脑脊液 NF155-IgG4 呈阴性。抗 NF186、CNTN1、CNTN2、CASPR1 抗体均呈阴性。

四、影像学检查

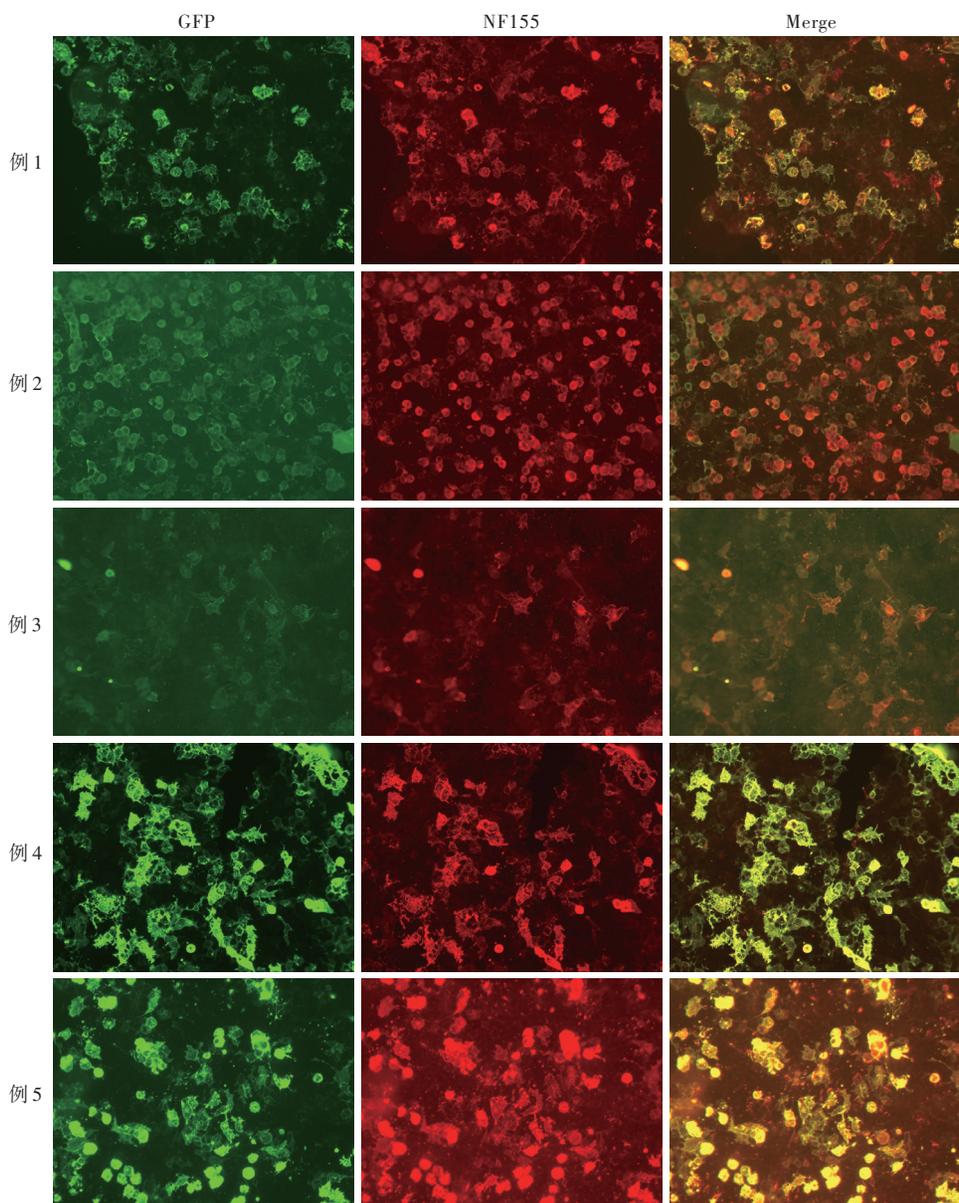
本组有 4 例患者(例 1、例 3、例 4、例 5)进行脊神经根成像,均可见神经根水肿、增粗(图 2,表 1),其中 2 例(例 3、例 5)进一步行腰骶丛神经根成像,亦可见明显的神经根水肿;这 4 例同时行周围神经超声检查,2 例(例 1、例 4)周围神经均匀增粗,1 例(例 5)节段性增粗,1 例(例 3)无增粗。本组 5 例患者均

表 1 5例抗NF155抗体阳性的结旁病患者临床资料

Table 1. Clinical data of 5 patients with paranodopathy

序号	性别	年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	发病方式	临床症状	共济失调	ONLS 评分	实验室检查			影像学检查	
								血清学	脑脊液蛋白 定量(mg/L)	NF155-IgG4滴度	头部MRI	神经根MRI
1	男性	26	24	亚急性	远端>近端,下肢>上肢,手震颤	+	6	—	3280	血清1:1000 脑脊液(-)	—	神经根增粗
2	男性	20	19	亚急性	远端>近端,下肢>上肢,手震颤	-	4	—	2520	血清1:100 脑脊液1:1	—	—
3	男性	41	40	慢性	远端>近端,下肢>上肢,手震颤	+	5	血糖9.10 mmol/L	4450	血清1:10 脑脊液(-)	—	神经根增粗
4	男性	62	61	急性	远端>近端,下肢>上肢,头部震颤	+	10	血糖8.70 mmol/L	2240	血清1:1000 脑脊液1:32	左侧侧脑室旁 和颞叶病灶	神经根增粗
5	男性	14	10	慢性	远端>近端,下肢>上肢,手震颤	+	3	—	1060	血清1:1000 脑脊液1:100	—	神经根增粗

+, positive, 阳性; -, negative, 阴性; —, not done, 未检测。ONLS, Overall Neuropathy Limitation Scale, 总体神经功能限制量表



GFP, 绿色荧光蛋白; NF155, 神经束蛋白 155; Merge, 融合

图 1 倒置相差荧光显微镜观察, 例 1、例 4、例 5 血清 NF155-IgG4 滴度为 1:1000, 例 2 为 1:100, 例 3 为 1:10 高倍放大
Figure 1 Inverted phase contrast fluorescence microscopy showed the serum NF155-IgG4 was 1:1000 in Case 1, Case 4 and Case 5, 1:100 in Case 2, and 1:10 in Case 3. High power magnified

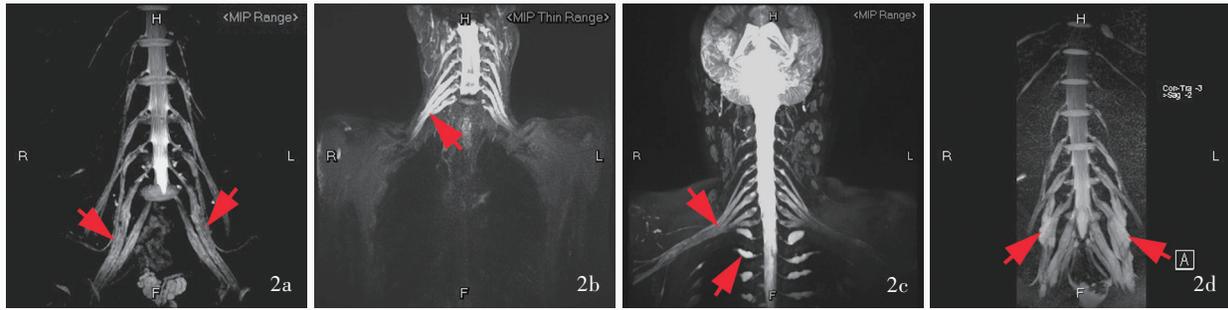


图2 脊神经根成像(增强)所见 2a 例3腰骶丛神经根成像显示双侧腰骶丛神经根增粗(箭头所示) 2b 例4颈神经根成像显示双侧颈神经根增粗(箭头所示) 2c 例5颈神经根成像显示,双侧颈神经根、胸神经根增粗(箭头所示) 2d 例5腰骶丛神经根成像显示双侧腰骶丛神经根增粗(箭头所示)

Figure 2 Nerve roots imaging findings Lumbosacral nerve roots imaging showed the bilateral lumbo-sacral nerve roots thickened in Case 3 (arrows indicate, Panel 2a). Cervical nerve roots imaging showed the bilateral cervical nerve roots thickened in Case 4 (arrow indicates, Panel 2b). Cervical nerve roots imaging showed the bilateral cervical and thoracic nerve roots thickened in Case 5 (arrows indicate, Panel 2c). Lumbo-sacral nerve roots imaging showed the bilateral lumbo-sacral nerve roots thickened in Case 5 (arrows indicate, Panel 2d).

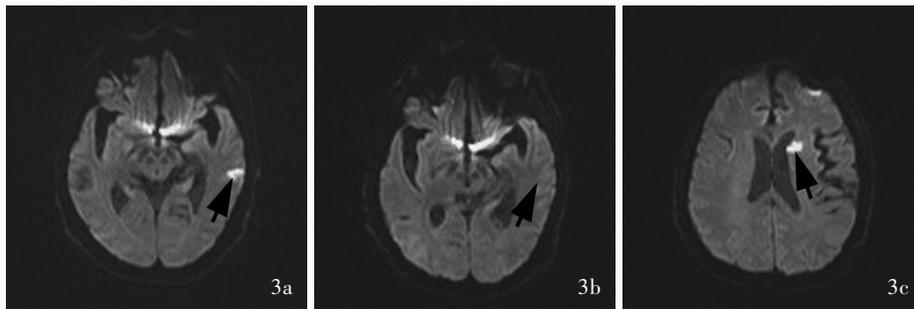


图3 例4头部MRI检查所见 3a 横断面DWI显示,左侧颞叶高信号影(箭头所示) 3b 1个月后复查横断面DWI显示,左侧颞叶病灶消失(箭头所示) 3c 1个月后复查横断面DWI显示左侧侧脑室旁新发高信号影(箭头所示)

Figure 3 Brain MRI findings in Case 4 Axial DWI showed a lesion of left temporal lobe

(arrow indicates, Panel 3a). Axial DWI after one month showed the lesion was disappeared (arrow indicates, Panel 3b). Axial DWI after one month showed a new lesion appeared near the left ventricle (arrow indicates, Panel 3c).

行头部MRI检查,1例(例4)存在左侧颞叶强化灶,1个月后复查病灶消失,但出现左侧侧脑室旁新发病灶(图3);余4例未见颅内病灶。

五、神经电生理监测

本组5例患者均行神经电生理监测,呈多发性运动感觉周围神经损伤,髓鞘和轴索受累(表2,3)。

1.运动传导 (1)正中神经:5例均引出正中神经复合肌肉动作电位(CMAP),远端潜伏期5.90~9.70 ms,平均为(7.32±1.43) ms;远端波幅3.20~12.30 mV,平均为(7.90±2.89) mV;运动传导速度(MCV)14~37 m/s,平均为(26.00±7.75) m/s;5例亦引出F波,潜伏期51.30~86.48 ms,平均为(73.15±13.18) ms。(2)尺神经:5例均引出尺神经复合肌肉动作电位,远端潜伏期4.10~7.00 ms,平均(5.32±1.00) ms;远端波幅3.05~8.10 mV,平均为(5.57±1.88) mV;运动传导速度15~37 m/s,平均(27.40±8.11) m/s;2例(例3、例5)引出F波,潜伏期分别为61.94和93.50 ms。(3)腓总神经:2例(例1、例2)引出腓总神经复合肌肉动作电位,远端潜伏期分别为

10.60和18.40 ms,远端波幅为0.16和0.50 mV,运动传导速度为16和27 m/s。(4)胫神经:3例(例1、例2、例3)引出胫神经复合肌肉动作电位,远端潜伏期分别为9.90、12.30和10.20 ms,远端波幅为0.51、1.70和0.10 mV,运动传导速度为20、27和20 m/s;仅1例(例2)引出F波,潜伏期为136.21 ms。(5)神经传导阻滞:3例(例1、例4、例5)存在正中神经和尺神经传导阻滞、波形离散(图4)。

2.感觉传导 5例均未引出正中神经和尺神经感觉神经动作电位(SNAP),仅1例(例1)引出腓浅神经感觉神经动作电位,1例(例2)引出H反射且潜伏期延长(92.23 ms)。

3.交感皮肤反应 有3例(例1、例3、例5)行交感皮肤反应(SSR)检查均异常,表现为潜伏期延长(1640、3640和2900 ms)、波幅降低(161、235.90和499 μV)。

4.面神经传导 1例(例2)行面神经传导检查,潜伏期延长(9.10 ms)、波幅降低(0.20 mV)。

5.震颤分析 3例行震颤分析,其中2例(例3、

表 2 5例抗NF155抗体阳性的结旁病患者神经电生理监测结果

Table 2. Neuroelectrophysiology in 5 patients with paranodopathy

检查项目	指标	例1	例2	例3	例4	例5
运动传导						
正中神经	远端 CMAP 潜伏期(ms)	6.30	6.50	5.90	9.70	8.20
	MCV(m/s)	25.00	37.00	31.00	14.00	23.00
	远端 CMAP 波幅(mV)	8.15	12.30	8.30	3.20	7.53
	近端 CMAP 波幅(mV)	4.48	11.20	6.20	1.40	0.90
	F 波潜伏期(ms)	76.70	85.35	65.90	51.30	86.48
尺神经	远端 CMAP 潜伏期(ms)	5.20	4.60	4.10	7.00	5.70
	MCV(m/s)	37.00	32.00	32.00	21.00	15.00
	远端 CMAP 波幅(mV)	5.40	8.10	7.20	4.10	3.05
	近端 CMAP 波幅(mV)	4.40	6.00	5.60	2.40	0.39
	F 波潜伏期(ms)	—	—	61.94	—	93.50
腓总神经	远端 CMAP 潜伏期(ms)	10.60	18.40	—	—	—
	MCV(m/s)	16.00	27.00	—	—	—
	远端 CMAP 波幅(mV)	0.16	0.50	—	—	—
	近端 CMAP 波幅(mV)	0.12	0.40	—	—	—
胫神经	远端 CMAP 潜伏期(ms)	9.90	12.30	10.20	—	—
	MCV(m/s)	20.00	27.00	20.00	—	—
	远端 CMAP 波幅(mV)	0.51	1.70	0.10	—	—
	近端 CMAP 波幅(mV)	0.13	1.60	0.10	—	—
	F 波潜伏期(ms)	—	136.21	—	—	—
SSR	潜伏期(ms)	1640.00	—	3640.00	—	2900.00
	波幅(μV)	161.00	—	235.90	—	499.00
面神经传导	潜伏期(ms)	—	9.10	—	—	—
	波幅(μV)	—	0.20	—	—	—
震颤分析(Hz)		—	—	12.00	7.00	—

—, not done, 未检测; -, negative, 未引出。CMAP, compound muscle action potential, 复合肌肉动作电位; MCV, motor conduction velocity, 运动传导速度; SSR, skin sympathetic response, 皮肤交感反应

例4)表现为姿势性震颤,频率分别为12和7 Hz,余1例未检出震颤。

6. 针极肌电图 5例均呈现神经源性损害,其中3例(例3、例4、例5)可见下肢自发电位。4例(例1、例2、例3、例5)肌肉轻收缩时限增宽(13.20、13.62、15.97和13.90 ms)、波幅增高(1419、2301、2423和2811 μV);2例(例3、例5)肌肉重收缩募集为单混相(表3)。

六、组织病理学检查

本组有4例(例2、例3、例4、例5)行腓肠神经组织活检术,光学显微镜下可见有髓纤维密度中至重度减少,分布均匀,未见炎性细胞浸润和“洋葱球”

表 3 5例抗NF155抗体阳性的结旁病患者的针极肌电图结果

Table 3. The findings of EMG in 5 patients with paranodopathy

检查项目	例1	例2	例3	例4	例5
自发电位					
纤颤	无	无	++	++++	+
正锐波	无	无	++	++++	++
轻收缩					
时限(ms)	13.20	13.62	15.97	无力收缩	13.90
波幅(μV)	1419.00	2301.00	2423.00	无力收缩	2811.00
重收缩					
募集	混合相	不配合	单混相	无力收缩	单混相
电压(mV)	3.00	不配合	4.00	无力收缩	5.00
多相波(%)	3.50	不配合	62.50	无力收缩	4.30

+, spontaneous potential quantity, 自发电位电量

样结构,偶见个别轴索变性、个别裸轴索,可见神经束膜下水肿,未见血管壁增厚(图5a,5b);透射电子显微镜下可见郎飞结增宽,横带消失,髓鞘与轴索间隙增大,未见巨噬细胞浸润或明显脱髓鞘(图5c,5d)。2例(例4、例5)行皮肤组织活检术,仅1例(例4)可见表皮内神经纤维密度下降。

七、治疗与随访

本组有2例(例1、例3)予以甲泼尼龙1 g/d静脉注射冲击治疗后改为醋酸泼尼松1 mg/(kg·d)口服,1例(例1)起初有效、后失效,1例(例3)无明显好转;4例(例1、例3、例4、例5)予以静脉注射免疫球蛋白0.40 g/(kg·d),均无明显好转;1例(例5)行血浆置换疗法无效;2例(例1、例3)予以利妥昔单抗600 mg/d静脉滴注,均明显好转;1例(例1)予免疫抑制剂硫唑嘌呤(100 mg/次、2次/d)和他克莫司(1.50 mg/次、2次/d)口服,起初有效、后失效;1例(例2)未治疗,病情稳定。所有患者随访6~36个月,平均15个月。治疗后ONLS评分为2~10,平均为5.60;复查血清NF155-IgG4滴度,1例(例3)转阴、1例(例1)降至1:100、3例(例2、例4、例5)无变化;2例(例1、例3)复查脑脊液蛋白定量,分别为1340和1280 mg/L。

讨 论

本组5例抗NF155抗体阳性的结旁病患者均为男性,发病年龄10~61岁,其中4例于40岁以下发病,与Zhang等^[4]的报告相似。日本学者发现结旁

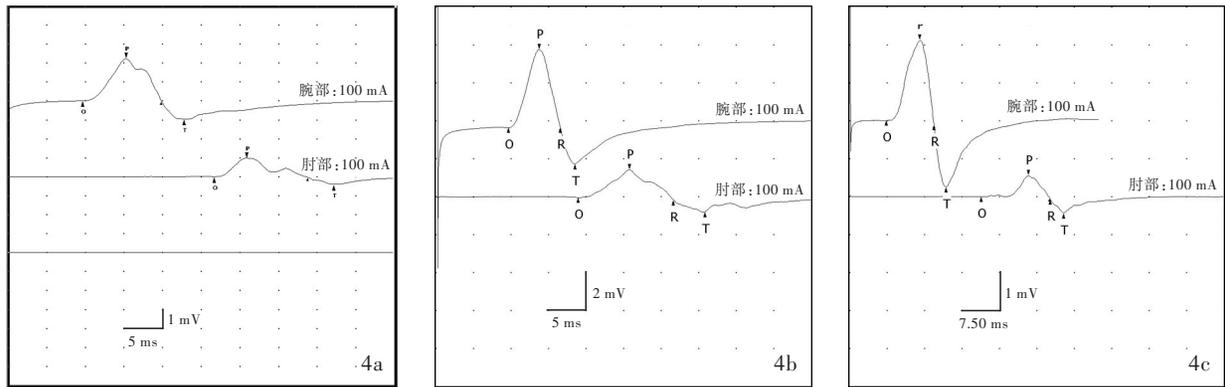


图4 正中神经和尺神经传导阻滞 4a 例4左侧正中神经运动传导波幅远端较近端下降56%,负向波面积近端较远端下降52% 4b 例5左侧正中神经运动传导波幅近端较远端下降64% 4c 例5左侧尺神经运动传导波幅近端较远端下降74%

Figure 4 Conduction block in median nerve and ulnar nerve Left median nerve motor conduction in Case 4 showed the median nerve motor conduction amplitude decreased by 56% and the negative wave area decreased by 52% at the proximal compared with the distal (Panel 4a). Left median nerve motor conduction in Case 5 showed that the median nerve motor conduction amplitude decreased by 64% at the proximal compared with the distal (Panel 4b). Left ulnar nerve motor conduction in Case 5 showed that the ulnar nerve motor conduction amplitude decreased by 74% at the proximal compared with the distal (Panel 4c).

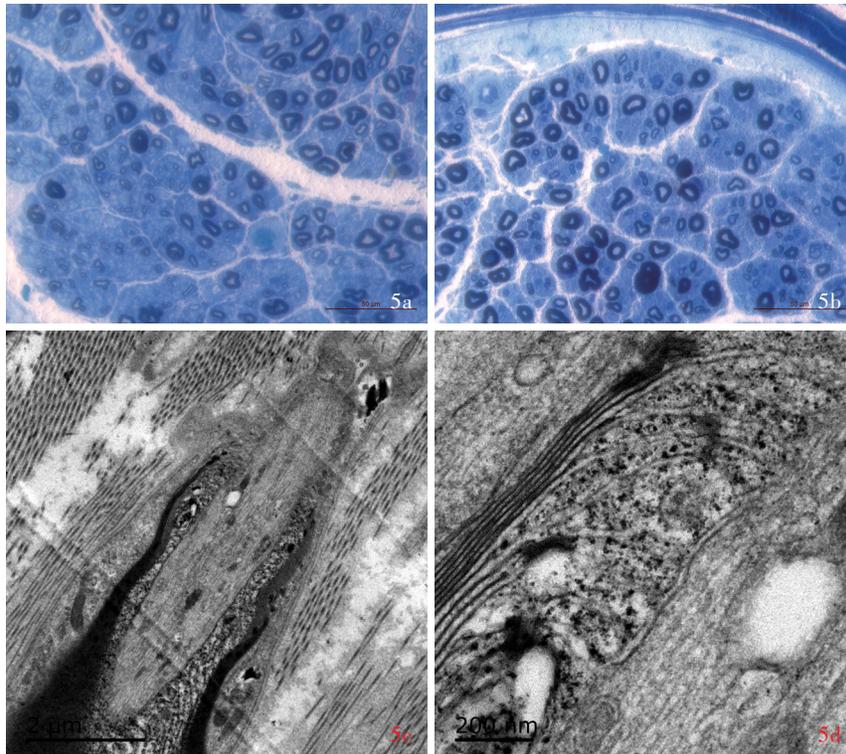


图5 例2腓肠神经组织活检术所见 5a 光学显微镜观察显示有髓纤维密度中度减少 甲苯胺蓝染色 高倍放大 5b 光学显微镜观察显示有髓纤维密度中度减少,神经束膜下水肿 甲苯胺蓝染色 高倍放大 5c 透射电子显微镜观察显示郎飞结增宽 枸橼酸铅与醋酸铀双重染色 ×15 000 5d 透射电子显微镜观察显示郎飞结横带消失,髓袢与轴索间隙增大 枸橼酸铅与醋酸铀双重染色 ×40 000

Figure 5 Pathology of sural nerve in Case 2 Light microscopy on semi-thin sections showed a moderate reduction in myelinated fiber density (Panel 5a). Toluidine blue staining High power magnified Light microscopy on semi-thin sections showed a moderate reduction in myelinated fiber density and subperineurium edema in sural nerve biopsy (Panel 5b). Toluidine blue staining High power magnified Electron microscopy showed the Ranvier's node widened (Panel 5c). Lead citrate and uranyl acetate staining ×15 000 Electron microscopy showed the transverse band disappeared, and the space between the terminal myelin loop and the axon increased (Panel 5d). Lead citrate and uranyl acetate staining ×40 000

病患者的平均发病年龄为25岁^[5]。Delmont等^[6]在法国、比利时以及瑞士的1500份血清样本中共检出15例NF155-IgG4阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者,其平均发病年龄为54岁,而血清NF155-IgG4阴性患者的平均发病年龄为66岁,提示NF155-IgG4阳性患者发病年龄跨度较大,并非均为青年患者。由此可见,亚洲人群的发病年龄偏小,而欧洲白种人的发病年龄较大,可能系种族差

异所致。结旁病临床主要表现为双下肢远端无力、麻木,逐渐向双手、双上肢发展,查体可见双手姿势性震颤,感觉性共济失调,呈亚急性发病或慢性进展,实验室检查可见脑脊液蛋白定量明显升高,神经根增粗,激素和静脉注射免疫球蛋白治疗效果欠佳,利妥昔单抗反应良好。

血清NF155-IgG4水平与疾病严重程度相关。研究显示,结旁病严重程度、NF155-IgG4滴度和自

身免疫反应存在显著变异性^[7]。在本研究中,血清 NF155-IgG4 滴度可能与症状严重程度相关,治疗后抗体滴度有所下降,症状亦有所减轻,但治疗效果欠佳,可能与样本量较少有关。提示血清抗 NF155 抗体可能是疾病活动性的生物学标志物,其表达变化与临床症状和电生理变化相一致,或者先于临床症状和电生理变化^[8]。未来将进一步行前瞻性研究以明确该抗体的作用。

本组 5 例患者神经电生理监测均呈多发性运动感觉周围神经损伤,髓鞘和轴索均受累。运动传导检测发现,远端复合肌肉动作电位潜伏期明显延长,运动传导速度下降,波幅降低,上肢 F 波潜伏期平均 > 70 ms,仅 1 例(例 2)引出下肢 F 波且潜伏期延长,因潜伏期已超出常规检测的时限范围,易误认为未引出,较复旦大学附属华山医院报道的远端潜伏期延长(6.80 ms)、传导速度下降(31.80 m/s)、F 波潜伏期延长(60.27 ms)更显著^[9]。由于 F 波最小潜伏期反映整个神经的脱髓鞘情况,包括神经根和远端神经末梢,可见这两者最先受到自身免疫抗体的攻击。加之有 3 例患者(例 1、例 4、例 5)存在神经传导阻滞或波形离散。上述结果均提示脱髓鞘损伤,且相比于经典慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病更严重,因此提示为结旁病^[10]。本组 4 例患者(例 1、例 3、例 4、例 5)复合肌肉动作电位波幅降低,提示轴索损伤;有 3 例患者(例 3、例 4、例 5)针极肌电图显示下肢自发电位,提示活动性失神经改变,亦支持轴索病变。由此可见,早期诊断、及时治疗可延缓髓鞘和轴索损伤,保留运动功能。本组 5 例患者均未引出感觉神经动作电位,若存在高弓足(例 5),易误诊为遗传性周围神经病。

本组 5 例患者腰椎穿刺脑脊液检查均可见明确的蛋白细胞分离现象,且蛋白定量明显升高,为 1060 ~ 4450 mg/L。脊神经根成像可见腰骶丛神经根和颈神经根增粗,表明神经根破坏,可以解释蛋白定量明显升高的现象,且治疗后临床症状好转,蛋白定量随之降低。Ogata 等^[11]发现,抗 NF155 抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者存在脑神经增粗,但原因尚不清楚,理论上结旁抗体仅攻击郎飞结区和结旁区,但目前尚无针对近端神经根的病理学研究,蛋白定量升高和神经根增粗的原因有待进一步阐明。本组仅 1 例(例 4)反复出现颅内病灶,可能是抗 NF155 抗体同时作用于

中枢神经系统所致,称为中枢和周围神经联合脱髓鞘病(CCPD)^[12],其发病机制尚待进一步阐明。

本组有 4 例(例 2、例 3、例 4、例 5)患者行腓肠神经组织活检术,均未见炎性细胞浸润、“洋葱球”样结构和巨噬细胞浸润。T 淋巴细胞和巨噬细胞介导的脱髓鞘损伤在慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的发病机制中起主要作用,但本组患者并未发现炎性细胞和巨噬细胞浸润,不符合经典慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的病理改变^[13]。既往病理学研究显示,郎飞结区表达蛋白自身抗体,且可见郎飞结增宽、横带消失、髓鞘与轴索间隙增大^[1],此为结旁病的典型病理改变,因此有学者建议将结旁抗体阳性的病例单独分类,不属于经典慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病。因此类患者发病年龄较小,可见姿势性震颤,脑脊液蛋白定量较高,对称性神经根和神经丛肥大,远端潜伏期和 F 波显著延长,亦有学者认为是慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的独特亚型^[8]。本组仅 1 例(例 4)皮肤组织活检术可见表皮内神经纤维密度下降,目前尚无相关报道,提示小纤维亦受累,与交感皮肤反应异常相一致,其机制尚待进一步研究。

大多数慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者对激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法反应良好^[14]。本组仅 1 例(例 2)未予任何治疗,病情平稳且稍有好转;1 例(例 1)早期甲泼尼龙冲击治疗有效、后逐渐失效,早期免疫抑制剂他克莫司治疗有效、后逐渐失效;2 例(例 1、例 3)早期予利妥昔单抗效果较好;4 例(例 1、例 3、例 4、例 5)静脉注射免疫球蛋白治疗欠佳;1 例(例 5)病程 > 4 年血浆置换疗法无效。晚近研究显示,利妥昔单抗对结旁抗体阳性的难治性慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者有效^[15-17]。研究显示,利妥昔单抗对早期患者疗效较好,而对病程较长的患者无效^[14]。现有文献报道的病程最长患者为 18 年,对所有治疗反应均较差^[18]。由此可见,大多数抗 NF155 抗体阳性的结旁病患者对利妥昔单抗反应良好,尤其是病程较短患者^[19]。因此认为,进行性轴索损伤,以及病程早期以 IgG1 ~ IgG3 抗体为主而中后期以 IgG4 抗体为主,导致早期疗效较好而后期疗效较差^[20]。因此,早期治疗十分重要,可以阻止髓鞘和轴索进一步损伤,保留神经功能。

综上所述,本研究总结 5 例抗 NF155 抗体阳性

的结旁病患者的临床、实验室、影像学、神经电生理和组织病理学特点以及治疗反应,均为男性,发病年龄跨度较大(10~61岁),亚急性发病,逐渐进展,临床表现为四肢远端无力、麻木、震颤、共济失调,远端重于近端、下肢重于上肢;血清NF155-IgG4阳性,脑脊液蛋白定量升高;颈腰骶神经根增粗;远端潜伏期明显延长、传导速度明显下降;腓肠肌纤维轴索变性,郎飞结增宽、横带消失、髓鞘与轴突间隙增大,未见炎性细胞浸润和“洋葱球”样结构;激素和静脉注射免疫球蛋白无效或起初有效、后失效,利妥昔单抗有效。因此,早期诊断、及时治疗十分重要,可以阻止髓鞘和轴索进一步损伤,保留神经功能。然而,本研究亦存在一定的局限性:样本量较小,无法反映所有结旁病患者的临床特点;随访时间较短,尚待进一步观察长期预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP [J]. *Neurology*, 2018, 91:1051-1060.
- [2] Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124:1928-1934.
- [3] Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society: first revision [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17:356-363.
- [4] Zhang X, Zheng P, Devaux JJ, Wang Y, Liu C, Li J, Guo S, Song Y, Wang Q, Feng X, Wang Y. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-NF155 IgG4 in China [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337:577074.
- [5] Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, Oka N, Kawamura N, Matsuse D, Kuwahara M, Suzuki H, Kusunoki S, Fujimoto Y, Ikezoe K, Kishida H, Tanaka F, Matsushita T, Murai H, Kira J. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy [J]. *Ann Clin and Transl Neurol*, 2015, 2:960-971.
- [6] Delmont E, Brodovitch A, Kouton L, Allou T, Beltran S, Brisset M, Camdessanché JP, Cauquil C, Cirion J, Dubard T, Echaniz-Laguna A, Grapperon AM, Jauffret J, Juntas-Morales R, Kremer LD, Kuntzer T, Labeyrie C, Lanfranco L, Maisonobe T, Mavroudakis N, Mecharles-Darrigol S, Nicolas G, Noury JB, Perie M, Rajabally YA, Remiche G, Rouaud V, Tard C, Salort-Campana E, Verschuere A, Viala K, Wang A, Attarian S, Boucraut J. Antibodies against the node of Ranvier: a real-life evaluation of incidence, clinical features and response to treatment based on a prospective analysis of 1500 sera [J]. *J Neurol*, 2020, 267:3664-3672.
- [7] Garg N, Park SB, Yiannikas C, Vucic S, Howells J, Noto YI, Mathey EK, Pollard JD, Kiernan MC. Neurofascin-155 IgG4 neuropathy: pathophysiological insights, spectrum of clinical severity and response to treatment [J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57:848-851.
- [8] Fujita A, Ogata H, Yamasaki R, Matsushita T, Kira JI. Parallel fluctuation of anti-neurofascin 155 antibody levels with clinicoelectrophysiological findings in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 384:107-112.
- [9] Sun C, Lin J, Qiao K, Jiao YQ, Liu BY, Liu XN, Chen XJ, Zhao CB, Lu JH. Characteristics in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with anti-neurofascin 155 IgG4 antibodies [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2019, 27:411-418. [孙翀, 林洁, 乔凯, 焦宇琼, 刘炳佑, 刘小妮, 陈向军, 赵重波, 卢家红. 抗神经束蛋白155-IgG4抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病临床特点分析 [J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27:411-418.]
- [10] Tang L, Huang Q, Qin Z, Tang X. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features [J]. *J Neurol*, 2021, 268:2757-2768.
- [11] Ogata H, Zhang X, Inamizu S, Yamashita KI, Yamasaki R, Matsushita T, Isobe N, Hiwatashi A, Tobimatsu S, Kira JI. Optic, trigeminal, and facial neuropathy related to anti-neurofascin 155 antibody [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7:2297-2309.
- [12] Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, Matsuse D, Murai H, Kira J. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination [J]. *Neurology*, 2013, 81:714-722.
- [13] Lv H, Meng L, Yu M, Zhang W, Wang Z, Yuan Y. Dissociation of axo-glial junction in anti-neurofascin 155 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Clin Neuropathol*, 2021, 40:87-92.
- [14] Briani C, Cocito D, Campagnolo M, Doneddu PE, Nobile-Orazio E. Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies [J]. *Neurol Sci*, 2021. [Epub ahead of print]
- [15] Muley SA, Jacobsen B, Parry G, Usman U, Ortega E, Walk D, Allen J, Pasnoor M, Varon M, Dimachkie MM. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61:575-579.
- [16] Jiao L, Xiang Y, Li S, Zhang F, Ruan X, Guo S. Efficacy of low dose rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against NF-155 [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 345:577280.
- [17] Godil J, Barrett MJ, Ensrud E, Chahin N, Karam C. Refractory CIDP: clinical characteristics, antibodies and response to alternative treatment [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 418:117098.
- [18] Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, Sedano MJ, Seró-Ballesteros L, Carvajal A, Ortiz N, Gallardo E, Illa I. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:e149.
- [19] Kuwahara M, Suzuki H, Oka N, Ogata H, Yanagimoto S, Sadakane S, Fukumoto Y, Yamana M, Yuhara Y, Yoshikawa K, Morikawa M, Kawai S, Okazaki M, Tsujimoto T, Kira JI, Kusunoki S. Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

- with anti - neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody [J]. Muscle Nerve, 2018, 57:498-502.
- [20] Appeltshauser L, Brunder AM, Heinius A, Körtvélyessy P, Wandinger KP, Junker R, Villmann C, Sommer C, Leyboldt F, Doppler K. Antiparanodal antibodies and IgG subclasses in acute autoimmune neuropathy [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020, 7:e817.
- (收稿日期:2022-03-30)
(本文编辑:袁云)

脑深部电刺激术治疗帕金森病的起源与现状

1817年,英国全科医生 James Parkinson 在其撰写的著作——《论震颤性麻痹》中首次明确描述了帕金森病的临床特征,其作为一种慢性进展性疾病,主要发生于中老年人。因不满足当时的药物治疗, Parkinson 认为从颈部抽血来缓解大脑充血可以作为作为一种潜在的治疗方法。著名的法国医学家,神经病学之父 Jean-Martin Charcot 非常赞同 Parkinson 清晰简洁的临床描述,但他认为“震颤性麻痹”这一命名并不确切,因为此类患者并无麻痹或类似脑卒中后的瘫痪,有些患者甚至无震颤表现,故建议命名为“帕金森病”。Charcot 还观察到帕金森患者在乘坐马车时静止性震颤症状明显改善,在此基础上提出“振动疗法”,这些不确定的治疗方式促进了早期手术的出现。

1 个世纪以前, Rene Leriche 对帕金森病患者感觉神经的切断可能是该病的首次神经外科干预治疗之探索。1953 年, Irving Cooper 对帕金森病患者进行大脑脚切开术时意外结扎脉络膜前动脉,导致苍白球和相关结构梗死,但他惊奇地发现患者震颤和僵直症状明显改善,此举成为帕金森病手术史上的里程碑事件。随后 Cooper 教授团队开展针对帕金森病患者基底节区的早期立体定向手术,但这些早期手术普遍存在效果较差、并发症较多等问题,且随着 20 世纪 60 年代左旋多巴的发现和逐渐被应用而逐渐被放弃。然而,长期左旋多巴的应用亦存在诸多问题,如药效波动导致的肢体僵直、运动不能、未经任何治疗又突然恢复的“开关”现象,药效持续时间逐渐缩短、药物剂量增加的剂末效应,以及较多患者无法耐受长期大剂量用药等。随着立体定向技术的进一步成熟,人们又再一次将目光移回毁损术。直至 1987 年, Alim Louis Benabid 发表了一篇关于高频刺激丘脑腹中间核治疗帕金森病的文章,成为脑深部电刺激术(DBS)治疗帕金森病的重要转折点。故对于帕金森病手术治疗大致可总结为五个部分重叠的时期:前立体定向时代(1890-1954 年)、早期立体定向时代(1947-1968 年)、左旋多巴时期(1968-1992 年)、毁损手术复兴时代(1992-1999 年)、脑深部电刺激术时代(1993 年至今)。

脑深部电刺激术始于 20 世纪 60 年代末,是一种通过结合立体定向和神经影像技术在某些脑区精确植入电极的手术方式,并通过皮下埋置脉冲发生器使电极向大脑发送电脉冲。其中,脉冲发生器基于心脏起搏器技术并进行独特改进,可以产生不同频率的电刺激从而激活运动相关脑区,故脑深部电刺激术也称为脑起搏器。起初脑深部电刺激术是严重的慢性顽固性疼痛的一种可能替代疗法,直至 20 世纪 80 年代才开始应用于运动障碍性疾病的治疗,该方法采用神经调控机制,具有可逆性、可调节性,而非永久性毁损,相较于毁损术可以明显降低不良反应发生率和严重程度,尤其适用于双侧手术。脑深部电刺激术疗效及安全性的大幅提高,使其逐渐取代毁损术,并成为治疗原发性帕金森病的首选外科治疗方法。

关于脑深部电刺激术治疗靶点的选择,起初仍沿用毁损术常用的苍白球内侧部和丘脑腹中间核。1990 年, Hagai Bergman 和 Mahlon R DeLong 发现,丘脑底核损伤可明显改善帕金森病猴模型运动症状,使得丘脑底核作为帕金森病治疗的有效核团进入研究者的视野。丘脑底核因具有 MRI 可识别、定位准确、运动症状改善明显以及术后可明显减少拟多巴胺类药物的应用等特点,已成为各大医疗中心最常用的刺激靶点。与丘脑底核相比,苍白球内侧部周围重要解剖结构较少,对认知功能和情绪的影响较小,因此也常作为刺激靶点。

除帕金森病及运动障碍性疾病,脑深部电刺激术在其他疾病领域如抑郁症、强迫症等精神疾病,以及耳鸣、血压、厌食症、肥胖症、微意识状态的调控也卓有成效。截至 2018 年,根据脑深部电刺激术设备制造商估计,全球范围内已经进行了大约 15 万例该手术,主要是针对帕金森病。

虽然脑深部电刺激术已在全球范围内广泛应用于帕金森病的治疗,但仍存在着较多难点,如中轴症状、非运动症状的改善、智能化自适应脑深部电刺激设备的研发等,尤其是该术式对基底节-丘脑皮质回路及其下游通路的具体作用机制尚不明确。近年来针对脑深部电刺激术机制的基础研究也未见太多突破,围绕作用机制的基本问题:“抑制还是激活”以及“神经元何部分(胞体、轴突、纤维)受影响”尚无统一论。

天津市环湖医院神经外科 赵光锐 尹绍雅