

## • 综 述 •

## 多灶性运动神经病的临床诊断及治疗

高社荣 高见 (综述) 沈杨 (审校)

多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN)是一种由免疫介导的、主要累及运动纤维的、多灶性运动神经病,1982年由Lewist和Summer首先描述,1988年被Pestronk等正式命名为MMN。该病的主要临床特点为非对称性的、缓慢进展的以上肢为著的肢体无力;电生理表现为持续性节段性运动神经传导阻滞(conduction block, CB);病理上以脱髓鞘为主,少数可伴有轻微轴索损害,不伴炎性细胞浸润及水肿;免疫学检查部分患者抗神经节苷脂(GM1)抗体滴度升高;对免疫球蛋白及环磷酰胺等治疗有效。

## 1 发病机制

目前发病机制未明,根据其经免疫治疗后得到改善以及GM1抗体的高阳性率提示它是一种免疫介导的疾病。GM1为神经髓鞘中糖脂的主要组成部分,GM1存在于周围神经髓鞘的朗飞氏节暴露区,在节间区被屏蔽,抗GM1抗体可特异性地与周围神经的GM1结合,导致朗飞氏节区的免疫球蛋白沉积,从而激发免疫反应引起神经脱髓鞘,同时抗GM1抗体也可结合在轴索表面,直接阻止髓鞘再生,导致运动神经出现CB<sup>[1,2]</sup>。由于在周围神经运动纤维的髓鞘中GM1含量远远高于感觉纤维,特别是在运动神经前根中含量最丰富,同时运动和感觉神经的GM1具有不同的酰基鞘胺醇,故与抗体的亲和力不同,所以临床上选择性侵犯运动神经。

部分MMN病人抗GM1抗体不高,而其他非MMN病人中也可有抗GM1抗体升高,动物实验发现用伴有抗GM1抗体升高的MMN病人血清注射

小鼠引起周围神经髓鞘脱失;同伴有抗GM1抗体升高的非MMN病人的血清则不引起同样改变。对高滴度抗GM1抗体的MMN病人,用血浆置换疗法而加重;说明有其他机制存在,推测有其他可溶性致病因子或细胞免疫机制同时参与。

## 2 临床表现

MMN可发生于各年龄段,平均发病年龄40岁,男性多于女性,一般为慢性起病,少数可亚急性起病。病程多呈缓慢进展,部分呈阶梯式进展,极少数可自然缓解,病程3个月至30年不等。

MMN突出的临床特征是非对称性的、慢性进行性、肢体远端的肌无力伴有肌萎缩,上肢重于下肢,仅10%的患者以慢性近端为主,下肢重于上肢,但随着病程进展四肢症状体征逐渐趋于一致。约2/3的患者可有肌肉痉挛和肌束震颤,肌萎缩在早期可不明显,腱反射大多数弥漫性或单个减弱、消失,有20%~30%的患者可正常或活跃,病变多见于正中神经、尺神经和桡神经支配区,可累及单侧和双侧膈神经致呼吸肌麻痹。另外有20%的患者可有感觉症状,但无客观体征,初期常有一侧肢体的痛性痉挛。少数患者在病程中可累及颅神经,有报道舌下神经、面神经、动眼神经、舌咽神经受损的病例。个别患者有反射活跃,但无病理征。

## 3 电生理特点

MMN的电生理表现的主要特点是运动神经出现特征性多灶性传导阻滞,这是诊断MMN的重要标志,但无特异性,患者可以是多根运动神经受累,也可以是一根神经的不同节段受累,受累多见于正中神经、尺神经,近端较远端明显。

3.1 CB诊断标准 关于CB的诊断目前尚未统一。大多数学者认同的标准(一):近端比远端神经电刺激的CMAP波幅降低>50%且时限延长<30%。1999年美国电诊断协会(AAEM)提出的诊断标准(二):确诊的CB:当时限离散(TD)≤30%时

收稿日期:2006-02-24

作者单位:833200 奎屯市,新疆维吾尔自治区奎屯市兵团奎屯医院神经内科(高社荣);718000 榆林市,陕西省榆林市第一医院(高见);100083 北京市北京大学第三医院神经内科(沈杨)

作者简介:高社荣,女,1965年2月生,新疆维吾尔自治区奎屯市人,副主任医师。Tel:0992-6667566,010-86698506

通讯作者:沈杨, Tel:010-62017691-2810

近端刺激与远端相比, CMAP 波幅下降上肢 > 50%, 下肢 > 60% 或 CMAP 面积下降上肢 > 40%, 下肢 > 50%; 可能的 CB: TD = 30% ~ 60% 时, CMAP 波幅下降上肢 > 50%, 下肢 > 60% 或面积下降上肢 > 40%, 下肢 > 50%, 或 TD ≤ 30% 时, CMAP 波幅下降上肢 > 40%, 下肢 > 50% 或面积下降上肢 > 30%, 下肢 > 40%。近几年来, Cappellari 等<sup>[3]</sup>提出不同疾病采用不同诊断标准。对于临床高度怀疑 MMN 的患者, CB 诊断标准(三): 在上肢当 TD < 15% 时, 正中神经近端波幅下降 > 15%, 尺神经近端波幅下降 > 20%; 在下肢当 TD < 25% 时, 腓神经波幅下降 > 35%, 胫神经波幅下降 > 50%。Pfeiffer 等<sup>[4]</sup>提出当有神经再生或传导速度减慢时, CB 诊断标准(四): 当远端波幅 > 1mV 时, 近端波幅下降 > 50%; 当远端波幅 < 1mV 时, 近端波幅下降 > 64%。

CB 是诊断 MMN 的重要指标, 不同的 CB 诊断标准有不同的阳性率, 也有各自不同的侧重面。标准一: 均采用统一标准, 易掌握、临床应用方便, 但可能造成假阴性而漏诊。标准二: 对不同神经节段采用统一的诊断标准, 其特异性虽高, 但敏感性低, 不利于早期轻型病例的诊断。标准三: 较宽松, 易误诊, 但因 MMN 为可治性疾病, 病人可及时接受治疗。标准四: 诊断较严格, 对波幅降低者较适用。

MMN 除可见多灶性 CB 外还可以有其他脱鞘的电生理改变, 如 F 波延迟或消失, 异常 TD 等。Katz 等<sup>[5]</sup>认为节段性的 TD 异常, 在 MMN 诊断中与 CB 同等重要。

**3.2 肌电图** 肌电图并非是 MMN 患者特征性电生理改变, 部分临床有肌肉无力伴萎缩和束颤者, 肌电图可见纤颤电位、正锐波, 运动单位动作电位时限及波幅增高, 大力收缩时募集减少和幅度增高等神经源性损害的表现。其分布以上肢远端多见。临床无症状的肌肉肌电图通常正常, 特别是大力收缩时仍为干扰相, 此特点有助于与运动神经元病(motor neuron disease, MND)鉴别。部分 MMN 患者的肌电图可见肌颤搐放电, 有的甚至出现 300 次/min 的自发放电而引起肌肉强直收缩, 这种连续的运动单位发放产生的机制, 可能与 CB 远端局灶性脱鞘产生的异位冲动有关<sup>[6]</sup>。

**3.3 单纤维肌电图** Lagueny 等<sup>[7]</sup>对 7 例 MMN 病人进行了指总伸肌的单纤维肌电图显示, 在临床受累及未受累及肌肉均有颤抖(jitter), jitter > 60μs 及阻滞的百分比增加, 纤维密度(FD)增高, 临床受

累肌肉平均 jitter, jitter > 60μs 及阻滞有百分比比较临床未受累肌肉增加明显, 而 FD 和平均波间期在临床受累的肌肉中无显著差别, 结论是单纤维肌电图可发现病灶, 但因其操作复杂, 病人难以接受, 故不能完全取代传统的标准方法, 如传统方法和临床表现提示有 CB, 但不能肯定时可做单纤维肌电图检查。

**3.4 运动诱发电位** 1999 年, Molinuevo 等<sup>[8]</sup>对 12 例临床上有上肢远端肌肉萎缩, 电生理上有典型 CB 进行运动诱发电位测定得出结论: MMN 者运动诱发电位只有周围传导时间延长, 若出现中枢传导时间延长者应高度怀疑有 MND。MMN 病人感觉神经很少受累, 其感觉诱发电位多正常, 有个例报道发现 Erbs 点及颈髓感觉诱发电位皮层波幅低及潜伏期延长。

#### 4 其他辅助检查

**4.1 脑脊液** 蛋白正常(90%)或少部分轻度升高(一般 < 0.8g/L)。

**4.2 血清学及血清免疫学检查** 大部分病人可有轻、中度的肌酸激酶活性增高, 血清免疫电泳偶尔提示单克隆或以 IgM 为主的多克隆丙种球蛋白病<sup>[9]</sup>, 个例报道与淋巴瘤有关<sup>[10]</sup>。抗 GM1 抗体 IgM 升高(20%~84%), 但抗 GM1 抗体 IgM 阴性, 不能否认本病。

**4.3 核磁共振** MMN 影响臂丛时, MR 表现该神经 T<sub>2</sub> 相信号增强, T<sub>1</sub> 相信号在钆增强后出现强化, 与 CB 部位一致, 提示 CB 处血-神经屏障破坏。

#### 5 诊断及鉴别诊断

**5.1 诊断** 欧洲神经肌肉病中心的 MMN 诊断标准: (1) 20~60 岁发病; (2) 不对称的肢体无力或至少涉及两条周围神经的运动功能障碍, 以上肢受累为主; (3) 至少一条肌肉的肌力 ≤ 4 级; (4) 至少 6 个月的病程; (5) 电生理提示一个部位确定有 CB, 或上肢一个部位有可能 CB; (6) 无上运动神经元体征, 无颅神经感觉损害体征; (7) 无能引起周围神经病的系统疾病; (8) 脑脊液蛋白 ≤ 1g/L; (9) 感觉神经动作电位的波幅不低于正常值的 80%。

美国电诊断医学会于 2002 年提出的诊断标准<sup>[11]</sup>: 确定 MMN: (1) 在两条以上的运动神经分布区出现肢体无力但无客观的感觉缺失; (2) 发病初期无广泛的对称的肢体无力的病史及体征; (3) 两条以上运动神经出现确诊 CB, CB 处感觉神经传导速度

正常;(4)检测神经中至少三条感觉神经传导速度正常,无肌张力增高、阵挛、病理征阳性、假性球麻痹中的任一特征。很可能 MMN;两条以上运动神经出现很可能 CB 或一条出现很可能 CB 而另一条出现确诊 CB。

5.2 鉴别诊断 (1)慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIPD):CIPD 表现为对称性远、近端肌力减弱,MMN 为不对称远端肌力减弱;CIPD 为运动感觉神经传导阻滞,MMN 感觉神经传导缺乏明确障碍的表现;CIPD 脑脊液蛋白明显增高,MMN 脑脊液正常;CIPD 患者神经活检运动及感觉神经脱髓鞘改变,MMN 神经活检感觉纤维正常或轻度异常;CIPD 很少有高滴度抗 GM1 抗体,MMN 多数有高滴度抗 GM1 抗体;CIPD 经泼尼松、血浆置换或免疫球蛋白治疗在数周至数月均有明显改善,MMN 对泼尼松无效,仅有少数患者可在 2 个月后可出现肌力改善。(2)慢性运动轴索性神经病(chronic motor axonal neuropathy, CMAN):CMAN 是新近报道的一种周围神经病,临床上主要表现为进行性肌肉萎缩、肌束颤动,感觉均正常,其电生理特点为复合肌肉运动电位波幅普遍性减低,即以轴索损害为主,而无 CB 表现。(3)肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS):ALS 肢体和延髓的上下运动神经元损害并存,可有舌肌及咽喉肌受累,出现节段性肌萎缩,而 MMN 极少累及舌及咽部肌肉;且仅有 10%~50%的 ALS 有高滴度抗 GM1 抗体(1:350~1:7000),绝大多数为低滴度抗 GM1 抗体(1:25~1:350)。(4)下运动神经综合征(low motor neuron, LMN):临床表现与 MMN 相似,也表现为缓慢进展不对称性下肢远端无力,可有高滴度抗 GM1 抗体,但 LMN 约 40%在腿部发病,并且电生理学上无运动神经传导阻滞表现<sup>[12]</sup>。

## 6 治疗

目前国内外治疗 MMN 主要用免疫球蛋白和环磷酰胺。Nobile-Orazio 等<sup>[13]</sup>认为应用大剂量免疫球蛋白治疗 MMN 是一种安全有效的方法。Donaghy 研究表明,应用类固醇激素或血浆置换术治疗 MMN 无效。

6.1 大剂量静脉注射免疫球蛋白 目前被认为是治疗 MMN 的金指标;方法:0.4g/(kg·d),连用 3~5d 为一疗程,每月 1 次,至少应用 6~12 个月。

大多数病人在大量静注免疫球蛋白 1 周内出现肢体肌力改善,新近受累肢体改善更明显,但需反复间断用药。Azulay 等<sup>[14]</sup>对 18 名 MMN 患者在免疫球蛋白治疗下进行长期随访,经过 9~48 个月研究表明,有 12 人症状改善,平均起效 6.3 个疗程,平均起效时间 53d,最长改善时间需达 4 年。两项长期大量静注免疫球蛋白研究<sup>[15,16]</sup>提示,数年的维持治疗后患者一些神经节段的 CB 缓解但又有新的 CB 出现,并且由于疾病本身的进展及继发性轴突变性,免疫球蛋白的疗效会逐渐下降。另有研究<sup>[17]</sup>提示:及早大量用免疫球蛋白可阻止轴突变性及促进髓鞘再生。小部分起初对免疫球蛋白无效的病人,在加大剂量及缩短用药间隔治疗后仍有所改善。Azulay 等<sup>[14]</sup>研究表明第一次应用免疫球蛋白有效而第二次无效者,应考虑换药。

6.2 环磷酰胺治疗 方法是大剂量的静脉用药,每天 0.6g/m<sup>2</sup>,连续 5d 后改为口服维持剂量,50~150mg/d,维持 10 个月,对约 50%的患者有效,它的疗效通常出现在用药 2~5 个月。另外口服低剂量环磷酰胺(1.5~2mg/kg)能延长免疫球蛋白的用药间隔。用药时应注意其副作用,特别是出血性膀胱炎及骨髓抑制等,由于它的副作用,环磷酰胺不宜用于病情较轻及年轻的病人。

6.3 其他 也有用硫唑嘌呤、环孢霉素治疗后临床症状有改善的报道。有人提出免疫球蛋白治疗欠佳者可试用干扰素 β1A(6MIU 皮下注射,每月 3 次共 6 个月),部分病人的肌力至少 6 周后得到改善,但电生理检查干预治疗后运动传导无明显差别。Pestronk 等<sup>[18]</sup>报道抗 B 淋巴细胞 CD20 单克隆抗体利妥昔能降低病人的 IgM 抗体滴度及对改善肌力有一定作用。但以上方法病例数少,缺乏对照,尚未确定其疗效。

本病预后与 MND 完全不同,虽然不能自发缓解,但也没有死于该病的报道。Taylor 对 46 例 MMN 患者的随访发现,94%的患者始终能够保持工作能力。因此,提高对本病的认识,及早诊治显得更加重要。

## 参考文献

- [1] Corbo M, Quattrini A, Latov N, et al. Localization of GM1 and Gal(1-3)GalNAc antigenic determinants in peripheral nerve. *Neurology*, 1993, 43: 809-814.
- [2] Thomas FP, Trojaborg W, Nagy C, et al. Experimental autoimmune neuropathy with anti-GM1 antibodies and

- immunoglobulin deposits at the nodes of Ranvier. *Acta Neuropathol(Berl)*, 1991, 82:378-383.
- [3] Cappellari A, Nobile-Orazio E, Meucci N, et al. Criteria for early detection of conduction block in multifocal motor neuropathy (MMN): a study based on control populations and follow-up of MMN patients. *J Neurol*, 1997, 244:625-630.
- [4] Pfeiffer G, Wicklein EM, Wittig K. Sensitivity and specificity of different conduction block criteria. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111:1388-1394.
- [5] Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, et al. Electrophysiologic findings in multifocal motor neuropathy. *Neurology*, 1997, 48:700-707.
- [6] O'Leary CP, Mann AC, Lough J, et al. Muscle hypertrophy in multifocal motor neuropathy is associated with continuous motor unit activity. *Muscle Nerve*, 1997, 20:479-485.
- [7] Laguery A, Le Masson G, Burbeaud P, et al. Single fibre electromyography in multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks. *J Neurol Neurosurg psychiatry*, 1998, 65:357-361.
- [8] Molinuevo JL, Cruz-Martinez A, Graus F, et al. Central motor conduction time in patients with multifocal motor conduction block. *Muscle Nerve*, 1999, 22:926-932.
- [9] Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, et al. Multifocal motor neuropathy: clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:761-766.
- [10] Noguchi M, Mori K, Yamazaki S, et al. Multifocal motor neuropathy caused by a B-cell lymphoma producing a monoclonal IgM autoantibody against peripheral nerve myelin glycolipids GM1 and GD1b. *Br J Haematol*, 2003, 123:600-605.
- [11] Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, et al. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*, 2003, 27:117-121.
- [12] Villa A, Molina H, Sanz OP, et al. Lower motor neuron syndrome associated with anti-GM1 antibodies. *Medicine(B Aires)*, 1997, 57:270-274.
- [13] Nobile-Orazio E, Meucci N, Barbieri S, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Neurology*, 1993, 43:537-544.
- [14] Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62:391-394.
- [15] Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, et al. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology*, 2004, 62:666-668.
- [16] Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, et al. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*, 2002, 125:1875-1886.
- [17] Vucic S, Black KR, Chong PS, et al. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and re-innervation with long-term IVIg. *Neurology*, 2004, 63:1264-1269.
- [18] Pestronk A, Florece J, Miller T, et al. Treatment of IgM associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74:485-489.

(上接第 76 页)

- ection. *Heart lung Circ*, 2004, 13:184-187.
- [16] 杨延宗, 王照谦, 王鸣道, 等. 多层螺旋 CT 在评价心房颤动导管射频消融电隔离术后肺静脉狭窄中的应用. *中华心血管病杂志*, 2004, 32:217-220.
- [17] Jongbloed MR, Bax JJ, Lamb HJ, et al. Multislice computed tomography versus intracardiac echocardiography to evaluate the pulmonary veins before radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:343-350.
- [18] Piorkowski C, Hindricks G, Schreiber D, et al. Electroanatomic reconstruction of the left atrium, pulmonary veins, and esophagus compared with the "true anatomy" on multislice computed tomography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 2006, 3:317-327.
- [19] 柳宏波, 韩波, 王锡明, 等. 多层螺旋 CT 在法洛四联症诊断中的应用进展. *国际儿科学杂志*, 2006, 33:105-107.
- [20] 周阳泱, 韩萍, 冯敬生, 等. 多层螺旋 CT 血管造影在小儿复杂先天性心脏病中的临床应用价值. *中华小儿外科杂志*, 2005, 26:579-582.