

论著·临床研究

运动神经传导阻滞与儿童吉兰-巴雷综合征不同亚型间的关系

孙瑞迪¹ 江军¹ 刘智胜²

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经电生理室, 湖北 武汉 430016;
2. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科, 湖北 武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨运动神经传导阻滞(CB)与儿童吉兰-巴雷综合征(GBS)不同亚型间的关系。**方法** 回顾性分析50例GBS患儿的临床资料和神经电生理资料,根据神经电生理结果分为2型:急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病(AIDP, $n=29$)和急性运动轴索型神经病(AMAN, $n=21$)。根据有无运动神经CB分为伴有运动神经CB的AMAN($n=10$)、不伴有运动神经CB的AMAN($n=11$)、伴有运动神经CB的AIDP($n=19$)和不伴有运动神经CB的AIDP($n=10$)。比较各组间患儿起病年龄、性别、疾病高峰期休斯功能分级量表(HFGS)评分、短期预后(起病1个月后HFGS评分)。**结果** AMAN中,运动神经CB均为可逆性。伴有运动神经CB的AMAN的起病1个月后HFGS评分低于不伴有运动神经CB的AMAN($P<0.05$),伴有运动神经CB的AIDP的起病1个月后HFGS评分高于伴有运动神经CB的AMAN($P<0.05$)。**结论** 伴有可逆性运动神经CB的AMAN提示神经纤维病变较轻,短期预后较不伴有运动神经CB的AMAN和AIDP恢复快。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 970-974]

[关键词] 可逆性神经传导阻滞; 吉兰-巴雷综合征; 预后; 儿童

Association of motor nerve conduction block with different subtypes of childhood Guillain-Barré syndrome

SUN Rui-Di, JIANG Jun, LIU Zhi-Sheng. Department of Electrophysiology, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China (Liu Z-S, Email: liuzsc@126.com)

Abstract: Objective To study the association of motor nerve conduction block (CB) with different subtypes of childhood Guillain-Barré syndrome (GBS). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical and nerve electrophysiological data of 50 children with GBS. According to the results of nerve electrophysiology, the children were divided into an acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) group with 29 children and an acute motor axonal neuropathy (AMAN) group with 21 children. According to the presence or absence of motor nerve CB, the children with AMAN or AIDP were further divided into subgroups: group AMAN with or without motor nerve CB ($n=10$ and 11 respectively) and group AIDP with or without motor nerve CB group ($n=19$ and 10 respectively). The subgroups were compared in terms of age of onset, sex, Hughes Functional Grading Scale (HFGS) at nadir for the most severe involvement of motor function, and short-term prognosis based on HFGS score at 1 month after disease onset. **Results** Motor nerve CB was reversible in children with AMAN. AMAN children with motor nerve CB had a significantly lower HFGS score than those without motor nerve CB at 1 month after onset ($P<0.05$). AIDP children with motor nerve CB had a significantly higher HFGS score than those with motor nerve CB at 1 month after onset ($P<0.05$). **Conclusions** AMAN with reversible motor nerve CB suggests mild nerve fiber lesion and has better recovery than AMAN and AIDP without motor nerve CB in short term.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(9): 970-974]

Key words: Reversible motor nerve conduction block; Guillain-Barré syndrome; Prognosis; Child

[收稿日期] 2020-03-06; [接受日期] 2020-04-29

[基金项目] 武汉市科技创新平台——儿童神经疾病临床医学研究中心资助项目(2014-160)。

[作者简介] 孙瑞迪,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 刘智胜,男,主任医师。Email: liuzsc@126.com。

随着脊髓灰质炎显著减少, 吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 成为儿童急性弛缓性麻痹的最常见病因^[1-2]。GBS 在儿科中主要亚型包括急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)、急性运动轴索型神经病 (acute motor axonal neuropathy, AMAN)、Miller-Fisher 综合征、复发性 GBS 和急性感觉性多发性神经炎^[2-3]。尽管儿童 GBS 预后良好, 但患儿恢复速度和程度不尽相同。神经电生理可以反映 GBS 的病理生理学特征, 以往的研究认为 GBS 亚型、发病急缓是影响 GBS 预后的因素, 而运动神经传导的相关指标和 GBS 预后的关系研究甚少^[2]。运动神经传导阻滞 (conduction block, CB) 是 GBS 中常见的神经电生理特征之一, 但其形成的机制在不同亚型中完全不同^[4]。运动神经 CB 最常出现在 AIDP 中, 提示周围神经脱髓鞘改变, 但可逆性运动神经 CB 作为运动神经 CB 的特殊类型, 可以存在于 AMAN 中^[4-5]。国外文献比较成人 GBS 中伴有运动神经 CB 与不伴有运动神经 CB 不同亚型间的运动功能受累和恢复情况, 认为伴有可逆性运动神经 CB 的 AMAN 恢复更好^[6-7]。在儿童 GBS 中, 运动神经 CB 与 GBS 不同亚型间病情和预后的关系尚无研究报道, 因此, 本研究主要探讨运动神经 CB 与儿童 GBS 不同亚型短期预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析我院 2012 年 3 月至 2019 年 3 月收治的 GBS 患儿的临床和神经电生理资料。纳入标准: (1) 年龄 3~16 岁; (2) 以肢体无力为主的 GBS^[3,8]; (3) 病程中行 2 次神经电生理检查, 第 1 次为起病后 1~2 周进行, 第 2 次为起病后 4~6 周在门诊随访时检查^[9], 最终神经电生理结果提示为 AIDP 或 AMAN 者。排除标准: 排除电生理不能分型的 GBS、GBS 复发、Miller-Fisher 综合征、急性感觉性多发性神经炎、慢性脱髓鞘性多发性神经病、药物或中毒导致脊髓疾病患儿或以往有其他神经疾病病史的患儿。共纳入 50 例 GBS 患儿, 其中男 31 例, 女 19 例, 中位起病年龄为 8.7 (5.4, 10.4) 岁。其中 29 例为 AIDP, 21 例为 AMAN。

两型患儿起病年龄 ($Z=-1.367$, $P=0.172$)、性别 ($\chi^2=0.000$, $P=0.991$)、疾病高峰期休斯功能分级量表 (Hughes Functional Grading Scale, HFGS) 评分 ($Z=-0.196$, $P=0.845$)、起病后 1 个月 HFGS 评分 ($Z=-0.234$, $P=0.815$) 差异无统计学意义。

本研究获华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院人类研究伦理委员会批准 (2019010)。所有研究对象的监护人均签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

主要收集患儿的起病年龄、性别、神经电生理分型、疾病高峰期 (起病 4 周内运动功能受累最重时期) HFGS 评分、病程中是否需要辅助呼吸、起病后 1 个月的 HFGS 评分。

1.3 神经电生理检测方法

应用丹麦 Dantec 公司 Keypoint 4 道肌电图仪, 由专业技术人员按标准化方法操作完成。患儿放松卧位于安静、屏蔽的室内, 保持肢体温度 31℃ 以上, 神经传导采用表面电极, 主要采用超强刺激 (在不引起容积传导情况下)。所有患儿均行上下肢运动和感觉神经传导测定, 包括正中神经、尺神经和胫神经的运动神经传导速度 (motor nerve conduction velocity, MCV)、远端运动传导潜伏期 (distal motor latency, DML) 及复合肌肉动作电位 (compound muscle action potential, CMAP), 正中神经、尺神经和腓肠神经的感觉神经传导速度及波幅。记录单侧尺神经、胫神经 F 波潜伏期, 正中神经运动神经传递刺激点包括腕部、肘部, 记录电极对拇短展肌。尺神经运动神经传递刺激部位分别为腕部、肘部, 记录电极对小指展肌。胫神经运动神经传递刺激部位为踝部、腘窝部, 记录电极对拇展肌。根据国内儿童神经传导的正常值范围^[10], 结合本院电生理的正常参考值, 正常值低限 (lower limit of normal, LLN) 定义为均数 -2 倍标准差, 正常值高限 (upper limit of normal, ULN) 定义为均数 +2 倍标准差。

GBS 电生理分型标准: AIDP 指 2 次神经电生理结果均提示 2 条及以上运动神经具备下列条件之一^[11]: (1) $MCV < 90\%$ LLN; (2) $DML > 110\%$ ULN; (3) 波形离散; (4) F 波潜伏期 $> 120\%$ ULN。AMAN 电生理标准: 至少 2 条神经中远端复合肌肉动作电位 (distal compound muscle action potential, dCMAP) $< 80\%$ LLN, 无脱髓鞘证据。

AMAN 诊断标准^[11]:第2次神经电生理结果提示至少2条神经中dCMAP<80% LLN,无脱髓鞘证据。运动神经CB包括肯定型和可能型运动神经CB^[7]。肯定型运动神经CB定义为近端/dCMAP波幅降低>50%(胫神经波幅降低>60%),波形离散<30%,dCMAP ≥ 1 mV^[7,12]。可能型运动神经CB定义为波幅降低40%~49%(胫神经波幅降低50%~59%),波形离散<30%,dCMAP ≥ 1 mV^[7,12]。可逆性运动神经CB和长度依赖运动神经CB仅见于AMAN中^[7]。可逆性运动神经CB定义为运动神经CB快速恢复(2~4周),没有发展为波形离散或其他脱髓鞘特征^[9]。长度依赖运动神经CB指运动神经CB的消失是因dCMAP波幅降低导致^[7]。整个病程中没有运动神经CB的AMAN定义为典型AMAN^[5]。本研究首次进行电生理检查中,符合肯定型或可能型运动神经CB标准的均定义为伴有运动神经CB的存在。第2次电生理检查中,运动神经CB消失,且没有运动神经发展为波形离散或其他脱髓鞘特征的定义为可逆性运动神经CB^[9]。

1.4 HFGS 评分

由神经专科医师采用Hughes标准对患儿病情高峰期的运动功能状态(即临床肌无力最严重时)、起病后1个月的恢复情况进行评分^[13]:0分,健康;1分,症状轻微,奔跑不受限制;2分,奔跑受限,但行走>5 m,且不需要帮助;3分,行走>5 m,但需要帮助;4分,躺在床上或轮椅;5分,需要辅助呼吸;6分,死亡。

1.5 治疗

所有患儿均予静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗,每日400 mg/kg,连续使用5 d,如果患儿IVIG治疗临床改善不明显,可给予血浆置换或行第2轮IVIG治疗。所有患儿中,3例需要辅助呼吸的AMAN加用血浆置换,5例AMAN进行第2轮IVIG治疗。同时加强监护、精心护理,给予支持及对症治疗,如呼吸支持、抗感染治疗等。

1.6 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,

两组间比较采用两样本 t 检验。偏态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较以Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或构成比(%)表示,组间比较采用Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴有运动神经CB的AMAN与不伴有运动神经CB的AMAN临床资料比较

21例AMAN患儿中,10例(48%)伴有可逆性运动神经CB,无长度依赖运动神经CB。伴有运动神经CB的AMAN和不伴有运动神经CB的AMAN患儿的起病年龄、性别、疾病高峰期HFGS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。伴有运动神经CB的AMAN起病1个月后HFGS评分低于不伴有运动神经CB的AMAN($P<0.05$)。见表1。

2.2 伴有运动神经CB的AIDP与不伴有运动神经CB的AIDP临床资料比较

29例AIDP患儿中,19例(66%)伴有运动神经CB。伴有运动神经CB的AIDP和不伴有运动神经CB的AIDP患儿的起病年龄、性别、起病1个月后HFGS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。伴有运动神经CB的AIDP的疾病高峰期HFGS评分高于不伴有运动神经CB的AIDP($P<0.05$)。见表2。

2.3 伴有运动神经CB的AIDP与伴有运动神经CB的AMAN临床资料比较

伴有运动神经CB的AIDP和伴有运动神经CB的AMAN患儿的起病年龄、性别、疾病高峰期HFGS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。伴有运动神经CB的AIDP起病1个月后HFGS评分高于伴有运动神经CB的AMAN($P<0.05$)。见表3。

2.4 不伴有运动神经CB的AIDP与不伴有运动神经CB的AMAN临床资料比较

不伴有运动神经CB的AIDP和不伴有运动神经CB的AMAN间起病年龄、性别、疾病高峰期和起病1个月后HFGS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表1 伴有运动神经CB的AMAN和不伴有运动神经CB的AMAN临床资料比较

项目	伴有运动神经CB的 AMAN (n=10)	不伴有运动神经CB的 AMAN (n=11)	t/Z 值	P 值
起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	8.7(6.0, 9.6)	10.7(3.5, 11.4)	-1.058	0.290
性别 (男/女, 例)	6/4	7/4	-	0.867
疾病高峰期 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	2.50(2.00, 4.00)	3.00(2.75, 5.00)	-1.537	0.124
起病1个月后 HFGS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	1.0 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 0.9	-3.770	0.001

注: [CB] 传导阻滞; [AMAN] 急性运动轴索型神经病; [HFGS] 休斯功能分级量表。

表2 伴有运动神经CB的AIDP和不伴有运动神经CB的AIDP临床资料比较

项目	伴有运动神经CB的 AIDP (n=19)	不伴有运动神经CB的 AIDP (n=10)	t/Z 值	P 值
起病年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	8.6 $\pm$ 3.2	6.3 $\pm$ 1.4	2.015	0.054
性别 (男/女, 例)	12/7	6/4	-	0.870
疾病高峰期 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	4(3, 4)	3(2, 3)	-2.371	0.0018
起病1个月后 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	2.0(1.0, 3.0)	2.0(0.5, 3.0)	0.000	1.000

注: [CB] 传导阻滞; [AIDP] 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病; [HFGS] 休斯功能分级量表。

表3 伴有运动神经CB的AIDP和伴有运动神经CB的AMAN临床资料比较

项目	伴有运动神经CB的 AIDP (n=19)	伴有运动神经CB的 AMAN (n=10)	Z 值	P 值
起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	9.5(5.6, 10.4)	8.7(6.0, 9.6)	-0.161	0.872
性别 (男/女, 例)	12/7	6/4	-	0.870
疾病高峰期 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	4.0(3.0, 4.0)	2.5(2.0, 4.0)	-1.761	0.078
起病1个月后 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	2(1, 3)	1(0, 1)	-2.069	0.039

注: [CB] 传导阻滞; [AIDP] 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病; [AMAN] 急性运动轴索型神经病; [HFGS] 休斯功能分级量表。

表4 不伴有运动神经CB的AIDP和不伴有运动神经CB的AMAN临床资料比较

项目	不伴有运动神经CB的 AIDP (n=10)	不伴有运动神经CB的 AMAN (n=11)	Z 值	P 值
起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	5.5(4.8, 7.5)	10.7(3.5, 11.4)	-1.762	0.078
性别 (男/女, 例)	6/4	7/4	-	0.867
疾病高峰期 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	3.00(2.00, 3.00)	3.00(2.75, 5.00)	-1.843	0.065
起病1个月后 HFGS 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	2.0(0.5, 3.0)	2.0(2.0, 3.0)	-1.338	0.181

注: [CB] 传导阻滞; [AIDP] 急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病; [AMAN] 急性运动轴索型神经病; [HFGS] 休斯功能分级量表。

3 讨论

AIDP 和 AMAN 是 GBS 2 种不同的亚型。在 AIDP 中, 运动神经脱髓鞘受累程度不同可以导致神经传导速度减慢和/或运动神经 CB 发生, 运动神经 CB 提示节段性脱髓鞘神经冲动不能有效地传递, 肢体无力加重, 这也解释伴有运动神经 CB 的 AIDP 患儿疾病高峰期严重程度重于不伴有运动

神经 CB 的 AIDP 患儿。当然, 运动神经 CB 可以存在于神经根、神经丛或隐匿部位, 不同部位的运动神经 CB 导致的临床症状不同, 因而并非所有部位的运动神经 CB 都能代表 AIDP 严重程度。在 AMAN 中, IgG 抗体与 Ranvier 节点上运动纤维轴膜上 GM1 或 GD1a 结合, 原位激活补体, 导致节点电压门控钠通道簇的消失及节侧轴索-胶质接头的损坏, 后期伴随华勒氏变性, 表现为运动传

导 CMAP 降低,这是经典 AMAN 的发展过程^[9]。AIDP 和 AMAN 神经电生理不同的特点可以作为判断 GBS 亚型的重要辅助检查。

尽管在大多数情况下,运动神经 CB 的存在提示运动神经脱髓鞘,但可逆性运动神经 CB 作为一种特殊类型的运动神经 CB,与轴索亚型有关系。关于可逆性运动神经 CB 的产生有 2 种观点,一是 AMAN 中运动纤维的 Ranvier 节点延长,节点上巨噬细胞进入轴周空间导致可逆性 CB^[14]。也有观点认为 AMAN 患儿体内抗 GM1 或 GD1 神经节苷脂抗体在 Ranvier 节点沉积,膜攻击复合物形成,导致电压门控钠通道的消失和多核髓磷脂环的分离,这 2 种改变为可逆性运动神经 CB 的形成原因^[2,15],这也解释了伴有运动神经 CB 的 AMAN 比伴有运动神经 CB 的 AIDP 临床恢复更好^[7],是因为钠离子通道异常较脱髓鞘异常恢复更快^[16]。可逆运动神经 CB 提示节点、节间异常或钠通道失活,而不伴有后续广泛性华勒氏变性,在进行 IVIG 治疗后,恢复良好。

轴索变性恢复时间较脱髓鞘恢复时间慢^[17],但伴有可逆性运动神经 CB 的 AMAN 神经纤维病理改变轻微^[5,7,9],恢复快,短期预后好。其次在起病早期,由于可逆性运动神经 CB 的存在,电生理分类标准对分型容易造成误判,有研究提出单次电生理检查应用改良 Uncini's 或 Rajabally's 分类标准,结果更加准确^[18]。虽然分型对 GBS 治疗影响不大,但对理解病理生理和预后是很重要的。

综上所述,伴有可逆性运动神经 CB 的 AMAN 提示神经纤维病变轻微,短期预后较不伴有运动神经 CB 的 AMAN 和 AIDP 恢复快。

[参 考 文 献]

- [1] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome[J]. Lancet, 2016, 388(10045): 717-727.
- [2] Estrade S, Guimard C, Fabry V, et al. Prognostic factors for the sequelae and severity of Guillain-Barré syndrome in children[J]. Muscle Nerve, 2019, 60(6): 716-723.
- [3] 吕俊兰, 邹丽萍, 吴沪生. 吉兰-巴雷综合征 [M]// 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 (下册). 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2046-2051.
- [4] Rajabally YA, Hiew FL. Optimizing electrodiagnosis for Guillain-Barré syndrome: clues from clinical practice[J]. Muscle Nerve, 2017, 55(5): 748-751.
- [5] Kokubun N, Nishibayashi M, Uncini A, et al. Conduction block in acute motor axonal neuropathy[J]. Brain, 2010, 133(10): 2897-2908.
- [6] Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(12): 1021-1028.
- [7] Niu JW, Liu MS, Sun Q, et al. Motor nerve conduction block predicting outcome of Guillain-Barre syndrome[J]. Front Neurol, 2018, 9: 399.
- [8] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes - new diagnostic classification[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(9): 537-544.
- [9] Chan YC, Punzalan-Sotelo AM, Kannan TA, et al. Electrodiagnosis of reversible conduction failure in Guillain-Barré syndrome[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(5): 919-924.
- [10] Cai F, Zhang J. Study of nerve conduction and late responses in normal Chinese infants, children, and adults[J]. J Child Neurol, 1997, 12(1): 13-18.
- [11] Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(1): 23-28.
- [12] American Association of Electrodiagnostic Medicine, Olney RK. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block[J]. Muscle Nerve Suppl, 1999, 8: S225-S229.
- [13] Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy[J]. Lancet, 1978, 2(8093): 750-753.
- [14] Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, et al. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after campylobacter infection[J]. Neurology, 1997, 48(3): 717-724.
- [15] Bae JS, Yuki N, Kuwabara S, et al. Guillain-Barré syndrome in Asia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(8): 907-913.
- [16] Uncini A, Yuki N. Electrophysiologic and immunopathologic correlates in Guillain-Barré syndrome subtypes[J]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(6): 869-884.
- [17] Ye Y, Wang K, Deng F, et al. Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain-Barré syndrome in Northeastern China[J]. Muscle Nerve, 2013, 47(1): 68-71.
- [18] Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand?[J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129(12): 2586-2593.

(本文编辑: 王颖)