

# Lance-Adams 综合征研究进展

徐海波 肖会梅 向建君 王涛

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)05-0697-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.05.036

Lance-Adams 综合征(Lance-Adams syndrome,LAS)是发生在脑缺血缺氧后的一种罕见神经系统疾病,以肌阵挛为临床特征。近年来随着大众心肺复苏术的普及、急救能力和重症监护水平的提高,越来越多的患者在心脏骤停事件中存活下来,脑缺氧后发生 Lance-Adams 综合征的机率也逐渐升高,提高对该病认识、及早诊断、正确治疗,可明显改善患者的生活质量。

1963 年 Lance 和 Adams 在《Brain》上首先报道了 4 例心肺复苏术后患者在意识恢复后出现动作性肌阵挛,这种肌阵挛有别于普通的癫痫肌阵挛,表现为突然、短暂、电击样抽搐、发作频繁、诱因多、治疗难,始称 Lance-Adams 综合征(LAS)。自此以后陆续有不少病例报道,各种缺氧事件如心搏骤停、哮喘、窒息、麻醉意外、自缢、溺水、心脏病、脑损伤及中毒等导致脑缺血缺氧后均可引起。迄今为止,此类病例全球范围内文献报道约 200 例。本研究复习相关文献,对该疾病的发病机制、临床特点、鉴别诊断、临床治疗及预后等作一综述。

## 1 发病机制

各种原因导致的心跳呼吸骤停和大脑缺氧均可发生 LAS,但它的病理生理机制迄今尚未明确。目前的文献报道中缺氧的主要原因是麻醉和手术意外引起的呼吸停止,部分 LAS 病例报道发生在心搏骤停、哮喘、窒息、麻醉意外、自缢、溺水、心脏病、脑损伤及中毒等导致脑缺血缺氧后。

### 1.1 缺氧性脑损伤及神经网络重构

LAS 患者的尸检显示中脑导水管周围灰质、滑车上核、中脑灰质外侧亚核、楔形核和皮下核中有星形细胞突起,丘脑、纹状体、乳腺体和脑中缝核神经元丢失,病理学上的差异可能与缺氧的病因或综合征的持续时间有关<sup>[1-2]</sup>。在尸检中也发现大脑皮质、丘脑和下丘脑核的神经元弥漫性变性<sup>[3]</sup>,这些变性或缺血性疾病相似,部分神经元胞浆内包涵体用 PAS 法染色很容易与 Lafora 小体区分开来,但对于 LAS 发展至关重要的区域仍然未知。据报道 LAS 患者的昏迷时间和缺氧损伤严重程度存在很大的差异<sup>[4-5]</sup>。2015 年的一项研究发现脑功能损伤较轻的患者容易发生 LAS;Freund 等发现呼吸骤停比心跳骤停造成的脑缺血性损害更容易发生 LAS,但目前还没有评分系统来预测哪些在缺氧性脑损伤中存活的患者最终发展为 LAS。Aleksandra 等<sup>[6]</sup>通过脑电图及磁共振波谱技术长期观察 1 例有支气管哮喘病

史在心脏骤停(CA)后发生 LAS 的女性患者,结果发现由于脑的可塑性,LAS 患者神经元网络在缺氧后发生了永久性突触重构。

### 1.2 神经递质改变

血清素 5-羟色胺(5-HT)的缺乏参与 LAS 的发病并在发病中起主要作用,其复杂的机制造成神经网络的永久性改变,造成 LAS 的发生<sup>[7-9]</sup>,5-HT 主要存在于中脑下部及桥脑上部,而此部位正位于红核-下橄榄核-齿状核三角(格莫三角),因此推测缺氧性肌阵挛可能与该部位的 5-HT 水平降低有关。下橄榄核是造成节律性肌阵挛出现的主要部位,来自于脑干的 5-HT 通过突触后的 5-HT 受体进行介导,作用于下橄榄核<sup>[10]</sup>,降低了阈值钙离子电导的数量,从而抑制其节律性的发放<sup>[11]</sup>,一旦下橄榄核内缺乏 5-HT,其神经元将长时间处于易激状态,并在此基础上产生持续的节律性冲动<sup>[12-13]</sup>。Welsh 等<sup>[14]</sup>研究发现 GABA 的 A 受体也参与缺氧后肌阵挛的发病机制,Matsumoto<sup>[15]</sup>报道同时补充上述 2 种递质可抑制缺氧后肌阵挛,证实两种递质的缺乏与 LAS 发病相关。

### 1.3 相关假说

LAS 患者缺氧后肌阵挛可能来自多个部位<sup>[16]</sup>,如小脑皮质、齿状核、顶盖前区,脑干下部,脊髓,大脑皮层。因此,诞生了如下假说<sup>[17]</sup>:(1)皮层异常放电学说;(2)小脑-脑干、丘脑-皮质环路异常学说;(3)神经递质失调学说。

## 2 临床特点

### 2.1 临床表现

通常 LAS 患者的肌阵挛在缺氧发作后数天或数周甚至数年出现,也有在缺氧发生后数小时发作称为早期 LAS<sup>[6]</sup>。肌阵挛是最常见的临床特征,它严重影响日常生活并损害生活质量,其特征是肌阵挛发生在肌肉活动时(“动作肌阵挛”)或甚至有意向(“意向性肌阵挛”)期间加重,在某些情况下肌阵挛是由感觉刺激如触觉或声音(反射性肌阵挛)或焦虑引起的。肌阵挛发作具有姿势性、意向性、反射性肌阵挛的特点,有时是维持一定姿势的单肢肌阵挛,也可表现为除了眼肌以外的全身性发作,而发作时无意识障碍。有的肌阵挛也可出现在下肢,表现为姿势性张力下降。其他特征如构音困难、吞咽困难、癫痫发作、认知缺陷和步态功能障碍也会在 LAS 患者中出现。构音障碍和共济失调可能随着时间的推移而改善,但肌阵挛会持续终生,极罕见的患者肌阵挛完全消退。

### 2.2 影像学表现

颅脑影像学的损害并不严重,大多数患者无特异性病

变,常规磁共振图像可能仅呈现弥漫性脑萎缩<sup>[18-19]</sup>。2013年发表的一份报告提到了小脑和丘脑的早期和短暂的弥散受限,20 d后复查磁共振成像(MRI)时这种弥散受限就消失了<sup>[20]</sup>;另1个病例显示豆状核和脑室旁区域有短暂异常<sup>[21]</sup>。磁共振波谱(MRS)发现在正常的扣带回后部皮质以及顶叶白质区域中 NAA/Cr 比值降低,NAA/Cr 比值的降低表明扣带回后部和白质内的神经元活动减少,这证实与缺氧性脑损伤有关;皮质性肌阵挛与扣带回内 NAA/Cr 比值的降低有关<sup>[22]</sup>。也有人报道在心跳呼吸停止后女性海马中测量的 NAA 峰值降低;功能 MRI 显示丘脑腹外侧和脑桥被盖区葡萄糖代谢增高;休息功能磁共振成像(rs-fMRI)显示 LAS 患者不同皮质区域之间的功能联系增强;脑单光子发射计算机断层扫描显示基底节、额叶、顶叶和左颞叶灌注减少;F18-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描显示同一患者双侧额叶葡萄糖代谢减少;MRS 显示海马神经元丢失<sup>[19,23-26]</sup>。

### 2.3 神经电生理表现

运动神经生理学研究在确定 LAS 肌阵挛的发生机制和解剖定位非常有用,可以将 LAS 肌阵挛可分为皮质性、皮质下性(含脑干性)、脊髓性亚型。肌阵挛发作期脑电图可以表现正常,也可出现特征性脑电图表现(多棘慢复合波)。约半数患者常合并痫性发作,脑电图检查多呈多源多灶性损害,且约半数可见痫性放电,发作时脑电图检查可见到棘波、多棘波、尖波及棘慢复合波、尖慢复合波。伴有严重神经元损害的患者脑电图是可变的,通常会显示出广泛的尖峰和多棘或突发抑制模式的爆发<sup>[27]</sup>。部分患者在多模态诱发电位中发现有半球形不对称性<sup>[6]</sup>。视觉诱发电位的 P100 潜伏期双侧延长以右侧更多;脑干听觉诱发电位的波间延迟Ⅲ-V,

I-V 两侧之间存在轻微差异,右侧较长;所有来自正中神经的体感诱发电位参数均在正常范围内。部分患者肌电图检查可发现受累肌肉出现短暂的爆发活动<sup>[28]</sup>。

## 3 鉴别诊断

3.1 不同解剖亚型肌阵挛的鉴别<sup>[29]</sup>见表1。

3.2 肌阵挛癫痫与 Lance-Adams 综合征的鉴别诊断<sup>[30]</sup>见表2。

表 1 不同解剖亚型肌阵挛的鉴别

肌阵挛亚型	临床特点	电生理特征
皮质性	多灶性/局灶性或全面性	爆发时程<100 ms
	影响面部、肢体远端	正性逆向平均
	自发性,动作诱发或刺激敏感性	正相干 巨大体感诱发电位
皮质下性	全面性或同步性	爆发时程>100 ms
脑干性	轴性	喙部和尾部同时存在肌肉活动
	累及肢体近端	习惯化
	自发或刺激敏感性 多灶性/局灶性	
肌阵挛-肌张力障碍	轴性,累及肢体近端 自发或动作诱发	爆发时程>100 ms
脊髓性		
节段性	局灶性或节段性	爆发时程>100 ms
	自发性(有时为动作诱发)	爆发分布位置取决于影响的节段
	固定的模式	爆发时程>100 ms
固有性	累及中轴肌肉	中胸段开始,朝喙部和尾部传播
	自发或刺激敏感性(如躺下可为诱发因素)	传播速度慢(5~10 m/s)

表 2 肌阵挛癫痫与 Lance-Adams 综合征的鉴别诊断

临床特点	肌阵挛癫痫	Lance-Adams 综合征
涉及身体的部位	全身或多灶;躯干、斜方肌、胸骨锁乳突、面部、四肢;近端和远端肢体受累	全身性、多灶性或局灶性;肢体受累取决于皮质和皮质下来源
发病时间	心脏骤停 72 h 内发生	心脏骤停后数天-数年 也可能发生在心脏骤停后数小时
持续时间	数天-数周	数天-数年
对治疗的反应	通常无效	多种方法,个体化差异大
神经系统检查	通常昏迷	如果使用镇静剂,则会进入类昏迷状态;清醒、警觉和认知可能会相对保留
病死率(%)	90~100	尚不明确。但在一项回顾性研究中有 50% 的患者存活
良好的神经系统结局	罕见,以多灶性与全身性肌阵挛更多见	常见
心跳呼吸骤停的情况	心肺复苏时间长,参与复苏的人少,不可电复律的比例高	单纯的呼吸停止
肌阵挛的刺激敏感性	敏感	敏感
自发性肌阵挛	有	偶尔
意向性肌阵挛	无	有
神经生理学发现		
EEG 发现	全身性癫痫样放电和爆发抑制,间歇性或连续棘波记录的癫痫状态;横向周期性放电和局灶性放电不太常见;随着时间的推移,爆发抑制可演变为全身周期性放电;弥散性慢波不常见;尤其是心脏骤停后出现 α 昏迷	多达 1/3 的病例中,特别是在心脏骤停后数小时内,癫痫样放电通常主要在顶叶,可以有正常的背景活动;弥漫性或局灶性慢波;高达 20% 的患者正常
诱发电位	正常或缺失;巨大的诱发电位没得到一致性证实;缺乏对多灶性缺氧后肌阵挛的全面评估	可以出现巨大的或正常波幅的诱发电位
EEG-EMG 多道图	通常缺乏急停锁定(Jerk-locking);缺乏对多灶性缺氧后肌阵挛的全面评估	在大约 60% 的病例中发现了急停锁定
定位	皮质下,可能是皮质	皮质和皮质下

3.3 肌阵挛癫痫持续状态与 Lance-Adams 综合征的鉴别<sup>[31]</sup>见表 3。

表 3 肌阵挛癫痫持续状态与 Lance-Adams 综合征的鉴别

临床特点	肌阵挛癫痫持续状态	Lance-Adams 综合征
意识状态	昏迷	清醒,药物镇静状态
时间间隔	12~24 h 之内,24 h 之后停止	大多数迟发并可能发展为慢性
肌阵挛	全面性,多灶性	通常是不注意性肌阵挛
预后	极差	正常智力存活,伴或不伴慢性肌阵挛
病理机制	缺血性脑损伤伴神经元坏死	缺氧性脑损伤不伴可逆性脑坏死

3.4 早期 LAS 与肌阵挛癫痫持续状态的鉴别

患者在心脏骤停后 48 h 内出现癫痫样脑电图,并在 96 h 内出现全身性肌阵挛,保留有诱发电位和脑干反射,称为早期 LAS<sup>[31]</sup>。这类患者的意识并未恢复或者通常在使用高剂量、广谱抗癫痫药物(包括异丙酚和咪达唑仑)治疗而使意识恢复被延迟。早期 LAS 患者具有特定脑电图特征,可与肌阵挛状态鉴别<sup>[32]</sup>:在爆发抑制背景中与肌阵挛同步出现的高幅多棘波提示肌阵挛癫痫持续状态,预后不佳,而在连续背景中与肌阵挛同步出现的慢波放电提示 LAS,预后相对良好。

4 治 疗

4.1 药物治疗

Lance-Adams 综合征主要是提高患者的 5-HT 水平,丙戊酸钠、左乙拉西坦和氯硝西泮作为治疗抗癫痫的一线药物,能够切实提高患者脑内 5-HT 水平<sup>[33-34]</sup>,因此被认为是治疗 Lance-Adams 综合征的首选药物,且推荐联合用药。吡拉西坦<sup>[35]</sup>是一种新型促思维记忆药,可在一定程度上改善肌阵挛,但是至今仍未在美国获得许可,但与吡拉西坦化学结构相关的左乙拉西坦可以明显改善与 LAS 相关的肌阵挛。有文献报道乙醇、左旋多巴、氟西汀、巴氯芬、羟丁酸钠等对 LAS 治疗也有一定疗效;对于难治性肌阵挛有人使用鞘内注射巴氯芬和异氟醚取得成功的报道<sup>[36-39]</sup>。Zivkovic 等<sup>[40]</sup>报道,有时使用控制肌阵挛的药物(如卡马西平、苯妥英钠等)反而触发肌阵挛发作,但机制不清。根据不同部位来源的肌阵挛,药物治疗选择<sup>[41]</sup>见表 4。

表 4 不同部位来源的肌阵挛的药物治疗选择

起源部位	一线用药	二线用药
皮层	左乙拉西坦、丙戊酸、氯硝西泮、吡拉西坦	托吡酯、唑尼沙胺
皮层下	左乙拉西坦、丙戊酸、氯硝西泮、吡拉西坦	乙琥胺、羟丁酸钠、L-5 羟色氨酸
脑干	左乙拉西坦、丙戊酸、氯硝西泮、吡拉西坦	L-5 羟色氨酸
脊髓	氯硝西泮、地西泮	左乙拉西坦、肉毒素注射

4.2 深部脑部刺激治疗

对于部分难治性病例,实施深部脑部刺激手术取得了一些令人鼓舞的效果,但这仅在少数病例中开展,并且目前仍处于实验阶段<sup>[42]</sup>。有关深部脑部刺激手术的进一步研究将有望证实其有效性并阐明其首选刺激部位。

5 预 后

绝大多数 Lance-Adams 综合征患者随着时间的延长,症状均有不同程度的改善,甚至生活可完全自理<sup>[43]</sup>。该病的远期预后较好,多数患者在几年后肌阵挛会显著缓解或遗留轻度神经功能缺损。

参 考 文 献

[1] Richardson JC,Rewcastle NB,De Lean J. Hypoxic myoclonus: clinical and pathological observations[Z],1977:pp231-245.

[2] Hauw JJ,Escourolle R,Baulac M,et al. Postmortem studies on posthypoxic and post-methyl bromide intoxication: case reports[J]. Adv Neurol,1986,43:201-214.

[3] F P. Moreira filho,M R,freitas,M D,Hahn,D,cincinatus,O J,nascimento. post-anoxic myoclonic encephalopathy (Lance-Adams syndrome):anatomopathological study of 2 cases[J]. Arq Neuropsiquiatr,1982,40(2):146-155.

[4] Zijl JV,Beudel M,Hoeven HV,et al. Electroencephalographic findings in posthypoxic myoclonus[J]. J Intensive Care Med,2016,31(4):270-275.

[5] Freund B,Sutter R,Kaplan P. Lance-Adams syndrome in the pretargeted temperature management era: a case report and systematic review[J]. Clin EEG Neurosci,2016,http://dx.doi.org/10.1177/1550059416643193.

[6] Szczepańska A,Dziadkowiak E,Bładowska J,et al. The usefulness of quantitative EEG and advanced Mr techniques in the monitoring and Long-Term prognosis of Lance-Adams syndrome[J]. Front Neurol,2019,10:214.

[7] Shin JH,Park JM,Kim AR,et al. Lance-Adams syndrome[J]. Ann RehabilMed,2012,36:561-564.

[8] Gupta HV,Caviness JN. Post-hypoxic Myoclonus:current concepts,neurophysiology,and treatment[Z],2016:409.

[9] David BS,Sunde K,Rubertsson S,et al. Neurologic outcomes and post-resuscitation care of patients with myoclonus following cardiac arrest[J]. Crit Care Med,2015,59(6):270.

[10] 李韶,莫修凤,陈嘉峰. 肌阵挛性小脑协调障碍 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(2):184-185.

[11] 牛居辉,马聚峰,程戊春. 异丙酚对窒息性心跳骤停/脑复苏大鼠脑皮质电图及神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. 现代预防医学,2014,41(22):4124-4126,4143.

[12] 李玉勤,王新华,邱鹏玲,等. 伴负性肌阵挛发作的儿童良性癫痫伴中央颞区棘波 7 例临床分析[J]. 中国实用儿科杂志,2015,30(4):287-291.

[13] Faik,Ilik,Mustafa,et al. Levatiracetam for the management of Lance-Adams syndrome[J]. Iranian journal of child neurology,2014,8(2):57-59.

[14] Welsh JP,Placantonnakis DG,Warsetsy SI,et al. The serotonin hypothesis of myoclonus from the perspective of neuronal rhythmicity[J]. Adv Neurol,2002,89:307-329.

- [15] Matsumoto RR, Truong DD, Nguyen KD, et al. Involvement of GABA(A) receptors in myoclonus[J]. *Movement Disorders*, 2000, 15(1): 47-52.
- [16] 郭秀海, 于生元, 刘军, 等. 5-羟色氨酸治疗缺氧后肌阵挛 1 例报告[J]. *临床神经病学杂志*, 2002, 15(5): 313-313.
- [17] 王娜, 夏萍萍, 叶治, 等. Lance-Adams 综合征病例报道 1 例[J]. *麻醉安全与质控*, 2018, 2(3): P. 166-P. 168.
- [18] Venkatesan A, Frucht S. Movement disorders after resuscitation from cardiac arrest[J]. *Neurol Clin*, 2006, 24(1): 123-132.
- [19] Ha LL, Ju KL. Lance-Adams syndrome[J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(6): 939-943.
- [20] Ferlazzo E, Gasparini S, Cianci V, et al. Serial MRI findings in brain anoxia leading to Lance-Adams syndrome: a case report[J]. *Neurological Sciences*, 2013, 34(11): 2047-2050.
- [21] Accardo J, Lisi DD, Lazzarini P, et al. Good functional outcome after prolonged postanoxic comatose myoclonic status epilepticus in a patient who had undergone bone marrow transplantation[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2013; 1-5.
- [22] Richardson MP, Grosse P, Philip JA, et al. BOLD correlates of EMG spectral density in cortical myoclonus: Description of method and case report[J]. *Neuroimage*, 2006, 32(2): 558-565.
- [23] Zhang YX, Liu JR, Jiang B, et al. Lance-Adams syndrome: a report of two cases[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007, 8(10): 715-720.
- [24] Frucht SJ, Trost M, Ma Y, et al. The metabolic topography of posthypoxic myoclonus[J]. *Neurology*, 2004, 62(12): 1879-1881.
- [25] Kang MP, Yong HH, Tae HK, et al. Increased functional connectivity between motor and sensory cortex in a patient with Lance-Adams syndrome[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 139(12): 241-243.
- [26] Hiramatsu N, Shime N, Kageyama K, et al. Intention myoclonus in paediatric patients following severe cardiopulmonary failure: a report of three cases[J]. *Crit Care Resusc*, 2002, 4(2): 104-106.
- [27] Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, et al. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts[J]. *Psychophysiology*, 1993, 30(6): 547-558.
- [28] 吴志生, 于凯. 缺氧后肌阵挛 2 例报道并文献复习[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(1): 23-26.
- [29] Zutt R, Martje EE, Elting JW, et al. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(12): 687-697.
- [30] Freund B, Kaplan PW. Post-hypoxic myoclonus: Differentiating benign and malignant etiologies in diagnosis and prognosis[J]. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2017, 2: 98-102.
- [31] Rapun IA, Novy J, Solari D, et al. Early lance-adams syndrome after cardiac arrest: prevalence, time to return to awareness, and outcome in a large cohort[J]. *Resuscitation*, 2017, 115: 169-172.
- [32] Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, et al. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(2): 175-184.
- [33] 陆国平, 程晔. 复苏后综合征的预后判断及相关因素[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(6): 415-418.
- [34] 孙丽, 郭瑜, 任鹏程, 等. 七氟醚后处理对大鼠窒息性心脏骤停心肺复苏后全脑损伤的保护作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(3): 290-294.
- [35] J, Janszky, A, et al. Treatment and long-term follow-up of postanoxic myoclonus[J]. *Orv Hetil*, 2001, 142(38): 2091-2093.
- [36] Coletti A, Mandelli A, Minoli G, et al. Post-anoxic action myoclonus (Lance-Adams syndrome) treated with levodopa and gabaergic drugs[J]. *J Neurol*, 1980, 223(1): 67-70.
- [37] Shailendra J, Meena J. Action myoclonus (lance-adam syndrome) secondary to strangulation with dramatic response to alcohol[J]. *Movement Disorders*, 1991, 6(2): 183-183.
- [38] Arpesella R, Dallochio C, Arbasino C, et al. A patient with intractable posthypoxic myoclonus (Lance-Adams syndrome) treated with Sodium oxybate[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2009, 37(2): 314-318.
- [39] Vivek R, Radhakrishnan M, Rao U. Volatile anesthetic for the control of posthypoxic refractory myoclonic status[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2016, 20(8): 485-488.
- [40] Zivkovic SA, Richard PB. A case of Area-Specific Stimulus-Sensitive postanoxic myoclonus[J]. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2003, 20(2): 111-116.
- [41] Levy A, Chen R. Myoclonus: pathophysiology and treatment options[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(5): 21.
- [42] Takashi A, Kashiwazaki D, Dougu N, et al. Alleviation of myoclonus after bilateral pallidal deep brain stimulation for Lance-Adams syndrome[J]. *J Neurol*, 2015, 262(6): 1581-1583.
- [43] 张巍, 万琪. 心肺复苏后肌阵挛[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2005, 7(1): 68-70.

(2020-03-10 收稿)