

感觉神经传导在吉兰-巴雷综合征早期诊断中的研究进展

秦冬冬 翁超 卢祖能

【中图分类号】 R745.4⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)06-0590-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.022

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种免疫介导的急性炎性周围神经病,急性起病,表现为多发神经根及周围神经损害,多呈单时相自限性病程,发病率为0.4~2.5/10万,20%~30%出现呼吸衰竭,严重时危及生命。GBS的诊断主要根据临床表现,同时结合脑脊液分析、自身抗体和神经电生理检测。GBS的早期诊断和治疗可缩短病程,改善预后。GBS可分为多种亚型,不同亚型的病程和预后不同。由于GBS亚型多,常有变异且部分症状不典型,目前的生物学指标尚不能很好地早期识别GBS。本研究就感觉神经传导,尤其是腓神经保留模式、感觉比、尺骨比在GBS临床应用展开综述,以提高认识,从而更好地服务临床。

GBS的临床症状多在2周左右达到高峰,常有脑脊液蛋白-细胞分离现象,全球每年约有10万新增病例。其中急性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病(Acute inflammatory demyelinating polyneuropathies, AIDP)和急性运动轴索性神经病(Acute motor axonal neuropathy, AMAN)是GBS中最为常见的2个亚型。另外,较少见的GBS亚型包括急性运动感觉轴索性神经病(Acute motor-sensory axonal neuropathy, AMSAN)、Miller-Fisher综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS)、急性泛自主神经病和急性感觉神经病等^[1]。GBS中有20%~30%病例出现呼吸衰竭^[2],可能危及生命。GBS的亚型及临床变异较多,临床上不易早期发现,给诊断和治疗带来了困难,同时也增加诊断及治疗成本,现已经证明早期诊断和在早期阶段给予适当的治疗可缩短其病程,降低其严重程度,并降低机械通气的可能性^[3]。

1 GBS的常规诊断方法

GBS的诊断依靠病史和体格检查,辅以特定的电生理检查和脑脊液中特征性的蛋白-细胞分离^[4]。GBS的诊断主要依赖临床诊断,当它以典型的形式出现时诊断相对简单,但GBS是一种显著的临床多样化的疾病,包括一些临床独特的变异,形式多样和非典型病例。这些变异部分与患者的临床表现、年龄、报道该疾病的地理区域有关^[5]。此外,仅凭临床依据往往很难区分AIDP、AMAN和AMSAN。这种情况下需使用多种生物标志物包括脑脊液分析、自身抗体检测和神经传导检查等^[6]。脑脊液检查重要的是要排除与脑脊液细胞计数增加相关的其他原因,本病以蛋白-细胞分离为其典型特点—正常细胞计数和蛋白质水平增加相结合。然

而,正常的蛋白质水平(特别是在发病后的第1周确定时)也不能排除GBS^[5]。此外,15%的患者脑脊液细胞计数有轻微的增加(5~50个细胞/ μ L)^[7]。

GBS的轴突亚型主要由空肠弯曲菌和神经节苷脂模拟脂低聚糖触发,是一种外周神经元的免疫介导的神经系统疾病(Peripheral nervous system, PNS)伴有血神经屏障(Blood-nerve barrier, BNB)和血脑脊液屏障(Blood-cerebrospinal fluid barrier, B-CSF-B)的破坏。GBS的生物标志物已被广泛探索,被证明有助于临床诊断和监测疾病进展以及评估免疫治疗的疗效,越来越多的研究集中于GBS的生物标志物(血液、脑脊液神经节苷脂抗体、神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)及S-100b蛋白(S-100b)水平^[8],但目前仍然缺乏特定的生物标志物来帮助准确诊断和预测GBS的结局^[6]。GBS是一种临床诊断的疾病,神经传导检测(Nerve conduction studies, NCS)可以帮助支持诊断、区分轴突和脱髓鞘亚型,并与病情变化及预后有关。神经传导异常在无力开始2周后最为明显。神经传导检查可以正常,特别是在病程早期。为了提高诊断率,应该检查至少4条运动神经、3个感觉神经、F波和h反射。NCS使临床医生能够将吉兰-巴雷综合征分为急性炎症性脱髓鞘多发性神经病变、急性运动轴突神经病变或急性运动和感觉轴突神经病变^[9]。NCS也可能具有预后价值,因为有脱髓鞘特征的患者更经常需要机械通气。有研究从临床因素(发病至入院的间隔时间、抬头不能、肺活量)以及电生理评估,发现电生理显示脱髓鞘者发生呼吸衰竭的危险性最高,传导阻滞<55.6%和肺活量下降<20%者危险性非常低^[10],被诊断为急性运动轴突神经病变的患者要么改善非常缓慢和不完全,要么恢复迅速,可能是由于恢复瞬态传导阻滞^[9]。需要更多的研究来进一步建立GBS及其亚组的电生理标准,并精确描述这些与传导阻滞之间的关系^[11]。

2 GBS的神经电生理检测

电生理检查可为GBS的诊断提供重要的客观依据,是鉴别早期急性多发性神经病轴突和髓鞘病变的金标准^[12]。传统的GBS电诊断(Electrodiagnostic, EDX)标准依赖于运动神经传导检查,在疾病过程的早期或GBS变异的情况下表现不佳,尤其是在近端无力、轻度疾病、进展缓慢或在临床变异的患者中并没有表现出来^[13],而早期诊断与治疗最有效,因此无论亚型如何,及时诊断GBS都是必不可少的^[14]。然而,对GBS变异的适当分类可能有助于识别预后较差的患者^[15]。由于神经电生理几乎完全依赖于运动传导检查,

这似乎促成了感觉对 AIDP 的诊断几乎不重要的观点。事实上,感觉传导检查是运动传导检查的重要辅助手段,特别是在疾病的早期阶段,在该疾病中相当有特征^[16-17]。在诊断 AIDP 时有研究表明几乎所有患者都会出现异常的感觉神经动作电位(Sensory nerve action potential, SNAP)^[16,18]。尤其是远端神经段的感觉神经传导受损,而 AMAN 患者的情况并非如此,因此感觉神经传导异常支持 AIDP 的电诊断。

2.1 腓神经保留模式在 GBS 诊断中的意义

腓神经保留模式被认为是炎症性脱髓鞘性多发性神经病的标志物,定义为正中感觉神经动作电位(SNAP)幅度缺失/异常或尺神经 SNAP 幅度缺失/异常而腓肠 SNAP 幅度正常^[19],同时要避免无意中包括不相关的远端正中神经和尺神经卡压损伤的患者,由于尺神经和正中神经都容易发生随机多灶性脱髓鞘,伴有传导阻滞,特别是在嵌套部位,因此可能混淆结果^[20]。

有研究表明,感觉神经传导尤其是远端神经段在几乎所有的 AIDP 患者中受损,而在 AMAN 患者中没有这种情况;感觉神经传导异常为 AIDP 的电诊断提供了依据。对于 AIDP 和 AMAN 的鉴别诊断,感觉神经传导检查的敏感性为 85%,特异性为 94%,在 AIDP 中感觉神经传导异常在正中神经和尺神经比腓肠神经更常见^[18],在运动神经传导检查中尺神经和腓神经的远端运动潜伏期(Distal motor latency, DML)、运动神经传导速度(Motor nerve conduction velocity, MNCV)、传导阻滞(Conduction block, CB)异常率高于正中神经和胫神经,尺神经、正中神经、腓神经和胫神经的复合肌肉动作电位(Compound muscle action potential, CMAP)异常率相同。在感觉神经传导检查中尺神经和正中神经的异常率高于腓浅神经和腓肠神经^[21],由于 GBS 的免疫损伤破坏了血神经屏障,血神经屏障可能存在于常见的卡压区如手腕正中、肘部尺侧;然而,腓肠神经通常不受压迫的影响^[22],影响感觉神经纤维的可逆性传导异常和中位数大于腓肠纤维的早期传导异常的发生可以解释腓神经保留模式 AMAN^[22]。腓神经保留模式可早期反映 GBS,虽然没有直接反映脱髓鞘^[23]。这种模式被广泛接受为 AIDP 的特定标志物,并且在运动变化尚不明显时特别有用^[24]。这一发现只在其他形式的神经病变中很少遇到,特异性高达 96%^[25],运动标准的简化和在腓神经保留模式中包含异常 SNAP 可以改善 GBS 的 EDX,提高灵敏度^[26]。结合腓神经保留模式可提高 GBS 电诊断的特异性,尤其是在难以诊断的区域性 GBS 亚型中^[27]。

2.2 尺骨比和感觉比在 GBS 诊断中的意义

当患有下肢水肿、肥胖和已存在的多种神经病变的老年患者,腓神经保留模式常常不出现,敏感性较低,且腓神经保留模式易受到腕管或者趾管的影响。尺骨比定义为尺神经背支掌侧皮肤的 SNAP 振幅比尺神经背支的 SNAP。在 AIDP 患者中达到了 100%的特异性和 87%的敏感性,尺骨比 $\geq 78\%$ 似乎是排除 AIDP 诊断的最佳阈值,特异性为 100%,敏感性为 87%。在出现症状 1 周内的亚组患者中尺骨比同样有效^[28]。尺骨比是 AIDP 的 1 个高度敏感和特异

的标志物,当缺乏脱髓鞘的直接迹象时可以帮助确认诊断^[17]。由于腓神经保留模式受多种因素的影响,且在一项研究中尺骨比异常占患者的 100%,高度的敏感性可靠地区分 GBS 患者与糖尿病周围神经病变(Diabetic peripheral neuropathy, DPN)和健康受试者,特异性为 100%。在腓肠 SNAP 难以记录、GBS 和神经病变叠加的情况下尺骨比可能优于腓神经保留模式。然而感觉比和尺骨比的可靠性受到正中神经和/或尺神经之前的损伤的影响,因为这些情况会由于感觉纤维的丢失而改变比例^[13]。

当腓神经保留在患有下肢水肿、肥胖和已存在的多种神经病变的老年患者中不出现时,有研究发现感觉比能可靠地区分 GBS 和健康/糖尿病神经病变组^[29],其优势就表现出来了^[28],感觉比率即腓肠和正中 SNAPs 的总和除以正中 SNAPs 和尺侧 SNAPs 的总和,以此来提高诊断水平^[19]。目前甚至有专家提出感觉比被提出作为腓神经保留模式的替代^[13],且感觉比率高的患者更可能患有 AIDP。联合使用感觉比率和腓神经保留模式可以增强早期和正确诊断 AIDP 的能力^[29]。曾有研究表明,可以通过测量感觉比(腓肠加径向 SNAP/正中加尺骨 SNAP)来巩固诊断。

在 GBS 的诊断中以往依靠病史和体格检查,辅以特定的电生理检查(主要依靠运动神经传导)和脑脊液中特征性的蛋白-细胞分离,然而在 GBS 早期体征、运动神经传导及脑脊液检查尚未表现出明显异常,而感觉神经传导尤其腓神经保留模式、感觉比及尺骨比可发挥重要作用,作为运动神经传导参数的补充。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(11): 877-882.
- [2] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome[J]. The Lancet, 2016, 388(10045): 717-727.
- [3] Meulstee J, Van Der Meché FG. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 59(5): 482-486.
- [4] Doorn P. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS)[J]. La Presse Médicale, 2013, 42(6): e193-e201.
- [5] Wong AH, Umaphathi T, Nishimoto Y, et al. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes[J]. J Peripher Nerv Syst, 2015, 20(1): 47-51.
- [6] Wang, Y. Biomarkers of Guillain-Barré syndrome: Some recent progress, more still to be explored[Z], 2015; 564098.
- [7] Fokke C, Van Den Berg B, Drenth J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria[J]. Brain, 2014, 137(Pt 1): 33-43.
- [8] Mokuno K, Kiyosawa K, Sugimura K, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barré syndrome[J]. Acta Neurol Scand, 1994, 89(1): 27-30.
- [9] Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in

- northern China. relationship to campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies[J]. *Brain*, 1995, 118 (Pt 3) (3): 597-605.
- [10] 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.
- [11] Uncini AZ, Notturmo F. Electrodiagnosis of GBS subtypes by a single study;not yet the squaring of the circle[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1): 5-8.
- [12] Koo YS, Shin HY, Kim JK, et al. Early electrodiagnostic features of upper extremity sensory nerves can differentiate axonal Guillain-Barré syndrome from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(4): 495-501.
- [13] Freiha J, Zoghaib R, Makhoul K, et al. The value of sensory nerve conduction studies in the diagnosis of Guillain-Barré syndrome[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(5): 1157-1162.
- [14] Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants[J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(2): 491-510.
- [15] Zhang Y, Zhao Y, Wang Y. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome: a 111-case retrospective review[J]. *Chinese Neurosurgical Journal*, 2018 Jun 18;4:14.
- [16] Ahdab R. The medial plantar sensory response: a sensitive marker of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy [M]. *Clinical Neurophysiology*, 2017; S1388245717309252.
- [17] Ahdab R, Noureldine M, Mohammadi K, et al. The ulnar ratio as a sensitive and specific marker of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(8): 1699-1703.
- [18] Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Sensory nerve conduction in demyelinating and axonal Guillain-Barré syndromes[J]. *Eur Neurol*, 2004, 51(4): 196-198.
- [19] Sunil SS, G Raghav RO. (absent/abnormal median and ulnar with present sural SNAP)compared to absent/abnormal median or ulnar with normal sural SNAP in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy[Z],2017.
- [20] Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy[J]. *Brain*, 1984, 107 (Pt 1) (Pt 1): 219-239.
- [21] Jin J, Hu F, Qin X, et al. Very early neurophysiological study in Guillain-Barre syndrome[J]. *Eur Neurol*, 2018, 80(1/2): 100-105.
- [22] Sural-sparing is seen in axonal as well as demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(12): 2376-2380.
- [23] Al-Shekhlee A, Hachwi RN, Preston DC, et al. New criteria for early electrodiagnosis of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(1): 66-72.
- [24] Hiew, L F. And Y[J]. A. Raja Ba Lly, Sural sparing in Guillain-Barré syndrome subtypes;a reappraisal with historical and recent definitions. *Clinical Neurophysiology Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(2): 1683-1688.
- [25] Bowley MP, Chad DA. Clinical neurophysiology of demyelinating polyneuropathy -science direct[M]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2019; 241-268.
- [26] Umapathi T, Lim C, Ng B, et al. A simplified, graded, electrodiagnostic criterion for Guillain-Barré syndrome that incorporates sensory nerve conduction studies[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7724.
- [27] Umapathi, T. The utility of sural-sparing pattern in the electrodiagnosis of regional subtypes of Guillain-Barré Syndrome [Z],2020;43-45.
- [28] Ahdab. The ulnar ratio as a sensitive and specific marker of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy[Z],2018.
- [29] Al-Shekhlee A, Robinson J, Katirji B. Sensory sparing patterns and the sensory ratio in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Muscle & Nerve*, 2007, 35(2):246-50.

(2022-02-19 收稿)