

运动单位计数技术及其在神经肌肉疾病中的应用

胡芳 李旭红

运动单位(motor unit, MU)^[1]是指单个运动神经元及其所支配的全部肌纤维,包括前角细胞、轴索、神经肌肉接头及肌纤维,是肌肉收缩最基本的结构和功能单位。运动单位计数(motor unit number estimation, MUNE),是一种可定量测定 MU 的神经电生理学技术。MUNE 在不同的肌肉及个体间变异较大,因作为评估神经肌肉疾病进展的定量生物标志物而备受关注,大大刺激了其方法的更新迭代。研究者们在对正常人体肌肉的 MU 进行解剖学研究后,于 1971 年又提出了递增法检测 MU,并将首个 MUNE 技术应用于临床。此后 MUNE 技术快速发展,开发了多点刺激技术(the multiple point stimulation technique, MPS)、F 波技术(F-wave)、棘波触发平均技术(the spike-triggered averaging technique, STA)、统计学方法(the statistical method, STAT),及近年来发展的运动单位指数(the motor unit number index, MUNIX)、高密度表面肌电图(high-density surface electromyography, HD-sEMG)、M 波扫描匹配等技术。现将 MUNE 的常见技术方法及其在神经肌肉疾病中的应用进展做一简要介绍。

MUNE 技术

MUNE 作为一种客观、灵敏、可复制的方法来测量运动轴索的数量,一直是神经肌肉疾病研究中的重要话题。各类 MUNE 技术的基本原理类似,是将同一肌肉中全部 MU 的某参数(波幅或面积)与该肌肉中单个 MU 的相应参数进行比较,即最大复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅除以单个运动单位电位(the single motor unit potential, SMUP)波幅的平均值($MUNE = \text{最大 CMAP 波幅} / \text{SMUP 波幅的平均值}$)。各类 MUNE 技术的差异在于获得 SMUP 的方法不同,具体有递增法、多点刺激法、F 波法、棘波触发平均技术和统计法等方法。

1. 递增法(the incremental technique):为量化 MU,研究者通过从阈下刺激递增强度的方式对受试者进行神经电刺激,在其相应支配的肌肉上获得 CMAP,取每次递增刺激时增加的波幅平均值,得到 SMUP 的平均波幅。此技术基于以下假设:①记录的电信号来源于同一肌肉;②每次波幅的递增相当于增加了单个 MU 的兴奋;③刺激运动神经诱发的 SMUP 呈几何相加;④刺激运动神经所得的递增波幅代表全部 MU 的反应。递增法简单,可用于全身大小肌肉,但因长时间刺激同一位置,易产生神经疲劳及不适。Brown^[2]研究发现,同一运动神经、不同轴突的去极化阈值可能存在不同程度重叠,在取得 CMAP 波的逐步单次刺激不总是激活另一个单个 MU,可能交替激活两个具有

相同去极化阈值的不同运动轴,此为“交替”。“交替”现象使所测 MUNE 值存在变异,重复性降低。

2. MPS:为解决“交替”问题,Brown 在 1972 年首次提出 MPS 技术,其技术假设类似于递增法。沿着神经走行进行低强度神经电刺激,重复记录不同部位、不同波形的 SMUP,选取所记录的 15~20 个 SMUP,求得平均 SMUP。Gawel 等^[3]通过 MPS 技术和定量肌电图测量的对比研究,验证了这一技术的实用性。这一技术也被应用在腕管综合征^[4]及高密度表面肌电图^[5]的研究中。MPS 技术可重复性高、刺激量小,在多个部位给予刺激,可减少神经疲劳,降低受检者不适感,操作相对省时,可在标准电生理学机器上检测^[6]。但因阈刺激时大小直径的轴突均被兴奋,且离轴突越近越易被激活,使所获得的正常值变化较大,不易分析波形及确定最大 CMAP,不适宜近端肌肉的检查。

3. F-wave:F 波是神经干在超强刺激下产生肌肉动作电位 M 波后出现的小的动作电位。由于每次刺激兴奋了不同数量的前角细胞,且神经传导速度不同,所以需连续刺激 10~20 次来观察 F 波,但难以区分所记录的 F 波是 SMUP 还是数个 CMAP 组成,因此在样本中至少需获得两次相同的反应才被认为是 SMUP。F 波技术可用于全部运动神经的检查。目前已有大量研究表明 F 波在格林-巴利综合征、慢性脱髓鞘疾病、糖尿病性神经病等神经疾病的诊断中发挥着重要作用。尤其在慢性脱髓鞘疾病中体现出了其诊断的优越性^[7]。但 F 波在刺激量小、肌肉动作电位波峰很低时难以引出。

4. STA:上述 MUNE 方法均使用表面电极进行检测,难以记录深层肌肉信息。STA 同时运用针电极及表面电极,分别记录 SMUP 和对应肌肉区域的表面运动单位电位,采用低频刺激肌肉重复发生主动收缩,计算针电极记录的棘波所对应表面运动单位电位波幅的平均值,改变记录位置及针电极插入肌肉的深度,收集不同 MU 波形,求得平均 SMUP。STA 技术使用针电极可记录较深层肌肉的神经兴奋,采用低频刺激,可产生主动的神经兴奋。但无法确信所记录的 SMUP 是否代表单个 MU,重复放电使表面记录电位发生衰减,此时记录的 SMUP 较真实值偏小。而且 MU 不稳定放电、电极位置的改变及针电极插入深度^[8]均可影响其重复性。Negro 等^[9]亦从理论上讨论了这一技术的局限性。

5. STAT:STAT 主要用于肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的研究。此方法通过特定软件程序控制神经刺激强度,记录不同刺激强度下的 SMUP,利用泊松(Poisson)统计分析计算平均 SMUP。研究表明,STAT 具有良好的可重复性,某些 ALS 患者使用此方法可重复性偏低,可能与检测中神经传导异常、运动单位电位不稳定放电、肌束颤动及受检神经 CMAP 波幅明显降低等因素相关^[10]。STAT 无创、易操作、抽样范围大,能更全面检测不同 MU 大小及刺激阈值,弥补了以往 MUNE 技术 MU 采样范围有限的缺陷。但因测定近端肌肉时动

作伪差增大,使准确性下降,因此一般只用于检查远端浅表神经肌肉。通过表面电极测定使记录范围过大,无法精确病变范围;且结果受较小 MU 的影响较大。

6. MUNIX:与传统 MUNE 技术不同,MUNIX 仅需获得 CMAP 和肌电图表面干扰模式图(surface interference pattern, SIP)。SIP 通过递增刺激产生,不同水平的递增刺激使肌肉发生自主收缩,反复测定可产生数个 SIP,然后将 CMAP 及 SIP 导入特定软件,确定最大 CMAP 的波幅、面积及每个 SIP 的面积,通过数学模型计算出 MUNIX。在理想情况下,MUNIX 为最大 M 波波幅与其面积的比值乘以 SIP 面积与其波幅的比值。MUNIX 无创、刺激强度小,不需要采集 SMUP,机器自动快速收集数据,易操作,适合全身肌肉的检查,在与其他方法的对比中显示了良好的可信度。但当肌肉严重萎缩时,其误差明显增大^[11],且需要有处理信号的专业软件。目前,MUNIX 评估 MU 已受到了广泛认可^[12],主要用于评估疾病的早期病变及病程进展的长期追踪调查^[13-15]。

7. HD-sEMG:现有 MUNE 技术检测时使用针电极或电刺激,使受试者产生不同程度的不适感,HD-sEMG 是一种非侵入性,无需针电极和电刺激的临床神经电生理检查方法^[16]。该技术适用于检测远端肌肉,此后继续发展,现已发展为可检测全身大小肌肉^[17]。HD-sEMG 使用高密度网格电极,置于被检肌肉,通过特殊多通道放大器及软件收集信息,非侵入式 HD-sEMG 提供信息,经表面肌电分解算法获得 SMUP,此计算方法已得到可靠验证^[18]。HD-sEMG 技术仅需短暂自主收缩即可获得相当可观的 SMUP,高效、且具有良好的可重复性和可信度^[19]。但因需要专有的放大器及软件,极大地限制了其应用。

8. M 波扫描匹配:M 波扫描匹配是一种新近发展的 MUNE 技术,仅需获得 CMAP。此技术的出现是为了解决以往 MUNE 技术中存在的采样误差、主观性及分析耗时等问题。M 波扫描匹配通过机器获得 CMAP 扫描数据或详细的刺激-反应曲线,从扫描点的方差和斜率匹配出初步数学模型,用于模拟 CMAP 扫描,然后通过机器持续自动调整,缩小模型与 CMAP 扫描的误差。M 波扫描匹配技术的离线分析包括建模在内,均由机器快速自动完成,不需要调整任何参数,整个分析过程不超过 5 min,考虑了所有 MU 的阈值差异,不依赖于操作者经验,避免了主观性,提高了准确性,重复性较好;可对小 MU 进行准确计算,绝对误差率不超过 7%^[20]。Farschtschi 等^[21]应用 M 波扫描匹配技术对 2 型神经纤维瘤病患者进行研究,证实其可用于监测疾病进展。Jacobsen 等^[22]通过对比研究,发现该方法的重复性及敏感性优于其他 MUNE 技术。

在神经肌肉疾病中的应用

一、老龄化

MUNE 是一种敏感的、可检测下运动神经元的电生理检查技术,已被应用于多种临床疾病。老龄化会引起肌力下降,较多研究均发现年龄对 MUNE 的影响较大。Brown 使用 MPS 技术,发现健康成人 MUNE 从 20 岁开始呈线性降低,70 岁后减少 50%以上。另有学者运用 STA 技术发现 60 岁后 MUNE 至少减少 50%^[23]。有研究报道,MUNE 随年龄增长而减少,但减少程度不一。另有研究表明,80 岁以上的老年人的 MUNE 较平均年龄为 66 岁的老年人损失更多^[24]。研究表明,MUNE 与年龄呈

明显负相关,但因测量技术及测量部位的不同,及个体差异,研究结果也有所不同。因此各 MUNE 技术应通过正常值、可重复性及其他因素进行对比分析^[25]。

二、神经系统疾病

ALS 患者 MUNE 值与疾病进展及预后明显相关,是较常见的运动神经元病之一。MUNE 可以准确地反映 ALS 患者前角细胞的丢失情况,采用各类 MUNE 技术均可发现 ALS 患者 MUNE 的减少。Sartucci 等^[26]通过动态监测 ALS 患者的 MUNE 值,发现 MUNE 与 SMUP 的面积呈负相关,说明残存的 MU 出现代偿、神经元侧支芽生再支配。当 MUNE 进行性下降,残存 MU 失代偿时,便出现了 SMUP 及 CMAP 面积下降,临床表现为肌力下降和肌肉萎缩,运用 MUNE 可早期发现 ALS。Devine 等^[27]发现,下运动神经元的 MUNE 丢失程度与生存期呈负相关,认为 MUNE 不仅能评估 MU 丢失量,亦可监测患者的病情进展。刘小璇等^[28]的研究显示,MUNE 线性变化率下降 1 个单位,ALS 患者的死亡风险会下降 34.2%,表明 MUNE 的早期下降率可作为评估 ALS 患者生存时间的敏感指标。目前已有大量研究发现,ALS 患者随着疾病进展,MUNE 呈线性下降,虽然其机制尚未明确,但可根据其下降程度监测疾病进展及评价临床预后^[29]。

除可用于 ALS 研究外,MUNE 还被应用于脊肌萎缩症^[30]、脊髓灰质炎后综合征^[31]、脊髓损伤^[32]、糖尿病周围神经病^[33]、吉兰-巴雷综合征^[34]、腓骨肌萎缩症^[35]、腕管综合征^[6]等神经系统疾病。

三、肌肉疾病

因肌肉疾病是骨骼肌细胞本身发生病变,通常不会影响到轴突,因此测得的 MUNE 一般在正常范围。但若病情严重或处于较晚期,肌源性损害逆行性累及神经纤维时,测得的 MUNE 即减少。MUNE 检测肌源性损害价值有限,仍需结合肌电图及其临床表现综合分析。

总结与展望

MUNE 技术是一种精准诊断及评价神经肌肉疾病的电生理学方法,是目前较敏感的定量诊断技术之一。近年来,MUNE 技术得到了快速发展,MUNIX、HD-sEMG、M 波扫描匹配等新的 MUNE 技术相继出现。自 MUNE 技术被应用于临床以来,已为许多疾病提供了早期诊断、疗效及预后评估,但因其自身技术的局限性,仍有必要建立大样本研究,改进测量方法,尽量达到无创、便捷、精准、高效及可重复的应用需求。

参 考 文 献

- [1] de Carvalho M, Swash M. Lower motor neuron dysfunction in ALS[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(7):2670-2681. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.024.
- [2] Brown WF. A method for estimating the number of motor units in the thenar muscles and the changes in motor unit count with ageing[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972, 35(6):845.
- [3] Gawel M, Zalewska E, Lipowska M, et al. Motor unit number estimation as a complementary test to routine electromyography in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2016, 26(4):60. DOI: 10.1016/j.jelekin.2015.11.001.
- [4] Yilmaz O, Sunter G, Salcini C, et al. Motor-unit number estimation is

- sensitive in detecting motor nerve involvement in patients with carpal tunnel syndrome[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(2):166-171. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.2.166.
- [5] van Dijk JP, Blok JH, Lapatki BG, et al. Motor unit number estimation using high-density surface electromyography[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(1):33-42.
- [6] Henderson RD, McCombe PA. Assessment of motor units in neuromuscular disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(1):69.
- [7] Itaya K, Inoue M, Iizuka N, et al. A case of a 17-year-old male with neurofascin-155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy presenting with tremor and ataxia[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2016, 56(9):633. DOI: 10.5692/clinicalneuro. en.000853.
- [8] Ives CT, Doherty TJ. Influence of needle electrode depth on DE-STA motor unit number estimation[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 50(4):587-592. DOI: 10.1002/mus.24208.
- [9] Negro F, Yavuz SU, Farina D. Limitations of the spike-triggered averaging for estimating motor unit twitch force: a theoretical analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92390. DOI: 10.1371/journal.pone.0092390.
- [10] Shefner JM, Cudkovic ME, Zhang H, et al. Revised statistical motor unit number estimation in the Celecoxib/ALS trial [J]. *Muscle Nerve*, 2010, 35(2):228-234.
- [11] Li X, Nandedkar SD, Zhou P. Modified motor unit number index: a simulation study of the first dorsal interosseous muscle[J]. *Med Eng Phys*, 2016, 38(2):115. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.11.002.
- [12] Swash M, Kiernan MC. Measuring change in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(11):1169. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311051.
- [13] Fathi D, Mohammadi B, Dengler R, et al. Lower motor neuron involvement in ALS assessed by motor unit number index (MUNIX): long-term changes and reproducibility[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(4):1984-1988. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.12.023.
- [14] Stein F, Kobor I, Bogdahn U, et al. Toward the validation of a new method (MUNIX) for motor unit number assessment[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2016, 27(4):73. DOI: 10.1016/j.jelekin.2016.02.001.
- [15] Fukuda K, Matsui T, Furuta M, et al. The motor unit number index of subclinical abnormality in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2016, 33(6):1. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000296.
- [16] Li X, Holobar A, Gazzoni M, et al. Examination of post-stroke alteration in motor unit firing behavior using high density surface EMG decomposition[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62(5):1242-1252. DOI: 10.1109/TBME.2014.2368514.
- [17] Peng Y, He J, Yao B, et al. Motor unit number estimation based on high-density surface electromyography decomposition[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(9):3059-3065. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.014.
- [18] Martinez-Valdes E, Laine CM, Falla D, et al. High-density surface electromyography provides reliable estimates of motor unit behavior [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(6):2534. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.10.065.
- [19] Gligorjević I, Sleutjes BT, De Vos M, et al. Motor unit tracking using high density surface electromyography (HDsEMG). automated correction of electrode displacement errors. *Methods Inf Med*, 2015, 54(3):221-226. DOI: 10.3414/ME13-02-0049.
- [20] Bostock H. Estimating motor unit numbers from a CMAP scan [J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(6):889-896. DOI: 10.1002/mus.24945.
- [21] Farschtschi S, Gelderblom M, Buschbaum S, et al. Muscle action potential scans and ultrasound imaging in neurofibromatosis type 2 [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55(3):350-358. DOI: 10.1002/mus.25256.
- [22] Jacobsen AB, Bostock H, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Reproducibility and sensitivity to motor unit loss in amyotrophic lateral sclerosis of a novel MUNE method: MScanFit MUNE [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(7):1380-1388. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.045.
- [23] Brown WF, Strong MJ, Snow R, et al. Methods for estimating numbers of motor units in biceps-brachialis muscles and losses of motor units with aging [J]. *Muscle Nerve*, 1988, 11(5):423-32. DOI: 10.1002/mus.880110503.
- [24] Meneil CJ, Doherty TJ, Stashuk DW, et al. The effect of contraction intensity on motor unit number estimates of the tibialis anterior [J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(6):1342-1347. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.02.006.
- [25] Gooch CL, Doherty TJ, Chan KM, et al. Motor unit number estimation: a technology and literature review [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 50(6):884-893. DOI: 10.1002/mus.24442.
- [26] Sartucci F, Maritato P, Moscato G, et al. Motor unit number estimation (mune) as a quantitative measure of disease progression and motor unit reorganization in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Int J Neurosci*, 2007, 117(9):1229-1236. DOI: 10.1080/00207450600936304.
- [27] Devine MS, Ballard E, O'Rourke P, et al. Targeted assessment of lower motor neuron burden is associated with survival in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016, 17(3):184-190. DOI: 10.3109/21678421.2015.1125502.
- [28] 刘小璇, 樊东升, 张俊, 等. 诊断时运动单位估数的线性变化率是肌萎缩侧索硬化患者生存时间的影响因素 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2008, 40(6):629-632.
- [29] Proudfoot M, Jones A, Talbot K, et al. The ALSFRS as an outcome measure in therapeutic trials and its relationship to symptom onset [J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016, 17(5):414-425. DOI: 10.3109/21678421.2016.1140786.
- [30] Gawel M, Kostera-Pruszczyk A, Lusakowska A, et al. Motor unit loss estimation by the multipoint incremental MUNE method in children with spinal muscular atrophy-A preliminary study [J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25(3):216-221. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.11.012.
- [31] Hachisuka A, Komori T, Abe T, et al. Repeater F-waves are early signs of motor unit pathology in polio survivors [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(5):680-685. DOI: 10.1002/mus.24428.
- [32] Li X, Jahanniri-Nezhad F, Rymer WZ, et al. An examination of the motor unit number index (MUNIX) in muscles paralyzed by spinal cord injury [J]. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2012, 16(6):1143. DOI: 10.1109/TITB.2012.2193410.
- [33] Allen MD, Choi IH, Kimpinski K, et al. Motor unit loss and weakness in association with diabetic neuropathy in humans [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(2):298-300. DOI: 10.1002/mus.23792.
- [34] Drenthen J, Jacobs BC, Maathuis EM, et al. Residual fatigue in Guillain-Barre syndrome is related to axonal loss [J]. *Neurology*, 2013, 81(21):1827. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436073.21406.e6.
- [35] Videler AJ, van Dijk JP, Beelen A, et al. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1a [J]. *Neurology*, 2008, 71(16):1254-1260. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327643.05073.eb.