

- 杂志, 2019, 41(3): 199-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.008.
- [15] 段丽, 丁姝月. TMS 对脑梗死后血管性认知功能障碍患者血浆 CRP 和 Fib 含量的影响[J]. 中国实用医药, 2016, 11(11): 41-42. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.11.025.
- [16] 何予工, 周青. 重复经颅磁刺激对非痴呆型血管性认知功能障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(6): 464-466. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.06.018.
- [17] 廖亮华, 黄东, 江兴妹, 等. 高频与低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(1): 56-58. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.01.014.
- [18] 刘巍. 高压氧联合经颅磁刺激治疗血管性痴呆的效果探讨[J]. 中外医学研究, 2019, 17(18): 131-133. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2019.18.056.
- [19] 王娟, 郑婵娟, 崔晓阳, 等. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(1): 11-14. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.01.003.
- [20] 徐菁菁, 曹志耀, 张清华. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗非痴呆型血管性认知障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(34): 3768-3771. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.34.002.
- [21] 张帆, 邹淑怡. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中恢复期患者认知功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(22): 2479-2485. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.22.404.
- [22] 勾巍毅. 经颅磁刺激对脑梗死后认知障碍的疗效及 C 反应蛋白和纤维蛋白原的影响[J]. 医药论坛杂志, 2017, 38(10): 116-117.
- [23] 唐向阳, 袁良津, 蒋鸣坤, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知功能损害患者的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(02): 76-79. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.02.003.
- [24] 丁巧方, 李哲, 郭钢, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者的影响[J]. 中国康复, 2019, 34(10): 513-517. DOI: 10.3870/zgkf.2019.010.002.
- [25] 王琦, 马跃文. 经颅磁刺激对脑卒中后运动功能障碍恢复的临床应用[J]. 中国康复, 2019, 34(10): 540-544. DOI: 10.3870/zgkf.2019.010.009.
- [26] Jong HL, Sang BK, Kyeong WL, et al. Factors associated with upper extremity motor recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(2): 268-276. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.268.
- [27] Hu DM, Cheng XR, Zhou WX, et al. Treatment of post stroke cognitive impairment by rTMS[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2012, 43(6): 411-416.
- [28] Guo F, Lou J, Han X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke[J]. Front Physiol, 2017, 8: 559. DOI: 10.3389/fphys.2017.00559.
- [29] Patrizia T, Daniela S, Giuseppe Z, et al. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with mild cognitive impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. Front Hum Neurosci, 2012, 6(1): 62-70. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00062.
- [30] 吴越, 徐文炜, 刘晓伟, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(10): 1624-1627. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.10.020.
- [31] 陈静, 张长国, 张红波, 等. 高频与低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病的临床观察[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(5): 464-467. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2014.05.014.
- [32] Prado J, Carp J, Weissman DH. Variations of response time in a selective attention task are linked to variations of functional connectivity in the attentional network[J]. Neuroimage, 2011, 54(1): 541-549. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.022.
- [33] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.

(修回日期: 2021-10-10)
(本文编辑: 阮仕衡)

· 个案报道 ·

1 例被误诊为肌萎缩侧索硬化的肯尼迪病的临床和神经电生理分析

张秀莉¹ 李尊波² 邓维维¹ 刘宏亮¹

¹陆军军医大学附属第一医院康复医学科, 重庆 400038; ²西安高新医院神经内科, 西安 710075

通信作者: 刘宏亮, Email: 13983031858@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.11.016

肯尼迪病(Kennedy's disease, KD)又称 X-连锁脊髓延髓肌萎缩(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA), 由美国 Kennedy 等于 1968 年第一次报道。1991 年 La Spada 首次发现, 该病的

基因缺陷在于雄激素受体基因异常扩增^[1]。由于 KD 为罕见病, 国外的发病率约为 1~2/10 万^[2], 常被误诊为肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)或其他神经肌肉疾病, 国内

仅有少量文献报道。陆军军医大学附属第一医院康复医学科收治 1 例以疑似 ALS 肢体功能障碍就诊康复医学科患者,经神经电生理检查发现,存在广泛慢性神经源性损害伴感觉神经动作电位波幅降低,且伴有重复神经刺激低频刺激波幅衰减和 Jitter 增宽等复杂电生理表现,指向 KD 可能,并最终通过基因检测证实。鉴于国内罕有累及神经肌肉接头 KD 的报道,本文总结了该病电生理特点,通过分析比较与其他易误诊疾病的电生理差异,探讨电生理检测在 KD 患者鉴别诊断中的价值。报道如下。

一、病例资料

(一) 现病史

患者,男,65 岁,以“四肢无力 7 年”就诊。7 年前,患者走路时感觉双下肢无力,起病初可平路行走 1 km,上楼梯需扶持;3 个月后,双下肢无力加重,并出现双下肢胀痛,下蹲后起立困难,双上肢上举费力,上楼梯感腰部困痛;2 年后,上述症状仍持续存在,自觉无明显变化加重,多次家医院就诊,考虑肌萎缩侧索硬化和代谢性肌病可能,给予神经营养、改善循环和对症支持治疗后,均无效;最近 1 年,四肢无力进一步加重,平路行走费力,我院门诊以“肌萎缩侧索硬化”收住入神经内科,住院 10 d 后为行功能康复转入康复医学科。

患者自发病以来无晨轻暮重,无明显饮水呛咳、吞咽困难、构音不清、无胸闷、气短,无乳房发育及性功能减退,大小便正常,家族遗传病史(-)。

(二) 体格检查

面肌有力,口周肌肉未见肌束震颤,舌肌萎缩(图 1),余颅神经(-),四肢肌肉无明显萎缩,肌张力正常;颈屈肌肌力 3⁺级,左侧三角肌肌力 3 级,右侧三角肌肌力 3⁻级,双手分指肌肌力 4 级,双侧髂腰肌肌力 3 级,双侧股四头肌、胫前肌和腓肠肌肌力 5 级;痛觉、触觉、音叉振动觉未见异常,四肢腱反射(+),双侧 Hoffmann、Babinski、Chaddock 征均阴性。

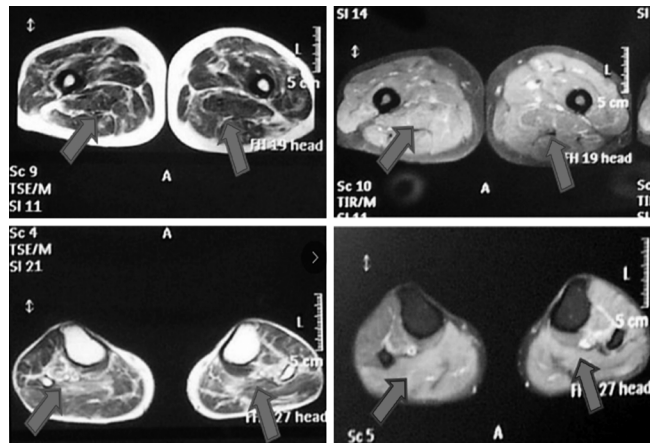


图 1 患者舌肌萎缩

(三) 辅助检查

血常规、风湿三项、叶酸、维生素 B₁₂ 水平、血沉、电解质、空腹血糖均正常;肾功能检查,尿酸测定 494 μmol/L;肝功能检查,血清丙氨酸氨基转移酶 91 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶测定 84 U/L;自身抗体检测,抗 SSA/Ro 抗体阳性(+),余阴性;血脂,血清甘油三酯测定 2.84 mmol/L;心肌酶谱,肌酸磷酸激酶为 3250 U/L,肌激酶同工酶为 80 U/L,乳酸脱氢酶为 311 U/L;心电图检测,正常心电图;心脏彩色多普勒超声检测,主动脉硬化,左室收缩功能正常,舒张顺应性减低;四肢肌肉 MRI 检查,

双侧下肢多发肌群异常信号,考虑肌病(图 2)。左侧腓肠肌活检行肌肉病理检查,苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining)染色,可见肌纤维大小不均匀,肌纤维坏死或分割,中心核增多,呈链状排列,肌纤维间结缔组织增加,肌间质和血管周围可见单核细胞浸润;改良 Gomori 染色,未见破碎红纤维(ragged red fiber, RRF);烟酰胺腺嘌呤二核苷酸四唑氧化还原酶染色,未见肌原纤维结构改变;糖原染色法(Periodic Acid-Schiff stain, PAS),未见增强。以上肌肉病理提示炎性肌病可能。



注:上图为大腿,下图为小腿,箭头所指为信号异常肌群

图 2 双侧大腿和小腿 MRI 平扫图

(四) 神经电生理检查

针极肌电图(electromyography, EMG)检测发现,双侧胫前肌、右侧腓肠肌、肱二头肌、外展小指肌、脊旁肌(T₁₀)和舌肌均见失神经电位;左侧胫前肌、右侧肱二头肌、右侧外展小指肌、脊旁肌(T₁₀)和舌肌运动单位动作电位(motor unit potential, MUP)时限增宽,电压增高。EMG 结果提示,慢性广泛神经源性损害,详见表 1。

神经传导检测(nerve conduction study, NCS)发现,双侧正中神经、尺神经、腓总神经、胫神经的运动神经传导速度(motor conduction velocity, MCV)在正常范围,仅双侧腓总神经刺激时引出的肌肉复合动作电位(complex muscle action potential, CMAP)波幅降低(表 2);双侧正中神经、尺神经感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)波幅降低,双侧腓肠神经 SNAP 未引出。NCS 结果提示,四肢感觉神经轴索受累,下肢为著(表 3)。

单纤维肌电图(single fiber electromyography, SFEMG)、重复神经电刺激(repetitive nerve stimulation, RNS)检测发现, SFEMG——舌肌 Jitter 增宽(65 us)(图 3);RNS——观察到双侧副神经在 3 Hz、5 Hz 刺激时,于斜方肌记录的 CMAP 波幅递减,比较第 1~5 个电位波幅下降比值分别为:左侧-19%、-19%;右侧:-34%、-44%;10 Hz、20 Hz 刺激时,电位波幅未出现明显下降或升高,而双侧面神经、尺神经低频刺激未见波幅递减,高频刺激未见波幅明显递增。RNS 和 SFEMG 结果提示,神经肌肉接头传递障碍。

基因检测显示,AR 基因外显子 1 的雄激素受体基因重复数为 44 次,属于全突变范围,支持 KD 诊断。

表 1 四肢针极 EMG 结果

肌肉	自发电位				轻收缩时运动单位电位				重收缩时运动单位电位	
	插入	纤颤	正相	其他	时限(ms)	增减	电压(uV)	多相(%)	波形	峰值电压(mV)
右侧股内侧肌	-	-	-	-	13.90	+18%	2005	15%	干扰相	1.50
右侧胫骨前肌	-	+	+	-	13.20	+3%	851	14%	干扰相	1.60
左侧胫骨前肌	-	+	+	-	15.80	+23%	2345	15%	干扰相	1.60
右侧腓肠肌	-	+	+	-	6.80	-37%	300	12%	干扰相	1.80
右侧肱二头肌	-	+	+	-	15.10	+29%	2344	15%	干扰相	1.69
左侧肱二头肌	-	-	-	-	13.30	+14%	847	16%	干扰相	2.50
右侧外展小指肌	-	+	+	-	14.30	+38%	2350	14%	干扰相	3.00
右侧第一骨间肌	-	++	++	-	15.50	+40%	2980	15%	干扰相	4.00
右侧 T ₁₀ 脊旁肌	-	+	+	-	19.30	+47%	4157	10%	干扰相	1.60
舌肌(右侧)	-	+	+	-	12.40	+48%	1324	12%	干扰相	1.50

表 2 四肢运动 NCS 结果

神经	刺激位置	记录位置	近端肌肉		远端肌肉		距离(cm)	传导速度(m/s)
			潜伏期(ms)	波幅(mV)	潜伏期(ms)	波幅(mV)		
右侧正中神经	肘-腕	展拇短肌	8.13	7.20	4.10	11.00	26.00	64.50
左侧正中神经	肘-腕	展拇短肌	7.98	6.20	3.06	9.00	26.00	52.80
右侧尺神经	肘-腕	展小指肌	7.40	11.00	3.31	11.90	24.00	58.70
左侧尺神经	肘-腕	展小指肌	7.48	13.60	2.82	15.00	24.00	51.50
右侧腓总神经	腓骨头-踝	伸趾短肌	11.30	1.48	4.02	1.83	30.00	41.20
左侧腓总神经	腓骨头-踝	伸趾短肌	12.10	1.32	4.67	2.30	30.00	40.40
右侧胫神经	腘窝-踝	踇指展肌	12.60	9.80	3.75	8.90	42.00	47.50
左侧胫神经	腘窝-踝	踇指展肌	13.10	6.20	13.10	8.60	42.00	43.50

表 3 四肢感觉 NCS 结果

神经	刺激位置	记录位置	潜伏期(ms)	波幅(uV)	距离(cm)	传导速度(m/s)
右侧正中神经	肘	腕	2.44	5.90	14.00	57.40
左侧正中神经	肘	腕	2.42	10.0	14.00	57.90
右侧尺神经	肘	腕	2.77	5.10	14.00	50.50
左侧尺神经	肘	腕	2.42	7.90	14.00	57.90
右侧腓肠神经	踝上	踝	-	-	14.00	-
左侧腓肠神经	踝上	踝	-	-	14.00	-

注:-为未记录或未检测

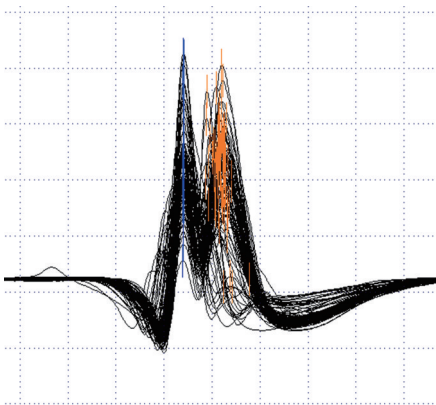


图 3 患者舌肌 SFEMG 结果

二、讨论

该 KD 患者成年起病,主要表现为缓慢进展的肌肉无力、酸痛,由下肢发展至上肢,肌肉无力分布以近端肢带肌(骨盆带和肩胛带)为主,无深、浅感觉障碍,无共济失调,四肢腱反射(+),

病理征(-)。肌酸激酶为 3250 u/L,抗 SSA/Ro 抗体阳性,肌肉病理提示有炎性改变。

该患者有肌肉酸痛,肌肉无力以骨盆带肌和肩胛带肌为主,肌酶谱增高,肌活检有肌病改变,均提示可能为肌肉病变,如多发性肌炎、代谢性肌病等。NCS 提示,有感觉神经受累,不除外多发性神经病。RNS 和 SFEMG 提示,有神经肌肉接头传递障碍,需要鉴别重症肌无力等。该患者四肢无力 7 年,下肢无力起病,渐波及上肢且临床无明显感觉障碍,针极 EMG 呈广泛神经源损害,具有下运动神经元综合征的特征。

常见的累及下运动神经元的疾病有 ALS 和 KD,二者均可侵犯四肢,且均为慢性病程,特别是当 KD 合并其它中枢神经系统病变,并出现上运动神经元体征时,更易误诊为 ALS。KD 是由雄激素受体(androgen receptor, AR)中雄激素受体基因重复序列扩大引起的雄激素依赖性神经肌肉遗传性疾病,下运动神经元、感觉神经和内分泌系统均可受累。虽基因检测对于 KD 的诊断具有重要价值^[3-4],然而对于所有以下运动神经元受累为主的患者进行该基因检测其阳性率低^[5]。尽管血清肌酸激

酶升高亦有助于 KD 诊断^[6],但并非特异性。而本病病理改变既可呈神经源性损害又可呈肌源性损害,给正确诊断带来极大挑战^[7]。因此,在以肌无力伴肢体功能障碍就诊的康复科的患者中,相当多的 KD 常误诊为其他神经肌肉疾病^[8],包括 ALS、重症肌无力、多发性肌炎、多发性神经病、代谢性肌病等。KD 呈慢性缓慢进展病程,从组织病理学上看,KD 仅累及下运动神经元,而 ALS 则在疾病快速进展的过程中,由于细胞损伤最终会引起皮质脊髓束和脊髓侧束的损害,故上、下运动神经元均可受累。KD 患者寿命正常或轻微缩短,而 ALS 为恶性程度高、进行性加重的运动神经元病,60% 以上的患者发病 3 年内死亡^[9],因此两者仔细甄别意义重大。

该患者在所检肌肉中,双侧胫前肌、手第一骨间肌见少量的纤颤电位和正锐波,符合 KD 患者病程长,以慢性损害为主。ALS 病程短,进展快,侧芽生长不能充分代偿前角细胞的丢失,肌纤维得不到足够的神经再支配而处于进行性弥漫性失神经状态。因此,在静息状态下,ALS 活动性失神经电位较 KD 明显增多。KD 与 ALS 有着相同的病理机制,均为运动神经元损害致运动神经纤维轴索丢失,但两者在恶性程度和病情进展上大不相同。该患者所检左侧胫前肌、右侧肱二头肌及右侧外展小指肌、右 T₁₀ 脊旁肌和舌肌(右侧)中运动单位电位时限延长,电压增高,也符合 KD 轴索末梢侧芽生长相对较好,再支配也相对良好,较 ALS 更易见宽大 MUP 的电生理特点。KD 可存在 NCS 的异常,可表现为神经传导速度减慢,远端潜伏期和 F 波潜伏期延长,CMAP 和 SNAP 波幅降低,尤以感觉受累更为突出,约 90% 的 KD 患者发现 SNAP 波幅下降^[10]。尽管 KD 在临床表现上感觉异常可不显著,但在神经传导和组织病理学研究中显示,大直径感觉纤维轴突有明显减少,后角或后根神经节也存在雄激素受体表达异常^[6]。该患者双侧正中神经、尺神经 SNAP 波幅降低,双侧腓肠神经 SNAP 缺失符合 KD 以感觉神经受累突出的电生理表现,这一点有别于 ALS。该患者的 RNS 和 SFEMG 均提示,有神经肌肉接头传递功能障碍。先期认为在 KD 中,毒性 AR 会损害突触前和突触后机制,导致神经肌肉突触异常,功能衰减,同时触发肌纤维膜本身过度兴奋^[11-12]。Man 等^[13]提出了在 KD 中引起运动神经元死亡机制的新发现,一种可能是起源于肌肉疾病信号逆行扰乱了神经肌肉连接功能,神经肌肉接头功能障碍在组织水平上介导运动神经元的丢失和功能障碍,逆行性影响轴突转运而损害运动神经元,从而可在 RNS 检测中表现出 CMAP 异常衰减^[11-12]。这也是 KD 患者更易误诊的又一重要原因。KD 是涉及多系统多器官的基因突变性疾病,临床和其它实验室检查中均存在较大异质性,极易被误诊。电生理检测有助于 KD 与 ALS 等运动神经元病或其他神经肌肉疾病的鉴别诊断,当肌电图显示广泛神经源性损害,MUP 增宽,神经传导检测发现 SNAP 波幅降低或缺失,这些异常结果提示为一种缓慢进展的前角细胞疾病伴有感觉神经元病变,要注意 KD 的可能,电生理检查的这些特征将为进一步行基因检测做出指向。

在康复医学临床,对于 ALS 伴肢体功能障碍患者,由于其疾病的严重性和不可逆性,且患者生存期较短,康复治疗往往侧重于现有肢体功能的维持性训练,以预防并发症为主;而对于 KD 后遗留功能障碍患者,由于疾病的缓慢进展,患者生存期一般影响小,利用神经电生理检测技术仔细甄别 KD,并及时给

予四肢功能积极的康复训练,可提高其日常生活活动能力,进而提高生活质量。KD 和 ALS 同属运动神经元病表型,但其临床预后转归差别极大,康复目标和结局也完全不同。本研究中,KD 患者的临床表现不典型,也突出了电生理检查在鉴别诊断中的必要性和意义所在。

参 考 文 献

- [1] Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease[J]. J Neurol, 2019, 266(3): 565-573. DOI: 10.1007/s00415-018-8968-7.
- [2] Bertolin C, Querin G, Martinelli I, et al. Insights into the genetic epidemiology of spinal and bulbar muscular atrophy: prevalence estimation and multiple founder haplotypes in the Veneto Italian region[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(3): 519-524. DOI: 10.1111/ene.13850.
- [3] Francini-Pesenti F, Vitturi N, et al. Metabolic alterations in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. Rev Neurol, 2020, 176(10): 780-787. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.03.020. Epub 2020 Jul 4.
- [4] Pennuto M, Rinaldi C. From gene to therapy in spinal and bulbar muscular atrophy: are we there yet[J]? Mol Cell Endocrinol, 2018, 465: 113-121. DOI: 10.1016/j.mce.2017.07.005.
- [5] Saunderson RB, Yu B, Trent RJ, et al. Low yield in screening patients with sporadic motor neuron disease for Kennedy disease[J]. Intern Med J, 2007, 37(11): 772-774. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2007.01499.x.
- [6] Antonini G, Gragnani F, Romaniello A, et al. Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) [J]. Muscle Nerve, 2000, 23(2): 252-258. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200002)23:2<252.
- [7] Banno H, Katsuno M, Suzuki K, et al. Neuropathology and therapeutic intervention in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. Int J Mol Sci, 2009, 10(3): 1000-1012. DOI: 10.3390/ijms10031000.
- [8] 马俊芳,崔丽英,崔博.肯尼迪病的临床特点、发病机制和治疗进展[J].中华神经科杂志,2015,48(4):344-347. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.023.
- [9] Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(11): 639-649. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.153.
- [10] Van Asseldonk JT, Van den Berg LH, Kalmijn S, et al. Criteria for demyelination based on the maximum slowing due to axonal degeneration, determined after warming in water at 37 degrees C: diagnostic yield in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. Brain, 2005, 128(Pt 4): 880-891. DOI: 10.1093/brain/awh375.
- [11] Bernstein LP, Antel JP. Motor neuron disease: decremental responses to repetitive nerve stimulation[J]. Neurology, 1981, 31(2): 204-207. DOI: 10.1212/wnl.31.2.202.
- [12] Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, et al. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS[J]. Muscle Nerve, 1994, 17(7): 747-754. DOI: 10.1002/mus.880170708.
- [13] Xu Y, Halievski K, Henley C, et al. Defects in neuromuscular transmission may underlie motor dysfunction in spinal and bulbar muscular atrophy[J]. J Neurosci, 2016, 36(18): 5094-5106. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3485-15.2016.

(修回日期:2021-10-13)

(本文编辑:阮仕衡)