

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00057

远端型遗传性运动神经病的临床特征分析

张付峰, 卢晓琴, 严新翔, 付敏, 郭鹏, 任志军, 江泓, 沈璐, 唐北沙*

中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008

[摘要] **目的:**分析远端型遗传性运动神经病(dHMN)的临床特征。**方法:**对国内文献报道及本院收治的dHMN患者的临床资料进行回顾性分析。**结果:**男:女为1.32:1,发病年龄13~60岁,平均(38.2±10.4)岁。下肢起病、上肢起病和四肢同时起病者分别为84.7%、5.6%、9.7%,上肢反射减退、消失,下肢反射减退和消失者分别为30.4%、65.3%、13.0%、87.0%;上肢肌力3~4级、2级、0~1级,下肢肌力3~4级、2级和0~1级者分别为55.4%、37.5%、7.1%、50.0%、37.5%、12.5%。所有患者均无感觉障碍。26例患者行肌电图检查,均提示神经源性损害,运动传导速度和感觉传导速度均正常;8例患者行肌肉活检,均提示神经源性肌萎缩。**结论:**dHMN多于中年起病,以下肢起病多见,主要表现为四肢末端的肌无力或萎缩,腱反射减退或消失,无感觉障碍,神经电生理及病理检查对dHMN的诊断有重要作用。

[关键词] 远端型遗传性运动神经病;临床;电生理学;病理学

[中图分类号] R 746.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)01-0057-04

Chinese patients with distal hereditary motor neuropathy: an analysis of clinical characteristics

ZHANG Fu-feng, LU Xiao-qin, YAN Xin-xiang, FU Min, GUO Peng, REN Zhi-jun, JIANG Hong, SHEN Lu, TANG Bei-sha*

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the clinical characteristics of Chinese patients with distal hereditary motor neuropathy (dHMN). **Methods:** The clinical data on patients with dHMN collected from literatures published in China and from the patients treated in our hospital were retrospectively analyzed. **Results:** The male to female ratio of patients was 1.32 : 1. The age of onset was from 13 to 60 years old, with a mean of (38.2±10.4) years old. The incidences of onset from the lower limbs, the upper limbs, and the four limbs were 84.7%, 5.6%, and 9.7%, respectively. The incidences of decreased tendon reflexes, lost tendon reflexes in the upper limbs, decreased tendon reflexes and lost tendon reflexes in the upper limbs were 30.4%, 65.3%, 13.0%, and 87.0%, respectively. The incidences of grade 3-4, grade 2, and grade 0-1 muscle strength of the upper limbs, grade 3-4, grade 2, and grade 0-1 muscle strength of the lower limbs were 55.4%, 37.5%, 7.1%, 50.0%, 37.5%, and 12.5%, respectively. No sensory disturbance was found in the patients. Electromyography (EMG) of 26 patients showed neurogenic damages; the motor and sensory nerve conduction velocities were all normal. Eight patients showed neurogenic amyotrophy in muscular biopsy. **Conclusion:** The onset of dHMN is mainly at middle-age and mainly in the lower limbs. The major manifestations include weakness and atrophy of distal limb muscles, decreased or lost tendon reflexes without sensory loss. Electrophysiology and pathology examinations play an important role in the diagnosis of dHMN.

[KEY WORDS] distal hereditary motor neuropathy; clinic; electrophysiology; pathology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(1):57-60]

远端型遗传性运动神经病(distal hereditary motor neuropathy, dHMN)又称为远端型脊肌萎缩症(distal spinal muscular atrophy, dSMA),是一组由于脊髓前角运动神经元退行性变引起对称性的肌无力和肌萎缩,呈常染色体显性遗传,也可呈常染色

体隐性遗传或X连锁隐性遗传。dHMN具有较明显的临床和遗传异质性,到目前为止,dHMN已定位9型,其中5型疾病基因已被克隆^[1]。国内对dHMN的报道较少,经作者查询,1990~2005年共发表有关dHMN的文献8篇^[2-3]。为了明确我国

[收稿日期] 2008-05-16 **[接受日期]** 2008-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金(30600200),国家高科技研究发展(“863”)计划(2004AA227040). Supported by National Natural Science Foundation of China (30600200), and National High Technology Research and Development Program of China (“863” Program, 2004AA227040).

[作者简介] 张付峰,博士. E-mail: zhangfufeng@126.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0731-4327398, E-mail: bstang7398@yahoo.com.cn

dHMN 的临床特征,现将国内文献中报道的 dHMN 家系 8 个(患者 60 例)及我院自 1990 年以来诊治的 dHMN 家系 15 个(患者 26 例),合计 23 个家系(86 例患者)的临床资料总结如下。由于部分文献资料不够详细,单项统计时的基数大多不足 86 例。

1 资料和方法

1.1 一般资料 男 49 例,女 37 例,男:女 = 1.32:1。发病年龄 13~60 岁,平均(38.2±10.4)岁,其中 13~20 岁 9 例(10.5%),21~30 岁 9 例(10.5%),31~40 岁 32 例(37.2%),41~50 岁 26 例(30.2%),51~60 岁 10 例(11.6%)。病程 1~25 年(共 78 例),平均(10.9±6.4)年,其中 1~5 年 18 例(23.1%),6~10 年 13 例(16.7%),11~15 年 23 例(29.5%),16~20 年 15 例(19.2%),21~25 年 9 例(11.5%)。

1.2 主要临床表现 均为慢性起病,大部分患者缓慢进展,部分患者进展较快,其中 7 例发病 2~3 年后即死亡,2 例分别在发病 2 年和 4 年后生活即不能自理。首发症状(共 72 例)均表现为肢体的无力和萎缩,下肢起病者 61 例(84.7%),其中单侧下肢起病者 42 例(58.3%),双侧下肢同时起病者 19 例(26.4%);上肢起病者 4 例(5.6%);四肢同时起病者 7 例(9.7%)。肌肉萎缩累及部位(共 67 例):单纯出现下肢萎缩者 13 例(19.4%),表现为肢体远端的肌肉萎缩,发病初以腓骨肌和足内肌萎缩常见,后也可累及肢体近端和盆带肌等;单纯出现上肢萎缩者 2 例(3.0%),表现为双手骨间肌、大小鱼际肌萎缩,部分患者出现前臂萎缩或肩胛肌萎缩;四肢均有肌肉萎缩者 52 例(77.6%)。所有患者均无感觉障碍。腱反射改变(共 69 例):上肢反射正常者 3 例(4.3%),减退者 21 例(30.4%),消失者 45 例(65.3%);下肢反射减退者 9 例(13.0%),消失者 60 例(87.0%)。肌力改变(共 56 例):上肢肌力 3~4 级者 31 例(55.4%),2 级者 21 例(37.5%),0~1 级者 4 例(7.1%);下肢肌力 3~4 级者 28 例(50.0%),2 级者 21 例(37.5%),0~1 级者 7 例(12.5%)。

1.3 实验室检查 26 例患者进行了肌电图(electromyography,EMG)检查,均提示神经源性损害,前角细胞病变,运动传导速度和感觉传导速度均正常,部分患者可看到纤颤波或正锐波。27 例患者行血肌酶学测定,均未发现异常。4 例患者行脑脊液检查未发现异常。8 例患者行肌肉活检,结果均提示神经源性肌萎缩,肌纤维大小不等,萎缩的肌纤维成小

角形,呈簇状分布。2 例患者行神经活检,均未发现明显异常。

1.4 遗传特点 86 例患者来自 23 个家系,12 个家系有家族史,其中常染色体显性遗传 8 个,常染色体隐性遗传 2 个,遗传方式不明 2 个,散发 11 例。

2 讨论

dHMN 是一种少见的神经系统遗传性疾病,由 Nelson 和 Amick 等于 1966 年首次报道,目前尚无其发病率的准确统计^[4,7]。dHMN 除没有感觉障碍外,其他表现与腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease,CMT)基本相似,故欧洲部分学者曾将其归为 CMT 的一个亚型。如 1998 年欧洲 CMT 联盟将 CMT 分为 3 种类型:(1)脱髓鞘型,又称为 CMT1 型,神经传导速度(nerve conduction velocity,NCV)减慢(正中神经运动传导速度<38 m/s),神经活检示广泛的节段性脱髓鞘和髓鞘增生,典型者形成“洋葱头”样的结构改变;(2)轴索型,又称为 CMT2 型,NCV 正常或轻度减慢(正中神经运动传导速度>38 m/s),神经活检示轴索变性,而极少有脱髓鞘改变;(3)远端型遗传性运动神经病型(dHMN),又称为远端型脊肌萎缩症型,或 CMT 的脊髓型,NCV 正常,神经活检基本正常,很难发现脱髓鞘改变或轴索变性^[4]。dHMN 临床表现与 CMT1 或 CMT2 型非常相似,但可以通过电生理检查或神经活检相鉴别,dHMN 运动传导速度和感觉传导速度均正常,神经活检基本正常;CMT1 型运动传导速度和感觉传导速度均减慢,神经活检显示脱髓鞘改变,典型的可形成“洋葱球”样结构改变;CMT2 型运动传导速度常正常,也可轻度减慢,感觉传导速度大都是减慢的,神经活检可见轴索变性^[4]。

dHMN 主要表现为肢体远端的无力和萎缩,下肢起病常见,伴腱反射减退或消失,无感觉障碍。本组中下肢起病者约占 84.7%,其中单侧下肢起病者约占 58.3%,主要表现为单侧下肢的无力,病情逐渐发展而累及对侧下肢、双上肢。dHMN 患者四肢同时起病的也不少见,本组中四肢同时起病者约占 9.7%。部分 dHMN 患者也可上肢起病,本组中上肢起病者约占 5.6%,主要表现为双手的无力和骨间肌、大小鱼际肌萎缩,病情逐渐发展而累及下肢,因为 dHMN 主要是由于脊髓前角运动神经元退行性变而致病,所以其与 CMT 不同之处就是不少患者还可出现肩胛肌萎缩。腱反射减退或消失是 dHMN 患者最常见的体格检查发现,本组资料显示双上肢腱反射改变的约占 95.7%,而双下肢均有腱反射改变(100%),

所以在临床上腱反射的检查对 dHMN 的诊断非常重要。肌力下降,特别是下肢的无力是 dHMN 患者常见的主诉,本组中双上肢肌力检查 0~2 级者约占 44.6%,双下肢肌力检查 0~2 级者约占 50%,其中双下肢较双上肢 0~1 级改变者多了 5.4%。

dHMN 患者的辅助检查对其鉴别诊断是很重要的,临床上尤其与 CMT 很难鉴别,CMT 常有四肢末端的感觉障碍,但部分患者也可无感觉障碍,这时两者的鉴别只能依靠电生理检查。本组中 26 例患者(其中包括了 23 个家系的先证者)行电生理检查,结果均提示神经源性损害,前角细胞病变,运动神经传导速度和感觉神经传导速度均正常,由此可诊断为 dHMN。CMT 患者中常有心肌酶学的改变,而且心肌酶学改变者与心肌酶学正常者临床表现并无显著性差异^[5]。本组中有 27 例患者行心肌酶学检查均未发现异常,这提示心肌酶学改变在 dHMN 患者中很少见。脑脊液改变在 dHMN 患者中的观察国内外尚未见报道,本组中有 4 例患者行脑脊液检查未发现异常,但这并不能说明 dHMN 患者脑脊液很少有改变,需要扩大样本数进一步观察。国外报道 dHMN 患者神经活检常无异常发现,只有在老年患者中偶尔可见到一些脱髓鞘的改变,他们认为这些脱髓鞘改变可能与年龄有关;肌肉活检常提示神经源性肌萎缩^[6]。本组资料中有 2 例患者行神经活检,结果未发现异常,8 例患者行肌肉活检,均提示神经源性肌萎缩,与国外报道一致。

目前研究表明,dHMN 的发病机制涉及几个环节,包括 RNA 转录后的加工、蛋白质的翻译、糖基化、应激、凋亡和轴突的运输等^[7]。2003 年,Antonellis 等^[8]发现 dHMN-V 型的致病基因为甘氨酸 tRNA 合成酶基因(glycyl tRNA synthetase gene, GARS),GARS 基因在蛋白质的翻译中起着重要的作用,它可使相关的 tRNA 与适当的氨基酸结合。但是 GARS 基因突变后是如何引起 dHMN 发病的,目前尚不完全清楚。推测是因为神经元对 tRNA 合成酶的丧失或减少反应较敏感,导致到达轴突末端的蛋白质减少,从而引起神经元功能的改变。2004 年,Windpassinger 等^[9]发现 Berardinelli-Seip 先天性脂质营养不良基因(Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy, BSCL2)基因突变也可引起 dHMN-V 型病变,并发现 BSCL2 基因突变破坏了 seipin 蛋白 N 端的糖基化位点,导致聚集体形成从而引起 dHMN 发病。2001 年,Grohmann 等^[10]发现远端型脊肌萎缩症伴呼吸功能障碍型(spinal muscular atrophy with respiratory distress 1,

SMARD1)的致病基因为免疫球蛋白 μ 结合蛋白 2 基因(immunoglobulin μ -binding protein 2, IGHMBP2),IGHMBP2 基因在人体内广泛表达,对维持运动神经元结构和功能的完整性很重要,IGHMBP2 基因突变可能导致脊髓运动神经元功能障碍,而引起 SMARD1 发病。2003 年,Puls 等^[11]发现进行性发展的下运动神经元病(progressive lower motor neuron disease, PLMND)的致病基因为 Dynactin 1 基因(DCTN1),并证实了突变的 DCTN1 基因 G59S 蛋白与微管结合的能力显著下降,进而使参与逆行转运的蛋白发生功能失调,从而导致 PLMND。2004 年,Irobi 等^[12]和 Evgrafov 等^[13]分别发现小分子热休克蛋白 22(small heat-shock protein 22, HSP22)基因和 HSP27 基因可引起 dHMN。HSP22 可能参与调节 HSP27 的活性,HSP22 的 K141N 和 K141E 突变并未破坏其与 HSP27 之间的相互作用,反而增强了它们之间的相互作用,引起聚集物增多,这提示这些突变起到功能获得的作用,引起 dHMN 的轴突转运障碍和细胞骨架的调节失调,从而引起运动神经元死亡^[12]。HSP27 基因突变后可引起神经元细胞稳定性下降,而且会影响神经丝的装配,从而导致 dHMN^[12]。

总之,dHMN 是一组临床和遗传异质性比较明显的疾病,近几年来,有关 dHMN 的研究发展很快,dHMN 疾病基因的克隆使 dHMN 的基因诊断、症状前诊断、甚至产前诊断成为可能,遗憾的是我们曾对 15 个 dHMN 家系进行 HSP22 和 HSP27 基因检测,结果并未发现异常,这可能是由于样本数不够大,或者是这两个基因并不是中国人 dHMN 患者常见的致病基因^[14]。下一步有待我们提高对本病的认识,以期找出中国人 dHMN 患者常见的致病基因,从而为本病的发病机制、诊断和治疗奠定基础。

[参考文献]

- [1] 张付峰,唐北沙. 远端型遗传性运动神经元病的分子遗传学研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2005,4:632-635.
- [2] 郭洪志,李义召,迟兆福,刘爱芬,陆伟,毕建忠,等. 家族性慢性进行性远端脊肌萎缩症(附一个家族 10 例报告)[J]. 临床神经病学杂志,1994,7:162-163.
- [3] 汪万成,赵伯诚,宫丽莉,石海明,卢少军. 成人远端脊肌萎缩症一家四代 28 例[J]. 中华医学遗传学杂志,1999,16:204.
- [4] 2nd Workshop of the European CMT Consortium; 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (distal HMN-Spinal CMT), 26-28 September 1997, Naarden, The Netherlands[J]. Neuromuscul Disord, 1998, 8: 426-431.
- [5] 张付峰,唐北沙,张如旭,赵国华,罗巍,严新翔. 腓骨肌萎缩症的临床特点与心肌酶学改变[J]. 中风与神经疾病杂志,

2004,21:155-157.

[6] Klein C J. The inherited neuropathies[J]. *Neurol Clin*, 2007, 25:173-207.

[7] Irobi-Devolder J. A molecular genetic update of inherited distal motor neuropathies[J]. *Verh K Acad Geneesk Belg*, 2008, 70: 25-46.

[8] Antonellis A, Ellsworth R E, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin S Q, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72:1293-1299.

[9] Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Hörl G, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome[J]. *Nat Genet*, 2004, 36:271-276.

[10] Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1[J]. *Nat Genet*, 2001, 29:75-77.

[11] Puls I, Jonnakuty C, LaMonte B H, Holzbaur E L, Tokito M, Mann E, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease[J]. *Nat Genet*, 2003, 33:455-456.

[12] Irobi J, van Impe K, Seeman P, Jordanova A, Dierick I, Verpoorten N, et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy[J]. *Nat Genet*, 2004, 36:597-601.

[13] Evgrafov O V, Mersiyanova I, Irobi J, van Den Bosch L, Dierick I, Leung C L, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy[J]. *Nat Genet*, 2004, 36:604-606.

[14] 张付峰, 唐北沙, 赵国华, 夏 昆, 刘小民, 严新翔, 等. 远端型遗传性运动神经病的小分子热休克蛋白 22、27 基因突变分析[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38:465.

[本文编辑] 孙 岩, 尹 茶

• 读者 作者 编者 •

中草药名称中文、拉丁文及英文对照表(十一)

汉语拼音名	中文名	拉丁名	英文名
Jiadianlan	假地兰	<i>Herba Crotalariae Ferrugineae</i>	Rust-coloured Crotalaria Herb
Jiaguojueguanzhong	荚果蕨贯众	<i>Rhizoma Matteucciae</i>	Matteuccia Fern Rhizome
Jiaju	假蒟	<i>Herba Piperis Sarmatosi</i>	Sarmentose Pepper Herb
Jiandaocao	剪刀草	<i>Herba Clinopodii Gracilis</i>	Clinopodium Herb
Jiangcan	僵蚕	<i>Bombyx Batryticatus</i>	Stiff Silkworm
Jianghuang	姜黄	<i>Rhizoma Curcumae Longae</i>	Turmeric
Jiangxiang	降香	<i>Lignum Dalbergiae Odoriferae</i>	Rosewood Heart Wood
Jiaogulan	绞股蓝	<i>Herba Gynostemmatidis</i>	Fiveleaf Gynostemma Herb
Jiaohao	角蒿	<i>Herba Incarvilleae Sinensis</i>	Chinese Incarville Herb
Jiayanye	假烟叶	<i>Folium Solani Verbascifolii</i>	Mullein Mightbrier Leaf
Jiazhutaoye	夹竹桃叶	<i>Folium Nerii</i>	Sweetscented Oleander Leaf
Jicai	荠菜	<i>Herba Capsellae</i>	Shepherdspurse Herb
Jiegeng	桔梗	<i>Radix Platycodi</i>	Platycodon Root
Jiegucao	接骨草	<i>Radix Cynoglossi Amabilis</i>	Chinese Forgetmenot Root
Jiegumu	接骨木	<i>Ramulus Sambuci Williamsii</i>	Williams Elder Twig
Jiezi	芥子	<i>Semen Brassicae Junceaee</i>	India Mustard Seed
Jiguanhua	鸡冠花	<i>Flos Celosiae Cristatae</i>	Cockscomb Flower
Jigucao	鸡骨草	<i>Herba Abri</i>	Abrus Herb
Jiguxiang	鸡骨香	<i>Radix Crotonis Crassifolii</i>	Thickleaf Croton Root
Jiji	及己	<i>Radix Chloranthi Serrati</i>	Serrate Chloranthus Root
Jili	蒺藜	<i>Fructus Tribuli</i>	Puncturevine Caltrop Fruit
Jimu	继木	<i>Herba Loropetali</i>	Chinese Loropetalum Herb
Jindenglong	锦灯笼	<i>Calyx seu Fructus Physalis</i>	Franchet Groundcherry Calyx and Fruit
Jingdaji	京大戟	<i>Radix Euphorbiae Pekinensis</i>	Peking Euphorbia Root
Jingjie	荆芥	<i>Herba Schizonepetae</i>	Fineleaf Schizonepeta Herb
Jingtiansanqi	景天三七	<i>Herba Sedi Aizoon</i>	Aizoon Stonecrop Herb
Jingucao	筋骨草	<i>Herba Ajugae</i>	Decumbent Bugle Herb
Jinguolan	金果榄	<i>Radix Tinosporae</i>	Arrowshaped Tinospora Root
Jiniejin	鸡内金	<i>Endothelium Corneum Gigeriae Galli</i>	Chicken's Gizzard-membrane
Jinji'er	锦鸡儿	<i>Radix Caraganae Sinicae</i>	Chinese Peashrub Root
Jinjinapi	金鸡纳皮	<i>Cortex Cinchonae</i>	Cinchona Bark
Jinjingshi	金精石	<i>Vermiculitum</i>	Vermiculite
Jinjinxiang	金锦香	<i>Herba Osbeckiae</i>	Chinese Osbeckia Herb
Jinlianhua	金莲花	<i>Flos Trollii</i>	Chinese Globeflower Flower
Jinmengshi	金礞石	<i>Lapis Micae Aureum</i>	Vermiculite Schist seu / Hydrobiotite Schist
Jinqianbaihuashe	金钱白花蛇	<i>Bungarus Parvus</i>	Little Multibanded Krait
Jinqiancao	金钱草	<i>Herba Lysimachiae</i>	Longhairy Antenoron Herb
Jinqiaomai	金荞麦	<i>Rhizoma Fagopyri Cymosi</i>	Wild Buckwheat Rhizome
Jinsitao	金丝桃	<i>Radix Hyperici Monogyini</i>	Chinese St. John'swort Root
Jinxiancao	金钱草	<i>Herba Antenoronis Neofiliformis</i>	Shorthairy Antenoron Herb