

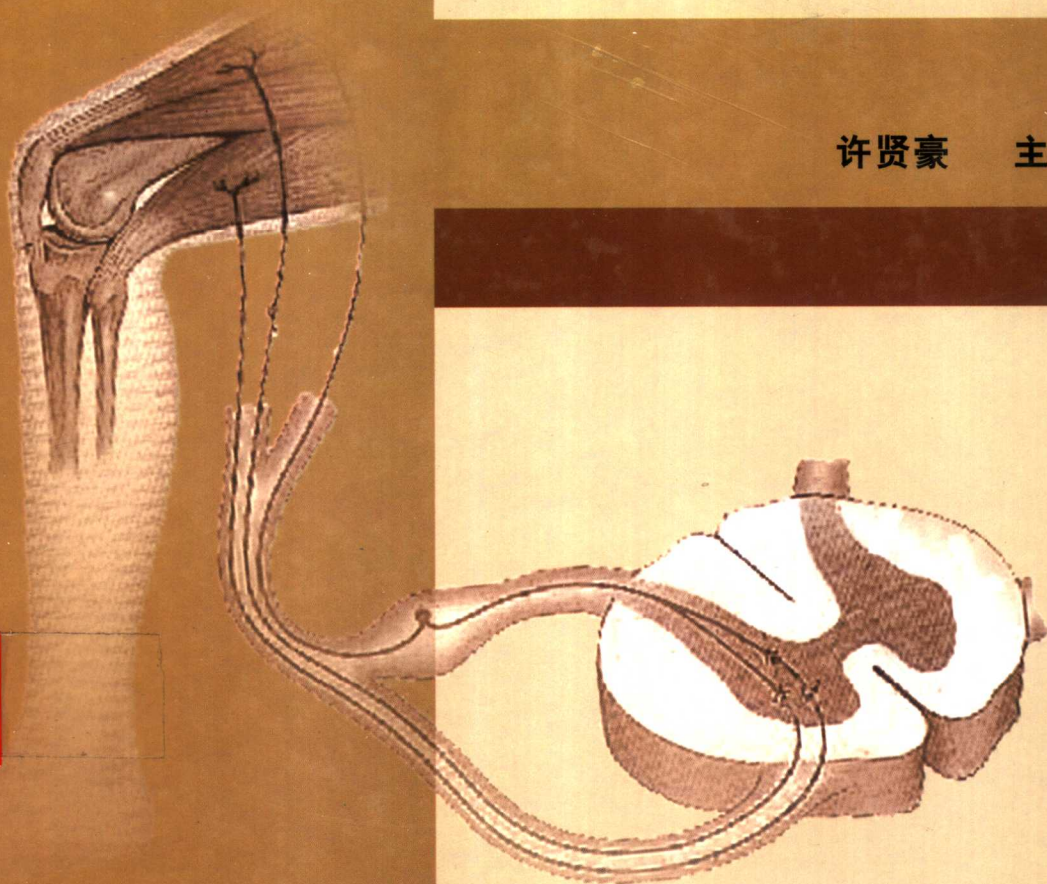


国家科学技术学术著作出版基金资助出版

肌无力

—— 临床与基础

许贤豪 主编



中国协和医科大学出版社

国家科学技术学术著作出版基金 资助出版

肌 无 力

——临床与基础

许贤豪 主编

编 者 许贤豪 张 华 国 红 王翠娣
文诗广 彭丹涛 侯世芳 乔立艳
殷 剑 王 红 魏雪飞 刘江红
矫毓娟 谢琰臣

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肌无力: (临床与基础) /许贤豪主编. - 北京: 中国协和医科大学出版社, 2003.4
ISBN 7-81072-378-2

I. 肌… II. 许… III. 重症肌无力-防治 IV. R746.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 024796 号

肌无力——临床与基础

主 编: 许贤豪
策划编辑: 林呈煊
责任编辑: 张忠丽 吴桂梅 孙 瑛

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京竺航印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 16.25
字 数: 300 千字
版 次: 2003 年 6 月第一版 2003 年 6 月第一次印刷
印 数: 1—3000
定 价: 50.00 元

ISBN 7-81072-378-2/R·373

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

内 容 简 介

本书作者根据自己多年神经病学、神经免疫学的临床工作经验和实验研究的结果，结合近年的国内、外新进展，首先综合性地自大体解剖、细胞、分子和基因水平阐述了“肌无力”，即“痿症”的基础，并按病种加以论述，根据其发病机制从药理、分子和基因水平来讨论相应的有关治疗。

本书的读者对象包括从事与“肌无力”、“痿症”有关的中西医临床医护人员，也包括从事基础研究的科研工作者，并可作为医学生的参考书籍。

目 录

第一章	总论	(1)
第二章	神经 - 肌肉接头	(10)
第三章	通道病	(21)
第四章	重症肌无力	(24)
第五章	Lambert - Eaton (肌无力样) 综合征	(103)
第六章	副肿瘤综合征	(118)
第七章	僵人综合征	(122)
第八章	获得性神经性肌强直	(132)
第九章	肌萎缩侧索硬化	(138)
第十章	多发性肌炎和皮肌炎	(150)
第十一章	急性播散性脑脊髓炎	(158)
第十二章	多发性硬化	(161)
第十三章	急性炎性脱髓鞘性多神经病	(187)
第十四章	慢性炎性脱髓鞘性多神经病	(211)
第十五章	静脉大剂量免疫球蛋白治疗	(216)
第十六章	肾上腺皮质激素	(227)

第一章 总 论

【定义】

一、肌无力 (weakness)

肌无力是指一块或几块肌肉的肌力下降到明显低于正常,并感无力。病人可能会用不同名称来述说由一种或多种情况引起的“肌无力”。当易疲劳性增加或因肌张力增高、疼痛而使运动功能受限时,病人也常会把它称之为“肌无力”。易疲劳性增加是指与其年龄、性别和体重相匹配的正常人相比不能持续维持其正常肌力,常见于重症肌无力、肌无力样综合征。

二、瘫 (paralysis)

麻痹和后缀“-瘫”(-plegie)是指肌无力已严重到完全或近乎完全不能活动。“轻瘫”(- paresis)是指轻度无力。其前缀“偏-”(hemi-)是指身体的偏侧受累。“截-”(para-)是指两下肢,“四肢-”(tetra-)是指四肢均受累。

三、肌张力 (muscle tone)

肌张力是指被动牵张时的阻力。认识肌张力改变对肌无力的定位很重要。

肌张力增高可见于上运动神经元受累时。本书中常用的有4种。

(一) 肌痉挛 (spasm)

是速度依赖性的、当张力达最高时突然松弛(折刀现象),且主要累及抗地心引力肌群(如:上肢屈肌比伸肌重,下肢伸肌比屈肌重)。

(二) 肌僵直 (rigidity)

是指整个运动过程中肌强力增高(呈“铅管样”或“塑料样”僵硬)屈和伸肌同样受累。有些病人其肌僵直呈齿轮样,当对侧肢体随意运动时加重(增强)。肌僵直见于某些锥体外系疾病。

(三) 副强直 (paratonia)

是指肌张力不规则增高可能与松弛程度不足有关,于整个运动过程中均有,且屈和伸肌同等受累。副强直通常由额叶疾病所致。

运动单元性疾病且单纯下运动神经元和其支配的神经纤维受累时,肌无力伴肌张力降低(弛缓)。

四、上和下运动神经元及肌源性肌无力的鉴别

肌束震颤是由一个运动单元自发放电所致在单一肌肉内可见或可触及的颤动(twitch)。神经元性肌无力的肌张力降低和腱反射降低比肌源性肌无力更明显(表1-1)。

表 1-1 上、下运动神经元性和肌源性肌无力的鉴别

体征	上运动神经元性	下运动神经元性	肌源性
萎缩	无	严重	轻度
肌束震颤	无	常见	无
肌张力	增高、痉挛性	降低、弛缓性	正常或降低
无力的分布	锥体束/区域性	远端/节段性	近端性
腱反射	亢进	低下	正常或低下
Babinski 征	有	无	无

【解剖基础】

一、上运动神经元性肌无力 (upper motor neuron weakness)

这是累及上运动神经元或其在大脑皮层、皮层下白质、内囊、脑干或脊髓内轴索的疾病所致的肌无力。

上运动神经元 (upper motor neurons, UMN) 为在大脑皮层第五层内的细胞体, 多数包含在初级运动皮层 (中央前回或 Brodmann 第四区) 前运动 (premotor) 和辅助运动皮层 (第六区)。少数于初级感觉皮层 (3, 1 和 2) 和顶上小叶 (superior parietal lobule, 5 和 7 区)。

初级运动皮层中上运动神经元按体形图分布。与面部肌肉相应者位于中央前回的下端, 上肢和手相应者给于此回的稍高部位, 而下肢者于大脑半球内侧面上的旁中央小叶。于其他皮层运动区 (如: 前 - 和辅助 - 运动皮层) 也显示上运动神经元的躯体分布图。

上运动神经元的轴索下行通过皮层下白质和内囊后肢。这些轴索包括位于中脑的大脑脚、脑桥基底部和延髓锥体交叉通过脑干的锥体或皮层脊髓系统。

于延髓和颈髓交界处, 大部锥体束轴索于脊髓前方交叉到对侧, 但 10% ~ 30% 仍于脊髓同侧前部下。锥体束神经元包括较大的皮层运动神经元和较小的皮层脊髓神经元。皮层运动神经元是谷氨酸能性并与下运动神经元形成单突触连接。

它们支配于手部小肌肉运动和已学过的精细运动有关的下运动神经元、脊髓前角。皮层脊髓神经元也是谷氨酸能性, 它们在脊髓后角和中间区的神经元形成突触以促进由皮层启动的运动。脊髓后角中的皮层球神经元和中间内侧区的中间神经元促进由皮层启动的运动。皮层球神经元是与皮层脊髓神经元相似的上运动神经元, 但支配脑干运动神经核。虽然在功能上相似且一般把它归为锥体, 但确切地说皮层球神经元并非锥体系统, 因为它们的轴索只是通过延髓的锥体。

锥体和球脊髓途径有助于维持正常肌力、肌张力、协调和步态。临床损害一般影响到锥体和球脊髓途径, 很少仅累及纯锥体束。实验动物中所致的纯锥体损害致急性弛缓性对侧偏瘫而面部幸免, 伴 Babinski 征。经几周至几月后肌力恢复, 并不发生痉挛和反射亢进。人类单纯双侧锥体性梗死性上运动神经元性肌无力中, 痉挛和反射亢进者罕见。

上运动神经元性损伤通过减弱支配身体一或多区域的肌肉下运动神经元的激活而致肌无

力。上运动神经元性肌无力总是累及一个以上肌群，且不常累及一肢体的所有肌肉。通常，远端肌群受累较近端者更严重，且躯轴运动幸免，除非其病变严重且双侧。皮层球受累，常观察到的肌无力仅累及面下部、舌；眼外肌、面上部、咽和颌部肌肉几乎总是幸免。

双侧皮层球束损害，常伴构音障碍、吞咽困难、发音困难和情绪不稳、双侧面瘫等假性球麻痹。除急性者外，痉挛性语调伴上运动神经元性肌无力。在枕大孔以下的急性损害，若无力严重，则常伴表现为腱反射丧失和张力弛缓的脊髓休克，几天到几周后发生痉挛。

上运动神经元性损害也产生协调不良，常表现为缓慢、大幅度但节律正常的运动。指鼻和跟膝胫试验缓慢但准。当做快速、重复动作时，如食指扣击拇指时，其协调不良很明显。

二、下运动神经元无力 (lower motor neuron weakness)

这是由脑干运动神经核和脊髓前角中的下运动神经元或这些神经元通达骨骼肌的轴索疾病所致的肌无力。

下运动神经元分为 α 和 γ 两型。 γ 运动神经元较 α 运动神经元为小，支配肌梭的梭内肌纤维。 γ 运动神经元的激活增强肌梭的张力，促进牵张反射和通过 α 运动神经元激活肌肉的其他局部反射机制。每一块肌肉由许多（通常为几百个） α 运动神经元通过释放乙酰胆碱来支配；每一 α 运动神经元激活许多梭外肌纤维，肢体和躯轴肌肉为几百个，而眼外肌为不到 20 个。下运动神经元轴索通过某些颅神经出脑干和通过某些腹根出脊髓，于椎间孔处腹和背根融合而成脊神经。对支配肢体肌肉的神经来说，几根邻近的脊神经先融合成神经丛而后分叉成周围神经。大部分周围神经在它们支配到不同肌肉之前会先有一次或多次分叉。每一个 α 运动轴索在到达其支配的众多肌肉之前广泛分叉。

α 运动神经元接受直接来自皮层运动神经元和初级肌梭的兴奋性、谷氨酸能性传入冲动。 α 和 γ 运动神经元也直接或间接接受来自其他下降性上运动神经元支配的节段性感觉传入和中间神经元的兴奋性传入冲动。脊髓内的 α 运动神经元直接接受来自释放甘氨酸的 Renshaw 细胞中间神经元的突触后性抑制，其他中间神经元通过释放 γ -氨基丁酸 (γ -amino butyric acid, GABA) 对后角神经元产生突触前抑制，间接抑制了 α 和 γ 运动神经元。其他下行运动神经元通路和节段性感觉传入也直接或间接抑制 α 和 γ 运动神经元。

当下行性上运动神经元和节段性传入冲动间的平衡结果是兴奋时，其下运动神经元以有序的方式整合其支配的肌肉，起兴奋作用。细胞体最小的下运动神经元首先被激活，随兴奋性增强，这些运动单元放电加速，而后较大运动单元也逐渐加入；当兴奋性达最大力时，整个下运动单元池均激活而产生最大力量。

由于 α 运动神经元丧失或它们与肌肉间联接中断致能激活的运动单元数减少而产生下运动神经元性肌无力。由于运动单元数量减少，用力时激活的肌纤维减少，以至肌力减弱。 γ 运动单元丧失并不致无力，但可降低肌梭上的张力。肌张力和腱反射有赖于 γ 运动神经元、肌梭、它们的传入纤维和 α 运动神经元。叩击肌腱牵张肌梭并激活肌梭初级传入纤维，这些刺激通过单突触释放谷氨酸激活在脊髓内的 α 运动神经元产生短暂肌肉收缩，这就是一般熟悉的腱反射。传入到梭内肌纤维的 γ 运动神经元丧失，降低梭传入连续放电（肌张力）和对牵张反应的梭传入位相性放电（腱反射）。

运动单元，尤其脊髓前角病变时，可因自发性放电而产生束颤，临床上可见到，肌电图 (electromyogram, EMG) 上也能记录到这些单个小颤动。当 α 运动神经元或它们的轴索变性

时,失神经肌纤维自发性放电,此时临床上虽不能觉察到,但肌电图仍能记录到这些自发放电。人们把这些单个肌纤维小的放电称之为束颤电位,可用肌电图检测到存活运动单元的募集(recruitment)。若有明显下运动神经元性肌无力,则其运动单元募集延迟或降低,这意味着其运动单元的募集少于正常放电频率所需者。相反,当上运动神经元性肌无力时,用已知频率时激活的运动单元数正常,但用最大频率时,其激活的运动单元数减少。

三、肌病性肌无力(myogenic weakness)

这是累及神经肌肉接头处和肌纤维的运动单元病变所致。

肌纤维可分为两型。I型肌纤维富含线粒体和氧化酶,它能产生的力量相对较小,要求能量较低,只要有进行中的需氧代谢即可满足,它们适合于保持姿势不变和非力量型的运动。II型肌纤维富含糖分解酶,能产生相对大的力量,但能量要求高,不能由进行中的需氧代谢来满足。这样,于短期内最大限度地激活这些运动单元能产生强有力的运动。

随意运动。分等级的随意运动,于募集的最早期激活I型肌纤维。对每一肌纤维来说,若神经末梢由突触前膜释放正常量乙酰胆碱分子,激活突触后膜上乙酰胆碱受体使其中央的离子通道开放,引起终板电位,达阈值,产生动作电位并通过肌纤维膜扩散而影响横管系统。此种电兴奋可激活细胞而使肌纤维产生能量依赖性收缩(兴奋收缩耦合)。

当患肌营养不良、炎性疾病、或与肌纤维坏死有关的肌病时,其运动单元中激活的肌纤维数量减少或收缩力降低时,就致肌病性肌无力。肌电图上示每一运动单元动作电位降低,以致运动单元的募集必须比平时更多、快才能产生运动所需的力量。神经肌肉接头处疾病也可因功能性障碍而致相似肌无力(详见后述)。

四、运动协调障碍(dysurbance of motor coordination)

延脑、脊髓中有些上运动神经元,并非通过锥体系统,间接通过皮层红核、皮层网状、皮层桥脑和其他皮层-脑干通路而提高下运动神经元活性,影响肌力和张力。皮层神经元影响中脑的红核和上丘、脑桥和延髓的前庭核、下橄榄核和网状结构。起源于中脑顶盖(顶盖脊髓束)的下行腹内侧球脊髓途径、外侧和内侧前庭核(前庭脊髓束)和网状结构(网状脊髓束)。

这些途径影响躯轴和肢体近端肌肉,也与四肢和躯体维持姿势及整合性运动有关。其主要起始于红核大细胞部(megacellulor portion)的腹外侧球脊髓途径(红核脊髓束)支配肢体远端肌肉,对其起促进作用。延脑脊髓系统有时也被归为锥体外系上运动神经元系统。

锥体束的定义是包括纵向经过延髓腹侧锥体的所有纤维,不管其起源和终止如何。其绝大部分纤维来自大脑皮层,且多数延续到脊髓,构成皮层脊髓束。但是,有些纤维在锥体束或其以上部位已离开锥体束而走向脑干的运动性颅神经核。按此定义,确切地说这些纤维不属于锥体束。但是广义地人们还是把它们称之为皮层球束。因为后者在功能上相当于皮层脊髓束,所以锥体束常用作此两者的统称。“皮层球束”有时还包括在皮层脊髓束内行走而终止于延髓的延髓网状结构和其他延髓神经核的“离皮层纤维”(corticofugal fibers)。

广义锥体束的皮层来源是:大脑皮层中央前回的 Brodmann 第4和6区及中央后回的1、2、3区,第5层的锥体(betz)细胞。

“锥体外”纯属解剖观念,确切地说应包括“锥体”以外的一切。然而最近把它引伸为“运动系统”(锥体外运动系统),故此名包括锥体束以外可能影响运动的下降途径及其插入

神经核。有些作者把脑桥和小脑神经核，尤其基底节视作其整体的一部分。大部分功能性运动需要许多肌群的整合性协调（integrated coordination），如握球这样一种简单动作，其主要运动是一只手的拇指和其他手指屈曲，这需要包括指浅屈肌、指深屈肌、拇长屈肌、拇短屈肌等肌肉收缩，把作此动作的主要动作肌肉名之为激动肌（agonists）；屈肌收缩同时也需要包括拇和小指伸肌等相应松弛，这些与激动肌以相反方式动作的肌肉名之为拮抗肌（antagonists）；拇指和其他指屈肌的次级动作是屈腕，若屈腕和屈指两者同时进行，则屈腕会影响屈指，产生此种补充运动的肌肉称之为协同肌（synergists）；最后，当握东西时，前臂须处稳定位，使前臂处于稳定位的肌肉为固定肌（fixators）。

运动控制在三个层次上协调激动肌、拮抗肌、协同肌和固定肌。①最低层次是通过脊髓内节段性反射来完成，这些反射促进激动肌并抑制拮抗肌；②脊髓节段也控制节律性运动，这要比单一对激动肌和拮抗肌的动作复杂。例如，腰骶段脊髓包含涉及不同肌群协同动作循环分级运动的基础程序。当执行一种动作时，脊间通路整合视觉、本体觉和前庭反馈。例如，需要在中脑的运动中枢以调节循环的分级运动，依次维持平衡和发生向前的运动；③大脑皮层介导最高水平的调控，运动皮层也调控学到的精细运动。复杂序列的动作中，虽然仅有激动肌是直接激活的，例如弹钢琴，按键只是学习运动程序的一部分。进而，这些动作也涉及来自基底节和小脑半球的传入冲动以促进激动肌、协同肌、固定肌和抑制拮抗肌。

五、失用（apraxia）

这是一种启动和计划运动性疾病。右手的单侧性失用可能是由于左额叶（尤为前和下叶），左颞顶区（尤为缘上回）或它们联系的损害。左半身失用是由于右侧半球这些区域的损害或把左侧这些区域与右侧颞顶区和额区联系的胼胝体切断所致。双侧性失用常是由于弥漫性双侧半球性疾病的双侧额叶损害所致。

【有关临床查体】

当肌无力的病史和查体所见有矛盾时，通常是由于病人主诉无力，而其症状却由其他原因所致，如协调不良等。对治疗来说，确定其病变的解剖定位和可能的病因非常重要，故评估肌无力临床途径应包括：仔细询问其起病方式、肌无力的分布及其伴随特点。

一、肌力检查

检查肌力的常用方法有下列三种：

（一）直接试验

这是最常用以确定是否有肌无力及其分布的方法。在有一定阻力的情况下，医生要求病人做向一定方向的推或拉动作。每一肌群的肌力按“医学研究委员会的肌力分级”可分为 0～5 级（表 1-2）。

（二）间接试验

通过让病人握拳和展臂等动

表 1-2 医学研究委员会的肌力分级

分级	定 义
5	正常肌力
4	主动运动能抗地心引力和阻力
3	能主动运动（无阻力），能抗地心引力
2	能作主动运动（无阻力），但不能抗地心引力
1	可见颤动或稍作收缩，但不能带动关节运动
0	无可见或可触及到的收缩

作来观察,如通过旋前(手掌向下)展臂,这对检出轻度、不对称性上运动神经元性肌无力特别有用,常表现为一侧肢体先下沉。

(三) 功能试验

涉及活动的定量。让受试者完全下蹲后起立或踩到小凳或椅子上面后下来的次数,或计算其臂外展 90 度能坚持多长时间。肌无力的功能试验是耗时的,且难以确定某一特殊肌肉或肌群,但利于病人病情前后定量比较。

二、与运动系统有关的其他检查

这主要包括检查肌容积、观察肌束震颤和评价四肢的肌张力。当光自后方照过来时,在松弛的肌肉上最易观察到肌束震颤。肌束震颤也可触到肌肉内像有不规则低波幅颤动。不同关节和以不同速度被动运动一肢体时可评估肌张力。于临床肌无力中,肌张力可能是痉挛性或弛缓性。有齿轮样肌僵直、铅管样肌僵直、或副僵直(paratonia)提示为非麻痹性运动性疾病。

【诊断和鉴别诊断】

一、偏瘫(hemiparalysis)

偏瘫是由中颈段脊髓以上的上运动神经元性损害所致,多数是枕大孔以上部位病变。

(一) 定位

伴随体征有助于精确定位。语言障碍、皮层性感觉障碍、认知障碍、视-空间整合障碍、失用和抽风发作等利于皮层性损害的定位。同名性偏侧视野缺损反映皮层性或皮层下半球性损害;面、上和下肢偏轻瘫而无伴随体征提示内囊后肢、大脑脚有一个小且孤立的损害;一侧颅神经体征伴对侧偏轻瘫,即交叉性麻痹提示脑干损害;偏轻瘫而无颅神经体征则提示高颈髓损害,尤其当伴以同侧本体觉和对侧痛温觉丧失时(Brown-Séquard syndrome),但多数脊髓性损害致四肢瘫或截瘫。

(二) 定性

急性偏瘫的发病机制常为血管性。少见的可能是出血入原发性或转移性脑瘤内或正常血管由于外伤而破裂,抗凝治疗的病人或老年病人可能很轻微的外伤;较少的可能性是包括由于弥散性硬化、肉芽肿病(sarcoidosis)或急性细菌性脓肿的局灶性炎性损害。诊断程序先由 CT 脑扫描开始,根据此结果而后作出相应的决定。若脑 CT 正常且不像缺血性脑卒中,则需作脑和脊椎的 MRI。

亚急性偏轻瘫的鉴别诊断较多。亚急性硬膜下血肿是几日到几周内发展起来偏轻瘫的常见原因,需经常考虑此种易治的病情,尤其是老年病人或抗凝病人,甚至无外伤病史。感染的可能性包括细菌性脑脓肿、真菌性肉芽肿或脑膜炎和寄生虫感染。恶性原发性和继发性肿瘤可能于几日或几周内发生无力。亚急性偏轻瘫可能是由于弓形虫病或原发性中枢神经系统淋巴瘤。其他应进一步考虑的非感染性炎症包括:多发性硬化或罕见的肉芽肿病。若脑 MRI 正常,则需作颈椎 MRI。

几个月内发展起来的慢性偏轻瘫(并非急性起病后持续数月)常是由于良性肿瘤、非破裂性动静脉畸形、慢性硬膜外血肿或退行性疾病。尤当临床提示脑干病变时,常应先作脑 MRI,若脑 MRI 正常,则应考虑枕大孔或高颈段病变之可能。

二、截瘫 (paraplegia)

截瘫最常由上胸段或其以下部位的髓内病变所致。根据躯体的感觉水平可确定其脊髓病变大致水平,包括上运动神经元疾病(矢状窦旁损害和脑积水)和下运动神经元(前角细胞疾病、马尾综合征和不典型的周围神经病等)。

(一) 急性截瘫

由脊髓疾病所致的急性截瘫有时难与累及下运动神经元或大脑半球的疾病相鉴别。由急性脊髓疾病所致的轻截瘫或截瘫的上运动神经元损害常伴大、小便失禁,伴向头侧扩展的下肢麻木,典型的肌张力降低和腱反射丧失。伴感觉障碍和括约肌受累者,应先作脊髓 MRI 检查。诊断可能包括硬膜外转移瘤、硬膜外血肿,由硬脑膜动静脉漏或其他血管畸形所致的脊髓缺血。脊髓炎和髓外病变(脑缺血、上矢状窦血栓形成、皮层静脉血栓形成或急性脑积水)。若有上运动神经元受累体征伴嗜睡、迷乱、抽搐或其他皮层体征,但无躯体感觉水平,则应先作脑 MRI。

急性截瘫的病因可能包括:下背部外伤、中线椎间盘突出或腰部髓内转移瘤所致的马尾综合征一部分。虽有括约肌障碍,屈髋常不受限,感觉障碍常于股前外侧。轻截瘫偶由急性脱髓鞘性多神经病(Guillain-Barré 综合征)或罕见的肌病。这种情况下,电生理研究有助于诊断及以后的评价。

(二) 伴痉挛的亚急性或慢性截瘫

此类截瘫可由上运动神经元疾病所致。几周或几月内发展起来的轻截瘫伴下肢感觉丧失和括约肌障碍,其可能的脊髓病包括多发性硬化、髓内肿瘤、脊柱变性引起的慢性脊髓压迫、由维生素 B₁₂ 缺乏所致的亚急性联合变性和遗传性疾病。慢性进行性多发性硬化通常为 40 或 50 岁起病呈进行性轻截瘫。原发性脊髓胶质瘤典型的可产生进行性脊髓病,常伴疼痛。根据临床表现定位作脊髓相应节段的 MRI 检查;若脊髓影像学正常而有痉挛,则考虑作脑 MRI 检查;若有皮层体征,则可能是矢状窦旁脑膜瘤或慢性脑积水,应作脑 MRI 检查。几个月或几年进展性病程可能是退行性疾病,诸如原发性侧束硬化或家族性痉挛性轻截瘫、肾上腺性脊髓神经病(adrenomyeloneuropathy)等遗传性疾病。罕见情况下,慢性轻截瘫是由于下运动神经元或肌病性无力,常根据其临床定位作肌电图和神经传导速度检查。

三、四肢瘫 (tetraplegia)

(一) 急性四肢瘫

此类四肢瘫可由上运动神经元疾病(上颈段或以上)、弥漫性下运动神经元疾病或肌病所致。

几分钟内起病的急性四肢轻瘫应考虑:许多上运动神经元疾病(如:缺氧、低血压、脑干或颈髓缺血性损伤和系统性代谢性异常),罕见的肌病性无力(系统性毒素中毒或周期性麻痹)。

几小时到几天内起病的可能是上、下运动神经元或肌病性疾病。所有三型肌无力病人常伴开始时肌张力低下。

若急性四肢瘫伴木僵或昏迷,则开始用脑的 CT 扫描。若有上运动神经元体征但意识机敏,则其起始试验通常为颈髓 MRI。若肌无力是下运动神经元性、肌病或来源未明,则应首先作神经电生理检查。此组疾病中,急性炎性脱髓鞘性多神经病是重要的可能诊断。

(二) 亚急性和慢性四肢瘫

此类四肢瘫通常是由于下运动神经元疾病，伴或不伴感觉障碍。上运动神经元性肌无力偶伴远端性和非抗地心引力性肌肉单轻瘫。肌病性无力偶限于单一肢体。

历史几周、数月甚至几年发展起来的四肢上运动神经元性轻瘫，鉴别应为大脑半球和脑干疾病。颈髓病变通常根据临床作诊断，根据临床表现作出的定位来查 MRI。下运动神经元性肌无力病人常以远端为重，而肌病性肌无力典型的是近端型，应先作肌电图和神经传导速度检查。

四、单瘫 (monoplegia)

(一) 急性单轻瘫

若仅根据运动检查则难以鉴别是上还是下运动神经元性疾病，因于急性期其肌张力和反射常均降低。若肌无力主要于远端和抗地心引力肌肉、不伴感觉障碍或疼痛，则可能是局灶性皮层缺血，其可能的诊断与急性偏瘫者相仿。急性下运动神经元疾病常伴以感觉丧失和疼痛，其肌无力分布常为单肢的单神经根或周围神经。若怀疑下运动神经元性肌无力，或其肌无力的型不确定，则应自肌电图和神经传导速研究着手。

(二) 亚急性、慢性单轻瘫或节段性肌无力

若几周或几月内发展起来的单肢萎缩伴肌无力，则几乎常是由于下运动神经元的局灶性疾病所致；若其肌无力伴麻木，则可能是神经或神经根病变；不常见的是臂或腰骶神经丛受累；若无麻木，则可能是脊髓节段性前角细胞疾病。无论哪种情况，均有指征作神经电生理研究。若有上而非下运动神经元疾病，则可能是由于累及中央前回的大脑皮层性损害，如肿瘤、血管畸形或其他皮层性损伤；若大腿受累，则可能有一个小的胸髓病变，常为肿瘤或脱髓鞘斑，此时，应作可疑部位的影像学检查。

五、肌无力 (weakness)

(一) 远端型 (distal type)

二或四肢远端受累提示下运动神经元性或周围神经性疾病。急性远端性下肢肌无力偶可由于急性中毒性多神经病或马尾综合征。几周、数月或几年内发生的远端性肌无力常是由于代谢性、中毒性、遗传性、变性性或炎性周围神经病。周围神经病可由远端起病，但典型的是不对称性和不伴麻木、罕见的肌病伴远端性肌无力不伴麻木。此时首先应作神经电生理检查。

(二) 近端型 (proximal type)

二肢或四肢近端肌无力提示：肌肉疾病、不太常见的神经肌肉疾病、少见的神经肌肉接头或脊髓前角细胞病变。几周、数月或几年内发展起来肢体近端性肌无力常是由于遗传性、炎性、代谢性或内分泌性疾病所致。肌病常致对称性骨盆带或肩胛带肌肉的对称性肌无力。神经肌肉接头处疾病（诸如重症肌无力）可能表现为对称性近端性肌无力，常伴上睑下垂、复视、或球部肌无力，且一日内波动性较大。脊髓前角疾病的近端性肌无力常是非对称性的，如脊髓前角灰质炎；若是家族性则可能是对称性的。这些疾病并不伴麻木。常先查血清肌酸激酶水平和神经电生理。

有时多种疾病可以同时并存，如 Trieschmann M 等报道了一例 CIDP 有 POEMS 表现。

参 考 文 献

1. Olney RK, Aminoff MJ. Weakness, Abnormal movements, and imbalance. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, *et al* eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw - Hill, 1998. 107 - 112
2. Trieschmann M, Gilchrist JM. POEMS syndrome in a patient presenting with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Med Health R I, 2002, 85 (8):252 - 254

第二章 神经 - 肌肉接头

【概述】

神经 - 肌肉接头处周围性胆碱能突触易受抗体攻击而致自身免疫性疾病的例子主要有二：重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 和 Lambert - Eaton 肌无力样综合征 (Lambert - Eaton myasthenic syndrome, EAMS)，分别累及神经 - 肌肉接头处突触后膜的乙酰胆碱受体和突触前膜电压控制性钙通道。

实验性自身免疫性节前交感神经病 (experimental autoimmune pre - ganglionic sympathopathy) 是自身免疫性疾病，但于人类尚未见有肯定的相应疾病，据报道 Shy - Drager 综合征和肿瘤外性自主神经病 (paraneoplastic autonomic neuropathy) 均可能与此有关。近年初步证明获得性神经性肌强直 (acquired neuromyotonia, isaacs syndrome) 也属于这组病。

重症肌无力、Lambert - Eaton 肌无力样综合征、实验性自身免疫性节前交感神经病和获得性神经性肌强直的自身抗原均为突触膜上的功能性分子，依次为突触后膜的乙酰胆碱受体、突触前膜电压控制性钙通道、神经递质裂解酶 (乙酰胆碱酯酶) 和钾离子通道。病理生理上重症肌无力和实验性自身免疫性节前交感神经病均与补体的激活有关。重症肌无力只涉及到骨骼肌的神经肌肉接头处冲动传递，Lambert - Eaton 肌无力综合征累及骨骼肌和自主神经冲动的传递，实验性自身免疫性节前交感神经病是选择性影响自主神经冲动的传递。

这四种疾病是抗突触自身免疫性疾病的典范。抗突触的自身免疫是神经免疫学中发展最为迅速的领域之一。可能属于这组疾病的另一个例子是 Moersch - Woltman 僵人综合征 (Stiff - Person syndrome)，这是一种累及 γ - 氨基丁酸能性神经的突触病，作用于神经递质合成酶 (谷氨酸脱羧酶) 的抗体是该病有价值的标志，但并未证明该抗体于该综合征中是致病的。

这组疾病均可称为肿瘤外综合征 (paraneoplastic syndrome)，过去称之为肿瘤的远隔效应。约 10% 重症肌无力病人有胸腺瘤，已报道 4 例获得性神经性肌强直有胸腺瘤；至少 60% Lambert - Eaton 综合征病人有小细胞肺癌，偶尔也有获得性神经性肌强直病人伴小细胞肺癌。免疫应答基因决定病人对重症肌无力和 Lambert - Eaton 综合征的易感性。1997 年我们报道了一例患有中心型肺癌，并经临床和电生理证实又患 Lambert - Eaton 综合征和获得性神经性肌强直的女病人。目前尚缺乏关于获得性神经性肌强直疾病的资料。

可以预言，21 世纪将会发现更多的神经科疾病、神经 - 精神科疾病和胃肠道疾病也属于抗突触自身免疫性疾病，可能包括突发性癫痫、运动性疾病、胃肠功能紊乱和某些重型精神病。

在讨论神经 - 肌肉接头 (neuromuscular junction) 处的自身免疫性疾病 (autoimmune disorder) 之前有必要先复习一下神经 - 肌肉接头处的解剖、生理和药理等有关基础知识。

【生理学基础】

一、神经-肌肉接头

迄今,在哺乳动物突触中了解得最清楚的是神经-肌肉接头。近年,随着微电极、微量移液管和电子显微镜的广泛应用,人们对神经-肌肉接头处的认识亦由宏观世界、细胞水平提高到分子水平的微观世界。于是带动了一些神经-肌肉接头处疾病,如重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征和肉毒中毒等的临床研究,临床研究成果又推动基础研究的发展。如此良性循环,不断提高。为了解有关神经-肌肉接头处某些主要疾病的发病机制及其防治的近年进展,首先要了解当前人们对神经-肌肉接头处的微观认识。

(一) 结构与功能

神经-肌肉接头的特殊结构保证它能将冲动由神经末梢迅速、有效地传递给骨骼肌纤维。神经-肌肉接头的突触在很多方面与中枢神经系统突触相似,也是一种信号转换装置,它把由轴突传来的神经冲动在突触前膜处极为微小的电信号转换成化学信号(乙酰胆碱)并放大。乙酰胆碱通过突触裂隙并与突触后膜上乙酰胆碱受体结合,使突触后膜去极化,引起沿肌肉纤维传递且波幅较大的肌肉动作电位,即转回电信号而致肌肉收缩。这一化学时相实际上是一个放大时相,是一种放大机制。

(二) 组成部分

运动神经纤维末梢有许多囊状结构突入肌纤维的沟内形成突触。神经-肌肉接头由三部分组成。

1. 突触前膜 突触前膜由运动神经末梢突入肌纤维的部分组成。它通过由载体介导的“胞纳作用”摄取胆碱,后再合成乙酰胆碱。突触前膜内的神经部分含线粒体和突触囊泡(vesicle)。每个囊泡内约含一万个乙酰胆碱分子。囊泡壁厚为4~5nm,直径约45nm,多集中于突触前膜稍增厚的乙酰胆碱释放部分,即为针对突触后膜皱褶隆起的顶端处。

2. 突触裂隙 突触裂隙为神经-肌肉接头处突触前膜和突触后膜之20~50nm宽的裂隙,内含使乙酰胆碱降解的乙酰胆碱酯酶。其周边部,即突触前、后膜相邻接部由突触后膜的基底板和覆于其上的来自施万(Schwann)细胞外基板融合衍化而成。基底板由胶原、糖蛋白和葡萄糖胺类组成,外观无定形,但功能却颇重要。再生期间,它既可向突触前膜也可向突触后膜分化而起修复作用。

3. 突触后膜 突触后膜由在神经末梢下叠成一系列皱褶的肌膜组成,皱褶使有限的空间内有尽可能大的表面面积。乙酰胆碱受体集中在突触后膜皱褶隆起的顶端,这使乙酰胆碱在兴奋传递过程中所经的路程尽可能缩短。每个神经-肌肉接头处有3~4千万个乙酰胆碱受体分子。

二、乙酰胆碱受体

肌细胞的乙酰胆碱受体处于不断新陈代谢的动态平衡。在神经支配正常的肌肉时,乙酰胆碱受体几乎均位于神经-肌肉接头处,且其周转相对较慢(大鼠的半衰期约为10天)。失神经后,神经-肌肉接头处乙酰胆碱受体合成明显增加,且其周转增快10多倍。在重症肌无力发病机制中,抗体所致神经-肌肉接头处乙酰胆碱受体周转加速起重要作用。

乙酰胆碱受体是分子量为248025~297630u的细胞膜嵌入性糖蛋白,由4类5个亚单位

(α 、 β 、 γ 、 α 、 δ) 围绕着 1 个中央的离子通道组成。只有 α -亚单位上才有与乙酰胆碱相结合的部位, 即 1 个乙酰胆碱受体分子上有 2 个乙酰胆碱结合部位。通常, 乙酰胆碱受体只有在乙酰胆碱作用下才能发挥作用。

α -亚单位约占乙酰胆碱受体总蛋白的 40%, 每 1 个 α -亚单位上均有 1 个乙酰胆碱结合部位。用正常成年人乙酰胆碱受体重组 α -亚单位或合成的 α -肽免疫雌性 Levis 大鼠以观察于潜在 T 细胞所调节 α -亚单位中的片段。结果证明, 对 T 细胞来说乙酰胆碱受体分子中有 6 个刺激区: 9~24, 41~56, 125~147, 336~389, 389~409 和 418~437。41~56 和 125~147 区先前已于 Torpedo 乙酰胆碱受体中证实为 T 细胞刺激剂, 48~67 和 419~437 区对重症肌无力病人的血淋巴细胞呈刺激现象。125~147 和 389~409 肽均可致重症肌无力, 两者均致乙酰胆碱受体调节其相应的自身抗体。

用 Western 转印测定这些抗体的特异性, 一个致重症肌无力的抗原决定簇已被定位于 129~136。389~409 致重症肌无力乙酰胆碱受体的 MA 片段 (364~388) 于过浆膜区。

Lennon 指出: 人乙酰胆碱受体是远较我们根据其他实验性自身免疫性疾病的模型所作出的估计要复杂得多。

肌肉的烟碱样乙酰胆碱受体由二个 α 和 β 、 γ 、 δ 亚单位各一个组成的五聚体, 而神经的烟碱样乙酰胆碱受体由 α 和 β 两种亚单位组成。利用免疫组化方法及原位杂交方法在中枢神经系统中又发现由 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 和 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$ 等亚单位组成的亚型, 广泛分布于皮层基底节、丘脑、下丘脑、脑干、小脑和脊髓前角。进一步分析基因组成表明: 神经烟碱样乙酰胆碱受体和肌肉烟碱样乙酰胆碱受体同属乙酰胆碱-门控-离子通道基因超家族, 提示两者氨基酸序列有高度同源性。 α 亚单位各型第 192~193 位氨基酸均为半胱氨酸, 并以二硫键连结, $\alpha 4$ 对胆碱亲和力极高, $\alpha 7$ 和 $\alpha 8$ 存在 α -银环蛇毒素结合位点, 有高度钙离子 (Ca^{2+}) 通透性和快速脱敏性。神经烟碱样乙酰胆碱受体不仅有肌肉烟碱样乙酰胆碱受体相似的结构和功能, 而且有其自身的特点: ①相同的 α 亚型配合不同的 β 亚型, 其药理学特性也随之而改变; ②神经递质受体多数分布于突触前膜, 调节乙酰胆碱和其他神经递质的释放, 如: 多巴胺、去甲肾上腺素等; ③神经烟碱样乙酰胆碱受体介导快速基因复制, 提示参与神经元可塑性和突触形成。

目前, 在受体化学、生物学和病理生理学的了解中以乙酰胆碱受体为最清楚。这主要是由于:

(一) 乙酰胆碱受体的提取和定量测定

由银环蛇或眼镜蛇提取的蛇毒能与乙酰胆碱受体的活性部分, 即 α 亚单位特异地结合, 并分别可用于定量测定和提纯乙酰胆碱受体。

(二) 电鳗的电器官为乙酰胆碱受体提供了丰富的来源

人们已克隆了决定加利福尼亚电鱼电器官乙酰胆碱受体所有亚单位的基因, 并已搞清了乙酰胆碱受体的所有碱基和氨基酸序列。把由这些基因所得信使核糖核酸 (mRNA) 注入非洲蟾蜍卵内, 于卵的表面可表达功能完整且与提取所得乙酰胆碱受体相似的乙酰胆碱受体。若把决定牛 β 、 γ 、 δ 亚单位的乙酰胆碱受体和决定人 α 亚单位的 mRNA 注入非洲蟾蜍卵内, 结果于卵表面表达的乙酰胆碱受体之功能与人者相似; 反之, 把决定人 β 、 γ 、 δ 亚单位的 mRNA 和决定牛 α 亚单位的 mRNA 注入非洲蟾蜍卵内, 结果于其表面表达的乙酰胆碱受体之