

腓骨肌萎缩症腓肠神经病理的形态计量学^①

唐兆升 梁秀龄 陈 嵘 黄如训

(中山医科大学附属第一医院神经科, 广州, 510080)

摘 要 目的: 根据腓骨肌萎缩症腓肠神经的形态计量学研究, 为本病的临床诊断和遗传咨询提供可靠的指标。方法: 测定 7 例腓骨肌萎缩症(遗传性运动感觉神经病, HMSN I 和 II 型)患者腓肠神经的节间长度(IL)、有髓纤维(MF)和无髓纤维(UMF)的密度以及轴突直径与纤维直径之比(g 比率), 并比较 HMSN I 和 II 型间上述参数的差异。结果: HMSN I 型中 MF 密度、g 比率有显著下降, II 型的 MF 密度、g 比率实际数值也明显低于对照组。I 型患者运动神经传导速度(MCV)与 MF 密度有直线相关关系。结论: MF 及 UMF 密度、有髓纤维 g 比率及 IL 在 HMSN I 和 II 型中均有较稳定的改变, 对反映两型的病理改变具有肯定意义; MCV 是反映病理改变最敏感的指标, 可作为本病家系及群体调查时初步筛选和分型根据之一。

主题词 肌萎缩症/病理学; 神经病, 遗传性运动和感觉/病理学; 腓肠神经/病理学

中图分类号 R 745.49; 746.4

MORPHOMETRIC STUDIES OF SURAL NERVE FROM PATIENTS WITH PERONEAL MUSCULAR ATROPHY

Tang Zhaosheng Liang Xiuling Chen Rong Huang Ruxun

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

Abstract Objective: To find the reliable diagnostic indexes available for practice and genetic counseling from morphometric studies of sural nerve of sural muscular atrophy. **Methods:** Intermodal length (IL), the densities of myelinated fiber (MF) and unmyelinated fiber (UMF), g ratio (axon diameter; fiber diameter) of sural nerves from 7 peroneal muscular atrophy patients were measured and compared between HMSN I and II. **Results:** The density of MF, g ratio and IL of HMSN I were decreased statistically but density of UMF was not. The real values of g ratio and density of MF in HMSN II were also lower than controls. The correlation of MCV and the density of MF was tenable in HMSN I. **Conclusions:** The densities of MF and UMF, g ratio and IL all had values in reflecting the pathologic changes of HMSN I and II. MCV was the most sensitive index in reflecting the pathologic changes, and could be used for screening in the families and population as one of the base for classification of HMSN I.

Subject headings muscular atrophy/pathology; neuropathy, hereditary motor and sensory/pathology; sural/pathology

腓骨肌萎缩症(peroneal muscular atrophy, PMA)又称 Charcot-Marie-Tooth(CMT)病, 根据神经传导速度和周围神经病理改变可分为遗传性运动和感觉神经病(HMSN) I 型和 II 型^[1]。国内已有少数 PMA 周围神经病理报道, 但至今未见有关 PMA 的形态计量学研究。本文报告我院 7 例 PMA 患者腓肠神经的形态计量研究结果。

1 材料和方法

1.1 临床资料

7 例 PMA 患者(HMSN I 型 5 例、HMSN II 型 2 例), 其临床特征及电生理改变均符合 Dyck(参见文献 2)所描述的标准。临床资料见表 1。按 Dyck

方法进行神经病学功能障碍评分(NDS)^[3]。3例对照组年龄分别为17、2和25岁,分别死于心包填

塞、脓胸和烧伤(下肢无明显烧伤),取材时间分别为死后12、12和6h。

表1 7例HMSN病人的临床资料
Table 1 Clinical data of seven HMSN patients

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7
Sex	F	F	M	M	M	M	F
Age at onset(y)	13	16	30	7	8	15	10
Duration of disease(y)	4	5	2	14	25	4	9
Family history	+	-	+	+	+	+	-
Pes cavus	+	+	+	+	+	+	+
Claw toes	+	+	+	+	+	+	+
Distal muscular atrophy							
Upper limbs	+	+	-	+	+	-	-
Lower limbs	+	+	+	+	+	+	+
Steppage gait	+	+	+	+	+	+	+
Sensory loss	-	+	+	-	-	-	-
Decreased tendon reflexes	+	+	+	+	+	+	+
NDS	56	40	40	36	30	18	24
MCV(m/s)	7.5	12.8	15.4	decrease by 40%	31.4	42.6	#
SCV(m/s)	absent	absent	absent	decrease by 25%	28.3	42	#
Clinical type	I	I	I	II	I	II	I

MCV: motor conduction velocity; SCV: sensory conduction velocity; #: no record

1.2 活检方法

在外踝后上方2cm处,常规皮肤消毒,局麻,切开皮肤,在皮下组织内寻找腓肠神经,找到后分离出约1/4~1/2,近端以利多卡因封闭,切取3cm左右,缝合。

1.3 病理

神经标本一部分固定于2.5%戊二醛,锇酸后固定兼染色,甘油脱水,在解剖显微镜下作单纤维分离(teased fiber, TF),并置于载玻片上;另一部分固定于戊二醛-多聚甲醛液,锇酸后固定, Epon 812包埋,分别进行:①半薄切片(1 μ m),甲苯胺蓝染色,光镜观察并照相;②超薄切片,铅铀染色,电镜观察。

1.4 形态计量方法^[4]

①作单纤维分离时按机械抽样的方法每例抽取50条纤维,以目镜测格测定节间长度(IL);②半薄切片在40 \times 照相时,利用图象分析系统对图片进行扫描,经微机处理测定有髓纤维(MF)密度,另外,每张图片随机抽取30条纤维,分别计算出每条纤维之平均轴索直径及纤维直径,然后求其均数,计算出轴索直径与纤维直径之比(g比率);③电镜观察时随机抽取视野,4000倍照相,放大1.33倍

冲印照片,根据体视学原理用关联测格测定无髓纤维(UMF)密度。

2 结果

2.1 MF密度、平均g比率、IL及UMF密度

3例对照组及7例患者的MF密度、平均g比率、IL及UMF密度见表2。经t检验($\alpha=0.05$,单侧检验),5例HMSN I型与3例对照组之间MF密度差异有显著性, $P<0.01$ 。HMSN II型只有1例,故未作统计学检验,但其实数值明显低于对照组。4例I型的g比率经t检验($\alpha=0.05$,单侧)与对照组相比差异有显著性, $P<0.01$ 。例1因病变过于严重,无法辨认朗飞氏节,故无法测出其IL,4例I型之IL与对照组相比差异有显著性(单侧t检验, $P<0.01$),2例II型与对照组间差异无显著性,两型间差异也无显著性。I型与对照组间的UMF经t检验差异无显著性。将HMSN I型患者的MCV与MF密度、NDS与IL、NDS与MF密度作直线相关分析,发现:①MF密度与MCV存在直线相关关系($r=0.9979$, $P<0.01$);②MF密度与NDS密度直线相关关系不成立($r=$

-0.8210, $P > 0.05$), IL 与 NDS 直线相关关系不成立 ($r = -0.8598, P > 0.05$), 其中例 1 因 IL

无法测出, 未参与 IL 与 NDS 相关分析。

表 2 形态计量学结果

Table 2 Results of morphometric studies ($\bar{x} \pm s$)

case	MF densities ¹⁾	g ratio	IL(mm)	UMF densities ¹⁾	diagnosis
Control 1	97	0.76±0.09	0.94±0.27	12.2±4.5	cardiac tempade
2	159	0.68±0.11	0.47±0.09	14.2±1.4	emphysema
3	113	0.56±0.14	1.16±0.26	12.6±2.9	burn
Patient 1	21	0.44±0.03	#	7.6±2.1	HMSN I
2	25	0.44±0.11	0.40±0.20	15.0±1.7	I
3	27	0.54±0.14	0.36±0.10	12.2±4.1	I
4	69	0.54±0.16	0.48±0.19	20.6±6.4	II
5	43	0.43±0.17	0.48±0.12	14.4±1.1	I
6			0.89±0.28		II
7			0.45±0.13		I

1) pixel unit; #: can't be measured

2.2 MF 密度频数分布

3 例对照和 5 例患者之 MF 密度按不同频数分布绘图, 对照组大、小直径的双峰均存在, HMSN I 型之大直径峰消失, 只留小直径峰, HMSN II 型双峰存在, 但已小型化(图 1~3)。

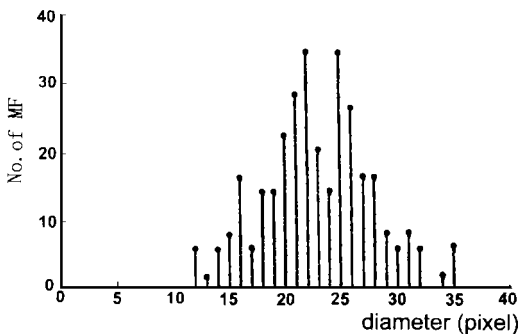


图 1 对照组腓肠神经有髓纤维直径频数分布图

Fig. 1 Diameter distribution of myelinated fibers with different diameters from a control

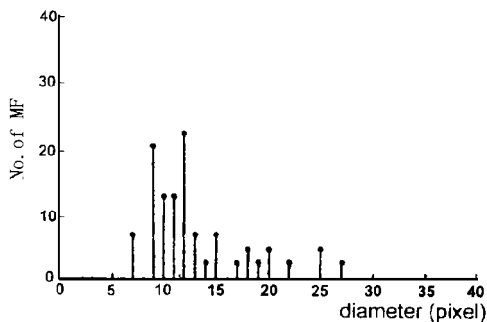


图 2 HMSN I 型病人腓肠神经有髓纤维直径频数分布图

Fig. 2 Diameter distribution of myelinated fibers with different diameters from a HMSN I patient

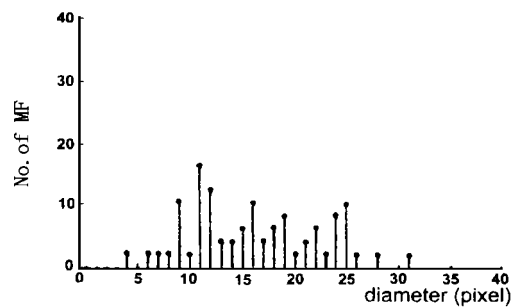


图 3 HMSN II 型病人腓肠神经有髓纤维直径频数分布图

Fig. 3 Diameter distribution of myelinated fibers with different diameters from a HMSN II patient

3 讨论

过去在对周围神经的观察中, 发现在许多正常人, 特别是在老年人中, 也可见到一些与病理状态下相同的改变, 如节段性脱髓鞘, 尽管其数量很少, 所以单凭定性观察就确定疾病状态是不恰当的³, 这就需要有一个定量的指标来确定某种改变是否达到了疾病状态。形态计量学是最近才应用到生物医学领域的数学方法。本研究试图利用形态计量学的方法对 PMA 患者腓肠神经的 IL、MF 及 UMF 密度、g 比率进行定量研究。

3.1 MF 密度

本研究结果发现, HMSN I 型之 MF 密度与对照组相比, 经单侧 t 检验显示其统计学上差异有

显著性,也就是说HMSN I型之MF密度低于对照组。由于HMSN II型只有1例作了MF密度测定,故未作统计学检验,但其实际数值明显低于对照组。MF按直径分布的直方图显示:对照组呈大小直径双峰存在,HMSN I型只保留小直径的一峰,HMSN II型双峰存在但已小型化。上述资料显示HMSN I型及II型MF密度均降低,但以HMSN I型较为明显,大直径MF受累最为显著,在HMSN II型中尚有部分大直径MF留存。在电生理检查中,HMSN I型MCV及SCV明显减慢,HMSN II型则不明显,可能与上述结果有密切关系。

3.2 g比率

HMSN I型的g比率经统计学检验亦证明小于对照组,反映了HMSN I型的平均髓鞘厚度低于对照组,再次证明HMSN I型有髓鞘损害。HMSN I型之UMF密度与对照组相比差异无显著性,同以往报道一致^[2,5-8],说明UMF无明显损害。

3.3 IL

IL统计学比较发现:4例HMSN I型患者与对照差异有显著性,其平均IL小于对照组;2例HMSN II型与对照组差异无显著性;两型相比差异无显著性。这一结果说明HMSN I型节间明显变短。HMSN II型与对照组相比之所以差异无显著性,可能与样本小及组内变异大有关,但同时也说明HMSN II型之IL不象HMSN I型那样有明显变化。HMSN I型节间变短与髓鞘形成障碍、或者是过多节间处于再生状态有关。

总之,上述几项指标同以往的报道^[2,5-8]基本一致,这反映了在不同作者的观察中这些指标的变异较为恒定,可以说这些指标在反映PMA两型的病理改变时具有较为肯定的意义。

3.4 NDS、MCV与IL、MF密度的相关分析

以往有关PMA的研究报道中,未见有将NDS、MCV与形态计量指标如IL、MF密度等相联系的报道,而我们则考虑形态计量指标与临床指标是否有联系?也就是说,在我们日常应用的临床指标中哪一个对于反映病理改变最为敏感?弄清上述问题对于临床工作具有重要意义。我们对HMSN I型患者作了如下相关分析并发现:①

MCV与MF密度存在直线相关关系($r = 0.9979$, $P < 0.01$)。②NDS与MF密度,NDS与IL,尽管其相关系数分别为:-0.8210和-0.8595,但经相关系数t检验,直线相关关系不能成立。后两者不能成立的原因可能是样本太小,信息量不足,但这一结果却提示MCV是反映病理改变最为敏感的指标。这可以用来解释为什么在不少HMSN I型家系中先证者的许多亲属虽无任何临床症状,却有显著的MCV改变^[2,9,10]。这也提示在家系及群体调查中,可以用MCV来作初步筛选,并可以作为分型的根据之一,为患者提供遗传咨询。

参 考 文 献

- 1 刘焯霖,梁秀龄. 神经遗传病学. 北京:人民卫生出版社, 1988. 31
- 2 Dyck P J. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. In: Dyck P J, Thomas P K, Lambert E H, et al. Peripheral Neuropathy, Volume 2. Philadelphia: W. B. Saunders 1984. 1600
- 3 Dyck P J, Karnes J L, Lambert E H. Longitudinal study of neuropathic deficits and nerve conduction abnormalities in hereditary motor and sensory neuropathy type I. Neurology, 1989, 39: 1302
- 4 杨正伟. 任意粒子的平均大小和数目的体视学估计. 川北医学院学报, 1990, 5(3): 62
- 5 Gabreels-Festen A A, Joosten E M G, Gabreels F J M, et al. Early morphological features in dominantly inherited demyelinating motor and sensory neuropathy (HMSN type I). J Neurol Sci, 1992, 107(2): 145
- 6 郭玉璞,何毅,王建明,等. 遗传性运动感觉性神经病. 中华神经精神科杂志, 1992, 25(5): 261
- 7 Takase Y. Hereditary motor and sensory neuropathy type I associated with cranial neuropathy: an autopsy case report. Acta Neurol Scand, 1990, 82: 368
- 8 Van Weerden T W, Houthoff H J, Sie O, et al. Variability in nerve biopsy findings in a kinship with dominantly inherited Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle and Nerve, 1982, 5: 185
- 9 任雪芳,吴保仁,粟秀初. 腓骨肌萎缩症29例. 第四军医大学学报, 1986, 7(3): 247
- 10 屈宝华,牛好敏,郭月叶,等. 一个家系Charcot-Marie-Tooth氏病的临床电生理观察. 新乡医学院学报, 1990, 7(1): 46

(1997-10-06收稿 1998-03-10修回)