

平山病发病机制及治疗研究进展

Hirayama disease: pathogenesis and treatment

刘鑫, 孙宇

(北京大学第三医院骨科 100083 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.09.18

中图分类号: R746.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-09-0857-04

平山病(Hirayama disease, HD)又称青年上肢远端肌萎缩(juvecusculr atrophy of distal upper extremity),最早由日本学者平山惠造(Keizo Hirayama)在 1959 年报道。目前全球报道本病约 1500 例,主要发生在日本等亚洲国家及欧美国家,多为散发,罕见家族史。平山病是一种良性自限性运动神经元疾病,但临床特点、发病机制以及预后与运动神经元病完全不同。笔者就平山病的临床特点、发病机制以及治疗进展综述如下。

1 临床特点

1.1 症状

该病多于青少年起病,男性多于女性,起病隐匿且多在发病数年后静止,主要表现为不对称的上肢远端肌肉无力和萎缩,肱桡肌多不受累,呈“斜坡样”改变。多数患者伴寒冷震颤,无感觉异常和锥体束征^[1]。近年来,随着对平山病研究的深入,平山病的临床特点也有了新的发现。Pradhan 等^[2]发现少数患者双侧上肢均受累,提出双侧受累型是一种严重的临床亚型。

Sakai 等^[3]报道的 1 例 18 岁青年男性患者,15 岁时出现右手的无力和肌肉萎缩,逐步进展为左下肢浅感觉障碍和右下肢锥体束征。颈部屈曲位 MRI 和 CT 显示硬膜囊后壁前移,右侧脊髓受压萎缩严重。这种病情进展提示伴有屈颈脊髓明显受压的平山病患者,有可能会发展为广泛脊髓损伤,而非局限于脊髓前角。

1.2 实验室检查

肌电图检查提示神经源性改变,这种异常改变表现为上肢远端肌肉受累,而对侧同名肌肉也可出现类似表现,但神经传导速度均正常。单纤维肌电图显示,在病情进展阶段,其纤维密度和颤抖值均增加,而到晚期非进展阶段时,纤维密度进一步增加,但颤抖却减少。F 波表现为潜伏期延迟以及屈颈时 F 波减少甚至缺失。体感诱发电位显示脊髓传导异常。动作诱发电位在屈颈时表现潜伏期延迟和波幅下降^[4]。

脑脊液检查显示细胞组成正常,蛋白含量正常或轻度升高。奎肯试验在中立位时压力曲线下降且上升不足,在屈颈位时这种表现更加明显。

1.3 神经病理学检查

由于 HD 是一种自限性疾病,因此尸检报告很难获得。第一例 HD 患者的尸检报道于 1982 年^[5],患者是一位 38 岁的男性,死于肺癌,自 15 岁开始出现左侧上肢无力和肌萎缩,尸检发现在下段颈髓出现肉眼可见的前移,在 C5 到 T1 水平脊髓受压变扁,C7-8 节段的左侧最为严重。脊髓前角病变表现为神经元丢失及轻度神经胶质增多,幸存的神经细胞发生不同程度的退变,提示缺血坏死性改变的发生。另一例尸检报告来自一位 76 岁的老年患者,其表现出平山病的特征的同时伴有颈椎退行性变,尽管病理改变与第 1 例尸检报告类似,但很难排除颈椎退变的干扰^[6]。

1.4 影像学检查

影像学检查是目前诊断平山病的重要手段。常用的检查包括:脊髓造影,CT 脊髓造影以及颈椎 MRI,其中中立位及充分屈曲位的颈部 MRI 是目前最为常用的检查方法。临床上怀疑平山病的患者若观察到以下特点,则考虑平山病可能性大:(1)局限性脊髓萎缩;(2)脊髓动态前移;(3)异常的颈椎曲度;(4)后硬膜囊与下方椎板的失连接;(5)硬膜囊后壁的前移;(6)硬膜后的异常高信号影^[7]。上述为典型平山病患者的 MR 表现,这些表现也与临床症状及电生理特点密切相关

2 发病机制

2.1 脊髓动力学说

平山病的发病机制尚未确定。近年来,多数学者认为平山病是一种屈曲性脊髓病(cervical flexion myelopathy CFM)。Hirayama 等^[8]对 73 例平山病患者进行颈部中立位和屈曲位的影像学对比,研究发现在充分前屈位时发生异常的影像学改变(硬膜囊前移和脊髓变扁),这种异常改变在脊髓造影时可达 88%,CT 可达 94%,MRI 平扫可达 87%,在中立位时没有这种异常改变。脊髓的变扁是不对称的,且与萎缩的肢体相对应。提示本病进展期在下位颈髓存在着动力学改变,而这种动力学的压迫则是一种病理

特征。随着平山病患者的尸检中发现下位颈髓前角的局部缺血改变, Hirayama 推测: 下段颈髓反复或持续的前屈导致硬膜囊后壁前移, 脊髓受压, 使脊髓前角微循环障碍或者脊髓前角的慢性损伤。同时该研究还发现, 硬膜囊的前移与病程呈负相关, 即病程越短者其硬膜囊前移越明显。

Jeannet 等^[9]报道了一例 10 岁发病的平山病儿童。该患儿自婴儿期起, 在夜间取俯卧姿睡眠并且习惯性剧烈而有节律地重复弯曲其颈部; 其发病表现为左手的无力和肌萎缩; 在纠正这种不当睡眠习惯后 3 年的随访中, 该患儿的症状进展停止, 并且左手的肌力有了一定恢复。从而认为反复屈颈是导致平山病的主要致病因素。Huang 等^[10]进行的一项对 40 例台湾平山病患者研究发现, 三分之一的患者在出现肌肉症状之前从事频繁的重体力活动。提示重体力活动可能促发平山病的发病。

在神经电生理方面的研究也支持脊髓动力学说, Restuccia 等^[11]对比了 5 例平山病患者, 6 例肌萎缩脊髓侧索硬化症(ALS)患者和 14 例健康受试者的体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP), 发现只有平山病患者在颈屈曲位时 SEP 的 N13 波幅明显下降, 而在中立位时均没有异常改变。认为与颈部异常活动导致脊髓直接受压和微血管改变有关。

2.2 生长发育学说

Toma 等^[12]提出脊髓和硬膜囊发育的不平衡导致平山病。通过对 7 例平山病患者的生长曲线的研究发现: (1) 身高快速增长期与平山病的发病年龄密切相关; (2) 身高快速增长期的结束与平山病病程趋于平稳密切相关。而脊髓动力学说无法解释下列发现: (1) 平山病患者的 MRI 中可以看到前置的颈髓和硬膜囊之间尚存很大的空隙, 很少看到硬膜囊对颈髓的直接压迫; (2) 正常人在屈颈时也可以见到颈髓的前移及受压变扁。该研究发现, 正常人在颈椎中立位时, 后根处于松弛状态, 随着颈部的屈曲, 后根会随着脊髓一起延伸。而在患者颈椎中立位时, 后根已丧失了正常的松弛状态而处于被拉紧的状态, 一旦屈颈, 相对缩短的后根就会牵拉颈髓向同侧移动。Toma 认为这种后根的相对缩短是在某些青少年的快速生长期, 脊髓与硬脊膜之间生长发育不平衡所致。缩短的后根牵拉颈髓向前移动, 致使颈髓受压, 脊髓前角发生退变性改变, 从而导致平山病的发生。

2.3 运动神经元病学说

运动神经元病是指病变选择性侵犯脊髓前角细胞、脑干神经运动核、大脑运动皮质锥体细胞及锥体束受损的一组进行性变性疾病。最常见的是肌萎缩侧索硬化和脊髓性肌萎缩, 前者同时累及上、下运动神经元, 后者病变以下运动神经元为主, 二者皆为进行性加重。

Schröder 等^[13]对 9 例平山病患者进行研究, 认为脊髓动力学说不能解释其研究发现: (1) 患者与对照组在颈屈位时的都存在下位脊髓的受压以及硬膜囊前移, 特别是 MR 测量的脊髓受压的程度在患者与对照组中没有显著

差异; (2) 所有患者没有显示后蛛网膜下腔的完全消失; (3) 有 2 例伴有颈髓退变(椎间盘突出)的患者其颈髓受压明显却没有相应症状。另一方面, 有 2 例患者除了远端肢体受累外, 还表现为邻近肌肉的受累, 而电生理检查中有 3 例患者胫前肌运动单位电位平均时限及波幅均增高, 提示慢性神经退变。这 3 例患者均没有下肢肌力的减退、腰痛及腰骶神经根受损的症状, 这种在电生理显示上下肢均受损, 而在临床中仅有上肢远端受损的现象, 用运动神经元病来解释更为合理。

人类生存运动神经元(survival motor neuron, SMN)基因包括端粒型(SMN1)和着丝粒(SMN2), SMN 基因的缺失及突变是导致运动神经元病的重要原因^[14]。Gamez 等^[15]对 13 例西班牙的平山病患者 SMN1/SMN2 基因拷贝编码进行了研究, 发现没有 1 例患者有 SMN1 或 SMN2 基因缺失, 与正常人群比较也无明显差异。Misra 等^[16]对 15 例平山病患者进行 SMN1 和 SMN2 基因缺失分析也未发现 SMN 基因的缺失。同时提出 HD 只存在于男性中, 可能属于性链(X-linked)遗传疾病。

2.4 免疫机制

Kira 等^[17]对 5 例平山病患者的研究发现, 5 例患者均有过敏史或变态反应家族史, 他们的血清总 IgE 水均明显升高, 特别是变态反应特异性 IgE 明显高于健康对照($P < 0.005$)。推测平山病可能与变态反应密切相关。Ochi 等^[18]报道两例有过敏史的平山病患者, 其颈部 MRI 均无异常, 而血清中 IgE 水平均明显增高。血浆置换治疗后患者的临床症状均有明显缓解。Ito 等^[19]也对 20 例平山病患者进行了血清总 IgE 及特异性变态反应原 IgE 的检测, 有 4 例患者(20%)有过敏史或家族史, 14 例(70%)患者血清总 IgE 升高, 而且血清 IgE 升高的患者明显比 IgE 未升高的患者临床症状重($P < 0.01$)。病程在 5 年内的患者, 其 IgE 水平高于病程在 5 年或以上的患者($P < 0.05$), 提示免疫机制可能在平山病发病早期发挥作用。

傅瑜等^[20]对 123 例平山病患者与 86 例健康对照的过敏史及血清 IgE 水平进行对比, 结果没有显著差异($P > 0.05$), 即使按病程长短、疾病严重程度分层后, 也没有发现 IgE 异常和高 IgE 血症在组间有差异($P > 0.05$)。免疫机制与平山病的关系尚有待进一步探索。

2.5 遗传机制

尽管平山病散发多见, 但仍有少数家族史的报道。考虑的遗传方式有常染色体隐性遗传, 常染色体显性遗传, X 连锁遗传等遗传方式。

Robberecht 等^[21]报道了一个超氧化物歧化酶 1(SOD1)基因 D90A 突变的肌萎缩侧索硬化(ALS)的家系, 该家系中一例患者表现局限性非进展性前臂肌萎缩, 符合 HD 临床诊断, 提示 HD 可能与 SOD1 基因突变有关。但该作者在后续对 HD 患者的基因分析及超氧化物歧化酶活性的研究中均无阳性发现。Andreadou 等^[22]报道了希腊的一家三代 4 名成员均患平山病的病例。其推测家族性平山病

显性遗传的可能。已知的末梢肌萎缩基因 (distal spinal muscular atrophy type V, dSMA-V) 与末梢肌肉萎缩的疾病密切相关。但在对该家系患者的基因分析中,并未发现 dSMA-V 基因突变。

唯一有阳性发现的是 Fetonia^[23]报道的一例伴家族性耳聋(其母亲、姐姐均患耳聋)的平山病患者。在其肌活检中发现线粒体代谢异常,而家族性耳聋最常见的遗传机制就是线粒体突变。在该患者的基因分析中发现线粒体基因(mtRNA)中的 tRNASer(UCN)基因中的 7472insC 的突变,并在其家族成员中发现类似突变。但其他家族成员均无肌肉萎缩无力表现。因此线粒体突变与平山病相关的确切性,尚在研究中。

日本全国性流行病学调查统计结果显示 1996 年~1998 年共有 333 例 HD 患者,明显多于同期其他国家,故 Hirayama^[24]提出该疾病可能与种族有关。

3 治疗方法

3.1 非手术治疗

鉴于颈部屈曲可能是平山病的致病因素,Tokumaru 等^[25]对 38 例病程在 5 年之内的 HD 患者采用颈托治疗。治疗后发现全部患者的病情都没有继续进展,并有 15 例病程小于 2 年半的患者肌肉萎缩无力得到明显改善。因此,颈托治疗可以有效缩短病程,尤其是对病程短、症状轻的患者治疗效果较好。国内学者在研究颈部固定的保守治疗的同时,发挥祖国传统医学优势,探求利用针刺及中药治疗 HD 的方法。胡秋生等^[26]通过针灸、穴位注射配合中药治疗的方法对 4 例 HD 患者进行治疗,均取得较满意疗效。

3.2 手术治疗

颈托治疗对病程较短的患者有较好的效果,但有报道称对于病程大于 5 年的患者颈托治疗效果不佳^[27]。而且长期佩戴颈托是一件很繁琐的事情,因此手术治疗开始走进人们的视野。现行的术式主要分为关节融合术(前路融合及后路融合)、关节融合+硬脊膜成形术以及单纯硬脊膜成形术。Watanabe 等^[28]均报道了对 HD 患者进行前路减压融合治疗,并取得了很好的疗效。Watanabe 对 12 例患者采取前路融合固定术,术后患者在握力、感觉、JOA 评分以及局部脊柱后凸都有了改善,其认为前路手术能够直接解除压迫,与后路手术相比保留了更多可活动的节段,同时纠正了颈部屈曲时的局部脊柱后凸。Kohnno 等^[29,30]报道了通过后路融合治疗 HD,同样得到了较好的效果。Kohnno 对 15 例 HD 患者进行了手术治疗,其中 10 例前路固定融合,5 例后路固定融合。两种术式术后患者的肌力以及感觉异常均得到缓解。但由于手术例数较少,很难比较出前路与后路手术哪个更好。与此同时,关节融合术也非一劳永逸,脊柱关节融合会影响到相邻的非融合节段的观点已经得到广大学者认同,Hilibrand 等^[31]通过对进行关节融合手术的脊髓病患者的长期随访发现,有 25%~89% 的患者发生了手术相邻节段的退变。

Konno 等^[32]尝试用硬脊膜成形术来治疗 HD,通过比较 5 例患者手术前后动力学、影像学、超声学、脊髓诱发电位的变化及临床症状的改变发现:除脊髓动力影响外,硬脊膜压迫也可能是引起的 HD 的重要因素。术中发现横向切开硬脊膜时,诱发电位波幅迅速增高至正常的 127%;而脊膜成形术 48h 后可观察到临床症状的明显改善;患者手精细动作能力(例如用手夹纸)立即得到改善。随访(6~52 个月,平均 25 个月)证实患者近期及远期神经功能都得到良好改善。Fujimoto^[33]等通过椎板次全切+硬脊膜成形术治疗 2 例 HD 患者,术后随访(36 个月及 48 个月)发现患者的肌力以及肌萎缩情况得到不同程度改善,而与之对比的 18 例保守治疗患者仅表现为病程的静止而无改善。

然而手术治疗的效果也并非完全令人满意,在 Kohnno 等^[30]进行的 15 例手术治疗的患者中,仅有 4 例肌肉萎缩有所好转。因此对于肌肉萎缩严重甚至完全萎缩的患者,上述手术治疗很难取得满意的效果。Fujimoto 等^[33]报道的 3 例利用肌腱移植的方法,用未受累的肱桡肌肌腱代替手部及前臂的萎缩肌腱,取得了较好的远期效果。这为那些肌肉萎缩严重的 HD 患者带来了福音。总而言之,由于手术例数较少,手术治疗平山病的疗效以及手术的指征尚不明确,有待进一步研究。

4 参考文献

1. 刘丽,高旭升.平山病发病机制的研究进展[J].中华神经医学杂志,2006,5(4):428-430.
2. Pradhan S. Bilaterally symmetric form of Hirayama disease [J]. Neurology, 2009, 72(24): 2083-2089.
3. Sakai K, Ono K, Okamoto Y, et al. Cervical flexion myelopathy in a patient showing apparent long tract signs: a severe form of Hirayama disease[J]. Joint Bone Spine, 2011, 78(3): 316-318.
4. 高社荣,胡冬梅,李小刚,等.平山病的诊断及治疗[J].医学综述,2008,14(3):396-397.
5. Fujimoto Y, Oka S, Tanaka N, et al. Pathophysiology and treatment for cervical flexion myelopathy [J]. Eur Spine J, 2002, 11(3): 276-285.
6. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity(Hirayama disease)[J]. Intern Med, 2000, 39(4): 283-90.
7. Sonwalkar HA, Shah RS, Khan FK, et al. Imaging features in Hirayama disease [J]. Neurol India, 2008, 56(1): 22-26.
8. Tokumaru Y, Hirayama K. Cervical dural sac and spinal cord in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity [J]. Neurology, 2000, 54(10): 1922-1926.
9. Jeannet PY, Kuntzer T, Deonna T, et al. Hirayama disease associated with a severe rhythmic movement disorder involving neck flexions [J]. Neurology, 2005, 64(8): 1478-1479.
10. Huang YC, Ro LS, Chang HS, et al. A clinical study of Hirayama disease in Taiwan[J]. Muscle Nerve, 2008, 37(5): 576-582.

11. Restuccia D, Rubino M, Valeriani M, et al. Cervical cord dysfunction during neck flexion in Hirayama's disease [J]. *Neurology*, 2003, 24, 60(12): 1980-1983.
12. Toma S, Shiozawa Z. Amyotrophic cervical myelopathy in adolescence [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58(1): 56-64.
13. Schröder R, Keller E, Flacke S, et al. MRI findings in Hirayama's disease: flexion-induced cervical myelopathy or intrinsic motor neuron disease? [J]. *Neurol*, 1999, 246(11): 1069-1074.
14. Corcia P, Camu W, Praline J, et al. The importance of the SMN genes in the genetics of sporadic ALS [J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10(5-6): 436-440.
15. Gamez J, Also E, Alias L, et al. Investigation of the role of SMN1 and SMN2 haploinsufficiency as a risk factor for Hirayama's disease: clinical, neurophysiological and genetic characteristics in a Spanish series of 13 patients [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109(10): 844-848.
16. Misra UK, Kalita J, Mishra VN, et al. A clinical, magnetic resonance imaging, and survival motor neuron gene deletion study of Hirayama disease [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(1): 120-123.
17. Kira J, Ochi H. Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama disease) associated with atopy [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70: 798-801.
18. Ochi H, Murai H, Osoegawa M, et al. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity associated with airway allergy: two cases successfully treated by plasma exchange [J]. *Neurol Sci*, 2003 Jan 15, 206(1): 109-114.
19. Ito S, Kuwabara S, Fukutake T, et al. HyperIgEaemia in patients with juvenile muscular atrophy of the distal upper extremity (Hirayama disease) [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(1): 132-134.
20. 傅瑜, 孙庆利, 韩鸿宾, 等. 高 IgE 血症和平山病相关性研究 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(37).
21. Robberecht W, Aguirre T, Van den Bosch L, et al. D90A heterozygosity in the SOD1 gene is associated with familial and apparently sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurology*, 1996, 47(5): 1336-1339.
22. Andreadou E, Christodoulou K, Manta P, et al. Familial asymmetric distal upper limb amyotrophy (Hirayama disease): report of a Greek family [J]. *Neurologist*, 2009, 15(3): 156-160.
23. Fetoni V, Briem E, Carrara F, et al. Monomelic amyotrophy associated with the 7472insC mutation in the mtDNA tRNA^{Ser}(UCN) gene [J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14(11): 723-726.
24. Hirayama K. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama disease) —half-century progress and establishment since its discovery [J]. *Brain Nerve*, 2008, 60(1): 17-29.
25. Tokumaru Y, Hirayama K. Cervical collar therapy for juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease): results from 38 cases [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2001, 41(4-5): 173-178.
26. 胡秋生. 针刺配合药物治疗平山病 4 例 [J]. *中国针灸*, 2005, 25(9): 618.
27. Imamura H, Matsumoto S, Hayase M, et al. A case of Hirayama's disease successfully treated by anterior cervical decompression and fusion [J]. *No To Shinkei*, 2001, 53(11): 1033-1038.
28. Watanabe K, Hasegawa K, Hirano T, et al. Anterior spinal decompression and fusion for cervical flexion myelopathy in young patients [J]. *Neurosurg Spine*, 2005, 3(2): 86-91.
29. Kohno M, Takahashi H, Ishijima B, et al. Surgical outcome of cervical flexion myelopathy in young adults [J]. *No To Shinkei*, 1995, 47(4): 337-343.
30. Kohno M, Takahashi H, Ide K, et al. Surgical treatment for patients with cervical flexion myelopathy [J]. *Neurosurg*, 1999, 91(1): 33-42.
31. Hilibrand A, Carlson G, Palumbo M, et al. Radiculopathy and myelopathy at segments adjacent to the site of a previous anterior cervical arthrodesis [J]. *Bone Joint Surg Am* 1999, 81(4): 519-528.
32. Konno S, Goto S, Murakami M, et al. Juvenile amyotrophy of the distal upper extremity: pathologic findings of the dura mater and surgical management [J]. *Spine*, 1997, 22(5): 486-492.
33. Fujimoto Y, Oka S, Tanaka N, et al. Pathophysiology and treatment for cervical flexion myelopathy [J]. *Eur Spine J*, 2002, 11(3): 276-285.

(收稿日期: 2011-07-28 2012-02-15)

(本文编辑 彭向峰)