



CIDP 的诊断及治疗进展

牛婧雯, 管宇宙, 刘明生, 崔丽英

(中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100000)

【摘要】慢性炎性脱髓鞘性神经根周围神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)是最常见的慢性免疫介导的周围神经病。早期准确的诊断对于及时治疗及预防不可逆的神经病变具有重要价值。本文从临床类型、诊断进展、治疗现状几个方面对 CIDP 近年来的进展进行归纳总结。诊断进展方面, 主要包括特异性抗神经节及节旁蛋白 IgG4 抗体的发现, 神经超声和神经磁共振所示周围神经及神经根的增粗, 可作为诊断的有效补充手段。

【关键词】慢性炎性脱髓鞘性神经根周围神经病; 诊断; 治疗

【中图分类号】R745

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-04

Progresses in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Niu Jingwen, Guan Yuzhou, Liu Mingsheng, Cui Liying

(Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital)

【Abstract】Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is the most common chronic immune-mediated peripheral neuropathy. Early and accurate diagnosis is crucial for treatment and prevention of irreversible nerve damage. This article reviews recent progresses in clinical types, diagnosis and treatment of CIDP. The discovery of specific IgG4 antibodies against nodal and paranodal proteins, as well as nerve/nerve root enlargement revealed by nerve ultrasound and MRI, could be effective supplemental tools for diagnosis.

【Key words】chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; diagnosis; treatment

慢性炎性脱髓鞘性神经根周围神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)是具有临床和免疫学异质性的、可治性的、免疫介导的周围神经病。其患病率为(0.67~10.3)/10 万^[1]。1956 年, Austin JH^[2]描述了一组激素反应性的复发性多发神经病; 1975 年, Dyck PJ 等^[3]根据 53 个患者的临床、电生理、病理学特点, 定义了慢性炎性多发性神经根神经病。根据 2010 年 EFNS/PNS 的诊断标准, CIDP 为

作者介绍:牛婧雯, Email: vera_new@aliyun.com,

研究方向: 神经肌肉病及神经电生理。

通信作者:管宇宙, 医学博士, 主任医师, 博士生导师。中华医学会神经病学分会肌电图学组副组长、国家神经肌肉病/周围神经病规范诊疗中心专家委员会委员、神经外科分会肌电图与电生理监测学组委员、中国医师协会神经内科医师分会电生理委员会副主任委员、国际临床神经电生理联盟(IFCN)中国分支秘书。主笔和参与多项中国神经肌肉疾病指南撰写, 担任多个杂志审稿人。研究方向: 神经肌肉病的临床和电生理诊断, 包括重症肌无力、肌无力综合征、周围神经病、运动神经元病等。Email: guanyuz001@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210611.1139.002.html>
(2021-06-11)

进展性或复发性周围神经病, 病程超过 2 个月, 具有电生理或病理学周围神经脱髓鞘的证据, 免疫抑制或免疫调节治疗有效^[4]。当患者临床表现提示 CIDP, 但电生理不符合 EFNS/PNS 脱髓鞘诊断标准时, 会给诊断带来困难。若这些患者的神经影像(神经超声或 MRI)提示神经增粗, 或许会对诊断有所帮助。此外, 抗神经节及节旁蛋白 IgG4 抗体的发现具有重要的诊断和治疗价值, 该组患者具有相似的临床特点, 对标准的 CIDP 治疗效果可能有限, 而免疫抑制剂(包括传统免疫抑制剂和单克隆抗体如利妥昔单抗)治疗可能有效^[5]。本文从 CIDP 的临床类型、诊断及治疗几个方面描述其进展。

1 临床类型

经典的 CIDP 临床表现为慢性进行性或复发性脱髓鞘性多发神经根神经病, 无力达峰时间通常超过 2 个月, 常伴有感觉受损、腱反射消失或减低。有些患者可能急性起病(中国医学科学院北京协和医院 120 名 CIDP 患者中急性起病者占 18.1%), 数日至数周达峰, 反复复发, 首次发病时可能诊断为

GBS。CIDP 变异型包括纯运动型 CIDP(pure motor CIDP)、纯感觉型 CIDP(pure sensory CIDP)、多灶性获得性脱髓鞘性感觉运动神经病(multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, MADSAM; 或 Lewis-Sumner 综合征, LSS)、远端为主型(demyelinating symmetric neuropathy, DADS)-CIDP、局灶性 CIDP(focal CIDP)^[6]。根据本院 120 例 CIDP 总结的各个亚型的临床特点及治疗反应见表 1。不同亚型之间的区别在于近端或远端起病, 对称或不对称, 运动受累或感觉受累更重, 同时不同类型对于丙种球蛋白或激素的治疗效果也不同。Ikeda S 等^[7]研究不同亚型间电生理的差别, 发现远端潜伏期和 F 波潜伏期在 LSS 中相对保留; 运动传导速度在 DADS 中明显减慢。然而不同亚型间并没有明确定义的界限, 随病程延长, 各亚型也可相互转变, 如不对称的 LSS 可能发展为对称的经典型, 感觉为主型可能发展为经典型。

2 诊断进展

由于缺乏特殊的生物学标记物, 神经传导提示脱髓鞘性周围神经病对确诊 CIDP 是必要的。目前最常用的 CIDP 诊断标准仍然是 EFNS/PNS 2010 年的标准, 包括临床标准、电生理标准及支持标准^[4]。电生理分为肯定的(definite)、很可能的(probable)及可能的(possible)。电生理标准基于 1 条或多条运动神经具有提示获得性脱髓鞘的特征(传导阻滞、远端潜伏期及 F 波潜伏期延长、传导速度减慢、异常波形离散)。近年来的研究强调对神经传导和电生理标准的正确解读, 否则会引起误诊。即使电生理表现出典型的脱髓鞘病变, 也需排除其他符合电生理标准的周围神经病, 如轴索损害严重时(如快传导纤维丢失)可引起传导速度轻度下降(一般不超过最低速度的 30%或 DML 的 130%), 需排除易嵌压部位等^[8-9]。在 2019 中国慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊治指南中强调诊断为排除性诊断。在临床符合 CIDP 的病例中, 仍需进行相关的实验室检查来排除其他诊断, 包括代谢性疾病如糖尿病、血管炎或免疫相关性如寡克隆球蛋白相关周围神经病, 或血液系统肿瘤等副肿瘤性, 及病史中询问药物性或中毒性等疾病。患者应进行空腹血糖、糖化血红蛋白、血常规、电解质、肝肾功能、甲功、维生素 B₁₂、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、轻链、ANA 等的检查; 还应排除腓骨肌萎缩症 1A 型(Charcot-Marie-Tooth disease type 1A, CMT1A)、家族性淀

粉样变性(familial amyloid polyneuropathies, FAP)等遗传性疾病。CIDP 的支持诊断包括脑脊液蛋白升高、白细胞正常; MRI 或神经超声提示神经或神经根增粗^[10]; 免疫治疗有效。特异性抗体的发现、神经影像学的发展对 CIDP 的诊断有帮助作用。诊断流程如图 1 所示。

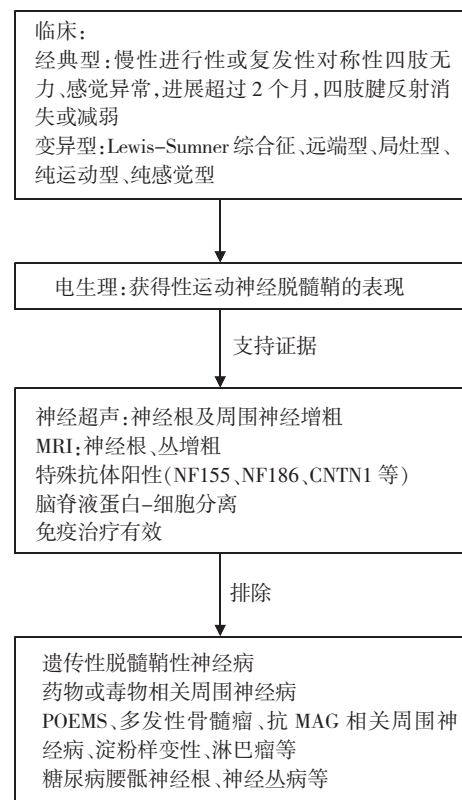


图 1 CIDP 的诊断流程图

2.1 抗神经节及节旁蛋白 IgG4 抗体

约 10% 的 CIDP 患者中有抗郎飞结或节旁区蛋白的抗体, 这些抗体是 IgG4 亚型的抗体, 本身即具有致病性而非通过涉及其他效应机制(补体或其他炎细胞), 靶点是郎飞结或节旁的细胞黏附蛋白, 包括节旁蛋白 NF155、CNTN1、CASPR1, 以及结蛋白 NF140 及 NF186^[5]。节旁区位于郎飞结旁边, 是髓鞘边缘(节旁袢)和轴索通过紧密连接(横带)接触的地方。NF155 位于节旁的髓鞘侧, CNTN1 和 CASPR1 位于轴索侧形成复合物, 三者的连接将髓鞘袢连接于轴索上^[5]。NF140 和 NF186 位于郎飞结的轴膜上, 和钠通道聚集有关^[1]。抗 NF155、

表 1 CIDP 经典型及变异型的临床及治疗特点

类型	比例/%	临床特点	治疗特点
经典型	72.0	对称, 近端及远端, 感觉运动	IVIg、激素、血浆置换有效
DADS	13.6	对称, 远端, 感觉重于运动	同经典型
LSS	7.6	不对称, 远端重于近端, 上肢重于下肢, 感觉运动	同经典型
运动为主型	5.1	对称, 近端及远端, 运动为主	IVIg 有效, 激素可能加重
感觉为主型	1.7	对称, 远端重于近端, 上肢重于下肢, 感觉为主	同经典型

注: 比例为本院连续收治的 120 名 CIDP 患者中各个亚型所占比例

CNTN1、CASPR1 抗体会破坏轴索髓鞘的紧密连接,导致终末髓鞘脱落,轴索旁间隙增大,结与节旁电容增大,电流减少^[11]。抗 NF155 及抗 CNTN1 抗体阳性 CIDP 的病理学方面,可见有髓纤维密度轻度减少,伴散在轴索变性,无巨噬细胞介导的脱髓鞘或洋葱球形成(经典 CIDP 通常会有巨噬细胞介导的脱髓鞘);电镜下可见在节旁处终末髓鞘环从轴膜脱落,二者之间空隙增大,而抗体阴性的 CIDP 没有节旁结构的损害^[12]。临床上,抗体阳性的 CIDP 患者亚急性起病多见,进展较快,静脉丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin,IVIg)反应差,对利妥昔单抗可能效果好;其中 NF155 抗体型占 CIDP 4%~18%,一般 25 岁左右亚急性起病,临床运动重于感觉,远端重于近端,症状对称,可出现感觉性共济失调和震颤;IVIg 效果差;激素部分有效;可能利妥昔单抗和血浆置换效果好。抗 NF140 和 NF186 抗体型占 2%~5%,亚急性起病,感觉运动对称受累,可出现感觉性共济失调,可有颅神经受累;IVIg 及激素部分有效;可能利妥昔单抗效果好。CNTN1 抗体型占 1%~7%,25 岁左右亚急性起病,运动重于感觉;近端及远端对称出现,可出现感觉性共济失调和震颤;IVIg 效果差;激素部分有效;可能利妥昔单抗效果好。CASPR1 抗体型占 1%~3%,亚急性起病,运动重于感觉;症状较对称;远端重于近端,可出现神经病理性疼痛;IVIg 效果差;可能利妥昔单抗效果好^[1]。

有研究显示,NF155 抗体阳性的患者 MRI 提示神经根增粗较抗体阴性的患者明显,F 波潜伏期较抗体阴性患者长^[13]。抗体的检测方法主要有 ELISA、流式细胞术、免疫组化(组织及细胞)、Western blot。需要至少 2 种方法来确认,避免假阳性^[14-16]。

2.2 神经超声

大部分 CIDP 患者(86%~97%)有周围神经及神经根超声所示横截面积(cross-sectional area,CSA)增粗。增粗模式不同,大部分患者轻度增粗,少部分患者明显增粗,极少患者不增粗。和 CMT1A 患者相比,CIDP 患者周围神经明显增粗时具有不均匀的特点,而 CMT1A 患者的神经增粗明显且相对比较均匀,无节段性或串珠样增粗的表现^[17]。Herraets IJT 等^[10]研究神经超声在诊断慢性炎性神经病中的准确性,发现其敏感性高,从而提出神经超声作为神经传导的补充能够明显提高慢性炎性神经病的检测率。Oudemans J 等^[18]比较 C5~8 神经根的神经超声和 MRI 的诊断价值,发现超声 CSA 在鉴别多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy,MMN)和脊髓肌萎缩症(spinal muscle atrophy,SMA)时,以及鉴别免疫介导的神经病(包括 MMN 和 CIDP)和 SMA 时,其曲线下面积(area under curve,AUC)比 MRI 要高。在鉴别免疫介导的神经病和 SMA 时,神经超声的 AUC 高达 0.870。

在不同患者中,CSA 和运动传导速度(motor conduction velocity,MCV)之间不存在明确的对应关系。同一个 MCV(如尺前臂段 35 m/s)可以对应明显增粗的 CSA(37 mm²),也可以对应正常的 CSA(7 mm²)^[19]。

3 磁共振成像

CIDP 患者的核磁异常通常为颈神经根及臂丛、腰骶丛、马尾神经增粗(37%~100%)、强化(0%~69%)和(或)T2 信号增高(56%~100%)^[8]。常用的检测序列包括短时反转恢复序列(short tau inversion recovery,STIR)、磁共振神经成像(magnetic resonance neurography,MRN)。Kronlage M 等^[20]用 T2 信号改变来鉴别 CIDP 和健康对照,AUC 为 0.81。Van Rosmalen MHJ 等^[21]定量测定 C5/6/7 神经根的冠状位上的直径及矢状位上的面积,炎性神经病(CIDP 及 MMN)比 HC 大,其 AUC 为 0.78~0.81。新兴的三维神经鞘信号增高并背景抑制弛豫增强快速采集成像(3D nerve-sheath signal increased by inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation imaging,3D SHINKEL)技术分辨率高,可评价腰丛神经根和节,可以更好地分辨神经增粗和信号增加^[22-23]。一些研究提到 CIDP 中弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)信号的改变,但其信号的差别比较小,可能不适用于临床^[8]。

4 治疗

CIDP 的治疗可分为急性期的诱导治疗和维持治疗。激素、静脉及皮下丙种球蛋白、血浆置换是有证据的有效治疗^[1]。

4.1 急性期

急性期有效的诱导治疗对改善患者症状及预防继发轴索变性很重要,治疗方法包括丙种球蛋白、激素、血浆置换。静脉丙种球蛋白 2 g/kg 分 2~5 d 输注,此外皮下丙种球蛋白 [0.4 g/(kg·周)×5 周,每周分 2 或 3 次输注]可能可以作为急性期治疗。对有些病例需要重复免疫球蛋白的治疗方能显效。激素作为起始治疗也有部分病例达到同样的效果,可采用口服足量强的松(通常 60 mg/d 起)或静脉甲基强的松龙冲击治疗。对免疫球蛋白或激素无效,或症状严重者可采用血浆置换,通常在 2~4 周内隔天使用 5~10 次。皮质类固醇、免疫球蛋白、血浆置换的有效率均为 50%~80%,但首选何种作为第一治疗目前难以抉择。一般认为,免疫球蛋白治疗起效较激素快,但在治疗数月后激素治疗的缓解率较免疫球蛋白治疗高的证据有限。在急性期经过治疗后无缓解的病例要重新评估诊断。

4.2 慢性期

约 85%开始时 IVIg 有效的患者需要维持治疗,甚至有需要维持 30 年的病例报道。一般在第一次免疫球蛋白治疗有效性开始减退出现病情加重时重新应用,维持治疗可选择 IVIg 0.4~1.2g/kg 每 2~6 周 1 次,可根据情况减量;皮质类固醇的维持治疗也可从大剂量起效后开始减量并维持 6 个月以上,口服强的松缓慢减量。国外也有研究表明皮下丙种球蛋白也是有效的维持治疗。反复复发的患者可考虑试用免疫

抑制剂,虽然没有随机临床实验的证据,但在小规模病例组中,硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤、利妥昔单抗等有效。其他一些免疫调节药物,包括 FcRn 阻断剂、补体抑制剂等尚在研究中。此外,抗神经节和节旁蛋白 IgG4 抗体阳性的患者可能 IVIg 治疗效果差,激素和血浆置换部分有效,利妥昔单抗效果好 375 mg/m² 每周,共 4 周,之后每月 1 次,共 2 次^[24]。

5 总 结

CIDP 是一组具有异质性的免疫介导的多发神经根周围神经病。早期准确的诊断对于及时治疗及预防不可逆的神经病变具有重要价值。除了电生理,神经超声和 MRI 可作为诊断的有效补充手段。神经节/节旁抗体和特殊的临床亚型及治疗反应相关。发病机制相关的研究及相关药物的研究仍有待深入。

参 考 文 献

- [1] Bunschoten C, Jacobs BC, Van Den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(8): 784–794.
- [2] Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment[J]. *Brain*, 1958, 81(2): 157–192.
- [3] Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy[J]. *Mayo Clin Proc*, 1975, 50(11): 621–637.
- [4] Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(7): e903–e949.
- [5] Querol L, Devaux J, Rojas-García R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 533–547.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会周围神经病协作组, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 等. 中国慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊治指南 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(11): 883–888.
- [7] Ikeda S, Koike H, Nishi R, et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(9): 988–996.
- [8] Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Brain*, 2020, 143(11): 3214–3224.
- [9] Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit[J]. *Neurology*, 2015, 85(6): 498–504.
- [10] Herraets IJT, Goede HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound improves detection of treatment-responsive chronic inflammatory neuropathies[J]. *Neurology*, 2020, 94(14): e1470–e1479.
- [11] Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(6): 627–635.
- [12] Koike H, Kadoya M, Kaida KI, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(6): 465–473.
- [13] Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(10): 960–971.
- [14] Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy[J]. *Brain*, 2016, 139(10): 2617–2630.
- [15] Kadoya M, Kaida K, Koike H, et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 301: 16–22.
- [16] Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, Lleixà C, et al. Antibodies against nodo-paranodal proteins are not present in genetic neuropathies[J]. *Neurology*, 2020, 95(4): e427–e433.
- [17] Niu J, Cui L, Liu M. Multiple sites ultrasonography of peripheral nerves in differentiating charcot-marie-tooth type 1A from chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 181.
- [18] Oudeman J, Eftimov F, Strijkers GJ, et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies[J]. *Neurology*, 2020, 94(1): e62–e74.
- [19] Niu J, Li Y, Liu T, et al. Serial nerve ultrasound and motor nerve conduction studies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(3): 254–262.
- [20] Kronlage M, Bäumer P, Pitarokoli K, et al. Large coverage MR neurography in CIDP: diagnostic accuracy and electrophysiological correlation[J]. *J Neurol*, 2017, 264(7): 1434–1443.
- [21] Van Rosmalen MHJ, Goede HS, Van Der Gijp A, et al. Quantitative assessment of brachial plexus MRI for the diagnosis of chronic inflammatory neuropathies[J]. *J Neurol*, 2021, 268(3): 978–988.
- [22] Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI)[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(2): 447–453.
- [23] Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Lumbar plexus in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation with 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI)[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 93: 95–99.
- [24] Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(5): e149.

(责任编辑: 冉明会)