

Three Commonly Used Electrophysiological Assessments in Mucopolysaccharidosis (MPS): A Meta-Analysis

Linmin Kang^{1*}, Elizabeth Haley¹, Charles Wessel², Huang Lin³, Catherine Palmer^{1,4*}

¹Department of Communication Science and Disorders, University of Pittsburgh, Pittsburgh USA

²Health Sciences Library System, University of Pittsburgh, Pittsburgh USA

³Department of Biostatistics, University of Pittsburgh, Pittsburgh USA

⁴University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), Pittsburgh USA

Email: ^{*}linminkang@pitt.edu, ^{*}palmercv@upmc.edu

Received: Jan. 2nd, 2019; accepted: Jan. 15th, 2019; published: Jan. 22nd, 2019

Abstract

Objective: Three electrophysiological tests are commonly used for the auxiliary diagnosis of neural abnormalities associated with Mucopolysaccharidosis (MPS) including: Nerve Conduction Velocity (NCV), Somatosensory Evoked Potential (SEP) and Auditory Brainstem Response (ABR). This meta-analysis reports an estimate from existent literature of which of these electrophysiological test(s) in isolation or in combination has/have a higher likelihood of detecting neurophysiological abnormalities in Mucopolysaccharidosis. **Methods:** A systematic search in PubMed (1946-2017) which includes MEDLINE and Embase.com (1974-2017) was conducted. **Results:** Ten studies were included for meta-analysis. The proportion of neurophysiological abnormalities in MPS in general, as detected by these three tests, was as follows: NCV was 84% (95% CI = 0.63 - 0.94), SEP was 63% (95% CI = 0.39 - 0.82), and the ABR was 9% (95% CI = 0.00 - 0.94). **Conclusions:** Test modalities (*i.e.*, NCV, SEP and ABR) and MPS subtypes, but not publication year and age, were found to account for the neural abnormality rate differences across studies. Further studies are needed to confirm whether using some combination of these tests will be more sensitive to neurophysiologic abnormalities than any one of these tests in isolation. **Significance:** This is the first meta-analysis to describe the proportion of neurophysiological abnormalities in MPS measured via NCV, SEP and/or ABR.

Keywords

Mucopolysaccharidosis, Auditory Brainstem Response, Nerve Conduction Velocity, Somatosensory Evoked Potential, Electrophysiology

*通讯作者。

粘多糖贮积症中三种常用的电生理评估：荟萃分析

康琳敏^{1*}, Elizabeth Haley¹, Charles Wessel², 林 煌³, Catherine Palmer^{1,4*}

¹匹兹堡大学传播科学与疾病系, 美国 匹兹堡

²匹兹堡大学健康科学图书馆系统, 美国 匹兹堡

³匹兹堡大学生物统计学系, 美国 匹兹堡

⁴匹兹堡大学医学中心(UPMC), 美国 匹兹堡

Email: linminkang@pitt.edu, palmercv@upmc.edu

收稿日期: 2019年1月2日; 录用日期: 2019年1月15日; 发布日期: 2019年1月22日

摘要

目的: 三种电生理检查通常用于辅助诊断与粘多糖贮积症相关的神经异常, 包括: 神经传导速度, 体感诱发电位和听觉脑干反应。这项荟萃分析报告了基于现有文献的一项估计, 即单独或组合中的哪些电生理检测具有更高的检测粘多糖贮积症神经生理异常的可能性。方法: 在PubMed (1946~现在)中进行系统搜索, 其中包括MEDLINE和Embase.com (1974~现在)。结果: 纳入10项研究进行荟萃分析。通过这三项试验检测到的粘多糖贮积症中神经生理异常的比例如下: 神经传导速度为84% (95% CI = 0.63~0.94), 体感诱发电位为63% (95% CI = 0.39~0.82), 听觉脑干反应为9% (95% CI = 0.00~0.94)。结论: 本研究发现测试方式(即神经传导速度, 体感诱发电位或听觉脑干反应)和粘多糖贮积症亚型种类能够用于解释研究中的神经异常率差异, 但发表年份和患者年龄则不能。我们仍需进一步的研究来确认是否联合使用这些测试会比单独使用这些测试中的任何一个能给出对粘多糖贮积症中神经生理异常更为敏感的诊断。意义: 这是第一个通过神经传导速度, 体感诱发电位和/或听觉脑干反应测量来描述粘多糖贮积症中神经生理异常比例的荟萃分析。

关键词

粘多糖贮积症, 听觉脑干反应, 神经传导速度, 体感诱发电位, 电生理学

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景介绍

溶酶体贮积病是涉及异常溶酶体功能的神经退行性疾病的总称。粘多糖贮积症是溶酶体贮积病的一个亚组, 是当粘多糖的糖链分子在整个身体中聚集并维持非正常高水平时发生的疾病。在一个健康的系统中, 人体依赖特定的酶来启动这些粘多糖的分解, 使它们在体内保持健康水平[1]。当这个过程不能正常发生时, 多余储存的粘多糖可导致永久性细胞损伤从而影响各种脏器及人体系统(尤其是结缔组织和神经系统), 以及正常的智力发育[2]。粘多糖贮积症可分为7个亚型, 根据异常积累的糖胺聚糖类型分组。

根据不同的突变基因/产生不足的酶,或相同的突变基因/产生不足的酶,但不同的临床表现严重程度,可将7种亚型进一步分为13个细分(表1)。因此,即使在相同的粘多糖贮积症亚型内,也可能存在变化多样的神经变性的轨迹和不同的疾病严重程度。

Table 1. Biochemical characteristics of MPS disorders

表 1. 粘多糖病的生化特征

粘多糖病的子类型	每个粘多糖病子类型的细分	其他名称	缺乏的酶
粘多糖病 I	粘多糖病 IH	Hurler	艾杜糖醛酸酶
	粘多糖病 IS	Scheie	
	粘多糖病 IHS	Hurler-Scheie	
粘多糖病 II	粘多糖病 II	Hunter	艾杜糖硫酸酯酶
粘多糖病 III	粘多糖病 IIIA	Sanfilippo A	磺酰胺酶
	粘多糖病 IIIB	Sanfilippo B	α -N-乙酰氨基葡
	粘多糖病 IIIC	Sanfilippo C	GAC-乙酰化酶
	粘多糖病 IIID	Sanfilippo D	N-乙酰氨基葡糖-6-硫酸酯酶
粘多糖病 IV	粘多糖病 IVA	Morquio A	N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶
	粘多糖病 IVB		β -半乳糖苷
粘多糖病 VI	粘多糖病 VI	Maroteaux-Lamy	N-乙酰半乳糖-4-硫酸酯酶
粘多糖病 VII	粘多糖病 VII	Sly	β -葡萄糖醛酸酶
粘多糖病 IX	粘多糖病 IX	Natowicz	透明质酸酶

目前,造血干细胞移植和酶替代疗法是粘多糖贮积症中唯一两种临床可行的治疗方法。中枢神经系统受累预示着预后不良,并且通常表明需要造血干细胞移植,因为造血干细胞移植具有减速,改善和/或甚至预防中枢神经系统变性的潜力[3]。一方面,酶替代疗法比造血干细胞移植更安全;而另一方面,酶替代疗法不能穿透血脑屏障到达中枢神经系统,因此不足以应对中枢神经系统的病变[4]。但值得指出的是,在严重中枢神经系统受损的病例中,造血干细胞移植病不能逆转中枢神经系统损害,这表明了早期诊治的重要性。另外,虽然轻度周围神经系统损伤通常仅需要酶替代疗法来进行治疗,患有严重周围神经系统损伤的患者也可能需要造血干细胞移植。

显然,更好的预后很大程度上取决于早期诊断和治疗。迄今为止,许多临床医生依靠生物遗传学测量和临床症状以及神经生理学测试来推动临床决策。从诊断角度来看,神经生理学测试不仅比生物遗传学测量更具成本效益,而且能够在任何明显的粘多糖症状出现之前为临床医生提供早期的预后提示,因为无症状阶段是最有效治疗的最佳时机。遗憾的是,目前没有任何指南可以明确说明何时以何种条件利用神经生理学检查进行早期和更好的诊断[5][6]。然而正由于缺乏详细的指南,临床上很难对患者进行适当的早诊早治。同时,面对这些病人的医生倾向于采用不同的方法,使得病例之间的治疗决策不一致并且在很大程度上取决于医生的个人经验。因此最终,临床亟需更新的系统证据来指导粘多糖贮积症诊治指南的建立。在这些证据中,我们特别关注了对疾病进展及预后可能在早期就能提供潜在有价值信息的神经生理学测试。

三种常见的神经生理学测试: 神经传导速度, 体感诱发电位和听觉脑干反应

神经传导速度,体感诱发电位和听觉脑干反应是评估中枢神经系统和周围神经系统功能的三种常见神经生理学测量。体感诱发电位可测试包括脊髓、脑干、丘脑和躯体感觉皮层的中枢和周围神经系统的

综合状态[7]。听觉脑干反应可以揭示从周围神经系统内第八对颅神经到中枢神经系统的中脑下丘的变化。而与听觉脑干反应和体感诱发电位不同,神经传导速度测试仅覆盖周围神经系统。

在许多情况下,由于辅助诊断和临床症状,这些测量中的一种或多种已经在该群体中使用。例如,临床上对粘多糖贮积症病人进行神经传导速度的测试通常是因为其高度伴发的腕管综合症,而非单纯由于该测试能潜在协助粘多糖贮积症的早期诊断[6] [8]-[13]。事实上,神经传导速度测试可用于早期评估周围神经系统参与的状态和严重程度,从而指导下一步治疗决策的制定。同样,临床上对许多粘多糖贮积症患者也进行体感诱发电位的测试,但通常是在有脊髓受压临床表现的情况下才给出的检测[14] [15] [16] [17]。然而体感诱发电位可以在亚临床阶段就提供关于感觉通路的信息,包括躯体感觉皮层的情况,使得该测试可成为中枢神经系统神经功能早期评估的一项有价值的测试。最后,听觉脑干反应测试用于评估在疾病进展的某些阶段患有功能性听力损失的患者[18]。根据反应模式,听觉脑干反应可以确定听力损失是否与中耳、耳蜗、外周听觉神经或者脑干通路(直达外侧丘系的水平)有关。通常如果听觉脑干反应结果显示脑干功能异常,那么表明该疾病的进展比仅仅局限于外周听觉系统病变时更为严重。不过目前,临床医生经常利用听觉脑干反应措施来仅仅诊断粘多糖贮积症中外周听损的情况,而很大程度上忽略了听觉脑干反应的在描述脑干和描绘中枢神经系统脱髓鞘情况中的潜在能力[19] [20]。

综上所述,我们描述了基于神经传导速度、体感诱发电位和(或)听觉脑干反应测量的粘多糖贮积症中神经生理异常比例,并进行了荟萃分析用于确定以上三种常见的电生理测试在该疾病群体中对于早期治疗决策制定的潜在效用大小。我们选择这三项具体测试作为本研究的重点,是因为它们不仅能够客观地提供周围神经系统/中枢神经系统功能的信息,还因为他们只需要很少或者甚至不需要患者的合作就可以完成。这对于像儿童一类的特殊患者群体而言就具有了额外的临床价值。

为避免误解下列列入的纳入/排除标准,我们想在此澄清并强调以下几点。关于神经传导速度,我们认同腕管综合症不能单独根据神经传导速度异常来诊断,但神经传导速度是腕管综合症最敏感的诊断测试[21]。学界关于如何诊断腕管综合症尚没有达成普遍共识,但基于文献证据,我们将传导速度异常定义传导速度减慢低于正常均值的60%和(或)远端潜伏期延长大于正常均值的50% [3] [22] [23]。除此之外,由于听觉脑干反应的潜伏期延长可能由外耳、中耳和(或)内耳(耳蜗)的异常引起,也可能是由粘多糖贮积引起的神经脱髓鞘病变的蜗后神经病变所致,因此只有那些经确认是蜗后病变的数据才被纳入荟萃分析。

2. 方法

2.1. 纳排标准

纳入标准:

- 全文文章,会议摘要,海报和案例报告
- 英文文章
- 研究包括人类成人和/或诊断为粘多糖和/或粘多糖贮积症亚型的儿童,未指明。
- 报告有神经传导速度,体感诱发电位和/或听觉脑干反应测试的文章,并且文中包含具体测试结果数值。
- 前瞻性和回顾性研究

排除标准:

- 干预后进行神经传导速度,体感诱发电位和/或听觉脑干反应测试的研究:酶替代疗法和/或干细胞移植。
- 未说明受试者是否进行了酶替代疗法和/或干细胞移植的研究。
- 研究中听觉脑干反应结果可能混杂有外周(感觉神经,传导性或混合性)听力损失的因素(表 2)

- 不适当的出版物类型, 例如, 非同行评审文章、信件、社论
- 非英语学习
- 动物研究

Table 2. Neural abnormality criteria in electrophysiological diagnosis**表 2.** 电生理诊断中的神经异常标准

听觉脑干反应	<ul style="list-style-type: none"> • 延长峰间延迟 I-V • 当我存在波浪时, III-V 波浪损失 • 注意: 在听力损失患者中, ABR 波的丢失可能是由听力损失而非 CNS 脱髓鞘引起的。在这种情况下需要仔细解释。 • H 波无法获得 • F 波无法获得或延迟时间延长
神经传导速度	<ul style="list-style-type: none"> • 延长远端潜伏期 • 传导速度慢 • 传导阻滞>复合运动动作电位幅度减少 50%近端与远端(部分) • 近端刺激时传导阻滞(完全)损失复合肌肉动作电位 • 没有专属成分和峰间间隔异常延长
体感诱发电位	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 正中神经体感诱发电位: <ol style="list-style-type: none"> 1. 缺少必需成分, 包括 N9, N13a, N13b, P13, N20 2. 延迟至少一个峰间延迟 N9-P13, N9-N13b 或 N13a-N20a ◇ 胫后神经体感诱发电位: <ol style="list-style-type: none"> 1. N8, N22, P30, P40 固有成分的缺失包括 2. N22-P30, N22-P40 峰尖间隔延长 <p><i>关于短潜伏期体感诱发电位的本指南的范围仅限于上肢腕部的正中神经刺激, 以及下肢踝关节的后胫神经刺激。因此, 在本次审查中没有考虑其他神经体感诱发电位。</i></p>

*听觉脑干反应标准来自 Duffner 等人(2009)和 Husain 等人(2006)。神经传导速度标准来自 Duffner 等人(2009)。体感诱发电位标准来自 Boor 等人(1998; 2000)和美国临床神经生理学学会(2006)。

2.2. 搜索标准和批判性评估

为了尽量减少遗漏相关出版物的可能性, 我们对 PubMed (1946~2017) (包括 MEDLINE 和 EMBASE.com (1974~2017))进行了检索, 检索对象包括人体研究, 没有出版年限限制。非英语出版物由作者手动过滤掉。搜索策略(*如需具体搜索策略, 请联系本文作者)由健康科学图书馆员开发(C.B.W.)。搜索词包括术语词库(即医学主题词和 Emtree), 粘多糖贮积症的同(近)义词, 听觉脑干诱发电位、体感诱发电位和神经传导速度的同(近)义词的组合; 还包括腕管综合征, 听觉障碍和神经退行性疾病的搜索术语。搜索词与适当的布尔运算符组合在一起。如果 Embase.com 符合搜索条件, 会议论文和摘要都会被包括在内。初步数据库搜索于 2016 年 12 月 15 日完成。在审核完成之前, 搜索已于 2017 年 10 月 24 日更新, 以查找任何新发布的研究。使用上述检索策略检索的所有研究的摘要由两位审核小组成员独立筛选, 以确定符合纳入标准的研究, 检索这些可能符合条件的研究的全文并由这两名审核小组成员独立评估其资格(表 2)。当这两名审核人员对于特定研究的纳排产生分歧时, 会通过第三位评审员的介入做定夺。最终, 文献中的研究数据由前面提及的两位审核人员中的一位进行提取, 并由剩下的第二位审核人员、统计学

成员和其他临床专家进行重新评估。

2.3. 偏倚风险的评估

通过应用 QUADAS-2 评估偏差，讨论解决两位主审核人员之间对特定研究中偏倚风险的分歧，必要时由第三位审核人员加入评估。

2.4. 统计学分析

总共 10 项研究(包括 145 个确诊的粘多糖贮积症患者)最终通过纳排筛查(表 3)。我们使用逻辑回归模型荟萃分析汇总数据后发现了中度到高度的异质性，因此使用 StatsDirect 2.6.2 进行随机效应荟萃分析。为了阐明亚组效应，数据按粘多糖贮积症亚型，年龄和出版年份进行分层。

Table 3. Demographics include the number of subjects, the age and gender, the tested nerve, diagnostic methods of MPS and MPS subtypes

表 3. 人口统计学包括受试者数量，年龄和性别，测试的神经，粘多糖及其亚型的诊断方法

作者	Kwon, J. Y.	Jadhav, T.	Taori, G.	Fowler, G. W.	Haddad, F. S.	Baumer, T.	Lampe, C.	Mollmann, C.	Husain, A. M.	Perretti, A.
发表年	2011	2013	1971	1974	1997	2016	2013	2013	2006	1990
测试方法	神经传导速度	神经传导速度	神经传导速度	神经传导速度	神经传导速度	神经传导速度	体感诱发电位	体感诱发电位	听觉脑干反应	听觉脑干反应
测试神经	正中神经	正中神经	正中神经	正中神经	正中神经	正中神经	正中神经	正中神经	文中未阐明	文中未阐明
异常个案数	43	9	2	3	5	4	23	10	0	4
总个案数	45	11	5	4	7	4	30	22	13	7
粘多糖贮积症 I	0	3	1	0	0	1	0	0	0	3
粘多糖贮积症 II	45	5	0	0	0	1	0	0	0	3
粘多糖贮积症 III	0	1	2	4	0	0	0	0	13	1
粘多糖贮积症 IV	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
粘多糖贮积症 VI	0	0	0	0	7	2	30	22	0	0
粘多糖贮积症 VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘多糖贮积症 IX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
年龄均数	9.76	N/A	5.9	12.5	7.46	10.44	N/A	N/A	2.69	5.72
年龄范围	0.33~34	N/A	2.5~9	7~18	1.2~15	7~19.17	N/A	N/A	1~4	3~11
年龄正中数	8	N/A	7	12.5	3.7	9.99	N/A	N/A	3	5
性别	全部男性	全部男性	2 女 3 男	没有性别信息	4 女 3 男	1 女 3 男	没有性别信息	没有性别信息	3 女 10 男	1 女 6 男
粘多糖贮积症诊断方法	临床特征 + 酶活性	临床特征 + 酶活性 +/- 分子检测	临床检查 + 酶 + 神经和脑活检	临床特征 + 酶分析	临床, 放射学和神经生理学评估	未提及	经生物化学证实的诊断	生物化学和/或基因证实的诊断	酶活性 + 皮肤活检	酶缺乏

对于比较分析(例如，测试方式，粘多糖贮积症亚型，出版年份，年龄等)，我们依照研究惯例认为数据需要来自至少三个独立的研究才足以被纳入进行分析。为了阐明亚组效应，我们按出版年份、电生理学测试名称、测试设置、患者平均年龄和年龄范围、粘多糖贮积症亚型、粘多糖诊断标准和研究类型对数据进行分层。值得注意的是，神经传导速度和体感诱发电位可以从多个神经中收集；然而除外一篇文

献, 在所有纳入的研究中都仅报告了正中神经测试结果, 因而我们仅分析了基于正中神经的电生理测试结果[24]。

3. 结果

3.1. 检索结果(图 1)

去重之前和之后的数据库记录编号(~2016 年 12 月 15 日):

A. PubMed 和 Embase 数据库的记录总数: 3908

I. PubMed 记录数: 1384

II. Embase 记录数: 2524

II_a. Embase 期刊文章记录: 2203

II_b. Embase 会议概要记录: 321

III. 重复记录数: 581

B. 删除重复数据删除后的数据库记录总数: 3327

I. PubMed 记录数: 1383

II. Embase 记录数: 1944

II_a. Embase 期刊文章记录: 1624

II_b. Embase 会议概要记录: 320

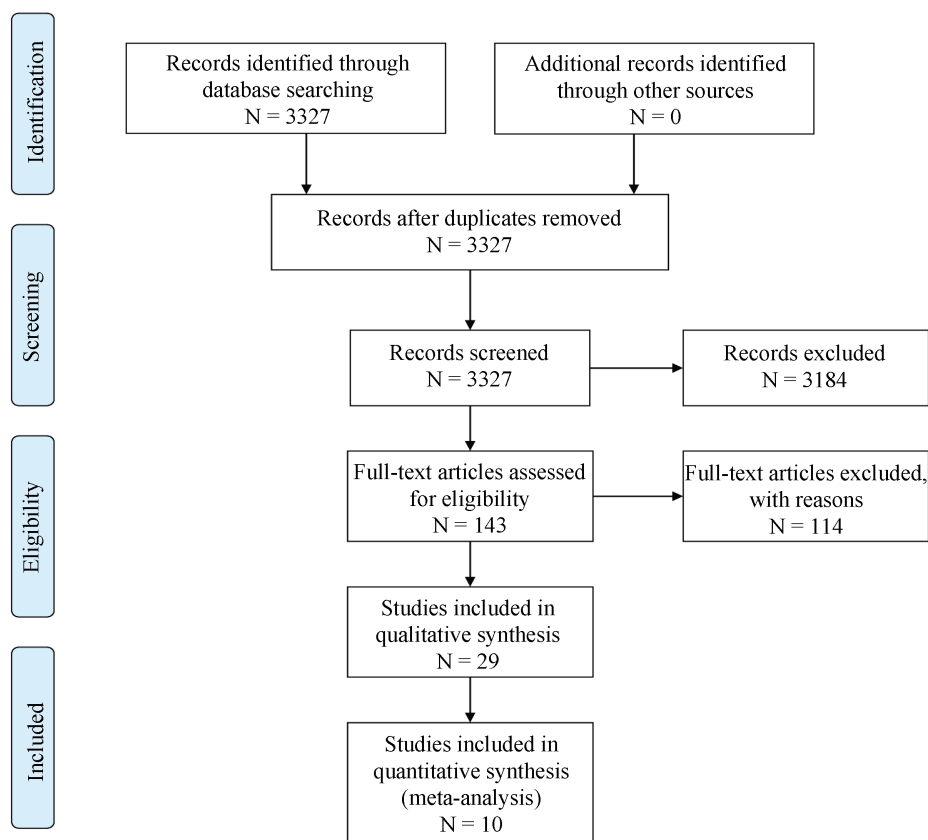


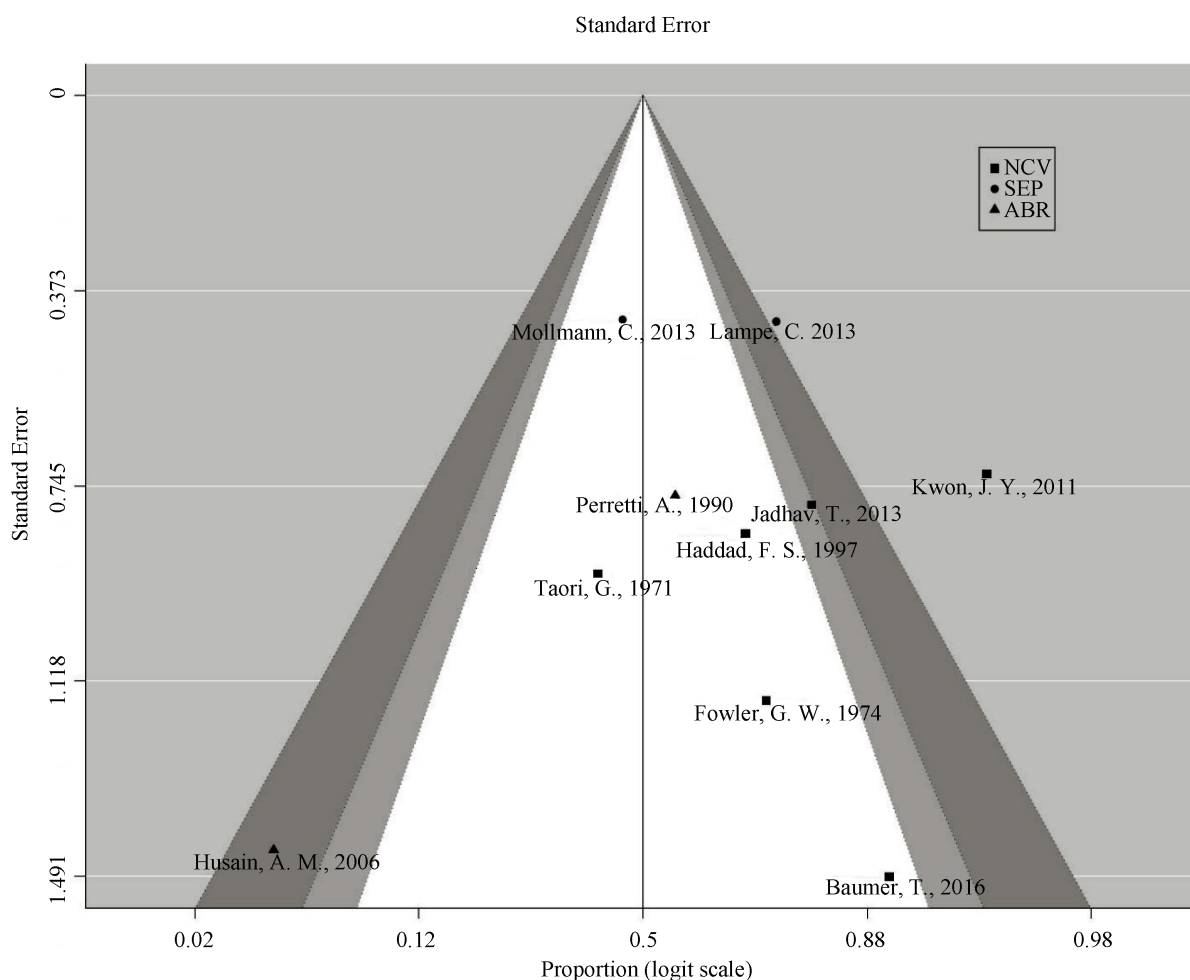
Figure 1. PRISMA flowchart for identification of included studies (PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

图 1. PRISMA 确定纳入研究的流程图(PRISMA: 系统评价和 Meta 分析的首选报告项目)

3.2. 通过神经传导速度，体感诱发电位和听觉脑干反应检测粘多糖贮积症中神经生理异常的比例

在初步完成本次审核(2016年12月15日完成)后，作者重新搜索了截至2017年10月24日发布的任何新的合格研究。来自PubMed/Embase的70篇新的期刊文章记录有6个重复记录(去重记录: PubMed中有16项, Embase中有48项, 共计64项)来自Embase的二十五个新会议摘要。包括五项研究用于全文检查, 但没有一项包含定性/定量分析的合格数据。

研究特征的详细情况见表3。这10项定量研究包括148名患者, 其中76名(51.4%)接受神经传导速度检测, 52名(35.1%)接受体感诱发电位检测, 20名(13.5%)接受听觉脑干反应测试。在所有10项研究中, 只有4项提供了具体的性别信息。包括性别信息在内的4项研究详细描述了66例粘多糖患者, 其中61例(92.4%)为男性, 平均年龄为8.3岁(年龄范围0.03~15.0岁)。我们没有发现显著的发表偏倚(图2)。



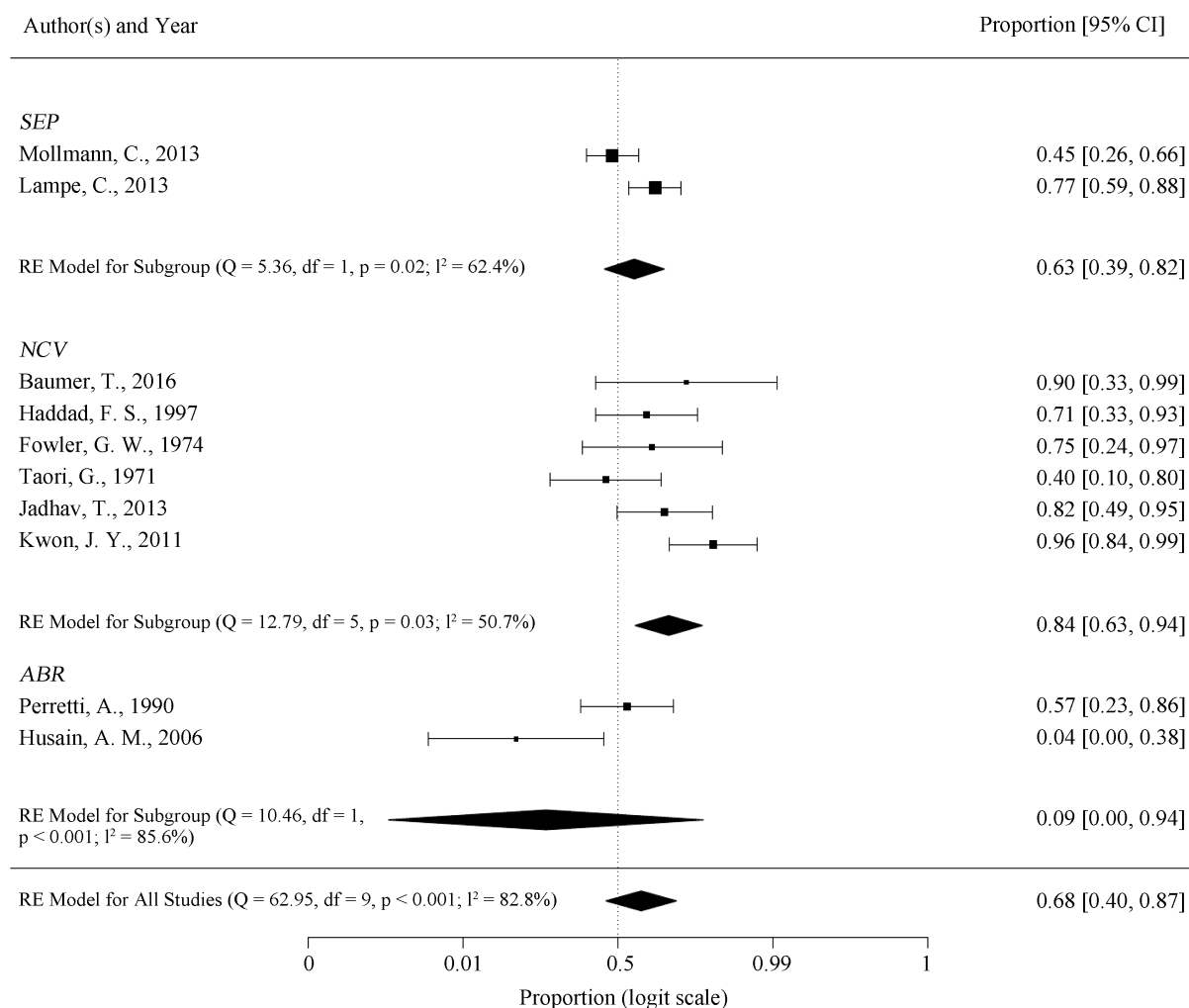
注解: 方块代表使用神经传导速度的研究。圆圈代表使用体感诱发电位的研究。三角形代表使用听觉脑干反应的研究。漏斗以0.5为中心(即在零假设下无效的值)。阴影区域表示点/研究的各种水平的统计显著性。特别是, 中间的无阴影(即白色)区域对应于大于0.10的p值, 灰色阴影区域对应于0.10和0.05之间的p值, 深灰色阴影区域对应于p值0.05和0.01之间的值, 漏斗外的区域对应于0.01以下的p值。基于上述漏斗图, 这些都不是发表偏倚的视觉指示, 因为大多数研究都在不重要的领域内。然而, 漏斗图的不对称性可能是由于研究的异质性造成的 (ABR: 听觉脑干反应; NCV: 神经传导速度; SEP: 体感诱发电位)。

Figure 2. Funnel plots of publication bias on neural abnormality proportion across studies, test modalities and publication years

图2. 漏斗图的发表偏倚研究, 测试模式和出版年份的神经异常比例

3.3. 荟萃分析结果小结

粘多糖中神经异常比例的总体估计值为 68% [95% CI: 0.40~0.87, $I^2 = 82.8\%$] (图 3), 表明使用三种测试中的任何一种(神经传导速度, 体感诱发电位, 听觉脑干反应)都可以平均检测粘多糖中 68%的神经异常。剩余的 32%可以是真(或假)阴性结果, 目前可用的数据无法就此给出具体答案。



注解: 用神经传导速度, 体感诱发电位或听觉脑干反应测量粘多糖贮积症患者的总体神经异常率。使用随机效应模型。各个研究中的神经异常率(比例)用正方形表示, 水平线代表 95%置信区间。如果该菱形完全位于中心实性垂直线的一侧, 则汇总点估计表明研究之间效应量的显著差异。每个类别底部的菱形代表所列研究中的汇集效应量(MPS: 粘多糖贮积症; NCV: 神经传导速度; ABR: 听觉脑干反应; SEP: 体感诱发电位; df: 自由度)。

Figure 3. The respective neural abnormality rate in patients with MPS syndrome measured with NCV only, SEP only or ABR only

图 3. 仅用神经传导速度、仅用体感诱发电位或仅用听觉脑干反应的测量所得粘多糖贮积症患者的神经电生理异常率

3.3.1. 神经传导速度

森林图中展现的是 6 项满足纳排标准的神经传导速度研究的 Hedge 分析总结[8]-[13]。该分析共包括 76 名粘多糖贮积症患者, 其中 66 名患者被发现神经传导速度异常。神经异常病例比例的总体估计值为 84% [95% CI: 0.63~0.94, $I^2 = 50.7\%$] (图 3), 表明使用神经传导速度可平均检测到粘多糖贮积症中 84%的神经异常。剩下的 16%可以是真(或假)阴性结果, 目前可用的数据无法就此给出具体答案。

3.3.2. 体感诱发电位

森林图展现的是 2 项满足纳排标准的体感诱发电位研究的 Hedge 分析总结[14] [17]。该分析包括总共 52 名粘多糖贮积症患者, 其中 33 名被发现有体感诱发电位异常。神经异常病例比例的总体估计值为 63% [95% CI: 0.39~0.82, $I^2 = 62.4\%$] (图 3), 表明使用体感诱发电位可平均检测到粘多糖贮积症中 63% 的神经异常。剩余的 37% 可以是真(或假)阴性结果, 目前可用的数据无法就此给出具体答案。

3.3.3. 听觉脑干反应

森林图说明了 Hedge 对 2 项研究的分析总结, 这些研究涉及符合纳入/排除标准的听觉脑干反应[18] [24]。该分析包括总共 20 名粘多糖患者, 其中 4 名被发现异常听觉脑干反应。神经异常病例比例的总体估计值为 9% [95% CI: 0.00~0.94, $I^2 = 85.6\%$] (图 3), 表明使用听觉脑干反应可平均检测到粘多糖中 9% 的神经异常。剩余的 91% 可能是由于神经异常的真或假否定性, 目前可用的数据无法回答。

3.3.4. 异质性

1) 整体异质性

可以基于一个或多个调节变量(即可能影响效应量的研究特征)来解释异质性。因此, 我们进行了元回归筛选作为最后一步包含在荟萃分析中的调节变量。

性别未能被评估为调节变量, 因为所纳入的研究中有 3/10 未报告所包括患者的性别信息。此外, 没有证据表明这些电生理检查发现的神经生理异常在男性和女性粘多糖贮积症患者之间存在差异[25]。因此, 性别未纳入回归和荟萃分析。

平均年龄, 检测方法, 出版年份和粘多糖贮积症亚型被认为是元回归的可能调节变量。当控制测试模态时($p = 0.024$), 整体 I^2 从 82.77% 降低到了 64.46%。因此, 检测方法被认为是所有后续元回归模型的重要调节者。之后, 将平均年龄($p = 0.361$)和出版年份($p = 0.193$)一同添加到把检测方法已设定为调节变量的元回归模型中进行分析。而当我们控制检测方法和粘多糖贮积症亚型后, 总体 I^2 从 82.77% 降低到 0.00%, 这意味着检测方法和粘多糖贮积症亚型就可以解释我们分析中的整个异质性。

比值比, 被定义为检测到的疾病的事件病例的比例除以未检测到的疾病的事件病例的比例。在成对比较中, 听觉脑干反应被设定为神经传导速度和体感诱发电位的对照。神经传导速度的指数测试系数为 2.457, 这意味着与听觉脑干反应测试相比, 神经传导速度测试会有更高几率检出神经功能异常。体感诱发电位的指数测试系数为 -1.258, 这意味着与听觉脑干反应测试相比, 体感诱发电位测试会有更低几率检出神经功能异常。

由于样本量较小, 粘多糖贮积症亚型必须组合成两组以减少元回归的变量数。一篇新发表的评论文章指出, 粘多糖 I/II/III 可能存在相似的神经学表现, 如神经认知衰退和中枢神经系统损伤相关的行为问题[26], 而粘多糖 IV/VI 没有显示这些变化。基于该研究结论, 我们将粘多糖 I/II/III 和粘多糖 IV/VI 虚拟编码为两组, 以进一步确定粘多糖贮积症亚型是否也在异质性中起作用。结果显示, 在不考虑电生理检测方法的基础上, 粘多糖 I/II/III ($p = 0.006$)和粘多糖 IV/VI ($p = 0.040$)可以用于解释数据的整体异质性。此外, 粘多糖 I/II/III ($p = 0.042$)而非粘多糖 IV/VI ($p = 0.925$)还能用于也能用于解释神经传导速度研究中的异质性。但由于样本量有限, 我们无法确定上述疾病亚型是否可以作为体感诱发电位和听觉脑干反应研究中的调节变量来进一步解释其异质性。

2) 基于电生理检测方法的异质性

在神经传导速度研究中, 异质性可完全由粘多糖贮积症亚型解释($p = 0.047$), 因为在控制粘多糖贮积症亚型后, I^2 从 50.7% 降低至了 0.00%。

在体感诱发电位研究中, 由于仅包括粘多糖贮积症 VI 患者, 因此粘多糖贮积症亚型不被视为异质性

调节变量。元回归后未发现出版年份和患者年龄是统计学上显著的调节变量。

在听觉脑干反应研究中, 由于样本量有限, 粘多糖贮积症亚型无法被视为慢化剂。与在体感诱发电位的研究中类似, 元回归后未发现出版年份和患者年龄是统计学上显著的调节变量。

4. 讨论

4.1. 研究新颖性

粘多糖贮积症的患病率低, 但在世界范围内和在中国这样的人口大国中该疾病的发病和患病人群数的绝对值却并非小数目。对于此类罕见病的早诊早治几乎都停留在阳性家族史的基础上(即潜在患者的家族中有先验者的存在), 而基因诊断技术被极大的依赖。然而, 基因诊断不仅相对昂贵, 有时仍难以诊断归类某些新突变基因所致的粘多糖疾病, 为做出准确诊断, 临床医生往往需要对患者进行随访从而才能监测到相关的临床症状体征的出现。这不仅要求极高的患者依从性, 同时事实上, 当患病体征出现时已错过了最佳的亚临床治疗时机。即使立即给与合适的治疗, 患者的预后已经不会优于疾病体征出现前了。然而, 由于研究数据的长期缺乏以及研究类型的单一, 导致迄今为止仍然没有一个基于循证证据来描述粘多糖贮积症患者神经生理异常比的研究, 而基于专家经验和个案报道的结论往往证据级别不高并难以被广泛运用。基于上述原因, 我们进行了该项荟萃分析研究。据作者所知, 此荟萃分析是首个基于循证证据来描述粘多糖贮积症患者神经生理异常比的研究。

4.2. 局限性

该荟萃分析有几点需要注意。首先, 本综述中包含的几乎所有研究以及一般的粘多糖都具有较小的样本量, 这引入了额外的异质性并限制了外推的可能性。

其次, 粘多糖是一种极为罕见且异质性极高的疾病, 由于其极低流行率, 因此, 许多研究相关因素仍然未知。如果将来可以获得其他文献, 则可以通过每个子类型下的各项细分分别进行荟萃分析。然而, 根据每 10 万人中 1.2 例的发病率, 上述荟萃分析在不久的将来也是不太可能的。最重要的是, 双重标准目前被粘多糖领域的专家用于在七种子类型下对粘多糖进行细分分组, 除非粘多糖细分的分组方式中的不一致标准得到解决, 任何对于特定亚型进行的荟萃分析仍需被谨慎对待, 特别是因为即使在最佳情况下, 这也不太可能以比我们目前采取的方法能更有效地回答我们的研究问题。

另外, Husain (2006)是唯一一个包含多项上述电生理测试的研究, 其研究包含了神经传导速度和听觉脑干反应。尽管如此, 由于测试方式不同于其他被纳入的研究, 该研究的神经传导速度结果没有被包括在统计分析中。因此, 我们从该研究中仅提取了听觉脑干反应数据用于定量分析。

我们认为虽然视觉诱发电位在该人群中也有潜在的早期诊断价值, 然而视觉诱发电位的测试过程中需要患者的合作, 这造成难以在某些儿童病患中进行该项测试。相比之下, 听觉脑干反应, 神经传导速度和体感诱发电位几乎不需要患者努力。例如, 可以在睡眠或镇静时获得听觉脑干反应。因此, 视觉诱发电位并没有被纳入该荟萃分析研究中。

4.3. 未来研究方向

未来的研究应考虑将这三种电生理测试相互结合使用并考虑其他因素, 例如疾病进展阶段及患病时间等。此外, 可纳入视觉诱发电位等其他电生理测试进行对比分析。另一方面, 我们想得到更为直接的数据来回答本研究的问题, 但由于罕见病的病例搜集有相当难度, 并且临床实际中几乎不可能做到罕见病的病例对照试验, 科研人员可建议在将来采用半实验设计来应对上述实践中的问题。

4.4. 结论

无论粘多糖贮积症亚型如何, 和听觉脑干反应和体感诱发电位相比, 当使用神经传导速度测试时, 所测得的神经生理学异常的占比始终最大, 这间接反映了在粘多糖贮积症中, 周围神经系统病变率高于中枢神经系统异常率。基于不同的电生理学测试方法(即神经传导速度, 体感诱发电位或听觉脑干反应)和粘多糖贮积症亚型, 所得的神经生理学功能异常率有统计学上的显著差异, 而发表年份和患者年龄并无法用于解释文献结论间的异质性。这说明, 疾病亚型相关的神经异常率的差异可能是因为亚型与神经病变严重性高度相关, 然而这并不足以说明我们可以单纯就疾病亚型而决定对患者使用酶替代疗法或是干细胞移植。相反, 根据目前的数据, 治疗决策应该结合相应的电生理测试结果来觉察疾病的进展和严重程度, 从而制定出正确的诊治计划。

分析结果支持了神经传导速度、听觉脑干反应和体感诱发电位在协助粘多糖贮积症诊断中的价值。但我们仍需进一步的研究来确认是否联合使用上述测试会比单独使用这些测试中的任何一个能给出对粘多糖贮积症中神经生理异常更为敏感的诊断。

致 谢

我们感谢 Tessa Utz 医生(听力学家)为本文提供了有助于研究的见解和专业知识。

利益冲突

作者报告没有竞争利益。

资金来源

该研究没有从公共, 商业或非营利部门获得任何资金。

参考文献

- [1] Muenzer, J. (2004) The Mucopolysaccharidoses: A Heterogeneous Group of Disorders with Variable Pediatric Presentations. *Journal of Pediatrics*, **144**, S27-S34. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.01.052>
- [2] Shapiro, E.G., Escolar, M.L., Delaney, K.A. and Mitchell, J.J. (2017) Assessments of Neurocognitive and Behavioral Function in the Mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*, **122s**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.007>
- [3] Duffner, P.K., Caggana, M., Orsini, J.J., Wenger, D.A., Patterson, M.C., Crosley, C.J., Kurtzberg, J., Arnold, G.L., Escolar, M.L., Adams, D.J., Andriola, M.R., Aron, A.M., Ciafaloni, E., Djukic, A., Erbe, R.W., Galvin-Parton, P., Helton, L.E., Kolodny, E.H., Kosofsky, B.E., Kronn, D.F., Kwon, J.M., Levy, P.A., Miller-Horn, J., Naidich, T.P., Pellegrino, J.E., Provenzale, J.M., Rothman, S.J. and Wasserstein, M.P. (2009) Newborn Screening for Krabbe Disease: the New York State Model. *Pediatric Neurology*, **40**, 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.010>
- [4] Holt, J., Poe, M.D. and Escolar, M.L. (2011) Early Clinical Markers of Central Nervous System Involvement in Mucopolysaccharidosis Type II. *The Journal of Pediatrics*, **159**, 320-326. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.019>
- [5] Aldenhoven, M., Wynn, R.F., Orchard, P.J., O'Meara, A., Veys, P., Fischer, A., Valayannopoulos, V., Neven, B., Rovelli, A., Prasad, V.K., Tolar, J., Allewelt, H., Jones, S.A., Parini, R., Renard, M., Bordon, V., Wulffraat, N.M., de Koning, T.J., Shapiro, E.G., Kurtzberg, J. and Boelens, J.J. (2015) Long-Term Outcome of Hurler Syndrome Patients after Hematopoietic Cell Transplantation: An International Multicenter Study. *Blood*, **125**, 2164-2172. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-608075>
- [6] Wraith, J.E., Scarpa, M., Beck, M., Bodamer, O.A., De Meirleir, L., Guffon, N., Meldgaard Lund, A., Malm, G., Van der Ploeg, A.T. and Zeman, J. (2008) Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome): A Clinical Review and Recommendations for Treatment in the Era of Enzyme Replacement Therapy. *European Journal of Pediatrics*, **167**, 267-277. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>
- [7] Manguiere, F. (1999) Somatosensory Evoked Potentials. In: Niedermeyer, F.H. and Lopes da Silva, E., Eds., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 4th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1067-1120.

- [8] Kwon, J.-Y., Ko, K., Sohn, Y.B., Kim, S.J., Park, S.W., Kim, S.-H., Cho, S.-Y. and Jin, D.-K. (2011) High Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in Children with Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome). *American Journal of Medical Genetics Part A*, **155A**, 1329-1335.
- [9] Jadhav, T., Kornberg, A.J., Peters, H., Lee, J. and Ryan, M.M. (2014) 11. Carpal Tunnel Syndrome in Pediatric Mucopolysaccharidoses. *Clinical Neurophysiology*, **125**, e4-e5. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.033>
- [10] Taori, G.M., Iyer, G.V., Abraham, J. and Mammen, K.C. (1971) Electrodiagnostic Studies in Lipidoses, Mucopolysaccharidoses, and Leukodystrophies. I. Nerve Conduction and Needle Electromyographic Studies. *Neurology*, **21**, 303-306. <https://doi.org/10.1212/WNL.21.3.303>
- [11] Fowler, G.W. (1974) Neuropathy in Mucopolysaccharidosis Type 3. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **14**, 29-34.
- [12] Haddad, F.S., Jones, D.H., Vellodi, A., Kane, N. and Pitt, M.C. (1997) Carpal Tunnel Syndrome in the Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, **79**, 576-582.
- [13] Baumer, T., Buhning, N., Schelle, T., Munchau, A. and Muschol, N. (2016) Nerve Ultrasound in Clinical Management of Carpal Tunnel Syndrome in Mucopolysaccharidosis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **58**, 1172-1179. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13127>
- [14] Mollmann, C., Lampe, C.G., Muller-Forell, W., Scarpa, M., Harmatz, P., Schwarz, M., Beck, M. and Lampe, C. (2013) Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *JIMD Reports*, **11**, 65-72. https://doi.org/10.1007/8904_2013_223
- [15] Horovitz, D.D.G., de Sá Pacheco Carneiro Magalhaes, T., Pena e Costa, A., Carelli, L.E., Souza e Silva, D., de Linhares e Riello, A.P.F. and Llerena, J.C.J. (2011) Spinal Cord Compression in Young Children with Type VI Mucopolysaccharidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*, **104**, 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.07.019>
- [16] Munoz-Rojas, M.-V., Vieira, T., Costa, R., Fagundes, S., John, A., Jardim, L.B., Vedolin, L.M., Raymundo, M., Dickson, P.I., Kakkis, E. and Giugliani, R. (2008) Intrathecal Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type I and Symptomatic Spinal Cord Compression. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **146**, 2538-2544. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32294>
- [17] Lampe, C., Lampe, C., Schwarz, M., Muller-Forell, W., Harmatz, P. and Mengel, E. (2013) Craniocervical Decompression in Patients with Mucopolysaccharidosis VI: Development of a Scoring System to Determine Indication and Outcome of Surgery. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **36**, 1005-1013. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9591-5>
- [18] Perretti, A., Petrillo, A., Pelosi, L., Balbi, P., Parenti, G., Riemma, A. and Strisciuglio, P. (1990) Detection of Early Abnormalities in the Mucopolysaccharidoses by the Use of Visual and Brainstem Auditory Evoked Potentials. *Neuropediatrics*, **21**, 83-86. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1071467>
- [19] Sieni, E., Barba, C., Mortilla, M., Savelli, S., Grisotto, L., Di Giacomo, G., Romano, K., Fonda, C., Biggeri, A., Guerini, R. and Arico, M. (2015) Early Diagnosis and Monitoring of Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis. *PLoS ONE*, **10**, e0131635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131635>
- [20] Chen, Y.J., Kurokawa, T., Mitsudome, A., Hanai, T., Narazaki, O. and Ueda, K. (1986) Brainstem Auditory Evoked Potentials in Children with Neurodegenerative Diseases. *European Journal of Pediatrics*, **145**, 471-474. <https://doi.org/10.1007/BF02429045>
- [21] Jazayeri, S., Ashraf, A., Karimian, H., Moghari, A. and Azadeh, A. (2015) Test-Retest Reliability of Transcarpal Sensory NCV Method for Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **18**, 60-62.
- [22] American Association of Electrodiagnostic Medicine and Olney, R.K. (1999) Guidelines in Electrodiagnostic Medicine. Consensus Criteria for the Diagnosis of Partial Conduction Block. *Muscle & Nerve*, **8**, S225-S229.
- [23] Van Asseldonk, J.T.H., Van Den Berg, L.H., Wieneke, G.H., Wokke, J.H.J. and Franssen, H. (2006) Criteria for Conduction Block Based on Computer Simulation Studies of Nerve Conduction with Human Data Obtained in the Forearm Segment of the Median Nerve. *Brain*, **129**, 2447-2460. <https://doi.org/10.1093/brain/awl197>
- [24] Husain, A.M., Escobar, M.L. and Kurtzberg, J. (2006) Neurophysiologic Assessment of Mucopolysaccharidosis III. *Clinical Neurophysiology*, **117**, 2059-2063. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.05.031>
- [25] Chen, S., Andary, M., Buschbacher, R., Del Toro, D., Smith, B., So, Y., Zimmermann, K. and Dillingham, T.R. (2016) Electrodiagnostic Reference Values for Upper and Lower Limb Nerve Conduction Studies in Adult Populations. *Muscle Nerve*, 371-377. <https://doi.org/10.1002/mus.25203>
- [26] Scarpa, M., Orchard, P.J., Schulz, A., Dickson, P.I., Haskins, M.E., Escobar, M.L. and Giugliani, R. (2017) Treatment of Brain Disease in the Mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*, **122S**, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.007>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org