

肌萎缩侧索硬化的F波与低频重复神经电刺激的特点

漆文静, 聂湘涛, 马永博, 郭秀明

重庆医科大学附属第一医院, 神经内科, 重庆

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月9日; 发布日期: 2022年5月16日

摘 要

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种同时累及上下运动神经元的神经系统变性疾病, 目前尚无有效治愈方法, 但早期诊断尽早治疗可延长患者生存期。肌电图检查是诊断ALS的重要方法。本文将着重分析总结ALS患者F波与低频重复神经电刺激的特点, 为临床医生早期诊断ALS提供参考。

关键词

肌萎缩侧索硬化, F波, 低频重复神经电刺激

F Wave and Low Frequency Repetitive Nerve Stimulation of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Wenjing Qi, Xiangtao Nie, Yongbo Ma, Xiuming Guo

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 12th, 2022; accepted: May 9th, 2022; published: May 16th, 2022

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease involving upper and lower motor neurons. There is no effective medication for ALS, but early diagnosis and early treatment can prolong the survival of patients. Electromyography is an important method to diagnose ALS. This paper focuses on analyzing and summarizing the characteristics of F wave and low frequency repetitive nerve stimulation in ALS patients, so as to provide reference for clinicians in early diagnosis of ALS.

文章引用: 漆文静, 聂湘涛, 马永博, 郭秀明. 肌萎缩侧索硬化的 F 波与低频重复神经电刺激的特点[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3950-3956. DOI: 10.12677/acm.2022.125573

Keywords

Amyotrophic Lateral Sclerosis, F Wave, Low Frequency Repetitive Nerve Stimulation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

ALS 是一种严重致残、致死性高的神经退行性疾病,同时累及上下运动神经元。临床表现为肢体无力、言语或吞咽困难、肌肉萎缩、呼吸衰竭等。感觉、括约肌、动眼肌功能一般不受累。一般在 40~50 岁发病,平均每年发病率为 2~3/10 万[1]。根据起病年龄、性别、起病部位,平均生存周期在 3~5 年不等。ALS 临床症状复杂多样,在怀疑 ALS 时必须认真进行病史询问并仔细检查有无腱反射活跃、病理征阳性、肌阵挛等上运动神经元(upper motor neuron, UMN)损害的表现及肢体力量减退、肌肉萎缩、肌肉跳动等下运动神经元(lower motor neuron, LMN)损害的表现,进一步完善神经电生理、影像学、实验室检查,必要时完善基因检测以明确诊断及排除其他疾病。根据 El Escorial 标准[2]、Awaji 标准[3]及黄金海岸标准[4],肌电图检查在 ALS 诊断中十分重要。ALS 患者 F 波出现率减低被大多数神经内科医师所熟悉,但巨大 F 波的出现及低频重复神经电刺激波幅递减现象未引起足够的重视。因此,笔者检索国内外相关文献,综述 ALS 患者的 F 波与低频重复神经电刺激的特点,以提高临床医生对该病肌电图特征的认识。

2. F 波

2.1. F 波的生理机制

F 波最早是在足部肌肉上记录,是兴奋沿运动神经纤维逆向传导至脊髓前角细胞激活后放电产生,是超强电刺激 M 波之后的一个晚成分[5]。当周围神经受到超强电刺激后,兴奋顺向传导至效应肌肉,出现第一个的复合肌肉动作电位(compound muscle activity potential, CMAP)即 M 波;同时神经冲动逆行向运动纤维近端传导至脊髓,兴奋前角细胞,冲动在顺向沿运动纤维传至效应肌肉,出现第二次肌肉反应,在 M 波之后的一个的肌肉动作电位,即 F 波。在逆向传导通路中,有髓鞘轴突的近端部分、轴丘和轴索细胞体膜这三个位置对 F 波的进一步传播至关重要,任何一个位置被阻断都会影响 F 波[6] [7]。当细胞体膜轻度去极化时,逆行动作电位易激活,容易产生回返放电;当细胞体膜过度去极化时,将导致轴索细胞体延迟缩短发生轴丘阻滞,不能产生回返放电[6] [8]。F 波的传导通路均为运动神经,有利于发现运动神经通路尤其是近端神经的病变[9]。F 波与运动神经元的兴奋性有关,因此 F 波评估脊髓前角细胞及运动神经近端的功能十分重要[10] [11]。F 波反应在上肢较明显。因为每次超强刺激的运动神经元数量及兴奋性不同,F 波的形状和潜伏期是可变的。临床常用的 F 波参数主要有 F 波出现频率、F 波速度、F 波最小潜伏期、F 波平均潜伏期、F 波波幅、重复 F 波等。

2.2. F 波出现率

F 波出现率(F persistence, Fp)定义为一定数量超强刺激下出现 F 波的比率。正常人 Fp 在 80%及以上,Fp 受运动神经元池兴奋性及前角细胞数量的影响[12] [13]。ALS 患者的脊髓运动神经元兴奋性改变,运动神经元兴奋性过高或过低均影响 Fp。Curt A 等[14]认为 Fp 与运动神经元池受损的严重程度呈正相关,

因此可将 FP 作为神经受损程度及评价预后的指标。刘明生等[13]学者在研究 91 例 ALS 患者的 F 波特点时,发现 Fp 下降与肌肉萎缩程度呈正相关,肌肉萎缩程度越重,Fp 减少越明显。ALS 患者在出现临床症状时前角细胞数量已减少 30%,FP 降低可提示亚临床 LMN 损害[15]。FP 可以比针极肌电图更早判断运动神经元损伤的程度。

2.3. F 波潜伏期

F 波潜伏期最常关注 F 波最小潜伏期(F wave minimal latence, FLmin)和 F 波平均潜伏期(F wave mean latence, FLmean),受身高及年龄影响。F 波潜伏期是刺激点传入脊髓并从运动神经轴索传出的时间,反映整个通路的功能状态。研究表明,在超强电刺激下,最快的 F 波由传导速度最快的运动神经元产生[12]。FLmin 与最快的运动纤维有关。FLmean 是所测所有 F 波潜伏期的平均值,与激活的所有运动纤维均相关。F 波潜伏期在不同的实验室参考值有差异,上肢 F 波潜伏期常为 25~32 ms,下肢为 45~56 ms。F 波潜伏期的范围即 F 波时间离散度(F chronodispersion, FCD)。正常情况下,在相同条件的刺激下,FCD 一般为几毫秒。ALS 患者 FLmean、FLmin 及 FCD 延长,其可能的机制是 1) 脊髓前角细胞、轴索变性 & 前角细胞数量减少是 ALS 的主要病理改变,这些改变将引起神经末梢的营养代谢不足,导致快传导纤维优先受损[16]。2) 近端神经节或神经根继发性脱髓鞘。3) 近端轴突发生肿胀[17]。

2.4. F 波时限、巨大 F 波、F/M 波幅比、重复 F 波

F 波时限和波幅取决于许多因素,最重要的是单个运动单位大小,其次是同步激活的运动单位数量。ALS 患者由于单个运动单位增大因此可出现 F 波时限增宽,Bischoff C 等[18]还发现 ALS 患者 F 波时限增宽与上运动神经元受损导致受抑制的多相晚反射抑制有关。巨大 F 波定义为:F 波峰-峰值波幅大于健康志愿者最大 F 波峰-峰值的 2 个标准差的 F 波。上肢 F 波波幅 ≥ 1.2 mV,下肢 ≥ 1.08 mV [19]。正常人一般无巨大 F 波,由于上运动神经元损害导致的运动神经元兴奋性增高和下运动神经元损害所致的侧枝芽生进行功能性代偿及运动单位增大[13] [20],ALS 患者可出现巨大 F 波[21]。运动神经元兴奋性增高引起的巨大 F 波在 ALS 疾病早期即可出现。王恒恒等[22]学者研究发现有锥体束征的 ALS 患者中出现巨大 F 波的阳性率明显高于无锥体束征的 ALS 患者。正常情况下锥体束抑制中枢神经系统,锥体束受损时脊髓前角运动神经元兴奋性增高,增加同步放电,出现巨大 F 波[23]。巨大 F 波的出现间接反映 UMN 损害,有助于无 UMN 损害的 ALS 的诊断[15]。由于受累的脊髓运动神经元池损害的严重程度不同,ALS 的 F 波波幅增高常呈非对称分布[24]。方佳等[20]学者对 55 例 ALS 患者进行 F 波测定及比较 F 波波幅与病程、疾病进展速度的关系发现,巨大 F 波的出现与病程无统计学差异,他们还发现出现巨大 F 波的 ALS 患者的疾病进展速度慢于未出现巨大 F 波的 ALS 患者,由此认为巨大 F 波的出现提示运动单位丢失后神经再支配和功能代偿相对较好。F/M 波幅比定义为 F 波波幅与 M 波波幅之比。由于产生 F 波的运动神经元仅占运动神经元池的 1%~5%,因此 F 波波幅比 M 波要小得多,F/M 波幅比一般小于 5% [8] [25]。F/M 波幅比与逆向激活的运动神经元的比例有关[26]。重复 F 波定义为波幅、波形及潜伏期相同的 F 波。重复 F 波的波幅及面积比一般 F 波的大,提示重复 F 波有更多的运动单位参与[12]。目前已证实重复 F 波见于周围神经病、ALS 及脊髓灰质炎中,这提示重复 F 波的出现与运动神经元和轴突受累有关[27] [28]。在 ALS 患者中,重复 F 波、F/M 波幅比增加,可能是运动神经元数量减少、神经再支配及运动神经元兴奋性增高所致[29]。研究发现有锥体束征的 ALS 患者的重复 F 波及 F/M 波幅比明显高于无锥体束征的 ALS 患者,提示重复 F 波及 F/M 波幅比可反映 UMN 损害[8]。

3. 低频重复神经电刺激

重复神经电刺激(Repetitive nerve stimulation, RNS)是诊断神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)

病变的重要技术,临床上最常用于诊断重症肌无力(myasthenia gravis, MG)和 Lambert-Eaton 综合征。最早于 1959 年 Mulder 等[30]发现 1 例 ALS 患者低频 RNS 波幅递减,首次揭露 ALS 存在 NMJ 损害。Killian 等[31]研究发现至少有 50%的 ALS 患者斜方肌上记录的低频 RNS 出现了不同程度的波幅递减。目前国内研究已证实 ALS 患者可出现 RNS 低频递减,据目前文献报道 ALS 患者 RNS 低频递减的阳性率在 29%~83%不等[32]。虽然大量文献指出 ALS 可出现 RNS 低频递减反应,但指南中或者临床上并未将 RNS 检查作为 ALS 的常规肌电图检查。

通常我们将 RNS 递减定义为第 4 波或第 5 波 CMAP 波幅相较于第一波 CMAP 波幅下降的百分比,国际标准将 $\geq 10\%$ 视为阳性。有部分学者指出 10%的递减更适合 MG,而非 ALS。Zheng [33]等在研究中发现不同肌肉的 RNS 减少的临界值有细微不同,如拇短展肌 $> 5.8\%$,小指展肌 $> 4.8\%$,三角肌 $> 6\%$,斜方肌 $> 5.1\%$,肱二头肌 $> 5.2\%$,结果表明将 $> 5\%$ 作为 RNS 递减的标准时,RNS 对诊断 ALS 更敏感。最后一波 CMAP 波幅相较于第一波 CMAP 波幅增加的百分比即为波幅递增,国际标准将 $\geq 100\%$ 视为阳性。学者们一致认为 ALS 存在 RNS 低频递减,无高频递增。

Iwanami 等[34]在 ALS 患者中行 RNS 测定时发现,在 1, 2, 3, 5, 10, 20 Hz 的刺激频率下,3 Hz 刺激时 RNS 降幅最大。刘文秀[35]等学者也发现不同频率(1 Hz 和 3 Hz)刺激同一根神经时,3 Hz 刺激时 RNS 阳性率高于 1 Hz。因此 ALS 患者行 RNS 低频检查时优先选择 3 Hz 的刺激频率。

ALS 出现低频 RNS 波幅递减的机制不明。大部分学者认为是突触的结构及神经电生理的改变导致突触安全系数降低,从而致神经突触功能传递障碍。部分学者认为可能是 ALS 患者不成熟的侧枝芽生的安全系数低和退行性病变的轴突传导不稳定,新产生的突触传导阻滞而致突触传递功能受限[36]。Verma 等[37]认为,NMJ 是一种特殊的三方化学突触,涉及突触前运动神经元、突触后骨骼肌和终末雪旺细胞之间良好协调的通信,可能是 NMJ 细胞成分分子改变导致 ALS 中有效神经肌肉传递的丧失。另一观点认为,可能是轴突离子通道功能紊乱而出现 RNS 低频递减反应,而与 NMJ 的功能无关。由于功能性钾通道缺失而导致钠通道的内流激活延长而呈不兴奋的去极化状态[38]。也有人认为 NMJ 功能障碍是由于神经变性干扰乙酰胆碱转移酶的合成,导致轴突转运延迟,影响终板电位的产生[39]。

ALS 患者上肢近端更易发生 RNS 低频递减反应,原因是远端肌肉比近端肌肉的终板安全系数更高。提醒我们在研究 ALS 的低频 RNS 时可优先选择上肢近端肌肉,比如斜方肌、三角肌等,从而提高 RNS 的阳性率。研究发现在远端掌肌中,大鱼际肌比小鱼际肌低频递减更明显[40],这符合特征性的“分裂手”现象。

目前 RNS 低频递减是否可表示疾病进展速度,结论尚未统一。Bernstein 等[41]发现在快速进展的运动神经元疾病中小指展肌记录的低频 RNS 明显递减,而缓慢进展的患者无 RNS 低频递减现象,认为 RNS 低频递减是疾病快速进展的表现。部分学者也发现 RNS 低频递减比率与复合肌肉动作电位呈负相关[40],也就是说 CMAP 波幅越低,低频 RNS 衰减更明显,而 CMAP 波幅与肌肉萎缩程度和脊髓下运动神经元损害程度相关,随着疾病进展,CMAP 逐渐降低,RNS 衰减逐渐增加,因此认为低频 RNS 可用于反映 ALS 的疾病进展。但另一部分学者认为 RNS 低频递减与疾病进展速度无关[35] [42]。Killian 等[31]对 30 名 ALS 患者进行长期随访发现,随着病程增加低频 RNS 衰减保持不变或增加,但有 25%的患者一直不出现 RNS 低频递减,因此 RNS 衰减与严重程度、疾病分期或进展之间无相关性。

低频 RNS 可用于 ALS、平山病、颈椎病性肌萎缩、周围神经病的鉴别诊断,在疾病早期阶段,ALS 与平山病、颈椎病性肌萎缩的临床表现相似,Zheng 等[43]研究发现即使在疾病早期,ALS 患者 RNS 低频递减阳性率明显高于平山病、颈椎病性肌萎缩患者,因此支持了低频 RNS 的临床应用。

4. 结论

综上所述,ALS 患者可出现 FLmin、FLmean 延长,F 波时间离散度延长,F/M 波幅比、重复 F 波数

量增加,出现巨大 F 波和 RNS 低频递减。出现巨大 F 波及 F/M 波幅比、重复 F 波数量增加提示存在 UMN 损害,可为 ALS 患者提供 UMN 损害的肌电图证据。FP 减少可反映 ALS 疾病严重及预后较差。RNS 低频递减能否反映 ALS 的疾病进展速度,观点尚未统一,但出现 RNS 低频递减有助于鉴别 ALS 与平山病、颈椎病性肌萎缩等疾病。F 波和重复神经电刺激检查具有可重复、无创、患者可忍受、操作相对简单的特点,因此推荐将 F 波和 RNS 检查用于 ALS 的辅助诊断、随诊,这将对临床工作产生极大的帮助。

致 谢

首先感谢我的导师郭老师,在郭老师的悉心指导下我的论文才能如此顺利地完成。感谢郭老师对我的论文提出了许多建设性意见,并向我讲解论文中出现的问题,给予专业上的指导。

参考文献

- [1] Damme, P.V., Veldink, J.H., Blitterswi, M.V., et al. (2011) Expanded ATXN2 CAG Repeat Size in ALS Identifies Genetic Overlap between ALS and SCA2. *Neurology*, **76**, 2066-2072. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821f445b>
- [2] Brooks, B.R. (1994) El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Contributors. *Journal of the Neurological Sciences*, **124**, 96-107. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(94\)90191-0](https://doi.org/10.1016/0022-510X(94)90191-0)
- [3] de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., et al. (2008) Electrodiagnostic Criteria for Diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.143>
- [4] Shefner, J.M., Al-Chalabi, A., Baker, M.R., et al. (2020) A Proposal for New Diagnostic Criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*, **131**, 1975-1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
- [5] Maglader, J.W. and McDougal Jr., D.B. (1950) Electrophysiological Studies of Nerve and Reflex Activity in Normal Man. I. Identification of Certain Reflexes in the Electromyogram and the Conduction Velocity of Peripheral Nerve Fibers. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, **86**, 265-290.
- [6] Schiller, H.H. and Stalberg, E. (1978) F Responses Studied with Single Fibre EMG in Normal Subjects and Spastic Patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **41**, 45-53. <https://doi.org/10.1136/jnnp.41.1.45>
- [7] Eccles, J.C. (1955) The Central Action of Antidromic Impulses in Motor Nerve Fibres. *Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, **260**, 385-415. <https://doi.org/10.1007/BF00363548>
- [8] 方佳, 崔丽英. F 波在肌萎缩侧索硬化中的应用和机制探讨[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(12): 876-879.
- [9] 刘明生, 崔丽英, 李晓光, 等. 多灶性运动神经病的临床和神经电生理研究[J]. 中华神经科杂志, 2004(1): 66-68.
- [10] Milanov, I. (1999) Clinical and Neurophysiological Correlations of Spasticity. *Functional Neurology*, **14**, 193-201.
- [11] Fierro, B., Raimondo, D. and Modica, A. (1990) Analysis of F Response in Upper Motoneurone Lesions. *Acta Neurologica Scandinavica*, **82**, 329-334. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb03311.x>
- [12] Guilloff, R.J. and Modarres-Sadeghi, H. (1991) Preferential Generation of Recurrent Responses by Groups of Motor Neurons in Man. Conventional and Single Unit F Wave Studies. *Brain*, **114**, 1771-1801. <https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1771>
- [13] 刘明生, 崔丽英, 汤晓芙, 等. 91 例肌萎缩侧索硬化症的 F 波和神经传导研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2003, 10(4): 258-261.
- [14] Curt, A., Keck, M.E. and Dietz, V. (1997) Clinical Value of F-Wave Recordings in Traumatic Cervical Spinal Cord Injury. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **105**, 189-193. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)96626-1](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)96626-1)
- [15] Drory, V.E., Kovach, I. and Groozman, G.B. (2001) Electrophysiologic Evaluation of Upper Motor Neuron Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, **2**, 147-152. <https://doi.org/10.1080/146608201753275616>
- [16] Schiffer, D., Cordera, S., Giordana, M.T., et al. (1995) Synaptic Vesicle Proteins, Synaptophysin and Chromogranin A in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, **129**, 68-74. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(95\)00068-D](https://doi.org/10.1016/0022-510X(95)00068-D)
- [17] Argyriou, A.A., Polychronopoulos, P., Talelli, P., et al. (2006) F Wave Study in Amyotrophic Lateral Sclerosis: As-

- essment of Balance between Upper and Lower Motor Neuron Involvement. *Clinical Neurophysiology*, **117**, 1260-1265. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.002>
- [18] Bischoff, C., Schoenle, P.W. and Conrad, B. (1992) Increased F-Wave Duration in Patients with Spasticity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **32**, 449-453.
- [19] Ibrahim, I.K. and el-Abd, M.A. (1997) Giant Repeater F-Wave in Patients with Anterior Horn Cell Disorders. Role of Motor Unit Size. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, **76**, 281-287. <https://doi.org/10.1097/00002060-199707000-00006>
- [20] 方佳, 崔丽英, 刘明生, 等. 肌萎缩侧索硬化患者巨大 F 波特点研究[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(10): 740-744.
- [21] Veltsista, D., Papapavlou, C. and Chroni, E. (2019) F Wave Analyzer, a System for Repeater F-Waves Detection: Application in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, **130**, 1954-1961. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.002>
- [22] 王恒恒, 陈娜, 翦凡, 等. 肌萎缩侧索硬化上运动神经元损害对 F 波的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(10): 586-590.
- [23] Yasumoto, S. and Mitsudome, A. (2004) F-waves in Neonates: Increased Spinal Anterior Horn Motor Neuron Excitability. *Brain & Development*, **26**, 8-11. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00070-6)
- [24] 陈瑛, 尹厚民, 章殷希, 丁美萍. 肌萎缩侧索硬化患者肌电图 F 波和束颤波的特点及其相关性[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(6): 530-532, 475.
- [25] Thomas, C.K., Johansson, R.S. and Bigland-Ritchie, B. (2002) Incidence of F Waves in Single Human Thenar Motor Units. *Muscle & Nerve*, **25**, 77-82. <https://doi.org/10.1002/mus.10005>
- [26] Mesrati, F. and Vecchierini, M.F. (2004) F-waves: Neurophysiology and Clinical Value. *Neurophysiologie Clinique*, **34**, 217-243. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2004.09.005>
- [27] Chroni, E., Tendero, I.S., Punga, A.R. and Stålberg, E. (2012) Usefulness of Assessing Repeater F-Waves in Routine Studies. *Muscle & Nerve*, **45**, 477-485. <https://doi.org/10.1002/mus.22333>
- [28] Hachisuka, A., Komori, T., Abe, T. and Hachisuka, K. (2015) Repeater F-Waves Are Signs of Motor Unit Pathology in Polio Survivors. *Muscle & Nerve*, **51**, 680-685. <https://doi.org/10.1002/mus.24428>
- [29] Oguz Akarsu, E., Sirin, N.G., Kocasoy Orhan, E., et al. (2020) Repeater F-Waves in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Electrophysiologic Indicators of Upper or Lower Motor Neuron Involvement? *Clinical Neurophysiology*, **131**, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.030>
- [30] Mulder, D.W., Lambert, E.H. and Eaton, L.M. (1959) Myasthenic Syndrome in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology*, **9**, 627-631. <https://doi.org/10.1212/WNL.9.10.627>
- [31] Killian, J.M., Wilfong, A.A., Burnett, L., Appel, S.H. and Boland, D. (1994) Decremental Motor Responses to Repetitive Nerve Stimulation in ALS. *Muscle & Nerve*, **17**, 747-754. <https://doi.org/10.1002/mus.880170708>
- [32] 马婧玥, 刘向一, 樊东升, 等. 肌萎缩侧索硬化中重复神经电刺激的低频递减反应[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(9): 728-732.
- [33] Zheng, C., Jin, X., Zhu, Y., Lu, F., Jiang, J. and Xia, X. (2017) Repetitive Nerve Stimulation as a Diagnostic Aid for Distinguishing Cervical Spondylotic Amyotrophy from Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Spine Journal*, **26**, 1929-1936. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5060-4>
- [34] Iwanami, T., Sonoo, M., Hatanaka, Y., Hokkoku, K., Oishi, C. and Shimizu, T. (2011) Decremental Responses to Repetitive Nerve Stimulation (RNS) in Motor Neuron Disease. *Clinical Neurophysiology*, **122**, 2530-2536. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.019>
- [35] 刘文秀, 陈朝晖, 凌丽, 等. 53 例肌萎缩侧索硬化患者重复神经电刺激特点分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 97(29): 2297-2231.
- [36] 张洁, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化患者重复神经电刺激变化与疾病进展的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3): 182-184.
- [37] Verma, S., Khurana, S., Vats, A., et al. (2022) Neuromuscular Junction Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Molecular Neurobiology*, **59**, 1502-1527. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02658-6>
- [38] Kaires, P.A. (2002) Prognostic Value of Decremental Responses to Repetitive Nerve Stimulation in ALS Patients. *Neurology*, **58**, 836. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.836>
- [39] Kim, J.Y., Park, K.D., Kim, S.M. and Sunwoo, I.N. (2011) Repetitive Nerve Stimulation Test in Amyotrophic Lateral Sclerosis with Predominant Oropharyngeal Manifestations. *Journal of Clinical Neurology*, **7**, 31-33. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.1.31>
- [40] Yamashita, S., Sakaguchi, H., Mori, A., et al. (2012) Significant CMAP Decrement by Repetitive Nerve Stimulation Is

-
- More Frequent in Median than Ulnar Nerves of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle & Nerve*, **45**, 426-428. <https://doi.org/10.1002/mus.22301>
- [41] Bernstein, L.P. and Antel, J.P. (1981) Motor Neuron Disease: Decremental Responses to Repetitive Nerve Stimulation. *Neurology*, **31**, 204-207. <https://doi.org/10.1212/WNL.31.2.202>
- [42] Hu, F., Jin, J., Kang, L., *et al.* (2018) Decremental Responses to Repetitive Nerve Stimulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Neurology*, **80**, 151-156. <https://doi.org/10.1159/000494670>
- [43] Zheng, C., Zhu, D., Lu, F., *et al.* (2017) Compound Muscle Action Potential Decrement to Repetitive Nerve Stimulation between Hirayama Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **34**, 119-125. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000336>