

家族性面神经麻痹的相关研究进展

马 涵¹, 蔡鹤云¹, 张 茜¹, 庞永强¹综述, 徐彦龙²审校

摘要: 家族性面神经麻痹(FFNP)是一种遗传性疾病,其发病机制目前尚无定论,可能与解剖因素、遗传因素、免疫因素等有关。该病复发率高、预后差,且易遗留后遗症,人们应该提高对该病的认识,并及时进行预防、早期诊断和治疗。本文将对国内外相关文献进行综述,以期提升临床医生对该病的认识。

关键词: 家族性面神经麻痹; 面神经管解剖异常; 复发; 后遗症; 综述

中图分类号: R745.1⁺2

文献标识码: A

Research advances in familial facial nerve paralysis MA Han, CAI Heyun, ZHANG Qian, et al. (Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Familial facial nerve paralysis (FFNP) is a genetic disorder, and its pathogenesis remains unclear, which may be associated with anatomical factors, genetic factors, and immune factors. This disease has a high recurrence rate and poor prognosis and tends to have sequelae. People should raise their awareness of this disease, and timely prevention and early diagnosis and treatment should be performed. This article reviews related articles in China and globally, so as to improve the understanding of this disease among clinicians.

Key words: Familial facial nerve paralysis; Anatomical abnormalities of the facial nerve canal; Recurrence; Sequelae; Review

面神经麻痹(facial nerve paralysis, FNP)是以面部表情肌群运动功能障碍为主要特征的一种疾病。1887年Neumann发现部分患有面神经麻痹的患者具有家族性发病倾向,此后又有多名学者报道临床中发现此种现象^[1-6]。此类具有家族聚集性发病的面神经麻痹又称家族性面神经麻痹(familial facial nerve paralysis, FFNP),属于特殊类型的FNP。目前尚无诊断FFNP的金标准,主要依靠临床症状、家族史等进行综合评估,尽可能早地发现并治疗对其预后有极大的帮助。本文就FFNP流行病学、发病机制、诊断和鉴别诊断、治疗的研究进展进行综述,旨在增加临床医生对该病的认识。

1 流行病学

家族性面神经麻痹是2020年全国科学技术名词审定委员会公布的神病学名词,目前尚未被纳入世界卫生组织(WHO)疾病国际分类代码,因此准确计算患病人数非常困难。

1988年Yanagihara等^[7]发现家族性面神经麻痹的发病率相当低,在他们研究的625例面神经麻痹患者中,仅有26例有明确的家族史,占4%,男女比例约为1.6:1,以40~49岁、60~69岁两个年龄段发病率最高,平均发病年龄约为42岁。更早时,Minowada、Takahashi、Fujiwara、Willbrand、Adour等报道

此病的发病率均低于8%,只有1963年Alter报道的发病率高达28.6%,这种差异可能与报告年份、调查方式及诊断方法的不同有关。2005年李健东等^[8]采用问卷形式调查就诊的262例Bell麻痹患者,发现3代直系及旁系亲属中有面神经麻痹患者的为20例,占总调查人数的7.6%。Girbau等^[1]则表明家族性面神经麻痹的发病率为4%~14%。FFNP虽然只占一小部分,但因其基数大,临床上并不少见。

Alonso等^[9]通过临床研究发现,该病发病的性别比例无差异。邱峰等^[10]报道了1家系5例面神经麻痹患者,男女比例为1.5:1,发病年龄为8~31岁。杨国华等^[2]报道的祖孙三代中皆为男性发病,而吕恒刚等^[3]报道的一家3例均为女性。上述研究表明,FFNP可发生于各个年龄段,但以中老年多见,在性别方面,家族性和散发性面神经麻痹之间没有显著差异。

2 发病机制

目前,FFNP的具体发病机制尚无定论,影响其发病的可能因素包括解剖因素、遗传因素和免疫

收稿日期:2023-09-15;修订日期:2023-11-30

作者单位:(1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;2. 甘肃省中医院,甘肃 兰州 730000)

通信作者:徐彦龙,E-mail:xuyanlong2000@163.com

因素。

2.1 解剖因素

DeSanto等^[11]认为遗传性面神经管解剖异常是家族性贝尔麻痹最常见的原因。有研究发现面神经麻痹患者患侧与健侧之间的面神经管直径具有显著的不对称性^[12]。面神经管最窄的部分是迷路段和鼓膜段,有学者发现面神经麻痹患者患侧的面神经管明显窄于健侧,尤其以迷路段更为明显,认为家族性的茎乳孔变窄可能在面神经麻痹的发生或加重中起重要作用^[13,14]。这些都表明患者面神经麻痹程度与其面神经管狭窄程度呈正相关,面神经管狭窄的患者更容易压迫到面神经。神经病理学研究^[15]显示家族性面神经麻痹患者面部运动神经元的数量明显少于正常对照组,且没有神经元变性或坏死、神经元丢失、神经胶质增生或钙化的迹象,说明该病患者除了面神经受损外,同时存在核性损害。综上,FFNP的发病可能与遗传性面神经管解剖异常以及面部运动神经元数量明显减少有关,此时,面神经更敏感,更容易受到侵害而发病。

2.2 遗传因素

2.2.1 FFNP的发生可能与常染色体显性遗传有关 常染色体显性遗传病在家系中大多是代代相传,Alter等^[16]早在1963年就报道了155例面神经麻痹患者中具有家族史患者的遗传机制,谱系数据表明它可能以低外显率的单个常染色体显性遗传性状传播,低外显率意味着在携带某种显性遗传病的缺陷基因的人群中,有一部分人不发病,缺陷的基因没能显示出相应的性状。Alrashdi等^[15]报道了1例FFNP病例,该家族中的3名成员的遗传方式与常染色体显性遗传是一致的。这为FFNP发病的遗传基础提供了证据。Kremer、Michielse等^[17,18]均通过对大家族的连锁分析,将致病基因定位于染色体3q21-q22上,但目前尚无研究报道与FFNP相关的突变基因。

早年间也有少数学者报道了FFNP的发生也可能与常染色体隐性遗传有关,之后有研究^[19]认为该结论可能与低外显率的常染色体显性遗传模式相混淆,故不作为该病的遗传模式。

2.2.2 FFNP的发生可能与多基因遗传有关 Alonso等^[9]调查了115名家族性面神经麻痹患者,发现其中30.5%的患者的一级亲属受到影响,且具有多基因

遗传的特征,而对照组中只有3.6%的患者受到一级亲属的影响,数据差异显著,提示家族性面神经麻痹可能涉及多基因遗传,患者在多种遗传因素下更容易发病,并认为任何患有这种疾病的人,其家庭成员发生面瘫的风险非常高。但这方面的研究还比较少,有待进一步深入探讨。

2.3 免疫因素

研究认为家族性面神经麻痹是一种具有遗传易感性的自身免疫性疾病^[19]。Mark等^[20]认为家族性面神经麻痹可能是继发于遗传性HLA同种抗原的自身免疫性疾病,也可能是基于面神经管尺寸异常导致的结构性疾病。在调查中发现,自身免疫性疾病患者的家庭成员更易患同类疾病。目前,大多数学者的注意力主要集中在人类白细胞抗原(HLA)系统上,它与多种自身免疫性疾病有着强烈的客观联系,特定类型的HLA已成为某些疾病的遗传标志。墨西哥一项对92例面神经麻痹患者进行的研究发现,在患者面神经麻痹发作时,其HLA-II类DR抗原显著减少,CD3/CD4 T细胞水平急剧下降,提示可能存在HLA-DR相关的“抗性基因”^[7]。另有研究显示,面神经麻痹患者的HLA抗原BW67及CW7水平显著升高,此外,他们发现BW67及BW7阳性的患者表现为以双侧或反复发作作为临床特征,同时发现CW7抗原的存在与随访时持续性面瘫高发相关^[21,22]。说明免疫因素在家族性面神经麻痹的发病中亦有重要影响,临床诊断及治疗时应充分考虑免疫因素以提高FFNP的临床确诊率。

3 诊断和鉴别诊断

目前,FFNP尚无明确的诊断方法和标准,诊断主要依据患者的临床特征与家族史,其临床表现与散发性面神经麻痹基本一致,且多项报告显示FFNP患者的生化检查、头部CT及MRI均正常^[23,24],神经电生理检查结果与散发性面神经麻痹类似^[10]。根据FFNP的临床特征与家族史,结合临床检查,排除Moebius综合征、Duane综合征、先天性上睑下垂等疾病,即可对FFNP做出相对可靠的诊断。以下简述FFNP与Moebius综合征、Duane综合征、先天性上睑下垂等疾病鉴别诊断的要点。

3.1 FFNP与Moebius综合征

Moebius综合征(MBS)是一种罕见的疾病,其特征是非进行性先天性单侧或双侧面部(即VII颅神

经)和外展(即VI颅神经)神经麻痹^[25],也可累及其他颅神经,如Ⅲ、V、XI、XII颅神经。临床表现以口面部运动功能障碍及肢体异常为主,患者可能出现无法微笑、皱眉、抬眼等面具般的表情,双侧眼球不能向左右侧运动,胸部、颈部、四肢、口咽部肌肉萎缩或发育不全,有研究显示MBS对进食、呼吸和沟通功能的严重临床影响频率很高^[26]。而FFNP一般只有面部症状,且大部分都是后天发病,无肌肉萎缩等症,不累及外展神经,可通过MRI鉴别。

3.2 FFNP与Duane综合征

Duane综合征又称眼球后退综合征,是一种罕见的先天性斜视疾病,由于先天发育异常导致眼球运动异常,其主要表现为转动眼球时睑裂变小、眼球后退,同时伴不同程度地向上、向下、向内、向外转动受限。大多数Duane综合征病例是散发性的,但多达10%是家族性的,大多数家族性Duane综合征显示为常染色体显性遗传,与FFNP的遗传模式相似。可通过临床表现、眼部一般检查、眼位检查、眼外肌电图检查、眼电图等加以鉴别^[27]。

3.3 FFNP与先天性上睑下垂

先天性上睑下垂的特征是脂肪营养不良和提肌纤维化,这导致单眼或双眼上睑提肌功能不全或丧失,正常人在平视前方时,睑缘大致处于上方角膜缘和瞳孔缘之间,先天性上睑下垂患者向前注视时,睑缘的位置异常降低,轻则瞳孔未被掩盖,但影响外观,重则瞳孔被局部或完全掩盖,视功能受到影响。还可伴有眼球上转运动障碍,横行皮肤皱纹加深,眉毛上抬、仰头视物等表现。临床上患者出现眼睑下垂、眼球活动障碍等症状,视力检查出视力障碍、肌力检查出肌力变小等即可确诊^[28]。

4 治疗

家族性面神经麻痹的患者发病一般呈家族聚集性,由于该病容易复发且病情较散发性患者更加严重,故有必要对其进行预防、早期诊断和治疗^[7,24]。当患者在3月以上未愈时易产生后遗症,主要表现为面肌痉挛、瘫痪、联带运动和鳄鱼泪等,部分面神经受到永久性损害,并对患者造成较大的心理压力,严重影响生活质量^[29],因此早期发现和干预是降低家族性面神经麻痹发病率的重要手段之一。

目前,有关该病的治疗与散发性面神经麻痹相同,主要集中在以下几个方面,即口服激素、抗病毒、

营养神经等药物,采用针灸等物理疗法,采用面神经减压术等外科疗法。

有报道指出服用泼尼松龙持续3周后,所有参与试验的FFNP患者均在2个月内康复^[30]。Bouzbouz等^[23]报道1名12岁女孩患有家族性面神经麻痹,并在短短2年内已发病2次,但都通过服用皮质类固醇治疗后痊愈,且无后遗症,之后3个月,该患者再次出现面神经麻痹症状,给予皮质类固醇口服治疗1周后症状缓解,其复发原因未知,而其家族中有2人在面神经麻痹复发后患有永久性单侧面部无力,故认为FFNP复发率高,预后差,尤其是第一次发作发生在儿童时期的患者更易复发。有文献指出^[10]该病首次发病经治疗后恢复快且不遗留后遗症,而复发者恢复缓慢且多留有后遗症。而目前对FFNP的治疗仅局限于本次发病,对于易复发的原因及如何预防尚无研究报道。有研究报道面神经全减压术及次全减压术能很好地解决特发性面神经麻痹复发的的问题,但是否对FFNP的复发有效尚待进一步研究^[31-33]。

当患者本身携带FFNP遗传因素时,如遇受凉、过度疲劳、心理压力过大、上呼吸道感染等时,则比普通人更容易发病^[24],而这些诱因一般情况下是可以避免的,故应对家族中有面神经麻痹患者的亲属进行相关知识的宣传,尽量减少这些可避免因素的发生,降低发病率,减少后遗症的发生。

5 结语

家族性面神经麻痹是一种遗传性疾病,由于该病在国内普及与筛查工作进行得比较少,使得该病的关注度、知晓率与预防率较低,以致其诊断率及治疗率更难提高。目前FFNP的发病机制尚无定论,有研究表明,FFNP与遗传性面神经解剖异常、常染色体显性遗传、多基因遗传等密切相关,但缺少较大样本的观察研究。虽然常规治疗对FFNP有效,但患者仍易复发,且多次复发更易遗留后遗症,关于面神经减压术能否改善FFNP的复发问题尚待进一步研究。目前对于FFNP的国内外报道相对较少,对该病患者的长期随访,并进一步深入研究本病的病因、发病机制及治疗显得尤为重要。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:马涵负责设计论文框架、起草论文;马涵、张茜、庞永强负责阅读文献、收集数据;

马涵、蔡鹤云负责论文修改;徐彦龙负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Girbau A, Perez Fernandez N, Lorente Caparrós N, et al. Familial Bell's palsy: a case report[J]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2018, 61(4), e262.
- [2] 杨国华, 王 丽, 赵觉非. 祖孙三代发生同侧周围性面瘫[J]. *承德医学院学报*, 1998, 15(3): 80.
- [3] 吕恒刚, 段 翔, 邱 荣, 等. 家族性同侧面瘫3例[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(32): 3938.
- [4] 洪 青. 家族性面神经炎一家系5例报道[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(2): 114.
- [5] 冯淑华, 王丽娟. 家族性面神经炎一家系5例调查[J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(19): 4690.
- [6] 孙益康. 家族性周围性面神经炎一家系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 1992, 9(4): 244.
- [7] Yanagihara N, Yumoto E, Shibahara T. Familial Bell's palsy: analysis of 25 families[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1988, 97(3): 8-10.
- [8] 李健东, 赵 亮, 王 佳, 等. 贝尔麻痹的发病诱因调查[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 54(2): 95-96.
- [9] Alonso-Vilatela M, Bustamante-Balcárcel A, Figueroa-Tapia HH. Family aggregation in Bell's palsy[J]. *Acta Otolaryngol*, 1979, 87(3): 413-417.
- [10] 邱 峰, 姚 生, 李丽萍, 等. 家族性面神经麻痹的临床及电生理特点[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16(5): 614-617.
- [11] DeSanto LW, Schubert HA. Bell's palsy: Ten cases in a family[J]. *Arch Otolaryngol*, 1969, 89(5): 700-702.
- [12] Kefalidis G, Riga M, Argyropoulou P, et al. Is the width of the labyrinthine portion of the fallopian tube implicated in the pathophysiology of Bells palsy? a prospective clinical study using computed tomography[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(6): 1203-1207.
- [13] Celik O, Eskiizmir G, Pabuscu Y, et al. The role of facial canal diameter in the pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2017, 83(3): 261-268.
- [14] Danforth HB. Familial Bell's palsy[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1964, 73(1): 179-183.
- [15] Alrashdi IS, Rich P, Patton MA. A family with hereditary congenital facial paresis and a brief review of the literature[J]. *Clin Dysmorphol*, 2010, 19(4): 198-201.
- [16] Milton Alter, MD Minneapolis. Familial aggregation of Bell's palsy[J]. *Arch Neurol*, 1963, 8(5): 557-564.
- [17] Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, et al. Localization of a gene for Moebius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family[J]. *Hum Molec Genet*, 1996, 5(9): 1367-1371.
- [18] Michielse CB, Bhat M, Brady A, et al. Refinement of the locus for hereditary congenital facial palsy on chromosome 3q21 in two unrelated families and screening of positional candidate genes[J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(12): 1306-1312.
- [19] Qin D, Ouyang Z, Luo W. Familial recurrent Bell's palsy[J]. *Neurol India*, 2009, 57(6): 783-784.
- [20] Kubik M, Robles L, Kung D. Familial Bell's Palsy: A Case Report and Literature Review[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2012, 2012: 1-3.
- [21] Shibahara T, Okamura H, Yanagihara N. Human leukocyte antigens in Bell's palsy[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1988, 97(3): 11-13.
- [22] Schwartz MS, Tiwari JL, Rice DH. Bell's palsy and HLA-DR: A possible association[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986, 112(7): 753-754.
- [23] Anas Bouzbouz, Bushra Abdulhakeem, Amine Ballage, et al. Facial paralysis in Bell's palsy: Familial history and recurrence tendency in pediatric population[C]. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 2020, 52: 2213.
- [24] Clement WA, White A. Idiopathic familial facial nerve paralysis[J]. *J Laryngol Otol*, 2000, 114(2): 132-134.
- [25] Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, et al. Moebius syndrome: clinical features, diagnosis, management and early intervention[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42(1): 56.
- [26] Renault F, Flores-Guevara R, Baudon JJ, et al. Orofacial motor dysfunction in Moebius syndrome[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62(4): 521-527.
- [27] Gutowski NJ. Duane's syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2000, 7(2): 145-149.
- [28] Hübner H. Kongenitale Ptosis [Congenital ptosis][J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2012, 229(1): 16-20.
- [29] 李德纯, 林万庆. 针刺治疗周围性面神经麻痹后遗症的研究进展[J]. *按摩与康复医学*, 2022, 13(4): 67-69.
- [30] Döner F, Kutluhan S. Familial idiopathic facial palsy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257(3): 117-119.
- [31] Doshi J, Irving R. Recurrent facial nerve palsy: the role of surgery[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(11): 1202-1204.
- [32] Ai K, Sun M, Liu Y, et al. RETRACTED ARTICLE: Total facial nerve decompression in severe idiopathic recurrent facial palsy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(11): 3299.
- [33] Li Y, Li Z, Yan C, et al. The effect of total facial nerve decompression in preventing further recurrence of idiopathic recurrent facial palsy[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(5): 1087-1090.

引证本文:马 涵,蔡鹤云,张 茜,等. 家族性面神经麻痹的相关研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(01): 88-91.