

具有杆状体结构的肌肉病临床病理学特征分析与鉴别诊断

郑丹枫 李春瑶 刘向一 郭文阳 孟庆阳 钟延丰 张英爽

【摘要】 目的 总结具有杆状体结构的肌肉病的临床病理学特征及其鉴别诊断。**方法与结果** 纳入 2021 年 5 月至 2024 年 5 月在北京大学第三医院经肌肉组织活检证实的 22 例具有杆状体结构的肌肉病患者,最终诊断为先天性杆状体肌病 3 例(13.64%)、肌萎缩侧索硬化 12 例(54.54%)、肢带型肌营养不良症 2 例(9.09%),以及结蛋白病、腓骨肌萎缩症、非特异性肌炎、*GRN* 基因变异的额颞叶痴呆、甲状腺功能减退性肌病各 1 例(4.55%)。改良 Gomori 三色染色可见肌浆内数量不等的颗粒状、杆状或片状紫红色物质。免疫组化染色肌收缩蛋白和(或) α -肌动蛋白阳性。超微结构观察,部分具有杆状体超微结构特征。先天性杆状体肌病杆状体形态较典型且数量较多,肌收缩蛋白和 α -肌动蛋白均免疫阳性;其他疾病除存在杆状体结构外,固有病理改变各有特点,肌萎缩侧索硬化常见神经源性肌萎缩,结蛋白病肌纤维可见结蛋白异常聚集,肌营养不良常见圆形萎缩、多量核内移、间质纤维化,非特异性肌炎常见较明显的炎性细胞浸润等。因此,杆状体肌病的诊断不能仅依靠 HE 染色和电子显微镜检查。全外显子组测序显示存在 *NEB* 基因变异(3 例)、*CAPN3* 基因杂合突变(1 例)、*DYSF* 基因变异(1 例)、*SH3TC2* 基因杂合突变(1 例)、*GRN* 基因变异(1 例)和 *DES* 基因杂合突变(1 例)。**结论** 杆状体结构可见于多种肌肉病和神经系统变性疾病,结合临床病理学特点有助于诊断杆状体肌病,明确诊断依靠基因检测。

【关键词】 肌病,杆状体; 免疫组织化学; 显微镜检查,电子,透射; 病理学; 诊断,鉴别

The clinicopathological characteristics analysis and differential diagnosis of muscle disorder cases with nemaline-shaped structure

ZHENG Dan-feng¹, LI Chun-yao², LIU Xiang-yi³, GUO Wen-yang¹, MENG Qing-yang¹, ZHONG Yan-feng¹, ZHANG Ying-shuang³

¹Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Third Hospital, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

²Department of Pathology, The Tenth Affiliated Hospital, Southern Medical University; Dongguan People's Hospital; Dongguan Clinical Pathology Diagnosis Center; Dongguan Key Laboratory of Clinical Pathology, Dongguan 523003, Guangdong, China

³Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

ZHENG Dan-feng and LI Chun-yao contributed equally to the article

Corresponding authors: ZHENG Dan-feng (Email: zhengdf@bjmu.edu.cn);

ZHANG Ying-shuang (Email: zhangys0317@126.com)

【Abstract】 Objective Summarize the pathological and clinical characteristics of muscle disorder cases with nemaline-shaped structure, to improve the diagnosis and differential diagnosis of the disease.

Methods and Results A total of 22 cases with nemaline-shaped structure underwent muscle biopsy were selected from May 2021 to May 2024. As to final diagnosis, there were 3 cases (13.64%) of congenital nemaline myopathy, 12 cases (54.54%) of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), 2 cases (9.09%) of limb-girdle muscular dystrophy (LGMD), one case (1.45%) of desminopathy, one case (1.45%) of charcot-marie-

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2025.03.012

作者单位:100191 北京大学医学部病理系 北京大学第三医院病理科(郑丹枫,郭文阳,孟庆阳,钟延丰);523003 南方医科大学第十附属医院 广东省东莞市人民医院病理科 广东省东莞市临床病理诊断中心 广东省东莞市临床病理重点实验室(李春瑶);100191 北京大学第三医院神经内科(刘向一,张英爽)

郑丹枫与李春瑶对本文有同等贡献

通讯作者:郑丹枫,Email:zhengdf@bjmu.edu.cn;张英爽,Email:zhangys0317@126.com

tooth disease (CMT), one case (1.45%) of non-specific myositis, one case (1.45%) of frontotemporal dementia (FTO) caused by *GRN*, and one case (1.45%) of hypothyroid myopathy. The muscle biopsy of all 22 cases revealed various granular, rod-shape or flaky purplish-red depositions in the sarcoplasm as nemaline-shaped structure in modified Gomori trichrome (MGT) staining and positive immunohistochemistry staining of myotilin and/or α -actin. Under electron microscopy, some cases had the ultrastructural characteristics of nemaline body or nemaline-shaped structure. Muscle biopsy that confirmed congenital nemaline myopathy had more typical nemaline, besides myotilin and α -actin were both immunopositively. Besides nemaline myopathy, the pathological changes of other muscle diseases also had specific characteristics, such as neurogenic atrophy was often present in ALS; abnormal aggregation of desmin protein was often present in desminopathy; circular atrophy, large amount internalized nuclei and interstitial fibrosis were often present in LGMD; in addition, obvious inflammatory cell infiltration was common in non-specific myositis. Therefore, the diagnosis of nemaline myopathy could not be relied on HE staining and electron microscopy alone. Apart from 14 patients that diagnosed with ALS, non-specific myositis and hypothyroid myopathy, *NEB* gene mutation (3 cases), *CAPN3* gene mutation (one case), *DYSF* gene mutation (one case), *SH3TC2* gene mutation (one case), *GRN* gene mutation (one case), and *DES* gene heterozygous mutation (one case) were detected by whole exome sequencing (WES) in the remaining 8 cases. **Conclusions** Nemaline-shaped structure can appear in a variety of muscular disorder and neurodegenerative diseases. Combined with clinicopathological characteristics are contribute to recognize nemaline myopathy, and the genetic test by WES is strong evidence for nemaline myopathy.

【Key words】 Myopathies, nemaline; Immunohistochemistry; Microscopy, electron, transmission; Pathology; Diagnosis, differential

Conflicts of interest: none declared

杆状体肌病(NM)是罕见的遗传异质性先天性肌肉病,全球发病率约 1/5 万^[1]。骨骼肌冰冻组织切片改良 Gomori 三色(MGT)染色可见肌浆内紫红色杆状体结构,超微结构观察可见与 Z 盘电子密度相当并与之垂直排列或分布的线状、杆状或小片状物质,故于 1963 年命名为“杆状体肌病”^[2]。近年来,新认识的散发性迟发型杆状体肌病(SLONM)获得较多临床关注,通常于 40 岁左右发病,目前认为这种获得性肌肉病与单克隆丙种球蛋白血症相关,也有其发生于人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者的报道^[3]。上述两种肌肉病均以出现杆状体结构为特征,既往认为病理学检出杆状体与杆状体肌病密切相关,但随着肌肉组织活检、特殊染色和免疫组化染色的开展,临床实践中有很多出现杆状体结构的疾病最终诊断为非杆状体肌病性肌病。鉴于此,本研究以北京大学第三医院诊断与治疗的 22 例具有杆状体结构的肌肉病患者为研究对象,总结其临床病理学特征,以期为神经肌肉病的诊断与鉴别诊断提供参考。

资料与方法

一、临床资料

1. 诊断标准 (1)杆状体肌病诊断参照 2014 年《先天性肌病诊断流程》^[4]。(2)运动神经元病

(MND)诊断参照改良 El Escorial 标准^[5]和《肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022》^[6]。(3)特发性炎症性肌病的诊断参照《2017 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)/美国风湿病学会(ACR)成人和青少年特发性炎症性肌病的分类标准及其主要亚群》^[7]。

2. 纳入与排除标准 (1)均行肌肉组织活检并于光学显微镜或电子显微镜下可见杆状体结构,最终病理明确诊断为杆状体肌病、运动神经元病或特发性炎症性肌病。(2)排除肌肉组织活检无杆状体结构或可疑杆状体结构但病理诊断不明的患者。

3. 一般资料 选择 2021 年 5 月至 2024 年 5 月在北京大学第三医院神经内科住院治疗并行肌肉组织活检可见杆状体结构的患者共 22 例,男性 16 例,女性 5 例,另 1 例为 *NEB* 基因致病突变而引产的胎儿;发病年龄 35 周(引产胎儿)至 68 岁,中位年龄 43.67 岁;临床主要表现为四肢肌无力,进行性加重,偶有呼吸无力;21 例(95.45%)血清肌酸激酶(正常参考值:26~140 U/L)轻度升高(100~897 U/L),1 例(4.55%)显著升高(3000 U/L)。

二、研究方法

1. 试剂与仪器 (1)主要试剂:实验用肌收缩蛋白(myotilin, 1 : 80, 克隆号:Rso34)为美国 GeneTex 公司产品, α -肌动蛋白(α -actin, 1 : 500, 克隆号:EA-53)、肌球蛋白-慢收缩肌(myosin-slow, 1 : 10 000,

克隆号: EPR22697-17)、肌球蛋白-快收缩肌(myosin-fast, 1:1000, 多克隆)购自英国 Abcam 公司, 主要组织相容性复合物 I (MHC I, 1:2000, 克隆号: W6132) 购自丹麦 Dako 公司, 二步法 II 抗即用型酶标羊抗鼠/兔 IgG 聚合物和二氨基联苯胺(DAB)显色液购自基因科技(上海)股份有限公司。(2)主要仪器: CM-1950 型-20℃恒冷切片机和光学显微镜购自德国 Leica 公司, JEM-1400 透射电子显微镜购自日本电子株式会社。

2. 标本制备 所有患者均行骨骼肌组织活检术, 取患侧肱二头肌、股四头肌或腓肠肌组织, 将切除的新鲜骨骼肌标本以滤纸吸干水份后冰冻包埋, OCT 包埋剂固定组织底部, 置于液氮预先冷却的异戊烷中-80℃速冻 30 s~1 min, 立即于-20℃恒冷切片机内连续切片, 层厚 8 μm, 分别行 HE 染色、MGT 染色和免疫组化染色。

3. 组织染色 (1)HE 染色: 于光学显微镜下观察肌纤维萎缩类型、变性、核内移等组织学形态。(2)MGT 染色: 光学显微镜下观察肌浆内有无紫红色颗粒状、杆状或者小片状物质。(3)免疫组化染色: 肌收缩蛋白染色观察肌浆内有无棕黄色沉积物; α-肌动蛋白染色观察肌浆内有无棕黄色沉积物; myosin-slow 染色观察两型肌纤维分布, I 型肌纤维呈棕黄色深染; myosin-fast 染色观察两型纤维分布, II 型肌纤维呈棕黄色深染; MHC I 染色观察肌膜上无棕黄色着染。

4. 超微结构观察 切取大小约 1 mm³ 的新鲜骨骼肌标本, 置于质量分数为 2.5% 的戊二醛溶液中固定, 磷酸盐缓冲液冲洗后, 质量分数为 1% 的四氧化锇溶液后固定、脱水、环氧树脂包埋, 制备层厚为 500 nm 的半薄切片和 75~80 nm 的超薄切片, 经柠檬酸铅和醋酸铀电子染色于透射电子显微镜下观察肌纤维肌浆内有无与 Z 盘电子密度相当的均质物质聚集。

5. 基因检测 所有患者抽取外周静脉血 4 ml, 送检北京康旭医学检验所有限公司行全外显子组测序(WES)。

结 果

本组 22 例患者综合临床特点、HE 染色、MGT 染色、免疫组化染色、超微结构和基因检测结果, 最终明确诊断为先天性杆状体肌病 3 例(13.64%)、肌萎缩侧索硬化(ALS)12 例(54.55%)、肢带型肌营养不

良(LGMD)2 例(9.09%), 以及结蛋白病、腓骨肌萎缩症(CMT)、非特异性肌炎、GRN 基因变异的额颞叶痴呆(FTD)、甲状腺功能减退性肌病各 1 例(4.55%, 表 1)。

一、杆状体结构

MGT 染色显示, 22 例患者肌浆内均可见颗粒状、杆状或片状紫红色物质; 免疫组化染色, 该物质表达肌收缩蛋白和(或)α-肌动蛋白; 超微结构观察, 较小物质呈线状、较大物质呈杆状或片状聚集于肌浆内, 其电子密度与 Z 盘相当并在 Z 盘上与之呈垂直分布(图 1)。

二、杆状体相关肌病病理学特征

1. 先天性杆状体肌病 3 例先天性杆状体肌病患者, HE 染色可见部分肌纤维呈中至重度小圆形萎缩, 小束状或散在分布, 个别肌纤维变性, 少量核内移, 肌浆内或肌膜下可见颗粒状、杆状或片状蓝紫色物质聚集(图 1a); MGT 染色可见紫红色深染物质呈颗粒状、杆状或片状聚集于肌浆内或肌膜下(图 1b); 免疫组化染色, 部分肌纤维肌浆内可见肌收缩蛋白和 α-肌动蛋白阳性的颗粒状、杆状或团块状物质沉积(图 1c, 1d); 超微结构观察, 少量肌浆内可见与 Z 盘电子密度相当的杆状或片状物质, 且与 Z 盘垂直分布, 以及少量可疑轴空结构(图 1e, 1f); WES 测序显示, 3 例患者均存在 NEB 基因种系突变(表 1), 其中引产患儿的突变位点位于外显子 183(父源性, 意义未明)和外显子 75(母源性, 致病性)。

2. 非杆状体肌病性肌病的病理学特征 (1)肌肉改变: 19 例非杆状体肌病性肌病中 14 例肌肉改变主要为神经源性肌萎缩, 其中 12 例为运动神经元病、1 例为 CMT4C 型、1 例为 GRN 基因变异的额颞叶痴呆。神经源性肌萎缩患者中 7 例可见数量不等的靶纤维, 其内可见颗粒状、杆状或片状肌收缩蛋白和 α-肌动蛋白阳性物质聚集(图 2a, 2b), 肌收缩蛋白免疫组化染色呈不同程度两型肌纤维群组化趋势。余 5 例肌肉改变主要为肌源性损害, 可见肌营养不良相关肌病和结蛋白病的显著核内移现象。(2)肌萎缩侧索硬化: HE 染色可见部分肌纤维呈小束状和大束状成角萎缩, 个别肌纤维肌浆内嗜酸性变性, 个别萎缩肌纤维肌浆内嗜碱性颗粒轻度增加, 少量肌纤维代偿性肥大(图 2c); MGT 染色可见个别肌浆内紫红色颗粒状或棒状物质轻度增多, 部分位于肌浆中央、部分位于萎缩肌纤维肌浆内(图 2d); 肌收缩蛋白免疫组化染色, 少量靶纤维“靶心”

表 1 22 例具有杆状体结构的肌肉病临床病理学特征

Table 1. Clinicopathological characteristics of 22 muscle disorder cases with nemaline-shaped structure

序号	性别	年龄	HE 染色	MGT 染色	免疫组化染色			有无 靶纤维	最终诊断
					肌收缩蛋白	α -肌动蛋白	MHC I		
1	男性	27 岁	神经源性肌萎缩/肌源性损害	部分位于肌膜下,部分位于肌浆内,呈紫红色颗粒状、杆状或片状物质	部分肌纤维肌浆内颗粒状、杆状或团块状沉积	部分肌纤维肌浆内颗粒状、杆状或团块状沉积	少许肌膜弱阳性	无	先天性杆状体肌病, <i>NEB</i> 基因变异
2	男性	37 岁	肌源性损害	位于肌浆内或肌膜下,呈深染紫红色颗粒状、杆状或片状物质	部分肌纤维肌浆内颗粒状、杆状或团块状沉积	部分肌纤维肌浆内颗粒状、杆状或团块状沉积	个别变性肌纤维肌浆弱阳性	可疑	先天性杆状体肌病, <i>NEB</i> 基因变异
3	未知	35 周	肌源性损害	部分位于肌膜下,部分位于肌浆内,紫红色颗粒轻度增多、聚集	少量肌纤维内横纹结构轻度深染,无明显聚集	少量肌纤维内横纹结构轻度深染,未见明显聚集	—	无	先天性杆状体肌病, <i>NEB</i> 基因变异
4	男性	55 岁	神经源性肌萎缩/肌源性损害	部分位于肌浆内、部分位于肌膜下,紫红色或鲜红色颗粒状或团块状物质	萎缩和变性肌纤维内颗粒状或片状沉积	萎缩和变性肌纤维内颗粒状沉积	个别变性肌纤维肌浆内阳性	无	肌萎缩侧索硬化
5	男性	38 岁	神经源性肌萎缩/肌源性损害	偶见肌膜下和肌浆内呈紫红色空泡样结构	—	—	个别肌膜弱阳性	无	肌萎缩侧索硬化
6	男性	48 岁	神经源性肌萎缩	未见异常物质聚集	—	—	极个别萎缩肌纤维肌膜弱阳性	有	肌萎缩侧索硬化
7	男性	36 岁	神经源性肌萎缩/肌源性损害	少量萎缩肌纤维肌浆内呈紫红色颗粒状或小空泡样结构	个别肌纤维内细颗粒状阳性	靶纤维内“靶心”深染,未见明显异常聚集	个别变性纤维肌膜弱阳性	有	肌萎缩侧索硬化
8	女性	58 岁	神经源性肌萎缩	部分肌纤维肌浆内紫红色颗粒状物质轻度增多	靶纤维中心深染,极个别肌纤维内不规则小片状或点状深染	—	少量萎缩纤维肌膜弱阳性,个别肌浆内细颗粒状阳性	有	肌萎缩侧索硬化
9	男性	56 岁	神经源性肌萎缩	个别肌纤维肌浆内和肌膜下紫红色颗粒状物质轻度增多	可疑杆状体	可疑杆状体形成	大部分肌膜及变性肌浆阳性	有	肌萎缩侧索硬化
10	男性	63 岁	神经源性肌萎缩	个别肌纤维肌浆内和肌膜下紫红色颗粒状物质轻度增多	个别萎缩肌纤维内颗粒状阳性,可疑杆状体	—	个别肌膜弱阳性	无	肌萎缩侧索硬化
11	女性	68 岁	神经源性肌萎缩	少量肌纤维肌浆内和肌膜下紫红色颗粒状物质轻度增多	个别肌膜下和肌浆内深染,可疑杆状体	个别肌膜下深染,可疑杆状体	少许肌膜和肌浆颗粒状弱阳性	无	肌萎缩侧索硬化合并干燥综合征
12	男性	56 岁	神经源性肌萎缩	个别肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或杆状物质轻度增多	个别肌膜下颗粒状聚集	个别肌膜下颗粒状聚集	萎缩肌纤维肌膜弱阳性	有	肌萎缩侧索硬化
13	女性	53 岁	肌源性损害	个别肌纤维肌浆内和肌膜下紫红色颗粒状物质轻度增多	个别肌浆内颗粒状阳性	个别肌膜下和肌浆内颗粒状阳性	个别肌膜及肌浆内弱阳性	无	肌萎缩侧索硬化合并干燥综合征
14	男性	54 岁	神经源性肌萎缩	个别肌纤维肌浆内和肌膜下紫红色颗粒状物质轻度增多	个别肌纤维内可疑杆状体形成	阴性	萎缩肌纤维肌膜弱阳性	有	肌萎缩侧索硬化
15	男性	45 岁	轻度神经源性肌萎缩	多量肌纤维肌膜下和个别肌浆中央紫红色颗粒状物质轻度增多	未见典型杆状体	未见典型杆状体	阴性	无	肌萎缩侧索硬化
16	男性	19 岁	中至重度肌源性损害	部分肌纤维肌浆内紫蓝色颗粒状或片状物质聚集	—	—	部分肌膜弱阳性	无	LGMD2A 型, <i>CAPN3</i> 基因杂合突变
17	女性	55 岁	中度肌源性损害	少许肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或碎片状物质聚集	个别肌浆内可见散在颗粒状阳性	个别肌浆内可见散在颗粒状阳性	部分肌膜弱阳性	无	LGMD2B 型, <i>DYSF</i> 基因变异
18	男性	55 岁	中度神经源性肌萎缩	未见异常物质聚集	萎缩肌纤维肌浆内少许深染	萎缩肌纤维肌浆内少许深染	—	可疑	CMT4C 型, <i>SH3TC2</i> 基因杂合突变
19	男性	55 岁	轻度神经源性肌萎缩	个别肌纤维肌浆内和肌膜下紫红色颗粒状物质轻度增多	个别萎缩肌纤维内颗粒状阳性,可疑杆状体	—	极个别变性肌纤维肌浆弱阳性	无	<i>GRN</i> 基因变异的额颞叶痴呆
20	男性	51 岁	神经源性肌萎缩/肌源性损害	个别肌纤维肌浆内紫红色颗粒状物质轻度增多	少量肌纤维肌浆内或肌膜下聚集深染	个别萎缩肌纤维肌浆内灶状聚集	变性及肌裂的肌纤维肌膜弱阳性	无	肌原纤维肌病:结蛋白病, <i>DES</i> 基因杂合突变
21	男性	19 岁	轻度炎症性改变	少量肌纤维肌膜下紫红色细颗粒状物质轻度增多	—	—	个别肌纤维肌膜阳性	无	炎症性肌肉病:非特异性肌炎
22	女性	67 岁	轻至中度神经源性肌萎缩	靶纤维内紫红色块状物质增多,个别肌纤维肌浆内可疑小片状杆状体形成	个别肌浆内可见杆状体结构	个别肌纤维肌浆内颗粒状阳性	个别萎缩肌纤维弱阳性	有	甲状腺功能减退性肌病

—, not done, 未染色。MGT, modified Gomori trichrome, 改良 Gomori 三色; MHC I, major histocompatibility complex I, 主要组织相容性复合体 I; LGMD, limb-girdle muscular dystrophy, 肢带型肌营养不良; CMT, Charcot-Marie-Tooth disease, 腓骨肌萎缩症

处肌收缩蛋白呈片状深染,个别肌膜下呈颗粒状聚集(图 2a), α -肌动蛋白染色模式与之相似(图 2b);超微结构观察,个别肌膜下拉长的高电子密度物质

聚集,方向与 Z 盘垂直(图 2e),个别萎缩肌纤维肌浆内可见与 Z 盘电子密度相当的杆状或片状物质,与 Z 盘垂直排列,部分形态略扭曲(图 2f)。(3)结蛋白

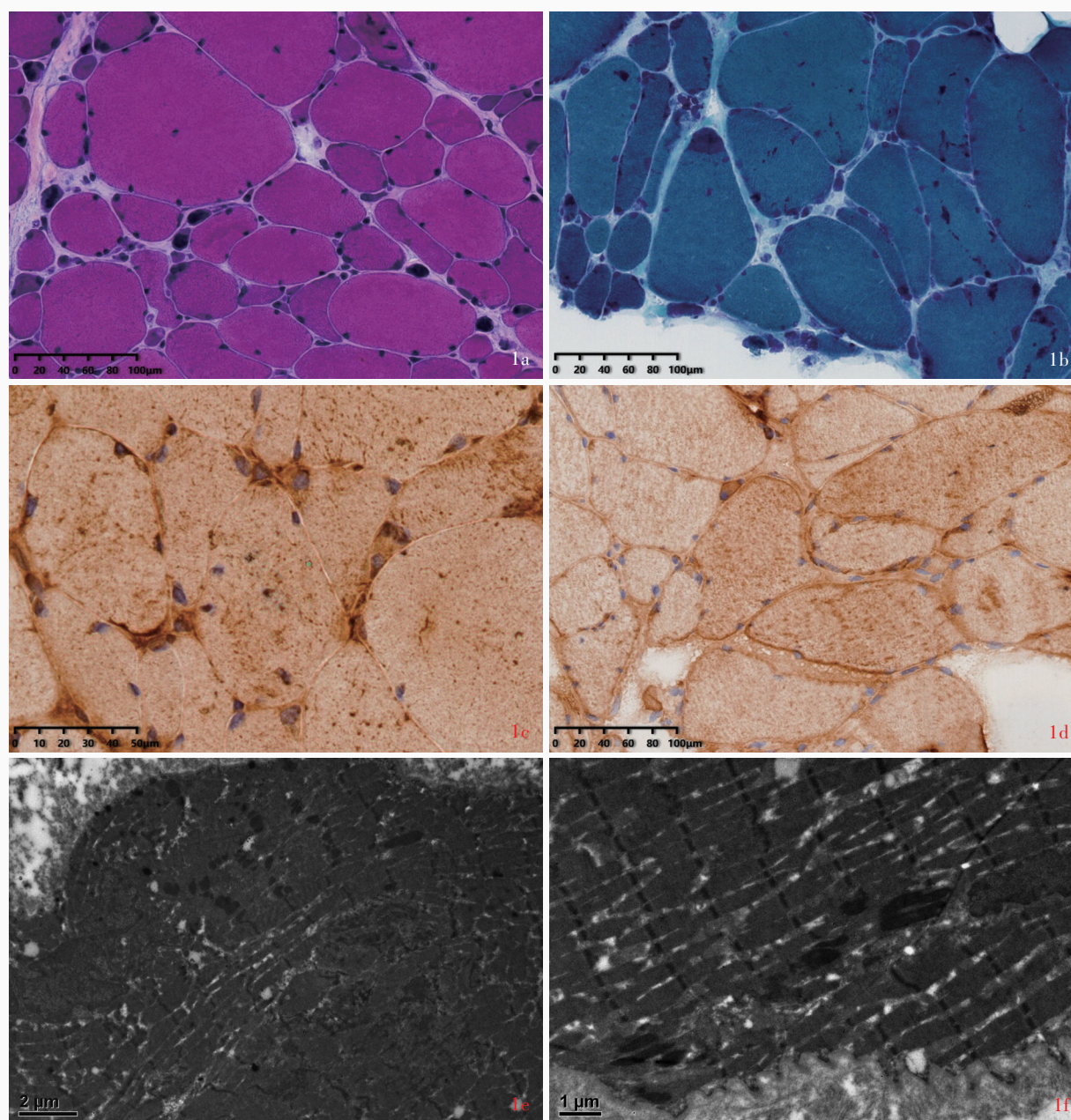


图 1 先天性杆状体肌病的病理学特征 1a 肌纤维呈小圆形萎缩,肌浆内或肌膜下可见颗粒状、杆状或片状蓝紫色物质聚集 HE 染色 中倍放大 1b 肌浆内或肌膜下紫红色深染物质呈颗粒状、杆状或片状聚集 MGT 染色 中倍放大 1c 肌浆内可见肌收缩蛋白阳性的颗粒状、杆状或团块状物质沉积 免疫组化染色(EnVision 二步法) 高倍放大 1d 肌浆内可见 α -肌动蛋白阳性的颗粒状、杆状或团块状物质沉积 免疫组化染色(EnVision 二步法) 中倍放大 1e 透射电子显微镜下可见肌浆内与 Z 盘电子密度相当的杆状或片状物质,且与 Z 盘垂直排列 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 8000$ 1f 透射电子显微镜下可见杆状体电子密度与 Z 盘相当 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 12000$

Figure 1 Pathological features of congenital nemaline myopathy The muscle fibers were circular atrophied, and granular, rod-shape, or flaky blue-purple disposition could be observed (Panel 1a). HE staining Medium power magnified The disposition were purplish-red (Panel 1b). MGT staining Medium power magnified Granular, rod-shape, or flaky brownish myotilin immune-positive disposition could be observed (Panel 1c). Immunohistochemistry staining (EnVision) High power magnified Granular, rod-shape, or flaky brownish α -actin immune-positive disposition could be observed (Panel 1d). Immunohistochemistry staining (EnVision) Medium power magnified Transmission electron microscopy (TEM) showed rod-shape, or clustered substance with an electron density equivalent to Z-disc in the sarcoplasm, vertically arranged to Z-disc (Panel 1e). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 8000$ Rod-shape substance with an electron density equivalent to Z-disc (Panel 1f). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 12000$

病:HE 染色偶见小圆形散在或小束状轻度圆形萎缩,少量核内移、肌裂及个别肌纤维内肌膜和间质

小血管卷入肌浆内(图 3a);MGT 染色可见个别肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或杆状物质轻度增多(图

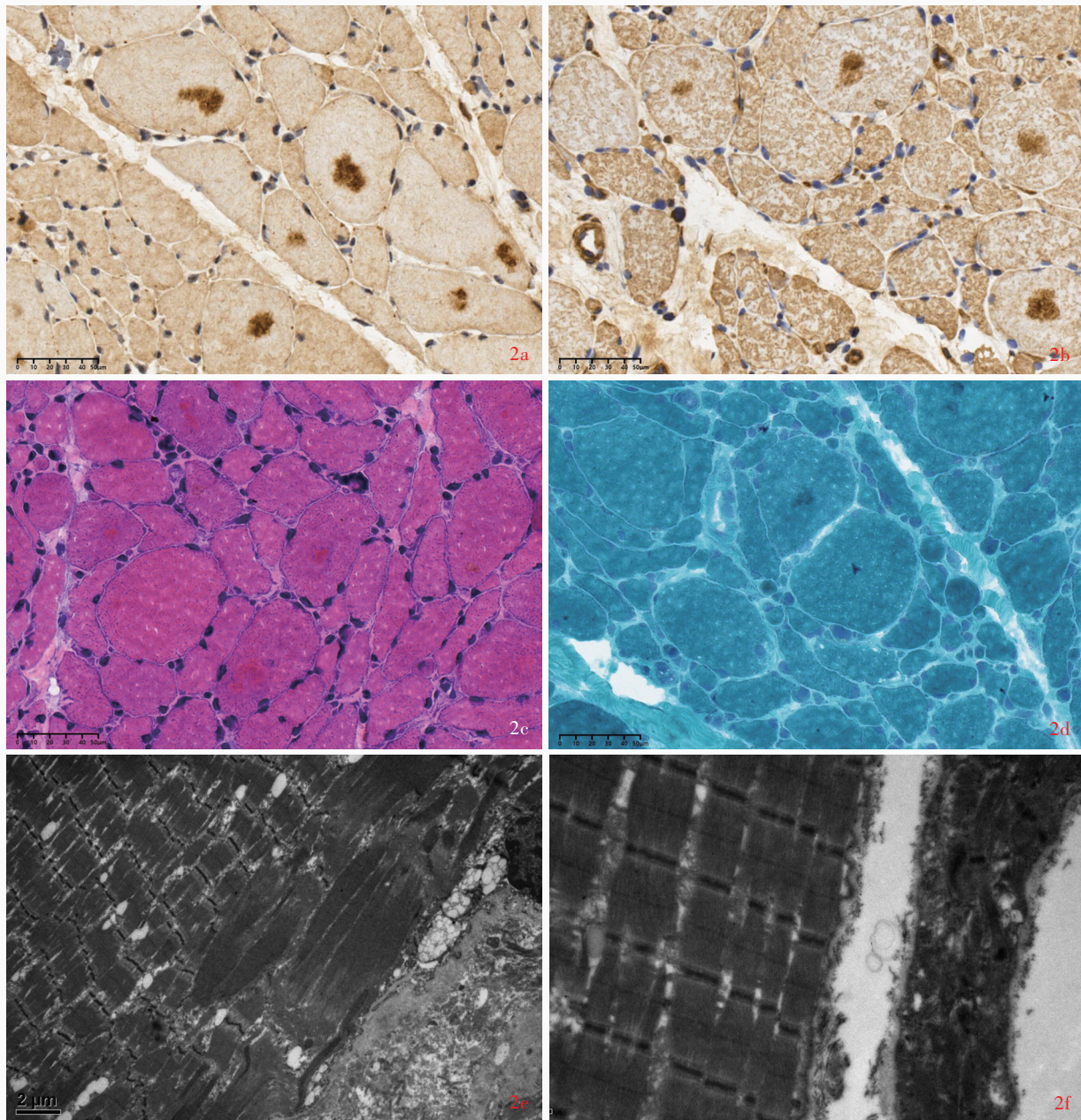


图 2 肌萎缩侧索硬化的病理学特征 2a 靶纤维中心呈片状肌收缩蛋白阳性,个别肌膜下颗粒状免疫阳性 免疫组化染色 (EnVision 二步法) 高倍放大 2b 靶纤维中心呈片状 α -肌动蛋白阳性,个别肌膜下颗粒状免疫阳性 免疫组化染色 (EnVision 二步法) 高倍放大 2c 肌纤维呈小束状及大束状成角萎缩,个别肌纤维肌浆内嗜酸性变性,偶见代偿性肥大 HE 染色 中倍放大 2d 个别肌浆内紫红色颗粒状或杆状物质轻度增多,部分位于肌浆中央、部分位于萎缩肌纤维肌浆内 MGT 染色 高倍放大 2e 透射电子显微镜下可见个别肌膜下拉长的高电子密度物质聚集,方向与 Z 盘垂直 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 6000$ 2f 透射电子显微镜下可见萎缩肌纤维肌浆内与 Z 盘电子密度相当的杆状或片状物质,与 Z 盘垂直排列,部分形态略扭曲 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 15\,000$

Figure 2 Pathological features of ALS The center of the target fiber was immunopositivity for myotilin, and scattered granular subsarcolemmal immunopositively deposition were observed (Panel 2a). Immunohistochemistry staining (EnVision) High power magnified The staining pattern of α -actin was similar to myotilin (Panel 2b). Immunohistochemistry staining (EnVision) High power magnified Muscle fibers were angulated atrophied with several intra-sarcolemmal eosinophilic degeneration, compensatory hypertrophy was observed (Panel 2c). HE staining Medium power magnified Granular, rod-shape, or flaky purplish-red dispositions were observed. Partly located in the center of the sarcoplasm and partly within the sarcoplasm of the atrophic muscle fibers (Panel 2d). MGT staining High power magnified TEM showed individual subsarcolemmal elongated high-electron density disposition vertically arranged to the Z-disc (Panel 2e). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 6000$ TEM showed some of the subsarcolemmal disposition were slightly twisted (Panel 2f). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 15\,000$

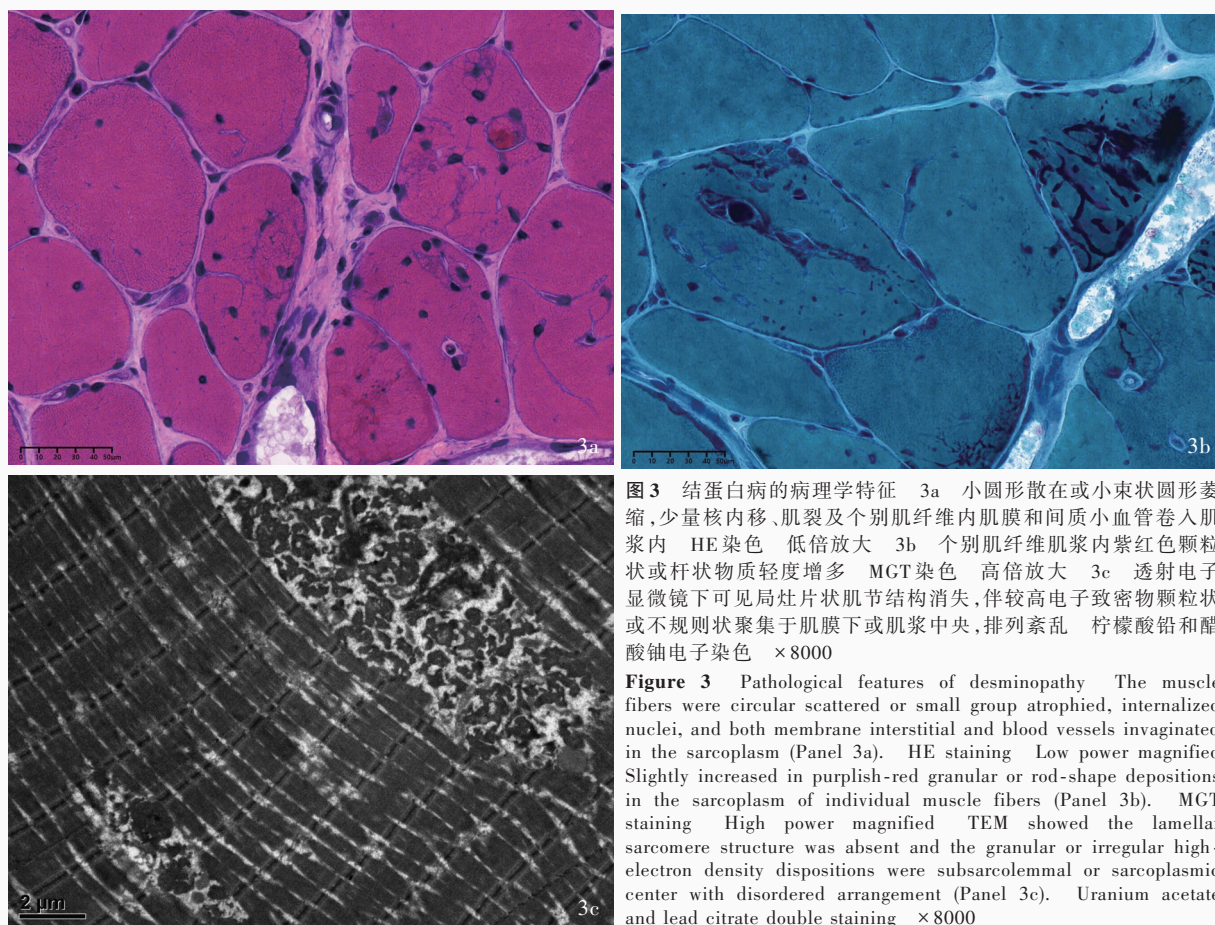


图3 结蛋白病的病理学特征 3a 小圆形散在或小束状圆形萎缩,少量核内移、肌裂及个别肌纤维内肌膜和间质小血管卷入肌浆内 HE染色 低倍放大 3b 个别肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或杆状物质轻度增多 MGT染色 高倍放大 3c 透射电子显微镜下可见局灶片状肌节结构消失,伴较高电子致密物颗粒状或不规则状聚集于肌膜下或肌浆中央,排列紊乱 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 8000$

Figure 3 Pathological features of desminopathy The muscle fibers were circular scattered or small group atrophied, internalized nuclei, and both membrane interstitial and blood vessels invaginated in the sarcoplasm (Panel 3a). HE staining Low power magnified Slightly increased in purplish-red granular or rod-shape depositions in the sarcoplasm of individual muscle fibers (Panel 3b). MGT staining High power magnified TEM showed the lamellar sarcomere structure was absent and the granular or irregular high-electron density dispositions were subsarcolemmal or sarcoplasmic center with disordered arrangement (Panel 3c). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 8000$

3b);超微结构观察可见,个别肌纤维内局灶片状肌节结构消失,伴较高电子致密物颗粒状或者不规则状聚集于肌膜下或者肌浆中央,排列紊乱(图3c)。(4)LGMD2A型:HE染色可见少量散在或小束状圆形萎缩(图4a);MGT染色可见部分肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或片状物质聚集(图4b);超微结构观察可见,部分肌纤维内高电子密度杆状体样物质散在或聚集分布,部分与Z盘垂直,但体积略大(图4c)。(5)LGMD2B型:HE染色可见少量肌纤维呈散在的中度小圆形萎缩,偶呈小束状分布(图5a);MGT染色可见少量肌纤维肌浆内特别是肌膜下紫红色多灶颗粒状或碎片状物质聚集(图5b);超微结构观察可见,个别肌膜下与Z盘电子密度相当或者略低的片状物质聚集,胞核内偶见可疑杆状体结构(图5c)。(6)非特异性肌炎:HE染色可见肌纤维排列整齐,偶见个别变性肌纤维伴淋巴单核细胞浸润(图6a);MGT染色可见少许肌纤维肌膜下紫红色细颗粒轻度增多(图6b);超微结构观察可见,少许肌纤

维肌浆内Z盘呈水波纹状或聚集成细小杆状体结构,但较典型杆状体更纤细、更扭曲(图6c)。(7)甲状腺功能减退性肌病:HE染色可见少量肌纤维成角萎缩,偶见靶纤维形成(图7a);MGT染色可见靶纤维靶心呈紫红色,个别肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或者小片状物质聚集(图7b);超微结构观察可见,个别肌浆内与Z盘电子密度相当的线状或杆状物质聚集(图7c)。

讨 论

历经60余年,目前已知杆状体肌病分为先天性和散发性两种类型。先天性杆状体肌病临床主要表现为婴幼儿期出现对称性肌无力、肌张力降低,患儿呈现肌病面容如狭长脸、高颧弓,肌萎缩、高足弓等^[1],系编码细肌丝相关蛋白的基因变异所致。目前已知致病基因有10余种,尤以NEB基因(35%)和ACTA1基因(24%)最多见^[8],此外还包括TPM3、TPM2、TNNT1、CFL2、KBTBD13、KLHL40、KLHL41、

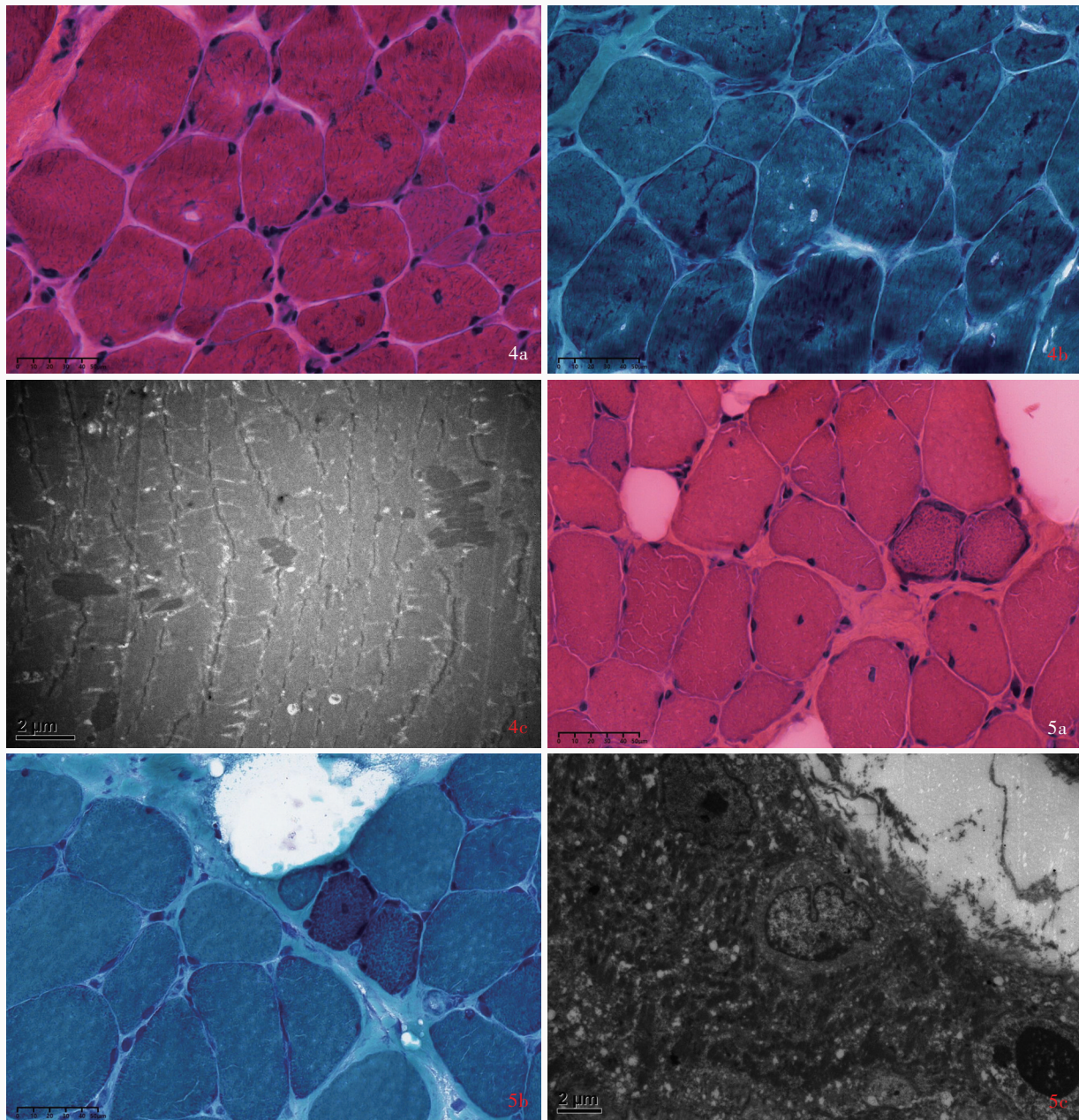


图 4 LGMD2A 型的病理学特征 4a 少量肌纤维呈散在或小束状圆形萎缩 HE 染色 高倍放大 4b 部分肌纤维肌浆内紫红色颗粒或片状物聚集 MGT 染色 高倍放大 4c 透射电子显微镜下可见部分肌纤维内高电子密度杆状体样物质散在或聚集分布,部分与 Z 盘垂直,但体积略大 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 8000$ **图 5** LGMD2B 型的病理学特征 5a 少量肌纤维呈散在圆形萎缩,偶呈小束状分布 HE 染色 高倍放大 5b 肌膜下紫红色多灶颗粒状或碎片状物质聚集 MGT 染色 高倍放大 5c 透射电子显微镜下可见个别肌膜下与 Z 盘电子密度相当或略低的片状物质聚集,胞核内偶见可疑杆状体结构 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 6000$

Figure 4 Pathological features of LGMD2A Some muscle fibers were scattered or small group circular atrophied (Panel 4a). HE staining High power magnified Purplish-red granular or flaky depositions in the sarcoplasm of some muscle fibers (Panel 4b). MGT staining High power magnified TEM showed the rod-like high-electron density were scattered or aggregated, vertically arranged to Z-disc, but slightly larger in volume (Panel 4c). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 8000$ **Figure 5** Pathological features of LGMD2B Small amount muscle fibers were scattered or small group circular atrophied (Panel 5a). HE staining High power magnified Sub-sarcolemmal purplish-red multifocal granular or fragmentary depositions (Panel 5b). MGT staining High power magnified TEM showed individual sub-sarcolemmal depositions with electron density equivalent or lower to Z-disc, occasionally suspicious rod structures were seen in the nucleus (Panel 5c). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 6000$

LMOD3、*MYPN*、*RYR3*、*MYO18B* 基因^[9]。本研究 3 例先天性杆状体肌病患者均为 *NEB* 基因杂合突变所

致,与国际公认的发病率相当^[10]。由于杆状体肌病致病基因部分参与编码细肌丝相关蛋白,部分与稳

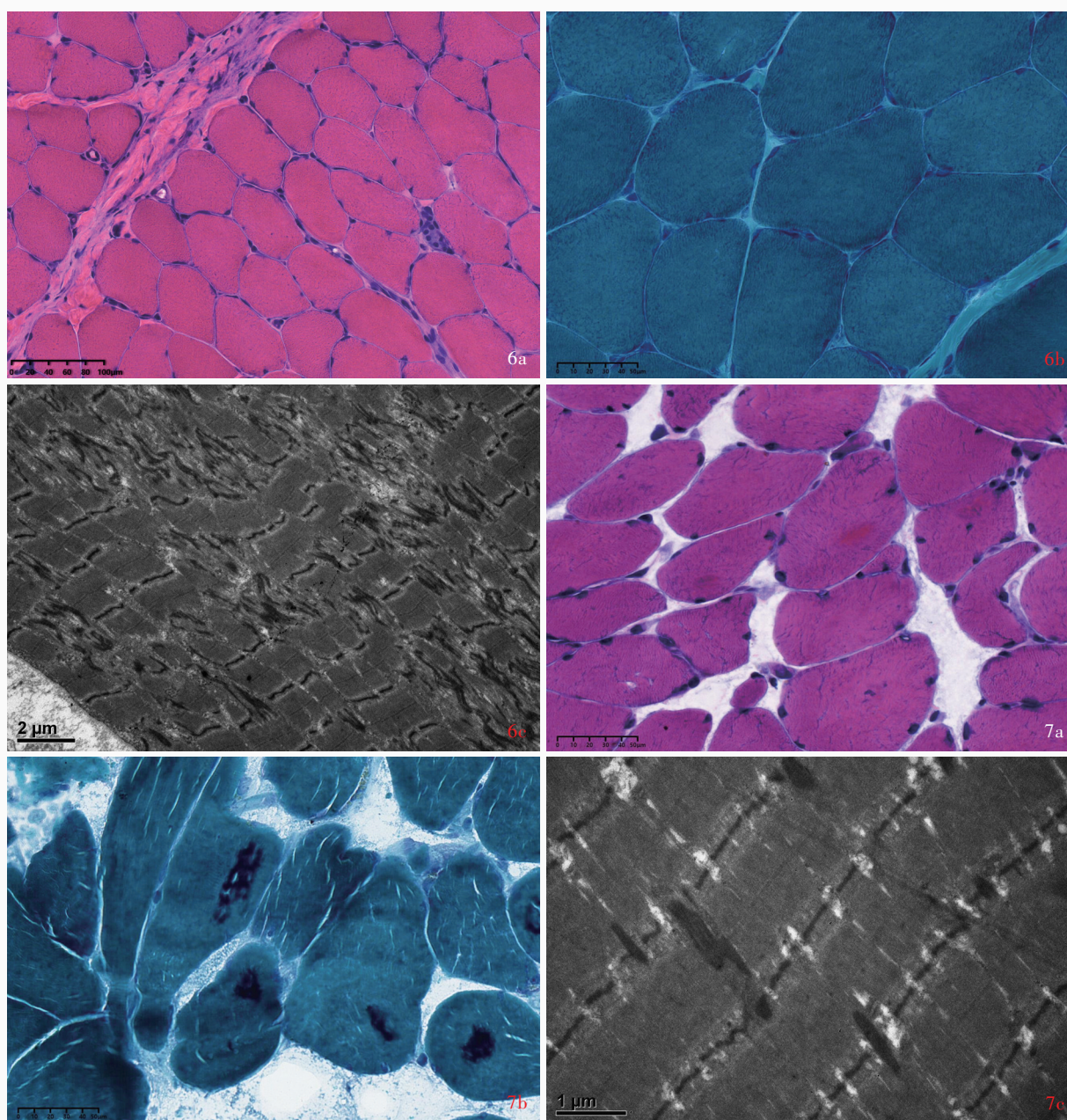


图 6 非特异性肌炎的病理学特征 6a 肌纤维排列整齐,偶见个别变性肌纤维伴淋巴单核细胞浸润 HE 染色 中倍放大 6b 少许肌纤维肌膜下紫红色细颗粒轻度增多 MGT 染色 高倍放大 6c 透射电子显微镜下可见少许肌纤维肌浆内 Z 盘呈水波纹状或聚集成细小杆状结构,但较典型杆状体更纤细、更扭曲 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 8000$ **图 7** 甲状腺功能减退性肌病的病理学特征 7a 少量肌纤维成角萎缩,偶见靶纤维形成 HE 染色 高倍放大 7b 靶纤维“靶心”呈紫红色,个别肌纤维肌浆内紫红色颗粒状或小片状物质聚集 MGT 染色 高倍放大 7c 透射电子显微镜下可见个别肌浆内与 Z 盘电子密度相当的线状或杆状物质聚集 柠檬酸铅和醋酸铀电子染色 $\times 20\,000$

Figure 6 Pathological features of non-specific myositis Nomal muscle fibers arrangement with occasionally individual degenerative muscle fibers were infiltrated with lymphoid monocytes (Panel 6a). HE staining Medium power magnified A few subsarcolemmal purplish-red fine particles were mildly increased (Panel 6b). MGT staining High power magnified TEM showed a few muscle fibers were observed Z-discs rippled or aggregated into small rods, but were slenderer and more twisted than typical rods (Panel 6c). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 8000$ **Figure 7** Pathological features of hypothyroid myopathy A small amount of muscle fibers were angulated atrophied and occasionally target fibers were formed (Panel 7a). HE staining High power magnified The bullseye of the target fiber was purplish-red, and the purplish-red particles or small flakes aggregated intra-sarcoplasm (Panel 7b). MGT staining High power magnified TEM showed individual depositions with electron density equivalent to Z-disc in the sarcoplasm (Panel 7c). Uranium acetate and lead citrate double staining $\times 20\,000$

定和调节细肌丝运动(包括钙离子通道敏感性)相关,故杆状体肌病患者多表现为肌力降低^[11]。此

外,组织学形态可见细肌丝结构异常,排列紊乱,甚至结构破坏引起结构蛋白沉积:电子显微镜下可见

I 带内与 Z 盘电子密度一致的杆状体结构,体积较大时可能延伸至多个肌节并位于肌原纤维之间,杆状体结构附着于细肌丝,并可见晶格状结构^[12];MGT 染色显示红色或紫红色的呈簇状或者散在分布的点状颗粒或呈杆状、片状分布于肌浆内或肌膜下,特别是细肌丝相关蛋白中肌收缩蛋白(位于 Z 盘)和 α -肌动蛋白异常聚集,可辅助诊断杆状体肌病^[13]。某些基因如 *ACTA1* 变异的杆状体肌病可同时出现杆状体结构和轴空结构^[14],因此根据病理表现,杆状体肌病还可以分为帽状肌病、斑马体肌病和杆状体-轴空肌病等亚型^[4]。除典型杆状体结构外,杆状体肌病还可见局限于 1 型肌纤维的萎缩或肥大^[15],故肌纤维分型标记(肌球蛋白亚型免疫组化染色、ATP 酶染色等)也有助于确定杆状体结构的出现范围;偶可见核内移、肌纤维坏死等病理改变,并认为细肌丝结构异常导致肌纤维收缩受损是核内移的原因^[16]。杆状体肌病的组织学形态易与神经源性肌萎缩伴肌源性损害或炎症性改变相混淆,应结合肌球蛋白亚型免疫组化染色或 ATP 酶染色等进行鉴别。

α -肌动蛋白包含 4 个亚基,是定位于 Z 盘的主要结构成分,同时锚定肌动蛋白构成的细肌丝,从而维持细肌丝的空间关系。杆状体肌病中 α -肌动蛋白免疫阳性物质聚集于杆状体,因此通常与肌收缩蛋白共同作为辅助诊断杆状体肌病的标志物。肌收缩蛋白是与细肌丝相关的 Z 盘蛋白,由两个免疫球蛋白结构域组成,两侧分别为富含丝氨酸的氨基末端(N-端)和短的羧基末端(C-端)尾部,分别与 α -肌动蛋白和细丝蛋白 C(FLNC)结合。杆状体肌病细肌丝相关蛋白结构或功能异常时,形成杆状体,其内包含肌收缩蛋白免疫阳性物质。但应注意的是,*MYOT* 基因变异致 LGMD1A 型患者肌肉组织活检也可见肌收缩蛋白免疫阳性物质聚集^[17]。此外,LGMD1F 型患者骨骼肌因细丝蛋白 C 异常,也可出现肌收缩蛋白免疫阳性物质片状或颗粒状沉积,超微结构可见与杆状体形态相似的电致密物沉积,但排列方向紊乱且体积大于杆状体肌病的杆状体^[18];其他原因引起细肌丝或 Z 盘结构异常时,也可出现杆状体或类似杆状体结构。因此,不能仅凭 HE 染色或 MGT 染色的形态学改变以及肌收缩蛋白和(或) α -肌动蛋白异常聚集诊断杆状体肌病。

对于成年或青少年发病者,应注意鉴别先天性杆状体肌病与散发性迟发型杆状体肌病。二者病

因迥异,前者通常为遗传因素引起,后者多与免疫功能异常相关,甚至继发于血液系统肿瘤如浆细胞瘤等^[19]。组织学形态,先天性杆状体肌病的杆状体通常位于肌浆内,特别是肌膜下,有时于肌膜下呈帽状聚集;散发性迟发型杆状体肌病肌浆内常仅见少量杆状体,且多在重度萎缩肌纤维内聚集。免疫组化染色,先天性杆状体肌病 MHC I 通常呈阴性,散发性迟发型杆状体肌病部分肌纤维肌膜上和少量肌浆内 MHC I 呈强阳性^[20-21]。本研究虽无散发性迟发型杆状体肌病病例,但因其为可治性肌肉病,临床疑似诊断时应予以重视并加以鉴别,从而在相应治疗中获益。

临床应注意与出现杆状体结构的肌肉病相鉴别。(1)肌原纤维肌病:肌原纤维肌病是一组与 *DES*、*CRYAB*、*MYOT*、*ZASP*、*FLNC* 或 *BAG3* 基因变异相关的疾病,其特征是肌原纤维分解和降解产物在包涵体中积聚^[22]。本研究有 1 例结蛋白病(肌原纤维肌病的一种亚型)患者,虽然透射电子显微镜下可见杆状体结构,但数目相对较少,更显著的是炎症吞噬和肌浆破坏现象;结合基因检测显示 *DES* 基因致病位点杂合突变,最终诊断为结蛋白病。结蛋白是骨骼肌中一种特异性 III 型中间丝蛋白,位于 Z 盘附近,将肌原纤维彼此连接并与 Z 盘外周质膜相连,以维持骨骼肌细胞结构和功能的完整性^[23]。由此推测,*DES* 基因变异引起结蛋白异常时,肌纤维结构破坏,Z 盘相关蛋白聚集为杆状体结构,沉积在破坏的肌纤维肌浆内。因此认为,出现除杆状体结构外的肌原纤维排列异常或显著肌原纤维破坏时,应结合临床病史和基因检测排除肌原纤维肌病。(2)神经源性肌萎缩伴肌源性损害:本研究有 12 例肌萎缩侧索硬化患者,1 例经基因检测确诊为 CMT4C 型、1 例为 *GRN* 基因变异的额颞叶痴呆,其余 10 例均以肌源性损害为主,前者肌肉组织活检几乎均表现为神经源性肌萎缩。神经源性肌萎缩病理表现为肌纤维小束状成角萎缩、两型肌纤维群组化现象和(或)靶纤维形成,其中,靶纤维的形成与神经再支配相关,且蛋白组学研究发现靶纤维含有大量 Z 盘和肌动蛋白相关蛋白成分^[24]。超微结构观察,靶纤维表现为肌纤维中央缺乏糖原和线粒体、含 Z 盘物质,中间区为杂乱无章的肌丝和结构轻度异常的 Z 盘、外层为正常结构的肌原纤维^[25]。本研究神经源性肌萎缩患者伴炎症性改变且靶纤维“靶心”面积较小时,MGT 染色呈紫红色颗粒状或杆状,免疫组化染色肌

收缩蛋白和 α -肌动蛋白均呈阳性,易与杆状体混淆;透射电子显微镜下可见“靶心”轻度异常的 Z 盘亦与杆状体形态相似,但仔细观察“靶心”可见其形态较杆状体更屈曲、更纤细(图 2),且具有神经源性肌萎缩背景,电生理检测也表现为神经源性损害,可与杆状体肌病特别是散发性迟发型杆状体肌病相鉴别^[26]。(3)先天性肌营养不良相关肌病:LGMD2A 型系 *CAPN3* 基因变异导致其编码的 Calpain3 蛋白缺失,从而引起钙稳态失衡,可出现肌无力症状;此外,Calpain3 蛋白还兼具细胞骨架功能,其结构异常也可引起肌纤维结构异常^[27]。本研究 LGMD2A 型的杆状体结构可能与 Calpain3 蛋白结构和功能异常有关,但目前相关报道甚少,尚待进一步积累病例。

综上所述,多种肌原纤维肌病、神经源性肌萎缩、肌营养不良等均因细肌丝或 Z 盘相关蛋白形态或功能异常形成杆状体结构,因此,充分了解上述肌肉病的临床病理学特点,有助于杆状体肌病的诊断与鉴别诊断,综合临床特点、病理学特征和基因检测结果有助于提高诊断的准确性。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Haghighi A, Alvandi Z, Nilipour Y, Haghighi A, Kornreich R, Nafissi S, Desnick RJ. Nemaline myopathy: reclassification of previously reported variants according to ACMG guidelines, and report of novel genetic variants[J]. Eur J Hum Genet, 2023, 31: 1237-1250.
- [2] Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline myopathy: a new congenital myopathy[J]. Brain, 1963, 86:793-810.
- [3] Chahin N, Selcen D, Engel AG. Sporadic late onset nemaline myopathy[J]. Neurology, 2005, 65:1158-1164.
- [4] North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, Amburgey K, Quijano-Roy S, Beggs AH, Sewry C, Laing NG, Bönnemann CG; International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies [J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24:97-116.
- [5] Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chió A, Savelieff MG, Kiernan MC, Feldman EL. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Lancet Neurol, 2022, 21:480-493.
- [6] Amyotrophic Lateral Sclerosis Collaboration Group of Chinese Society of Neurology. Consensus for diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis 2022[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2022, 55:581-588.[中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55:581-588.]
- [7] Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Torre IG, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska - Sak L, Sanner H, Selva - O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, The Euromyositis Register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76:1955-1964.
- [8] Neuhaus SB, Wallgren-Pettersson C, Bönnemann CG, Schara U, Servais L; Nemaline Working Group. 250th ENMC international workshop: clinical trial readiness in nemaline myopathy 6-8 september 2019, Hoofddorp, the Netherlands [J]. Neuromuscul Disord, 2020, 30:866-875.
- [9] Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, Sarkozy A, Ochala J, Sewry C, Phadke R, Gautel M, Muntoni F. Congenital myopathies: disorders of excitation - contraction coupling and muscle contraction[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14:151-167.
- [10] Yin X, Pu C, Wang Z, Li K, Wang H. Clinico - pathological features and mutational spectrum of 16 nemaline myopathy patients from a Chinese neuromuscular center[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122:631-639.
- [11] de Winter JM, Ottenheijm CAC. Sarcomere dysfunction in nemaline myopathy[J]. J Neuromuscul Dis, 2017, 4:99-113.
- [12] Luther PK. The vertebrate muscle Z-disc: sarcomere anchor for structure and signalling[J]. J Muscle Res Cell Motil, 2009, 30 (5/6):171-185.
- [13] Zhao B, Dai T, Zhao D, Ma X, Zhao C, Li L, Sun Y, Zhang Y, Yan Y, Lu JQ, Liu F, Yan C. Clinicopathologic profiles of sporadic late-onset nemaline myopathy: practical importance of anti - α - actinin immunostaining [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022, 9:e1184.
- [14] Jungbluth H, Sewry CA, Brown SC, Nowak KJ, Laing NG, Wallgren - Pettersson C, Pelin K, Manzur AY, Mercuri E, Dubowitz V, Muntoni F. Mild phenotype of nemaline myopathy with sleep hypoventilation due to a mutation in the skeletal muscle alpha - actin (ACTA1) gene [J]. Neuromuscul Disord, 2001, 11:35-40.
- [15] Kiiski KJ, Lehtokari VL, Vihola AK, Laitila JM, Huovinen S, Sagath LJ, Evilä AE, Paetau AE, Sewry CA, Hackman PB, Pelin KB, Wallgren-Pettersson C, Udd B. Dominantly inherited distal nemaline/cap myopathy caused by a large deletion in the nebulin gene[J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29:97-107.
- [16] Ross JA, Levy Y, Ripolone M, Kolb JS, Turmaine M, Holt M, Lindqvist J, Claeys KG, Weis J, Monforte M, Tasca G, Moggio M, Figeac N, Zammit PS, Jungbluth H, Fiorillo C, Vissing J, Witting N, Granzier H, Zanoteli E, Hardeman EC, Wallgren-Pettersson C, Ochala J. Impairments in contractility and cytoskeletal organisation cause nuclear defects in nemaline myopathy[J]. Acta Neuropathol, 2019, 138:477-495.
- [17] Salmikangas P, van der Ven PF, Lalowski M, Taivainen A, Zhao F, Suila H, Schröder R, Lappalainen P, Fürst DO, Carpen O. Myotilin, the limb-girdle muscular dystrophy 1A (LGMD1A) protein, cross - links actin filaments and controls sarcomere assembly[J]. Hum Mol Genet, 2003, 12:189-203.
- [18] Villani KR, Zhong R, Henley-Beasley CS, Rastelli G, Harris E, Boncompagni S, Barton ER, Wei-LaPierre L. Loss of Calpain 3 dysregulates store - operated calcium entry and its exercise response in mice[J]. FASEB J, 2024, 38:e23825.
- [19] Schnitzler LJ, Schreckenbach T, Nadaj-Pakleza A, Stenzel W, Rushing EJ, Van Damme P, Ferbert A, Petri S, Hartmann C,

- Bornemann A, Meisel A, Petersen JA, Tousseyn T, Thal DR, Reimann J, De Jonghe P, Martin JJ, Van den Bergh PY, Schulz JB, Weis J, Claeys KG. Sporadic late-onset nemaline myopathy: clinico-pathological characteristics and review of 76 cases [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12:86.
- [20] Nicolau S, Milone M. Sporadic late-onset nemaline myopathy: current landscape [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2023, 23:777-784.
- [21] Nicolau S, Dasgupta A, Dasari S, Charlesworth MC, Johnson KL, Pandey A, Doles JD, Milone M. Molecular signatures of inherited and acquired sporadic late onset nemaline myopathies [J]. Acta Neuropathol Commun, 2023, 11:20.
- [22] Olivé M, Odgerel Z, Martínez A, Poza JJ, Bragado FG, Zabalza RJ, Jericó I, Gonzalez-Mera L, Shatunov A, Lee HS, Armstrong J, Maraví E, Arroyo MR, Pascual-Calvet J, Navarro C, Paradas C, Huerta M, Marquez F, Rivas EG, Pou A, Ferrer I, Goldfarb LG. Clinical and myopathological evaluation of early- and late-onset subtypes of myofibrillar myopathy [J]. Neuromuscul Disord, 2011, 21:533-542.
- [23] Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments: molecular structure, assembly mechanism, and integration into functionally distinct intracellular scaffolds [J]. Annu Rev Biochem, 2004, 73: 749-789.
- [24] Krause K, Eggers B, Uszkoreit J, Eulitz S, Rehmann R, Güttches AK, Schreiner A, van der Ven PFM, Fürst DO, Marcus K, Vorgerd M, Kley RA. Target formation in muscle fibres indicates reinnervation: a proteomic study in muscle samples from peripheral neuropathies [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2023, 49:e12853.
- [25] Margeta M. Neuromuscular disease: 2023 update [J]. Free Neuropathol, 2023, 4:4-2.
- [26] Ilieva H, Vullaganti M, Kwan J. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. BMJ, 2023, 383:e075037.
- [27] Cenacchi G, Peterle E, Fanin M, Papa V, Salaroli R, Angelini C. Ultrastructural changes in LGMD1F [J]. Neuropathology, 2013, 33:276-280.

(收稿日期:2025-02-10)

(本文编辑:彭一帆)

【点评】组织学和超微结构在肌浆内可见杆状体结构的肌肉病是一组临床和病理学表现复杂的疾病。因其临床和病理学表现存在重叠且相对罕见,使得人们对其认识相对不足,故临床诊断较为困难,常易误诊、漏诊。该文作者报道 22 例具有杆状体结构的肌肉病典型病例,临床、病理学及必要的基因检测资料齐全,对疾病诊断与鉴别诊断有重要参考价值。相信该文的发表将深化神经科医师和神经病理科医师对该组肌肉病的认识,并有助于提高其诊断与鉴别诊断的精确性。

(天津医科大学总医院神经病理科 天津市神经病学研究所
天津市神经损伤变异与再生重点实验室
教育部中枢神经创伤修复与再生重点实验室 于士柱教授)

《中国现代神经疾病杂志》2025 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)、2020 年版(即第 9 版)和 2023 年版(即第 10 版)的核心期刊,中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020、2021、2022、2023 和 2024 科技版)、EMBASE/SCOPUS、CA、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email:xdsjbbzz@263.net.cn。