

代谢性肌病研究发展史

殷剑 侯世芳 王翠娣 国红 许贤豪

【摘要】 本文依据年代和科研进展两个层面对代谢性肌病的发展过程进行了回顾。展望其研究的努力方向仍是寻找不同代谢性肌病之特异性生物学标志物,并针对这些特异性标志物开发与研制特异性诊断与治疗措施。

【关键词】 糖原贮积病; 脂质贮积病; 综述

History of study on metabolic myopathy

YIN Jian, HOU Shi-fang, WANG Cui-di, GUO Hong, XU Xian-hao

Department of Neurology, Diagnostic and Therapeutic Center of Immunological and Muscular Disorders, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: XU Xian-hao (Email: xuxianhao99@aliyun.com)

【Abstract】 The developmental history of metabolic myopathy is reviewed both chronologically and from different classifications. Searching the specific biomarkers of different metabolic myopathies, and specific diagnostic and therapeutic measures targeting these specific biomarkers, are the main research foci in future.

【Key words】 Glycogen storage disease; Lipidoses; Review

代谢性肌病是一组由肌肉组织糖、脂肪、线粒体能量代谢障碍引起的骨骼肌疾病,临床主要表现为肌无力和运动不耐受,病因各异。由于代谢性肌病可以危及患者生命,为基础和临床医学工作者所重视^[1]。

一、肌肉的能量代谢

糖和脂肪酸在线粒体内代谢产能(图1)^[2],其中任一环节出现障碍均可导致三磷酸腺苷(ATP)供应不足,尤其在剧烈运动或发热等耗能增加时。骨骼肌是处理摄入性葡萄糖的主要部位^[3],在外周葡萄糖摄取过程中发挥关键作用^[4]。供氧充足时,糖行有氧酵解,乏氧时行无氧酵解产能。20世纪20~30年代,生理和生化学家分析神经和肌肉产热的逐步反应过程,于1935年揭示了由葡萄糖(6碳)转变为乳酸或乙醇所经历的12个步骤,并阐明其代谢过程中所需要的酶、辅酶和ATP等^[5]。Carl Ferdinand Cori(卡尔·斐迪南·科里)等对与葡萄糖三羧酸循环

有关的酶和皮质激素进行了研究。1953年,Hans Adolf Krebs(汉斯·阿道夫·克雷布斯)与Fritz Albert Lipmann(弗里茨·阿尔伯特·李普曼)共同获得了诺贝尔生理学/医学奖。

二、代谢性肌病

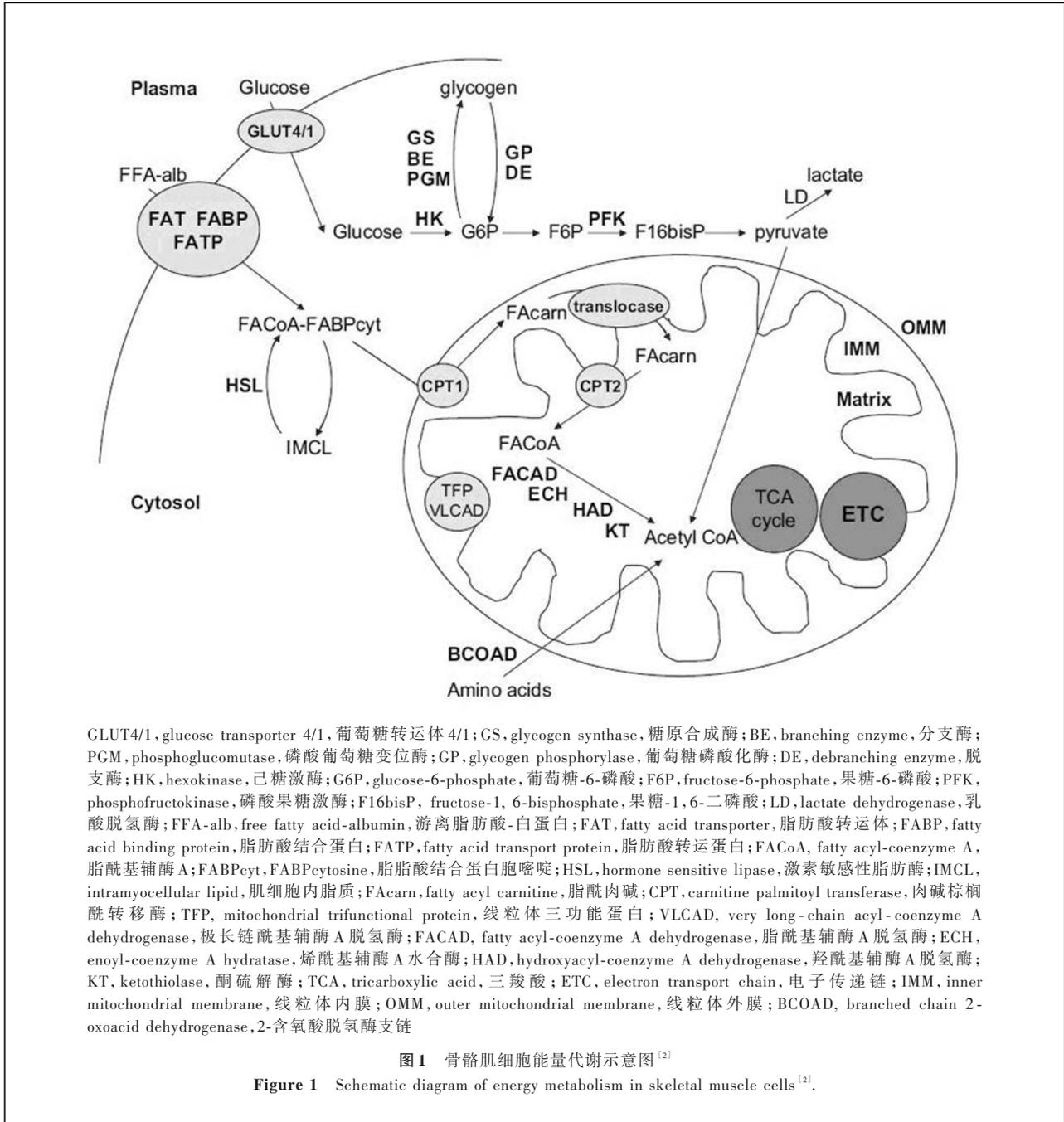
代谢性肌病的发病机制涉及细胞毒性、供能不足和复合分子缺陷^[6],依据代谢障碍可以分为三大类,依次为糖原贮积病(GSD)、脂质沉积性肌病(LSM)和线粒体病(MD)。我国线粒体病报道较多,本文仅限于前两种代谢性肌病。肌肉由多条代谢途径供能^[7],故代谢性肌病的临床表现亦呈多样:静息态和低强度运动时,主要由游离脂肪酸代谢供能,糖其次;低至中等强度运动时,随着运动时间的延长糖原储备消耗、游离脂肪酸供能增加;高强度运动时,则由糖酵解供能。糖原贮积病之肌无力等症状与体征发生在剧烈、短暂运动后,而脂质沉积性肌病则出现在较长时间的中度或剧烈运动后,如慢跑或游泳,糖酵解产物(乳酸)增加阻碍更大强度的运动。代谢性肌病因累及的代谢途径不同,其发病年龄和受累部位亦不同,应注意与非代谢性肌病相鉴别,如肌炎等(表1)^[7]。

1. 糖原贮积病 1928年,van Creveld首次报告

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.002

作者单位: 100730 卫生部北京医院神经内科 神经免疫和肌肉疾病诊断和治疗中心

通讯作者: 许贤豪 (Email: xuxianhao99@aliyun.com)



1 例 7 岁患儿, 临床表现为肥胖、生殖器退化和肝肿大, 实验室酶学检测发现其脱支酶存在缺陷, 后被统一命名为糖原贮积病 III 型。1929 年, 德国病理学家报告了该例患儿的尸检结果: 肝肾肿大、肺出血、组织糖原代谢缓慢, 诊断为糖原贮积病 I 型 (亦称葡萄糖 6 磷酸酶缺乏症)。1932 年, 荷兰病理学家 Pompe (图 2) 报告 1 例 7 月龄死于呼吸窘迫的女婴, 尸检结果显示心脏扩大、肺炎、支气管扩张, 组织广泛性糖原沉积, 明确诊断为糖原贮积病。1963 年, Hers 发现酸性 α -葡糖苷酶 (GAA) 缺乏症患者与该

例女婴症状与体征相似, 经酶学检查将其病变定位于溶酶体。1951 年, McArdle (图 3) 发现糖原贮积病 V 型, 表现为磷酸化酶缺乏; 1978 年, 日本学者 Narisawa 发现, 某些糖原贮积病 I 型患者虽然葡萄糖-6-磷酸酶活性正常, 但转运功能障碍。部分糖原贮积病患者表现为静息态四肢近端肌无力, 如糖原贮积病 II、III 和 IV 型; 而晚发型糖原贮积病 II 型可引起呼吸功能障碍。目前, 糖原贮积病 VII 型较难诊断。各种类型糖原贮积病之遗传学特点 (表 2)^[8]、临床表现和辅助检查结果简要概述如下^[9-14]。(1) 糖

表 1 导致肌肉疼痛的非代谢性肌病^[7]

Table 1. Causes of myalgia other than metabolic myopathy^[7]

Differential diagnosis of metabolic myopathy
(1) Inflammatory myopathy (dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis)
(2) Necrotizing, noninflammatory myopathies (paraneoplastic, anti-signal recognition particle)
(3) Infection (viral)
(4) Toxin/drug-induced (ethanol, statins, cyclosporine, colchicine)
(5) Endocrinopathies (hypo/hyperthyroidism, hypo/hyperparathyroidism, diabetes mellitus)
(6) Polymyalgia rheumatica
(7) Fibromyalgia
(8) Benign cramp-fasciculation syndrome
(9) Restless leg syndrome
(10) Muscular dystrophy (dystrophinopathy, limb girdle muscular dystrophy)
(11) Myotonic disorder (myotonic dystrophy type 2, myotonia congenita)
(12) Motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy)



图 2 荷兰病理学家Pompe(主要从事儿科和医学遗传学研究)于1932年发现糖原贮积病,并描述其临床表现 **图 3** McArdle于1951年发现糖原贮积病V型

Figure 2 Glycogen storage disease was described in 1932 by Netherlandish pathologist Pompe, who was mainly engaged in pediatrics and medical genetics, and the clinical manifestations were summarized. **Figure 3** McArdle first proposed glycogen storage disease type V in 1951.

原贮积病 II 型(GSD II 型):亦称 Pompe 病或酸性麦芽糖酶(acid maltase)缺乏症。分为婴儿型、儿童型和成年型。婴儿型于出生后 6 个月内即发病,主要表现为肌张力降低,可累及心脏、肝脏、肺和运动系统,例如,心脏扩大(>90%)引起的充血性心力衰竭、心律失常(心脏未受累者生存期较长)、肌张力低下(88%)、呼吸窘迫(80%)、肌无力(60%),患儿多于 10 岁之前死亡。儿童型以肌无力为主要表现,四肢近端对称性肌无力、腓肠肌肥大,15 岁以内发病者病情严重且进展迅速,一般于 3~24 岁死于呼吸衰竭。成年型患者于 10~60 岁发病,平均发病年龄约为 29 岁;病程进展特点为发病年龄越小、进展越迅速,患者多于 20 岁左右出现明显的肌无力症

状;5%~30%的患者可以出现呼吸肌无力;四肢无力近端重于远端、下肢重于上肢,可伴肌肉疼痛、肌无力、肌痉挛,以及轻至中度肌肥大,同时可合并颅内动脉瘤(基底动脉或主动脉瓣)、动脉粥样硬化性脑血管病(Ala237Val、Gly293Arg13 突变),一般不累及心脏;21 岁以内的脊柱受累患者可出现脊柱前凸(50%)、脊柱侧凸(10%)或背部疼痛,其中 40%伴关节挛缩、听力丧失。实验室检查血清肌酸激酶(CK)水平升高(正常参考值 10 倍以内),也有约 5%的患者可于正常参考值范围;酸性麦芽糖酶活性较正常参考值下降逾 10%。肌电图呈肌源性损害,肌强直电位,可见椎旁肌复合重复放电(complex repetitive discharge)和纤颤(fibrillations)。运动功能检测和运动耐受试验呈现静止性无力,前臂缺血试验阴性。肌肉组织活检,I 型肌纤维高碘酸-雪夫(PAS)染色阳性;电子显微镜观察,溶酶体有大量糖原颗粒沉积。(2)糖原贮积病 III 型(GSD III 型):曾称为糖原脱支酶(debranching enzyme)缺陷。这是因为最早在此类患者中仅发现糖原脱支酶功能缺陷,后来才陆续发现,除糖原脱支酶外,还

存在更多其他糖原酶缺陷,故统一命名时改称为糖原贮积病 III 型^[15]。该型患者糖原脱支酶并非真正缺乏,而是功能缺陷;以女性好发,发病率男:女约为 1:3。其中 III a 型约占 85%,肝脏和肌肉受累多见;III b 型约占 15%,仅累及肝脏。常见的突变类型为 Trp680Ter。婴幼儿型主要侵及肌肉和肝脏,表现为低血糖、癫痫发作,重症者心脏扩大、肝肿大;儿童型肌无力症状明显,自青春期开始出现肝肿大(100%)、肝功能异常,以及生长发育迟缓、低血糖或癫痫发作;成人型于 30~60 岁发病,腓肠肌和四肢近端肌无力、呼吸衰竭(进展缓慢)、运动不耐受(50%),偶有疲劳和肌肉酸痛感、腓肠肌肥大或横纹肌溶解,部分患者(50%)可伴肝功能异常,呈轻度心

表 2 编码肌肉组织糖原代谢相关酶的基因学和遗传学特点^[8]

Table 2. Chromosomal assignment of human genes encoding glycogenolytic and glycolytic enzymes^[8]

Enzyme	Genetic pattern	Chromosomal location	Reference
Acid maltase (GSD II)	AR	17q25.2→q25.3	Engel and Hirschhorn (1994)
Debranching enzyme (GSD III)	AR	1p21	Yang-Feng, et al (1992)
Branching enzyme (GSD IV)	AR	3p12	Thon, et al (1993)
Phosphorylase (GSD V)	AR	11q13	Lebo, et al (1984)
	AR	14q21-q22	Newgard, et al (1986); Billingsley, et al (1994)
Phosphofructokinase (GSD VII)	AR	20p11.2-11.1	Newgard, et al (1988); Rao, et al (1992)
	AR	12q13.3	Howard, et al (1996)
	AR	10p15.3-p15.2	Vora, et al (1983b)
Phosphorylase β kinase (GSD VIII)	AR	21q22.3	Van Keuren, et al (1986)
	XR	Xq12→q13	Francke, et al (1989)
	XR	Xp22.2-p22.1	Davidson, et al (1992)
	AR	16q12→q13	Francke, et al (1989)
Phosphoglycerate kinase (GSD IX)	AR	7p12-q21	Jones, et al (1990)
	XR	Xq13	Meera Khan, et al (1971)
Phosphoglycerate mutase (GSD X)	AR	7p13-p12.3	Edwards, et al (1989)
	AR	10q25.3	Junien, et al (1982)
Lactate dehydrogenase (GSD XI)	AR	11p15.4	Boone, et al (1972); Scrable, et al (1990)
	AR	12p12.2-p12.1	Chen, et al (1973)
Aldolase A (GSD XII)	AR	16q22-q24, 16p11.2	Kukita, et al (1987); Amberger (2008)

GSD, glycogen storage disease, 糖原贮积病; AR, autosomal recessive, 常染色体隐性遗传; XR, X-link recessive, X连锁隐性遗传

肌损害。静息态时血清肌酸激酶水平明显升高(超过正常参考值 5~45 倍)。肌电图呈刺激性肌病和神经源性(轴索)损害;运动功能检测和运动耐受试验显示前臂缺血试验可疑阳性、血清乳酸水平无明显升高。肌肉组织活检呈肌病样改变,肌膜下和肌间质糖原沉积,PAS 染色阳性。(3)糖原贮积病 IV 型(GSD IV 型):由糖原分支酶(branching enzyme)缺乏致病,临床表现为严重肌张力降低、肌萎缩、关节挛缩(如先天性挛缩综合征)、神经元受累、肝功能衰竭。婴儿期死亡者,肌肉组织活检可见异常染色的膜蛋白,PAS 染色阳性;肌原纤维呈小片化、Z-片状缺失。幼儿多系统型患儿于 1 岁左右发病,一般至 4 岁死亡;表现为肝肿大、肝功能衰竭,肌张力降低,骨骼肌和心肌明显受损。儿童肌病型约于 10 岁发

病,表现为明显的肌无力症状,如运动不耐受、心肌病。成人肌病型患者以四肢近端无力为主,下肢重于上肢。实验室检查血清肌酸激酶水平正常或仅轻度升高。肌电图无异常,运动功能检测和运动耐受试验正常。肌肉组织活检,幼儿可见异常染色的膜蛋白且 PAS 染色阳性,肌原纤维小片化、Z-片状缺失;儿童和成人肌病型 PAS 染色均呈阳性反应,但成人肌病型可见异常糖原沉积,分支酶活性仅部分降低。(4)糖原贮积病 V 型(GSD V 型):又称磷酸化酶(phosphorylase)缺乏症或 McArdle 病。患者多于 15 岁前发病,亦可在 50 岁后发病,男性好发。以肌无力(99%)为主征,如运动不耐受、易疲劳、肌肉疼痛、肌痉挛,多数患者(78%)继减现象(second wind phenomenon)突出,即运动后出现肌痉挛,若继续运动其肌肉疼痛、肌痉挛症状反而减轻或消失,运动能力增强。大部分患者(90%)血清肌酸激酶水平高达 12×10^3 U/L,妊娠期可正常;部分患者(50%)可出现肌红蛋白尿。肌电图呈肌源性损害,静息态肌电活动异常,呈现肌强直电位和(或)自发电位(49%)。运动功能检测和运动耐受试验呈运动性肌病表现,前臂缺血试验阳性。肌肉组织活检的特征性改变为,肌膜下空泡变性,PAS 染色阳性,磷酸化酶染色缺失;可见糖原沉积于肌膜下、肌纤维间和肌丝间等超微结构改变。实验室检查磷酸化酶活性降低、糖原水平升高 2~4 倍。(5)糖原贮积病 VII 型(GSD VII 型):亦称磷酸果糖激酶(PFK)缺乏症。以男性好发,男:女约 9:1,于 20~40 岁发病。临床症状与糖原贮积病 V 型相似,继减现象较之少见,可合并痛风和高尿酸血症、溶血、消化道溃疡;表现为运动不耐受、肌痉挛、运动诱发的肌红蛋白尿,大多数患者症状呈波动性,但许多成年患者肌无力症状可持续存在;婴儿型肌病表现较为严重,伴或不伴中枢神经系统和心脏损害。实验室检查血清肌酸激酶、尿酸、网织红细胞计数、胆红素均明显升高。肌电图呈刺激性肌病改变。运动功能检测和运动耐受试验呈运动性肌病表现,前臂缺血试验阳性。肌肉组织活检,磷酸果糖激酶活性几乎完全缺失,红细胞计数减少约 50%,可见糖原沉积现象,PAS 染色阳性且不被淀粉酶消化。(6)糖原贮积病 VIII 型:亦称磷酸化酶 β 激酶(phosphorylase β kinase)缺乏症。磷酸化酶 β 激酶 α

亚单位缺乏可以导致 PHKA1 (亦称糖原贮积病 9D)。发病年龄可从儿童期至 50 岁,主要表现为四肢肌无力,远端重于近端,运动不耐受,肌痉挛,运动后肌肉疼痛,偶有肌红蛋白尿,可伴肝功能异常。呈 X 连锁隐性遗传。实验室检查血清肌酸激酶高于正常参考值 2~20 倍,尿酸水平升高。肌电图呈肌病样改变。运动功能检测和运动耐受试验显示前臂缺血试验可疑阳性。肌肉组织活检, PAS 染色阳性,轻度糖原沉积、肌膜下空泡变性,偶见肌纤维坏死;肌肉磷酸化酶活性明显降低或消失,但红细胞计数和肝磷酸化酶活性正常。(7)糖原贮积病 IX 型(GSD IX 型):亦称磷酸甘油酸激酶(PGK)缺乏症。可累及多系统,但仅极少数患者(6%)出现多系统损害表现,约 34% 的患者合并溶血性贫血。中枢神经系统受累者表现为精神迟滞、惊厥、行为异常或脑卒中;缓慢进展性肌肉病表现为运动诱发的肌痉挛和肌肉疼痛,部分患者可出现肌红蛋白尿。该病主要累及男性,表现为磷酸甘油酸激酶缺乏症变异型(肌病型)如运动诱发的肌痉挛和肌肉疼痛,但不伴溶血性贫血、肌红蛋白尿。少年型帕金森综合征(中枢神经系统受累)患者血清肌酸激酶升高或正常,肌病型患者则可高达 $(1\sim 3)\times 10^3$ IU/ml。前臂缺血试验阳性患者血清乳酸、丙酮酸水平正常,但血氨和肌酸激酶水平显著升高。肌肉组织活检,未见糖原沉积、组织形态正常,男性患者肌肉和红细胞磷酸甘油酸激酶活性降至正常参考值的 1%~11%、女性降至 50%~60%。(8)糖原贮积病 X 型(GSD X 型):亦称磷酸甘油酸变位酶(PGM)缺乏症。病程相对良性,非洲裔美国人报道较多,日本也曾见病例报告。静息态患者可无症状,多于少年期发病,也有 50 岁左右发病者;运动诱发肌痉挛和肌肉疼痛,部分患者伴肌红蛋白尿。实验室检查血清肌酸激酶水平升高。肌电图呈肌源性损害,可见电静息现象或正常。运动功能检测和运动耐受试验显示前臂缺血试验正常,可见乳酸峰但峰值下降,或升高的血氨峰。肌肉组织活检,磷酸甘油酸变位酶活性亦正常,或有轻度糖原沉积现象。(9)糖原贮积病 XI 型(GSD XI 型):亦称乳酸脱氢酶(LD)缺乏症。该型临床罕见,表现为肌僵直、运动不耐受、皮肤红疹、肌红蛋白尿。实验室检查血清肌酸激酶水平升高、乳酸脱氢酶水平下降,尤其是运动诱发时。肌电图呈肌源性损害。运动功能检测和运动耐受试验呈阳性,血清丙酮酸水平升高、乳酸水平

正常。肌肉组织活检呈轻度糖原沉积表现。(10)糖原贮积病 XII 型(GSD XII 型):亦称醛缩酶 A (aldolase A) 缺乏症。患者于儿童期或少年期发病,体格检查可见明显黄疸和贫血貌,以四肢近端肌无力为主,伴阵发性肌肉疼痛和溶血性贫血。实验室检查呈运动性麻痹、阵发性肌肉疼痛后血清肌酸激酶水平升高。肌肉组织学特点为肌纤维大小变异、扭曲的线粒体脂质沉积。(11)糖原贮积病 X III 型(GSD X III 型):亦称 β -烯醇化酶(β -enolase)缺乏症。患者于 30 岁左右发病,运动不耐受、大强度运动后肌肉疼痛,不伴肌痉挛,仅限于骨骼肌,躯干肌正常。实验室检查血清肌酸激酶水平升高。肌电图呈肌源性损害。运动功能检测和运动耐受试验显示前臂缺血试验阳性,血清乳酸水平正常。肌肉组织活检显示,肌纤维大小有轻微差异, PAS 染色正常,无糖原沉积,烯醇化酶活性降低;电子显微镜观察可见肌糖原 β -片段沉积。基因突变分析为 *ENO3* 基因突变,突变位点位于 17p13.2,呈常染色体隐性遗传。(12)糖原贮积病 X IV 型(GSD X IV 型):由磷酸葡萄糖变位酶 1(PGM1)功能缺陷致病,呈常染色体隐性遗传,突变位点定位于 1p31.3^[16],目前全球仅有数例个案报道。临床表现与糖原贮积病 V 和 VII 型相似,实验室检查磷酸葡萄糖变位酶 1 功能缺陷^[16]。(13)糖原贮积病 X V 型(GSD X V 型):由 *GYGI* 基因突变致病,表达于肌肉及其他组织,编码糖基转移酶(glycosyltransferase),定位于 3q24-q25.1^[17]。为常染色体隐性遗传性肌肉病,临床极为罕见,目前全球仅见数例个案报道。实验室检查糖基转移酶功能缺陷^[17]。

2. 脂质沉积性肌病 脂质沉积性肌病为常染色体隐性遗传性疾病,其常见临床表现和生化、遗传学特点参见表 3, 4^[18]。Richart 于 1970 年报告首例脂质沉积性肌病病例,表现为明显的肌无力症状,起初误认为是糖原贮积病,最终经病理证实并非糖原而是脂质沉积。脂质沉积性肌病较糖原贮积病认识晚的原因为:(1)机体处于极度饥饿状态下,脂肪方成为骨骼肌供能的主要来源。(2)常规尿酮检查可出现假阴性。(3)20 世纪 70 年代才开始建立对脂质沉积性肌病有诊断价值的实验室检测方法。脂质沉积性肌病是一类临床表现相似但属不同临床谱系的肌肉病。Hale 于 1992 年提出,临床表现为下列情况时应注意脂质沉积性肌病的可能:(1)饥饿致急性代谢障碍。(2)呈慢性进展病程,可同时累

表 3 典型脂质沉积性肌病的遗传学特点、实验室检查和生化特点^[18]

Table 3. Genetic, laboratory and biochemical features of typical lipid storage myopathies^[18]

Deficiency	Gene	Chromosomal location	Carnitine		Acyl-carnitine	Unique or specific acyl-glycine	Organic acid
			Total	Free			
OCTN2	<i>SLC22A5</i>	5q33.1	Very low	Low	NR	NR	NR
TRANS	<i>SLC25A20</i>	3p21.31	Low	Very low	Long-chain	NR	NR
CPT II	<i>CPT2</i>	1p32	Low	Very low	Long-chain	NR	NR (severe+)
VLCAD/ LCAD	<i>ACADVL/ ACADL</i>	17p11.2-p.11.1/ 2q34-q35	Low	Low	Long-chain	NR	Adipic acid, suberic acid, sebacic acid
ACAD9	—	—	Normal/low	Low	Long-chain unsaturated and saturated C18:1, C18:2 acetyl-carnitine	Normal	Unsaturated species, 3-OH-adipic acid, 3-OH-suberic acid, 3-OH-sebacic acid
Trifunctional/ LCHAD	<i>HADHB/ HADHA</i>	2p23	Low	Low	Long-chain	NR	Adipic acid, suberic acid, sebacic acid; 3-hydroxy intermediate
Dienoyl CoA reductase	<i>DECR1</i>	8q21.3	Low	Low	Decadienoyl	NR	NR
MCAD	<i>ACADM</i>	1p31	Low	Low	Octanoyl	Suberyl, hexanoyl, phenylpropyl	Adipic acid, suberic acid, sebacic acid
SCAD	<i>ACADS</i>	12q22-qter	Low	Low	Butyryl	Butyryl	Adipic acid, suberic acid, sebacic acid; ethylmalonic acid; methylsuccinic acid
SCHAD	<i>HADHSC</i>	4q22-q26	Low	Low	NR	NR	Adipic acid, suberic acid, sebacic acid; 3-hydroxy intermediate
ETF and ETF/Qo	<i>ETFA/ETFB/ ETFDH</i>	15q23-q25/ 19q13.3/4q32.qter	Low	Low	Octanoyl, glutaryl, butyryl, isovaleryl	Suberyl, hexanoyl, butyryl, isovaleryl	Adipic acid, suberic acid, sebacic acid; glutaric acid; ethylmalonic acid
MAD	<i>ETFA/ETFDH</i>	—	Low	Low	All length	NR	NR
NLSDI	<i>ABHD5</i>	—	Normal	Normal	Normal	NR	NR
NLSDM	<i>PNPLA2</i>	—	Normal	Normal	Normal	NR	NR

OCTN2, organic cation transporter 2, 有机阳离子转运体 2; TRANS, carnitine acylcarnitine translocase, 肉碱酰基肉碱转位酶; CPT, carnitine palmitoyl transferase, 肉碱棕榈酰转移酶; VLCAD, very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, 极长链酰基辅酶 A 脱氢酶; LCAD, long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, 长链酰基辅酶 A 脱氢酶; ACAD9, acyl-coenzyme A dehydrogenase 9, 酰基辅酶 A 脱氢酶 9; LCHAD, long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, 长链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶; MCAD, medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, 中链酰基辅酶 A 脱氢酶; SCAD, short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, 短链酰基辅酶 A 脱氢酶; SCHAD, short-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, 短链 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶; ETF, electron transfer flavoprotein, 电子转移黄素蛋白; Qo, coenzyme Q oxidoreductase, 辅酶 Q 氧化还原酶; MAD, multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase, 多种酰基辅酶 A 脱氢酶; NLSDI, neutral lipid storage + ichthyosis, 中性脂质存储 + 鱼鳞癣; NLSDM, neutral lipid storage + myopathy, 中性脂质存储 + 肌肉病; —, not reported, 未见报道。NR, no case yet reported, 尚无相关病例报道。The same as Table 4

表 4 典型脂质沉积性肌病的临床表现和肌肉病理学特点^[18]

Table 4. Clinical and pathological features of typical lipid storage myopathies^[18]

Deficiency	Tissue involved	Sudden infant death syndrome	Hypoketotic hypoglycemia	Reye-like syndrome	Muscle histology (lipid)
OCTN2	Heart, muscle	NR	+	+	+++ Type 1
TRANS	Heart, muscle, (myoglobinuria)	+	+	+	—
CPT II	Heart, muscle, myoglobinuria, liver	NR (severe+)	NR (severe+)	NR (severe+)	+/-
VLCAD/LCAD	Heart, muscle, myoglobinuria, liver	+	+	+	+/-
ACAD9	Brain, heart, liver, muscle, myoglobinuria	NR	+	+	NR
Trifunctional/ LCHAD	Heart, muscle, myoglobinuria, liver, neuropathy, pancreatitis, retinopathy	+	+	+	+/-
Dienoyl CoA reductase	Muscle, dysmorphic features, brain, (heart)	NR	NR	NR	NR
MCAD	(Myoglobinuria)	+	+	+	+/-
SCAD	Muscle, brain, dysmorphic features, heart, ophthalmoplegia	+	-	NR	—
SCHAD	Heart, muscle, myoglobinuria, liver	+	+	NR	—
ETF and ETF/Qo	Muscle, heart, kidney, brain, dysmorphic features	+	+/-	NR	—
MAD	Muscle, fixed weakness, CoQ10 deficiency, vomiting	NR	NR	NR	+ Type 1
NLSDI	Fixed weakness, muscle, heart	NR	NR	NR	+++ Type 1, 2
NLSDM	Muscle, heart	NR	NR	NR	+++ Type 1, 2

及心脏、肝脏、肌肉等组织,因为这些组织器官供能主要依靠脂肪氧化。(3)反复出现低血糖和低酮血症。(4)酯化的肉毒碱在血浆和组织内总量和相对表达量发生变化。

三、诊断

在 20 世纪 20~60 年代,对代谢性肌病的诊断主要依靠临床病史和光学显微镜观察到的肌肉组织病理改变。自 20 世纪 70 年代起诊断依据主要来自光学显微镜所显示的组织病理学和电子显微镜所显示的超微结构变化,以及免疫组织化学染色检测到的具有针对性的生物学标志物表达变化^[19-22]。自 21 世纪开始,免疫组织化学、凝胶电泳、等电点聚焦、电转印、酶联免疫吸附试验(ELISA)和基因学检测等实验室技术逐步用于代谢性肌病的研究^[23-24],收集并分析化学计量(chemometric)和生物信息(bioinformatic)^[25]。与此同时,新兴的基因组学(genomic)、转录组学(transcriptomic)、蛋白质组学(proteomic)和代谢组学(metabonomic)等“组学(omics)”技术亦为研究代谢性肌病相关氧化应激和能量代谢提供了大量的实验室证据^[26],并用于多种神经肌肉病的研究^[27]。这些实验室技术有利于神经肌肉病的早期诊断,并促进新的疾病相关性生物学标志物的发现^[25]。分子生物学和酶学检测,以及气相色谱/质谱分析方法的应用有助于检出代谢性肌病。上述检测方法的商品化,为诊断代谢性肌病提供了更大的可能,并为无创性诊断提供了可能。辅助检查方法的选择,应根据临床分析,尽量缩小范围和避免侵入性检查。代谢性肌病的诊断需依靠对临床和辅助检查结果的综合分析(图 4)^[1,11]。

代谢性肌病作为肌肉病的一种,已为神经科医师所熟悉,但尚应强调患者的全身表现。既往认为,代谢性肌病多系统受累者以儿童好发,然而近年研究发现,成人多系统受累病例同样常见^[28]。部分患者可累及内分泌系统,表现为糖尿病、甲状腺功能异常和性腺功能下降,内分泌系统疾病可能是其多系统受累之信号^[6]。此外,代谢性肌病患者还可伴多囊卵巢巢综合征(PCOS)^[4]。胰岛素抵抗(IR)、代谢综合征和 2 型糖尿病病因,与肌肉组织间、细胞外脂肪组织增加、肌肉组织内脂质增加及线粒体体积缩小、密度降低、功能下降有关,老年人常有上述改变,易出现类似代谢性肌病样改变^[6]。炎症、自身免疫性疾病或肥胖,可使肌肉巨噬细胞数目增加,离体肌细胞发生自发性炎症反应,而肌炎可以

发生胰岛素抵抗,并在全身性胰岛素抵抗中起重要作用^[3]。当电兴奋传导至横纹肌细胞时,其斯里兰卡肉桂碱受体使横纹肌肌质网内钙离子释放进入细胞液,肌丝收缩,即由电兴奋转换为机械性收缩;而后钙离子迅速由细胞液逸出,肌细胞复元、松弛。斯里兰卡肉桂碱受体好似分子转换键盘,可以整合多种信号,如动态和稳态钙离子波动、 β -肾上腺能刺激(磷酸化作用)、亚硝基化和代谢状态,并可将这些信号转导至离子通道以释放适量的钙离子。因此,斯里兰卡肉桂碱受体的钙离子释放调节障碍可以导致威胁生命的骨骼肌和心肌疾病^[29]。当代谢性肌病患者产生抗斯里兰卡肉桂碱受体抗体时,则应考虑合并其他自身免疫性疾病的可能。临床研究发现,部分高脂血症患者服用他汀类药物后可发生横纹肌溶解现象,可能与 *SLCO1B1* 基因共变异有关^[30]。辛伐他汀所致肌肉病与 *SLCO1B1* 基因 521T>C 位点多态性相关,服用帕伐他汀或阿托伐他汀的患者发生肌肉病与 *SLCO1B2* 基因突变相关^[30]。近年研究还发现,携带编码转运体(*ABCG2*、*ABCB1*)和代谢酶(*CYP2C8*、*UGT1A3*)基因突变者易罹患代谢性肌病,如糖原贮积病、肉碱棕榈酰转移酶(CPT)缺乏症和肌腺嘌呤核苷酸脱氨酶缺乏症,均是他汀类药物易致横纹肌溶解的危险因素^[31]。

作为神经科医师,在鉴别诊断中思路应广一些。若患者临床表现、电生理学和实验室检查均符合肌肉病之诊断,甚至肌肉组织活检也符合某一类型代谢性肌病。但除具有某种经典代谢性肌病表现外,患者尚有神经系统其他部位或其他脏器受累的症状与体征,则应考虑为其他神经系统疾病,甚至可能是全身性疾病表现的一部分。例如,其他自身免疫性疾病或副肿瘤综合征(PNS)等。

四、展望

古人云:“分久必合,合久必分”。早在 2000 年前,《黄帝内经》中的“萎症”即是对有关“肌无力”、“肌萎缩”等肌肉病的总结与归纳,此为当时医学的一大进步。现今按照传统解剖学概念,自大脑皮质中央前回 Betz 细胞→皮质球束或皮质脊髓束→神经核团或脊髓前角细胞→脑神经或周围神经→神经-肌肉接头→肌肉,其中任何一个环节出现破坏性病变均可导致肌无力。所有这些表现均被包括在“萎症”中。随着医学科学技术的进步与发展,学科越分越细,各亚学科的研究范围也越来越小,基础研究与临床工作也越来越精,由原来的环境、神经、

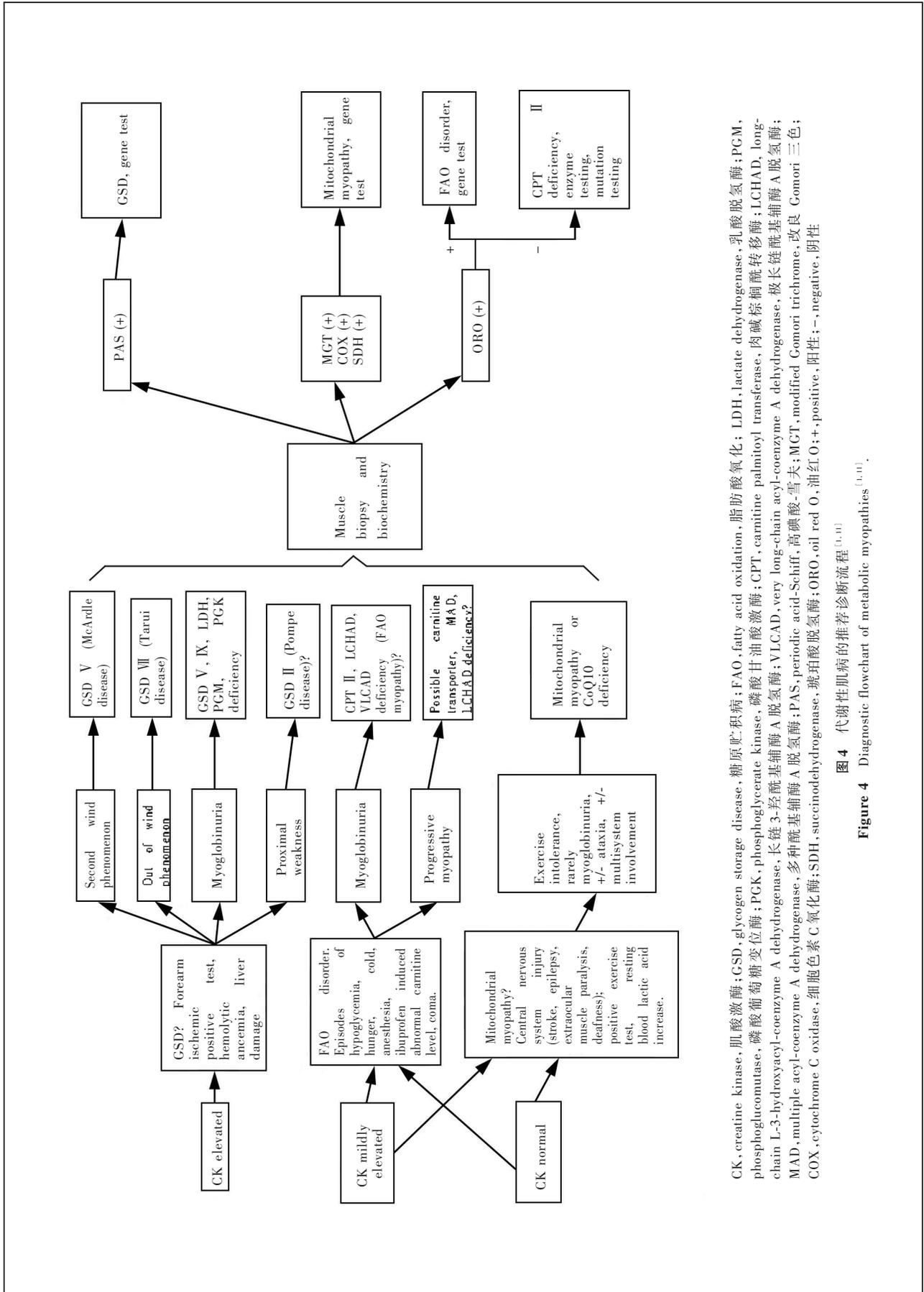


图 4 代谢性肌病的推荐诊断流程 [1,11].
Figure 4 Diagnostic flowchart of metabolic myopathies [1,11].

CK, creatine kinase; GSD, glycogen storage disease; FAO, fatty acid oxidation; LDH, lactate dehydrogenase; PGM, phosphoglucomutase; PGK, phosphoglycerate kinase; PGM, phosphoglycerate kinase; CPT, carnitine palmitoyl transferase; VLCAD, long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase; VLCAD, very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase; MAD, modified Gomori trichrome; MAD, modified Gomori trichrome; FAO, fatty acid oxidation; FAO, fatty acid oxidation; MAD, modified Gomori trichrome; MAD, modified Gomori trichrome; COX, cytochrome C oxidase; SDH, succinate dehydrogenase; ORO, oil red O; +, positive; -, negative; 阴性

精神、内分泌、免疫的宏观网络,进入到大体解剖、系统、器官、组织、分子、基因的微观世界,讨论与回答的问题亦越来越深入,各有优势。作为神经科医师,不能“坐井观天”,只看“疾病”,我们所面对是“患者”,应微观与宏观相结合。病理学是临床医师的判官,但有时“清官也难断家务事”,“清官”离开了事实依据也无法准确断案。因此,病理学检查固然重要,但离开了正确的临床资料也无法作出正确的诊断。临床医师应该根据临床实践提出问题,通过实验室研究回答问题,然后再回到临床来验证问题,此即:实践-理论-再实践。临床发现不典型病例,提出问题、“挑战”、设想,通过实验研究回答问题,再回到临床验证问题。

我国有 13 亿人口,约占世界总人口的 1/4。人口众多,患病群体庞大,病种繁杂。目前我国已成为世界第二大经济体,我们不能,也不应该仅将自己的临床资料硬往国外已有的文献报道上套,而应该按照上述诊断思路,提出自己的看法,通过研究进行实践和验证。国人更应相互协作、支持、引证,如此长期支持下去,国外学者也会逐渐发现并引用我们的资料。

参 考 文 献

- [1] Lin J, Lu JH. Metabolic myopathy. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2009, 3:128-133. [林洁, 卢家红. 代谢性肌病. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 3:128-133.]
- [2] Devries MC, Tarnopolsky MA. Muscle physiology in healthy men and women and those with metabolic myopathies. *Neurol Clin*, 2008, 26:115-148.
- [3] Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304:E453-465.
- [4] Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yance V, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *Scientific World Journal*, 2013:ID178364.
- [5] Chen M, Liu R, Weng Y. The discovery and revelation of tricarboxylic acid cycle. *Yi Xue Yu Zhe Xue*, 2012, 33:71-73. [陈牧, 刘锐, 翁屹. 三羧酸循环的发现与启示. *医学与哲学*, 2012, 33:71-73.]
- [6] Peterson MD, Gordon PM, Hurvitz EA, Burant CF. Secondary muscle pathology and metabolic dysregulation in adults with cerebral palsy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303: E1085-1093.
- [7] Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. *Swaiman's pediatric neurology: principles and practice*. 5th ed. Elsevier: Saunders, 2012: 1613-1657.
- [8] Angelini C, Semplicini C. Metabolic myopathies: the challenge of new treatments. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10:338-345.
- [9] Burr ML, Roos JC, Ostör AJ. Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20:639-647.
- [10] Lammens M, Schoser B. Metabolic myopathies: an overview. *Pathologie*, 2009, 30:370-378.
- [11] Smith EC, El-Gharbawy A, Koeberl DD. Metabolic myopathies: clinical features and diagnostic approach. *Rheum Dis Clin North Am*, 2011, 37:201-217.
- [12] Volpi L, Ricci G, Orsucci D, Alessi R, Bertolucci F, Piazza S, Simoncini C, Mancuso M, Siciliano G. Metabolic myopathies: functional evaluation by different exercise testing approaches. *Musculoskelet Surg*, 2011, 95:59-67.
- [13] Vorgerd M, Deschauer M. Metabolic and mitochondrial myopathies. *Z Rheumatol*, 2013, 72:242-254.
- [14] Fernandes J. The history of the glycogen storage diseases. *Eur J Pediatr*, 1995, 154:423-424.
- [15] Coleman RA, Winter HS, Wolf B, Chen YT. Glycogen debranching enzyme deficiency: long-term study of serum enzyme activities and clinical features. *J Inher Metab Dis*, 1992, 15:869-881.
- [16] Preisler N, Laforêt P, Echaniz-Laguna A, Ørngreen MC, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Geny B, Stojkovic T, Piraud M, Petit FM, Vissing J. Fat and carbohydrate metabolism during exercise in phosphoglucomutase type 1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:E1235-1240.
- [17] Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld ME, Timal S, Raymond K, He P, Ichikawa M, Veltman J, Huijben K, Shin YS, Sharma V, Adamowicz M, Lammens M, Reunert J, Witten A, Schrapers E, Matthijs G, Jaeken J, Rymen D, Stojkovic T, Laforêt P, Petit F, Aumaitre O, Czarnowska E, Piraud M, Podskarbi T, Stanley CA, Matalon R, Burda P, Seyyedi S, Debus V, Socha P, Sykut-Cegielska J, van Spronsen F, de Meirleir L, Vajro P, DeClue T, Ficicioglu C, Wada Y, Wevers RA, Vanderschaeghe D, Callewaert N, Fingerhut R, van Schaftingen E, Freeze HH, Morava E, Lefeber DJ, Marquardt T. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med*, 2014, 370:533-542.
- [18] Tein I. Fatty acid oxidation and associated defects//Proceedings of the 47th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Seattle, Washington. Madison, WI: Omnipress, 1995: 9-37.
- [19] Yuan Y. The diagnosis and differential diagnosis of muscular metabolic disorders. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:116-119. [袁云. 代谢性肌病的诊断与鉴别诊断. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:116-119.]
- [20] Sulaiman WR, Doyle D, Johnson RH, Jennett S. Myopathy with mitochondrial inclusion bodies: histological and metabolic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, 37:1236-1246.
- [21] Wang CD, Yin J, Xu XH. Studies of the clinicopathological changes of eight patients with lipid storage myopathy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2001, 30:19-22. [王翠娣, 殷剑, 许贤豪. 脂质沉积性肌病八例临床病理研究. *中华病理学杂志*, 2001, 30: 19-22.]
- [22] Murong SX. *Metabolic myopathy*//Wang XD. *Modern neurology*. Beijing: People's Military Medical Press, 2008: 1244-1258. [慕容慎行. 代谢性肌病//王新德. *现代神经病学*. 北京: 人民军医出版社, 2008: 1244-1258.]
- [23] Wang CD, Xu XH. The Lac Z gene of the laterodoral tegmentum in mouse was knocked out using Cre recombinase. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2005, 12:137-139. [王翠娣, 许贤豪. Cre重组酶敲除小鼠大脑脚背盖背侧核lacZ基因研究. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2005, 12:137-139.]
- [24] Wang CD, Xu XH. Gene of the N-methyl-D-aspartate receptor in adult mouse brain was knocked out using Cre recombinase.

- Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2005, 12:229-232.[王翠娣, 许贤豪. 用 Cre 重组酶敲除成熟小鼠脑中 N-甲基-D-天门冬氨酸受体基因. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12:229-232.]
- [25] Holmes E, Tsang TM, Tabrizi SJ. The application of NMR-based metabolomics in neurological disorders. *Neuro Rx*, 2006, 3:358-372.
- [26] Tsang TM, Huang JT, Holmes E, Bahn S. Metabolic profiling of plasma from discordant schizophrenia twins: correlation between lipid signals and global functioning in female schizophrenia patients. *J Proteome Res*, 2006, 5:756-760.
- [27] Dunckley T, Coon KD, Stephan DA. Discovery and development of biomarkers of neurological disease. *Drug Discov Today*, 2005, 10:326-334.
- [28] Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *OJRD*, 2012, 7:11.
- [29] Capes EM, Loaiza R, Valdivia HH. Ryanodine receptors. *Skeletal Muscle*, 2011, 1:18.
- [30] Chiba K, Morimoto K. Genetic marker of statin-induced rhabdomyolysis. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131:247-253.
- [31] SEARCH Collaborative Group; Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study. *New Engl J Med*, 2008, 359:789-799.
- (收稿日期:2014-05-06)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- 白天过度嗜睡 excessive daytime sleepiness(EDS)
- Rosai-Dorfman 病 Rosai-Dorfman disease(RDD)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 长时程增强 long-term potentiation(LTP)
- 超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)
- 潮气量 tidal volume(TV)
- 齿状核红核苍白球路易体萎缩 dentatorubral-pallidolusian atrophy(DRPLA)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- β -淀粉样蛋白 amyloid- β protein(A β)
- β -淀粉样前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)
- 淀粉样前体蛋白 β 位点剪切酶-1 β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE-1)
- 动脉血氧饱和度 arterial oxygen saturation(SaO₂)
- 动脉血氧分压 arterial partial pressure of oxygen(PaO₂)
- 短发夹 RNA short hairpin RNA(shRNA)
- 多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia(DRD)
- 多聚谷氨酰胺 polyglutamine(PolyQ)
- 多囊卵巢综合征 polycystic ovary syndrome(PCOS)
- 二氧化碳分压 partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂)
- 泛素-蛋白酶体系统 ubiquitin-proteasome system(UPS)
- 非运动症状 non-motor symptoms(NMS)
- 非运动症状问卷 Non-Motor Symptoms Questionnaire(NMSQuest)
- 肺总量 total lung capacity(TLC)
- 分子伴侣介导的自噬 chaperone-mediated autophagy(CMA)
- 改良 Gomori 三色 modified Gomori trichrome(MGT)
- 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II)
- RNA 干扰 RNA interference(RNAi)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)
- [Wilson 病 Wilson's disease(WD)]
- 高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)
- 高迁移率族蛋白 1 high-mobility group box 1(HMGB1)
- 国家科技图书文献中心 National Science and Technology Library(NSTL)
- 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表 Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 核苷酸切除修复 nucleotide excision repair(NER)
- 核内包涵体 intranuclear inclusions(INIs)
- 琥珀酸脱氢酶 succinodehydrogenase(SDH)
- 画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)
- 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
- 肌纤维发育不良 fibromuscular dysplasia(FMD)
- 肌营养不良症 muscular dystrophy(MD)
- 脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)
- 脊髓性肌萎缩症 spinal muscular atrophy(SMA)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- 简易智能状态检查量表 Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 交叉反应免疫物质 cross-reactive immunological material(CRIM)
- Beck 焦虑量表 Beck Anxiety Inventory(BAI)
- 颈静脉球血氧饱和度 jugular bulb venous oxygen saturation(SjvO₂)
- 局部脑氧饱和度 regional cerebral oxygen saturation(rScO₂)
- 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗双链 DNA 抗体 anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
- 抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)