

代谢性肌病的循证治疗

林燕 张文武 刘凌

【摘要】 **目的** 评价代谢性肌病之临床治疗方案及可能出现的药物不良反应,为其循证治疗制定最佳方案。**方法** 以代谢性肌病(metabolic myopathy)、线粒体肌病(mitochondrial myopathy)、脂质沉积性肌病(lipid storage myopathy)、糖原贮积病(glycogen storage diseases)、内分泌性肌病(endocrine myopathy)、药物毒性肌病(drug toxicity myopathy)、治疗(treatment)等中英文词汇为检索词,检索美国国立医学图书馆(PubMed)、英国 Cochrane 图书馆、ClinicalKey 数据库、国家科技图书文献中心等数据库中有关代谢性肌病(包括线粒体肌病、脂质沉积性肌病、糖原贮积病、内分泌性肌病、药物毒性肌病)治疗相关临床指南、系统评价、随机对照试验、临床对照试验、回顾性病例分析和病例观察研究,采用 Jadad 量表进行文献质量评价。**结果** 经筛选共纳入 28 篇文献(临床指南 6 篇、系统评价 5 篇、随机对照试验 10 篇、临床对照试验 7 篇),其中 23 篇为高质量文献(≥ 4 分)、5 篇为低质量文献(< 4 分)。对其治疗原则、不同方法获得的疗效及安全性评价显示:(1)糖原贮积病主要采用 α -葡糖苷酶替代治疗,同时进食高蛋白饮食,运动前服用少量果糖,逐渐减少患者体力活动。(2)脂质沉积性肌病可补充肉碱,运动前或运动时补充碳水化合物,日常低脂饮食。(3)线粒体肌病可予辅酶 Q10、B 族维生素、维生素 K、维生素 C 等,适当的有氧运动结合力量训练可以更安全、有效地提高患者的运动耐受性。(4)内分泌性肌病需首先治疗原发病。(5)药物毒性肌病需停用致病药物。**结论** 代谢性肌病多为遗传性疾病,其治疗的根本出路是基因治疗;内分泌性肌病和药物毒性肌病需治疗原发病或停用致病药物。鉴于此,需借助循证医学方法为代谢性肌病提供最佳临床证据。

【关键词】 糖原贮积病; 脂质贮积病; 线粒体肌病; 神经肌肉疾病; 循证医学

Evidence-based treatment of metabolic myopathy

LIN Yan, ZHANG Wen-wu, LIU Ling

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the current treatments and possible adverse reactions of metabolic myopathy, and to develop the best solution for evidence-based treatment. **Methods** Taking metabolic myopathy, mitochondrial myopathy, lipid storage myopathy, glycogen storage diseases, endocrine myopathy, drug toxicity myopathy and treatment as search terms, retrieve in databases such as PubMed, Cochrane Library, ClinicalKey database, National Science and Technology Library (NSTL), in order to collect the relevant literature database including clinical guidelines, systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCT), controlled clinical trials, retrospective case analysis and case study. Jadad Scale was used to evaluate the quality of literature. **Results** Twenty-eight related articles were selected, including 6 clinical guidelines, 5 systematic reviews, 10 randomized controlled trials and 7 clinical controlled trials. According to Jadad Scale, 23 articles were evaluated as high-quality literature (≥ 4), and the remaining 5 were evaluated as low-quality literature (< 4). Treatment principles of these clinical trials, efficacy of different therapies and drug safety evaluation suggest that: 1) Acid α -glycosidase (GAA) enzyme replacement therapy (ERT) is the main treatment for glycogen storage diseases, with taking a high-protein diet, exercising before taking a small amount of fructose orally and reducing the patient's physical activity gradually. 2) Carnitine supplementation is used in the treatment of lipid storage myopathy, with carbohydrate and low fat diet provided before exercise or sports. 3) Patients with mitochondrial myopathy can take coenzyme Q10, vitamin B, vitamin K, vitamin C, etc. Proper aerobic exercise combined with

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.006

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@163.com)

strength training is safe, and it can also enhance the exercise tolerance of patients effectively. 4) The first choice to treat the endocrine myopathy is treating primary affection. 5) Myopathies due to drugs and toxins should remove pathogenic drugs and toxins. **Conclusions** Most of metabolic myopathies are genetic diseases, and they cannot achieve a radical cure at present. Gene therapy is the fundamental way. Endocrine myopathy and drug toxicity myopathy need to remove the primary affection or pathogenic drugs. Evidence-based medicine can provide the best clinical evidence assessment method for metabolic myopathy.

【Key words】 Glycogen storage disease; Lipidoses; Mitochondrial myopathies; Neuromuscular diseases; Evidence-based medicine

代谢性肌病(metabolic myopathy)是一类以肌肉代谢酶、糖原和脂质代谢紊乱导致能量产生过程障碍而引起的肌肉功能障碍、肌纤维变性和坏死性肌肉病,甚至还伴全身多脏器受累,临床主要表现为反复肌无力、运动不耐受等^[1]。该组疾病在临床上易误诊为多发性肌炎、重症肌无力、肌营养不良症等,而部分代谢性肌病是为数不多的可治性肌肉病,及时诊断与治疗对患者预后至关重要。从广义上讲,目前已认识的代谢性肌病共分为三大类:肌肉病变为原发性或遗传代谢性异常的肌肉病;继发于甲状腺、甲状旁腺、垂体、肾上腺疾病或其他已知内分泌疾病的内分泌性肌病;多种肌肉毒性药物及其他化学物质引起的肌肉病。经典的代谢性肌病,在成人中表现为早期劳累型疲劳、肌肉疼痛、肌痉挛、肌无力、肌红蛋白尿等;在新生儿或婴儿中表现为肌张力下降、肌无力,可以合并心脏、肝脏等多器官损害。近年来,随着生物化学和基因学检测技术的进步和临床深入研究,对代谢性肌病的发病机制和治疗有了新的认识。在本文中,笔者拟就代谢性肌病的治疗原则进行评价,以为临床循证治疗提供依据。

资料与方法

一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:选择国内外公开发表的代谢性肌病(包括线粒体肌病、脂质沉积性肌病、糖原贮积病、内分泌性肌病、药物毒性肌病)治疗相关临床研究,语种不限。(2)研究设计:选择代谢性肌病(包括线粒体肌病、脂质沉积性肌病、糖原贮积病、内分泌性肌病、药物毒性肌病)治疗相关临床指南、系统评价(SR)、随机对照试验(RCT)、临床对照试验、回顾性病例分析、病例观察研究等,采用Jadad量表中的质量标准进行文献质量评价。(3)研究对象:经肌电图、神经影像学或肌肉组织活检明

确诊的代谢性肌病患者,性别、年龄、种族不限。(4)干预措施:治疗措施主要为药物治疗、饮食控制和运动训练。(5)随访结束时临床资料完整,且随访时间>1年的临床研究设计。(6)随访率:研究随访率>90%。(7)结局变量或疗效判断指标:主要结局变量为发病率,随访结束时病死率、病残率,以及再治疗率和能够独立生活的幸存者生存率。

2. 排除标准 根据Jadad量表中的质量标准对所检索的文献进行质量评价,排除随访末期计数不明确,即生存与死亡、有效与无效、失访与退出的病例数未阐明,以及试验质量较差、数据报告不完全或重复性报告的文献。

二、文献检索

分别以代谢性肌病(metabolic myopathy)、线粒体肌病(mitochondrial myopathy)、脂质沉积性肌病(lipid storage myopathy)、糖原贮积病(glycogen storage diseases)、内分泌性肌病(endocrine myopathy)、药物毒性肌病(drug toxicity myopathy)、治疗(treatment)等中英文词汇为检索词,分别检索美国国立医学图书馆(PubMed)、英国Cochrane图书馆、ClinicalKey数据库、国家科技图书文献中心(NSTL)等数据库中有关代谢性肌病(包括线粒体肌病、脂质沉积性肌病、糖原贮积病、内分泌性肌病、药物毒性肌病)治疗相关临床指南、系统评价、随机对照试验、临床对照试验、回顾性病例分析和病例观察研究;并对每篇文献进行质量评价,判断研究结论的真实性和可靠性。同时手工检索相关资料,以及英文原著和教科书。

三、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据水平参照Jadad量表中质量标准进行评价,若一项试验经过补充资料而多次发表者,选择资料最全的一项。

1. 随机分组序列产生方法 (1)恰当:计算机产生的随机数字或类似方法(2分)。(2)不清楚:系随

机对照临床试验但未描述随机分配的方法(1分)。(3)不恰当:采用交替分配的方法如单双号(0分)。

2. 随机化隐藏 (1)恰当:医学中心或药房控制分配方案,或采用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封,或其他使临床医师和受试者无法预知分配序列的方法(2分)。(2)不清楚:仅表明使用了随机数字表或其他随机分配方案(1分)。(3)不恰当或未采用:交替分配、病例号、星期数、开放式随机号码表、系列编码信封,以及任何不能防止分组的可预测性措施;未采用随机分组方法(0分)。

3. 双盲法 (1)恰当:描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,例如采用完全一致的安慰剂(2分)。(2)不清楚:仅提及采用双盲法,但未描述具体的操作方法(1分)。(3)不恰当:提及采用双盲法,但方法不恰当,例如比较片剂与注射剂而未提及采用双伪法(0分)。

4. 退出与失访 (1)对退出和失访的病例数,以及退出的理由进行了详细描述(1分)。(2)未提及退出或失访(0分)。

其中,评分为 1~3 分的文献为低质量文献,4~7 分为高质量文献。本研究主要纳入高质量文献。

结 果

一、文献质量评价

通过检索共计获得 3510 篇与代谢性肌病有关的文献。按照纳入与排除标准,通过阅读文题和摘要共选择 28 篇文献,其中临床指南 6 篇^[2-7]、系统评价 5 篇^[8-12]、随机对照试验 10 篇^[13-22]、临床对照试验 7 篇^[23-29]。据 Jadad 量表质量评价标准,28 篇中 23 篇为高质量文献(评分 ≥ 4 分)、5 篇为低质量文献(评分 < 4 分)。

二、有关代谢性肌病治疗效果的分析

原发性或遗传性代谢性肌病是由肌肉代谢酶异常、脂质代谢异常和线粒体受损导致能量生产过程障碍引起的肌肉病。内分泌性肌病的主要病因与自身免疫性内分泌病、酶缺乏或体内内分泌激素水平异常导致的代谢障碍有关。药物毒性肌病是药物和化学物质毒性导致的肌肉病。

原发性或遗传性代谢性肌病

1. 糖原贮积病 是由于糖原分解酶或合成酶缺乏所致糖原代谢异常引起的肌肉病。(1)糖原贮积病 II 型[GSD II, 又称 Pompe 病或酸性麦芽糖缺乏症

(AMD)]:是由于酸性 α -葡糖苷酶(GAA)缺乏所致,分为婴儿型、儿童型、成年型共 3 种类型。其中成年型有发生呼吸衰竭之风险,应施行低糖、高蛋白饮食,并监测患者生命体征和进行血气分析。高压氧和呼吸支持疗法能够延长患者寿命。本研究所纳入的 28 篇文献中 3 篇与 Pompe 病相关,其中系统评价 1 篇、临床对照试验 2 篇。2012 年,西班牙颁布的《晚发型 Pompe 病临床指南》提示, α -葡糖苷酶替代治疗可使肝内糖原减少,尤其是晚发型病例,有 2/3 的患者可以通过酶替代治疗(ERT)使症状明显改善;同时患者对该种治疗耐受性良好^[8]。 α -葡糖苷酶替代治疗引起的不良事件大多为轻或中度输液相关反应,表现为过敏反应、输液相关荨麻疹反应或多汗、胸部不适、呕吐、血压升高,每一事件发生率为 5%~8%^[24]。对于婴儿型患儿, α -葡糖苷酶替代治疗能够显著改善患儿心肌受损症状并改善通气功能,延长生存期^[25]。(2)糖原贮积病 V 型(又称 McArdle 病或肌磷酸化酶缺乏症)和糖原贮积病 VII 型(又称 Tarui 病或磷酸果糖激酶缺乏症):有 4 篇文献与糖原贮积病 V 型有关,其中系统评价 1 篇^[10]、随机对照试验 2 篇^[14-15]、临床对照试验 1 篇^[26]。糖原贮积病 V 型是由于骨骼肌内磷酸化酶缺乏引起的肌肉病。磷酸化酶作用于葡萄糖还原端和支链,分解 α -1,4 糖苷键生成自由葡萄糖分子,该酶缺乏可造成葡萄糖在肌细胞内沉积而致病,致病基因定位于 11q13。糖原贮积病 VII 型是磷酸果糖激酶缺乏引起的肌肉病,可直接影响组织供能,导致糖原在肌细胞内沉积。目前,糖原贮积病 V 和 VII 型的唯一治疗方法是逐渐减少或中断患者体力活动,并于运动前服用葡萄糖。应用胰高血糖素和高蛋白饮食可明显改善症状,一项随机对照临床试验结果提示,富含碳水化合物和蛋白质的饮食可以更好地改善患者运动功能^[10]。有研究显示,雷米普利对糖原贮积病 V 型可能有效,尚待更大样本的临床试验进一步证实其疗效^[14]。(3)其他类型糖原贮积病[包括糖原贮积病 III 型(又称淀粉-1,6-葡萄糖苷酶缺乏症)和糖原贮积病 I 型(又称 von Gierke 病)]:本研究仅纳入 1 篇有关糖原贮积病 III 型的文献,即 2010 年由美国医学遗传学会(ACMG)公布的《糖原贮积病 III 型诊断和管理的指导方针》^[2]。糖原贮积病 III 型为临床罕见肌肉病,临床症状严重,主要影响肝脏、心脏和骨骼肌。患者可出现肝肿大、低血糖、高脂血症、生长发育迟缓等症状与体征。目前尚无特殊治

疗措施,主要应做好遗传咨询、产前诊断等预防措施,对临床上肝脏损害严重的患者可行肝脏移植治疗^[2]。有 5 篇文献与糖原贮积病 I 型有关,其中 3 篇为临床指南^[3-5]、1 篇为系统评价^[12]、1 篇为临床对照试验^[27]。糖原贮积病 I 型由葡萄糖-6-磷酸酶缺乏所致,主要表现为肝肾肿大、反复性低血糖、生长发育迟缓、易疲劳等,患儿多于出生 2 年内死亡。治疗方法可少量、多餐进食和补充葡萄糖;少食水果和牛奶,以免摄入过多半乳糖而产生酸中毒,防止继发性感染。近期研究表明,进食改良淀粉可以减少进餐或服用葡萄糖的次数^[16,27]。

2. 脂质沉积性肌病 脂质沉积性肌病系指脂肪代谢障碍使肌纤维内脂肪过多,引起肌纤维形态、结构破坏和收缩功能减弱的骨骼肌疾病。多数类型与肌纤维内相关酶缺乏相关。本研究所纳入的 28 篇文献中 3 篇与原发性和肉碱缺乏症相关、2 篇与肉碱棕榈酰转移酶缺乏症相关,系统评价 1 篇^[11]、随机对照试验 3 篇^[17-19]、临床对照试验 1 篇^[28]。(1) 原发性肉碱缺乏症:系肉碱转运体新型(2 型)有机阳离子载体(OCTN2)功能缺陷所致的脂肪酸氧化代谢病,属常染色体隐性遗传性疾病。肉碱缺乏导致长链脂肪酸不能进入线粒体参与 β 氧化,使乙酰辅酶 A 生成减少,当机体需要脂肪动员供能时,组织不能得到足够的能量而细胞内脂质沉积,继而出现一系列生化代谢异常和脏器损害,如低酮性低血糖、扩张型心肌病、肝肿大、肌无力等^[30]。此类肌肉病需要补充肉碱^[17],应长期服用左卡尼丁 10 ml(2~3 次/d);但对于体重 < 1500 kg 的早产儿型原发性肉碱缺乏患儿左卡尼丁治疗无明显效果^[18]。(2) 肉碱棕榈酰转移酶缺乏症:包括肉碱棕榈酰转移酶 I 缺乏症、肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症和肉碱脂酰肉碱转位酶缺乏症。肉碱棕榈酰转移酶 I 和 II 型缺乏症患者症状相似,但治疗原则完全不同。肉碱棕榈酰转移酶 I 缺乏症以饮食控制为主,进食高糖、低脂饮食,补充中链甘油三酯。肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症为临床罕见的常染色体线粒体脂肪酸氧化障碍,临床表现为肌肉僵硬、肌肉疼痛、运动不耐受和肌红蛋白尿等,多由长期锻炼、寒冷或禁食所诱发,全身麻醉或某些药物(如地西洋、布洛芬)亦可诱发^[11],避免接触诱发因素,进食高碳水化合物饮食,葡萄糖静脉滴注有效、口服无效^[23]。多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症也称为戊二酸尿症 II 型,维生素 B₂ 治疗有明显效果,剂量为 100~200 mg 口服

(3 次/d),长期服用^[28]。其他类型的脂质代谢异常性肌病还包括 β 氧化缺陷引起的肌肉病等,目前尚无特效治疗,仅能采取对症处理。对于各种类型的脂质沉积性肌病急性加重或复发期,采用肾上腺皮质激素治疗可改善肌力,但若反复、长期应用则效果逐渐下降。避免进食过多高脂饮食,宜进食高碳水化合物饮食,可适当运动,但不能过于剧烈。

3. 线粒体肌病和线粒体脑肌病 线粒体肌病和线粒体脑肌病是一组由线粒体 DNA 和核 DNA 缺陷导致的线粒体结构和功能障碍,ATP 合成不足而引起的肌肉病,经肌肉酶组织化学染色显示破碎红纤维。有 4 篇文献与线粒体肌病有关,其中随机对照试验 3 篇^[20-22]、临床对照试验 1 篇^[29]。目前对线粒体肌病和线粒体脑肌病行之有效的治疗方法主要是针对代谢途径的治疗,该病的许多类型是由于线粒体呼吸链障碍所致,泛醌类化合物(辅酶 Q10)是呼吸链中的重要辅酶,应用辅酶 Q10 不仅能够稳定酶复合物,而且可以清除氧自由基。据文献报道,辅酶 Q10(60~150 mg/d)治疗 Kearns-Sayre 综合征(KSS)有效,采取 ATP(80~120 mg/d)、辅酶 A(100~200 U/d)静脉滴注,持续治疗 10~20 天后改为口服的治疗方法可使大多数患者获益^[31]。也有研究认为,辅酶 Q10 仅能改善线粒体肌病的生化指标,对临床症状改善不甚明显^[29]。选择维生素 K₃、维生素 C 和大剂量 B 族维生素等药物对降低线粒体复合物活性有益,也可采用糖皮质激素治疗。除了药物治疗,有氧运动结合力量训练似乎更为安全,可有效提高运动耐受性;有氧运动能够改善线粒体肌病患者的运动功能^[20-21],但目前尚缺乏长期大样本临床研究的证据^[22]。

内分泌性肌病

内分泌性肌病包括甲状腺性肌病、皮质类固醇性多发性肌病、肾上腺皮质功能减退、甲状旁腺性肌病和垂体病性肌无力等。通常是由体内激素分泌异常所致。

1. 甲状腺性肌病 系甲状腺功能改变引起的肌肉病,包括慢性甲状腺功能亢进性肌病、突眼性眼肌麻痹、甲状腺功能亢进性周期性麻痹、甲状腺功能亢进性或甲状腺功能减退性重症肌无力、甲状腺功能减退性肌病等。本研究仅纳入 2 篇内分泌性肌病相关文献,与突眼性眼肌麻痹和甲状腺功能减退性肌病相关文献各 1 篇,其中临床指南 1 篇^[6]、临床对照试验 1 篇^[23]。慢性甲状腺功能亢进性肌病患者

对新斯的明治疗无效,若甲状腺功能亢进症状得到控制,其肌无力和肌萎缩即可逐渐恢复。突眼性眼肌麻痹呈自限性病程,严重突眼和眼外肌麻痹经大剂量糖皮质激素[强的松 40~80 mg/d 口服或地塞米松 5~10 mg(1 次/4~6 h)静脉滴注]治疗,可减少自身免疫反应、抗炎及抑制黏多糖合成,使患者症状与体征得到部分控制^[23]。甲状腺功能亢进性周期性麻痹患者服用普萘洛尔(心得安,160 mg/d)可防止发作。甲状腺功能减退性肌病予甲状腺素治疗,初始剂量以较低剂量(12.50 μg/d)为宜,并在较长的时间间隔内缓慢增量(如每 2 周增加 12.50 μg/d),其肌病症状可有所改善。对于先天性甲状腺功能减退性肌病患者应补充相应的左旋甲状腺素(L-T4),推荐剂量为 10~15 μg/(kg·d),并反复监测表达变化,以确保所服用的剂量能够使甲状腺激素水平维持在目标范围内^[6]。

2. 皮质类固醇性多发性肌病 是由于广泛应用糖皮质激素引起的一类肌肉病,类似于 Cushing 综合征并发肌肉改变。仅检索到 1 篇与皮质类固醇性多发性肌肉病有关的文献^[13],为随机对照试验。急性皮质类固醇性肌病是糖皮质激素引起的危重症肌肉病或急性四肢瘫痪性肌病,患者多因接受大剂量糖皮质激素治疗,于系统性疾病病情好转后出现严重肌无力表现。例如,急性脊髓损伤患者采用大剂量甲泼尼龙冲击治疗,可能导致急性皮质类固醇性肌病^[13];极个别危重症患者应用神经-肌肉阻断剂后可出现严重肌肉病变。大多数患者停药数周后症状即可改善。

3. 肾上腺皮质功能减退 肾上腺皮质功能减退分为原发性和继发性两种类型,其中原发性源于 Addison 病,可因肾上腺感染、肿瘤、自身免疫系统功能障碍和肾上腺出血所致;继发性由垂体肾上腺皮质激素分泌不足所致。Addison 病患者发病时可伴肌无力和高钾型周期性麻痹,对糖皮质激素治疗反应良好。

4. 其余内分泌性肌病 包括甲状旁腺功能亢进性肌病、甲状旁腺功能减退性肌病、垂体病性肌无力。甲状旁腺功能亢进性肌病可针对甲状旁腺功能亢进施行治疗,如甲状旁腺肿瘤术后肌肉病即可好转;甲状旁腺功能减退性肌病以钙剂、维生素 D₂ 和 D₃,以及双氢速甾醇等药物治疗为宜,当血清钙离子水平升高或甲状旁腺功能减退症状得到控制后肌肉病即可缓解;垂体病性肌无力则需治疗垂体

腺瘤,纠正内分泌系统功能和激素代谢紊乱。

药物毒性肌病

药物毒性肌病是药物和化学物质毒性导致的肌肉病,约有 100 种药物可引起横纹肌溶解和肌红蛋白尿。病因较多,专门针对此类肌肉病的文献报道较少。本研究仅检索到 1 篇与药物毒性肌病相关的文献^[7]。此类患者均表现为受损肌肉于服药后数小时内出现疼痛和无力,伴肌肉肿胀和压痛,皮肤和皮下结缔组织充血肿胀,严重者可出现四肢迟缓性瘫痪。常见的肌肉毒性药物以他汀类调脂药最为常见,其严重的不良反应为横纹肌溶解,但有研究表明,常规剂量的他汀类调脂药发生横纹肌溶解之可能性较小^[7]。对药物毒性肌病的具体治疗方法是及时停用相关药物,并进行积极的支持治疗,注意以碳酸氢钠碱化尿液、卧床休息;大量饮水或静脉补液,口服或静脉滴注碳酸氢钠以防止肌红蛋白沉积。

结 论

代谢性肌病由于发病机制不同,治疗方式各异。糖原贮积病以 α-葡糖苷酶替代治疗为主,同时可进食高蛋白饮食,运动前服用少量果糖,逐渐减少体力活动等;脂质沉积性肌病可补充肉碱,运动前或运动时补充碳水化合物,并辅以低脂饮食等;线粒体肌病可予辅酶 Q10、B 族维生素、维生素 K、维生素 C 等;内分泌性肌病以治疗原发病为主;药物毒性肌病应积极停用致病药物。本文所讨论的原发性代谢性肌病多为遗传性疾病,目前尚不能根治,其根本治疗为基因治疗。随着医学技术水平的不断提高,部分代谢性肌病,如糖原贮积病 III 型^[1],可进行遗传咨询和产前诊断使患者得到根本性治疗。

参 考 文 献

- [1] Lin H, Lu JH. Metabolic myopathy. *Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2009, 3:128-134. [林浩, 卢家红. 代谢性肌病. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 3:128-134.]
- [2] Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, Chung WK, Desai DM, El-Gharbawy A, Haller R, Smit GP, Smith AD, Hobson-Webb LD, Wechsler SB, Weinstein DA, Watson MS; ACMG. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med*, 2010, 12:446-463.
- [3] Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Wendel U, Smit GP; European Study on Glycogen Storage Disease Type I. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b: European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*, 2002, 161 Suppl 1:120-123.
- [4] Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP;

European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Guidelines for management of glycogen storage disease type I: European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*, 2002, 161 Suppl 1:112-119.

[5] Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*, 2002, 161 Suppl 1:20-34.

[6] Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, Polak M, Bultler G; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAAE; Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99:363-384.

[7] Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC; National Lipid Association Statin Safety Task Force Kidney Expert Panel. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol*, 2006, 97:82C-85C.

[8] Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*, 2013, 260: 951-959.

[9] Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6:CD004760.

[10] Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (12): CD003458.

[11] Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 10:118-126.

[12] Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type Ia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*, 2013, 26:329-339.

[13] Qian T, Guo X, Levi AD, Vanni S, Shebert RT, Sipski ML. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord*, 2005, 43:199-203.

[14] Martinuzzi A, Liava A, Trevisi E, Antoniazzi L, Frare M. Chronic therapy for McArdle disease: the randomized trial with ACE inhibitor. *Acta Myol*, 2007, 26:64-66.

[15] Vorgerd M, Zange J, Kley R, Grehl T, Hüsing A, Jäger M, Müller K, Schröder R, Mortier W, Fabian K, Malin JP, Luttmann A. Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Neurol*, 2002, 59:97-101.

[16] Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, Mundy H, Morley DW, Champion MP, Eaton S, Tester RF, Lee PJ. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30:350-357.

[17] Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2:CD006659.

[18] Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 111:477-482.

[19] Angelini C, Semplicini C. Metabolic myopathies: the challenge of new treatments. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10:338-345.

[20] Cejudo P, Bautista J, Montemayor T, Villagómez R, Jiménez L, Ortega F, Campos Y, Sánchez H, Arenas J. Exercise training in mitochondrial myopathy: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve*, 2005, 32:342-350.

[21] Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB, Wibrand F, Krag T, Dunø M,

Hauerslev S, Vissing J. Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain*, 2006, 129(Pt 12):3402-3412.

[22] Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW, Schaefer AM, Newman J, Barron MJ, Haller RG, Turnbull DM. Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain*, 2006, 129(Pt 12):3391-3401.

[23] Meyer PA. Avoiding surgery for thyroid eye disease. *Eye (Lond)*, 2006, 20:1171-1177.

[24] van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, Herson S, Kishnani PS, Laforet P, Lake SL, Lange DJ, Leshner RT, Mayhew JE, Morgan C, Nozaki K, Park DJ, Pestronk A, Rosenbloom B, Skrinar A, van Capelle CI, van der Beek NA, Wasserstein M, Zivkovic SA. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362:1396-1406.

[25] Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, Bauer MS, Jokic M, Tsai CE, Tsai BW, Morgan C, O'Meara T, Richards S, Tsao EC, Mandel H. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*, 2009, 66:329-335.

[26] Andersen ST, Haller RG, Vissing J. Effect of oral sucrose shortly before exercise on work capacity in McArdle disease. *Arch Neurol*, 2008, 65:786-789.

[27] Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GP, Weinstein DA. Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types I a and I b. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88:1272-1276.

[28] Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, Frerman FE, Beresford MW, Dean JC, Cornelius N, Andersen O, Oldfors A, Holme E, Gregersen N, Turnbull DM, Morris AA. EFTFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain*, 2007, 130(Pt 8):2045-2054.

[29] Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4:CD004426.

[30] Huang Z, Han LS. The research progress of the pathogenesis of primary carnitine deficiency and gene mutation. *Zhongguo Shi Yong Er Ke Za Zhi*, 2012, 27:393-396. [黄倬, 韩连书. 原发性肉碱缺乏症发病机制及基因突变研究进展. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27:393-396.]

[31] Wang WZ. *Neurology*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 1235-1243. [王维治. *神经病学*. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1235-1243.]

(收稿日期:2014-04-25)

本期广告目次

波立维[赛诺菲(杭州)制药有限公司]	封二
泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司)	封三
恩必普(石药集团恩必普药业有限公司)	封四