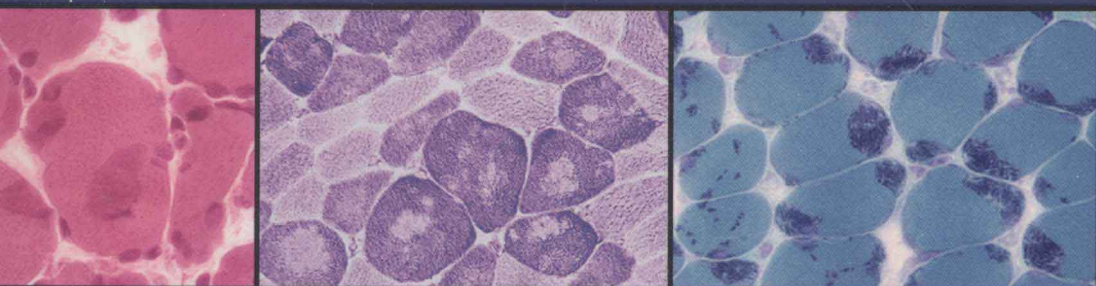
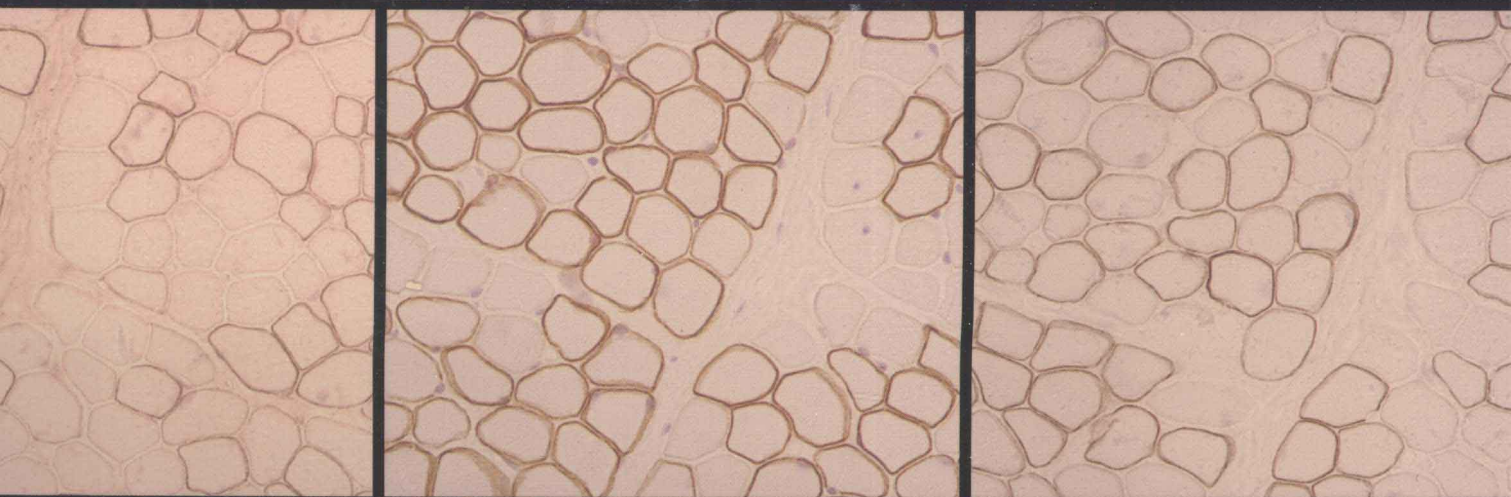


# 骨骼肌疾病 临床病理诊断



胡静 著



*Clinical and Pathological Diagnosis of  
Skeletal Muscle Diseases*

 人民卫生出版社

# 骨骼肌疾病

## 临床病理诊断



000000

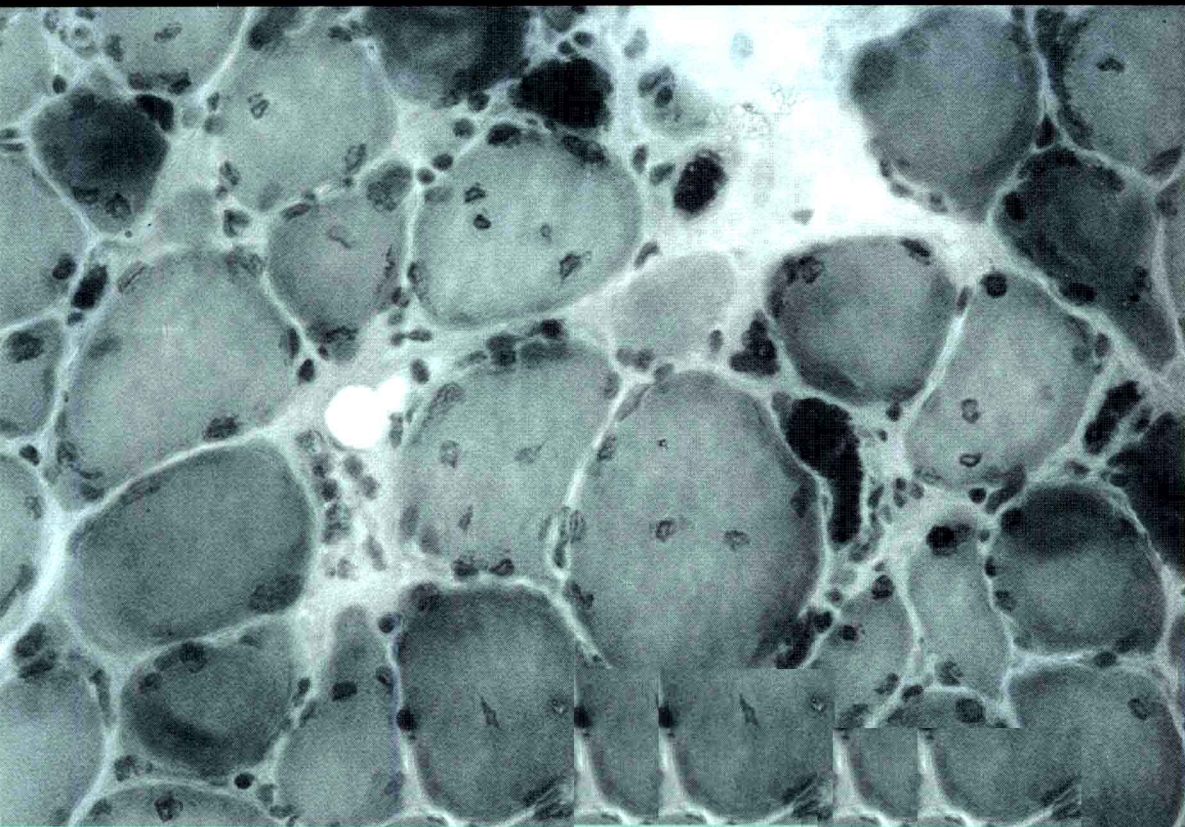
Clinical and Pathological Diagnosis of  
Skeletal Muscle Diseases

000000

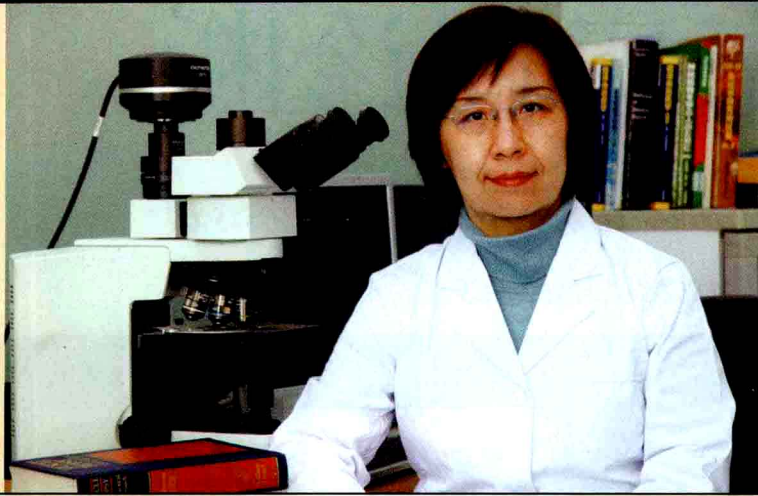
# 骨骼肌疾病 临床病理诊断

*Clinical and Pathological Diagnosis of  
Skeletal Muscle Diseases*

胡 静 著



人民卫生出版社



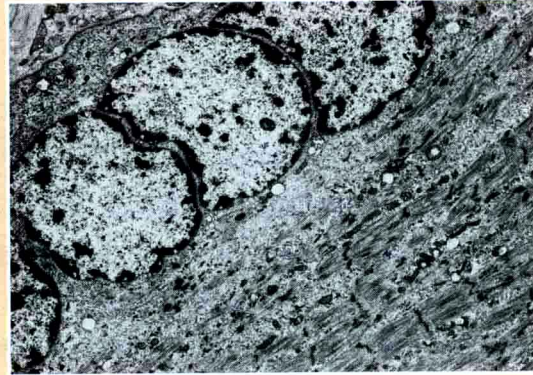
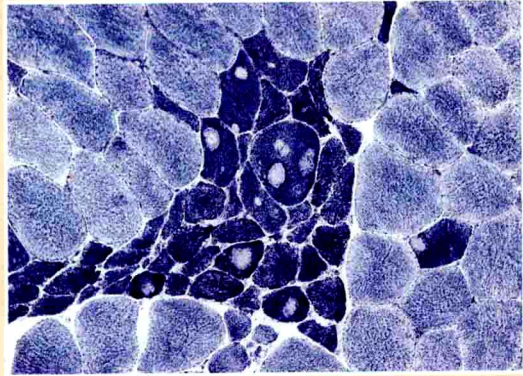
## 著者简介

胡静 1963年10月出生。医学博士,主任医师,教授,硕、博士研究生导师。1986年7月毕业于河北医科大学,至1998年就职于河北医科大学第四医院神经内科,任住院医师、主治医师;1998—2003年留学日本国立鹿儿岛大学,获神经病学博士学位;2003年至今就职于河北医科大学第三医院,任神经肌病科、神经肌病实验室主任。河北医科大学神经病学学术带头人。

自1998年起,一直从事骨骼肌疾病的临床诊断、病理学、分子生物学研究工作,熟练掌握骨骼肌活检、冰冻连续切片、组织化学染色、免疫组织化学染色光学显微镜和电子显微镜诊断技术。较早在国内开展进行性肌营养不良的分子病理分型诊断及分子生物学研究工作,积累了丰富的骨骼肌病理诊断经验。

自2003年起,创建河北医科大学第三医院神经肌病科、神经肌病实验室,逐步建立起临床诊断-实验室检查-骨骼肌活检-系列组织化学染色、免疫组织化学染色-病理分析(光镜、电镜)-基因分析的工作体系,临床诊断与科研相结合,积累了大量的骨骼肌疾病临床、病理资料,悉心建立了骨骼肌标本及配对DNA遗传资源标本库,现每周骨骼肌活检4~6例,常规开展各种骨骼肌疾病的病理诊断及进行性肌营养不良分子病理分型诊断。著者长期活跃在骨骼肌疾病的病理诊断与研究领域,得到国内专家、同行的认可,为国内多家医院培养了骨骼肌疾病研究、病理诊断专业人才。

2003年以来。主持国家自然科学基金“中国人进行性肌营养不良症的分型诊断及分子生物学研究”、河北省卫生厅基金“肌纤维再生相关因素的研究”等国家级、省部级关于骨骼肌疾病的相关科研课题7项。发表专业论文“The reduction of fibronectin-receptor in skin and cultured fibroblasts of patients with collagen VI absent Ullrich disease”、“Dysferlinopathy 患者8例临床及分子病理学特点”等30余篇。现任中华医学会神经病学分会(神经肌肉病组、神经病理组)委员,《国际神经病学神经外科杂志》、《神经损伤与功能重建》、《河北医科大学学报》编委,《中华神经科杂志》、《中国神经精神杂志》等多家杂志审稿人。



# 前 言

《骨骼肌疾病临床病理诊断》一书是著者 10 余年来在不断跟踪学习骨骼肌疾病研究进展的基础上,悉心总结,反复验证,撰写而成的一部关于骨骼肌疾病临床与病理诊断的专业著作。

骨骼肌是人体最大的器官,疾病谱相当广泛,目前已知的骨骼肌疾病有数百种,其临床症状相似,主要表现为肌肉无力、肌肉萎缩,伴随症状为肌肉疼痛、肌肉痉挛等。临床症状、体格检查、化实验室检查、肌电图检查是临床常规使用的骨骼肌疾病诊断方法,但上述方法缺少特异性诊断依据,骨骼肌疾病的明确诊断、鉴别诊断成为临床医生的工作难点。

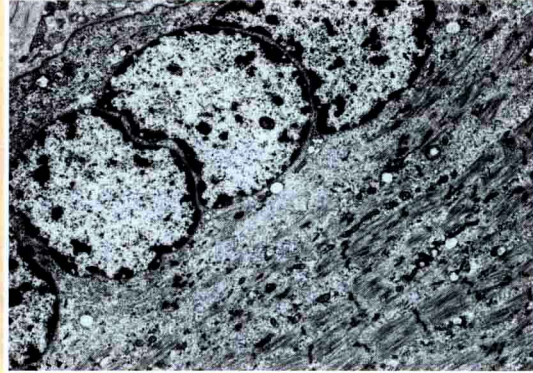
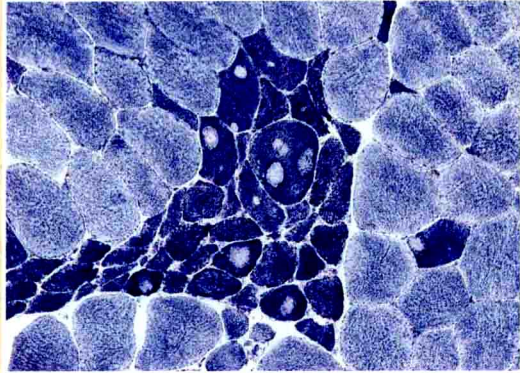
骨骼肌活检组织化学、免疫组织化学染色病理分析以及分子生物学技术的临床应用,为骨骼肌疾病的诊断、治疗、研究开辟了广阔前景,骨骼肌病理学逐渐成为神经内科领域里的特色专业。

骨骼肌疾病临床诊断与研究进展有赖于骨骼肌病理诊断技术的发展,骨骼肌病理学是研究、诊断骨骼肌疾病的基础。开放式骨骼肌活检技术非常安全,创伤性小,病理分析可以获得直观的诊断依据,已被欧美、日本等国家广泛应用于骨骼肌疾病临床诊断与研究,受到临床医生的青睐。在中国对于骨骼肌疾病的认识、研究、诊断尚局限于部分医院和临床医生中,骨骼肌活检病理诊断技术尚未普及;缺少能够通过病理、分子病理、分子生物学技术明确诊断骨骼肌疾病的专业医生。本书旨在对骨骼肌疾病诊断、研究有兴趣的临床医生提供技术指导和专业参考,为读者的临床与研究提供方便。

著者从收集资料到文字撰写、图片选择,完成本书历时十余年,其间在临床诊断、研究的过程中,对数千例患者的临床资料及骨骼肌病理进行综合分析,汇集了各种骨骼肌疾病大量的临床及病理资料。临床表现部分描述言简意赅,着重介绍国内外最新研究进展,便于读者查阅;典型病例配有临床像及影像学图片,便于临床医生分析病例;病理图片内容丰富,色彩精美、清晰,力求充分展现疾病的特征性病理改变,组织化学染色、免疫组织化学染色及电镜图片相结合,为骨骼肌疾病的病理诊断提供了充分依据;分子病理诊断为基因检测提供方向性指导;连续冰冻切片技术便于读者对比同一病理现象在不同染色下的病理表现。

本书撰写过程中,得到日本国立鹿儿岛大学医学部纳光弘教授、樋口逸郎先生的鼓励和帮助,得到国内同道们的中肯建议和热心支持。此外,在资料收集和文字编写过程中,特别致谢河北医科大学第三医院神经肌病科沈宏锐、赵哲、袁军辉、李娜、邴琪医师的通力协作,致谢神经肌病实验室刘彦提供的全部技术帮助。

囿于著者水平,首次著书,错误及不足之处在所难免,望同道及读者不吝指正。





# 目

# 录

## 第一篇 骨骼肌疾病临床病理诊断基础

<b>第一章 骨骼肌疾病临床诊断基础</b> .....	3
第一节 骨骼肌疾病病因.....	3
第二节 骨骼肌疾病临床表现.....	4
第三节 骨骼肌疾病神经电生理检查.....	6
第四节 骨骼肌疾病实验室检查.....	8
第五节 骨骼肌疾病影像学检查.....	10
第六节 骨骼肌活检病理诊断与基因分析.....	11
小结.....	11
<b>第二章 骨骼肌活检、组织标本制作与染色方法</b> .....	12
第一节 骨骼肌标本取材和处理.....	12
第二节 冰冻切片组织化学、免疫组织化学染色方法.....	19
附一 ABC 免疫组织化学染色实验顺序记录表.....	29
附二 常用免疫组织化学染色抗体信息表.....	30
<b>第三章 骨骼肌病理诊断基础</b> .....	31
第一节 正常骨骼肌组织结构.....	31
第二节 各种组织化学、酶学染色的意义及特征性病理变化.....	35
第三节 肌纤维变性、坏死、再生.....	55

## 第二篇 骨骼肌疾病临床病理诊断各论

<b>第一章 进行性肌营养不良</b> .....	63
第一节 dystrophin 蛋白缺失的进行性肌营养不良.....	66

一、杜兴型肌营养不良	67
二、贝克型肌营养不良	72
三、DMD/BMD 基因变异携带者	79
四、X 连锁扩张型心肌病	81
第二节 肢带型肌营养不良	81
一、常染色体显性遗传肢带型肌营养不良	82
二、常染色体隐性遗传肢带型肌营养不良	83
第三节 面肩肱型肌营养不良	94
第四节 Emery-Dreifuss 型肌营养不良	96
第五节 眼咽型肌营养不良	100
<b>第二章 先天性肌营养不良</b>	<b>102</b>
第一节 基底膜或细胞外基质蛋白异常先天性肌营养不良	103
一、Merosin 缺失型先天性肌营养不良	103
二、Ullrich 型先天性肌营养不良	108
三、整联蛋白 $-\alpha_7$ 缺陷型先天性肌营养不良	110
第二节 $\alpha$ -dystroglycan 糖基化相关蛋白异常先天性肌营养不良	110
一、Walker-Warburg 综合征	110
二、肌 - 眼 - 脑病	110
三、福山型先天性肌营养不良	111
四、先天性肌营养不良伴继发性 laminin $\alpha_2$ 缺失 1 型	111
五、先天性肌营养不良伴继发性 laminin $\alpha_2$ 缺失 2 型	113
六、先天性肌营养不良伴精神发育迟滞和巨脑回	113
第三节 脊柱强直伴肌营养不良 1 型	113
<b>第三章 远端型肌营养不良和远端型肌病</b>	<b>115</b>
第一节 Miyoshi 远端型肌营养不良	116
第二节 胫骨前型肌营养不良	120
第三节 伴边缘空泡远端肌病	120
第四节 Welander 型远端肌病	123
第五节 Laing 型远端肌病	125
第六节 迟发型远端肌病	128
第七节 其他远端肌受累的相关肌病	128
附:遗传性包涵体肌病	128
<b>第四章 强直性肌营养不良和肌强直性肌病</b>	<b>130</b>
第一节 强直性肌营养不良	131
第二节 先天性肌强直	136
第三节 先天性副肌强直	137

第四节 钾加重性肌强直	137
第五节 波纹肌肉病	138
第六节 Schwartz-Jampel 综合征	138
第七节 神经性肌强直	138
第八节 周期性瘫痪	139
<b>第五章 先天性肌病</b>	<b>142</b>
第一节 杆状体肌病	144
第二节 中央轴空病	148
第三节 中心核肌病 / 肌管肌病	151
第四节 先天性肌纤维类型不均等症	153
第五节 微小轴空病	154
第六节 其他类型先天性肌病	155
一、透明体肌病	155
二、还原体肌病	155
三、球形体肌病	156
四、肌质管肌病	156
五、先天性单一 I 型肌纤维肌病	156
六、帽状肌病	156
附:肌原纤维肌病	157
小结	157
<b>第六章 线粒体肌病和线粒体脑肌病</b>	<b>158</b>
第一节 破碎红纤维	160
第二节 慢性进行性眼外肌麻痹	162
第三节 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维	164
第四节 线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒和卒中样发作综合征	166
第五节 Leigh 综合征	167
第六节 其他类型线粒体病	169
一、Kearns-Sayre 综合征	169
二、Pearson 综合征	170
三、神经病、共济失调和视网膜色素变性	170
四、线粒体神经胃肠脑肌病	170
五、Leber 遗传性视神经病	170
附:与线粒体相关的遗传性神经系统变性病	171
<b>第七章 炎性肌病</b>	<b>172</b>
第一节 多发性肌炎、皮肌炎	172
第二节 包涵体肌炎	179

第三节 肉芽肿性肌炎	182
第四节 嗜酸细胞性肌炎 / 筋膜炎	185
第五节 局灶性肌炎	187
<b>第八章 代谢性肌病</b>	<b>188</b>
第一节 糖原贮积症	188
一、糖原贮积症Ⅱ型	189
二、糖原贮积症Ⅲ型	193
三、糖原贮积症Ⅳ型	196
四、糖原贮积症Ⅴ型	196
五、糖原贮积症Ⅶ型	198
六、其他类型糖原贮积症	198
第二节 脂质贮积性肌病	201
一、肉碱缺乏	202
二、线粒体膜转运酶体系缺陷	205
三、 $\beta$ 氧化异常	206
四、中性脂肪贮积病	207
<b>第九章 内分泌性肌病</b>	<b>208</b>
第一节 甲状腺功能亢进性肌病	208
第二节 甲状腺功能减退性肌病	210
第三节 Cushing 综合征和类固醇肌病	212
<b>第十章 神经源性肌病</b>	<b>217</b>
第一节 运动神经元病	219
一、肌萎缩侧索硬化	219
二、脊髓性肌萎缩症	222
三、进行性肌萎缩症	229
四、进行性延髓性麻痹	229
五、脊髓灰质炎后综合征	229
六、原发性侧索硬化	229
第二节 青少年单侧上肢肌萎缩症	230
第三节 遗传性运动感觉性神经病	231
<b>第十一章 其他</b>	<b>236</b>
第一节 横纹肌溶解症	236
第二节 中毒性肌病	237
一、酒精中毒性肌病	237
二、药物中毒性肌病	238

三、化学物质中毒性肌病.....240

    第三节 危重症性肌病.....241

    第四节 恶性高热.....241

    第五节 神经元蜡样质脂褐素沉积症.....242

**参考文献**.....246

**中文索引**.....263

**英文索引**.....269

# 第一篇

## 骨骼肌疾病 临床病理诊断基础

General Aspects of  
Clinical and Pathological Diagnosis



# 第一章

## 骨骼肌疾病临床诊断基础

骨骼肌疾病的研究与诊断,经历了两次重大飞跃。第一次飞跃在 20 世纪 60 年代,伴随骨骼肌活检冷冻切片(又称冰冻切片)组织化学、酶学染色技术以及电镜技术的应用,实现了骨骼肌疾病的形态学研究,期间,发现了大量的骨骼肌疾病;神经电生理检查,推动了骨骼肌疾病的研究与诊断。20 世纪 80 年代中期,伴随生物化学和分子生物学的发展,骨骼肌疾病的研究与诊断实现了第二次飞跃,遗传性骨骼肌疾病(进行性肌营养不良、代谢性肌病等)在临床诊断基础上,实现了基因分析明确诊断,代谢酶异常的生物化学诊断。从 1987 年 dystrophin 基因成功克隆以来,到目前已明确了数十种进行性肌营养不良(progressive muscular dystrophy, PMD)的致病基因和缺陷蛋白。近年,根据遗传形式、致病基因及相关蛋白的缺陷,重新定义了多种 PMD,出现了许多新的疾病组合和分类,尽管此类疾病临床表型各异,但按照缺陷蛋白分类,如 dystrophinopathy、sarcoglycanopathy(肌聚糖病)、dysferlinopathy、laminopathy(核纤层蛋白病)、collagenopathy(胶原蛋白病)等。目前 PMD 诊断遵循致病基因、蛋白缺陷和临床表现相结合的原则。肌纤维相关蛋白单克隆抗体的问世,为活检骨骼肌免疫组织化学染色检测缺陷蛋白,推测对应基因变异提供了方便,拓展了临床医生对骨骼肌疾病的认识。随着对疾病编码基因的认识,对遗传性骨骼肌疾病的认识会越来越清楚。

骨骼肌疾病的诊断一定要基于临床表现、电生理、实验室检查、活检骨骼肌病理分析、基因分析相结合的基础上,进行综合分析,才能得到正确的诊断。

### 第一节 骨骼肌疾病病因

遗传、代谢、免疫、感染、营养缺乏、中毒、肿瘤、外伤均可导致骨骼肌病变,除外伤和肿瘤外,可分为原发性与继发性两类骨骼肌损害。

#### (一) 原发性骨骼肌损害

1. 遗传性骨骼肌疾病(hereditary skeletal muscle disorders) 包括进行性肌营养不良、先天性肌病、离子通道肌病、代谢性肌病、线粒体肌病。主要是基因变异,导致相应的编码蛋白异常[骨骼肌细胞骨架蛋白及膜蛋白缺失,细胞质(又称胞浆)蛋白缺失或异常聚积,基膜(又称基底膜)蛋白缺如,肌细胞膜离子通道蛋白异常,肌细胞糖代谢、脂代谢、能量代谢酶异常],影响肌细胞的正常功能,导致原发性骨骼肌损害。

2. 炎性肌病(inflammatory myopathy or myositis) 包括感染性炎性肌病,如:病毒性肌炎,寄生虫、细菌感染导致的肌炎,免疫异常介导的特发性炎性肌病,如皮肌炎、多发性肌炎、包涵体肌炎、筋膜炎、肉芽肿性肌炎等。



## (二) 继发性骨骼肌损害

1. 神经源性肌病 指脊髓前角、前根、周围神经病变导致所支配的肌纤维出现继发病理改变。脊髓前角、前根病变见于：脊髓性肌萎缩症、肌萎缩侧索硬化、平山病、脊髓灰质炎后综合征等；周围神经病变导致骨骼肌继发病理改变见于：遗传性运动感觉性周围神经病，急、慢性脱髓鞘性周围神经病，多灶性运动神经病，单神经病等。

2. 内科疾病合并肌肉病变 包括营养缺乏、血管病变、内分泌代谢异常(甲状腺功能异常性肌病、原发或继发性类固醇肌病)和中毒(药物、毒物中毒导致的横纹肌溶解)等。

## 第二节 骨骼肌疾病临床表现

骨骼肌疾病的种类繁多,但其临床表现较为简单,详细询问病史、家族史对于诊断疾病非常重要,家族史明确的患者,应该详细绘制家系图。常见的骨骼肌疾病的临床表现如下:

### (一) 肌无力

肌无力(myasthenia)是骨骼肌疾病最常见、最重要的临床表现,不同类型的骨骼肌疾病,肌无力累及的肌群有一定的分布规律。因此,在询问病史、查体时,要关注肌无力的分布以及出现的顺序,有助于骨骼肌疾病的诊断。

肌无力临床分为以下几类:

1. 近端肌无力 指骨盆带、肩带、大腿和上臂肌无力,常见于原发性骨骼肌疾病,如:肌营养不良、代谢性肌病、炎性肌病、成年型脊髓性肌萎缩症等。上肢近端肌无力时患者洗脸、梳头、持重物、上臂上抬上举费力;下肢近端肌无力时,患者上下楼梯、爬坡费力;骨盆带肌无力时,患者搬抬重物、蹲下立起费力。

2. 远端肌无力 指小腿、前臂、手、足肌无力,常见于各种远端型肌病/肌营养不良、运动神经元病[脊髓性肌萎缩症、肌萎缩侧索硬化、平山病(Hirayama disease)、多灶性运动神经病]、周围神经病等。远端肌无力时,要关注肌无力累及单侧还是双侧,是否伴有麻木、疼痛等感觉障碍。单肢肌无力常见于神经源性肌萎缩;伴有感觉异常的远端肌无力常见于各种周围神经病(遗传性、免疫性、代谢性、中毒性周围神经病)。远端肌无力时,患者足尖、足跟走路困难,容易绊倒,穿拖鞋易脱落。

3. 颜面、咀嚼肌无力 患者表现眼睑下垂、细长脸型、吃饭慢,见于先天性肌病、面肩肱型肌病/肌营养不良、慢性进行性眼外肌麻痹、重症肌无力;吃饭慢、吞咽困难,见于炎性肌病。

下肢肌无力明显时,患者卧位立起、蹲位立起时,需扶助其他物体或双手支撑下肢站起,称为Gower征。

肌无力呈进行性加重,见于各种类型的肌营养不良;肌无力呈周期性或波动性变化,见于周期性瘫痪(曾用名周期性麻痹)、代谢性肌病;肌无力进展缓慢或者不进展,见于先天性肌病。

### (二) 肌肉疲劳

指日常活动后肌肉易疲劳、休息后疲劳可缓解现象。常见于:线粒体肌病、先天性肌病、代谢性肌病(糖原贮积症、脂质贮积性肌病)、重症肌无力。可以出现在肌无力的早期。

### (三) 肌萎缩

骨骼肌的容积减少称为肌萎缩(amyotrophy)。肌无力和肌萎缩有时不平行,原发性骨骼肌损害(肌营养不良、炎性肌病),病程早期肌无力明显,但是肌萎缩轻微,随病程进展,逐渐出现肌萎缩;肌营养不良患者可因间质增生或皮下脂肪增厚,外观或查体时,肌萎缩体征可不明显。神经源性肌肉损害,肌萎缩往往是患者就诊的主要原因。肌无力病初相对轻微,随病程进展,肌无力、萎缩均呈进行性加重。

### (四) 肌肥大

肌肉容积增大称为肌肥大(muscular hypertrophy)。除运动员外,全身性肌肥大常见于先天性肌强直,患者虽然没有运动训练,但是全身肌肉饱满,甚至腹肌发达,酷似运动员的体魄。局限性肌肥大(腓肠肌肥大)常见于肌营养不良,也可见于儿童型脊髓性肌萎缩症。假性肥大肌肉的硬度、韧性大于真性肌肥大。