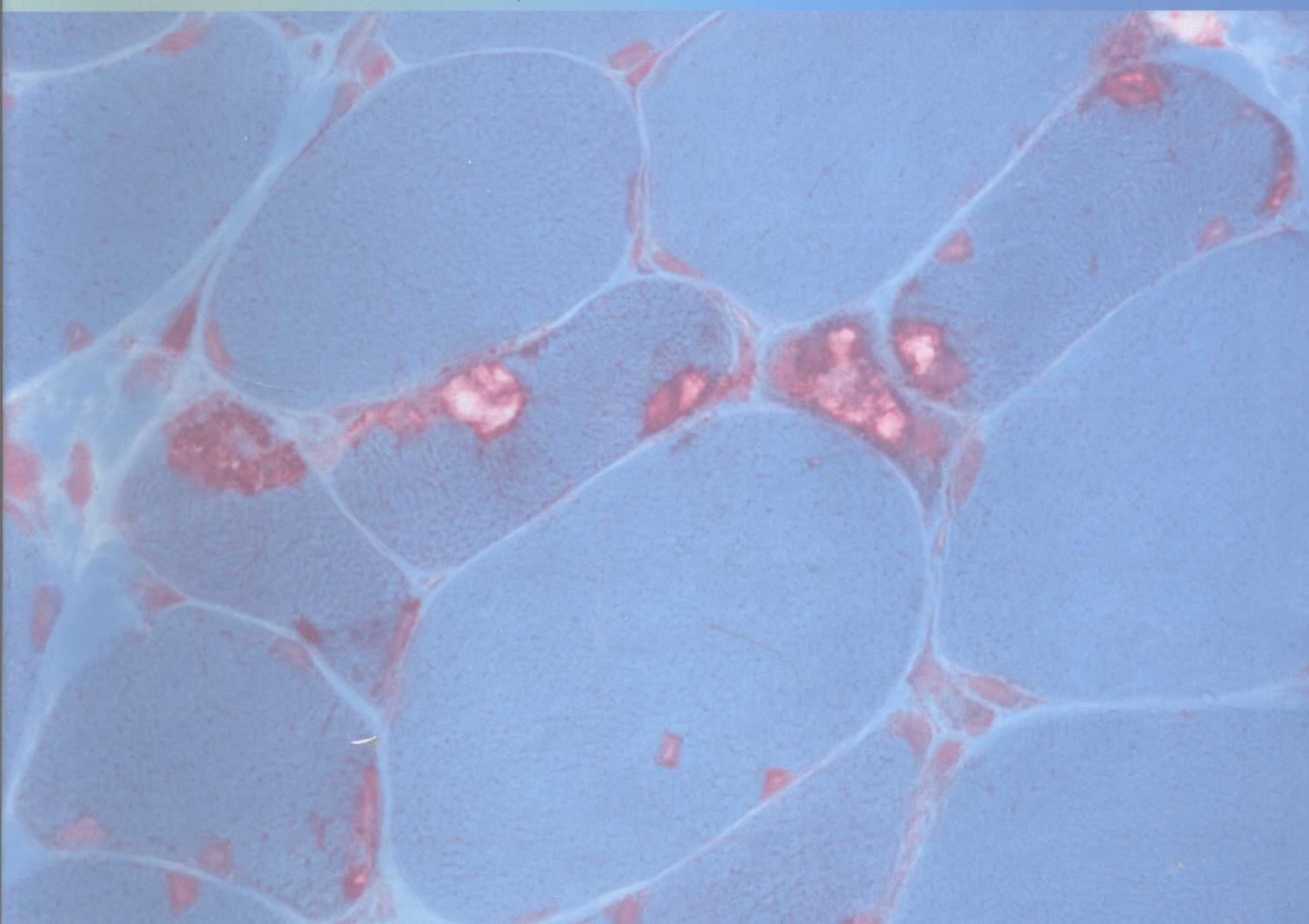


临床肌肉病理解学

臨床のための筋病理

(第3版修订版)

著者 楠中征哉
主译 吴士文 马维娅



日本医事新報社

人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

临床肌肉病理解学

临床のための筋病理

[第3版修订版]

著者 垣中征哉

译者 吴士文 马维娅 郑一

 人民軍醫出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北京

图书在版编目(CIP)数据

临床肌肉病理学 / (日) 垣中征哉著; 吴士文等译. 北京: 人民军医出版社, 2007.10

ISBN 978-7-5091-0530-6

I. 临… II. ①垣… ②吴… III. 肌肉疾病 - 病理学 IV. R685.02

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)096800

RINSHOU NO TAME NO BYOUKINRI DAI 3 PAN

© IKUYA NONAKA 2005

Originally published in Japan in 2005 by Japan Medical Journal Co.

Chinese translation rights arranged through TOHAN CORPORATION, TOKYO.

版权登记号: 图字—军—2006—038 号

策划编辑: 杨 淮 文字编辑: 陈 鹏 责任审读: 李 晨

出版人: 齐学进

出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店

通信地址: 北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编: 100036

质量反馈电话: (010)51927270、(010)51927283

邮购电话: (010)51927252

策划编辑电话: (010)51927300—8027

网址: www.pmmmp.com.cn

印刷: 北京印刷一厂 装订: 京兰装订有限公司

开本: 889mm × 1194mm 1/16

印张: 15.5 字数: 415千字

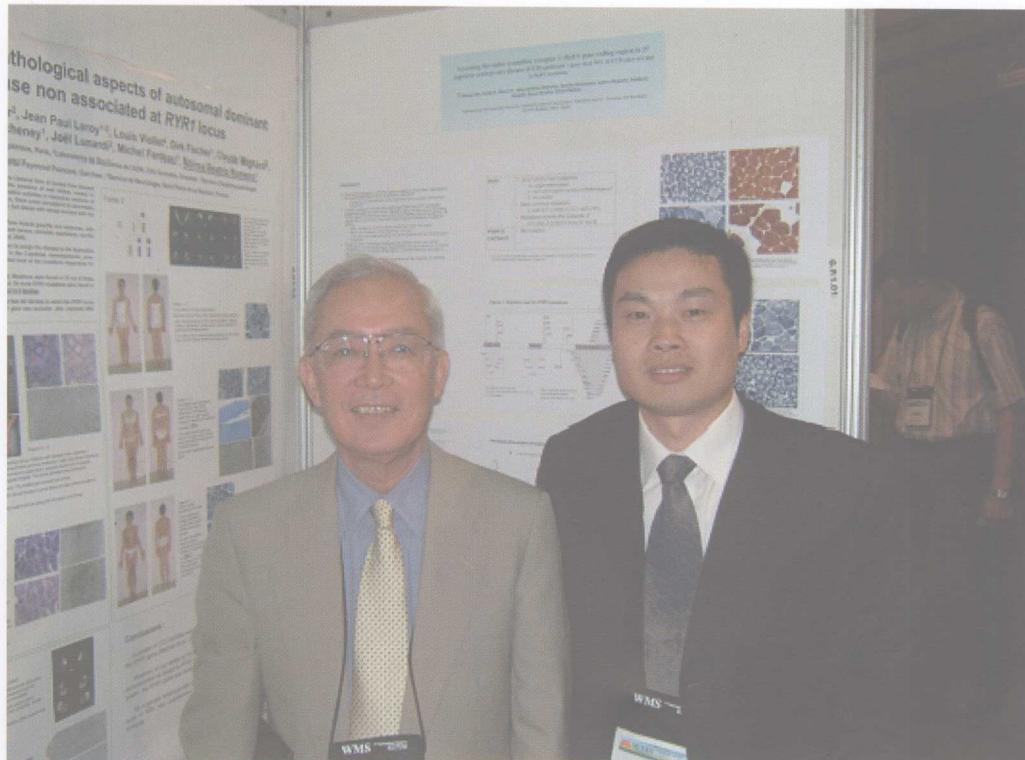
版、印次: 2007 年 10 月第 3 版第 1 次印刷

印数: 0001 ~ 2000

定价: 168.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换



本书作者楚中征哉先生与译者吴士文在第十届世界肌肉病大会上的合影,2005 年于巴西

内容提要

本书由日本国立精神神经中心武藏医院榎中征哉教授编写，为引进国内的第一本肌肉病理学图谱，该书全面阐述了肌肉病理学的诊断技术，内容包括肌肉组织标本的固定，切片与染色方法，肌肉组织病理、肌肉电镜的读片方法。重点介绍了主要肌肉疾病的临床、肌肉组织病理及肌肉电镜检查的特征。

本书内容翔实，其中包含了许多少见、罕见疾病的珍贵病理图片。本书适合神经内科医生、学生，病理科医生使用。

中文版序

在临幊上,为了诊断以肌营养不良为代表的肌肉疾病,首先需要获得准确的临幊资料。但肌病涉及很多学科和专业,有时仅靠临幊症状和遗传背景很难确诊。基因诊断虽属于无创性检查,一般多用来诊断DMD型肌营养不良,但因涉及到时间和人员的问题,基因诊断并没有作为常规检查。

肌病的辅助检查中,肌活检后的病理学检查,尤其是组织化学检查尤为重要。举例来说,先天性肌病,比如杆状体肌病和中央轴空病就是根据其病理学特点而命名和分类的。免疫组织化学对于肌营养不良的鉴别诊断必不可少。肢带型肌营养不良目前包括7种常染色体显性遗传亚型和11种常染色体隐性遗传亚型,共18种,且仍正在不断有新的亚型增加。许多肌病都是经过克隆出相关基因,明确了缺损蛋白,并制作成抗体后,才得到确诊。在以线粒体病和糖原病为代表的代谢性肌肉疾病中,生化检查也是必不可少的。

综上所述,有很多肌病的诊断开始都是以临幊检查和病理学检查为出发点,然后进行生化检查和基因检查才最终确诊。然而,要求所有医院均能完成上述检查是不太可能的。最理想的方法是成立肌病诊断中心。在中国,发挥肌病诊断中心作用的医院在逐渐增加。有些医院如果不能确诊时,可以将标本委托这一类专科医院协助诊断。希望读者能从本书中学到如何正确固定活检标本,并妥善保管的方法,以及通过观察组织病理得出可能诊断。我们将感到无比欣慰。

得知在吴士文先生的努力下,我的拙著将会在中国出版,感到非常高兴,吴士文先生(武警总医院神经内科)曾经和我们一起在日本共同度过研究生活。吴先生在很短的时间内明确了中央轴空病的基因变异和临幊、病理之间的关系,并将研究结果发表到国际专业期刊*Brain*。吴先生严谨的工作态度和热诚的人品深得大家赞赏和喜欢。在中文版发行之际,再次对吴先生表示衷心的感谢。

如果这本书能对中日学术交流作出贡献,将会是我一生最大的荣幸。

塙中征哉

日本国立精神神经中心武藏医院名誉院长

2006年11月24日

序

我能为日本国立精神神经中心,前超微结构部部长及武藏病院院长埜中征哉先生所著《临床肌肉病理学》的中文版写序感到十分荣幸。

埜中征哉先生是世界知名的肌肉病学家,一直从事肌肉疾病的临床及病理研究工作,对远端型肌病、包涵体肌病、先天性肌病等疾病研究卓有贡献。他以丰富的肌肉病理研究经验,在亚洲地区培养了不少专业工作者,同时在促进亚洲、大洋洲地区的合作及世界肌病学术交流中做了大量工作。他曾三次访问我国,积极推动了我国肌病学的发展。1984年我有幸作为第一位中国学者在杉田秀夫、埜中征哉先生的实验室研修肌病,得到了他们热心的指导。此后,北京协和医院、山东医科大学齐鲁医院、武警总医院等多家单位的学者、教授,在埜中征哉先生、西野一三先生的实验室工作学习,均得到了他的关心和热情帮助。

《临床肌肉病理学》于1987年前首次出版,此后多次再版和印刷。本中文版根据最新的第三版修订版翻译。全书分3大章,从最基础的肌肉标本的留取、固定,肌肉组织病理染色技术,到肌肉病理片的阅读及各种疾病的肌肉病理改变;从肌肉组织化学、免疫组织化学染色到肌肉电子显微镜下病理均给予了系统而详尽地论述。本书图文并茂,其中包含许多珍贵的少见病的病理图片,本书实乃埜中征哉先生一生从事肌肉疾病的临床及病理研究的精工之作,使得读者易学易懂。

特别高兴提及的是,吴士文医生从日本国立精神神经中心,神经肌肉研究部学习回来后,将这本书精心翻译介绍到国内,为国内病理学、神经病学、肌病学学者提供了重要的学习工具,这必将促进我国肌肉病理技术的发展和规范化。

沈定国

2007年4月20日

第3版 序

《临床肌病理入门》，即本书第1版是在1987年出版发行的。那本书比较薄，有精美的图片，价格也合适，得到的褒美之词令我自己都感觉到惊讶。受到鼓励后，在“入门”的基础上加入了电子显微镜照片，于1993年出版了《临床肌肉病理学》（第2版），那本书较厚。出版后却受到了批评，认为书本太重，内容过于详细等。但可能是因为同类书并不太多，在5年多的时间里售出了将近3000册（和第1版相加是6500册）。

第2版出版后大约5年的时间里，肌病研究取得了令人瞩目的成就，基本上都是分子生物学的进展。在发现了dystrophin后，又发现了dystrophin结合蛋白，逐渐了解到dystrophin结合蛋白缺乏导致的多种肌病，并提出sarcoglycanopathy的术语。dystrophinopathy, sarcoglycanopathy, actinopathy, emerinopathy等新的病名相继诞生，但这些物质的缺乏对应于目前的哪些疾病还不得而知，着实让人好奇。

目前已经能找到致病基因位点并进行基因克隆，这些可以直接对诊断提供帮助。同时还根据基因编码的蛋白制成了很多抗体，这对我们这样以染色为生的组织病理学人来说真是忙的不亦乐乎。因为这样我们甚至可以发现一些诊断还不明确的疾病，所以真是庆幸赶上了一个好时代。

如今，为了确诊，全国各地患者的活检肌源源不断地送到我们医院，但我始终深切地感到，只有缜密的临床资料和准确正规的活检标本，才能准确诊断，打开阐明病理改变的大门。不管分子生物学如何发展，仔细观察病人，认真检查都是十分必要的。

如今很多人都说：“探索基因变异的时代已经结束了，基因变异为什么导致疾病的发生，阐明其病理改变、研究治疗方法的时代已经来临。”但肌肉病理学对发现病理改变的贡献还无可替代，今后还会继续发挥其巨大的作用，所以希望这本书能对病理阐释和治疗方法的研究提供一点帮助，这是我心中最真切的愿望。

最后，衷心感谢自始至终支持和帮助我的恩师杉田秀夫先生，日本国立精神神经中心名誉主任——我的研究伙伴后藤雄一先生和超微结构研究部的全体研究人员，武藏医院DNA诊断治疗室的桶田利加小姐（这本书一大半是她的作品）为首的全体研究人员，中央电子显微镜室的全体工作人员，并感谢10多年来为了本书编辑出版一直提供帮助的日本医事新报社出版局的阿部尚子小姐。没有大家的帮助和共同努力就不会有这本书的面世。在此表示深切的谢意。

塙中征哉

1997年7月

第2版 序

《临床肌病理入门》出版至今已有6年多的时间，期间DMD型肌营养不良的研究取得了令人瞩目的成就，发现了dystrophin基因的异常改变，检测到患者体内缺乏dystrophin蛋白。这是分子生物学的一次大胜利。虽然知道变异基因的发现对查明病因是非常重要的，但真没想到其可以立即对诊断提供帮助，所以真切地感受到分子遗传学的惊人发展。在线粒体病的研究中，逐渐发现了各种线粒体DNA的变异，同时意外地发现患线粒体疾病的患者还真是不少，症状也是多种多样，这些已经深深刻入我的脑海。

虽然仅仅“6年”，我的入门书中需要重新改写的内容已经很多了，这次版本中大篇幅地加入了dystrophin和线粒体等内容，对过时的内容进行了改写和重订。更重要的是，加入了电子显微镜一项，使整本书变成一本相当专业的病理学专著。因为内容过于详细，不知对临床医生来说是否有点多余，这一点我有点担心。

本版追加了很多新的照片，大多是从全国各地的临床医生送来确诊的肌活检标本中选择的。其中因编书的需要特意借用的幻灯片都已经注明了惠赠老师的名字以表达谢意，但其他医生的名字大多已经省略掉了，在此，对所有惠赠病理照片的老师们表达我深深的谢意。

15年前，我刚到日本国立精神神经中心赴任时，每年做的肌病理检查标本也就是17个左右。而如今每年委托我们做病理检查的标本都在500个以上。这些标本都被保存在中心的冰箱中，并形成了有4000多个标本规模的标本库。从今开始我准备用各种方式还原给世界上该领域的研究者，以促进该研究的进展，同时报答介绍患者到我中心的各临床医生的厚意。

全国很多医疗机构委托我进行活检肌病理检查，这同时也成了我学习的机会，促使我顺利建立了上述标本库系统。从今往后，也希望有更多的机会能够接受委托进行病理活检，接受帮助完善我的标本库，接受机会进行学习。这种“接受”的精神，会促使我努力完成神经肌肉疾病的诊断工作，也会促使国立精神神经疾病中心如同其名，努力起到中心的作用。

不管是旧版的“肌病理入门”，还是这次的修订版都得到了很多帮助，其中有在神经研究所超微结构研究部和我共同度过研究生活的同仁们、疾病研究第一部为首的各研究部的同仁们和武藏医院的各位同仁们。

最后，衷心感谢帮助我完成电子显微镜照片制作的石井弘子研究员，帮助我完成组织化学染色的桶田利加研究员，帮助我完成原稿编写的神岡里子小姐。同时，为了修订版的完成，对给予帮助的日本医事新报社的阿部尚子小姐也表达我深深的谢意。

塙中征哉

1993年6月

第1版 序

我从熊本大学研究生院毕业后，第一个工作的地方就是国立疗养所西别府医院。当时（昭和四十四年），大约有 80 多名患有进行性肌营养不良等神经肌肉疾病的孩子分别住在 2 个病区。现任院长三吉野产治先生是我研究神经肌肉疾病的启蒙老师。以前虽然听说过这种疾病，但当我亲眼看到患者在充满梦想的青春年代只能卧床生活，20 岁左右结束自己短暂的一生时，给我的冲击是巨大的。尽管这样，孩子们都很开朗乐观，并把我当作他们最好的朋友。

当时有很多孩子不能确诊，所以在三吉野先生的指导下我开始了肌肉活检。当时我连冷冻固定方法都不是很熟练，肌纤维内总是产生很多小洞（冰晶），很苦恼，总是想怎样才能固定好标本。但当时不管看哪一本教科书，都只有“快速冻结”这几个字，很令人讨厌，对具体的要领根本没有描述。不过经反复摸索后，逐渐明白了“怎么搞的，这么简单的固定我都做不好”的原因。染色也是同样，经过一段琢磨，逐渐能得到没有人工伪像的标本。

研究肌肉病理至今已近 20 年。期间经历了很多次失败，最终能拿出质量较好的标本，给别人看时再也不会觉得不好意思了。国立精神神经中心接受全国各地医疗机构的委托进行肌肉活检，病例数也逐年增多，有时还能收集到只在文献中见过的珍贵的神经肌肉疾病标本。一直梦想如果能有机会，从这些大量的标本中选择代表性的病理组织图片，尽量以彩色照片的形式发表。

日本医事新报社计划从 1984 年 4 月开始出版一种叫“Medical Way”的医学杂志，询问我能否在上面连载肌肉病理图谱。这真是千载一遇的好机会，我很快接受了。当 19 回的连载结束时，他们所以建议我将连载汇编成书出版，这也是令我欢喜雀跃的好事，很快我就将连载的内容整理后编成一本书出版了。

在病理诊断过程中，充分的临床资料，人工伪像较少的慎重的肌肉活检、良好的固定、高质量的染色，这些资料越全，诊断就越准确。在这本书中，我们介绍的方法希望能对开始从事肌肉活检工作的读者有所帮助，对容易出现的失败和固定、染色的要领等内容也尽量涉及到。

在本书出版之际，感谢多年来对我的研究给予关怀指导的国立精神神经中心神经研究所所长里吉营二郎先生，疾病研究第一部部长杉田秀夫先生。感谢协助我编写福山型先天性肌营养不良章节的现任久留米大学小儿科寺泽健二郎先生，我们研究室全体研究员和助理研究员，感谢大家无私的协助。另外，衷心感谢周刊日本医事新报社的阿部尚子和加藤范也两位，他们在“Medical Way”连载和单行本出版过程中费尽了心血。

塙中征哉

1987 年 5 月

目 录

第1章 肌病理组织标本的基础

第一节 肌病理组织标本的制作方法 2

一、肌肉活检	2
(一) 活检部位	2
(二) 术前处理	2
(三) 开放性活检	2
(四) 穿刺活检	4
二、标本处理方法	4
(一) 组织化学检查	4
(二) 电子显微镜检查	5
(三) 生物化学检查	6
(四) 去皮纤维检查	6
(五) 永久性标本	6
三、切片的制作	6
四、染色方法	7
(一) 苏木精 - 伊红染色	7
(二) 改良 Gomori 染色	9
(三) NADH-TR 染色	9
(四) 琥珀酸脱氢酶染色	9
(五) 乳酸脱氢酶染色	9
(六) PAS 染色	9
(七) 油红 O 染色	10
(八) ATPase 染色	10
(九) 酸性磷酸酶染色	10
(十) 乙酰胆碱酯酶染色	10
(十一) 非特异性酯酶染色	12
(十二) 磷酸化酶染色	12
(十三) 磷酸果糖激酶染色	12
(十四) 细胞色素 C 氧化酶染色	12
(十五) 碱性磷酸酶染色	12
(十六) 肌腺苷酸脱氨酶染色	12
(十七) 甲萘醌连接的 α - 磷酸甘油脱氢酶染色	13
(十八) 抗肌萎缩蛋白染色	13

第二节 肌病理组织标本的读片方法 14

一、正常骨骼肌的组织像	14
(一) 红肌和白肌	14
(二) 肌纤维类型	14

(三) 肌肉的发育分化	16
二、各种染色方法的意义	18
(一) H&E 染色	18
(二) 改良 Gomori 染色	24
(三) NADH-TR 染色	24
(四) 琥珀酸脱氢酶染色	25
(五) ATPase 染色	28
(六) 酸性磷酸酶染色	29
(七) 碱性磷酸酶染色	29
(八) 非特异性酯酶染色	30
(九) 乙酰胆碱酯酶染色	30
(十) PAS 染色	30
(十一) 油红 O 染色	31
(十二) 细胞色素 C 氧化酶染色	31
(十三) 其他	32
三、肌纤维的坏死和再生	32
(一) 肌纤维的坏死	33
(二) 肌纤维的再生	33

第2章 主要肌病的肌病理组织表现

第一节 肌营养不良 40

一、Duchenne 肌营养不良	40
(一) 临床症状	40
(二) 肌病理表现	41
(三) Dystrophin 及其异常	45
(四) DMD 携带者的诊断	48
二、Becker 型肌营养不良	48
(一) 临床症状	49
(二) 肌病理表现	50
(三) Dystrophin 异常	50
三、股四头肌肌病	50
(一) BMD 的亚型	52
(二) 其他	53
四、先天性肌营养不良	53
(一) 福山型先天性肌营养不良	54
(二) Merosin 缺乏型先天性肌营养不良	56
(三) Merosin 阳性型先天性肌营养不良	56
(四) Ullrich 型先天性肌营养不良	56
(五) Walker-Warburg 综合征	62
(六) 马里内斯科—舍格伦综合征	62

五、肢带型肌营养不良	62
(一) Sarcoglycan 缺乏	62
(二) 钙蛋白酶 3 缺损	65
(三) Dysferlin 缺乏	66
(四) Cavelin3 缺乏	66
(五) 所谓的肢带型肌营养不良	66
六、面肩肱型肌营养不良	66
七、Emery–Dreifuss 型肌营养不良	69
八、远端型肌营养不良	69

第二节 远端型肌病 72

一、Welander 型远端型肌病	72
二、镶边空泡 (rimmed vacuole, RV) 型远端型肌病	72
三、远端型肌营养不良 (三好)	73
四、眼咽型远端型肌病	74

第三节 肌强直综合征 78

一、强直性肌营养不良	78
(一) 临床症状	79
(二) 肌病理表现	79
二、先天性强直性肌营养不良	84
(一) 临床症状	84
(二) 肌病理表现	84
三、先天性肌强直	84
(一) 临床症状	84
(二) 肌病理表现	84
四、先天性副肌强直	84

第四节 先天性肌病 87

一、杆状体肌病	89
(一) 临床症状	89
(二) 肌病理表现	89
(三) 杆状体肌病的进展型	89
二、中央轴空病	94
(一) 临床症状	94
(二) 肌病理表现	94
三、微小轴空病	96
四、肌管性肌病	96
(一) 临床症状	96
(二) 肌病理表现	96
五、先天性肌纤维类型不均衡	96
(一) 临床症状	96
(二) 肌病理表现	96

六、胞质体(球样体)肌病	99
(一) 临床症状	99
(二) 肌病理表现	99
七、还原体肌病	99
八、没有特异性病理表现的先天性肌病	101
九、伴有均一性I型纤维的神经肌肉病	101
十、显示I型纤维优势的先天性肌病	101

第五节 代谢性肌病 104

一、糖原病	104
二、糖原病Ⅱ型(酸性糖苷酶缺乏, Pompe病)	104
(一) 病因和病理生理	104
(二) 临床症状	105
(三) 肌病理表现	105
三、糖原病Ⅲ型[debranching enzyme(脱分枝酶)缺乏]	105
四、糖原病V型(myophosphorylase缺乏, McArdle病)	108
五、糖原病Ⅶ型(phosphofructokinase缺乏, 垂井病)	109
六、脂质代谢异常导致的肌病	109
七、酸性麦芽糖酶正常的溶酶体性糖原病(Danon病)	109

第六节 内分泌·代谢性肌病 114

一、内分泌性肌病	114
(一) 类固醇性肌病	114
(二) 甲状腺功能减退性肌病	114
(三) 甲状腺功能亢进性肌病	114
二、周期性麻痹	115
三、肌痉挛	117
(一) 里吉病	117
(二) 恶性高热	117
(三) 其他	117
四、维生素E缺乏症	117
五、中枢神经变性疾病	117
(一) 蜡样脂褐素沉积症	118
(二) 拉福拉(Lafora)病	119

第七节 线粒体病(脑肌病) 121

一、线粒体的形态、DNA、功能	121
二、分类	124
三、破碎红细胞(ragged-red fiber, RRF)的形态学特征	124
四、根据临床特征分类	126
(一) 慢性进行性眼外肌肉麻痹综合征	126
(二) 伴有破碎红纤维的肌阵挛型癫痫(福原病)	128
(三) 伴有高乳酸血症, 卒中样发作的线粒体脑肌病(MELAS)	131

五、生化学异常已经明确的类型	135
六、线粒体底物传送异常	135
七、线粒体底物的利用异常	135
八、电子传导系统的异常	135
(一) NADH CoQ reductase (复合物 I) 缺乏症	135
(二) cytochrome c oxidase (aa, 复合物IV) 缺乏症	136
(三) 线粒体 DNA 异常逐渐明确的疾病	136

第八节 炎症性肌病 142

一、多发性肌炎	142
二、小儿皮肌炎	144
三、伴随胶原病的肌炎	145
四、包涵体肌炎	146
五、结节性肌炎	146
六、嗜酸性粒细胞性肌炎	146
七、骨化性肌炎	147

第九节 中毒·寄生虫疾病 149

一、酒精性肌病	149
二、药物、化学物质导致的肌病	149
(一) 药物中毒	149
(二) 铋中毒	149
(三) 甲苯中毒	150
(四) 局麻药	150
三、寄生虫	150

第十节 神经源性肌病 153

一、神经源性肌萎缩	153
二、脊髓性肌萎缩症	153
(一) 婴儿型脊髓性肌萎缩症	155
(二) 小儿脊髓性肌萎缩症	157
(三) 青年型脊髓性肌萎缩症	159
(四) X-连锁球脊髓型肌萎缩症	161
三、肌萎缩侧索硬化症	162
四、青年性一侧性肌萎缩症	162
五、遗传性运动感觉神经病	162
六、先天性髓鞘形成不全性神经病	163
七、其他	163

第十一节 整形外科领域的肌病 167

一、强直性脊柱综合征	167
(一) 临床症状	167
(二) 肌病理表现	167

二、Emery-Dreifuss 型肌营养不良	168
三、Escobar 综合征	168
四、先天性多发性关节挛缩症	169

第十二节 肌营养不良动物模型 172

一、肌营养不良鸡	172
二、肌营养不良小鼠	173
(一) 常染色体隐性遗传的 C57BL6J/dy ^{+/dy⁺} (dy) 小鼠	173
(二) X 连锁隐性遗传的 mdx 小鼠	174
三、肌营养不良仓鼠	176
四、肌营养不良犬	176
五、模型动物的优点和问题	176

第3章 电子显微镜组织图片

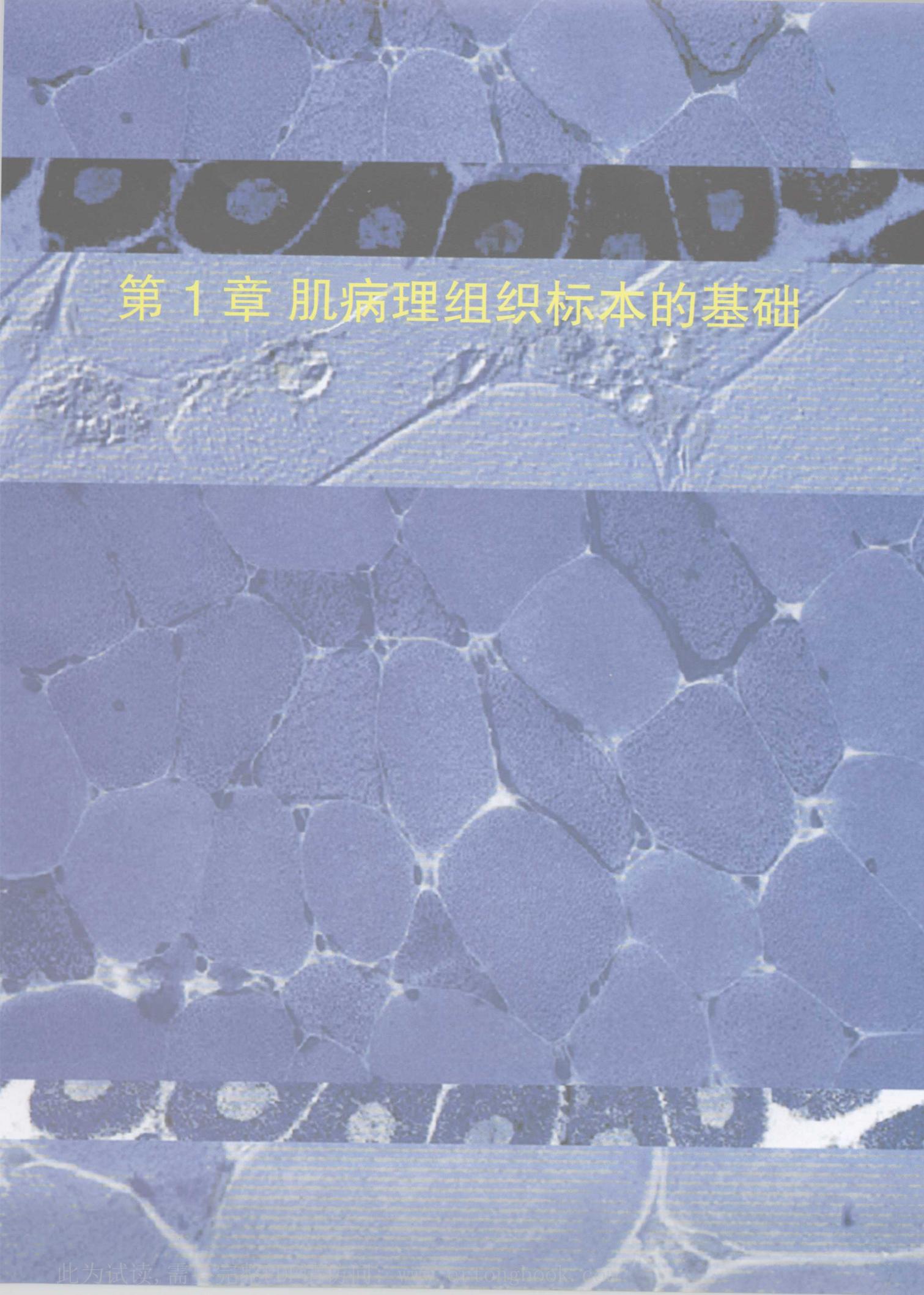
第一节 正常骨骼肌 182

一、肌原纤维	182
二、肌卫星细胞	182
三、肌细胞内的细胞器	183
四、肌纤维类型	186
五、神经、神经肌肉接头部	186
六、间质	186

第二节 病理性肌组织 188

一、肌原纤维	188
二、肌纤维内细胞器	195
三、核	203
四、肌纤维的变性、坏死、再生	212
五、间质组织	223
六、其他	229

附 神经肌肉疾病的基因变异 230



第1章 肌病理组织标本的基础