

肌 病

中国人民解放军总医院

一九七九年四月

引 言

近年来肌病之研究发展极快,目前国内尚未见到有关此病的专著。此书是根据荷兰Japp Bethlem教授原著“肌病”(Myopathies) 1977版译的。作者参考了神经病学世界联盟神经肌肉研究组织的肌病分类法,对各种肌病进行了分类。并参阅了大量近代文献较全面及系统地介绍了各类肌病的临床资料以及近年来在生化、组织化学、酶学、电镜、电生理及遗传学等诸方面的最新研究资料。

本书可供临床医学(包括内科、神经科、小儿科、骨科、理疗科)、病理、生理、生化等专业人员和医学院学员参考。

译 者

1979年4月

目 录

第一章 肌营养不良症	(1)
第一节 假性肥大型肌营养不良症	(1)
第二节 良性性连遗传性肌营养不良症	(7)
第三节 面-肩-肱型肌营养不良症	(8)
第四节 面-肩-肱综合症	(8)
第五节 肩-腓型肌病	(9)
第六节 常染色体显性遗传性肩-腓型肌病	(9)
第七节 性连遗传性肩-腓综合症	(10)
第八节 肢带综合症	(11)
第九节 良性遗传性肌病	(11)
第十节 限于女性的遗传性肌病	(12)
第十一节 妊娠期缓解的肌病	(12)
第十二节 股四头肌型肌病	(12)
第十三节 良性婴儿脊髓性肌萎缩症	(13)
第十四节 远端型肌病	(13)
第十五节 先天性远端型肌病	(13)
第十六节 婴儿期发病的远端型肌病	(14)
第十七节 迟发性远端型肌病	(14)
第十八节 进行性眼外肌麻痹	(15)
第十九节 眼肌型肌病	(16)
第二十节 眼、咽肌型肌病	(16)
第二十一节 眼、颅、躯体神经肌肉疾病	(16)
第二章 先天性肌病	(18)
第一节 中央轴空病	(18)
第二节 运动后肌痉挛性肌病	(20)
第三节 中央核及肌管性肌病	(20)
第四节 常染色体显性遗传性中央核性肌病	(22)
第五节 性连遗传性“肌管性”肌病	(22)
第六节 先天性肌纤维类型不均衡	(23)
第七节 先天性肌营养不良症	(23)
第八节 局灶性横纹缺失	(24)
第九节 多轴空病	(24)

第十节	微轴空病	(25)
第十一节	肌原纤维溶解性肌病	(25)
第十二节	线状体肌病	(26)
第十三节	迟发性杆状体肌病	(27)
第十四节	还原体肌病	(27)
第十五节	I型肌纤维萎缩及类肌管结构	(28)
第十六节	指印体肌病	(29)
第十七节	肌小管性肌病	(29)
第十八节	斑马体肌病	(30)
第三章	伴有异常线粒体的肌病	(31)
第一节	伴有代谢亢进的肌病	(32)
第二节	伴有嗜盐的肌病	(32)
第三节	伴有过度易疲劳的肌病	(33)
第四节	伴有异常线粒体的面-肩-肱型肌病	(34)
第五节	与细胞色素有关的神经肌肉病	(34)
第四章	肌强直性疾病	(35)
第一节	肌强直性肌营养不良症	(36)
第二节	新生儿肌强直性肌营养不良症	(39)
第三节	先天性肌强直	(40)
	常染色体显性遗传型	
	常染色体隐性遗传型	
第四节	软骨营养不良性肌强直	(40)
第五章	周期性麻痹	(42)
第一节	家族性低血钾型周期性麻痹	(42)
第二节	家族性高血钾型周期性麻痹	(43)
	先天性副肌强直	
	遗传性发作性运动不能症	
第三节	家族性正常血钾型周期性麻痹	(45)
第四节	散发性周期性麻痹	(46)
第六章	糖元累积疾病	(47)
第一节	酸性麦芽糖酶缺陷症	(48)
	婴儿型	
	儿童期型	
	成人型	
第二节	脱支酶缺陷症	(49)

第三节	分支酶缺陷症	(50)
第四节	肌磷酸化酶缺陷症	(51)
第五节	磷酸果糖激酶缺陷症	(52)
第七章	其它累积疾病	(53)
第八章	肌脂类代谢疾病	(54)
第一节	肉硷缺陷症	(54)
第二节	其它脂类累积疾病	(55)
第三节	先天性脂类累积疾病	(56)
第四节	肉硷棕榈酰转移酶缺陷症	(56)
第九章	多发性肌炎及皮炎	(57)
第十章	与内分泌疾病伴发之肌肉疾病	(60)
第一节	甲状腺素中毒症中的肌肉疾病	(60)
	突眼性眼肌麻痹	
	甲状腺毒素性肌病	
	低血钾型周期性麻痹	
	重症肌无力	
第二节	甲状腺功能不全中的肌肉疾病	(61)
	甲状腺功能不全性肌病	
	Kocher-Debré-Sémélaigne 综合症	
	何夫曼综合症	
	神经表现	
	肌无力综合症	
第三节	甲状旁腺功能亢进中的肌肉疾病	(61)
第四节	垂体及肾上腺疾病中的肌肉疾病	(62)
	肢端肥大症中的肌肉疾病	
	肾上腺皮质机能亢进综合症中的肌肉疾病	
	类固醇性肌病	
	肾上腺皮质机能低下症中的肌肉疾病	
	原发性醛固酮增多症中的肌肉疾病	
第十一章	其它肌肉疾病	(64)
第一节	类癌性肌病	(64)
第二节	黄嘌呤氧化酶缺乏症	(64)
第三节	运动诱发性肌僵直症	(64)

附图(电镜所见)及说明	(66)
一 轴空 图 A.....	(67)
二 局灶性横纹缺失 图 A—F.....	(69)
三 杆状体 图 A—C.....	(70)
四 锯齿样红色纤维 图 A—C.....	(71)
五 肌小管聚积 图 A—C.....	(72)

第一章 肌营养不良症

(Muscular Dystrophies)

肌营养不良症为最早认识的神经肌肉疾病;甚至今日仍被一些作者当作肌病(myopathy)的等同语。本世纪初著名的神经科医师将肌营养不良症按肌无力的分布进行分类。虽然这组遗传性疾病的共同点不多;但目前尚无更好的分类以替代过去的分类。

在这些疾病中没有一个是原发性生化障碍。它们不仅在临床表现及进展速度方面不同,而且从病理学和遗传学的观点来看亦不同;似乎历史的扭带是将这些疾病连系在一起的主要原因之一。

一般认为下列疾病属于肌营养不良症:

性连隐性遗传性肌营养不良症或假性肥大型肌营养不良症或 Dachenne 病。

良性的性连隐性遗传性肌营养不良症或 Becker 型。

面-肩-肱型肌营养不良症。

肩-胛型肌病。

远端型肌病。

进行性眼外肌麻痹。

此外尚有许多神经肌肉疾病,其主要表现为四肢近端和肩胛带及骨盆带肌肉无力。这些疾病构成肢带综合症。

第一节 假性肥大型肌营养不良症

(Duchenne Muscular Dystrophy)

假性肥大型肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy)是一种性连隐性遗传性肌病亦称为进行性肌营养不良症(Progressive muscular dystrophy), Duchenne 病或 Duchenne de Boulogne 病,后者主要在法文文献中应用。

偶有患 Turner 综合症的女性患者,可患假性肥大性肌营养不良症。虽在女孩中有患恶性(malignant)常染色体隐性遗传性肌病的报道;但在这些病例中避免人名名词 Duchenne 较好。

首发症状往往是当患儿开始行走时,被其父母所发现,表现为不愿意行走、奔跑困难、易于摔跤及当躺在地面上要爬起来时动作笨拙。当双亲已有了一个假性肥大型肌

营养不良症的患儿时,下一个患儿常可在疾病的极早期被他们的父母所发现。另一方面,有些患儿的父母认为他们的孩子在2岁或3岁,或甚至年龄还要更大一点时,运动发育是正常的。

本病的特征为进行性肌无力及肌萎缩,始于髋关节及膝关节之伸肌,随后扩展至足之伸肌。继之累及肩胛带及上臂之肌群以及颈部之屈肌。最后,大多数肌肉包括肋间肌及面肌逐渐无力。腓肠肌仍可保持有力许多年。当这些肌肉受累时,常可见肥大,此由于结缔组织及脂肪组织替代了肌纤维。这种假性肥大不仅见于腓肠肌,且亦可见于三角肌、岗下肌、肱三头肌、股四头肌及臀肌。

患者行走时步态蹒跚、腰椎过度前凸,

并有足尖着地及双足远远分开的倾向。当嘱患者由卧位起立时,患儿常先翻身转向一侧,然后仅能在他的手之帮助下站起来;通常患儿先将手放在膝盖上,然后手扶大腿,逐渐将躯干伸直而站起(Gower征)。一般,若不用手帮助则不能从坐位站立。当攀梯时患儿喜欢用手足爬行或扶楼梯之栏杆而上。

本病的最早表现可总结如下:行走快时或奔跑时臀部摇摆,当爬梯时平衡掌握不好,为了从坐位站起来需要将身体的重量稍偏向一侧,不能直立跳跃和出现继发于跟腱紧张之扁平足。除了跟腱反射甚至在本症之晚期尚能引出外,余者减弱或消失。

在5岁或6岁时,肌肉的生长超过肌肉的破坏,因之从表面看起来症状稳定,甚至改善。然而病程继续发展,几年后患者在无扶持的情况下不能步行和脱离轮椅车。这种力弱常因腓肠肌、腓绳肌、髂屈肌的挛缩或因发热、外伤或手术(常为骨科手术)等原因卧床休息而加重。

一旦患者不能脱离轮椅车,就会发生脊柱后侧凸及膝和肘关节固定于屈曲位。许多患儿因不能活动而变得十分肥胖,但在晚期可十分消瘦。肌肉无力引起骨骼畸形及严重脱钙,从而可导致易于骨折。

晚期常出现肺部并发症。

通常在15~20岁间因肺炎或心衰而死亡。

心脏表现

心脏受累极为常见,一般认为有80%以上的患者心脏受累。心电图改变可见于本症之各个阶段,甚至在尚无明显的临床心脏病症状时,最常见的EKG表现是:右心前导联高R波及/或左心前导联深Q波。在晚期可发生心脏扩大、充血性心衰及包括窦性心动过速在内的各种心律失常。

心肌病理检查可见纤维带,尤以左心室及室间隔的左侧更为常见。

智力改变

30~50%患者有智力迟钝。在不同的组别中平均智力商不同,但大多数有智力障碍的患者之智力商在50~80范围内。智力低下从出生后即存在,为非进行性。肌病致残所造成的心理、社会或教育诸方面的后果对智力障碍无明显影响,并与肌病之病程及严重程度无关。而有严重运动障碍及相同社会背景的的进行性脊髓性肌萎缩的患儿智力发育正常。

一家中有二个或二个以上患者时,则其受累者之智力商常相似,提示智力迟钝可能系遗传因素所决定的。

常有脑电图异常,但与智力发育及疾病的严重程度无关。

脑重量在正常范围内,且也无与智力迟钝相关的组织学异常。

肌电图

肌电图示:低电压运动单位电位,平均时限缩短及多相电位增加。肌肉仅轻度或中度收缩就布满干扰相。这些大量时限短、电压低的运动单位动作电位(BSAP型)不能作为假性肥大型肌营养不良症或者其它任何肌病的诊断依据。

化验室所见

其他神经肌肉疾病几乎均无血清肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)活性如此极度升高的表现。因此,血清CPK是诊断假性肥大型肌营养不良症的十分重要的和敏感的指标。

血清CPK在出生时即已升高,以后甚至当患者尚处于亚临床阶段时,它们可继续升高。但随着病程的延长,血清CPK活性有稳步下降趋势。现已发现,在疾病早期,血清CPK之MB同功酶(isoenzyme)显著升高,其来源可能是骨骼肌而不是心肌。

血清丙酮酸激酶(pyruvate kinase)活性

检查亦显示其敏感性极高。其它血清酶的活性,例如醛缩酶(aldolase)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、亦可增高,但结果较不一致;因此这些试验与CPK及丙酮酸激酶活性相比其诊断价值较小。

在本病中常有显著的肌酸尿,但无特殊意义,因其亦可见于许多与之不相关的神经肌肉疾病。

在肌组织中,可见乙二醛酶I(glyoxalase I,又名乳酰谷胱甘肽裂解酶)活性有意义的选择性的中度降低。亦有大量其他生化异常的报道,但其确切的机理或意义目前还难以估价。

肌肉病理学

肌活检示:肌纤维直径显著不等,有坏死纤维、吞噬现象及再生的含有泡状核和明显核仁的嗜碱性肌纤维。这些组织结构改变常见于小的病灶中。

另一个常见的发现是肿胀的圆形纤维散在于整个组织中。它们含有均匀一致的嗜酸性物质(玻璃样纤维)以及用大多数染色法染色时其染色比其它肌纤维暗些。许多作者认为这些染色暗的肌纤维是伪差;然而,他们同意,这种改变的发生率在假性肥大型肌营养不良中十分恒定。虽然常不可能认出所有肌纤维的类别,但尚未见不同类型的肌纤维有选择性受累。再者,因发表的文献资料应用了不同系统的肌纤维类型,所以要进行比较是困难的。一般地说在pH 9.4的肌原纤维ATP酶反应是区别肌纤维类型的最佳的技术。应用其它染色法;如NADH,SDH及磷酸化酶染色法可获得较多的资料以及可见中间染色纤维显著增多。

内核(internal nucleus)的数目可增多,但从不明显,已观察到细胞核相对地增大,但其意义尚不清楚。

对肌梭的详细研究示梭内肌纤维有不同

的退行性变及萎缩而无再生的证据。并有这样一种趋势,即在受累严重的肌肉中其肌梭中的梭内肌纤维要比正常或中度受累的肌肉中的梭内肌纤维少。在晚期,可见肌梭及其包囊为纤维疤痕所替代。

在所有的病例中均可见肌内膜及肌束膜结缔组织显著增生,晚期可见脂肪组织增多,并常有细胞浸润。

超微结构改变完全是非特异性的,常见卫星细胞显著增多。

发病机理

目前有关假性肥大型肌营养不良症的发病机理之假说主要有三种:血管、神经源及肌源假说。

1. 血管假说: Démos等假设本病之发病基础为肌肉微循环障碍已有多数。在病人中发现下列表现支持这一理论:早期出现肢体血管运动障碍,早期发生(在一些亚临床病例)臂-臂循环时间异常。在工作负荷大时肌肉血流量少和氧耗低,血小板双苯氧化酶(diphenoloxidas)减少(该酶可能参予儿茶酚胺的失活),最后扩张血管药物治疗有效,而且他们发现在携带遗传因子的女性中,患雷诺氏综合征的发病率十分高(50%),及周围循环时间缩短(50%)。

基于组织病理学所见,即局灶性肌纤维群坏死或再生。Engel等认为缺血性机制是参予肌肉变化的发病机理。将兔的微动脉栓塞,以及结扎大鼠的主动脉并注射5-羟色胺或5-羟色胺与丙咪嗪(imipramine,一种阻滞生物胺摄入血小板的药物)同时注射,可产生类似的局灶性组织病理学变化。

由于发现血小板初期摄取(initial uptake)5-羟色胺显著不足,因之有人认为有生物胺代谢缺陷的可能性。尿儿茶酚胺及吲哚胺(indoleamine)排泄正常,提示肌肉病灶不是由于循环生物胺单纯性过多所致。

其他研究者未发现支持血管假说的微循环结构或功能障碍的足够证据: Xenon 廓清研究显示肌血流无异常。光学及电子显微镜检查未发现小动脉、毛细血管和小静脉异常。虽然,在超微结构水平观察到毛细血管基底膜发薄,但光学显微镜观察未发现小动脉及毛细血管之有关改变。每根毛细血管供应的平均肌纤维面积大致正常。虽发现毛细血管的平均大小显著增大及 2/3 的毛细血管有重复的(replicated)基底板,但尚不能认为已有足够的形态学证据来支持血管假说。

此外,70%的坏死纤维是孤立的。用实验方法诱发的大鼠肌缺血性损伤亦与本病之病变明显不同。

2. 神经源假说,1971年 McComas 等采用了一种新的增加神经肌肉刺激的肌电描记技术,发现假性肥大型肌营养不良症患者之伸指短肌的功能性(functioning)运动单位之数目显著减少。这被归咎于“病态”运动神经元("sick" motor neurones)难以满意地维持突触与肌纤维间的联系。

但其他电生理研究不能肯定上述观察。

有人发现在本病患者的腰骶脊髓前角中供应下肢的运动神经元的总数正常。末梢神经供应比例(terminal innervation ratio,一定数目的末梢运动神经分枝所供应的肌纤维数目)亦正常。

运动终板之电镜观察:突触后皱壁局限性萎缩及终板末端(end-plate terminals)与底板(sole plate)分离。平均神经末梢面积,每根神经末梢的线粒体面积、单位神经末梢区的突触小泡计数及突触小体的直径均正常。未见退变的神经末梢或退变的肌肉内神经。因之,神经源假说缺乏形态学证据。最后,此假说与遗传因子携带者的血清 CPK 随年龄面降低的表现不相符合。

亦有人提出“神经-血管”假设,即交感神经血管运动神经元之功能异常引起运动肌

肉(active muscle)的功能性缺血。

3. 肌源假设。曾经有许多针对肌细胞本身有无异常而进行的研究。发现主要为肌原纤维蛋白(myofibrillary proteins)的量变,如肌动蛋白(actin)、肌球蛋白(myosin)、肌原球蛋白(tropomyosin)及肌原蛋白(troponin),并认为这些量变可能为继发于本病。在假性肥大型肌营养不良症的患者及携带者中,通过肌多核糖体(muscle polyribosomes)蛋白合成增加。

近来的研究提示:假性肥大型肌营养不良患者的肌细胞膜通透性异常。因患者之血清肌浆酶(sarcoplasmic enzymes)活性升高,从而推测有这种膜异常,虽然在这些酶中没有一个是具有特异性的。

许多其他作者常发现肌小管膜(sarcotubular membrane)有生化异常;例如开始钙摄取及总钙摄取降低。肌浆网(sarcoplasmic reticulum)之磷脂与胆固醇含量正常,但各种磷脂的比例有改变伴卵磷脂(phosphatidylcholine)显著降低。然而,有人认为膜碎片被来自脂肪及结缔组织的微粒体所污染可说明脂类组成异常及钙结合缺陷。

在无坏死的肌纤维中可见一个或一个以上的楔形病灶("Δ"病灶),其底位于纤维表面。位于这种病灶上的内浆膜(inner plasma membrane)缺乏或断裂,但外基板(outer basal lamina)常是完整的。浸活检标本于含有过氧化酶的细胞外液中,可见局部过氧化酶渗透区,后者与楔形病灶之大小、形态与发生率间密切相关。在假性肥大型肌营养不良症中,这种改变被认为是肌纤维之浆膜的一种早期面可能是基本的改变,但其他作者却认为这些改变是仿差。

在假性肥大型肌营养不良症中红细胞膜有数种异常改变,提示在这病中有比较广泛的细胞膜异常。红细胞 spectrin peak II 之磷酸化率显著增高。脂类组成异常、酶的活性

异常以及变形能力降低。用扫描电子显微镜观察发现：患者及携带者的红细胞有形态学改变。

携带者的检查

因为假性肥大型肌营养不良症目前尚无有效疗法，因此这种性连隐性遗传性疾病之遗传学检查十分重要。当知道一个孕妇是假性肥大型肌营养不良症的基因携带者时，则有四种可能性：她将生的女孩是正常者或携带者，男孩是正常者或本症患者，为了判断胎儿之性别以除外生男孩的可能性，可在妊娠期作羊膜穿刺，若为男孩，可进行流产术。这种方法的缺点之一是：由于男孩被女孩所替代，且一半女孩将为携带者，因之，以后每一代携带者的发病率将呈线型增高。而且若所生的女孩是携带者，则在成年后也将面临着和她的母亲相同的问题。

由于尚无可用来 100% 地查明携带者的方法，所以目前的主要问题之一，是不能将每一个携带者都识别出来。

假性肥大型肌营养不良症携带者分类如下：

肯定携带者(definite carrier)：已生一患病儿子的母亲，并有以下任何一个患本病的亲属时：兄弟、舅舅、外甥、一个或一个以上患本病的孙子或母系家族中的其它男性亲属。

高度可疑携带者(probable carrier)：已生二个或二个以上患儿的母亲，但无其他亲属患本病。

可疑携带者(possible carrier)：只生一个患儿的母亲，且无其他患本病的男性亲属或虽未生患儿，但有一个男性亲属患者，例如：兄弟、外甥、舅舅或表兄弟(姨表)。

肯定携带者或高度可疑携带者之女儿及与肯定携带者有关系的女性，从统计学上看有可能是携带者的危险。

高度可疑携带者的女性亲属(除女儿外)及散发病例的母亲、姐妹或其它女性亲属从统计学来看无携带者可能的危险。

目前可用下列方法检查携带者：

1. 物理检查 在一小部分杂合子体(约5%)中有临床症状或肌无力表现，现在主要归咎于胚胎发育早期携带正常遗传因子的X染色体不活跃所致(Lyon假说)。但随机之X染色体不活跃不足以解释在同一家庭中出现比例大的携带者。所以可能尚有基因的调节机理参予。

许多携带者有缓慢进行性肌病，主要影响下肢及骨盆带肌肉。

有些携带者可有腓肠肌假性肥大，但在这些女性中未见病情有所进展。有人提出仔细及全面肌肉检查，可发现数块近端肌肉无力。有人对 21 名患者的母亲进行了检查，发现 19 人有上述表现，而后者中之大多数妇女并无主诉，且虽可查出力弱，但在日常活动中并不察觉到有病。

2. 血清肌酸磷酸激酶(CPK)活力测定。应用这种方法检查时，大约 60~80% 的肯定携带者及高度可疑携带者可以被查出。因此血清 CPK 活性正常，尚不能除外被检查的妇女是携带者的可能性。运动后测定 CPK 浓度无价值，有人建议至少应测定血清中该酶的活性 3~4 次。

在已知携带者中，随年龄的增长血清 CPK 水平有下降趋势。故患本病的男孩的年龄十分小的妹妹就应在小时候检查，而不该等待她长大后再检查。在妊娠早期该酶的活性亦降低。在正常女性妊娠时亦如此。因之可能是携带者的血清 CPK 值应与正常人相应之妊娠期的 CPK 值相比较。到目前为止，血清 CPK 活性是检查携带状态的最可靠指标之一。这测定法的优越性在于它可作为常规检查，因每个实验室均能进行该项检

查。

3. 血清丙酮酸激酶(PK)活性的测定。在携带者中血清 PK 之活性升高可能比血清 CPK 更为敏感。

4. 血清凝血素(hemopexin)的测定。通过免疫电泳分析携带者的血清蛋白, Askanas 发现在 β_1 球蛋白相当于凝血素部分有一附加带。在血清 CPK 活性升高的肯定携带者, 高度可疑携带者及可疑携带者中, 血清凝血素的浓度显著升高。CPK 活性正常的可疑携带者中亦有 33% 凝血素异常。同时应用本法与血清 CPK 活性测定结合时, 可将肯定携带者及高度可疑携带者的检出率提高到 87%。

5. 血清乳酸脱氢酶(LDH)同功酶的测定。LDH 同功酶 I、II 增高, 伴 LDH III ~ V 降低, 被认为可作携带者的诊断指标。另一方面, 发现所有携带者的总血清 LDH 酶活性常正常。

6. 红细胞 Peak II 磷酸化。在患者的母亲中发现红细胞膜的主要蛋白峰之一的内源性磷酸化的平均值显著升高。然而, 因为个别携带者之值在正常范围内, 所以不能单用这个方法对个别携带者进行估价。

7. 红细胞扫描电子显微镜检查: 扫描电子显微镜检查发现: 未经处理的红细胞呈杯状红细胞(或口形细胞 stomatocyte)之百分率大大增高。到目前为止, 接受检查的所有肯定携带者, 高度可疑携带者及可疑携带者中均发现此种表现, 无假阴性结果。然而, 大约 5% 的对照组可出现假阳性结果。所以, 不能单独应用这种方法来检查携带者。

8. 红细胞弹性计检查。基于扫描电子显微镜观察发现红细胞外表有异常, 因之应

用细胞弹性计检查红细胞膜的弹性。该方法是测定红细胞的负压吸出(negative pressure aspiration), 发现已知携带者的红细胞膜的变形能力(deformability)显著降低。

9. 直接巨噬细胞抑制试验 用直接巨噬细胞抑制试验检查, 发现一些携带者的淋巴细胞对肌组织产生细胞过敏反应。

10. 体内总钾测定。据报导在一些携带者中, 体内钾浓度有轻度但是有意义的降低, 并且氯化钾 Rb86 生物半衰期缩短。然而其他作者认为这些所见对确定携带者来说没有重大价值。

11. 肌肉病理学检查 在一部分携带者中, 肌活检的光学及电子显微镜检查可见异常; 表现为局灶性坏死及吞噬现象, 大的“暗”纤维, 嗜碱性纤维并含有泡状核及明显的核仁, 以及含内核的纤维数目增加。腹直肌活检标本之中央核计数及应用 Bayes 氏定理, 似为鉴别携带者及非携带者的有用方法。

超微结构改变有局灶性肌原纤维缺失。Z 盘呈水纹状(streaming)、线粒体在肌膜下积聚及肌浆网成分扩大。

12. 肌蛋白合成 在 63 名携带者中(肯定、高度可疑及可疑携带者), 42 名有多核糖体与氨基酸结合增高。在这些蛋白合成增高的携带者中, 25 名亦有胶原形成增高, 而尤以 34 岁以下者为著。同时检查肌核糖体蛋白合成及血清 CPK 活性, 可使携带者的检出率提高至 90% 以上。

13. 肌乳酸脱氢酶(LDH)同功酶, 在一些携带者的肌肉组织中发现一种异常的 LDH 同功酶类型, 即缓慢移行的 LDH5 部分(slow migrating LDH 5 fraction)减少。

14. 肌球蛋白活性 在假性肥大型患者中从肌组织分离出来的自然肌动球蛋白(actomyosin)的肌球蛋白活性大大地降低以及在2个携带者中有一个稍降低。

15. 肌电图描记 用定量肌电图描记测定随年龄改变的平均动作电位的时限、每个电位之时相数目或多相电位的比例,可能为一种鉴别携带者的有用方法。以自动定量肌

电图描记法,根据动作电位的时限与每个电位的时相数目的比例,亦发现在一些携带者中该比例明显升高。当与血清CPK活性测定结合时,携带者的检出率可增高。

16. 心电图描记 大多数携带者之EKG无改变;然而,仔细测量V₁导联的R和S波,发现携带者的这些波之代数和较正常女性呈有意义的增高。

第二节 良性性连遗传性肌营养不良症 (Benign X-linked Muscular Dystrophy)

良性性连遗传性肌营养不良症首先由Kostakow和Derix(1937)所报道,但认识到这是一种必须与比较严重的假性肥大型肌营养不良症加以区别的疾,则是Backer。

本病在5—20岁间发病。首先为骨盆带及大腿肌无力。在这个阶段,常可见到腓肠肌假性肥大。

5—10年后,出现肩胛带及上臂肌无力的表现,无力及萎缩逐渐进行,并包括四肢末端肌在内。在一些家族中,在相对早期可发生肘关节内翻挛缩及屈曲挛缩。当患者不能起床时,髋及膝关节发生屈曲挛缩。一般在发病后病人可以维持步行能力25—30年。通常不影响寿命,一些患者可活到十分大的岁数。

患者有隐睾症,生殖腺机能低下、睾丸萎缩及智力迟钝。在有些家族中心脏不受累,而另一些家族中常有EKG异常。

EMG可见:多相、短时限、低电压运动单位电位。电生理学研究未发现有运动神经元功能障碍的证据。

血清CPK活性升高,有时可高达假性肥大型肌营养不良症之水平,尤其在年龄较小的病人中。但有随病程进展而降低的倾向。

肌病理学改变,亦类似于假性肥大型肌

营养不良症,表现为:有局灶性纤维坏死伴吞噬现象及含有泡状核及明显核仁的嗜硷纤维,以及散在的大的玻璃样纤维。

此外含内核的纤维之数目增加。然而,在假性肥大型肌营养不良症中罕见的ⅡB型纤维,可见于良性性连遗传性肌营养不良症。

本症与假性肥大型肌营养不良症相反,许多男性患者可有后代。由于他们所有的女儿都是杂合子体而他们的儿子都不受累。因此,若他们的女儿有发病的儿子,则似乎为隔代遗传性疾病。有关检查携带者的方法的报导极少。虽然CPK随年龄明显下降,但可通过血清CPK活性来发现本病携带者。大约50%的已知携带者有血清CPK活性升高。

在假性肥大型及本型肌营养不良症之间,症状的相似性导致这样一种概念:这二种疾病的区别仅仅是发展速度不同,而它们处于发展速度之二个极端。但是到目前为止,在一个家族中从无同时有病程呈缓慢发展型及呈迅速发展型者,也未见有中间型。

现曾有人提出,异常的基因是等位的(allelomorphes)及这二种类型代表着一个基因之不同突变。良性性连遗传性肌营养不良症及deutan色盲间有密切关系,这两种疾病之常位(locus)是在彼此可测量之距离之

内。由于假性肥大型肌营养不良症与色盲并不是如此相关,这似乎说明假性肥大型肌营

养不良与良性性连遗传性肌营养不良者不是等位的基因。

第三节 面-肩-肱型肌营养不良 症

(Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy)

面-肩-肱型肌营养不良症,又名Lan-douzy-Dejerine 病,呈常染色体显性遗传,伴有完全的外显率及显著的可变基因表现度。

发病年龄常难以确定,一般为5—20岁。首发症状易被患者及其医生所忽视,有许多患者可能在患肌病很长时间以后仍不知道。往往发展十分缓慢,伴有数年静止状态,但在同一家族中,疾病发展的速度可以差异很大。有些患者的寿命可正常,仅伴有轻度功能障碍;然而另一些患者则可能数十年后出现严重的行动障碍。

最先受累的肉是面肌——常非对称性——和肩胛带肌肉。面肌无力致使不能皱额、噘嘴、吹口哨或紧闭双眼,以致在闭眼时仍常可看到眼睫毛。患者有噘唇及横微笑(transverse smile)的肌病面容,虽然该面容并非本型肌病所特有,但为本病患者的一个特征性表现。有些患者面肌受累十分轻,甚至没有面肌受累;而在有些患者中则面肌受累可能是本病的唯一体征。

最常见的首发症状是丧失举臂过头的能力。大多数作者认为下列肌肉之无力及萎缩

最为明显:胸大肌之胸骨头部、背阔肌、肱二头肌、肱三头肌及肱桡肌。虽本症称之为面-肩-肱型肌营养不良症,但胫前肌之无力及萎缩亦十分明显,甚至足下垂可以是早期症状。在极晚期,可发生严重的脊柱前凸及骨盆带肌受累。

罕有假性肥大及肌挛缩。心脏受累不是本病之特征。

EMG示:病理干扰相。有些电生理研究提示在面-肩-肱型肌营养不良症中有神经源性影响。

血清CPK活性可轻度升高,但可在正常值限范围内。仅有轻度临床体征的年轻患者常有CPK水平升高,但50岁后CPK活性有下降至正常的趋势。本病早期可见蛋白合成率增高,但玻璃管内胶原纤维合成正常。

肌肉病理学改变有:两种类型纤维的大小不等,有许多大纤维及有时见小群小角形纤维,提示失神经性肌萎缩。偶有坏死纤维伴吞噬现象及嗜硷纤维。常可见到小的I型虫蚀样纤维群或分叶状纤维群。常有细胞浸润;但以皮质类固醇激素治疗这些炎性改变是没有意义的。

第四节 面-肩-肱综合征

(Facioscapulohumeral Syndrome)

呈面-肩-肱分布的肌肉无力及萎缩,可见于先天性肌病,例如肌管性肌病(myotubular myopathy)、中央轴空病(central core disease)及线状体肌病(nemaline myopathy);

亦可为重症肌无力、多发性肌炎、脊髓性肌萎缩症及伴有异常线粒体的散发性或常染色体显性遗传性肌病的表现。

第五节 肩-腓型肌病

(Scapulo-peroneal Myopathies)

肩-腓型肌病, 又名肩-腓型肌营养不良症 (scapulo-peroneal dystrophy) 表现为肩胛带及下肢的前部肌肉无力及萎缩。几乎在每一种神经肌病中均可发现这些肌无力。肩-腓型肌病的唯一显著特点是肌无力主要局限在这二组肌肉中。

许多作者报道其它肌肉亦同样可以受累, 例如面肌、颈肌或上、下肢的近端肌群。这就使本病的诊断标准以及与其他神经肌肉疾病的鉴别变得相当不清楚。在许多病例中, 肩-腓无力只是病程进展缓慢的疾病之某一阶段的表现。因之在每一个病程进展极缓慢的神经肌肉疾病, 当出现肩-腓肌受累时常很难以确定这种受累是神经源性的或肌源性的。EMG 的帮助不大, 因为无典型的“肌病”EMG 表现。慢性神经病疾病的组织病理学表现可能与肌源性疾病的表现相似。因此组织病理学之鉴别诊断也可能是困难的。尤其当没有典型的神经源改变时, 如靶形纤维, 大群的角形纤维或型群 (type grouping)。再者, 在肩-腓综合征中受累的肌肉常极度萎

缩, 因此不适宜于作活检, 而临床未受累的肌肉的组织学改变常十分轻且为非特征性。

因之, 有时要对肩-腓分布的肌无力神经肌肉综合征患者的原发病灶之部位作出决定是不可能的。

出现肩腓综合征的疾病主要有四组:

1. 肩-腓型肌病, 认为原发性病灶在肌组织。亚型有散发病例、常染色体显性遗传型及性连隐性遗传型。

2. 肩-腓脊髓性肌萎缩症 (scapulo-peroneal spinal muscular atrophy)。原发性病灶位于前角细胞。亚型有散发病例、常染色体显性遗传型及性连隐性遗传型。

3. 肩-腓型萎缩症 (scapulo-peroneal atrophy)。原发性病灶在周围神经。曾有报道, 不伴有感觉异常的散发病例。其它的亚型为散发病例, 及伴有感觉改变的常染色体显性遗传型及性连隐性遗传型。

4. 一些作者发现: 在散发病例中及在常染色体显性、隐性遗传或性连隐性遗传的病例中, 同时有肌病性及神经源性两种改变。

第六节 常染色体显性遗传性肩-腓型肌病

(Autosomal Dominant Scapulo-peroneal Myopathy)

常染色体显性遗传性肩-腓型肌病为 Oransky 于 1972 年首先描述。

婴儿期或成年期都可发病。开始的表现一般是下肢受累, 但在某些患者肩胛带肌群首先受累。病程良性, 进展十分缓慢, 常在数十年之后才见其他肌群受累。基因的表现度有显著的易变性。在同一家族的不同成员中, 发病年龄、表现之症候、肌无力发展之次序及速度均可有很大的差异。

肩、腓分布的肌群无力及萎缩常伴面肌

受累, 因此, 一些作者认为该病系面-肩-肱型肌营养不良症的一种变型。后者常出现胫前肌受累症状, 且常为早期症状。

肱二头肌、肱三头肌及踝反射常减弱或消失。

血清 CPK 可正常或轻度升高。

EMG 示病理干扰相。运动神经传导速度正常。

肌活检示: I 型及 II 型纤维之直径有显著改变, 含内核的纤维数目增多以及虫蚀样

或分叶状 I 型纤维。在晚期可见脂肪与结缔组织显著增生。

第七节 性连遗传性肩-腓综合症 (X-linked Scapulo-peroneal Syndrome)

1972 年, Rotthauwe 等报导了一种他们命名为肩-肱远端型肌营养不良症 (Scapulo-humero-distal muscular dystrophy) 的性连遗传性疾病。在一个德国家族的三代人中有 17 例男性发病。

本病在 10 岁以内出现第一个症状, 表现为肌肉挛缩不伴肌无力。早期表现为腓肠肌挛缩, 随之颈肌、椎旁肌、肱二头肌及腓绳肌缩短。大多数患者不能正常向前弯腰, 而且头部运动亦显著受限。

在 10~20 岁间, 出现肌无力, 主要累及三角肌及胸肌、上臂肌以及手、指及足之伸肌。5 例患者亦有面肌无力。肩胛带之其他肌肉与骨盆带肌肉甚至在疾病的极晚期亦相对正常。有显著的肌萎缩, 尤其是上臂、小腿及面颊之肌肉更为显著, 以及常有腱反射消失。

在 5 名患者中, 有心脏病伴有部分或完全性房室传导阻滞。

在 6 名年轻患者中, CPK 活性增高。

EMG 示: 短时限、低电压运动单位电位以及纤颤电位。运动及感觉神经传导速度正常。

肌活检示: 纤维直径不一, 内核增多、偶有坏死纤维、肌内膜结缔组织增多及圆细胞浸润。在一例活检中 I 型纤维占优势。

平均死亡年龄为 45 岁; 所有患者均猝死, 推测其死亡原因为心脏停搏。

在检查方面, 肯定的携带者不出现任何神经肌肉疾病的表现, 而且血清 CPK 活性正常。一个杂合子体有部分房室传导阻滞。

1972 年, Thomas 等亦报导了一个性连遗传性肩-腓综合症 (X-linked scapulo-pero-

neal syndrome)。发病年龄约为 5 岁, 病程进展缓慢。在大多数患者中可见到弓形足及肘挛缩, 而有一例颈屈曲受限。

EMG 所见: 模棱两可。血清 CPK 活性增高。一名患者尸检的肌组织病理学改变支持肌病。坐骨神经正常。脊髓未检查及肌组织未进行组织化学研究。在 3 名患者中有心脏肌病的表现, 它可能是其中一个患者死亡的原因。本病与 deutan 色盲相关。

1973 年, Mawatari 等报道了一个日本家族中的性连遗传性肩-腓型肌萎缩症 (x-linked scapulo-peroneal muscular atrophy)。发病年龄在 7~10 岁间; 首发症状为跟腱缩短, 肩、腓肌无力及萎缩伴颈屈曲受限。一个病人有肌束震颤。

EMG 示: 神经源性表现; 运动神经传导速度正常。提示为前角细胞之原发性损伤。

一个患者进行了活检, 可见成群的细小肌纤维, 其改变与神经源性病灶相符。

此外, 在这些患者及女性携带者中, 发现有心脏肌病伴传导障碍。

1975 年, Waters 等报道了一组他们称之为肱腓型神经肌肉疾病 (humero-peroneal neuromuscular disease) 的性连遗传性疾病。他们报道的二个美国家族中分别有 16 和 21 名男性发病。

首发症状为上臂肌肉无力, 发病年龄在 2~10 岁之间。受累的上肢近端肌肉及下肢远端肌肉进展缓慢, 在 20 岁左右病情稳定不再发展。临床特征为跟腱缩短, 肘挛缩及颈屈曲显著受限。

血清 CPK 活性增高。EMG 及组织病理学检查有异常改变, 并被认为是与神经源性和原发性肌病二者的改变相符。

该组 37 名患者中有 15 人在 50 岁前猝

死。

该文作者认为该病与肩-肱-远端型肌营养不良症相似。

第八节 肢带综合症

(Limb-girdle Syndrome)

有些患者可有进行性肩胛带、骨盆带和肢体近端肌肉无力及萎缩。

大多数肢带综合症患者是属散发性或属常染色体隐性遗传型。

发病年龄、首发症候、肌无力的发展次

序与速度、血清 CPK 活性及组织病理学变化的变异性很大。因此本病称之为肢带综合症为妥。许多肌病在发展之某一阶段可表现为该综合症。

第九节 良性遗传性肌病

(Benign Hereditary Myopathy)

1976 年 Bethlem 等报道荷兰三个家族中有 28 名成员患一种良性肌病。虽然患者的运动发育正常, 但所有患者约在 5 岁时出现某些肌肉受累症状。患者不能奔跑、易于摔跤, 伴跳跃困难及完成体操动作十分差。在出现这些早期症状后, 病情进展十分缓慢。有时在妊娠或中年后肌无力加重。然而大多数成年患者工作正常、家庭生活正常及能保持良好的社会地位。本症不缩短患者的寿命, 许多患者的年龄可达老年(70~80 岁)。

检查: 除颅神经所支配的肌肉不受累外, 其他肌肉呈普遍性中度肌无力及萎缩。几乎所有患者均有屈颈无力。近端肌肉受累较远端为著, 伸肌受累较屈肌明显。常见肘及第 2 至第 5 手指的指间关节有屈曲挛缩(后者是因为伸指总肌有较严重的瘫痪所致)以及踝关节蹠屈挛缩。

在 28 名患者中有 4 名患者, 有先天性斜

颈, 后者因一侧胸锁乳突肌缩短所致, 腱反射减弱或消失, 且常与肌无力的严重程度无关。

血清 CPK 活性常正常或轻度升高。

EMG 所见模棱两可, 运动神经传导速度正常。

肌肉活检: 二种类型的大小纤维, 无特异性组织结构改变。在 50% 的患者中发现有分叶状 I 型纤维。含内核的纤维之数目中度增加。在较晚期脂肪组织显著增多及结缔组织几乎不增加。

电镜未见特异性改变。

在一例尸检中, 包括腰骶段脊髓之运动神经元的细胞计数, 均未发现支持神经源性障碍的特点。

在所有的家系中, 该病表现为常染色体显性遗传。