

应重视可治性神经肌肉病的早期诊断与治疗

张成 朱瑜龄

【摘要】 神经肌肉病系病变累及周围神经、神经-肌肉接头和骨骼肌的疾病总称,共同特征为不同部位、不同程度的肌萎缩和肌无力。神经肌肉病种类繁多,多无特异性治疗方法,药物治疗不能阻止疾病进展,但仍有少部分神经肌肉病药物治疗有效,早期诊断和及时治疗可以显著延缓疾病进展和改善临床症状。本文主要概述可治性神经肌肉病的临床特点、诊断要点和治疗方法,以供神经科同道参考。

【关键词】 神经肌肉疾病; 综述

The importance of early diagnosis and treatment in treatable neuromuscular diseases

ZHANG Cheng, ZHU Yu-ling

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Neuromuscular diseases represent a heterogeneous group of disorders involving peripheral nerves, neuromuscular junction (NMJ) and skeletal muscle. The most common symptoms are muscular weakness and amyotrophy in different body parts to varying degrees. Neuromuscular diseases have various types and most of those are lack of optimistic treatments. Pharmacological therapy usually cannot prevent the development of diseases, while a small group of neuromuscular diseases has a good therapeutic effect, and early diagnosis and timely treatment can delay disease progression and improve clinical symptoms. In this review, we will focus on the aspects of clinical features, diagnosis and specific treatment of treatable neuromuscular diseases.

【Key words】 Neuromuscular diseases; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81271401, 81471280, 81771359), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81601087), the Joint Funds of the National Natural Science Foundation and Guangdong Province, China (No. U1032004), and 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153).

神经肌肉病系病变累及周围神经、神经-肌肉接头(NMJ)和骨骼肌的疾病总称,临床主要包括脊髓前角细胞病变的运动神经元病(MND)、脊髓性肌萎缩症(SMA)、肯尼迪病(KD)、平山病(HD),神经根病变的吉兰-巴雷综合征(GBS),神经干病变的面神

经炎、遗传性压力敏感性周围神经病(HNPP)、腓骨肌萎缩症(CMT)、腓总神经麻痹、神经纤维瘤病(NF),神经-肌肉接头病变的重症肌无力(MG)、肌无力综合征、先天性肌无力综合征,肌肉病变的Duchenne型肌营养不良症(DMD)、肢带型肌营养不良症(LGMD)、面-肩-肱型肌营养不良症(FSHD)、强直性肌营养不良症(DM)、脂质贮积病、糖原贮积病Ⅱ型(GSDⅡ)、线粒体肌病、线状体肌病、肌管性肌病、中央轴空病等。共同特点是肌萎缩性肌无力(神经-肌肉接头肌萎缩少见),肌电图、神经传导速度(NCV)、肌肉组织活检术和血清肌酸激酶(CK)测定对神经肌肉病病变部位诊断(定位诊断)有特殊贡献,如脊髓前角细胞病变的运动神经元病患者肌电图时相增宽、波幅增高;周围神经干病变的腓骨

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.08.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271401);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771359);国家自然科学基金青年科学基金项目(项目编号:81601087);国家自然科学基金-广东省联合基金重点资助项目(项目编号:U1032004);广东省广州市2015年产学研专项项目(项目编号:1561000153)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经科

通讯作者:张成(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

肌萎缩症 I 型 (CMT1 型) 患者神经传导速度明显减慢; 神经-肌肉接头突触后膜病变的重症肌无力患者低频重复神经电刺激 (RNS) 动作电位波幅递减; 肌肉病变的糖原贮积病 II 型、脂质贮积病、线状体肌病、肌管性肌病、中央轴空病患者肌肉组织活检特殊病理改变可定位病变部位; 血清肌酸激酶显著升高常提示病变累及肌细胞膜, 如 Duchenne 型肌营养不良症、肢带型肌营养不良症、多发性肌炎 (PM)^[1]。

大多数神经肌肉病无特异性治疗方法, 无法阻止疾病进展, 如运动神经元病、腓骨肌萎缩症、线状体肌病、进行性肌营养不良症 (PMD)、中央轴空病。常见的炎症性神经肌肉病治疗效果较好, 如面神经炎、吉兰-巴雷综合征、多发性肌炎, 临床医师也较熟悉其诊断与治疗方法, 本文暂不讨论。此外, 临床实践中亦可见有特异性治疗方法的神经肌肉病, 效果较好, 可以显著改善肌无力和肌萎缩症状, 甚至逆转肌细胞病变, 如核黄素反应性脂质沉积性肌病 (RR-LSM)、糖原贮积病 II 型。然而, 此类有特异性治疗方法的神经肌肉病较为罕见, 临床医师不太熟悉其症状与体征及明确诊断方法, 也不熟悉特异性治疗方案。鉴于此, 本文重点介绍几种有特异性治疗方法的、罕见的神经肌肉病的临床特征、诊断要点和治疗方法, 以帮助临床医师早期诊断和有效治疗。

一、糖原贮积病 II 型

糖原贮积病 II 型亦称酸性麦芽糖酶缺乏症 (acid maltase deficiency/acid α - glucosidase deficiency), 最早由荷兰病理学家 Joannes Cassianus Pompe 于 1932 年首次发现, 故亦称 Pompe 病 (Pompe disease), 系定位于染色体 17q25.2~25.3 的酸性 α -葡糖苷酶 (GAA) 基因突变致所编码的 GAA 蛋白活性降低或缺失, 使糖原不能将麦芽糖分解为葡萄糖而在溶酶体内贮积, 造成心脏、肝脏和骨骼肌等多组织器官损害, 新生儿发病率约 1/4 万^[2]。来自中国台湾地区的流行病学调查研究显示, 糖原贮积病 II 型发病率为 1/18 000, 其中婴儿型发病率约 1/57 000, 晚发型发病率约 1/26 000^[3]。

1. 临床特点 糖原贮积病 II 型呈常染色体隐性遗传, 临床根据发病年龄、心脏受累、预后, 分为婴儿型和晚发型。婴儿型糖原贮积病 II 型于 1 岁内起病, 典型患儿于新生儿期至出生后 3 个月出现四肢松软、肌张力下降、少动、运动发育迟缓、舌大、吞咽困难、心脏扩大、心肌肥厚等显著特征, 血清 GAA 蛋

白活性显著降低, 常为正常参考值的 1%, 血清肌酸激酶升高, 肌肉组织活检可见肌细胞内大量糖原颗粒, 病情进展迅速, 常于 1 岁左右死于循环和呼吸衰竭^[4]。晚发型糖原贮积病 II 型可发生于 1~60 岁, 主要表现为颈肌、躯干肌、四肢近端肌和呼吸肌无力。呼吸肌早期受累是其典型特征, 有些患者因急性呼吸困难而首诊于急诊科或呼吸科。至疾病后期, 几乎所有患者均有呼吸困难、通气不足和低氧血症、高碳酸血症、晨起头痛、嗜睡, 可伴肺动脉高压, 易合并呼吸道感染、肺不张, 严重者甚至出现呼吸衰竭。躯干肌受累常导致腰背部疼痛、脊柱弯曲、脊柱强直。四肢近端肌受累下肢较上肢严重, 蹲起和上楼梯困难, 运动不耐受。心脏一般不受累。GAA 蛋白活性多为 1%~30%, 肌肉组织活检可见肌细胞内大量糖原颗粒^[5]。

2. 诊断要点 婴儿型糖原贮积病 II 型诊断要点为, 1 岁内发病, 肌张力下降, 哭声弱, 吸奶无力, 血清肌酸激酶升高, 心脏明显扩大, GAA 蛋白活性明显降低, GAA 基因点突变, 呈常染色体隐性遗传。晚发型糖原贮积病 II 型诊断要点为, 1 岁后发病, 中轴肌 (paraspinal muscles) 萎缩, 尤以呼吸肌无力显著, 明显消瘦和运动不耐受, 肌肉组织活检可见肌细胞内大量糖原颗粒, GAA 蛋白活性明显降低, GAA 基因点突变, 呈常染色体隐性遗传。

3. 治疗方法 (1) 常规治疗: 糖原贮积病 II 型是多系统受累疾病, 需要神经科、呼吸科、心内科、消化科、康复科等多学科综合治疗。应予以心肺功能支持、康复训练以及高蛋白、低碳水化合物、高支链氨基酸饮食等, 以保持患者呼吸道通畅, 预防呼吸道感染。如果二氧化碳分压 (PaCO_2) ≥ 45 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 仰卧位时用力肺活量 (FVC) \leq 预期值 50%, 吸气峰压 (PIP) < 60 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa), 或睡眠期动脉血氧饱和度 (SaO_2) < 0.88 持续 5 分钟, 应予双水平气道正压通气 (BiPAP)。严重呼吸衰竭时应予气管插管或气管切开呼吸机辅助通气。鼓励力所能及的运动和功能训练, 避免高强度、对抗性运动和过度劳累。对于左心室流出道梗阻患儿, 避免应用强心药如地高辛等, 可以予利尿剂和降低后负荷的药物如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)^[5-6]。(2) 酶替代疗法: Myozyme 是通过基因重组技术在中国仓鼠卵细胞中合成的蛋白质, 结构与功能与人体合成的 GAA 蛋白高度相似, 在甘露糖-6-磷酸受体的介导下靶向于溶

酶体发挥水解糖原的作用,是目前唯一对糖原贮积病 II 型有特异性治疗作用的酶替代药物,于 2006 年经欧洲药物管理局(EMA)和美国食品与药品管理局(FDA)批准应用于临床,于 2017 年 5 月在我国上市应用。早期进行酶替代治疗效果良好,显著改善或稳定运动功能和呼吸功能。药物剂量 20 mg/kg、1 次/2 周静脉滴注。Myozyme 是一种酶蛋白,可能发生相关免疫反应如发热、皮疹、关节疼痛和面部水肿,严重时可能发生过敏性休克。早期应用 Myozyme 预后良好,患儿可以恢复正常活动,但费用十分昂贵。

二、核黄素反应性脂质沉积性肌病

核黄素反应性脂质沉积性肌病是常染色体隐性遗传性脂肪酸代谢障碍性肌病,主要由电子转移黄素蛋白(ETF)和电子转移黄素蛋白脱氢酶(ETFDH)基因突变引起线粒体呼吸链多种脱氢酶功能障碍,使其脱氢产生的电子不能传递,从而导致脂肪酸、支链氨基酸、维生素 B 和能量代谢障碍,亦称核黄素反应性多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症(MADD)^[7]。ETF 蛋白是由 1 个 α 亚基和 1 个 β 亚基组成的二聚体,位于线粒体基质内,接受脂肪酸 β 氧化过程中脱氢产生的电子,再将其传递给位于线粒体内膜的 ETFDH 蛋白,后者通过与其结合的泛醌将电子传递至呼吸链,从而提供能量^[8]。

1. 临床特点 呈亚急性发病,以运动不耐受、近端肌和颈肌无力为主要表现,但应注意少数患者可以呼吸肌无力首发;病程中有缓解复发,症状呈波动性,也可呈进展性;锻炼、跑步、感染等均可诱发肌无力和肌肉疼痛;血清肌酸激酶轻至中度升高,但可随临床症状的好转而下降或恢复至正常水平;肌电图呈肌源性损害;核黄素治疗可以显著改善肌无力症状。

2. 诊断要点 出现波动性四肢近端肌、颈肌、咀嚼肌无力,运动不耐受,活动后肌肉疼痛,血清肌酸激酶轻至中度升高,肌电图呈肌源性损害,应考虑核黄素反应性脂质沉积性肌病,可予以维生素 B₂口服进行诊断性治疗,ETF 和 ETFDH 基因检测可以明确诊断。

3. 治疗方法 核黄素反应性脂质沉积性肌病是可治性遗传代谢性疾病,维生素 B₂治疗效果良好。予维生素 B₂ 15~150 mg/d 口服,数天内肌无力和运动不耐受等症状好转。因此,对于疑似核黄素反应性脂质沉积性肌病患者,未行基因检测明确诊断

前,可以尝试维生素 B₂ 诊断性治疗。

三、脊髓性肌萎缩症

脊髓性肌萎缩症是运动神经元存活(SMN)基因突变导致的常染色体隐性遗传性疾病,发病率为 1/6000~1/10000^[9],是最常见的致死性神经肌肉病之一,居致死性常染色体隐性遗传性疾病的第 2 位。SMN 基因定位于染色体 5q13.2,有 2 个拷贝,即 SMN1 和 SMN2 基因,二者高度同源,仅有 5 个碱基不同,最主要的差别是,外显子 7 胞嘧啶(C)脱氧核苷酸被胸腺嘧啶(T)脱氧核苷酸替换,SMN2 基因选择性剪接后转录生成缺少外显子 7 信息的 mRNA,进而翻译为明显短于全长的 SMN 蛋白^[10-11]。SMN1 基因是该病的主要致病基因,SMN2 基因属调节基因,与疾病严重程度呈负相关。SMN1 基因突变导致 SMN 蛋白水平降低,使运动神经元变性,从而导致骨骼肌萎缩和肌张力下降。约 95% 的脊髓性肌萎缩症患者存在 SMN1 基因外显子 7/8 纯合缺失,约 5% 系其他类型基因突变所致^[9]。

1. 临床特点 根据发病年龄、运动功能和预后,分为脊髓性肌萎缩症 1 型、2 型和 3 型(SMA1 型、SMA2 型和 SMA3 型)。(1)SMA1 型:即婴儿型进行性脊髓性肌萎缩症或 Werdnig-Hoffmann 病。早在胎早期即已出现病变,胎动明显减少,无性别差异;出生时肌张力极低,哭声弱,吸奶无力,吞咽困难;肢体和躯干活动明显减少,近端肌无力重于远端,不能竖头、坐、立;四肢肌萎缩,但是由于皮下脂肪较多而不易查觉,腱反射未引出;病情进展较快,通常于 18 个月内死于呼吸衰竭。(2)SMA2 型:即婴儿型慢性脊髓性肌萎缩症或中间型脊髓性肌萎缩症。通常于 6 个月至 1.50 岁发病,坐、立能力低于同龄儿童,约 1/3 患儿不能行走,余需在扶助下行走;四肢近端肌、躯干肌和盆带肌无力,四肢远端肌、呼吸肌和延髓肌受累较轻;脊柱后凸,髋关节、膝关节、肘关节挛缩常见;约 50% 患儿有舌肌萎缩、纤颤或其他肌肉纤颤症状;四肢腱反射减弱或消失。1 岁后发病的患儿相对良性,病情进展缓慢,可生存至青少年期。(3)SMA3 型:即少年型脊髓性肌萎缩症或 Kugelberg-Welander 病。通常于 1.50~15 岁隐匿起病,多数于 5 岁前出现四肢近端肌无力和肌萎缩,以大腿肌群和盆带肌显著,蹲起和上楼梯困难,Gowers 征阳性,逐渐出现双上肢近端肌和肩带肌无力和萎缩,翼状肩胛,常误认为是肢带型肌营养不良症;肌肉纤颤明显,四肢腱反射减弱;脊旁肌受累出现颈

部屈伸困难,脊柱前凸或侧弯;可出现面肌和软腭无力,上睑下垂,肱桡肌、前锯肌和三角肌无力;可有腓肠肌假性肥大,弓形足,病情进展缓慢,可以坐、立和行走,智力正常,多数患者生存期接近正常人群。

2. 诊断要点 (1) SMA1 型诊断要点:①于出生 6 个月内发病。②肌张力极低,不能坐、立,四肢近端肌无力明显,哭声弱,四肢腱反射消失。③肌电图主要呈现波幅增高、时相增宽(巨大电位)。④呈常染色体隐性遗传, *SMN1* 基因外显子 7/8 纯合缺失。(2) SMA2 型诊断要点:①6 个月至 1.50 岁发病,不能独立行走。②四肢近端肌、躯干肌和盆带肌无力明显,四肢腱反射减弱或消失,脊柱后凸,关节挛缩,舌肌纤颤。③肌电图显示波幅增高、时相增宽(巨大电位)。④呈常染色体隐性遗传, *SMN1* 基因外显子 7/8 纯合缺失。(3) SMA3 型诊断要点:①于 1.50~15 岁发病。②四肢近端肌、躯干肌和盆带肌无力明显,蹲起和上楼梯困难,翼状肩胛,四肢腱反射消失,脊柱前凸,四肢肌肉和舌肌纤颤。③肌电图显示波幅增高、时相增宽(巨大电位)。④呈常染色体隐性遗传, *SMN1* 基因外显子 7/8 纯合缺失。

3. 治疗方法 (1) 对症治疗: SMA1 型主要以护理、喂养、预防吸入性肺炎为主,应每天进行游泳和四肢关节活动训练。SMA2 型以康复和物理治疗为主,应增加四肢关节活动,减少肌萎缩和关节挛缩,可以通过支架固定脊柱以防止脊柱侧弯以及订制踝足矫形器以纠正马蹄内翻足。适当增加肢体活动,鼓励患儿多进行力所能及的活动。出现呼吸功能障碍时可以通过正确使用无创性呼吸机以改善通气,预防肺部感染,家属应给予积极的心理鼓励、提供合理的营养和护理支持。SMA3 型症状较轻,主要以预防脊柱前凸和侧弯为主,游泳、适当的四肢近端肌力训练和关节牵伸训练可以延缓肌萎缩和关节挛缩。(2) 基因治疗: 2016 年 12 月,经美国食品与药品管理局批准, Nusinersen 应用于脊髓性肌萎缩症的治疗,这是首个获得批准的脊髓性肌萎缩症治疗药物。作为一种反义寡核苷酸(ASO),选择性结合至 RNA 靶点以改变 *SMN2* 基因前信使 RNA (pre-mRNA) 拼接,有利于将 *SMN2* 基因外显子 7 信息整合至 mRNA,从而增加全长 SMN 蛋白的生成。通过鞘内注射给药方式,可以将有效成分直接注入脑脊液。研究显示,该药可以显著改善运动功能和呼吸功能,延长生存期,神经肌肉电生理学显示复

合肌肉动作电位(CMAP)增加^[12]。

四、维生素 B₁₂ 依赖型甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症

甲基丙二酸血症(MMA)伴同型半胱氨酸血症是常染色体隐性遗传性维生素 B₁₂ 代谢障碍性疾病,主要是由于 *MMACHC*、*MMADHC*、*LMBRD1* 和 *ABCD4* 基因突变致其蛋白产物 cblC、cblD、cblF 和 cblJ 活性降低,从而引起维生素 B₁₂ 代谢通路某些环节障碍,严重影响线粒体腺苷钴胺素和细胞质甲基钴胺素生成,甲基丙二酰辅酶 A 变位酶(MCM)和甲基四氢叶酸/同型半胱氨酸甲基转移酶功能降低,使甲基丙二酸不能转变为琥珀酸、同型半胱氨酸不能转变为蛋氨酸,从而引起甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平同时升高,产生中枢神经和周围神经症状。上述症状可以通过补充维生素 B₁₂ 显著改善,故属于可治性遗传代谢性疾病。根据不同基因突变和维生素 B₁₂ 代谢环节,可以分为 cblC 型、cblD 型、cblF 型和 cblJ 型。发病率为 1/10 万~1/6 万^[13],最常见的是 *MMACHC* 基因突变导致的甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症。*MMACHC* 基因定位于染色体 1p34.1,包含 5 个外显子,其中外显子 1~4 为编码区,cDNA 全长 1518 bp,编码 282 个氨基酸残端即 cblC 蛋白。该基因外显子 4 突变率最高,c.609G>A (p.Trp203X)是东亚地区最常见的变异位点。

1. 临床特点 甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症的临床症状存在较大异质性,根据发病年龄和预后,分为早发型和晚发型。(1)早发型甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症:1 岁内发病,主要表现为喂养困难、蛋白不耐受、生长发育迟滞、四肢肌张力下降、反复呕吐、脱水、嗜睡和癫痫发作等,还可能有代谢性酸中毒、低血糖、高乳酸血症、高氨血症和肝肾功能障碍。若不早期治疗,患儿多于出生后数月死亡^[14]。头部 MRI 显示,对称性基底节区损害、脑白质发育不良、脑萎缩。血清和尿液甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平明显升高。(2)晚发型甲基丙二酸血症伴同型半胱氨酸血症:可于幼儿期、青少年期发病,主要表现为不典型神经精神症状或情绪障碍、智力低下、共济失调、神经源性肌萎缩、厌食、癫痫发作等^[15]。血清和尿液甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平显著升高。头部 MRI 显示,脑白质营养不良和脑萎缩。

2. 诊断要点 具有典型临床特征,如早发型患儿表现为喂养困难、蛋白不耐受、生长发育迟滞、四

肢肌张力下降、反复呕吐、脱水、嗜睡和癫痫发作等；晚发型表现为不典型神经精神症状或情绪障碍等。实验室检查血清和尿液甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平显著升高；呈常染色体隐性遗传；基因检测显示 *MMACHC*、*MMADHC*、*LMRBD1* 或 *ABCD4* 基因等相关致病基因突变，可以明确诊断。

3. 治疗方法 早期明确诊断后应积极治疗，*cb1C* 型、*cb1D* 型、*cb1F* 型和 *cb1J* 型对维生素 B_{12} 反应良好。(1) 特异性治疗：予以维生素 B_{12} 1 mg/d 肌肉注射或甲基钴胺素 500~1000 $\mu\text{g/d}$ 口服；予低蛋白饮食，蛋白质摄入量 $<0.80 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ；予左旋肉碱 50~100 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或者甜菜碱 1000~3000 mg/d 口服。(2) 对症治疗：急性期及时补液、纠正酸中毒，必要时可予腹膜透析或血液透析。保证热量和液体的供给以减少蛋白质分解。

五、植烷酸贮积病

植烷酸贮积病又称 Refsum 病或遗传性共济失调性多发性神经炎样病 (hereditary ataxic polyneuritis formis)，是罕见的常染色体隐性遗传性疾病，系 *PHYH* 和 *PEX7* 基因突变所致，过氧化物酶缺陷使细胞内植烷酸氧化和降解障碍，导致植烷酸在血液、神经系统和其他组织中贮积，从而取代其他不饱和脂肪酸并与胆固醇结合，导致表皮基底和基底上层脂质空泡形成，进而产生相应病理改变^[16]。*PHYH* 基因定位于染色体 10p，其编码的植烷酰-辅酶 A- α -羟化酶，是一种过氧化物酶，催化植烷酸氧化过程。*PEX7* 基因定位于染色体 6q22~q24，编码过氧化物酶体引导信号 2 (PTS2) 受体，通过与转运 PTS2 信号的过氧化物酶 (如植烷酰-辅酶 A- α -羟化酶) 相结合，催化过氧化物酶膜蛋白转运。

1. 临床特点 隐匿起病，早期症状常难以察觉，多于 10~30 岁发病，以视力减退、夜盲和视网膜色素变性为首发症状，随后缓慢出现多发性周围神经病、小脑共济失调、神经性耳聋和鱼鳞病等特征性表现^[17]。血清植烷酸水平显著升高，超出正常参考值十数倍。婴儿型植烷酸贮积病病情较重，患儿多于 1~2 岁死于循环和呼吸系统并发症。

2. 诊断要点 隐匿起病的视网膜色素变性、多发性周围神经病、小脑共济失调 3 项临床特征；血清植烷酸水平显著升高；血液和皮肤纤维母细胞植烷酰-辅酶 A- α -羟化酶活性降低；基因检测显示 *PHYH* 和 *PEX7* 基因突变，可以明确诊断。

3. 治疗方法 应限制含植烷酸的饮食 (食物中

植烷酸主要源自牛肉、羊肉、乳制品、动物脂肪和含叶绿素较高的水果)；血浆置换 (PE) 疗法可以降低血清植烷酸水平，进而缓解临床症状。

六、低钾型周期性麻痹

低钾型周期性麻痹 (HypoPP) 是离子通道相关基因突变导致的离子通道病，呈常染色体显性遗传，发病率约 1/10 万^[1]，主要系 *CACNA1S*、*SCN4A*、*KCNE3* 3 种离子通道相关基因突变所致。*CACNA1S* 基因定位于染色体 1q31~32，编码骨骼肌电压门控性钙离子通道 (VGCC) $\alpha 1$ 亚单位^[18]；*SCN4A* 基因定位于染色体 17q23.1~q25.3，编码电压门控性钠离子通道 (VGSC) α 亚单位^[19]；*KCNE3* 基因定位于染色体 11q13~q14，编码电压门控性钾离子通道 (VGKC) 辅助亚单位 (MiRP2)^[20]。*CACNA1S* 基因突变最为常见，约占 70%，称为低钾型周期性麻痹 1 型 (HypoPP1 型)；*SCN4A* 基因突变占 10%~20%^[1]，称为低钾型周期性麻痹 2 型 (HypoPP2 型)。上述基因突变均可以引起骨骼肌细胞异常去极化和兴奋性降低，从而导致弛缓性瘫痪。

1. 临床特点 出现发作性四肢肌无力伴血清钾降低。好发于中青年，男性发病率明显高于女性。剧烈活动、过度疲劳、饱食、寒冷、酗酒、精神刺激等因素均可诱发疾病。部分患者有心悸史和晕厥史，严重者可因呼吸肌麻痹或血清钾降低导致的心律失常而死亡。发作时血清钾低于正常参考值，心电图呈低钾改变。

2. 诊断要点 周期性短暂性弛缓性瘫痪；发作时血清钾降低，心电图呈低钾改变；补钾后迅速好转；呈常染色体显性遗传；基因检测显示 *CACNA1S*、*SCN4A* 或 *KCNE3* 基因突变。

3. 治疗方法 口服或静脉补钾可以迅速改善症状，发作频繁者可于发作间期口服氯化钾、乙酰唑胺或螺内酯。低钠、高钾饮食也有助于减少疾病的发生，应避免高碳水化合物饮食、过度疲劳、饱食、酗酒、寒冷等诱发因素，适当进行体育运动有助于恢复。

七、展望

长期以来，神经肌肉病在治疗领域面临巨大挑战，一方面，患者面临逐渐进展的运动障碍以及较高的病残率和病死率；另一方面，缺乏有效治疗药物。随着科学的进步和技术的革新，越来越多的新兴治疗方法逐渐应用于临床，从简单的饮食治疗到糖原贮积病 II 型的酶替代疗法，再到目前的最新治

疗方法——基因治疗,如近期批准上市的治疗脊髓性肌萎缩症的 Nusinersen 以及治疗无义突变的 Duchenne 型肌营养不良症的外显子跳跃和 PTC124,这些新兴方法不仅给脊髓性肌萎缩症、Duchenne 型肌营养不良症提供新的、有前景的治疗手段,而且为其他相关神经肌肉病的治疗提供新的药物治疗途径和机制指导。良好的治疗效果取决于早期诊断和及时治疗,因此,临床医师应提高对这些可治性神经肌肉病的早期诊断能力,熟悉其有效治疗方法,对延缓疾病进展和改善临床症状有重要意义。

参 考 文 献

[1] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetics [M]. 3rd. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 194-258. [刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 194-258.]

[2] Huang YL, Huang XS. Consensus treatment and diagnosis recommendations for glycogen storage disease type II [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93:1370-1372. [黄永兰, 黄旭升. 糖原贮积病 II 型诊断及治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93:1370-1372.]

[3] Chien YH, Lee NC, Huang HJ, Thurberg BL, Tsai FJ, Hwu WL. Later-onset Pompe disease: early detection and early treatment initiation enabled by newborn screening [J]. J Pediatr, 2011, 158:1023-1027.

[4] Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease [J]. J Pediatr, 2006, 148:671-676.

[5] Xu LL, Tang W, Liang YJ, Zhang C, Huang XQ, Zhang LD, Pei YX, Cheng YC. Analysis on novel mutations in GAA gene of a Chinese family with two siblings affected with juvenile onset form glycogen storage disease II [J]. Chongqing Yi Xue, 2016, 45:2460-2463. [徐玲玲, 唐雯, 梁玉坚, 张成, 黄雪琼, 张丽丹, 裴瑜馨, 程玉才. 患青年型糖原贮积症 II 型姐妹的家系 GAA 基因新突变分析[J]. 重庆医学, 2016, 45:2460-2463.]

[6] Chen X, Liu T, Huang M, Wu J, Zhu J, Guo Y, Xu X, Li F, Wang J, Fu L. Clinical and molecular characterization of infantile-onset Pompe disease in mainland Chinese patients: identification of two common mutations [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21:391-396.

[7] Cao JQ, Zhang C, Li YQ, Yang J, Liang YY, Feng SW, Zhang X, Li J, Zhang HL, Zhu YL, Geng J, Yang LQ. Clinical characteristics and gene mutation analysis of riboflavin-responsive lipid storage myopathy: report of 3 cases in 2 families and review of literature [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:479-484. [操基清, 张成, 李亚勤, 杨娟, 梁颖茵, 冯善伟, 张旭, 利婧, 张惠丽, 朱瑜龄, 耿嘉, 杨丽卿. 核黄素反应性脂质沉积性肌病临床特征与基因突变分析: 两家系三例报告并文献复习[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:479-484.]

[8] Goh LL, Lee Y, Tan ES, Lim JS, Lim CW, Dalan R. Patient

with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency disease and ETFDH mutations benefits from riboflavin therapy: a case report [J]. BMC Med Genomics, 2018, 11:37.

[9] Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy [J]. Lancet, 2008, 371:2120-2133.

[10] Kashima T, Rao N, David CJ, Manley JL. hnRNP A1 functions with specificity in repression of SMN2 exon 7 splicing [J]. Hum Molec Genet, 2007, 16:3149-3159.

[11] Sanchez G, Dury AY, Murray LM, Biondi O, Tadesse H, El Fatimy R, Kothary R, Charbonnier F, Khandjian EW, Cote J. A novel function for the survival motoneuron protein as a translational regulator [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22:668-684.

[12] Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study [J]. Lancet, 2016, 388:3017-3026.

[13] Wang H, Wang X, Li Y, Dai W, Jiang D, Zhang X, Cui Y. Screening for inherited metabolic diseases using gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS) in Sichuan, China [J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31:3847.

[14] Han B, Cao Z, Tian L, Zou H, Yang L, Zhu W, Liu Y. Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cbIC type) in Shandong province, China [J]. Brain Dev, 2016, 38:491-497.

[15] Rahmandar MH, Bawcom A, Romano ME, Hamid R. Cobalamin C deficiency in an adolescent with altered mental status and anorexia [J]. Pediatrics, 2014, 134:E1709-1714.

[16] Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJ. Molecular basis of Refsum disease: sequence variations in phytyl-CoA hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7) [J]. Hum Mutat, 2004, 23:209-218.

[17] Stähr K, Kuechler A, Gencik M, Arnolds J, Dendy M, Lang S, Arweiler-Harbeck D. Cochlear implantation in siblings with Refsum's disease [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2017, 126:611-614.

[18] Wang XY, Ren BW, Yong ZH, Xu HY, Fu QX, Yao HB. Mutation analysis of CACNA1S and SCN4A in patients with hypokalemic periodic paralysis [J]. Mol Med Rep, 2015, 12: 6267-6274.

[19] Bissay V, Van Malderen SC, Keymolen K, Lissens W, Peeters U, Daneels D, Jansen AC, Pappaert G, Brugada P, De Keyser J, Van Dooren S. SCN4A variants and Brugada syndrome: phenotypic and genotypic overlap between cardiac and skeletal muscle sodium channelopathies [J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24: 400-407.

[20] King EC, Patel V, Anand M, Zhao X, Crump SM, Hu Z, Weisleder N, Abbott GW. Targeted deletion of Kcne3 impairs skeletal muscle function in mice [J]. FASEB J, 2017, 31:2937-2947.

(收稿日期: 2018-05-31)

本期广告目次

申捷(齐鲁制药有限公司) 封二
 恩必普(石药集团恩必普药业有限公司) 封四