

无症状和轻症高肌酸激酶血症临床及组织病理学特征分析

袁玉静 刘畅 谢志颖 赵亚雯 孟令超 吕鹤 王朝霞 袁云 张巍

【摘要】 目的 评价骨骼肌组织活检术对无症状和轻症高肌酸激酶血症的诊断价值。方法与结果 选择 2020 年 7 月至 2023 年 2 月经北京大学第一医院确诊的无症状和轻症高肌酸激酶血症患者共 146 例,均行骨骼肌组织活检术。其中,72.60%(106/146)呈组织学改变,包括肌营养不良样(73 例)、炎性或坏死性肌病样(16 例)和其他肌病样(15 例)改变,以及神经源性骨骼肌损害(2 例);病理诊断阳性率为 50.68%(74/146),肌营养不良占 82.43%(61/74)、炎性肌病 8.11%(6/74)、代谢性肌病 9.46%(7/74);病因诊断阳性率为 85.62%(125/146),肌营养不良占 67.20%(84/125)、炎性肌病 13.60%(17/125)、代谢性肌病 7.20%(9/125)、其他病因 12%(15/125)。不同亚组比较,血清肌酸激酶显著升高组和青少年组病理异常比例($\chi^2 = 14.043, P = 0.000; \chi^2 = 12.740, P = 0.000$)、病理($\chi^2 = 10.641, P = 0.001; \chi^2 = 25.530, P = 0.000$)和病因(Fisher 确切概率法: $P = 0.000; \chi^2 = 10.811, P = 0.001$)诊断阳性率分别高于血清肌酸激酶轻度升高组和成人组,无症状组病理诊断阳性率高于轻症组($\chi^2 = 4.792, P = 0.029$);血清肌酸激酶轻度升高组与显著升高组(Fisher 确切概率法: $P = 0.000$)、青少年组与成人组($\chi^2 = 86.149, P = 0.000$)、无症状组与轻症组($\chi^2 = 20.608, P = 0.000$)相比,病因构成比差异均有统计学意义。结论 骨骼肌组织活检术对无症状和轻症高肌酸激酶血症的病因学诊断具有重要参考价值,肌营养不良是无症状和轻症高肌酸激酶血症患者的常见病因。

【关键词】 神经肌肉疾病; 肌酸激酶; 病理学

Analysis of clinical and histopathology characteristics of asymptomatic and pauci-symptomatic hyperCKemia

YUAN Yu-jing, LIU Chang, XIE Zhi-ying, ZHAO Ya-wen, MENG Ling-chao, LÜ He, WANG Zhao-xia, YUAN Yun, ZHANG Wei

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: ZHANG Wei (Email: neurozw@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of skeletal muscle biopsy in asymptomatic and pauci-symptomatic hyperCKemia. **Methods and Results** A total of 146 patients with asymptomatic or pauci-symptomatic hyperCKemia diagnosed in Peking University First Hospital from July 2020 to February 2023 were selected, and skeletal muscle biopsy was performed. About 72.60% (106/146) had histological changes, including muscular dystrophy ($n = 73$), inflammatory or necrotizing myopathy ($n = 16$), other myopathy ($n = 15$), and neurogenic skeletal muscle damage ($n = 2$). The positive rate of pathological diagnosis was 50.68% (74/146), including muscular dystrophy 82.43% (61/74), inflammatory myopathy 8.11% (6/74) and metabolic myopathy 9.46% (7/74). The positive rate of etiological diagnosis was 85.62% (125/146), including muscular dystrophy 67.20% (84/125), inflammatory myopathy 13.60% (17/125), metabolic myopathy 7.20% (9/125) and other causes 12% (15/125). Compared with different subgroups, the proportion of pathological changes ($\chi^2 = 14.043, P = 0.000; \chi^2 = 12.740, P = 0.000$), the positive rate of pathological diagnosis ($\chi^2 = 10.641, P = 0.001; \chi^2 = 25.530, P = 0.000$) and etiological diagnosis (Fisher's exact probability: $P = 0.001; \chi^2 = 10.811, P = 0.001$) in the significantly elevated creatine kinase (CK) level group and the adolescent group was significantly higher than those in the mildly elevated CK level group

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.003

基金项目:北京市科技计划课题(项目编号:Z191100006619034)

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:张巍,Email:neurozw@163.com

and the adult group. The positive rate of pathological diagnosis in the asymptomatic group was higher than the pauci-symptomatic group ($\chi^2 = 4.792, P = 0.029$). There were significant differences in the etiological ratio between the mildly elevated CK level group and the significantly elevated CK level group (Fisher's exact probability: $P = 0.000$), the adolescent group and the adult group ($\chi^2 = 86.149, P = 0.000$), and the asymptomatic group and the pauci-symptomatic group ($\chi^2 = 20.608, P = 0.000$). **Conclusions** Skeletal muscle biopsy was important in etiological diagnosis of asymptomatic and pauci-symptomatic hyperCKemia. Muscular dystrophy is a common cause of asymptomatic and pauci-symptomatic hyperCKemia.

【Key words】 Neuromuscular diseases; Creatine kinase; Pathology

This study was supported by Beijing Municipal Science and Technology Commission (No. Z191100006619034).

Conflicts of interest: none declared

肌酸激酶(CK)又称肌酸磷酸激酶,是一种相对分子质量为 86×10^3 的酶二聚体,可催化肌酸和三磷酸腺苷结合并形成磷酸肌酸和二磷酸腺苷^[1-2]。肌酸激酶在细胞质内含有 M(肌肉型)和 B(脑型)两个多肽亚基,分别组成 CK-MM、CK-MB、CK-BB 共 3 种同工酶,其中 CK-MM 主要存在于骨骼肌,通常与神经肌肉病特别是骨骼肌病变相关^[3-5];CK-MB 则以心肌富含,其血清水平升高提示心肌损伤;CK-BB 以脑组织含量最高,其血清水平升高主要见于脑部病变;而血清总肌酸激酶水平变化可反映上述 3 种同工酶变化之总和^[5-6]。除心肌病变和肌肉病外,其他肌酸激酶表达异常相关疾病还有结缔组织病、电解质紊乱、内分泌疾病、肾病、感染性疾病、恶性肿瘤和腹腔疾病、妊娠、药物不良反应(如他汀类药物或免疫检查点抑制剂等)、剧烈运动或重体力劳动等^[5,7-10]。一般而言,凡表现有明显肌无力症状的患者均需通过血清学、MRI、骨骼肌组织活检或基因检测等辅助检查明确病因、启动治疗,其中骨骼肌组织活检是诊断多种神经肌肉病的“金标准”。然而,对于一些无症状或轻症非特异性高肌酸激酶血症病例,有创性骨骼肌组织活检术的必要性一直是困扰神经内科医师临床决策的难题^[8],为探讨高肌酸激酶血症之病因、评价骨骼肌组织活检对无症状或轻症患者的诊断价值,本研究对北京大学第一医院神经内科近 3 年接受骨骼肌组织活检术的无症状或轻症高肌酸激酶血症患者的临床资料进行回顾分析,以为临床决策提供参考。

对象与方法

一、研究对象

选择 2020 年 7 月至 2023 年 2 月在我院神经内科住院或门诊经血清学检测确诊的无症状或轻症

高肌酸激酶血症病例共 146 例,所有患者均行骨骼肌组织活检术并符合以下纳入条件。(1)无症状患者:临床查体无神经肌肉症状或体征。(2)轻症患者:存在非特异性或不确定的神经肌肉症状,一般主诉为肌肉疼痛、过度疲劳、运动不耐受、肌肉痉挛或僵硬等,但体格检查未发现神经肌肉病体征如肌无力、肌萎缩、肌肥大或肌强直;同时,至少两次血清肌酸激酶检查(间隔 > 72 h) \geq 正常值上限 1.50 倍(正常参考值 25 ~ 200 U/L)^[7-8]。(3)临床体格检查呈肌力下降(任何一组肌肉)或既往存在运动发育障碍患者非本研究范畴。(4)本研究经我院医学道德伦理委员会审核批准(审批号:2021[061]),所有患者对研究内容知情同意并签署开放性骨骼肌组织活检术知情同意书。

二、研究方法

1. 临床资料收集 包括患者性别、骨骼肌组织活检年龄,症状与体征,神经肌肉病相关既往史、药物治疗史、家族史,实验室检查(血清肌酸激酶、自身抗体谱、肌炎抗体谱),以及肌电图、影像学检查和基因检测。

2. 诊断方法 (1)骨骼肌组织活检术:所有患者均行开放性骨骼肌组织活检术,取材选择四肢近端或远端骨骼肌,于肌肉最大收缩部位做长约 2 cm 切口,切取 $0.50 \text{ cm} \times 0.80 \text{ cm} \times 0.50 \text{ cm}$ 肌肉组织,经异戊烷预冷后液氮冷冻,制备 $8 \mu\text{m}$ 冰冻切片,常规行 HE、改良 Gomori 三色(MGT)、高碘酸-雪夫(PAS)、油红 O(ORO)染色;特殊酶染色包括还原型辅酶 I 四氮唑还原酶(NADH-TR)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、细胞色素 C 氧化酶(COX)、非特异性酯酶(NSE)、肌丝 ATP 酶酸性和碱性反应系列染色;免疫组化染色采用 EnVision 二步法, I 抗包括主要组织相容性复合体 I (MHC I, 德国 Dako 公司), C5b9(德国 Leica

公司),黏病毒抗性蛋白 A(MxA,美国 Cell Signaling 公司),CD3、CD4、CD8、CD20、CD68(北京中杉金桥 生物技术有限公司),抗 dystrophin-N、-C、-R(德国 Leica 公司), α -、 β -、 γ -sarcoglycan(德国 Leica 公司)、dysferlin(德国 Leica 公司)和结蛋白(北京中杉金桥 生物技术有限公司),II 抗为 PV-6000 通用型试剂盒 (小鼠/兔聚合物法检测系统,北京中杉金桥生物 技术有限公司)。阳性率(%)=骨骼肌组织活检确诊 病例数/总例数 \times 100%。(2)病因学诊断:综合症状 与体征以及辅助检查(实验室、心电图、影像学、骨 骼肌组织活检和基因检测)确定病因,阳性率(%)= 辅助检查确诊病例数/总例数 \times 100%。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进 行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%) 或率(%)表示,行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采 用 Shapiro-Wilk 检验行正态性检验,呈正态分布的 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行两独立样 本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和 四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行 Mann-Whitney U 检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、临床特征

本组患者呈现以下临床特点,(1)社会人口学: 骨骼肌组织活检年龄 2~82 岁,中位值 11(4,34)岁, 不同性别患者骨骼肌组织活检年龄分别为男性 (105 例)2~82 岁、中位值 8.00(4.00,33.50)岁,女性 (41 例)2~69 岁、中位值为 13(4,35)岁;青少年(< 18 岁)占 60.96%(89/146),成人(≥ 18 岁)39.04%(57/ 146)。(2)症状与体征:无症状占 43.84%(64/146); 轻症占 56.16%(82/146),表现为肌肉疼痛、过度疲 劳、运动不耐受、肌肉痉挛或僵硬等。其中,23.97% (35/146)存在神经肌肉病相关既往史,包括内分泌 疾病(8 例)、心脏病(7 例)、自身免疫性疾病(5 例)、 肿瘤(2 例)、急性病毒感染(2 例)和丙型肝炎(1 例); 23.97%(35/146)有长期服用神经肌肉病相关药物 史,分别为他汀类药物(8 例)、细胞程序性死亡蛋白 1 抑制剂(1 例);19.86%(29/146)存在肌无力或高肌 酸激酶血症家族史。(3)实验室指标:血清肌酸激酶 300~80 000 U/L,中位值为 3805.75(1451.50, 9511.00) U/L,其中血清肌酸激酶轻度升高(正常值 上限 1.50 倍 \leq 检查结果<正常值上限 5 倍)19 例,为 300~935 U/L、中位值 506(359,730) U/L;血清肌酸

激酶显著升高(\geq 正常值上限 5 倍)127 例,为 1000~ 80 000 U/L、中位值 2000(4967,10999) U/L。自身抗 体谱检查(17 例)以抗核抗体(ANA)阳性(9 例)和抗 干燥综合征 A 型抗体(SSA)阳性(1 例)为主;肌炎抗 体谱检查(33 例),阳性抗体包括抗 PM-Scl-75 抗体 (1 例)、抗 PL-12 抗体(1 例)、抗 Scl-70 抗体(1 例)、抗 Ku 抗体(1 例)、抗 Ro-52 抗体(2 例)和抗线粒体抗体 M2(AMA-M2,2 例)。(4)心电图:50.82%(31/61)患 者心电图异常,主要表现为肌源性损害(26 例)、神 经源性损害(4 例)和混合性损害(1 例)。(5)影像学 检查:91.96%(103/112)患者存在骨骼肌水肿和(或) 不同程度脂肪化。(6)基因检测:83.13%(69/83)患者 存在致病性基因变异,包括 *DMD* 基因(47 例)、*SGCA* 基因(5 例)、*FKRP* 基因(4 例)、*SGCG* 基因(3 例)、 *DYSF* 基因(3 例)、*CAPN3* 基因(2 例),以及 *SYNE1* 基 因、*PYGM* 基因、*ANO5* 基因、*CLCN1* 基因和 *GAA* 基因 (各 1 例)。

二、组织病理学特征

本组有 72.60%(106/146)患者骨骼肌组织活检 异常,共观察到 4 种组织学异常(图 1)。(1)肌营养 不良样改变(73 例):典型表现为肌纤维直径变异加 大、肥大、萎缩、坏死、再生及肌内衣增生等(41 例); dystrophin、sarcoglycan 或 dysferlin 表达水平降低,但 肌纤维形态无明显异常(32 例)。(2)炎症性及坏死 性肌病样改变(16 例):以肌纤维坏死、再生、炎性细 胞浸润、束周肌纤维变性为主,伴 MHC I、C5b9 或 MxA 表达上调。(3)其他肌病样改变(15 例):主要呈 现肌纤维内脂肪滴增多(5 例)、糖原堆积(2 例)、 COX 阴性肌纤维(2 例)、肌纤维内脂肪滴增多伴 COX 活性降低(1 例),非特异性肌病样改变(5 例)。(4)神经源性骨骼肌损害(2 例):靶及靶样肌纤维、 成组分布累及两型(I 型和 II 型)的角状萎缩肌纤 维以及肌纤维群组化。最终确诊 74 例无症状或轻 症病例,阳性率为 50.68%(74/146)。肌营养不良检 出率最高,约占 82.43%(61/74),其中抗肌萎缩蛋白 病居首位占 91.80%[56/61,分别为 Becker 型肌营养 不良(44 例)、女性 *DMD* 基因携带者(9 例)和 Duchenne 型肌营养不良(3 例)],肢带型肌营养不良 (LGMD)次之占 8.20%[5/61,分别为 Dysferlin 肌病 (4 例)、LGMD2C 型(1 例)];其他肌病类型包括炎性 肌病占 8.11%[6/74,分别为免疫介导性坏死性肌病 (4 例)、重叠性肌炎(1 例)和皮肌炎(1 例)],代谢性 肌病占 9.46%[7/74,分别为脂肪沉积性肌病(4 例)、

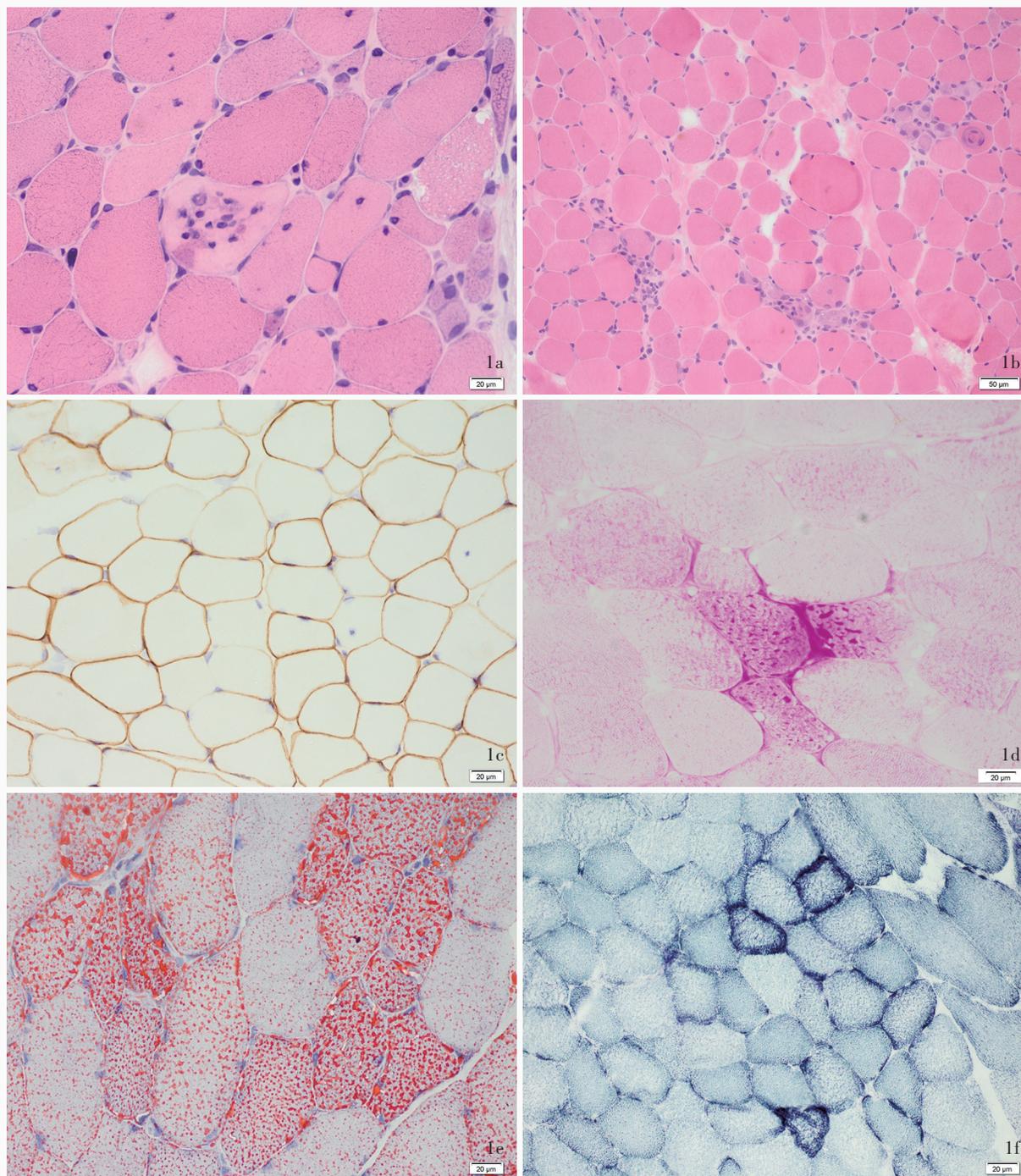


图1 光学显微镜观察所见 1a 肌纤维坏死和再生(抗信号识别颗粒肌病) HE染色 ×400 1b 肌纤维肥大、萎缩、坏死、再生伴肌内衣增生(Becker型肌营养不良) HE染色 ×200 1c 肌纤维dystrophin表达降低,dystrophin呈现缺失与非缺失镶嵌分布(女性DMD基因携带者) 抗dystrophin-N染色 ×400 1d 肌纤维内糖原堆积(糖原贮积病Ⅱ型) PAS染色 ×400 1e 肌纤维内脂肪滴增多(脂质沉积性肌病) ORO染色 ×400 1f 破碎蓝纤维(线粒体肌病) SDH染色 ×400

Figure 1 Light microscopy findings Muscle fiber necrosis and regeneration in myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies (Panel 1a). HE staining ×400 Hypertrophy, atrophy, necrosis and regeneration of muscle fibers with hyperplasia of endomysium in Becker muscular dystrophy (Panel 1b). HE staining ×200 Decreased expression of dystrophin in muscle fibers and mosaic distribution of dystrophin with and without deletion in female DMD gene carrier (Panel 1c). Anti-dystrophin N staining ×400 Accumulation of glycogen in muscle fibers in glycogen storage disease type II (Panel 1d). PAS staining ×400 Increased fat droplets in muscle fibers in lipid storage myopathy (Panel 1e). ORO staining ×400 Ragged blue fibers in mitochondrial disease (Panel 1f). SDH staining ×400

线粒体肌病(2例)和糖原贮积病Ⅱ型(1例)]。

三、病因构成特征

本组 146 例患者中 125 例综合各项辅助检查明确病因,阳性率为 85.62%(125/146)。(1)肌营养不良:检出率为 67.20%(84/125),病因以抗肌萎缩蛋白病居首位占 73.81%(62/84,Becker 型肌营养不良 49 例、女性 DMD 基因携带者 9 例、Duchenne 型肌营养不良 4 例);其次为肢带型肌营养不良 21 例(LGMD2A 型为 2 例、dysferlin 肌病 5 例、LGMD2C 型 3 例、LGMD2D 型 6 例、LGMD2I 型 4 例和 LGMD2L 型 1 例);Emery-Dreifuss 型肌营养不良 1 例。(2)炎性肌病:检出率为 13.60%(17/125),包括免疫介导坏死性肌病(6 例)、重叠性肌炎(4 例)、皮肤炎(2 例)、AMA-M2 相关肌炎(2 例)、病毒性肌炎(2 例)和重症肌无力(MG)合并肌炎(1 例)。(3)代谢性肌病:检出率较低,为 7.20%(9/125),分别为脂肪沉积性肌病(4 例)、线粒体肌病(3 例)、糖原贮积病Ⅱ型(1 例)和 V 型(1 例)。(4)其他病因:占 12%(15/125),包括运动后横纹肌溶解综合征(4 例)、药物相关骨骼肌损伤(4 例,分别为他汀类药物相关肌病 3 例、免疫检查点抑制剂相关肌病 1 例)、内分泌肌病(3 例,甲状腺功能减退症合并肌肉病变 2 例、甲状腺功能亢进症合并肌肉病变 1 例)、离子通道病(1 例)、先天性肌强直(1 例)、周围神经病(1 例)和癫痫后状态(1 例)。(5)病因未明:占 14.38%(21/146)。

基于本研究临床、组织病理学和病因构成特征,以血清肌酸激酶升高程度(轻度升高组与显著升高组)、年龄(青少年组与成人组)和症状(无症状组与轻症组)为分组原则,比较不同组别患者肌电图阳性率、骨骼肌组织活检病理异常和病因构成比,结果显示,与血清肌酸激酶轻度升高组相比,显著升高组骨骼肌组织活检年龄较小($P=0.000$),病理异常比例($P=0.000$)、病理($P=0.001$)和病因($P=0.000$)诊断阳性率较高,且病因构成比组间差异有统计学意义($P=0.000$),但肌电图阳性率差异无统计学意义($P>0.05$,表 1);与成人组相比,青少年组病理异常比例($P=0.000$)、病理($P=0.000$)和病因($P=0.001$)诊断阳性率较高,且病因构成比组间差异具有统计学意义($P=0.000$),但肌电图阳性率差异无统计学意义($P>0.05$,表 2);与轻症组相比,无症状组骨骼肌组织活检年龄较小($P=0.000$)、病理诊断阳性率较高($P=0.029$),病因构成比组间差异具有统计学意义($P=0.000$),而肌电图阳性率

差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

讨 论

本研究对一组病因未明而行骨骼肌组织活检术的无症状或轻症高肌酸激酶血症患者的诊断经过进行回顾分析,以评价骨骼肌组织活检术的诊断价值。所有纳入对象均为近 3 年在我院就诊且实验室检查、影像学检查、基因检测等临床资料相对完整患者,分析结果显示,146 例患者病理诊断阳性率为 50.68%(74/146),但综合其他辅助检查后病因诊断阳性率随即提升至 85.62%(125/146),提示对于查体无肌无力体征的单纯高肌酸激酶血症患者仍应进一步行骨骼肌组织活检术,且需与实验室检查、影像学检查、基因检测等多种手段联合应用以辅助诊断。既往研究显示,肌电图诊断无症状或轻症高肌酸激酶血症的阳性率为 40%~70%^[11-12],且异常肌电图与组织学改变之间存在正相关关系,但其与病因学诊断之间缺乏关联性,提示肌电图异常并不能提高阳性率^[13]。本组患者骨骼肌组织活检病理异常比例高达 72.60%(106/146),而肌电图阳性率仅为 50.82%(31/61),对不同亚组分析发现,病理诊断阳性率不同组间均存在差异,血清肌酸激酶显著升高组、青少年组和无症状组患者病理诊断阳性率分别高于血清肌酸激酶轻度升高组、成人组和轻症组,但肌电图阳性率组间差异无统计学意义,表明肌电图对于病因学诊断的贡献可能较为有限。

文献分析发现,不同研究对于无症状或轻症高肌酸激酶血症患者骨骼肌组织活检阳性率存在一定差异:Malandrini 等^[14]共检测 37 例,仅 3 例确诊;Dabby 等^[15]观察 40 例患者,组织学异常仅占 55%(22/40);Kokotis 等^[16]报告的阳性率为 72%(18/25),略高于其他研究。造成这种差异的原因可能与各项研究所涵盖的免疫组化染色抗体不同有关。本研究有 50.68%(74/146)患者基于骨骼肌组织学改变明确诊断,主要为肌营养不良样改变,表现为典型的肌营养不良样形态学改变,以及膜蛋白表达水平降低,而肌纤维形态改变则不十分明显,提示免疫组化染色可显著提高肌营养不良检出率。一项以无症状或轻症高肌酸激酶血症患者为分析对象的汇总研究共纳入 8 项临床研究计 470 例患者,其中 134 例(28.51%)骨骼肌组织活检正常、336 例(71.49%)呈现病理改变;146 例(31.06%)经骨骼肌组织活检明确诊断,主要为代谢性肌病[34.25%(50/

表 1 血清肌酸激酶轻度升高组与显著升高组高肌酸激酶血症患者诊断特征比较

Table 1. Comparison of diagnostic characteristics of hyperCKemia between mildly and significantly elevated CK level groups

观察指标	轻度升高组 (n=19)	显著升高组 (n=127)	χ^2 或Z值	P值
性别[例(%)]			0.132	0.716
男性	13(13/19)	92(72.44)		
女性	6(6/19)	35(27.56)		
骨骼肌组织活检年龄 [M(P_{25} , P_{75}), 岁]	42.00 (33.00, 56.00)	8.00 (4.00, 27.00)	-4.888	0.000
肌电图检查	8	53		
肌电图异常[例(%)]	4(4/8)	57(50.94)	—	1.000
病理异常[例(%)]	7(7/19)	99(77.95)	14.043	0.000
病理诊断[例(%)]	3(3/19)	71(55.91)	10.641	0.001
病因诊断[例(%)]	10(10/19)	115(90.55)	—	0.000
病因构成[例(%)]			—	0.000
肌营养不良	1(1/19)	83(65.35)		
炎性肌病	5(5/19)	12(9.45)		
代谢性肌病	1(1/19)	8(6.30)		
其他病因	3(3/19)	12(9.45)		
病因未明	9(9/19)	12(9.45)		

—, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。Mann-Whitney U test for comparison of skeletal muscle biopsy age, and χ^2 test for comparison of others, 骨骼肌组织活检年龄的比较采用 Mann-Whitney U 检验, 其余指标的比较采用 χ^2 检验

表 2 青少年组与成人组高肌酸激酶血症患者诊断特征比较

Table 2. Comparison of diagnostic characteristics of hyperCKemia between adolescent and adult groups

观察指标	青少年组 (n=89)	成人组 (n=57)	χ^2 值	P值
性别[例(%)]			0.566	0.452
男性	66(74.16)	39(68.42)		
女性	23(25.84)	18(31.58)		
骨骼肌组织活检年龄 [M(P_{25} , P_{75}), 岁]	5.00 (4.00, 8.00)	37.00 (30.00, 52.50)	—	—
肌电图检查	32	29		
肌电图异常[例(%)]	17(53.13)	14(48.28)	0.143	0.705
病理异常[例(%)]	74(83.15)	32(56.14)	12.740	0.000
病理诊断[例(%)]	60(67.42)	14(24.56)	25.530	0.000
病因诊断[例(%)]	83(93.26)	42(73.68)	10.811	0.001
病因构成[例(%)]			86.149	0.000
肌营养不良	78(87.64)	6(10.53)		
炎性肌病	2(2.25)	15(26.32)		
代谢性肌病	1(1.12)	8(14.04)		
其他病因	2(2.25)	13(22.81)		
病因未明	6(6.47)	15(26.32)		

—, not tested, 未统计

表 3 无症状组与轻症组高肌酸激酶血症患者诊断特征比较

Table 3. Comparison of diagnostic characteristics of hyperCKemia between asymptomatic and pauci-symptomatic hyperCKemia groups

观察指标	无症状组 (n=64)	轻症组 (n=82)	χ^2 或Z值	P值
性别[例(%)]			1.217	0.270
男性	49(76.56)	56(68.29)		
女性	15(23.44)	26(31.71)		
骨骼肌组织活检年龄 [M(P_{25} , P_{75}), 岁]	5.50 (4.00, 11.75)	23.50 (6.75, 37.25)	-5.047	0.000
肌电图检查	28	33		
肌电图异常[例(%)]	14(50.00)	17(51.52)	0.014	0.906
病理异常[例(%)]	48(75.00)	58(70.73)	0.329	0.566
病理诊断[例(%)]	39(60.94)	35(42.68)	4.792	0.029
病因诊断[例(%)]	58(90.63)	67(81.71)	2.321	0.128
病因构成[例(%)]			20.608	0.000
肌营养不良	50(78.13)	34(41.46)		
炎性肌病	4(6.25)	13(15.85)		
代谢性肌病	2(3.13)	7(8.54)		
其他病因	2(3.13)	13(15.85)		
病因未明	6(9.38)	15(18.29)		

Mann-Whitney U test for comparison of skeletal muscle biopsy age, and χ^2 test for comparison of others, 骨骼肌组织活检年龄的比较采用 Mann-Whitney U 检验, 其他指标的比较采用 χ^2 检验

146)和肌营养不良[19.18%(28/146)],后者以抗肌萎缩蛋白病(20例)和肢带型肌营养不良(7例)居多;此外,还包括神经源性骨骼肌损害[17.12%(25/146)]、炎性肌病[13.70%(20/146)]、先天性肌病[5.48%(8/146)]和其他病因[10.27%(15/146)]^[7]。本研究共125例患者综合各项辅助检查明确病因诊断,其中以肌营养不良为最常见病因占67.20%(84/125),而不同类型中又以抗肌萎缩蛋白病[49.60%(62/125)]为主要病因;对不同亚组分析发现,血清肌酸激酶显著升高、青少年和无症状亚组中肌营养不良均居病因首位,其他常见病因分别为炎性肌病[13.60%(17/125)]和代谢性肌病[7.20%(9/125)]。提示随着骨骼肌组织活检染色技术的提高以及基因检测技术的进步,肌营养不良检出率明显提高。

基因检测的广泛应用使得许多遗传性肌肉病,尤其是绝大多数Duchenne型肌营养不良的确诊不再依赖骨骼肌组织活检术。血清肌酸激酶水平升高可由多种因素引起,如遗传性肌肉病或ANO5基因变异引起的肛门直肠病变;ANO5基因隐性变异

可引起广泛性临床表型,如 LGMD2L 型、Miyoshi 肌病,以及与运动不耐受相关的肌酸激酶血症或孤立性肌酸激酶血症^[17],提示重视肌营养不良其他临床表现及辅助检查有助于早期识别与诊断,可避免不必要的检查。然而,Duchenne 型肌营养不良其他具有较大异质性的表型,如孤独症、智力发育迟滞或癫痫,通过基因检测难以明确诊断,大多仅提示意义未明变异或未发现编码区致病性变异,因此骨骼肌组织活检术仍为明确诊断不可或缺的手段^[18]。

既往研究表明,血清肌酸激酶水平较高尤其是超过 2000 U/L 的无症状或轻症年轻患者,病因诊断和骨骼肌组织活检阳性率较高,尤其是 15 岁以下患者的病因构成以肌营养不良为主^[19]。本研究结果显示,血清肌酸激酶水平显著升高的青少年患者组织学异常改变比例、病理和病因学诊断阳性率明显增加,与文献结果相一致,表明对血清肌酸激酶水平显著升高的青少年患者应积极进行相关辅助检查,有助于早期明确诊断。本研究还发现,不同亚组病因构成存在明显差异,血清肌酸激酶轻度升高组与显著升高组、青少年组与成人组、无症状组与轻症组病因构成均有明显不同,提示对无症状或轻症高肌酸激酶血症患者的病因学诊断应充分考虑血清肌酸激酶升高程度、年龄及症状变化等因素。此外,本研究无症状组与轻症组之间的病因诊断阳性率无差异,而无症状组病理诊断阳性率高于轻症组,提示非特异性肌肉症状并非病因学诊断的重要参考指标。

综上所述,骨骼肌组织活检术对无症状或轻症高肌酸激酶血症患者的病因学诊断不可或缺,但仍需结合多种辅助检查以进一步提高确诊率;病因学诊断应考虑患者年龄和血清肌酸激酶表达变化。本研究为单中心、小样本研究,尚待进一步开展国内多中心、大样本临床研究以得出更为全面结论。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Keceli G, Gupta A, Sourdon J, Gabr R, Schär M, Dey S, Tocchetti CG, Stuber A, Agrimi J, Zhang Y, Leppo M, Steenbergen C, Lai S, Yanek LR, O'Rourke B, Gerstenblith G, Bottomley PA, Wang Y, Paolucci N, Weiss RG. Mitochondrial creatine kinase attenuates pathologic remodeling in heart failure [J]. *Circ Res*, 2022, 130:741-759.
- [2] Rahbani JF, Roesler A, Hussain MF, Samborska B, Dykstra CB, Tsai L, Jedrychowski MP, Vergnes L, Reue K, Spiegelman BM, Kazak L. Creatine kinase B controls futile creatine cycling in thermogenic fat[J]. *Nature*, 2021, 590:480-485.
- [3] Shaikh S, Gonzalez - Zapata A, Mujeeb A, Rauf A, Thekkemuriyil D. Asymptomatic hyperCKemia: a diagnostic trap [J]. *Cureus*, 2021, 13:e12791.
- [4] Shehata RS, Radwan NA, Bakry HM, Seif Eldin A. Assessment of serum CK - MM level as a bioindicator for work - related musculoskeletal injuries among emergency hospital workers [J]. *Toxicol Ind Health*, 2022, 38:11-18.
- [5] Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci - symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia) [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47:805-815.
- [6] Nanji AA. Serum creatine kinase isoenzymes: a review [J]. *Muscle Nerve*, 1983, 6:83-90.
- [7] Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17:767-773.
- [8] Moghadam - Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation [J]. *Cleve Clin J Med*, 2016, 83:37-42.
- [9] Choi SJ, Hong YH, Kim JS, Shin JY, Sung JJ. HyperCKemia in Guillain-Barré syndrome [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83:415-420.
- [10] Hill J, Li J, Li Y. Incidence and influence of hyperCKemia in Legionella infection [J]. *J Neurol Sci*, 2022, 436:120252.
- [11] Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA. Significance of asymptomatic hyper Creatine-Kinase emia [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2019, 21:90-102.
- [12] Gemelli C, Traverso M, Trevisan L, Fabbri S, Scarsi E, Carlini B, Prada V, Mongini T, Ruggiero L, Patrone S, Gallone S, Iodice R, Pisciotto L, Zara F, Origone P, Rota E, Minetti C, Bruno C, Schenone A, Mandich P, Fiorillo C, Grandis M. An integrated approach to the evaluation of patients with asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia [J]. *Muscle Nerve*, 2022, 65:96-104.
- [13] Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, Bazzi P, Martinelli Boneschi F, Bagnardi V, Ciscato P, Bordoni A, Fortunato F, Strazzer S, Bresolin N, Scarlato G, Moggio M. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels [J]. *J Neurol*, 2002, 249:305-311.
- [14] Malandrini A, Orrico A, Gaudio C, Gambelli S, Galli L, Berti G, Tegazzin V, Dotti MT, Federico A, Sorrentino V. Muscle biopsy and in vitro contracture test in subjects with idiopathic hyperCKemia [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109:625-628.
- [15] Dabby R, Sadeh M, Herman O, Berger E, Waternberg N, Hayek S, Jossiphov J, Nevo Y. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates [J]. *Isr Med Assoc J*, 2006, 8:110-113.
- [16] Kokotis P, Papadimas GK, Zouvelou V, Zambelis T, Manta P, Karandreas N. Electrodiagnosis and muscle biopsy in asymptomatic hyperckemia [J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126:514-519.
- [17] Alcahut-Rodríguez C, Díaz-Maroto I, Fernández-Marmiesse A, García-García J. Paucisymptomatic hyperCKemia due to a mutation in the ANO5 gene [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2020, 35:510-512.
- [18] Suthar R, Kesavan S, Sharawat IK, Malviya M, Sirari T, Sihag BK, Saini AG, Jyothi V, Sankhyan N. The expanding spectrum of dystrophinopathies: hyperCKemia to manifest female carriers [J]. *J Pediatr Neurosci*, 2021, 16:206-211.
- [19] Fernandez C, de Paula AM, Figarella - Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, Monfort MF, Pouget J, Pellissier JF. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia [J]. *Neurology*, 2006, 66:1585-1587.

(收稿日期:2023-08-28)

(本文编辑:袁云)