

加强我国代谢性肌病的早期诊断与治疗

张成

【关键词】 肌疾病; 综述

【Key words】 Muscular diseases; Review

Strengthen the early diagnosis and treatment of metabolic myopathy in China

ZHANG Cheng

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

(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

This study was supported by Joint Fund of National Natural Science Foundation of China and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (No. U1032004), National Natural Science Foundation of China (No. 30870851, 81271401), Supporting Program for Science and Technology Research of China (No. 2012BAI09B04), Major New Drugs Innovation and Development of Important National Science & Technology Specific Projects (No. 2011ZX09307-001), Technology Plan Project of Guangdong Province (No. 2011A030400006), Science and Technology Project of Population and Family Planning Commission of Guangdong Province (No. 2009208), and Key Project of Population and Family Planning Commission of Guangdong Province (No. 2010102).

代谢性肌病系指机体内糖原、脂肪酸、线粒体代谢障碍引起的一组肌肉病,临床表现以急性复发性运动后极度疲劳、持续性肌无力、肌肉疼痛、肌痉挛为特征,其病因为基因缺陷导致糖原、脂肪酸、线粒体等在肌细胞内贮积。根据代谢物质的不同,临床上将其称为糖原贮积病、脂质沉积性肌病、线粒体肌病或线粒体脑肌病。亦有部分代谢性肌病是钾离子代谢障碍所引起的周期性麻痹。

一、代谢性肌病的临床特点

代谢性肌病有两个显著特征:其一,分型多。每一亚型均涉及一个基因、一种酶,而每一亚型的数量较少,临床表现相似,遗传异质性强,使得临床医师诊断、分型困难。例如,糖原贮积病(GSD)至少有 13 种亚型,涉及 10 个染色体、13 个基因、13 种特

异性酶,均为常染色体隐性遗传或 X 连锁隐性遗传(表 1)^[1]。其中,糖原贮积病 I 型为葡萄糖-6-磷酸酶缺乏;II 型为酸性 α -葡萄糖苷酶(GAA)缺乏;III 型为脱支酶缺乏;IV 型为分支酶缺乏。此类疾病临床鲜见,不能行常规血清酶学检测,各种亚型临床表现十分相似,主要表现为运动不耐受、肌无力、肌肉疼痛、肌痉挛和肌红蛋白尿,需通过特殊的血清酶学检测或基因突变分析方能明确其亚型^[1],使临床医师常常束手无策。其二,某些亚型经治疗可产生显著效果,不能行走、生活不能自理者经短时间治疗,可以行走、生活基本自理。例如,核黄素反应性脂质沉积性肌病予维生素 B₂口服^[2-3]、原发性肉碱缺乏症性肌病行肉碱替代治疗后,不仅肌力出现“戏剧性”改善,而且贮积在肌细胞内的脂质也被代谢分解,肌细胞功能恢复正常;低钾型周期性麻痹患者予钾盐治疗后,其肌力可明显恢复^[4-5]。这种“出乎意料”的治疗效果使医师和患者均兴奋不已。

正是由于代谢性肌病在诊断上的复杂性和挑战性,以及对治疗反应的“戏剧性”效果,吸引了全球众多临床医师和科研人员在这一领域不断探索,研究不同亚型的血清酶学检测和基因突变分析方法、不同亚型之发病机制,以及新的有效的治疗方法。然而,我国在这方面的基础与临床研究均较为落后,需大力加强。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.06.001

基金项目: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);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870851);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271401);国家科技支撑计划项目(项目编号:2012BAI09B04);国家科技重大专项课题-重大新药创制(项目编号:2011ZX09307-001);广东省科技计划项目(项目编号:2011A030400006);广东省人口和计划生育委员会科技项目(项目编号:2009208);广东省人口和计划生育委员会重点项目(项目编号:2010102)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科, Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

表 1 糖原贮积病分型、遗传方式、缺陷酶、基因型及主要临床表现^[1]**Table 1.** Types of glycogen storage disease, inheritance patterns, defect enzymes, gene mapping and major clinical features^[1]

Type	Mode of inheritance	Deficient enzyme	Gene location	Main clinical symptom
GSD I	AR	Glucose-6-phosphatase	17q21	Hypoglycemia, enlargement of liver and kidney, exercise intolerance
GSD II	AR	Acid α -glucosidase	17q25	Obvious weak respiratory muscle and heart enlargement
GSD III	AR	Debranching enzyme	1p21	Exercise intolerance, hypoglycemia, hepatomegaly
GSD IV	AR	Branching enzyme	3p12	Hepatomegaly, cirrhosis, muscle hypotonia
GSD V	AR	Muscle phosphorylase	11q13	Exercise intolerance, myospasm, myoglobinuria
GSD VI	AR	Liver phosphorylase	14q21	Hepatomegaly, hypoglycemia, exercise intolerance
GSD VII	AR	Phosphofructokinase	1q32	Exercise intolerance, myospasm, myoglobinuria
GSD VIII	AR	Liver phosphorylase kinase	16q12	Exercise intolerance, myospasm, myoglobinuria
GSD IX	XR	Phosphorylation liver glycerol kinase	Xq13	Exercise intolerance, myospasm, myoglobinuria
GSD X	AR	Phosphoglyceromutase	7q12	Exercise intolerance, myospasm, myoglobinuria
GSD XI	AR	Lactic dehydrogenase	11p14	Exercise intolerance, myodynia, myoglobinuria
GSD XII	AR	Aldolase A	16q22	Hemolytic anemia, exercise intolerance
GSD XIII	AR	Enolase	17p12	Exercise intolerance, myodynia, myospasm

GSD, glycogen storage disease, 糖原贮积病; AR, autosomal recessive, 常染色体隐性遗传; XR, X-linked recessive, X 连锁隐性遗传

二、我国代谢性肌病研究现状

1. 临床医师不熟悉代谢性肌病的诊断与分型
由于代谢性肌病发病率低,如糖原贮积病 II 型(又称 Pompe 病)发病率约 1/4 万,属临床罕见肌肉病。其分型多、机制复杂,如糖原贮积病共有 13 种亚型;大多数呈常染色体隐性遗传或散发,与脑血管病等临床常见疾病相比极为少见。故临床医师不熟悉其临床表现、诊断要点和分型,尤其不了解哪些代谢性肌病治疗效果良好、哪种亚型须早期进行关节挛缩和脊柱侧弯的预防性治疗、哪种亚型须行产前诊断。

2. 明确诊断困难 目前,我国可以进行代谢性肌病血清酶学检测和基因突变分析的机构分布不均衡,主要集中在北京、上海、广州、武汉、长沙、福州、成都等大城市。临床拟诊的代谢性肌病需经血清酶学检测和基因突变分析而明确分型,但许多临床医师并不了解对于此类患者应如何留取标本、送何处检验。与此同时,也存在送检不方便、价格昂贵、检验结果不准确或不符合临床要求等问题。

3. 检验机构能检测的酶学种类和各亚型特异性基因种类太少 由于每一种代谢性肌病的亚型都存在特异性基因突变导致的酶缺乏,因此需要检测的特异性酶学种类和基因突变(大多数为点突变)种类繁多、酶学谱和基因谱可达数十种。这是由于,每建立一种酶学检测方法和每检测一个基因突

变,均需一定的人力、试剂和仪器成本,一些商业公司不愿意投入,即使是国外已建立的血清酶学检测方法,也不愿意在国内开展。原因之一是,各亚型病例数太少,与经济效益不匹配。目前,上海交通大学医学院附属新华医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、北京协和医院和北京大学第一医院已相继开展代谢性肌病血清酶学的检测项目,其检测种类涵盖范围较为广泛。

4. 基础研究薄弱 我国对肌肉发育、肌肉病基础研究的投入明显不足,而对代谢性肌病的投入则更少,包括研究人员和研究经费不足,可能与其病种罕见有关。然而,最近公布的《国家重点基础研究发展计划和重大科学研究计划 2015 年度项目申报指南》中有一项关于肌肉发育方面的内容,即肌肉和脂肪组织发育的遗传与分子调控机制,表明国家已开始重视肌肉病的研究。

5. 科普宣传不够 由于代谢性肌病临床罕见,社会知晓率极低,大众严重缺乏代谢性肌病的知识,而报纸、广播、电视台也几乎鲜有这方面的知识传播。代谢性肌病的科普读物亦相对少见,鲜有专业网站,而且专业学术研讨会上也极少涉及此类内容,学术期刊关于代谢性肌病的文章多为个案或少数病例报道,鲜有专题研究报道。

由此可见,对于代谢性肌病我们尚有许多工作要做。但对患者而言,他们所关心的是治疗效果,

欲取得良好的临床效果,则需早期治疗,而实现早期治疗的前提是早期诊断。因此,早期诊断与治疗对代谢性肌病至关重要。

三、早期诊断与治疗在代谢性肌病中的重要性

由于代谢性肌病为一大类疾病,多由于糖原、脂肪酸、线粒体代谢通路中某种酶缺乏引起代谢障碍,使糖原、脂肪酸、线粒体等在肌细胞内贮积所致。如糖原贮积病 II 型,是由于骨骼肌和心肌细胞溶酶体内酸性 α -葡萄糖苷酶缺乏,糖原不能被分解而在溶酶体内贮积,使溶酶体破坏及释放过多的溶酶体酶,造成肌细胞损害,当肌细胞损害达一定数量时则引起肌萎缩和肌无力。如果能在肌细胞损害早期补充酸性 α -葡萄糖苷酶,使糖代谢通路通畅,使溶酶体内的糖原及时分解为葡萄糖,则可减轻或消除糖原在肌细胞溶酶体内的贮积,使肌细胞恢复正常功能。因此,在疾病早期,糖原贮积病 II 型的临床症状是可逆的,及时治疗可获得良好的临床效果;而疾病进展至中晚期,肌细胞大量破坏和坏死、结缔组织增生,出现明显肌萎缩,此时补充酸性 α -葡萄糖苷酶亦不能达到理想效果。笔者曾对 1 例 22 岁有明显呼吸肌萎缩和肌无力的女性糖原贮积病 II 型患者进行酸性 α -葡萄糖苷酶替代治疗,虽然其肌无力症状有所改善,但未取得满意疗效^[6]。鉴于代谢性肌病代谢通路的可逆性,决定其早期诊断与治疗的特殊性。对于目前尚无特效治疗的代谢性肌病,早期诊断至关重要,可对患者进行早期康复训练,肌腱牵伸,防止关节挛缩。

四、如何提高早期诊断与治疗水平

提高代谢性肌病早期诊断与治疗水平的措施涉及多方面,不同层面具有不同要求:(1)对于临床医师而言,首先应熟悉可治性代谢性肌病之种类,并了解哪些种类是目前尚无特殊治疗方法,但可以通过血清酶学检测或基因突变分析而明确诊断的,通过遗传咨询防止患儿出生。对于可治性代谢性肌病,应熟悉其临床特征、诊断方法、治疗方案,达到早期诊断、及时治疗。(2)对于血清酶学检测和基因突变分析机构而言,应尽可能开展各种亚型的血清酶学检测和基因突变分析,以及其他辅助检测项目,以满足临床需要。(3)学术团体和专业期刊应有计划地举办与代谢性肌病有关的继续教育项目,举办专题研讨会、发表相关文章、开办专业网站,传播代谢性肌病的知识。(4)平面媒体、电视、广播、微信可有计划地进行代谢性肌病的科普宣传,增加大众

对该病的认识。(5)患者及家属可通过成立病友会,共享信息资源,互相帮助。(6)政府相关部门和慈善机构应给予更多的关注和政策倾斜。

五、展望

最近,中华医学会医学遗传学分会对我国罕见病进行定义,代谢性肌病属其范畴,且已逐渐引起政府相关部门的重视。迄今为止,山东、上海、北京、广东等省市先后成立了罕见病分会。许多专家工作在代谢性肌病的第一线,积极进行代谢性肌病基础研究,改进分子、生化诊断方法,进行遗传咨询、携带者检出和产前诊断;同时开展学术交流,介绍国内外最新研究成果,普及相关知识,致力于推动我国代谢性肌病的诊断、治疗、预防工作的发展。

参 考 文 献

- [1] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetics. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 420-427. [刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 420-427.]
- [2] 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. 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. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:479-484.]
- [3] Chen DB, Wu C, Feng L, Mo GL, Liao B, Liu DW, Wu JL, Wu Q, Li XH. Comparison of muscle pathology in riboflavin-responsive lipid storage myopathy before and after treatment: one case report and review of literature. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:485-489. [陈定邦, 吴超, 冯黎, 莫桂玲, 廖冰, 刘大伟, 吴金浪, 吴强, 李洵桦. 核黄素反应性脂质沉积性肌病治疗前后肌肉病理比较: 一例报告并文献复习. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:485-489.]
- [4] Ke Q. Genetic diagnosis and treatment progress of primary periodic paralysis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:471-478. [柯青. 原发性周期性麻痹基因诊断与治疗进展. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:471-478.]
- [5] Zhang HL, Sun YM, Zheng MY, Zhu YL, Cao JQ, Zhang Y, Li YQ, Deng LH, Zhang C. Genetic analysis and clinical features of familial hypokalemic periodic paralysis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:490-495. [张惠丽, 孙毅明, 郑民纛, 朱瑜龄, 操基清, 张誉, 李亚勤, 邓琅辉, 张成. 家族性低钾型周期性麻痹基因型和表型分析. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:490-495.]
- [6] Yang J, Feng WX, Cao JQ, Wang YY, Li YQ, Huang SB, Luo YJ, Liu ZL, Sun YM, Liu ZH, Zhang C. Clinical efficacy of Myozyme on one ventilator dependent patient with late-onset glycogen storage disease type II. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:411-415. [杨娟, 冯伟勋, 操基清, 王艳云, 李亚勤, 黄石标, 罗燕君, 刘焯霖, 孙毅明, 刘振华, 张成. Myozyme 对一例依赖呼吸机辅助通气的晚发型糖原贮积病 II 型患者疗效研究. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:411-415.]

(收稿日期: 2014-04-15)