

代谢性肌病电生理学研究进展

赵蕾 崔丽英

【摘要】 代谢性肌病是以骨骼肌细胞能量代谢障碍为特征的一组肌肉病,主要包括糖和(或)糖原、脂肪、线粒体代谢障碍 3 种类型。不同代谢性肌病之间具有较大的异质性,明确诊断相对困难,需依靠发病年龄、家族史、临床表现、神经电生理学检查、血清酶学指标、肌肉组织活检和基因学分析综合判断。本文从神经电生理学角度对代谢性肌病常规肌电图表现,以及新兴神经电生理学检测技术和发展进行论述,以期提高广大神经科医师对代谢性肌病的认识水平。

【关键词】 糖原贮积病; 脂质贮积病; 线粒体肌病; 肌电描记术

Research progress of electrophysiology for the diagnosis of metabolic myopathy

ZHAO Lei, CUI Li-ying

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@yahoo.com)

【Abstract】 Metabolic myopathies comprise a group of diverse disorders characterized by defects of energy metabolism in skeletal muscle cells, including glycogen storage disease (GSD), lipid storage myopathy (LSM) and mitochondrial myopathy. The diagnosis of metabolic myopathies is often challenging due to the clinical and etiological heterogeneity between different metabolic myopathies. Generally, the diagnosis of metabolic myopathies is mainly based on the age of onset, family history, clinical manifestation, electrophysiological examinations, serological screening of metabolic markers, muscle biopsy and the DNA testing for specific mutations. The classical electrophysiological diagnostic methods and the corresponding manifestation of metabolic myopathies were reviewed and some new diagnostic techniques, including new motor unit potential (MUP) parameters were introduced in this article.

【Key words】 Glycogen storage disease; Lipidoses; Mitochondrial myopathies; Electromyography

代谢性肌病(metabolic myopathy)是以骨骼肌细胞能量代谢障碍为特征的一组肌肉病,主要包括糖和(或)糖原、脂肪和线粒体代谢障碍。不同代谢性肌病之间存在较大的异质性,需结合临床病史、实验室血清酶学指标、神经电生理学检测、肌肉组织活检和基因学检测加以明确诊断。笔者拟从神经电生理学角度对上述内容进行概述,以期提高临床医师对代谢性肌病的认识。

一、常规神经电生理学表现

神经传导速度(NCV)和同心圆针电极肌电图(CN-EMG)是临床神经电生理学检查之基础,不仅可以鉴别神经源性或肌源性损害,还有助于了解受

累肌肉的分布特征,提供病情严重程度、活动性等重要信息,并对活检肌肉的选择具有指导意义,是首诊神经肌肉病患者的重要检测项目。典型的代谢性肌病同心圆针电极肌电图呈肌源性损害,神经传导速度正常。对于病程较长的肌源性损害患者,由于再生支配可出现运动单位扩大而使同心圆针电极肌电图呈假性神经源性损害表现^[1],其与真性神经源性损害有所不同,受检肌肉运动单位电位(MUP)大小不一,大力收缩时可见早期募集或募集正常,时限的测量去除多相波电位可以提高诊断敏感性^[2]。作为系统性疾病,部分代谢性肌病患者可累及周围神经,出现感觉运动神经传导异常,同心圆针电极肌电图显示神经源性损害,但程度较轻或仅为亚临床表现;由于代谢性肌病的临床症状主要源于肌细胞能量代谢异常,而对肌纤维结构无明显影响,常规神经电生理学检查可完全正常,此时并

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.06.002

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科

通讯作者: 崔丽英 (Email: pumchcuily@yahoo.com)

不能排除代谢性肌病的诊断,疑似病例仍需血清酶学指标、肌肉病理和基因学检测加以明确诊断。Dardiotis 等^[3]以肌肉组织活检作为代谢性肌病的诊断金标准,常规肌电图诊断之灵敏度为 24%~69%,阳性预测值 90%、阴性预测值 20%。

Mancuso 等^[4]对 44 例线粒体病患者进行神经电生理学检测,结果显示,54.50% 患者呈肌源性损害,以下肢受累为主,36.40% 合并感觉运动性轴索性多发性周围神经病,也以下肢受累为主。Finsterer^[5]对 108 例线粒体病合并周围神经病患者进行病因学筛查、腓肠神经组织活检,证实线粒体病不仅可以合并各种原因引起的周围神经病变,亦可累及周围神经,以轴索损害为主,而且线粒体病累及周围神经的特点为弥漫性、对称性、多发性,其中运动纤维受累为主占 55%、感觉-运动混合受累占 37%、单纯感觉纤维受累为主占 8%、轴索损害为主占 50%、脱髓鞘改变为主占 11%、轴索损害和脱髓鞘改变共存占 39%。

北京协和医院神经科对 30 例脂质沉积性肌病患者的临床资料进行总结,18 例(60%)表现为单纯肌源性损害、5 例(16.67%)呈肌源性与神经源性损害并存伴感觉-运动神经传导异常^[6]。脂质沉积性肌病患者即使在症状严重时,肌电图异常程度仍较轻,且随着症状改善可恢复正常^[7];与炎症性肌病相比,脂质沉积性肌病自发电位较少,且多出现于血清肌酸激酶(CK)水平升高患者^[8]。北京协和医院神经科还对 17 例糖原贮积病 II 型患者的肌电图结果进行总结,分析表明 9 例为单纯肌源性损害、1 例为肌源性损害与神经源性损害并存、2 例正常、1 例伴肌强直放电、1 例呈现易激惹性^[9]。糖原贮积病 II 型的同心圆针电极肌电图的易激惹性具有相对特异性,表现为纤颤电位、正锐波、肌强直放电和复杂重复放电,多出现于脊旁肌,提示脊旁肌应作为肌肉病神经电生理学检查的常规受检肌肉^[10-12]。

因此,代谢性肌病同心圆针电极肌电图可以表现为如下情况:(1)单纯肌源性损害。(2)神经源性损害。(3)肌源性损害与神经源性损害兼而有之。(4)肌电图无异常。

二、同心圆针电极肌电图传统运动单位电位参数的补充及选择

随着定量肌电图分析技术的发展,以及肌源性损害阳性检出率较低不易与神经源性损害相鉴别的缺点,使得一些描述运动单位电位特征的新参数

被提出,包括厚度指数(thickness index)、大小指数(size index)、长度指数(length index)、不规则系数(irregularity coefficient)、颤抖(jiggle)等。这些新参数的提出,使我们能够从不同方面和角度分析运动单位电位,同时也减少了电极位置、基线波动、不同操作者选择等的影响,新参数与传统参数相结合不仅增加了诊断的敏感性,而且可以更全面地提供疾病累及范围、严重程度、活动性、病程长短等信息,使肌电图发挥更大的临床价值。Abdelmaseeh 等^[13]将传统参数与新参数综合起来,根据其所代表的运动单位电位的不同特征分为大小(size)、形状(shape)、整体复杂性(global complexity)、局部复杂性(local complexity)、稳定性(stability)五个方面,努力探索与临床检查目的相适应的参数组合,以期达到以最少参数有针对性地解决不同临床问题。这一探索性研究开阔了电生理学研究者的思路,期待有更多的研究结果能够应用于临床。

三、募集相量化分析

运动单位的募集能力可以反映神经肌肉损伤程度。募集相量化分析方法降低了不同检查者的主观视觉评价差异,从而提高了对轻度募集异常的诊断能力,且便于不同研究之间的比较。目前有多种募集相量化分析方法,如转折/波幅比(turns/amplitude)、频谱分析(power spectrum analysis)、云分析(cloud analysis)、峰值比(peak ratio)等。其中以转折/波幅比应用最为广泛,在肌源性损害时转折/波幅比升高、神经源性损害时降低。我们的经验是:肌源性损害转折/波幅比阳性检出率约为 65%,中至重度肌无力时可达 80%,尽管不如同心圆针电极肌电图对肌源性损害的诊断敏感性高,但操作简单、重复性良好,而且能够客观量化评价病情严重程度,适用于代谢性肌病的筛查和疗效评价^[14]。

四、肌纤维传导速度测定

肌纤维传导速度(MFCV)是具有相对特异性的诊断方法,由 Troni 等^[15]于 1983 年提出,检查时需单纤维针电极远端刺激和同心圆针电极近端记录,计算肌纤维传导速度。肌纤维传导速度与肌纤维直径和肌膜功能状态有关,因此对诊断肌源性损害具有先天优势。有研究显示,肌纤维传导速度对代谢性肌病、非营养不良性肌病和离子通道病的诊断价值高于炎症性肌病^[16]。目前对肌纤维传导速度的临床研究较少,期待未来能在肌肉病的临床应用中获得更多的证据,发挥更大的作用。

五、单纤维肌电图与巨肌电图

单纤维肌电图可以记录 1 个运动单位内的 1 个或多个肌纤维动作电位,进而评价运动单位的纤维密度(FD)和神经-肌肉接头功能。纤维密度增加和颤抖增宽本身无特异性,纤维密度增加反映了运动单位的重构,颤抖增宽提示神经-肌肉接头功能障碍,相对于代谢性肌病的诊断,其临床意义在于提供更多的病理生理学异常信息而协助诊断。

由于同心圆针电极肌电图只能记录针电极附近 1~2 mm 单个运动单位的肌纤维,不能反映其全貌,相比之下,巨肌电图(macro-EMG)则有更大的记录面积,可以记录整个运动单位的动作电位,而且经典的巨肌电图以单纤维针电极触发(single fiber trigger),可同时获得单纤维肌电图尤其是纤维密度信息,综合评价运动单位电位^[17]。但是在线粒体肌病的研究中,巨肌电图并未显示出上述优势,当同心圆针电极肌电图无明确指向时,结合巨肌电图可提高诊断效力^[18]。

综上所述,对于神经肌肉病患者,首先应判断肌无力是神经源性还是肌源性,其次分析其损害范围、严重程度、活动性、病程长短等,最后结合上述信息和进一步的血清酶学指标、肌肉组织活检、基因学检测而明确诊断。神经电生理学的诊断价值体现在上述前两个环节,尽管文献报道肌纤维传导速度对代谢性肌病具有相对特异性,但目前尚不能替代血清酶学指标、肌肉组织病理、基因学检测。因此,同心圆针电极肌电图仍是代谢性肌病诊断的基础,新兴的神经电生理学检测方法为我们认识代谢性肌病的电生理学特点提供了宝贵信息,但目前仍处于探索肌细胞电生理学改变阶段,期待未来有更多的神经电生理学诊断方法与代谢性肌病临床特点相关性的研究结果,使其在代谢性肌病的诊断与治疗中发挥更大的作用。

参 考 文 献

- [1] Gurgel-Giannetti J, Nogales-Gadea G, van der Linden H Jr, Bellard TM, Brasileiro Filho G, Giannetti AV, de Castro Concentino EL, Vainzof M. Clinical and molecular characterization of McArdle's disease in Brazilian patients. *Neuromolecular Med*, 2013, 15:470-475.
- [2] Cui LY. Noticeable problems in the diagnosis and differential diagnosis of myopathy by electromyography. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:101-102. [崔丽英. 肌电图在肌肉病诊断和鉴别诊断中应注意的问题. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:101-102.]
- [3] Dardiotis E, Papatthasiou E, Vonta I, Hadjigeorgiou G, Zamba-Papanicolaou E, Kyriakides T. A correlative study of quantitative EMG and biopsy findings in 31 patients with myopathies. *Acta Myol*, 2011, 30:37-41.
- [4] Mancuso M, Piazza S, Volpi L, Orsucci D, Calsolaro V, Caldarazzo Ienco E, Carlesi C, Rocchi A, Petrozzi L, Calabrese R, Siciliano G. Nerve and muscle involvement in mitochondrial disorders: an electrophysiological study. *Neurol Sci*, 2012, 33: 449-452.
- [5] Finsterer J. Mitochondrial neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107:181-186.
- [6] Yan L, Peng B, Chen L, Cui LY. Clinical features in 30 cases of lipid storage myopathy. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2005, 38:507-509. [严莉, 彭斌, 陈琳, 崔丽英. 脂质沉积性肌病 30 例临床资料分析. *中华神经科杂志*, 2005, 38:507-509.]
- [7] Zhang Y, Zhang BA, Qu QQ, Chen F, Lü HD. Clinical and neurophysiological features of lipid storage myopathy. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2013, 48:275-276. [张燕, 张博爱, 瞿千千, 陈芳, 吕海东. 脂质沉积性肌病的临床和神经电生理特征. *郑州大学学报(医学版)*, 2013, 48:275-276.]
- [8] Chen WR, Mo SW, Chen YY, Ling YX. A correlative study of EMG and clinical features of myopathies. *Dang Dai Yi Xue*, 2012, 18:37-38. [陈文荣, 莫仕文, 陈奕奕, 凌亚兴. 肌肉疾病的肌电图与临床相关性分析. *当代医学*, 2012, 18:37-38.]
- [9] Dai YJ, Chen L, Guo YP, Guan HZ, Liu Z, Ren HT, Zhao YH, Cui LY. Clinical and pathological features of 20 patients of glycogen storage disease type II. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:91-95. [代英杰, 陈琳, 郭玉璞, 关鸿志, 刘智, 任海涛, 赵燕环, 崔丽英. 糖原累积病 II 型 20 例临床及病理特点. *中华神经科杂志*, 2011, 44:91-95.]
- [10] Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, Kissel JT; AANEM Consensus Committee on Late-Onset Pompe Disease. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*, 2012, 45:319-333.
- [11] Teener JW. Late-onset Pompe's disease. *Semin Neurol*, 2012, 32:506-511.
- [12] Hobson-Webb LD, Dearnley S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122:2312-2317.
- [13] Abdelmaseeh M, Smith B, Stashuk D. Feature selection for motor unit potential train characterization. *Muscle Nerve*, 2014, 49:680-690.
- [14] Cui LY, Zhou RL, Li BH, Du H. The application of automatic analysis of the electromyographic interference pattern in neurogenic and myogenic disorders. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2000, 7:255-258. [崔丽英, 周瑞玲, 李本红, 杜华. 肌电图干扰相自动分析在神经源性和肌源性损害中的应用. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2000, 7:255-258.]
- [15] Troni W, Cantello R, Rainero I. Conduction velocity along human muscle fibers in situ. *Neurology*, 1983, 33:1453-1459.
- [16] Blijham PJ, van Engelen BG, Drost G, Stegeman DF, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Diagnostic yield of muscle fibre conduction velocity in myopathies. *J Neurol Sci*, 2011, 309:40-44.
- [17] Stålberg E. Macro electromyography: an update. *Muscle Nerve*, 2011, 44:292-302.
- [18] Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A. Concentric-needle versus macro EMG: II. Detection of neuromuscular disorders. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112:853-860.

(收稿日期:2014-04-21)