

• 论著 •

单纯血清肌酶升高患者肌活检病理分析

牛军伟¹, 蒲传强¹, 汪茜², 尹西¹, 班瑞¹, 陈婷¹, 毛燕玲¹, 刘洁晓¹

1. 中国人民解放军总医院, 北京市 100853

2. 中国人民武装警察部队总医院, 北京市 100039

摘要:目的 通过分析单纯血清肌酶升高患者的肌肉病理诊断,了解单纯血清肌酶升高患者的病因。方法 采用归纳分析法分析了24例单纯血清肌酶升高患者的人口学资料、血清肌酶水平、肌电图及病理特点。结果 男性16例,女性8例,年龄3岁~54岁,平均年龄(32.56 ± 15.93)岁。血清CK波动于577.40~17720.00 U/L之间,平均(8081.83 ± 6065.50) U/L,LDH波动于150.20~1643.80 U/L之间,平均(415.30 ± 324.90) U/L。20例患者肌电图检查提示,15例为肌源性损害,3例正常,1例可疑肌源性损害,1例仅表现为运动单位时限偏短。肌肉病理提示2例为正常(8.33%)、5例(20.83%)为非特异性散在肌萎缩以及17例为肌病(70.83%),肌病包括肌营养不良13例(54.17%),炎性肌病组3例(12.50%)和Danon病1例(4.17%)。结论 无症状性单纯血清肌酶升高患者的病因较多,肌肉酶组织化学和免疫组织化学可以协助多数患者的病因诊断。

关键词: 肌病; 肌酶; 肌酸激酶; 肌活检; 肌肉病理

Muscle biopsy in patients with simple elevation of serum muscle enzyme

NIU Jun-Wei, PU Chuan-Qiang, WANG Qian, YIN Xi, BAN Rui, CHEN Ting, MAO Yan-Ling, LIU Jie-Xiao. Department of Neurology, The Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: PU Chuan-Qiang, E-mail: pucq30128@sina.cn

Abstract: Objective To investigate the cause of elevated serum muscle enzyme by analyzing the pathological diagnosis in patients with simple elevation of serum muscle enzyme. **Methods** The demographic data, serum muscle enzyme levels, electromyography, and pathological characteristics of 24 patients with simple elevation of serum muscle enzyme were subjected to inductive analysis. **Results** There were 16 males and 8 females, who were aged from 3 to 54 years, and the mean age of onset was (32.56 ± 15.93) years. Creatine kinase levels were 577.40–17720.00 U/L (mean value: 8081.83 ± 6065.50 U/L) and lactate dehydrogenase levels were 150.20–1643.80 U/L (mean value: 415.30 ± 324.90 U/L). Electromyography of 20 patients showed that 15 had myogenic damage, 3 were normal, one was suspected of myogenic damage, and one had shortened motor unit time. Muscle pathology revealed that 2 cases (8.33%) were normal, 5 (20.83%) had nonspecific scattered muscle atrophy, and 17 (70.83%) had myopathy, including 13 cases (54.17%) of muscular dystrophy, 3 cases (12.50%) of inflammatory myopathy, and one case (4.17%) of Danon disease. **Conclusions** There are many causes of asymptomatic elevation of muscle enzyme, and muscle enzyme histochemistry and immunohistochemistry are conducive to the diagnosis in most patients.

Key words: myopathy; muscle enzyme; creatine kinase; muscle biopsy; muscle pathology

肌酶主要包括肌酸激酶(creatine kinase, CK)及乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等,是诊断肌病的敏感指标。肌病患者血清肌酶可升高数倍或数百倍,但不同的肌病患者,其血清肌酶水平

不同,有的甚至是正常,如先天性肌病或晚期肌营养不良等。肌病患者血清肌酶升高的同时,多数伴有肌无力或肌萎缩等临床表现。但临床上一些患者仅表现为血清肌酶升高,而不伴有相应的临床表

收稿日期: 2014-12-20; 修回日期: 2015-02-16

作者简介: 牛军伟(1987-),女,硕士研究生,主要从事肌病及脑血管病的研究。

通讯作者: 蒲传强(1958-),男,主任医师,博士研究生,主要从事神经系统疾病的诊治,尤其是肌病、脑血管病以及周围神经与肌肉病理学诊断技术的研究。E-mail: pucq30128@sina.cn。

现,其原因复杂多样。本文回顾分析 24 例单纯血清肌酶升高的患者肌肉病理诊断,以探讨单纯肌酶升高的各种病因,为此类患者的处理提出有一定价值的诊断思路。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2009 年 7 月至 2014 年 12 月在我院因疑肌病而行肌活检的病例共 954 例,其中 24 例为单纯肌酶升高而无任何临床表现的患者。这些患者均排除了肝病、心脏病、感染、运动、中毒、电解质紊乱、酒精滥用及相关药物应用史。

1.2 研究方法

1.2.1 病例资料收集 详细询问患者病史、系统体格检查,实验室检测包括病毒性肝炎标志物、血清酶学、肝肾功能、甲状腺功能及血清铜蓝蛋白等,部分患者行血沉、自身抗体、类风湿因子及 C 反应蛋白等免疫炎症性指标的检测,检查包括心电图、肌电图、心脏、甲状腺及肝脏超声。统计患者的人口学资料、个人史、家族史及辅助检查结果。为明确血清肌酶升高的病因,经患者或监护人同意并签署肌活检知情同意书后,行肌肉活检手术及一系列肌肉组织相关病理检查。

1.2.2 肌肉病理技术 采用酶组织化学和免疫组织化学方法对 24 例患者的肌肉组织进行染色观察,酶组织化学包括苏木精-伊红(HE)染色、三磷酸腺苷酶染色(ATPase)、改良 Gomori 染色(MGT)、非特异性酯酶(NSE)染色、琥珀酸脱氢酶染色(SDH)、ACP 染色、糖原染色(PAS)、还原型辅酶 I 染色(NADH-TR)、油红 O 染色(ORO)及苏丹黑(SBB)染色;免疫组织化学包括:①肌营养不良:Dystrophin-R、Dystrophin-C、Dystrophin-N、Dysferlin、 α -sarcoglycan、 β -sarcoglycan 和 γ -sarcoglycan 等;②炎性肌病:C5B9、CD4、CD8、CD68、MHC-I 和 SRP19 等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,正态检验和独立样本 *t* 检验进行分析,正态分布结果以均数 \pm 标准差的形式表示,偏态分布结果以中位数 \pm 四分位数间距表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在 954 例肌活检病例中,有 24 例仅为单纯肌酶升高,占 2.52%,其中男性 16 例(66.67%),女性 8 例(33.33%),年龄 3~54 岁,平均年龄

(32.56 \pm 15.93)岁。发现血清肌酶升高的年龄 3~54 岁,平均(31.44 \pm 16.79)岁。在年龄分布方面,3~15 岁为 8 例(33.33%),17~24 岁为 10 例(41.67%),35~54 岁为 6 例(25.00%)。就诊时发现血清肌酶升高的时间 14 d~16 年,2 例患者小于 3 个月,7 例为 3~6 个月,15 例患者超过 6 个月。

2.2 肌肉病理

结合酶组织化学和免疫组织化学方法观察的结果判断:在本组 24 例中,有 2 例(8.33%)患者肌肉病理未见异常,有 5 例(20.83%)不能明确原因的散在肌萎缩,而其他 17 例(70.83%)病理诊断为各种肌病;肌病包括肌营养不良 13 例(54.17%),炎性肌病 3 例(12.50%;其中多肌炎 1 例、局灶性肌纤维坏死 1 例、炎性肌病 1 例)和 Danon 病 1 例(4.17%)。而在 13 例肌营养不良中,11 例为男性,占 90.90%。

2.3 肌电图

20 例患者接受肌电图检查,结果 15 例为肌源性损害,1 例可疑肌源性损害,1 例仅为运动单位时限偏短,而有 3 例患者肌电图正常。

2.4 血清肌酶水平

血清 CK 含量介于 577.40~17720.00 U/L 之间,平均(8081.83 \pm 6065.50)U/L,<1000 U/L 为 3 例,1000~5000 U/L 者有 16 例,>5000 U/L 有 5 例;LDH 波动于 150.20~1643.80 U/L 之间,平均(415.30 \pm 324.90)U/L;ALT 波动于 26.70~531.80 U/L 之间,平均(211.45 \pm 180.19)U/L,AST 波动于 24.30~384.30 U/L 之间,平均(194.62 \pm 135.16)U/L,且 CK、LDH 水平与病程无相关性($P > 0.05$)。

根据病理结果将患者分为肌营养不良组和非肌营养不良组,肌营养不良组的血清 CK 为 829.90~17720.00 U/L,平均(8320.40 \pm 6227.12)U/L;非肌营养不良组的血清 CK 为 577.40~14900.00 U/L,平均(7728.87 \pm 5324.38)U/L;统计学分析显示肌营养不良组血清 CK 水平显著高于非肌营养不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 例肌肉病理形态正常者的 CK 含量分别为 2194.40 U/L 和 1050.40 U/L,明显低于明确肌病的患者,提示这两例患者的肌酶升高也许是非特异性的。

15 例肌电图检查提示为肌源性损害者的血清 CK 含量在 577.40~6757.60 U/L,平均为(3944.28

± 1579.73) U/L, 而其他 5 例肌电图检查不明确损害者的血清 CK 含量为 1569.00 ~ 6822.00 U/L, 平均为 (3669.50 ± 1012.00) U/L, 两组 CK 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示明显的肌酶升高意味着存在明确的肌源性损害的可能。

3 讨论

肌酸激酶主要存在于线粒体和胞质中, 以骨骼肌和心肌含量最多, 少量存在于脑组织, 有 3 种同工酶: CK-MM (骨骼肌型)、CK-MB (心肌型) 及 CK-BB (脑型); 乳酸脱氢酶是一种糖酵解酶, 广泛存在于机体的各种组织中, 其中以心肌、骨骼肌和肾脏含量最为丰富。细胞膜的完整和功能正常保证肌酶极少渗透出细胞膜, 故血清中仅含少量 CK 及 LDH。病理情况下肌细胞膜缺陷或细胞膜通透性增加, 大量肌酶释放入血出现水平增高^[1]。

肌肉疾病是以肌无力、肌萎缩、肌肥大、肌肉压痛或强直等为临床表现的一组疾病, 主要包括肌营养不良、炎性肌病、先天性肌病及代谢性肌病等。不同肌肉疾病的患者可以有相似的临床表现, 以肌无力最常见; 在临床上, 有部分患者则以肌酶升高为唯一的临床表现, 而无肌肉受累的症状和体征, 既往文献将其称为无症状高 CK 血症^[2]。在国外报道无症状单纯肌酶升高者中, 30% 以上未能找到病因, 而本组未能找到原因的只占 8.30%; 这种明显的差异可能与我们对不明原因血清肌酶升高的患者在肌肉活检之前作了比较细致的临床排查有关。慢性持续的肌酶升高, 多提示存在肌肉疾病, 且儿童患者血清肌酶水平越高, 肌肉疾病的可能性越大^[2,3]。

1958 年 Ebashi 等^[4]发现 CK 是含量最多的肌肉特异性酶, 从此将 CK 作为肌病的常规检测项目。70% 不同类型进行性肌营养不良发病时伴有 CK 升高^[5], CK 的升高程度对于肌病的早期诊断有重要参考价值, 如肢带型肌营养不良患者血清 CK 升高达 100 倍, 内分泌性肌病升高 10 倍, 远端型肌营养不良症升高 3 倍。本研究中 CK 波动于 577.40 ~ 17720.00 U/L 之间, LDH 波动于 150.20 ~ 1643.80 U/L 之间, CK 值最高达正常高值 80 倍以上, 其中 < 1000 U/L 有 3 例, 1000 ~ 5000 U/L 者有 16 例, > 5000 U/L 有 5 例。2 例患者肌酶反复波动, 病程分别为 2 年及 4 年, CK 最高达 2194.4 U/L 和 1050.4 U/L, 为正常高值 5 倍以上, 但病理染色提示正常, 需长期随访观察。既往有学者认为 CK 高于正常高值 5 倍以上时提示肌源性

损害, 本研究结果与其不一致, 进一步支持无症状 CK 升高患者病因有多种, CK 值仅为早期诊断肌肉病提供重要线索, 对诊断及鉴别诊断无特异性, 肌活检有助于鉴别。Dabby 等^[6]及 Malandrini 等^[7]分别报道过无症状高 CK 血症患者, 其肌活检异常改变发生率分别为 55% (22/40) 及 91.89% (34/37)。国内有人报道 25 例慢性 CK 升高的患儿, 16 例获得诊断, 确诊率为 64%^[8]。本组 24 例患者, 通过肌活检, 有 17 例 (70.83%) 确诊为肌病, 其中 54.17% (13/24) 患者诊断为肌营养不良, 且男性占肌营养不良者的 90.90% (11/13), 所以对于 CK 升高的患者, 尤其是男性, 首先应考虑肌营养不良的可能。之外, 本组还诊断 3 例炎性肌病和 1 例 Danon 病; 而仅有 5 例为非特异性散在肌萎缩, 不能明确原因。

总之对于无症状肌酸激酶升高患者应仔细询问病史及详细体格检查, 如果持续肌酶升高较长时间又不能用其他原因解释时, 应想到肌病可能; 肌电图检查有可能协助判断原因, 但最终仍是依靠肌酶组织化学和免疫组织化学检查, 方能明确肌酶升高的原因。

参 考 文 献

- [1] Nakae Y, Stoward PJ, Kashiwayama T, et al. Early onset of lipofuscin accumulation in dystrophin-deficient skeletal muscles of DMD patients and mdx mice. *J Mol Histol*, 2004, 35 (5): 489-499.
- [2] Prella A, Tancredi L, Sciacco M, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol*, 2002, 249 (3): 305-311.
- [3] 熊晖. 儿童血清肌酸激酶升高的鉴别诊断. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27 (8): 557-559.
- [4] Vassella F, Richterich R, Rossi E. The diagnostic value of serum creatine kinase in neuromuscular and muscular disease. *Pediatrics*, 1965, 35: 322-330.
- [5] 沈定国. 关于肌酸激酶. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2008, 15 (3): 200.
- [6] Dabby R, Sadeh M, Herman O, et al. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates. *Isr Med Assoc J*, 2006, 8 (2): 110-113.
- [7] Malandrini A, Orrico A, Gaudiano C, et al. Muscle biopsy and in vitro contracture tests in subjects with idiopathic HyperCKemia. *Anesthesiology*, 2008, 109: 625-628.
- [8] 仇佳晶, 邱正庆, 魏珉, 等. 25 例慢性肌酸磷酸激酶升高患儿的临床分析. *中国实用儿科杂志*, 2007, 22 (9): 688-690.