

·论著·

## 肌电图和靶基因检测在强直性肌营养不良中的诊断价值

鹿英华, 邓艳春, 刘超, 康娟

空军军医大学第一附属医院神经内科, 陕西 西安 710032

**摘要:**目的 探讨强直性肌营养不良的临床特征, 评价肌电图和靶基因检测方法在诊断中的应用价值。方法 回顾性分析来自4个不同家系的6例患者的临床特点、肌电图和靶基因检测结果。结果 该组6例患者均存在不同程度肌强直、肌无力和肌萎缩及多系统受累等临床表现。肌电图显示, 肌源性损害伴肌强直放电阳性率为100%; 神经传导(NCS)提示, 3例有部分运动神经CMAP波幅降低, 余均正常。靶基因检测提示, 该组患者的强直性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)基因3'非翻译区(3'-UTR)的CTG重复异常扩增率为100%, 均>50次; 锌指蛋白9(ZNF9)基因的第1个内含子中CCTG重复扩增均正常。结论 在强直性肌营养不良的诊断中, 阳性家族史、典型的临床特征是诊断的基础, 肌电图是诊断筛选的首选方法, 特别是在强直性肌营养不良1型中阳性率更高, 靶基因分析是诊断和分型的金标准。[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 120-125]

**关键词:**强直性肌营养不良; 肌电图; 肌强直放电; 强直性肌营养不良蛋白激酶; 锌指蛋白9

中图分类号: R746.2

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.004

### Value of electromyography and target gene detection in diagnosis of myotonic dystrophy

LU Ying-Hua, DENG Yan-Chun, LIU Chao, KANG Juan

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Corresponding author: KANG Juan, Tel: 029-84775581, Email: kangjuan28@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of myotonic dystrophy (DM), and to evaluate the value of electromyography (EMG) and target gene detection in the diagnosis of DM. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical features, EMG findings, and target gene detection results of six patients with DM from four different families. **Results** All six patients were found to have the clinical manifestations of various degrees of myotonia, muscle weakness, amyotrophy, and multi-system involvement. EMG showed a positive rate of 100% for myogenic damage with myotonic discharge, and Nerve Conduction Study showed a reduction in the amplitude of compound muscle action potential in some motor nerves in three patients, with normal results in the other patients. Target gene detection showed an abnormal amplification rate of 100% for CTG repeat in the 3' untranslated region of the dystrophin myotonia protein kinase gene, with a number of >50, while normal CCTG repeats were observed in the first intron of the zinc finger protein 9 gene. **Conclusions** In the diagnosis of DM, positive family history and typical clinical features are the basis for diagnosis, and EMG is a preferred method for diagnosis and screening, with a higher positive rate in DM type 1. Target gene analysis is the gold standard for diagnosis and typing. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 120-125]

**Keywords:** myotonic dystrophy; electromyography; myotonic discharges; dystrophin myotonia protein kinase; zinc finger protein 9

强直性肌营养不良(myotonic dystrophy, DM)是一种 常染色体显性遗传的多系统受累的骨骼肌疾病, 临床核

收稿日期: 2020-10-30; 修回日期: 2021-01-11

作者简介: 鹿英华(1977-), 女, 神经电生理技师, 主要从事神经、肌肉电生理研究。

通信作者: 康娟(1977-), 女, 神经内科副主任医师, 硕士研究生, 主要从事运动神经元病、周围神经病、肌肉病、神经肌肉病理及神经电生理研究。Email: kangjuan28@163.com。

心症状有肌强直、肌无力和肌萎缩,可出现其他系统受累。临床分为强直性肌营养不良1型和2型(DM1和DM2),其中DM1是成人最常见<sup>[1-5]</sup>。目前该病诊断主要依据临床症状、肌酶、肌电图和肌肉病理为辅助,基因诊断是确诊条件。虽然DM骨骼肌病理可见特征性改变<sup>[2,6]</sup>,但病理检查是有创性操作,且病理结果阳性率与病程和活检部位相关。虽既往DM病例报道较多,但对于DM临床诊断方法如何合理选择无相关报道。为此,现将我院2019年1月—8月确诊DM患者临床资料报道如下,希望对临床诊断方法选择予以启示。

## 1 临床资料

### 1.1 观察指标

临床资料收集,包括患者性别、发病年龄、确诊年龄、家族史、起始症状、主要症状、其他系统症状、肌酶、心电图、肌肉病理、头颅MRI、基因检测分析结果等。

### 1.2 骨骼肌活检病理学检查

仅有1例患者进行右侧肱二头肌活检,留取3份标本,分别处理如下:新鲜的肌肉标本经液氮冷却的异戊烷快速冷冻,制成8  $\mu\text{m}$ 冷冻切片;石蜡包埋切片;行苏木-伊红(H&E)染色、改良 Gomori 染色(MGT)、还原型辅酶I四氮唑还原酶(NADH-TR)染色、糖原染色(PAS)和油红O(ORO)染色,光镜观察。部分标本经4%戊二醛固定,漂洗,1%锇酸固定,脱水,Epon812包埋,制成1  $\mu\text{m}$ 半薄切片,甲苯胺蓝染色定位,制成超薄切片,铅铀双染色,日本

JEM-1400透射电镜下观察、采图。

### 1.3 肌电图检查

采用丹麦Keypoint肌电图/诱发电位仪进行检测。行NCS和肌电图(EMG)检查,EMG采用常规同心圆针电极记录,选取肢体远近端肌肉检查,观测静息电位、轻度收缩状态下运动单位电位(MUPs),及大力收缩时的募集相<sup>[7]</sup>。

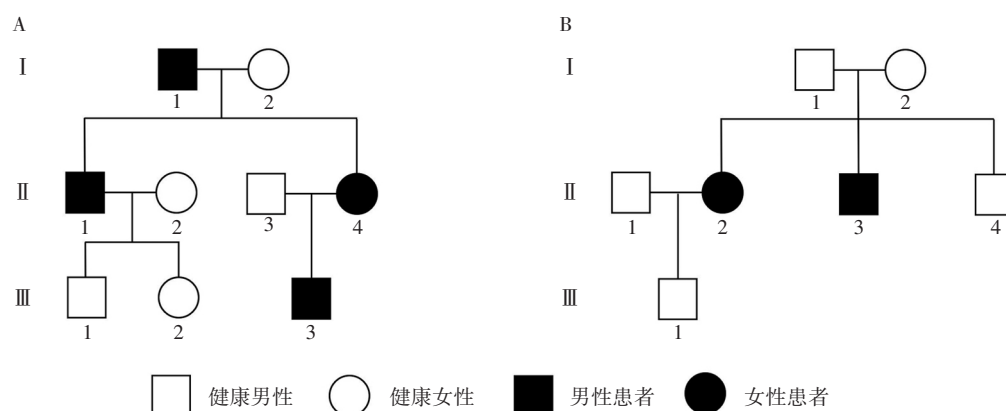
### 1.4 靶基因动态突变检测分析

各取3~5 mL外周血,用QIAGEN提取试剂盒(凯杰)提取核酸,通过质量检测后进行聚合酶链式反应(PCR)和三重引物PCR(TP-PCR)扩增,产物在ABI3730测序仪上通过毛细管电泳进行分析,使用GeneMarker软件,计算重复数(n)。判断标准:DM1:DMPK基因(CTG)<sub>n</sub>,<sub>n</sub>≤37正常,<sub>n</sub>>50致病;DM2型ZNF9基因(CCTG)<sub>n</sub>,<sub>n</sub>≤24正常,<sub>n</sub>>75致病<sup>[5,8-12]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

2.1.1 一般资料 来自2019年1月—8月空军军医大学西京医院神经内科肌电图筛查、基因确诊病例6例。其中,男性4例,女性2例;就诊年龄14~39岁,平均就诊年龄28.3岁;起病年龄8~29岁,平均起病年龄17.5岁;病程2~23年,平均11.6年;4例来自2个不同家系(图1),另2例为散发。



A: II 4为例4, III 3为例5; B: II 2为例5, II 3为例6

图1 4例强直性肌营养不良1型患者的家系图

2.1.2 起病特征及加重缓解因素 隐匿起病,以手握拳放松困难为首发症状,存在“热身现象”,即经反复活动后好转,其中1例同时合并智能减退、学习困难起病,3例遇冷手部僵直加重。

2.1.3 临床表现 患者均存在肌强直症状,表现为手握拳放松困难,收缩性和叩击性肌强直呈阳性,叩击易引出“肌球”,除例5外均有用力咬合后张口延迟,3例久坐后

起步困难。其次,6例均有颞肌、咬肌等面部肌肉萎缩,呈“斧状脸”,胸锁乳突肌萎缩4例,呈“鹅颈”,吞咽困难、饮水呛咳、构音障碍2例,手部及前臂肌肉萎缩4例,脚及小腿肌肉萎缩2例。肌无力以肢体远端为主,手握力、手及足背屈力弱4例,足下垂,易摔倒,波及肢体近端肌力降低2例,另有面肌无力、闭目露白1例。系统症状有:早秃3例,脱发2例,性功能减退3例,月经失调、流产、死胎1例,

白内障、血糖和、甘油三酯轻度升高、甲状腺功能减退、便秘各1例,智能和心理障碍2例,日间嗜睡且有高腭弓1例。见表1。

## 2.2 实验室检查

2.2.1 心肌酶、心电图及肿瘤筛查 肌酶化验肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)正常或轻中度升高,分别为CK: 196~697 IU/L, LDH: 150~294 IU/L(参考值CK: 50~310 IU/L, LDH: 120~250 IU/L)。例6甘油三酯升高, 2.53 mmol/L(参考值0.28~1.80 mmol/L)。心电图发现窦性心律不齐、窦性心动过缓、QRS波增宽和室内传导阻滞各1例(表1)。5例行肿瘤筛查均未发现异常。

2.2.2 肌电图 EMG呈肌源性损害伴肌强直放电,具体

表现为静息时可见肌强直放电,呈飞机俯冲样或摩托车发动声音,轻收缩可见低波幅短时限MUPs,大力收缩见早募集。NCS发现部分运动神经CMAP波幅降低。见图2和表1。

2.2.3 病理检查 经签署知情同意后,仅例6行肱二头肌病理活检,光镜显示:①HE染色肌纤维萎缩、肥大及脂肪变,可见大量核内移,核聚集;②Gomori染色未见破碎红纤维;③还原型辅酶I四氮唑还原酶(NADH)染色显示1型肌纤维萎缩和2型肌纤维肥大(图3和表1);电镜检查显示:横纹肌纤维粗细不等,部分肌细胞核内移、核聚集,肌原纤维灶性丢失。

表1 6例强直性肌营养不良患者的临床特征

序号	性别	起病/诊断年龄	家族史	加重/缓解因素	起始症状	肌强直	肌无力	肌萎缩	肌电图	肌肉病理	其他系统症状	CTG重复扩增数
1	男	17/29	—	遇冷/运动	握拳放松困难	握拳放松困难、咬合张口延迟、久坐站立行走困难	吞咽困难、构音障碍、手足肢体近端无力	斧状脸、鹅颈、手下肢远端肌肉萎缩	肌源性损害、肌强直放电、右正中神经CMAP波幅降低	ND	早秃、白内障、甲状腺功能减退、智能减退、心理障碍、心律不齐	100
2	男	27/29	—	—/运动	握拳放松困难	握拳放松困难、咬合张口延迟	肌力正常	斧状脸、鹅颈	肌源性损害、肌强直放电	ND	早秃、性功能减退	83
3	女	29/39	+	遇冷/运动	握拳放松困难	握拳放松困难、咬合张口延迟	手背屈力弱	斧状脸、手肌萎缩	肌源性损害、肌强直放电	ND	脱发、月经失调、流产、死胎	120
4	男	10/14	+	遇冷/运动	握拳放松困难	握拳放松困难、咬合张口延迟	手背屈力弱	斧状脸、鹅颈、手肌萎缩	肌源性损害、肌强直放电、双正中神经CMAP波幅降低	ND	便秘	70
5	女	15/33	+	—/运动	握拳放松困难	握拳放松困难、久坐站立行走困难	肌力正常	斧状脸	肌源性损害、肌强直放电	ND	脱发、窦性心动过缓	135
6	男	8/31	+	—/运动	握拳放松困难、智能减退	握拳放松困难、咬合张口延迟、久坐站立行走困难	闭目露白、吞咽困难、构音障碍、手足肢体近端无力	斧状脸、鹅颈、手下肢远端肌肉萎缩	肌源性损害、肌强直放电、右腓、双胫神经CMAP波幅降低	核内移、核聚集、1型肌纤维萎缩	早秃、血糖血脂高、性功能减退、白日嗜睡、智能减退、心理障碍、室内传导阻滞	135

注:CMAP:复合肌肉动作电位;ND:未做

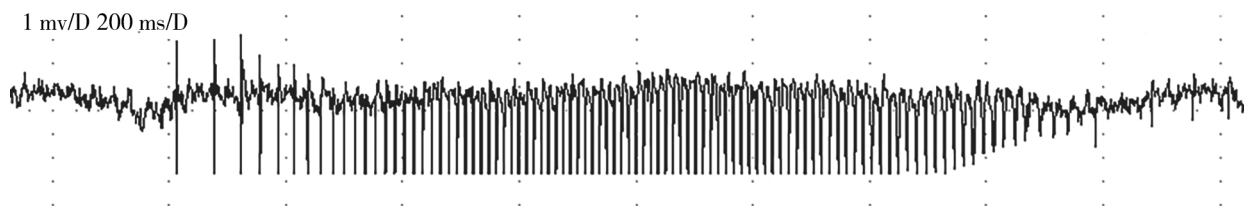
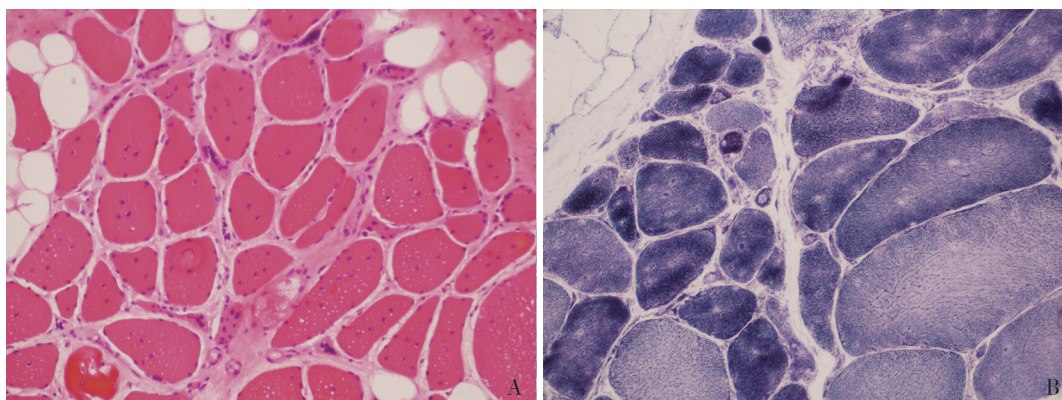


图2 肌强直电位图

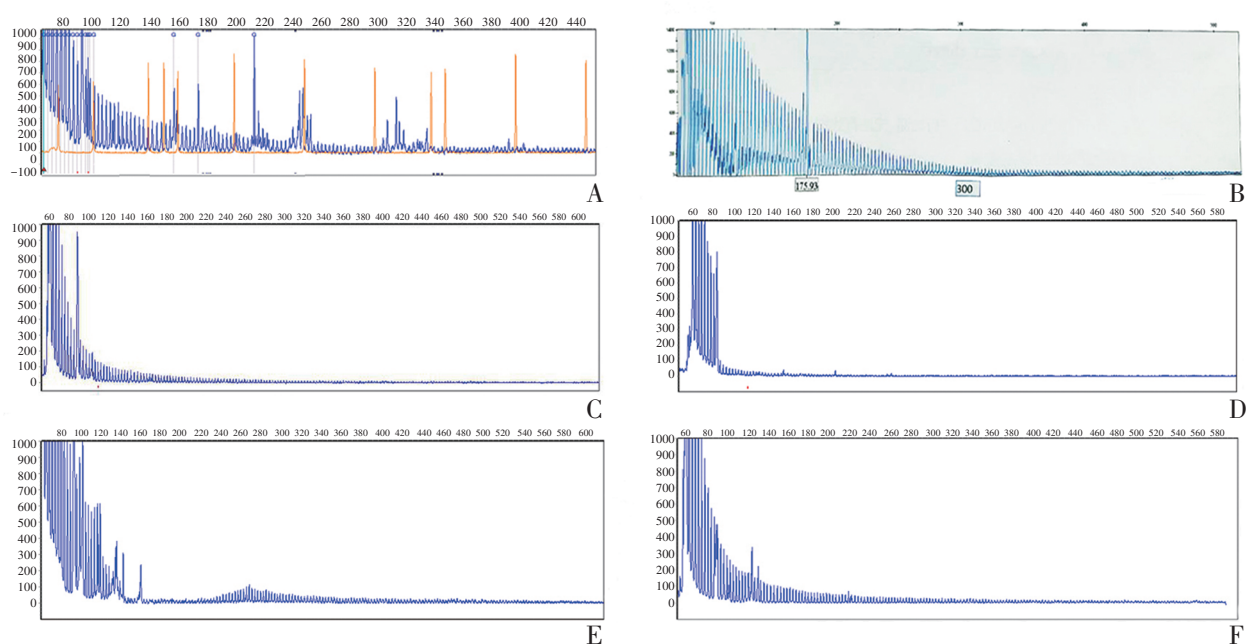
2.2.4 基因检测 行靶基因动态突变检测,6例DMPK基因(CTG) $n$ 致病性扩增,均 $n>50$ 次,ZNF9基因(CCTG)

$n$ 正常,均 $n<24$ ,全部基因确诊为DM1。见表1和图4。



A: HE 染色显示肌纤维萎缩、肥大及脂肪变,大量核内移、核聚集( $\times 200$ ); B: NADH 染色显示 1 型肌纤维萎缩和 2 型肌纤维肥大( $\times 400$ )

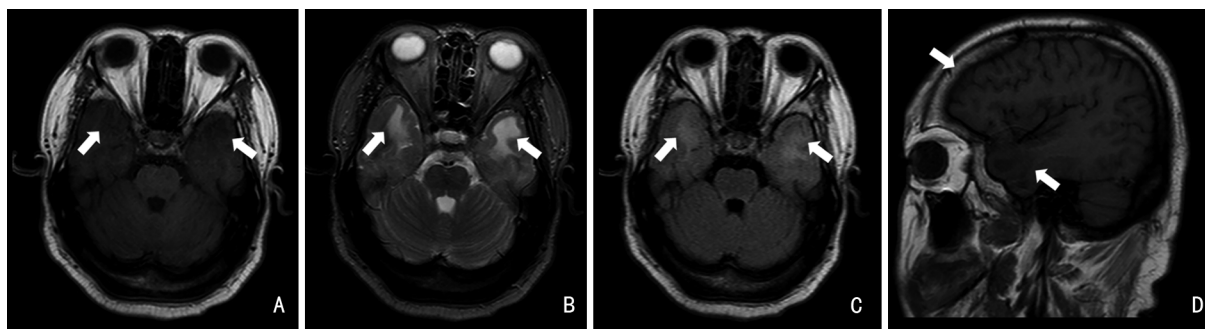
图3 例6患者的肌肉病理特征



A: (CTG)n 100 次; B: (CTG)n 83 次; C: (CTG)n 120 次; D: (CTG)n 70 次; E: (CTG)n 135 次; F: (CTG)n 135 次

图4 6例患者三重引物聚合酶链式反应(TP-PCR)检测结果

2.2.5 头颅 MRI 头颅 MRI 示累及中枢神经系统 2 例, 仅例 6 示颅骨内板增厚, 双颞叶白质异常信号。见图 5。



A: T1WI 低信号; B: T2WI 高信; C: Flair 高信号; D: T1WI 颅骨内板障增厚; A~C: 轴位; D: 矢状位

图5 例6头颅MRI结果显示双侧颞叶白质异常信号



### 2.3 治疗反应及随访

嘱适度锻炼,口服B族维生素、辅酶Q10等药物治疗;为缓解强直,例4口服美西律200 mg,3次/d,疗效不佳,自行停药;例1口服卡马西平100 mg,3次/d,僵直症状部分缓解。

患者病情均进展缓慢,病情最重的例1和例6日常活动受限,蹲下起立和上楼梯需攀扶。

### 3 讨论

DM是一种常染色体显性遗传性肌营养不良症,临床症状有肌强直、肌无力、肌萎缩,且多系统明显受累,表现有早发型白内障、早秃、糖耐量异常、性功能障碍、出汗多、脂溢性皮炎、心律失常、心脏病、限制性通气障碍、腹泻便秘、智能减退、心理障碍等,且癌症发病风险增加,心律失常、呼吸衰竭为常见致死原因<sup>[1,13]</sup>。根据临床表现和基因异常扩增的不同,目前DM分为2型:①DM1型:发病率为3~15/10万,由位于19q13.3的DMPK基因3'-UTR(CTG)<sub>n</sub>重复扩增,n>50次致病,根据发病年龄DM1分为4种类型:先天型、儿童型、经典成人型和晚发型,其中经典成人型最常见,临床以远端肌无力起病为特征,合并多系统受累,症状相对较重,病情严重程度与致病碱基重复数呈正相关,具有遗传早现现象<sup>[8,14-15]</sup>。②DM2型:发病率约为0.99/10万<sup>[16]</sup>,由位于3q21.3的ZNF9(也称CNBP)基因的第三个内含子中(CCTG)<sub>n</sub>重复扩增,n>75次致病,多成人起病,临床以近端肌无力起病为特征,存在明显的肌痛、肢体僵硬及疲劳感,临床表现存在性别差异,女性多肌无力,男性肌痛更常见,多系统受累程度一般较轻,致病碱基重复数与病情严重程度无相关性,无遗传早现现象<sup>[12,15,17]</sup>。另外,DM两型都有前突变期,即DM1的DMPK基因(CTG)<sub>n</sub>中n位于38~49,DM2的ZNF9基因(CCTG)<sub>n</sub>中n位于25~74,无症状,其后代有患病风险<sup>[12]</sup>。

DM骨骼肌活检特征性病理改变包括核内移、中心核、核聚集和肌浆块形成,纵切面呈链状核。DM1型常出现1型肌纤维萎缩、2型肌纤维肥大,这种选择性肌萎缩与DM2型相反<sup>[2,5-6,13]</sup>。临床CK水平正常或轻中度升高。EMG呈肌源性损害伴肌强直性放电,在肢体远近端肌肉均可发现,但远端肌肉更明显,且可发现临床下肌强直<sup>[13]</sup>。关于肌强直性放电,国内报道拇短展肌的最高阳性率可达87.5%<sup>[18]</sup>;国外报道11例DM1患者行EMG,发现在第一骨间肌和拇短展肌肌强直性放电阳性率为100%<sup>[19]</sup>;另一报道,在DM2中,存在肌强直症状<50%,EMG中肌强直放电阳性率低<sup>[17]</sup>。结合既往国内外报道,本研究虽病例数少,但可以反映出EMG对DM筛查有重要意义,特别是DM1阳性率高。然而,需要注意的是肌强直放电不仅见于DM,也可见于先天性肌强直、先天性副肌强直、高钾性周期性麻痹、代谢性肌病、先天性肌病、炎性肌病及中毒性肌病等<sup>[20]</sup>,需根据临床特征和基因检测

进一步鉴别。

本组全部患者诊断为DM1型,4例来自家系,另外2例为散发,散发病例不排除上代DMPK基因CTG处于前突变期可能。虽报道DM1病情严重程度与CTG致病碱基重复数呈正相关,但在本组患者中,从同一家系中比较,碱基重复数相同,甚至重复数女性高于男性时,男性症状较女性严重(如例5姐姐和例6弟弟的CTG重复数均为135,弟弟症状较重;例3母和例4子,CTG重复数分别为120和70,但儿子症状较重);从不同家系中比较,病情严重程度与致病碱基重复数,男性可能呈正相关,女性相关性不明显,推测在同一家系同性别间比较相关性可能明显。但由于本组病例数少,仍需后期观察。

本组患者系统受累症状表现为程度不等的白内障、早秃、性功能减退、便秘、内分泌及心脏传导异常,累及中枢神经系统仅2例,其中例6有智能障碍和精神行为异常,且头颅MRI发现颅骨板障增厚,颞部白质异常信号<sup>[5,21-22]</sup>,与既往报道一致<sup>[1,5,11,13]</sup>。

本组患者辅助检查均得到佐证,肌酶正常或轻中度升高;EMG呈肌源性损害伴肌强直放电,虽病例数少,但肌强直电位出现率100%,另外3例患者NCS提示部分运动神经CMAP波幅降低,结合EMG结果,考虑与肢体肌力降低和肌肉萎缩相一致。虽仅1例进行骨骼肌病理,病理改变与既往报道相似<sup>[13,19]</sup>。

目前DM尚无根治方法,建议适量有氧运动,其次对症治疗,对于肌强直症状严重者,可选用钠通道阻滞剂美西律治疗,但有致心律失常风险<sup>[1,12]</sup>。本组部分患者选用了美西律、卡马西平治疗。关于改善肌力,既往认为脱氢表雄酮有效<sup>[23]</sup>,但2008年法国一项多中心随机双盲安慰剂对照研究脱氢表雄酮没有阳性结论<sup>[24]</sup>。定期监测心电图和超声心动图,发现心动过缓、房室传导阻滞、房颤或持续性室性心动过速,植入起搏器、心律转复除颤器是有必要的,呼吸困难可无创呼吸机支持,白日过度嗜睡和疲劳,可考虑精神刺激剂包括莫达非尼等治疗,吞咽困难可经皮胃造瘘,腹胀、呕吐可服用促胃肠动力药多潘立酮,腹泻调整饮食结构;眼睑下垂、白内障可行眼科手术,足下垂可佩戴矫形器,内分泌方面,行糖耐量、血糖、糖化血红蛋白评估,及时调整饮食结构和口服降糖药,脱发可考虑使用米诺地尔或非那司提乳膏,孕前时进行遗传咨询<sup>[1,12]</sup>。目前进行的分子生物学治疗研究,包括基因组编辑、小分子疗法、反义寡核苷酸等,迎来希望,同时面临挑战<sup>[12]</sup>。

综上所述,DM诊断依据肌强直、肌无力、肌萎缩及多系统受累的临床表现;肌电图发现肌源性损害合并肌强直放电是DM的筛查时比较特征性改变;最终靶基因致病性的异常扩增是诊断和分型的金标准。

# 参 考 文 献

- [1] Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(5): 599-606.
- [2] Dubowitz V, Sewry CA. 肌肉活检[M]. 3版. 袁云, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 314-316.
- [3] 王新德, 沈定国. 神经病学—第14卷—肌肉疾病[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 16-637.
- [4] 吴江. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 355-356.
- [5] 卜碧涛, 李悦. 强直性肌营养不良[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(8): 654-658.
- [6] Liu Q, Zheng YF, Zhu YP, et al. Clinical, pathological and genetic characteristics of a pedigree with myotonic dystrophy type 1[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1931-1936.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 心电图规范化检测和临床应用共识修订版[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(11): 950-964.
- [8] Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(4): 358-367.
- [9] Thornton CA. Myotonic dystrophy [J]. *Neurol Clin*, 2014, 32(3): 705-719.
- [10] López Castel A, Overby SJ, Artero R. MicroRNA-Based therapeutic perspectives in myotonic dystrophy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5600.
- [11] 侯志刚, 宋学琴, 吴红然. 肌强直性综合征的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(10): 636-640.
- [12] LoRusso S, Weiner B, Arnold WD. Myotonic dystrophies: targeting therapies for multisystem disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 872-884.
- [13] Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease[J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 153(2): 82.e1-82.e17.
- [14] Hogrel JY, Ollivier G, Ledoux I, et al. Relationships between grip strength, myotonia, and CTG expansion in myotonic dystrophy type 1[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(12): 921-925.
- [15] 沈宏锐, 靳陶然, 孟雁欣, 等. 81例强直性肌病的临床、病理和分子生物学研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(1): 61-65.
- [16] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R. Knowledge of sub-types important to understanding of the prevalence of myotonic dystrophy[J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 46(3): 228.
- [17] Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(4): 535-546.
- [18] 郭秀明, 杨军. 心电图在强直性肌营养不良中的诊断价值[J]. *重庆医学*, 2013, 42(32): 3870-3871, 3874.
- [19] Burakgazi AZ. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: a study on 12 patients[J]. *Neurol Int*, 2019, 11(4): 8205.
- [20] Hehir MK, Logigian EL. Electrodiagnosis of myotonic disorders [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2013, 24(1): 209-220.
- [21] 胡文涛, 孙桂芳, 刘希, 等. 伴有脑部损害的强直性肌营养不良10例临床分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(9): 819-823.
- [22] 路延朋, 李端, 孙舒研, 等. 伴有脑白质病变的强直性肌营养不良[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(3): 166-170.
- [23] Sugino M, Ohsawa N, Ito T, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy[J]. *Neurology*, 1998, 51(2): 586-589.
- [24] Pénisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1[J]. *Neurology*, 2008, 71(6): 407-412.

责任编辑: 龚学民