

分级呈正相关,表明其在 CRF 动脉钙化的整个进程中起重要作用。高磷饮食干预后血管内 Msx2 表达则明显增加,考虑其相关机制可能是由于高磷诱导并上调转录因子 CBF α 1,促进骨形成蛋白(BMP)的表达,继而上调其下游因子 Msx2 的表达,但具体的影响机制目前还尚未清楚,有待于进一步的实验研究探讨。

综上所述,腺嘌呤灌胃联合高磷饮食是较为合适的研究 CRF 血管钙化的造模方法。CRF 血管钙化是一个类似成骨形成的过程,Msx2 也参与了 CRF 血管钙化病变的发生、发展过程,而高磷血症会加重 CRF 血管钙化程度,其机制可能与骨转录因子 Msx2 的表达水平升高有关。

参 考 文 献

- [1] London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arteriosclerosis vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 14(6):525-531.
- [2] 彭琼瑶,刘玲. 骨硬化蛋白在慢性肾脏病血管钙化中的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(3):218-222.
- [3] Persy V, D' Haese P. Vascular calcification and bone disease in the calcification paradox[J]. Trends Mol Med, 2016, 15(3):405-416.
- [4] 张东雪,李同妙,高少辉,张胜雷. 干扰 SET8 调节血管平滑肌细胞增殖、凋亡促进血管钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1):41-45.
- [5] 李红芬,贾俊亚,闫铁昆,等. III 型钠磷协同转运子 PIT-1 在高磷饮食尿毒症大鼠心肌损害中的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(9):687-691.
- [6] 崔炯,吴小婷,尤丹瑜,等. 巨噬细胞清除对补体 C3 缺失的单侧输

- 尿管梗阻小鼠肾间质纤维化的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(9):690-698.
- [7] Ciceri P, Falleni M, Tosi D, et al. High-phosphate induced vascular calcification is reduced by iron citrate through inhibition of extracellular matrix osteo-chondrogenic shift in VSMCs[J]. Int J Cardiol, 2019, 297:94-103.
- [8] 王立婷,汤日宁,刘必成. 慢性肾脏病-矿物质和骨代谢异常动物模型建立方法[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(10):798-800.
- [9] Agharazii M, St-Louis R, Gautier-Bastien A, 等. 炎症细胞因子和活性氧可作为慢性肾脏病相关的血管钙化的调节因子[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(9):898.
- [10] Claramunt D, Gil-Peña H, Fuente R, et al. Effects of growth hormone treatment on growth plate, bone, and mineral metabolism of young rats with uremia induced by adenine [J]. Pediatr Res, 2017, 82(1):148-154.
- [11] 高艳,刁宗礼,张启东,等. 腺嘌呤致慢性肾功能衰竭大鼠模型制备及钙磷代谢变化[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1):49-52.
- [12] 王琰,余毅,张红霞,等. Akt/mTOR 在高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化中的表达及对核心结合因子的调节[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(18):1446-1451.
- [13] 杨晶,赵衡,刘江华. 内皮细胞在血管钙化进程中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1):130-135.
- [14] Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, et al. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cells[J]. Exp Cell Res, 2015, 333(1):39-48.
- [15] Liu H, Chen B, Li Y. microRNA-203 promotes proliferation, differentiation, and migration of osteoblasts by upregulation of Msh homeobox 2[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10):17639-17648.
- [16] Cai C, Wang J, Huo N, et al. Msx2 plays an important role in BMP6-induced osteogenic differentiation of two mesenchymal cell lines: C3H10T1/2 and C2C12[J]. Regen Ther, 2020, 14:245-251.

(收稿日期:2020-07-27)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI] 10.3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 09. 015

http://www. lcnkzz. com/CN/10. 3969/j. issn. 1001-9057. 2021. 09. 015

• 病例报告 •

肢带型肌营养不良 2B 型误诊为多发性肌炎一例

伍怡 黄金莎 万艳 王涛 曹学兵 徐岩

[关键词] 肢带型肌营养不良 2B 型; Dysferlin 肌病; 多发性肌炎; 糖皮质激素

[中图分类号] R685.2 [文献标识码] B

患者,女,30 岁,因“双下肢乏力 2 年,加重半年余”于 2020 年 10 月 31 日入院。2 年前患者无明显诱因出现双下肢无力,表现为行走缓慢,症状时轻时重,无明显规律,未检查治疗。半年前自感肢体乏力症状逐渐加重,以近端为主,蹲起和上楼梯困难,遂就诊于我院。患者既往身体健康,否认家族遗传病史和中毒史。入院体格检查:T 36℃,P 79 次/分,R 20 次/分,Bp 126/85 mmHg,全身无皮疹,心、肺、腹检查无明显异常,四肢关节无肿胀压痛,活动正常,无肌痛及肌压痛,双上肢肌力 5 级,

肌张力正常,双下肢肌力 5 级,肌张力正常;生理反射正常存在,病理反射未引出。入院后完善相关检查:肌酸激酶(CK) 13 479 U/L(38~174 U/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血清肌酸激酶同工酶(CK-MB) 157.0 U/L(0~6.6 U/L),ALT 108 U/L(5~40 U/L),AST 120 U/L(8~40 U/L)。肾功能、自身免疫全套抗体、甲状腺功能、叶酸、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)及乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒筛查结果均正常。心电图示肌源性病损可能。先天性代谢筛查和特发性肌炎抗体谱检查未见阳性结果。诊断考虑多发性肌炎(PM)可能,予患者甲强龙 60 mg 静脉滴注 5 天及补钾、护胃、补钙等对症治疗后,患者诉肌无力好转,出院前查 CK 3 661 U/L,CK-MB 85 U/L。出院后患者口服强的松 60 mg 每日 1 次,每两周减 5 mg。出院

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

通讯作者:徐岩, E-mail: xuyanwx@126. com

1 周后复查肌酶升高至 5 000 U/L, 仍继续口服糖皮质激素治疗。出院 2 周后糖皮质激素减量至 55 mg/d, 患者感双下肢无力加重, 由之前能扶楼梯行走, 现在感抬腿困难, 双上肢抬起稍无力, 向后穿衣时困难, 为求进一步诊治于 2020 年 12 月 12 日再次于我院就诊, 考虑患者对糖皮质激素治疗效果欠佳, 完善肌肉组织病理活检结果示: 镜下未见明确胞浆内脂滴或糖原空泡, 未见破碎红纤维或镶边空泡, 未见束周萎缩或成群萎缩 (图 1)。免疫组织化学染色结果示: dysferlin 肌纤维膜及胞浆阴性; 主要组织相容性复合体 (MHC)-I 部分肌纤维膜阳性; 未见 C5b-9 沉积于血管壁; 未见明显 CD4⁺、CD8⁺ 阳性细胞; 见部分 CD20⁺、CD68⁺ 阳性细胞 (图 2)。特殊染色结果: 腺苷三磷酸酶染色 (ATPase) 可见两型肌纤维镶嵌分布, 未见同型肌纤维群组化; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸染色 (NADH) 可见少许肌纤维肌原纤维间网格状结构紊乱; 改良的高墨瑞三色法 (MGT) 未见破碎红纤维或镶边空泡; 琥珀酸脱氢酶染色 (SDH) 未见破碎蓝纤维或血管壁强染现象; 细胞色素氧化酶染色 (COX) 未见酶活性减低或增高; 细胞色素氧化酶和琥珀酸脱氢酶双重染色 (SDH/COX) 未见蓝纤维; 过碘酸雪夫染色 (PAS) 未见糖原含量增多; 油红 O 染色 (ORO) 未见脂滴含量增多; 酸性磷酸酶可见少数肌纤维酶红染。进一步行基因检测结果显示, 患者 DYSF 基因存在一个致病性 c. 6080G > A (p. Trp2027Ter) 无义变异位点和一个疑似致病性 c. 1440_1443del (p. Ser481fs) 移码变异位点, 并且两个突变位点分别来自患者父母, 与 dysferlin 肌病常染色体隐性遗传的方式相符。患者最终确诊为 dysferlin 肌病。

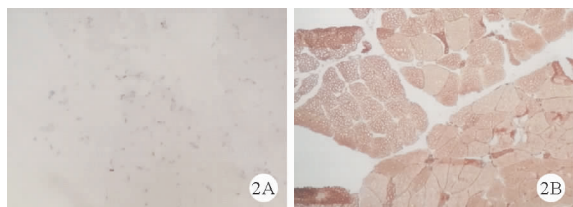


图 2 患者肌肉组织免疫组织化学染色结果及阳性对照 (A: 患者 dysferlin 着色缺失; B: dysferlin 阳性对照, $\times 200$)

讨论

Dysferlin 肌病临床表现多样, 根据最早受累的肌群分为 3 类: 四肢近端肌、骨盆带肌受累的肢带型肌营养不良 2B 型 (LGMD2B), 腓肠肌受累的 Miyoshi 远端型肌营养不良/Miyoshi 远端型肌病 (MM), 胫骨前群肌受累的胫骨前群肌病 (DMAT)。3 种常见亚型间除临床首发表现不同, 发病年龄、CK 水平、病理

变化、基因型均无明显差异^[1-2]。MM 及 DMAT 型因为无力症状累及的首发肌群与 PM 不同, 因此容易鉴别。而常见的 LGMD2B 亚型与 PM 在疾病特点、辅助检查方面多有相似, 容易混淆。两种疾病均可于中青年起病、临床表现为四肢近端和骨盆、肩胛带无力和萎缩, CK 增高, 心电图呈肌源性损害, 肌肉活检呈肌纤维变性、坏死并伴有炎症浸润等特点。但两种疾病临床谱表现不尽相同。LGMD2B 与遗传因素直接相关, 而 PM 目前病因未明, 可能与免疫、遗传或感染相关, 因此病程长、伴家族史提示 LGMD2B 可能性大。PM 除肢体无力外, 颈肌无力及肢体压痛比较突出, 还可累及其他系统, 并可伴有 ESR、CRP、肌炎抗体等指标异常; 而 LGMD2B 通常不具备上述特点。需要警惕的是, 肌无力伴肌炎抗体阴性或未累及其他系统也不可轻易排除 PM 诊断。最近国内一项单中心大样本研究提示, PM 患者肌炎抗体总体阳性率为 89.20%^[3], 但既往研究中 PM 患者肌炎抗体检出率为 5%~59%^[4-6], 多数研究检出率较低。PM 患者最常合并的肺部损害为间质性肺炎, 发病率仅约 40%^[7]。也有研究指出 PM 伴发 CRP 增高的发生率为 26.8%^[8]。

此外, 两种疾病也具有各自的特异性指标。当肌肉活检发现 CD8⁺T 淋巴细胞围绕在形态正常的表达 MHC-I 的肌纤维周围, 或侵入和破坏肌纤维时, 对诊断 PM 具有特异性^[9]。免疫组织化学染色发现 dysferlin 蛋白表达缺失或降低高度提示 dysferlin 肌病。值得注意的是, dysferlin 表达缺失或降低也可见于其他遗传性肌病, 如 LGMD2A、LGMD1C 可见 dysferlin 蛋白轻度降低, Becker 型肌营养不良可见由于 dystrophin 蛋白缺失导致 dysferlin 蛋白继发性缺失。确诊 LGMD2B 的金标准是基因检测发现 DYSF 基因突变, 并在家系中得到验证。

本例患者为青年女性, 慢性起病, 波动病程, 抬腿、抬肩、穿衣困难均提示近端肢体受累为主, CK 增高明显, 颈肌肌力正常、无肌肉压痛、无其他系统受累证据、肌炎抗体阴性等不支持 PM 诊断。但患者无家族史, 早期糖皮质激素治疗有效, 提示 PM 可能。后期患者症状恶化, 进一步对其完善肌肉活检和基因检测确诊为 LGMD2B。

此前一篇文献报道了相似情况^[10]: 1 例青年女性患者以四肢近端无力起病, 慢性病程, 无其他系统受累, 也无遗传病史等其他病史, 早期接受糖皮质激素治疗有效, 后因症状恶化, 最终经免疫组化及基因检测确诊为 dysferlin 肌病。不同的是, 该例患者接受糖皮质激素治疗前的肌肉病理活检提示炎性改变, 后再次行病理活检提示肌营养不良改变。一项临床研究指出, 重复两次进行肌肉活检结果的一致率仅 19.6%^[11]。因此当患者

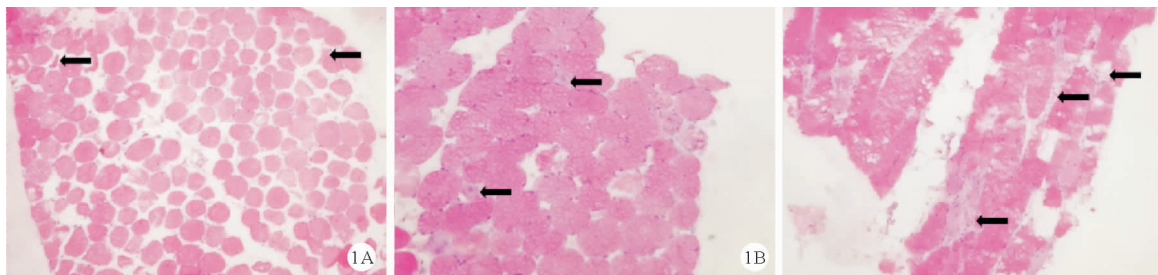


图 1 患者肌肉组织病理检查苏木素-伊红 (HE) 染色结果 (肌纤维大小不等, 肌纤维核聚集及肌裂均不明显, 肌束膜及肌内膜纤维组织增生不明显; A: 箭头示部分肌纤维轻度萎缩; B: 箭头示少数肌纤维变性坏死; C: 箭头示少数炎症细胞散在分布; $\times 200$)

的诊断与治疗不一致时,进行免疫组化及基因检测非常重要。

通常认为,糖皮质激素治疗对 PM 有效^[12],而 dysferlin 肌病接受糖皮质激素治疗后无效甚至肌无力症状加重^[13]。本例患者早期糖皮质激素治疗有效,因此被误诊为 PM。虽然通常认为糖皮质激素治疗不能改善 dysferlin 肌病症状,但也有少量接受糖皮质激素治疗后早期^[10,14]及全程缓解^[15-16]的病例。dysferlin 肌病糖皮质激素治疗的疗效差异可能与以下因素有关:dysferlin 肌病对不同种类的糖皮质激素反应不同,新型糖皮质激素可能对改善 dysferlin 肌病症状有益。一项关于泼尼松龙和解离性类固醇艾美龙的对照研究结果显示,艾美龙能够稳定 dysferlin 缺乏的 B6A/J 小鼠的肌膜、增强肌纤维损伤后的修复能力、降低肌膜脂质流动、增加肌力、减少晚期成脂性浸润造成的肌肉损失,相反地,泼尼松龙会导致小鼠肌无力和肌纤维萎缩增加^[17]。另一项研究中也观察到糖皮质激素 Δ -9,11 修饰后得到的解离性类固醇能减轻 dysferlin 缺失小鼠模型的炎症反应,改善小鼠肌肉功能^[18]。另外,基因差异可能也起一定作用。1 例 MM 肌病患者接受地塞米松 10 mg/d 治疗 5 天后逐渐减量,症状缓解,直至确诊 MM 肌病后停用糖皮质激素,期间病情无反复^[15]。而另一例 MM 肌病患者接受小剂量甲基泼尼松龙治疗后病情却迅速恶化,对其行基因检测后发现迄今为止报道的最大片段母系来源的外显子 6-44 大片段重复突变^[19]。DYSF 基因突变谱很大,这两例 MM 肌病患者对糖皮质激素的反应截然不同,可能与基因突变不同有关,但缺乏更多研究证明。也有一些研究对相关机制进行了探讨,但结果不尽相同。一项体外研究发现,糖皮质激素通过上调 dysferlin 的表达促进肌纤维母细胞向成熟骨骼肌分化^[20],糖皮质激素可能上调并依赖 dysferlin 的表达,改善 dysferlin 肌病患者症状,但与 Walter 等^[21]在临床研究中观察到 dysferlin 表达残存组比 dysferlin 表达缺失组接受糖皮质激素治疗后肌力下降更明显的现象不相符。dysferlin 的表达与糖皮质激素治疗后 dysferlin 肌病症状加重或缓解的关系需要进一步实验验证。另外,dysferlin 肌病肌纤维变性、坏死的过程中可以继发炎症改变^[22],推测糖皮质激素治疗改善炎症灶可能与症状早期缓解有关。

临床上通常将糖皮质激素治疗是否有效作为鉴别 PM 与 dysferlin 肌病的重要依据之一,但极少数 dysferlin 肌病患者接受糖皮质激素治疗后表现为短期甚至长期缓解。因此患者对糖皮质激素敏感不能排除 dysferlin 肌病。当诊断有疑问时需及时进行肌肉活检,必要时联合免疫组化、基因检测明确诊断。

参 考 文 献

- [1] Fanin M, Angelini C. Progress and challenges in diagnosis of dysferlinopathy[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(5): 821-835.
- [2] Izumi R, Takahashi T, Suzuki N, et al. The genetic profile of dysferlinopathy in a cohort of 209 cases: Genotype-phenotype relationship and a hotspot

- on the inner DysF domain[J]. Hum Mutat, 2020, 41(9): 1540-1554.
- [3] 王雯雯, 张培玉, 王俊狄, 等. 多发性肌炎/皮肌炎患者肌炎特异性抗体与临床特征相关性分析[J]. 浙江医学, 2020, 42(16): 1716-1720.
- [4] 侯睿宏, 张莉芸, 薛登峰, 等. 多发性肌炎及皮肌炎的肌炎自身抗体检测的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(A1): 19830-19832.
- [5] 李柳冰, 吴婵媛, 王迁, 等. 肌炎特异性自身抗体研究进展[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(12): 958-961.
- [6] 张巍. 特发性炎症肌病诊断发展历程[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(10): 651-655.
- [7] 刘剑雯, 陈志涵, 高飞, 等. 98 例多发性肌炎、皮肌炎临床特征对比分析[J]. 福建医药杂志, 2019, 41(6): 29-32.
- [8] 王妍华, 莫凌菲, 罗静, 等. 多发性肌炎和皮肌炎 145 例临床特点与治疗转归分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(2): 116-120.
- [9] 卢昕, 张立宁. 肌活检在特发性炎症肌病诊断和临床分型中的价值[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(6): 949-951.
- [10] 崔文师, 任洁. Dysferlinopathy 早期误诊为多发性肌炎一例[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 63-64.
- [11] 张羽彤, 蒲传强, 班璐, 等. 肌肉病患者 56 例重复肌肉活体组织检查分析[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(8): 620-624.
- [12] 吴炜, 邓丹琪. 多发性肌炎/皮肌炎治疗研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(3): 338-342.
- [13] Xu C, Chen J, Zhang Y, et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B misdiagnosed as polymyositis at the early stage[J]. Medicine, 2018, 97(21): e10539.
- [14] 刘芳, 孙保东, 刘冬舟. 肢带型肌营养不良 2B 型误诊为多发性肌炎 1 例[J]. 医学信息, 2019, 32(2): 189-190.
- [15] Wang M, Guo Y, Fu Y, et al. Atypical Miyoshi distal myopathy: A case report[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 3068-3072.
- [16] Takahashi K. Effects of Prednisone on a Patient with Dysferlinopathy Assessed by Maximal Voluntary Isometric Contraction: Alternate-Day Low-Dose Administration for a 17-Year Period[J]. Case Rep Neurol, 2019, 11(1): 10-16.
- [17] Sreetama SC, Chandra G, Van der Meulen JH, et al. Membrane Stabilization by Modified Steroid Offers a Potential Therapy for Muscular Dystrophy Due to Dysferlin Deficit[J]. Mol Ther, 2018, 26(9): 2231-2242.
- [18] Baudy AR, Reeves EKM, Damsker JM, et al. Δ -9, 11 Modification of Glucocorticoids Dissociates Nuclear Factor- κ B Inhibitory Efficacy from Glucocorticoid Response Element-Associated Side Effects [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 343(1): 225-232.
- [19] Di L, Guan Y, Shen X, et al. A unique case of dysferlinopathy with a large-segment duplication mutation who experienced rapid deterioration after small-dosage corticosteroid treatment[J]. J Neurol Sci, 2017, 376: 35-37.
- [20] Belanto JJ, Diaz-Perez SV, Magyar CE, et al. Dexamethasone induces dysferlin in myoblasts and enhances their myogenic differentiation[J]. Neuromuscular Disord, 2010, 20(2): 111-121.
- [21] Walter MC, Reilich P, Thiele S, et al. Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 26.
- [22] 张惠丽, 李泽, 成秋生, 等. Dysferlin 肌病两家系三例临床表型及基因突变分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(7): 514-519.

(收稿日期: 2021-03-10)

(本文编辑: 张一冰)