

婴幼儿期 Duchenne 肌营养不良就诊原因及肌酶谱特点分析

罗智强, 韩春锡, 廖建湘

深圳市儿童医院神经内科, 广东 深圳 518038

【摘要】 目的 探析婴幼儿期 Duchenne 肌营养不良(DMD)患儿首次至神经专科就诊原因及其肌酶谱特点,旨在帮助临床医生早期识别该病,减少误诊、避免漏诊。**方法** 收集2015年6月至2019年6月期间在深圳市儿童医院神经内科住院的39例3岁前确诊的DMD患儿,回顾性分析其首次至神经专科就诊原因及其血清肌酶谱异常特点和婴、幼儿两个时期的肌酶谱有无变化。**结果** 15例DMD患儿首次至神经专科就诊是因“发现肌酶增高”就诊,9例是因“发现肌酶、肝酶均增高”就诊,12例是因“发现肝酶增高”就诊,仅3例是因“肌无力”就诊,因发现肌酶增高就诊者占61.5%;39例DMD患儿的首次就诊时的肌酶谱同步显著升高,肌酸激酶(CK)和肌肉型肌酸激酶同工酶(CKMM)升高最为显著,CK为正常上限值的53.8~203.1倍,CKMM为正常上限值的22.6~205.0倍,乳酸脱氢酶(LDH)升高至3.2~31.3倍,谷草转氨酶(AST)为正常上限值的3.9~27.2倍;婴幼儿期和幼儿期DMD患儿的肌酶谱比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 婴幼儿期DMD患儿多数无明显肌无力表现,大部分患儿首次就诊神经专科是因为发现显著升高的肌酶,且幼儿期和婴幼儿期患儿的肌酶持续处于显著高水平,并未随年龄增长而降低。在诊疗过程中遇到肌酶谱同步显著升高、尤其是CK和CKMM升高数十倍甚至两百余倍的婴幼儿,而心肌炎等常见病因不能解释的,应高度警惕DMD,尽早完善DMD基因等相关检查确诊,尽早联合治疗,以改善生存质量和延长寿命。

【关键词】 婴幼儿; Duchenne 肌营养不良; 就诊原因; 肌酶谱; 早期识别

【中图分类号】 R723 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)03-0329-03

Analysis of reasons for first hospitalization and the characteristics of muscle enzymes of Duchenne muscular dystrophy in infants. LUO Zhi-qiang, HAN Chun-xi, LIAO Jian-xiang. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the reasons for first hospitalization to the Department of Neurology and the characteristics of muscle enzymes of Duchenne muscular dystrophy (DMD) in infants, so as to help clinicians to identify the disease early, reduce misdiagnosis and avoid missed diagnosis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the reasons for the first visit to the Department of Neurology, the abnormal characteristics of muscle enzymes in 39 cases of DMD diagnosed before the age of 3 years, and the changes of muscle enzymes in infants and young children with DMD in Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital from June 2015 to June 2019. **Results** There were 15 cases went to the Department of Neurology for the first time because of "increased myosin", 9 cases because of "increased myosin and liver enzymes", 12 cases because of "increased liver enzymes", and only 3 cases because of "muscle weakness", with the reason for "increased myosin" accounting for 61.5% of the total. The muscle enzymes in 39 cases of DMD patients were significantly increased synchronously, and the creatine kinase (CK) and muscle-specific creatine kinase (CK-MM) was the most significant. CK increased by 53.8 times to 203.1 times of the upper limit, CKMM by 22.6 times to 205.0 times, lactate dehydrogenase (LDH) by 3.2 times to 31.3 times, and aspartate transaminase (AST) by 3.9 times to 27.2 times. There was no significant difference in muscle enzymes between infants and young children with DMD ($P>0.05$). **Conclusion** Most of infants and young children with DMD showed no obvious muscle weakness. Most of the children with DMD first visited the Department of Neurology because they found significantly increased myosin, and the myosin in infancy and young children remained at significantly high levels without decreasing with age. In the process of diagnosis and treatment, infants and young children with significantly increased myosin spectrum, especially those with tens or even more than 200 times of increase in CK and CKMM, and those with common causes such as myocarditis that cannot be explained, should be alert to DMD. It is helpful to improve the diagnosis of DMD gene and other related tests as soon as possible, and combine treatment as soon as possible, so as to improve the quality of life and prolong life.

【Key words】 Infants and young children; Duchenne muscular dystrophy; Reasons of hospitalization; Muscle enzymes profiles; Early identification

Duchenne 肌营养不良(duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种罕见的伴 X 连锁隐性遗传性神经肌肉病,突出特点是进展性的肌无力和肌萎缩、最后完全丧失自主运动功能。DMD 是一种预后严重不良、高度致

死性肌肉病,自然病程下 10 岁前后丧失行走功能,多于 20 岁左右死于严重的心肺功能不全。虽然目前尚缺乏完全根治 DMD 的治疗手段,但早期联合治疗可以延缓病程进展,显著改善预后提高生活质量,延长

基金项目:广东省深圳市医疗卫生三名工程项目(编号:SZSM201812005);广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(编号:SZGSP012);广东省深圳市医学重点学科建设经费资助(编号:SZXK033)

通讯作者:廖建湘, E-mail: liaojianxiang@vip.sina.com

寿命。然而,DMD 早期起病隐匿,婴幼儿期多没有肌无力症状,通常不易被发现或被误诊为心肌炎等常见病,延误治疗。本研究收集 39 例 3 岁前确诊的婴幼儿期 DMD 患儿,分析总结其首次至神经专科就诊原因以及首次就诊时外周血肌酸激酶(CK)、肌肉型肌酸激酶同工酶(CKMM)、乳酸脱氢酶(LDH)、谷草转氨酶(AST)的异常特征。上述这些肌酶谱指标几乎是各级医院、包括基层医院住院或体检项目常查的。因此,分析 3 岁前 DMD 患儿首次至神经专科就诊原因及肌酶谱特点,旨在帮助临床医生,尤其是非神经专科医生早期识别该病,避免漏诊或误诊,尽早确诊,尽早联合干预治疗,提高 DMD 患儿生活质量和远期寿命。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 6 月至 2019 年 6 月在深圳市儿童医院神经内科住院治疗的 39 例婴幼儿 DMD 患儿的临床资料,所有患儿均通过 DMD 基因检测等辅助检查确诊。39 例患儿中男性 38 例,女性 1 例;婴儿(年龄 ≤ 1 岁) 15 例、幼儿(1 岁 $<$ 年龄 ≤ 3 岁) 24 例;首次至神经专科就诊年龄为 0.5~3.0 岁,平均(1.80 \pm 0.95)岁。

1.2 方法 (1)归纳总结 39 例 DMD 患儿首次至神经专科就诊的原因;(2)收集整理 39 例 DMD 患儿首次就诊时的血清肌酶谱:CK、CKMM、LDH、AST 的检测值。(3)收集整理 15 例婴儿 DMD 患儿和 24 例幼儿 DMD 患儿的外周血 CK、CKMM、LDH、AST 的检测值,并比较婴儿及幼儿 DMD 患儿血清肌酶谱有无变化。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组

间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首次至神经专科就诊原因 39 例 DMD 患儿中,除 3 例是因出现鸭步、蹲下站立困难等肌无力表现至神经专科就诊外,其余 36 例均是儿保科体检、入托儿所和幼稚园体检或呼吸道感染、儿童腹泻等常见疾病就诊时查血生化偶然发现肌酶、肝酶显著异常而至神经专科就诊的。其中常规体检及入园体检发现肌酶升高 4 例、发现肌酶和肝酶均升高 4 例、发现肝酶升高的 9 例,因呼吸道感染住院治疗而发现肌酶升高的有 8 例、发现肌酶和肝酶均升高 3 例、发现肝酶升高 2 例,因儿童腹泻病住院治疗而发现肌酶升高的有 3 例、发现肌酶和肝酶均升高 2 例,因外科手术住院而发现肌酶升高 1 例、肝酶升高 1 例。因此,首次至神经专科就诊因“发现肌酶升高”有 15 例,因“发现肌酶、肝酶均升高”有 9 例,因“发现肝酶升高”有 12 例。因肌酶升高至神经专科首次就诊的占比 61.5%。

2.2 首次就诊时血清肌酶谱的检测值 39 例 DMD 患儿的外周血 CK、CKMM、LDH、AST 的检测值均同步显著升高,尤以 CK 和 CKMM 升高最为显著。CK 为正常上限值的 53.8~203.1 倍,平均(24 600.0 \pm 9 376.2) IU/L;CKMM 为正常上限值的 22.6~205.0 倍,平均(510.1 \pm 327.3) ng/mL;LDH 为正常上限值的 3.2~31.3 倍,平均(1 686.4 \pm 1 026.2) IU/L;AST 为正常上限值的 3.9~27.2 倍,平均(386.1 \pm 198.6) IU/L。

2.3 婴儿期和幼儿期 DMD 患儿外周血肌酶谱比较 婴儿期和幼儿期 DMD 患儿首次就诊时外周血 CK、CKMM、LDH、AST 的检测值比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 婴儿期和幼儿期 DMD 患儿肌酶谱检测值比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | CK (IU/L) | CKMM (ng/mL) | LDH (IU/L) | AST (IU/L) |
|-------|----|------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| 婴儿组 | 15 | 25 714.3 \pm 7 215.2 | 412.5 \pm 118.6 | 1 886.6 \pm 557.8 | 512.3 \pm 148.1 |
| 幼儿组 | 24 | 23 914.6 \pm 6 891.4 | 579.2 \pm 168.5 | 1 573.2 \pm 468.3 | 767.9 \pm 224.7 |
| t 值 | | 0.574 | 1.675 | 0.921 | 1.916 |
| P 值 | | 0.565 | 0.102 | 0.363 | 0.062 |

注:CK 正常参考值为 24~229 IU/L、CKMM 正常参考值为 0~6.8 ng/mL、LDH 正常参考值为 155~229 IU/L、ALT 和 AST 正常参考值均为 0~40 IU/L。

3 讨论

DMD 是一种 X 连锁隐性遗传神经肌肉病,属于罕见病,其发病率为 1/(4 000~5 000)活产男性婴儿^[1]。本组研究中,39 例 DMD 患儿中绝大多数亦为男性:男性有 38 例,女性仅 1 例。DMD 是一种进展性、预后严重的肌肉病。自然病程下多数患儿 10 岁左右失去独走功能,20 岁左右死于严重的心肺功能不全^[2]。DMD 早期起病隐匿,婴幼儿期通常不会出现明显肌无力症状,3~4 岁后才逐渐出现鸭步、爬楼梯受限、蹲下起立障碍等肌无力特征^[3]。本组研究中,39 例 3 岁前确诊 DMD 的患儿中仅有 3 例是因“肌无力”至神经科就诊而被确诊。虽然目前临床上尚无完全根治 DMD 的治疗方法,但在肌纤维坏死程度较低的婴幼

儿期给予多种方法联合治疗,如糖皮质激素治疗、肌肉保护剂、干细胞移植治疗、基因治疗等,可以保护尚未病变的肌细胞,显著延缓病程进展^[3]。尤其是早期基因治疗更能显著抑制肌肉病理进展,促进肌细胞再生及减少纤维化^[4]。比如目前正处于临床试验的基因治疗:利用 53 号外显子跳跃技术对 53 号外显子变异的 DMD 患儿进行基因治疗,可以显著提高抗肌萎缩蛋白(Dystrophin, Dys)的表达量,从而延缓甚至阻止肌肉变性坏死的病理进展^[5-6]。国外一项长达 14 年的随访研究显示,在 3 岁前即使单用糖皮质激素开始治疗,都可以将独立行走时间延长 6~8 年^[7]。因此,在未出现肌无力症状前早期识别 DMD 患儿非常重要,早期确诊并联合治疗对其预后至关重要。

肌酶谱包括CK、CKMM、LDH、AST等,其主要存在于机体的骨骼肌、心脏以及脑组织细胞内,但外周血CK及其同工酶95%来自于骨骼肌细胞^[8]。生理状态下,肌细胞膜完整且功能正常时只有极少量的肌酶漏出至外周血。但在病理状态下,肌细胞膜破坏后致大量肌酶释放到外周血。DMD的分子遗传学病因是DMD基因变异导致其所编码的Dys缺失或功能异常^[2,9]。Dys是肌细胞膜骨架蛋白重要组成部分,其作用是维护肌细胞膜的稳定和功能。Dys减少或功能异常,导致肌细胞膜稳定性差,在肌肉收缩时大量肌细胞易坏死、变性,进而再生、萎缩纤维化,并释放大量的肌酶至外周血中^[10]。因此,所有DMD患儿的外周血均会出现显著升高的肌酶谱,然而在本研究中因发现肌酶升高至神经专科就诊的仅占61.5%,这可能与体检或常见病就诊时部分患儿并未检查外周血肌酶谱有关。贺影忠等^[11]对97例DMD患者临床特点分析时亦发现肌酶谱均显著同步升高,尤以CK和CKMM最为显著。本研究中39例DMD患儿肌酶谱也均显著同步升高,其中CK和CKMM亦最为突出,与同行研究一致。有研究发现在疾病早期或进展期,血清CK可高达正常上限值的50~100倍以上^[8]。本研究中,DMD患儿外周血CK亦显著升高达正常上限值的53.8~203.1倍,CKMM为正常上限值的22.6~205.0倍,与国内同行研究类似。此外,有研究显示DMD患儿外周血LDH、AST升高幅度亦是多种神经肌肉病中最高的,升高幅度多在数倍至数十倍不等^[11-12]。本研究中,39例DMD患儿血清LDH升高为正常上限值的3.2~31.3倍;AST为正常上限值的3.9~27.2倍,与国内研究结果类似。虽然DMD患儿的肌酶谱异常特点非常突出,常升高达数十倍甚至上百倍,但仍有不少文献报道DMD患儿时常误诊为心肌炎或多发性肌炎,且随着疾病的进展,肌肉变性坏死和纤维化已较严重,可能错过早期联合治疗时机^[13]。如果临床医生能在早期快速识别显著升高数十倍甚至百倍的肌酶谱是DMD患儿的最为突出的实验室检查特点,不仅可以引导患儿快速完善DMD基因等检查确诊,还能减少许多不必要的辅助检查,减轻家庭和社会经济负担。

DMD的突出病理生理改变为进展性的肌细胞坏死和萎缩纤维化,随着病程的进展,肌细胞逐渐坏死、减少,肌细胞释放至外周血的肌酶亦随之减少,因此理论上DMD患者外周血肌酶谱随年龄增长而有所变化的。但有关DMD的肌酶谱变化规律的研究报道较少,国内研究报道亦不多。可能因样本量较少及纳入病例年龄不同而致得出的结论不尽相同,如孙顺昌等^[14]对40例3~14岁DMD患儿研究得出:血CK在3~5岁达到峰值,以后随年龄下降;再例如王丽波等^[15]研究发现10岁后肌酶谱才开始逐渐下降。但目前多数研究显示疾病早期DMD患儿血清肌酶谱持续显著升高^[12,15],可能与疾病早期肌肉病生理改变持续处于活跃状态有关。本研究对婴儿期和幼儿期DMD患儿的

血清肌酶谱的检测值比较也发现,3岁前DMD患儿的血清肌酶谱未出现随年龄增加而下降,提示3岁前尚未变性坏死的肌细胞较多。因此,疾病早期是治疗效果最佳时期,可以保护更多尚未变性坏死的肌细胞,显著改善预后^[16-17]。

综上所述,DMD患儿3岁前起病隐匿,通常无明显肌无力症状,早期就诊神经专科多数因体检或儿童常见病就诊偶然发现显著升高的肌酶谱;而且3岁前肌酶谱持续处于显著高位,并没有随年龄增长而明显下降。因此,临床上遇到肌酶谱升高,尤其是CK和CKMM升高达数十倍甚至两百余倍的,而常见病不能解释的患儿,尤其是男性患儿,应高度怀疑DMD。疾病早期(3岁前)治疗对预后至关重要,早期治疗可以保护尚未变性坏死的肌纤维,可以显著改善DMD患儿的生活质量以及延长其远期寿命。

参考文献

- [1] MENDELL JR, SHILLING C, LESLIE ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(3): 304-313.
- [2] 张淑, 吴士文. 杜氏型肌营养不良症治疗进展[J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(9): 897-903.
- [3] 杨一娟, 李昌盛, 王蓓蕾, 等. 杜氏肌营养不良症治疗研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(31): 56-59.
- [4] SHIEH PB. Emerging strategies in the treatment of duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 840-848.
- [5] FRANK DE, SCHNELL FJ, AKANA C, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2020, 94(21): e2270-e2282.
- [6] CLEMENS PR, RAO VK, CONNOLLY AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(8): 982-991.
- [7] MERLINI L, GENNARI M, MALASPINA E, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45(6): 796-802.
- [8] 熊晖. 儿童血清肌酸激酶升高的鉴别诊断[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(8): 557-559.
- [9] ASHER DR, THAPA K, DHARIA SD, et al. Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(3): 263-274.
- [10] 许田田, 蓝丹. 假性肥大型肌营养不良的治疗进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(3): 294-298.
- [11] 贺影忠, 韩凤, 王纪文, 等. Duchenne型进行性肌营养不良临床和基因变异97例分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(1): 33-36.
- [12] 毛冰, 熊晖, 姜玉武, 等. 肌酶分析在儿童肌病性高肌酸激酶血症鉴别诊断中的意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(1): 130-137.
- [13] 张军付, 王育新, 沈德新. 小儿进行性肌营养不良误诊分析并文献复习[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(2): 36-39.
- [14] 孙顺昌, 彭运生, 贺敬波. 假肥大型肌营养不良患者血清肌酸激酶变化规律[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1): 35-37.
- [15] 王丽波, 麻宏伟, 王琳, 等. Duchenne肌营养不良患儿血清肌酶谱变化规律探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(11): 843-845.
- [16] 张成. 《中国假肥大型肌营养不良症诊治指南》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(7): 475-479.
- [17] KE Q, ZHAO ZY, MENDELL JR, et al. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(3): 219-225.

(收稿日期:2020-09-20)