

# 假肥大型肌营养不良患者血清肌酸激酶变化规律

孙顺昌<sup>1</sup>, 彭运生<sup>1</sup>, 贺敬波<sup>2</sup>

(深圳市宝安区人民医院 1. 检验科; 2. 中心实验室, 广东 深圳 518101)

**[摘要]** 目的 假肥大型肌营养不良患者血清肌酸激酶随病程进展而不断变化。该研究旨在分析假肥大型肌营养不良患者血清肌酸激酶的变化规律。**方法** 收集临床已确诊的假肥大型肌营养不良患者的血清, 其中男性 39 例, 女性 1 例, 通过连续监测法测定血清肌酸激酶。**结果** 假肥大型肌营养不良患者血清肌酸激酶在 3~5 岁达到峰值, 以后随病程进展和年龄增加逐年下降, 年均下降率为 8.7%。**结论** 假肥大型肌营养不良患者的血清肌酸激酶在 3~5 岁达到峰值, 以后随年龄增加而逐年下降, 这种变化规律可以反映肌纤维坏死速率和病程进展速度, 评估治疗效果。  
[中国当代儿科杂志, 2008, 10(1): 35-37]

**[关键词]** 假肥大型肌营养不良; 血清肌酸激酶; 变化; 规律; 儿童

**[中图分类号]** R394 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)01-0035-03

## Changes of serum creatine kinase levels in children with Duchenne muscular dystrophy

SUN Shun-Chang, PENG Yun-Sheng, HE Jing-Bo. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Bao'an District of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518101, China (Email: shunchangsun@sohu.com)

**Abstract: Objective** Duchenne muscular dystrophy (DMD) usually occurs prior to 3 years old. The value of serum creatine kinase changes with clinical progression and age in patients with DMD. This study aimed to investigate the regularity in the changes of serum creatine kinase activities in children with DMD. **Methods** Peripheral blood samples were obtained from 40 children with DMD (ranged from 3-14 years). Serum creatine kinase levels were assayed by kinetic UV test. **Results** Serum creatine kinase level in the 40 DMD patients (ranged from 2 595- 45 495 U/L) was remarkably higher than the reference value (35-174 U/L). The highest serum creatine kinase level (average: 27 750-31 173 U/L) was found in 3-5 years old patients. Afterwards, serum creatine kinase level decreased with clinical progression and age, with a yearly average rate of decline was 8.7%. **Conclusions** Serum creatine kinase level reaches a peak between 3 and 5 years old and then reduces with increasing age in children with DMD. The characteristic changes of serum creatine kinase are suspected to reflect the rate of muscle decay.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10(1): 35-37]

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy; Serum creatine kinase; Change; Regularity; Child

假肥大型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一种 X-连锁隐性遗传的致死性肌病, 发病率约为 1/3 500 活产男婴。患者一般在 3 岁时骨盆带肌群开始萎缩无力, 随着年龄的增长, 肌肉进行性萎缩, 9~14 岁时渐失去行走能力, 患者多于 20 岁左右死于心、肺功能衰竭<sup>[1]</sup>。由于肌营养不良蛋白 (dystrophin) 的缺陷导致肌纤维坏死, 肌酸激酶 (creatin kinase, CK) 从肌细胞释放出来并进入血液, 因此 DMD 患者血清 CK 值一般都会显著升高达数十至数百倍<sup>[2]</sup>。许多研究显示 DMD 患者血清 CK 值变化存在一定的规律, 患者在出生后血清 CK 值就开始迅速上升, 到达峰值后随病程进展和年龄

增加而逐年下降<sup>[3]</sup>。DMD 患者血清 CK 值的这种变化规律可以用来预测肌纤维坏死速率和患者病程的进展速度, 也有研究建议它可评估药物的治疗效果<sup>[4]</sup>。在中国人群中 DMD 患者的血清 CK 值变化是否也存在相同的变化规律? 为此我们收集了 40 例临床已确诊的假肥大型肌营养不良患者的血清, 测定其 CK 值, 探讨血清 CK 值的变化规律。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集上海交通大学医学院附属瑞金医院和我院

[收稿日期] 2007-04-04; [修回日期] 2007-05-08

[作者简介] 孙顺昌, 男, 博士, 主管技师。主攻方向: 遗传性肌病。

临床确诊的DMD病例40例,其中男性39例,女性1例。患者年龄为3~14岁。DMD的诊断依据包括病史、遗传模式、临床表现及实验室检查等,实验室检查有肌电图、血清CK值、基因诊断或基因表达产物检测。DMD诊断标准为:①患者临床表现呈现典型的进行性肌营养不良症状;②肌电图显示肌源性损害;③血清CK值显著升高;④多重PCR检测到DMD基因的外显子缺失或免疫印迹技术检测到dystrophin的缺陷。

### 1.2 血清CK值测定

使用BECKMAN CX7生化分析仪测定血清CK值,测定方法为国际临床化学联合会推荐的连续监测法,由于DMD患者血清CK值都显著升高,故所有血清标本均用生理盐水进行1:30倍稀释,使测定值落在测定方法许可的线性范围内。

### 1.3 资料统计

采用Excel 2003绘制血清CK值随年龄变化的折线图。CK值年均下降率计算公式为:(最高CK均值-最低CK均值)/(最低CK均值年龄-最高CK均值年龄)×最高CK均值。

## 2 结果

### 2.1 血清CK值均显著升高

40例DMD患者血清CK值均显著升高,测定值分别在2 595~45 495 U/L之间,不同年龄段个体血清CK的均值见表1。

### 2.2 DMD患者血清CK值呈现规律性变化

DMD患者血清肌酸激酶值在3~5岁时达到峰值,均值为27 750~31 173 U/L之间。以后随病程进展和年龄增加呈逐年下降趋势,年均下降8.7%(图1)。

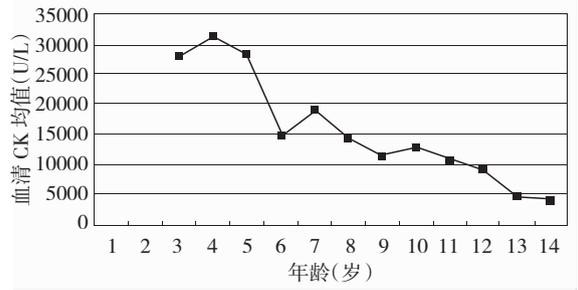


图1 DMD患者血清CK值随年龄变化的趋势

## 3 讨论

DMD是一种X-连锁隐性遗传的肌营养不良,患者通常在3岁之前开始发病,首发症状为骨盆带肌群开始显示力弱,腓肠肌假性肥大,这是由于坏死的肌纤维被结缔组织和脂肪所代替<sup>[5]</sup>。在我们收集的40例DMD病例中,所有患者均呈现典型的肌营养不良症状,肌电图显示肌源性损害,血清CK值显著升高(正常参考范围为35~174 U/L)。为了减轻对患者的伤害,我们首先采集了所有患者的外周血DNA标本,多重PCR检测显示有21例患者存在DMD基因的外显子缺失<sup>[6]</sup>。对19例未检测到外显子缺失的患者,再采集患者肌肉标本,免疫印迹检测发现18例存在dystrophin缺失,1例女性患者dystrophin表达量显著降低<sup>[7]</sup>。DMD为X-连锁隐性遗传,患者一般为男性,在本研究中的1名女性表现出DMD症状,其肌肉中dystrophin表达量显著降低,因此我们将其诊断为DMD。从遗传学角度分析,这名女性可能为DMD致病基因携带者,但在胚胎发育过程中女性有一条X染色体失活,在DMD致病基因携带者体内携带正常DMD基因的X染色体失活比例较高,DMD致病基因携带者就会变为患者<sup>[8]</sup>。

肌细胞含有丰富的肌酸激酶,人体肌肉约占人体总重量的40%,因此肌纤维坏死时大量的肌酸激酶被释放入血液,使得血清CK值显著升高<sup>[9]</sup>。研究表明DMD患者在发病时血清CK值多已接近升至峰值,随病程进展和肌纤维坏死,剩余肌纤维数目减少,因此肌纤维坏死率逐渐降低,患者血清CK值也逐年降低<sup>[10]</sup>。在我们的研究中,DMD患者血清肌酸激酶均值在3~5岁时达到峰值,为27 750~31 173 U/L之间。由于DMD患者在出现明显症状前一般不易被家长所觉察,所以我们没有1~2岁症状前DMD患者的血清CK值资料。武盈玉等<sup>[11]</sup>做DMD产前诊断研究时发现1岁以下的症状前DMD患者的血清CK值一般为几千U/L。结合本研究我

表1 不同年龄段个体血清CK的均值

年龄(岁)	例数(例)	CK均值(U/L)
3	1	27 750
4	1	31 173
5	3	28 206
6	1	14 839
7	8	19 152
8	9	14 342
9	6	11 308
10	4	12 834
11	2	10 607
12	2	9 200
13	1	4 728
14	2	3 927

们认为中国人群 DMD 患者的血清 CK 峰值出现年龄应为 3~5 岁,这与国外的相关报道一致<sup>[12]</sup>。

随病程进展和年龄增加,DMD 患者血清 CK 值呈现逐年下降趋势,年均下降 8.7%。在本研究中 6 岁 DMD 患者血清 CK 值为 14 839 U/L,低于 7 岁 DMD 患者血清 CK 均值 19 152 U/L,我们认为这是由于患者人数较少造成的,同样 9 岁 DMD 患者血清 CK 均值低于 10 岁 DMD 患者血清 CK 均值可能也是同样原因所致,但血清 CK 均值变化的总趋势是逐年下降。在 DMD 患者血清 CK 到达峰值后,若血清 CK 值下降较快,往往预示疾病病程进展加快,患者失去行走能力的年龄可能提前,因此定期监测血清 CK 值可预测患者肌纤维坏死速率和病程进展速度<sup>[13~15]</sup>。DMD 的治疗目前尚无有效手段,临床通常采用皮质类固醇类药物部分改善患者症状,但无法阻止病情的发展。皮质类固醇类药物又会导致患者体重增加、出现类 Cushing 综合征表现等<sup>[16]</sup>。因此用皮质类固醇药物治疗 DMD 时须谨慎,若定期测定血清 CK 值评估治疗效果或许可降低治疗的副作用。

假肥大肌营养不良患者的血清肌酸激酶随病程进展和年龄增加而逐年下降,这种变化规律可能有助于预测肌纤维坏死速率、病程进展速度及评估治疗效果。但这种血清 CK 值的变化也会存在个体差异,并受到患者的运动量影响。因此应用血清 CK 值评估时需考虑患者个体差异及患者的运动量。

#### [参 考 文 献]

- [1] Biggar WD. Duchenne muscular dystrophy [J]. *Pediatr Rev*, 2006, 27(3): 83-88.
- [2] Hoogerwaard EM, Ginjaar IB, Bakker E, de Visser M. Dystrophin analysis in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2005, 65(12): 1984-1986.
- [3] Pearce JM. Early observations on duchenne-meryon muscular dystrophy [J]. *Eur Neurol*, 2005, 54(1): 46-48.
- [4] Griggs RC, Bushby K. Continued need for caution in the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2005, 64(9): 1498-1499.
- [5] Roberts ML, Wells DJ, Graham IR, Fabb SA, Hill VJ, Duisit G, et al. Stable micro-dystrophin gene transfer using an integrating adeno-retroviral hybrid vector ameliorates the dystrophic pathology in mdx mouse muscle [J]. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(15): 1719-1730.
- [6] 樊绮诗,崔杰峰,夏玉卿,黄陶,孟渊,潘瑞福,等. 多重聚合酶链反应检测 DMD 基因的初步分析 [J]. *上海医学*, 2000, 23(6): 336-338.
- [7] 樊绮诗,宋永建,张宇舟,吴华成,沈帆霞,刘明,等. 肌营养不良症致病基因编码产物检测的初步研究 [J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(5): 292-295.
- [8] Giliberto F, Ferreiro V, Dalamon V, Surace E, Cotignola J, Esperante S, et al. Direct deletion analysis in two Duchenne muscular dystrophy symptomatic females using polymorphic dinucleotide (CA)<sub>n</sub> loci within the dystrophin gene [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(2): 179-184.
- [9] Nakae Y, Stoward PJ, Kashiyama T, Shono M, Akaqi A, Matsuzaki T, et al. Early onset of lipofuscin accumulation in dystrophin-deficient skeletal muscles of DMD patients and mdx mice [J]. *J Mol Histol*, 2004, 35(5): 489-499.
- [10] Schwartz M, Duno M. Multiplex ligation-dependent probe amplification is superior for detecting deletions/duplications in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Clin Genet*, 2005, 67(2): 189-191.
- [11] 武盈玉,潘晓丽,李树义,曲陆荣,王富伟,周卓然,等. 羊水 CK、LDH、Mb 联合检测进行 DMD 产前诊断的临床研究 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 1995, 3(1): 10-13.
- [12] Ramelli GP, Joncourt F, Luetsch J, Weis J, Tolnay M, Burqunder JM. Becker muscular dystrophy with marked divergence between clinical and molecular genetic findings: case series [J]. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(11-12): 189-193.
- [13] Daftary AS, Crisanti M, Kalra M, Wong B, Amin R. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Pediatrics*, 2007, 119(2): e320-e324.
- [14] 孙桂莲,姜红莹,胡宛如,荻野谷和裕,饭沼一字. 进行性肌营养不良患者金属蛋白酶组织抑制剂-1 和转化生长因子- $\beta_1$  水平检测 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(4): 256-260.
- [15] 赵亚娟,孙梅,荻野谷和裕. 进行性肌营养不良肌肉组织转化生长因子- $\beta_1$  的表达 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(6): 504-506.
- [16] Kneppers AL, Ginjaar IB, Bakker E. Duchenne and Becker muscular dystrophy [J]. *Methods Mol Med*, 2004, 92: 311-341.

(本文编辑:吉耕中)