

# 回顾疾病里程碑 把握研究最前沿

张成

【关键词】 肌营养不良, 杜氏; 综述

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Review

## Review the history of Duchenne muscular dystrophy and seize the cutting-edge research

ZHANG Cheng

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China  
(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

This study was supported by Joint Fund of National Natural Science Foundation of China and Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (No. U1032004), National Natural Science Foundation of China (No. 81471280, 81271401), Supporting Program for Science and Technology Research of China (No. 2012BAI09B04) and Science and Technology Plan Project of Guangdong Province (No. 2011A030400006).

任何一种经典疾病,如 Duchenne 型肌营养不良症(DMD)、糖原贮积病 II 型(GSD II, 又称 Pompe 病)、结节性硬化症(TS)、面-肩-肱型肌营养不良症(FSHD)、肢带型肌营养不良症(LGMD)等,在对其认识的历史长河中,均有不少突破性进展的大事件。这些大事件反映人类根据当时科技水平对疾病的逐步认识过程。将其串联起来,使我们逐渐认识疾病的临床特征、诊断方法和治疗方案。对于经典疾病,回顾其研究历程中的里程碑事件,有助于我们了解前辈们如何详细观察和描述疾病的临床特征、病理改变、遗传规律,如何确定疾病发生与发展过程中最迫切需要解决的问题,以及如何把握疾病研究的最前沿;进而学习前辈们敏锐的临床观察力、执着的工作态度、长期随访的精神,对我们的科研和临床工作具有重要借鉴和指导意义。

### 一、详细观察和描述疾病的临床特征

Duchenne 型肌营养不良症之 Gowers 征即是前辈们对疾病临床特征进行详细描述的一个代表。

1886 年,英国神经病学家 William R. Gowers (1845-1915 年)当见习医师时遇到 1 个家系中 4 例肌肉病男性患儿,均有独特的起立姿势,即“自仰卧位起立时,首先翻身转为俯卧位,双手和双脚分别撑地,身体重量主要由双手支撑,同时双膝关节伸直、双脚用力支撑地面;然后双手交替支撑地面,使躯干向后移动呈深鞠躬位,双侧大腿受力;最后一只手支撑膝关节、另一只手支撑大腿,使躯干直立”。Gowers 除对 Duchenne 型肌营养不良症患者卧位起立过程进行生动描述外,还描画了一个完整的、连续的图示以说明卧位起立的临床特征<sup>[1]</sup>, Gowers 征一直沿用至今<sup>[2]</sup>。同样,1880 年,法国 Bourneville 医生对结节性硬化症患者面神经血管瘤的分布、大小、着色和动态变化特征进行详细描述,并一直为现在的神经病学教科书所使用<sup>[2]</sup>。由此可见,详细描述疾病的临床特征可以对疾病的诊断产生长久影响。

### 二、确定疾病的关键瓶颈问题

自 1836 年意大利 Gaetano Conte 医生 (1798-1858 年)首次描述 Duchenne 型肌营养不良症临床表现至 20 世纪 80 年代中期,一直限于临床、病理学、生化学、疾病分型和遗传方面的描述,并无分子生物学方面的证据。当时瓶颈问题是 DMD 基因的克隆。1985 年,美国哈佛大学 Kunkel 研究小组<sup>[3]</sup>和加拿大多伦多大学 Worton 研究小组<sup>[4]</sup>分别克隆出 DMD 基因,解决了 Duchenne 型肌营养不良症基

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.001

基金项目:国家自然科学基金-广东省联合基金重点资助项目(项目编号:U1032004);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271401);国家科技支撑计划项目(项目编号:2012BAI09B04);广东省科技计划项目(项目编号:2011A030400006)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科,  
Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

因诊断和蛋白诊断问题。这是一个划时代的里程碑,使 Duchenne 型肌营养不良症从临床描述阶段进入到分子诊断和发病机制研究阶段,大大加深了对 Duchenne 型肌营养不良症本质的认识,继而启动基因治疗研究。对于糖原贮积病 II 型,当明确其发病机制是由于患者酸性 $\alpha$ -葡糖苷酶(GAA)缺乏致糖原不能分解而贮积在溶酶体内引起肌肉糖代谢障碍后<sup>[1]</sup>,其瓶颈问题是如何补充酸性 $\alpha$ -葡糖苷酶,进而激发研究者们研发出 $\alpha$ -葡糖苷酶,即有效的酶替代疗法<sup>[5]</sup>。通过回顾历史,寻找不同疾病在不同阶段的瓶颈问题,使疾病研究获得突破性进展。

### 三、重视解决问题的关键技术

一旦明确瓶颈问题后,即需要寻找解决瓶颈问题的方法和关键技术。以 Duchenne 型肌营养不良症为例,20 世纪 80 年代,克隆 DMD 基因的关键是掌握分子克隆技术,并有特殊的 Duchenne 型肌营养不良症患者和家系。制备 DMD 基因产物——抗肌萎缩蛋白(dystrophin),则需要制备抗体的免疫组织化学检测技术<sup>[1]</sup>。由此可见,解决关键瓶颈问题,应关注基础研究成果和掌握新技术,并将这些新技术为我所用。

### 四、把握疾病研究的最前沿

不同疾病在不同时期有其不同的前沿研究目标,与疾病研究进程有关。例如,面-肩-肱型肌营养不良症临床表现独特,主要是进行性面肌、上臂肌和肩胛带肌萎缩,基因定位于染色体 4q35<sup>[1,6]</sup>,但仍未被克隆,亦未明确其基因产物,因此,现阶段的目标

是克隆基因、确定基因产物;肢带型肌营养不良症是遗传异质性很强的疾病,有几十个亚型,但临床表现相似,每一亚型均有一个相应的致病基因<sup>[6]</sup>,因此,现阶段的目标是,明确每一亚型的基因及其产物,以研究各自的发病机制。对于基因诊断明确的 Duchenne 型肌营养不良症,其最前沿的研究目标是基因治疗,恢复 dystrophin 蛋白的表达。

综上所述,通过对疾病里程碑事件的回顾,学习前辈们的工作方法以及分析此类疾病需要解决的瓶颈问题,对于我们把握疾病现阶段的研究目标、任务和前沿具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 961-1025.
- [2] Wu J. Neurology. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 348-407.[吴江. 神经病学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 348-407.]
- [3] Kunkel LM, Monaco AP, Middlesworth W, Ochs HD, Latt SA. Specific cloning of DNA fragments absent from the DNA of a male patient with an X chromosome deletion. Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82:4778-4782.
- [4] Ray PN, Belfall B, Duff C, Logan C, Kean V, Thompson MW, Sylvester JE, Gorski JL, Schmickel RD, Worton RG. Cloning of the breakpoint of an X;21 translocation associated with Duchenne muscular dystrophy. Nature, 1985, 318:672-675.
- [5] Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. Pediatr Neonatol, 2013, 54:219-227.
- [6] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. Neurogenetic diseases. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 194-285.[刘焯霖, 梁秀龄, 张成. 神经遗传病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 194-285.]

(收稿日期:2015-04-22)

## · 小 词 典 ·

### 中英文对照名词词汇(一)

白细胞共同抗原 leukocyte common antigen(LCA)  
胞质型抗中性粒细胞胞质抗体  
cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody(C-ANCA)  
鼻腔吸气压 sniff nasal inspiratory pressure(SNIP)  
变性高效液相色谱法  
denaturing high performance liquid chromatography  
(DHPLC)  
丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)  
波形蛋白 vimentin(Vim)  
长时程增强 long-term potentiation(LTP)  
超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)  
促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)  
单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)

单链构象多态性  
single-strand conformation polymorphism(SSCP)  
蛋白酶 3 proteinase 3(PR3)  
 $\beta$ -淀粉样蛋白 amyloid- $\beta$  protein(AB)  
 $\beta$ -淀粉样前体蛋白 amyloid  $\beta$ -protein precursor(APP)  
短轴缩短率 shortening fraction(SF)  
多重连接依赖性探针扩增  
multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)  
二甲基亚砜 dimethyl sulfoxide(DMSO)  
4',6-二脒基-2-苯基吲哚  
4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)  
反义寡核苷酸 antisense oligonucleotide(AON)  
C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)