

Duchenne 型肌营养不良症昨天、今天和明天

张成

【摘要】 Duchenne 型肌营养不良症的研究历程大致可以分为临床描述阶段(1836–1985 年)、分子诊断完善与治疗探索阶段(1985–2020 年),以及发病机制阐明、基因治疗或针对发病机制治疗阶段(2020 年以后)。1836–1985 年主要是对病史、临床症状与体征、病理学、生化学和遗传规律的描述,1985–2020 年主要是建立和完善基因诊断方法、探索治疗方案。2020 年后,基因治疗方法如外显子跳跃治疗和通读治疗有可能应用于临床。

【关键词】 肌营养不良,杜氏; 医学史; 综述

Yesterday, today and tomorrow of Duchenne muscular dystrophy

ZHANG Cheng

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

【Abstract】 The research history of Duchenne muscular dystrophy (DMD) may be roughly divided into 3 phases: clinical describing (1836–1985), molecular diagnosis and exploratory therapy (1985–2020), and the pathogenesis illuminating, gene therapy or treatment against the pathogenesis (2020–). During 1836–1985, doctors described the variation of medical history, clinical signs and symptoms, pathology, biochemistry, and genetic regularity of DMD. During 1985–2020, the scientists set up molecular diagnostic methods and exploratory therapy regimens of DMD. After 2020, some gene therapies, for example, the regimens of exon skipping and reading through, may be used in clinical practice.

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; History of medicine; Review

Duchenne 型肌营养不良症(DMD)的研究历程大致可以分为 3 个阶段:1836–1985 年,临床描述阶段;1985–2020 年,分子诊断完善与治疗探索阶段;2020 年以后,发病机制阐明、基因治疗或针对发病机制治疗阶段。

一、临床描述阶段

1836–1985 年,DMD 基因被克隆,这一阶段是对 Duchenne 型肌营养不良症病史、临床症状与体征、病理改变、血清肌酶谱变化、自然病程和遗传规律的描述,并提出不同学说。对 Duchenne 型肌营养不良症的早期研究历史进行回顾,可以增加我们对其研究历程的了解,并学习前辈们对临床现象的敏锐观察和详细记载。

1. 早期病例研究 1836 年,意大利 Gaetano

Conte 医生(1798–1858 年)在意大利那不勒斯市医院不能治愈患者年鉴中描述 2 例兄弟患儿(父母身体健康),幼年期出现腓肠肌和三角肌“肌肉结块”,分别于 10 和 12 岁不能行走,17 岁出现心脏损害,18 和 20 岁死亡。这是人类对 Duchenne 型肌营养不良症临床表现的首次记载,但无病理学资料^[1-3]。

1843 年,英国 John Little 医生(1810–1894 年)在英国皇家伦敦儿童矫形医院报告 2 例兄弟患儿,其兄 1.50 岁开始行走,不能跑跳,足尖行走(跟腱挛缩),腓肠肌肥大,蹲起困难;6 岁开始出现运动功能下降,进行性肌萎缩和肌无力,但感觉正常;11 岁不能行走;14 岁死亡,尸体解剖显示大部分肌肉组织被脂肪组织替代,脑和脊髓不受累,肌营养不良症诊断明确。其弟临床表现相似。关于此病最全面的报道来自英国伦敦圣·托马斯医院的 Edward Meryon 医生(1807–1880 年)^[1-3]。

1852 年,Meryon 详细描述 3 个家系 8 例男性患儿的临床表现和病理学特点,其中 1 个家系 4 例患

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.002

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

儿是表兄弟。临床表现为行走延迟、足尖行走、不能跑跳;8 岁后症状加重,上楼梯困难;11 岁不能站立;14 岁开始出现上肢肌力减弱;16 岁死亡。尸体解剖显示脊柱侧弯,胸部扁平,膝、髋关节强直固定;病理学检查显示横纹肌坏死,肌膜不完整,大量脂肪细胞浸润,脊髓和周围神经不受累。因此他认为,此类疾病是主要累及肌肉组织、不累及神经系统的家族性疾病。Meryon 对疾病的描述、对疾病本质的理解,以及首次于显微镜下观察到肌肉病理变化^[3],无疑对 Duchenne 型肌营养不良症的研究具有重大贡献。

1861 年,法国神经病学家 Duchenne de Boulogne(1806-1875 年)在其专著中详细介绍 1 例 9 岁男性患儿的病例资料,患儿有明显的肌肉肥大,触之坚实,且在肌肉放松时也是坚实的。1868 年,他重新研究这例病例,并增加 12 例新病例,认为此类疾病是“婴儿肌肉肥大性瘫痪”,后修订为“假肥大性肌肉瘫痪”,同时提出其诊断标准:肌萎缩和肌无力首发于下肢,此后逐渐进展至上肢;站立时腰椎前凸和走路时宽基底步态;受累肌肉体积缓慢增大;肢体无力进行性加重;电刺激肌肉收缩力下降或消失;无发热,无感觉和括约肌功能障碍^[3]。至 1870 年,Duchenne 已收集 40 例病例,认为“假肥大性肌肉瘫痪”常于儿童期或青少年期发病,男性多见,常在 1 个家系中同时发现数例患者。水疗和感应电疗法可能对病程早期阶段的患儿有益。虽然 Meryon 曾观察到受累肌肉的病理变化,但仅限于尸体解剖标本,Duchenne 则通过其发明的穿刺针进行肌肉活检^[3]。通过穿刺活检术,Duchenne 观察到同一患者在不同疾病阶段的肌肉病理变化,并得出结论:此类疾病的基本病理改变是间质结缔组织过度增生。这使得他确信,此类疾病不同于儿童进行性脊髓性肌萎缩症(SMA),并非脊髓损伤所致^[1-3]。

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 4 例肌肉病男性患儿,临床特征奇特:患儿同时存在肌萎缩和肌肥大,且伴独特的起立姿势。“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 描绘出一个完整的、连续的图示以说明患儿

卧位起立的临床特征,后称之为 Gowers 征。与 Duchenne 一样,Gowers 也将此类疾病称为“假肥大性肌肉病”,强调疾病主要累及肌肉组织,脊髓不受累;多见于男性;有遗传规律,遗传自母亲,无父系遗传病例。因此推测其遗传方式与血友病相同,当时,这种遗传方式已被认识,但至 1990 年由孟德尔再次发现并命名,后称之为 X 连锁隐性遗传^[1-2]。

1891 年,德国神经病学家 Wilhelm Heinrich Erb(1840-1921 年)系统地报告 10 例患儿的临床和肌肉病理学特征,其中 3 个家系有家族史,3 例有轻度智力障碍,8 例有肌肉假性肥大。组织学形态观察可见肌纤维大小不均、肌纤维断裂、纤维结缔组织增生和细胞核移位等。Erb 深受 Duchenne 的影响,对肌肉病具有浓厚兴趣。病理学研究结果使他确信此类疾病系肌肉组织变性,并创新性提出“进行性肌营养不良症”这一术语,该命名自 1884 年沿用至今。Erb 还注意到部分男性患者临床症状较轻,生存期超过 30 岁,因此,首次提出假肥大性肌营养不良症的分类和遗传异质性^[1-2]。

Conte、Little、Meryon、Duchenne、Gowers、Erb 等的研究均表明 Duchenne 型肌营养不良症是发病早、肌萎缩和肌无力进行性加重、预后差的假肥大性肌肉病,同时也注意到,部分患者发病较晚、症状较轻、预后较好,考虑可能存在不同亚型,而真正对肌营养不良症分型有实质性贡献的是德国神经病学家和精神病学家 Peter Emil Becker。

2. 假肥大性肌营养不良症分型 1953 年,Becker 和德国心理学家 Franz Kiener 共同研究 1 例症状较轻的 X 连锁隐性遗传性肌肉病患者。2 年后,英国 Walton 医生报告一组相似病例,患者临床症状与 Duchenne 型肌营养不良症相似,如骨盆带肌萎缩和肌无力、腓肠肌假性肥大,但发病年龄延迟、20 岁后仍能行走。Becker 认为这是一种良性的 Duchenne 型肌营养不良症变异型 X 连锁隐性遗传性肌肉病,并由 Kiener 建议命名为“Becker 型肌营养不良症(BMD)”。1962 年,Becker 又报告 2 个具有相同临床表现的家系。目前已知,Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症是等位基因疾病,系 X 染色体短臂相同基因突变所致^[1-2]。

3. 血清酶学研究 1930-1970 年,多项研究显示,Duchenne 型肌营养不良症患儿血清肌酶谱尤其是血清肌酸激酶(CK)水平明显升高^[1]。1959 年,Ebashi 等^[4]证实血清肌酸激酶水平显著升高对

Duchenne 型肌营养不良症的诊断具有重要价值, Schapira 于 1960 年发现部分 DMD 基因携带者血清肌酸激酶水平亦升高^[1]。目前,血清肌酸激酶水平显著升高已成为诊断 Duchenne 型肌营养不良症的重要指标^[1-2,4]。

4. 发病机制研究 1950-1970 年,相继有学者提出膜缺陷学说、神经源性学说和血管源性学说,这 3 种学说各有相关证据和支持点,相持不下^[2]。直至确定肌膜上存在抗肌萎缩蛋白(dystrophin),才为膜缺陷学说提供了分子生物学证据。由于 dystrophin 蛋白缺失或结构改变,肌膜完整性破坏,在机械应力作用下肌膜破裂,细胞外液尤其是钙离子进入肌细胞内,导致肌细胞蛋白溶解和坏死,但具体发病机制仍不清楚^[1]。

5. DMD 基因定位及分子标记 1978 年,根据 X 染色体与常染色体的易位,首次将 DMD 基因定位于 Xp21。1983 年, Davies 等^[5]采用连锁分析技术亦将 DMD 基因定位于 Xp21。这是首次采用 DNA 分子标记进行基因定位,成为 Duchenne 型肌营养不良研究的里程碑,标志着此项研究进入了分子研究时代。此后不久,Becker 型肌营养不良症的致病基因也定位于同一区域,从分子水平提示 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症是等位基因疾病^[1]。采用 DNA 分子标记进行基因定位,标志着 Duchenne 型肌营养不良症分子生物学研究时代的到来。

6. 我国 Duchenne 型肌营养不良症早期研究概况 1955 年,北京协和医院谭铭勋^[6]首次报告 Duchenne 型肌营养不良症病例,并于 20 世纪 70 年代建立血清肌酸激酶测定法用于 Duchenne 型肌营养不良症的诊断^[7-9]。1981 年,首都医科大学附属北京友谊医院薛启冀在第一次全国神经精神遗传病学术会议上报告 1953-1980 年收集的 72 个家系 102 例患者,是当时国内病例数最多的 Duchenne 型肌营养不良症家系和病例研究^[8,10]。中山医学院附属第一医院(现为中山大学附属第一医院)刘焯霖总结该院 1980-1984 年遗传病门诊工作,共 64 例 Duchenne 型肌营养不良症患者,是门诊最常见的遗传性疾病^[8-9,11]。1982 年,解放军总医院沈定国和董伟^[12]通过 ATP 酶测定法证实 Duchenne 型肌营养不良症患者红细胞膜 ATP 酶活性下降、唾液酸水平降低;并且通过自旋共振技术证实红细胞膜流动性下降^[7-8,13]。1984 年,上海第二医学院附属第三人民医院(现为上海交通大学医学院附属仁济医院)

潘瑞福等^[14]对 Becker 型肌营养不良症患者进行肌肉活检,发现肌纤维粗细不均、变性、坏死、纤维化和脂肪浸润。1984 年,湖北省武汉市第二医院(现为湖北省武汉市中心医院)闻立斗等^[15]报告一家系 3 例女性 Duchenne 型肌营养不良症患者。1985 年,多位学者对血清肌酶谱尤其是血清肌酸激酶在 Duchenne 型肌营养不良症患者和携带者检出中的作用进行研究,例如,山东医学院(现为山东大学医学院)生物学教研室郭亦寿等^[16]报告血清肌酸激酶的正常参考值;上海第一医学院(现为复旦大学附属华山医院)神经病学研究所刘道宽等^[17]发现,在所有肌营养不良症亚型中 Duchenne 型肌营养不良症患者血清肌酸激酶水平最高;郭亦寿、湖南医学院附属第一医院(现为中南大学湘雅医院)潘爱良、潘瑞福分别对血清肌酸激酶、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌肉活检在携带者检出中的临床价值和意义进行研究^[8,18]。

二、Duchenne 型肌营养不良症分子诊断完善与治疗探索阶段

1985 年后,分子生物学新技术迅猛发展并在临床广泛应用,快速推进了 Duchenne 型肌营养不良症的诊断、产前诊断、发病机制、治疗的动物研究,有些已进入到临床研究阶段。

1. DMD 基因结构研究 1985 年,两个独立的实验室采用不同方法分别克隆了 DMD 基因。美国 Kunkel 研究小组自 1 例 Duchenne 型肌营养不良患儿外周血 DNA 中分离获得 DMD 基因缺失片段,并以此为探针克隆出 DMD 基因^[19]。加拿大 Worton 研究小组从 DNA 连接片段中获得 Duchenne 型肌营养不良患儿 Xp21 染色体易位断裂点,进而克隆出 DMD 基因^[20]。此后不久, Koenig 等^[21]完成 DMD 基因全长 cDNA 测序,并预测其蛋白质呈棒状结构。目前已知, DMD 基因组 DNA 全长 2220.22×10^3 bp, cDNA 全长为 13957 bp, 含有 79 个外显子,编码 3685 个氨基酸,合成相对分子质量为 427×10^3 的肌膜蛋白。1988 年, Monico 提出阅读框理论,认为移码突变导致 Duchenne 型肌营养不良症、整码突变导致 Becker 型肌营养不良症^[1-2],这种基因型与临床表型的关系不仅有利于判断疾病预后,而且可以指导基因治疗的设计,如外显子跳跃治疗^[22-23]。

2. DMD 基因产物研究 1987 年, Hoffman 等^[24]明确 DMD 基因产物,即 dystrophin 蛋白主要分布于骨骼肌细胞膜质膜面,是膜缺陷学说的分子生物学

证据。Duchenne 型肌营养不良患儿骨骼肌肌膜 dystrophin 蛋白几乎完全缺失, Becker 型肌营养不良患儿肌膜尚存部分 dystrophin 蛋白^[1-2]。1989 年, Campbell 和 Kahl^[25]发现 dystrophin 蛋白相关糖蛋白, 对理解 Duchenne 型肌营养不良症的发病机制具有重要价值。

3. 基因诊断和蛋白诊断 *DMD* 基因克隆前, 主要采用遗传连锁分析, 此为间接诊断方法, 需详细的家系资料进行连锁分析。*DMD* 基因克隆后, 可以对该基因结构本身进行分析。最早采用 Southern blotting 法和聚合酶链反应 (PCR)^[1-2], 此后发展出单链构象多态性 (SSCP) 技术、各种组合的多重 PCR、变性高效液相色谱法 (DHPLC)、多重连接依赖性探针扩增 (MLPA) 技术、*DMD* 基因外显子捕捉测序分析和 *DMD* 全基因组测序分析等, 可以快速完成各种 *DMD* 基因突变检测, 如外显子缺失突变、重复突变、点突变等^[26-29]。除基因诊断外, 还可采用肌肉活检检测 dystrophin 蛋白表达变化, 其优点是可从基因产物角度明确是 Duchenne 型还是 Becker 型肌营养不良症; 其缺点是有创性, 而且不能明确基因突变类型^[26]。

4. 预防研究 100 多年前, 肌肉病研究的先驱 Meryon、Duchenne、Gowers、Erb 等均意识到 Duchenne 型肌营养不良症是 X 连锁隐性遗传性疾病^[1-2]。*DMD* 基因克隆前, 除少数家系行遗传连锁分析以确定男胎是否正常外, 多数 *DMD* 基因携带孕妇采取避免男胎出生的方法以防止患儿出生。如今, Duchenne 型肌营养不良症的预防手段明显提高, 除从 *DMD* 基因携带孕妇分离胎儿细胞或组织 (绒毛、羊水细胞、脐带血细胞) 进行准确的产前基因诊断外, 还可以进行种植前诊断, 对人工受精胚胎进行基因检测等^[30]。目前已有从 *DMD* 基因携带孕妇外周血分离胎儿细胞以进行无创性产前诊断的报道^[31-32], 这将是一项革命性的技术进步。然而, *DMD* 基因是目前已知的人类最大基因, 约 33.33% 患儿是新生突变, 如何进行妊娠期 *DMD* 基因新生突变检测, 将是我们今后研究的重点。

5. 治疗探索 (细胞治疗、基因治疗、动物实验、临床研究) 明确 *DMD* 基因及其产物 dystrophin 蛋白后, 研究者们进行了一系列的治疗探索。经过 30 年的努力, 细胞治疗、基因治疗等在动物实验方面取得明显进展, 有些已进入临床研究阶段, 正在观察、评价其临床效果, 如基因治疗^[33]、对无义突变的

PTC124 治疗^[34]、造血干细胞 (HSCs) 移植治疗^[35-36]、肌母细胞移植治疗^[37], 以及外显子跳跃治疗^[38]等。但尚处于临床研究阶段, 需长时间对其安全性和有效性进行观察和验证后, 才能进入真正的临床治疗阶段。

6. 我国 Duchenne 型肌营养不良症临床、病理学、生化学、诊断与治疗研究概况 1985 年至今的 30 年间, 我国的科研人员和临床医师对 Duchenne 型肌营养不良症的病理学特征、心脏功能、基因结构、基因诊断、携带者检测、产前诊断、种植前诊断、治疗等各方面进行研究, 取得了显著成果。例如, 1986 年, 北京协和医院郭玉璞在中华医学会第三次全国神经精神科学会议上将 Duchenne 型肌营养不良症肌肉病理改变分为早、中、末 3 期, 并在电子显微镜下观察到肌膜缺损^[8]。1987 年, 孙念怙等^[39]通过胎儿肌肉针刺活检进行产前诊断。1988 年, 余龙等^[40]报告 Duchenne 型肌营养不良症的自然病程和心脏损害演变规律; 1990 年, 陈小铭等^[41]报告 *DMD* 基因携带者的肌细胞超微结构; 1989 年, 谢冰等^[42]联合应用血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶 (LDH) 和肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 检测以检出 *DMD* 基因携带者。在分子生物学方面, 曾溢滔于 1991 年率先在国内开展 Duchenne 型肌营养不良症的基因诊断研究^[43-44]; 1990 年, 柴建华开展 *DMD* 基因大尺度物理图谱研究^[7, 26]; 2001 年, 沈定国研究小组率先在国内开展肌肉活检检测 dystrophin 蛋白研究^[45]; 2001 年, 张成研究小组率先在国内开展 Duchenne 型肌营养不良症视网膜电图和干细胞治疗的动物实验和临床研究^[7, 26, 36, 46], 并成功进行胚胎种植前遗传学诊断, 使 *DMD* 基因携带孕妇生产正常男婴^[30, 47]; 最近, 李西华、张成和王柠研究小组分别报告大样本基因突变分析, 结果显示, 我国 Duchenne 型肌营养不良症患者基因缺失突变占 60%、重复突变占 10%、点突变占 20%、微小突变占 10%^[27-29]。黄旭升研究小组报告 1 例罕见的 Duchenne 型肌营养不良症合并腓骨肌萎缩症患者^[48]; 张成研究小组发现血清肌酐 (Cr) 水平对鉴别 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症具有重要意义^[49], 并报告 Duchenne 型肌营养不良患者的肌肉 MRI 特征性表现^[50]; 吴士文研究小组在国内首次采用扩散张量成像 (DTI) 对患儿神经功能进行研究^[51]; 胡静研究小组对激素治疗时机和疗效进行研究^[52]; 李西华^[53]在患者管理、康复干预、心理支持、遗传咨询、家庭指导等方面进行很有价值

的研究。

三、Duchenne 型肌营养不良症发病机制阐明、基因治疗或针对发病机制治疗阶段

研究者的执着探索和科学技术的不断进步给 Duchenne 型肌营养不良的发病机制研究带来了曙光。随着对骨骼肌细胞膜质膜面骨架蛋白——dystrophin 蛋白缺陷、抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物(DGC)功能的深入研究,必将阐明 Duchenne 型肌营养不良症发病机制,并进行有针对性的治疗。基因治疗的不断改进和完善,诱导型多能干细胞(iPSCs)、肌肉干细胞定向分化为神经肌肉再生单位和有功能的肌细胞,控制 Duchenne 型肌营养不良患儿肌细胞坏死和纤维化,将显著提高肌细胞再生能力,改善患儿运动功能。在不久的将来,外显子跳跃治疗和 PTC124 治疗可能是最早应用于 Duchenne 型肌营养不良症的有效治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004: 961-1025.
- [2] Emery A, Muntoni F. Duchenne muscular dystrophy. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2003: 9-23.
- [3] Tyler KL. Origins and early descriptions of "Duchenne muscular dystrophy". Muscle Nerve, 2003, 28:402-422.
- [4] Ebashi T, Toyokura Y, Monoi H, Sugita H. High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients. J Biochem (Tokyo), 1959, 46:103-104.
- [5] Davies KE, Pearson PL, Harper PS, Murray JM, O'Brien T, Sarfarazi M, Williamson R. Linkage analysis of two cloned DNA sequences flanking the Duchenne muscular dystrophy locus on the short arm of the human X chromosome. Nucleic Acids Res, 1983, 11:2303-2312.
- [6] Tan MX. Progressive muscular dystrophy. Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi, 1955, 1:29.[刘焯霖, 梁秀龄. 进行性肌营养不良症. 中华神经精神科杂志, 1955, 1:29.]
- [7] Shen DG. A brief history of neuromuscular disorders in China//Chen XS, Chen XH. Development of neuropsychiatry in modern China. Beijing: Chinese Science and Technology Press, 1995: 75-80.[沈定国. 中国神经肌肉病发展简史//陈学诗, 陈秀华. 中国现代神经精神病学发展概况. 北京: 中国科学技术出版社, 1995: 75-80.]
- [8] Liu ZL, Liang XL. Neurogenetic diseases. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988: 125-156.[刘焯霖, 梁秀龄. 神经遗传病学. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 125-156.]
- [9] Liu ZL, Liang XL. Genetic and neurological diseases//Du CS, Liu ZD. Medical genetics. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1992: 797-850.[刘焯霖, 梁秀龄. 遗传与神经系统疾病//杜传书, 刘祖洞. 医学遗传学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 797-850.]
- [10] Liu ZL, Liang XL, Pan XB. Review of hereditary disease of nervous system in China for 35 years. Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 1987, 13:122-124.[刘焯霖, 梁秀龄, 潘锡榜. 35年来我国神经系统遗传病研究概况. 中国神经精神病学杂志, 1987, 13:122-124.]
- [11] Liu ZL, Liang XL, Pan HK, Pan XB, Zhang YR, Hu XQ, Yu L, Wang SW. A review of neurogenetic diseases special outpatient service for five years. Zhongshan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 1986, 7:72-76.[刘焯霖, 梁秀龄, 潘贺葵, 潘锡榜, 张影如, 胡学强, 余龙, 王尚武. 神经系统遗传病专科门诊五年工作回顾. 中山医科大学学报, 1986, 7:72-76.]
- [12] Shen DG, Dong W. ATP enzyme study of erythrocyte membranes in Duchenne muscular dystrophy. Zhongguo Ren Min Jie Fang Jun Jun Yi Jin Xiu Xue Yuan Xue Bao, 1982, 3: 289-292.[沈定国, 董伟. 进行性肌营养不良等疾病的红细胞膜 ATP 酶研究. 中国人民解放军军医进修学院学报, 1982, 3:289-292.]
- [13] Shen DG, Dong W, Lu JF. Electron spin resonance study of erythrocyte membranes in Duchenne muscular dystrophy. Zhongguo Ren Min Jie Fang Jun Jun Yi Jin Xiu Xue Yuan Xue Bao, 1983, 4:466-469.[沈定国, 董伟, 芦景芬. 假肥大型进行性肌营养不良症红细胞膜电子自旋共振研究. 中国人民解放军军医进修学院学报, 1983, 4:466-469.]
- [14] Pan RF, Li JM, Wang XY, Zhu JG, Xie LS. Myopathology of benign X-linked recessive hereditary muscular dystrophy. Shanghai Di Er Yi Xue Yuan Xue Bao, 1984, (6):457-460.潘瑞福, 李洁民, 王翔羽, 朱建国, 谢龙山. 良性 X 连锁隐性遗传肌营养不良症的肌肉病理. 上海第二医学院学报, 1984, (6):457-460.]
- [15] Wen LD, Xu GD, Wang SF, Fan Y, Zhang JB. Duchenne muscular dystrophy and heredity (with clinical, laboratory and hereditary data of 3 female cases in a family). Wuhan Yi Xue Za Zhi, 1984, 8:105-107.[闻立斗, 徐国典, 王淑萍, 凡怡, 张静波. Duchenne 型肌营养不良症与遗传(附 3 例一女性患者临床和实验室及遗传学资料). 武汉医学杂志, 1984, 8:105-107.]
- [16] Guo YS, Gong YQ, Chen BX, Jiang Y, Li DN, Wang CY. The genetic analysis in pseudohypertrophic muscular dystrophy and detection of carriers. Shandong Yi Xue Yuan Xue Bao, 1985, 23:1-7.[郭亦寿, 龚瑶琴, 陈丙玺, 姜源, 李大年, 王彩英. 假性肥大型肌营养不良遗传分析及携带者检出的研究. 山东医学院学报, 1985, 23:1-7.]
- [17] Liu DK, Wu YL, Li NZ, Xu GZ, Zhang XG, Wang LW, Zhang WZ. Diagnostic value of serum creatine kinase and its isoenzyme MB determination in progressive muscular dystrophy and motor neuron disease. Shanghai Di Yi Yi Xue Yuan Xue Bao, 1985, 12:161-166.[刘道宽, 吴永麟, 李乃忠, 徐桂芝, 张新根, 王琰文, 张万忠. 进行性肌营养不良症及运动神经元疾病的血清 CK 及其同工酶 MB 测定的诊断意义. 上海第一医学院学报, 1985, 12:161-166.]
- [18] Pan AG, Zeng AG, Ye CS. Value of serum myoglobin immunoradiometric analysis for diagnosing carriers of pseudodystrophic progressive muscular dystrophy gene. Zhonghua Yi Xue Jian Yan Za Zhi, 1985, 5:220.[潘爱良, 曾爱国, 叶传书. 血清肌红蛋白放射免疫分析对检出进行性肌营养不良假肥大型基因携带者的意义. 中华医学检验杂志, 1985, 5:220.]
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Koenig M, Monaco AP, Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. Cell, 1988, 53:219-228.

- [22] Aartsma-Rus A. Overview on DMD exon skipping. *Methods Mol Biol*, 2012, 867:97-116.
- [23] Goyenvalle A, Griffith G, Babbs A, Andaloussi SE, Ezzat K, Avril A, Dugovic B, Chaussonnet R, Ferry A, Voit T, Amthor H, Bühr C, Schürch S, Wood MJ, Davies KE, Vailland C, Leumann C, Garcia L. Functional correction in mouse models of muscular dystrophy using exon - skipping trieyclo - DNA oligomers. *Nat Med*, 2015, 21:270-275.
- [24] Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 1987, 51:919-928.
- [25] Campbell KP, Kahl SD. Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein. *Nature*, 1989, 16, 338:259-262.
- [26] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. *Neurogenetic diseases*. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 194-228. [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: 194-228.]
- [27] Li X, Zhao L, Zhou S, Hu C, Shi Y, Shi W, Li H, Liu F, Wu B, Wang Y. A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients (0-18 years old) in East China. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10:5.
- [28] Yang J, Li SY, Li YQ, Cao JQ, Feng SW, Wang YY, Zhan YX, Yu CS, Chen F, Li J, Sun XF, Zhang C. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/BMD. *BMC Med Genet*, 2013, 14:29.
- [29] Chen WJ, Lin QF, Zhang QJ, He J, Liu XY, Lin MT, Murong SX, Liou CW, Wang N. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation - dependent probe amplification and Sanger sequencing. *Clin Chim Acta*, 2013, 423:35-38.
- [30] Ren Z, Zeng HT, Xu YW, Zhuang GL, Deng J, Zhang C, Zhou CQ. Preimplantation genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy by multiple displacement amplification. *Fertil Steril*, 2009, 91:359-364.
- [31] Xu Y, Li X, Ge HJ, Xiao B, Zhang YY, Ying XM, Pan XY, Wang L, Xie WW, Ni L, Chen SP, Jiang WT, Liu P, Ye H, Cao Y, Zhang JM, Liu Y, Yang ZJ, Chen YW, Chen F, Jiang H, Ji X. Haplotype - based approach for noninvasive prenatal tests of Duchenne muscular dystrophy using cell - free fetal DNA in maternal plasma. *Genet Med*, 2015. [Epub ahead of print]
- [32] Pan X, Zhang C, Li X, Chen S, Ge H, Zhang Y, Chen F, Jiang H, Jiang F, Zhang H, Wang W, Zhang X. Non-invasive fetal sex determination by maternal plasma sequencing and application in X-linked disorder counseling. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27:1829-1833.
- [33] Bowles DE, McPhee SW, Li C, Gray SJ, Samulski JJ, Camp AS, Li J, Wang B, Monahan PE, Rabinowitz JE, Grieger JC, Govindasamy L, Agbandje-McKenna M, Xiao X, Samulski RJ. Phase 1 gene therapy for Duchenne muscular dystrophy using a translational optimized AAV vector. *Mol Ther*, 2012, 20:443-455.
- [34] Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, Bönnemann C, Sampson J, Sweeney HL, Reha A, Northcutt VJ, Elfring G, Barth J, Peltz SW. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 2013, 8:E81302.
- [35] Sharma A, Sane H, Paranjape A, Bhagawanani K, Gokulchandran N, Badhe P. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in Duchenne muscular dystrophy: a case report. *Am J Case Rep*, 2014, 15:128-134.
- [36] Zhang C, Feng HY, Huang SL, Fang JP, Xiao LL, Yao XL, Chen C, Ye X, Zeng Y, Lu XL, Wen JM, Zhang WX, Li Z, Feng SW, Xu HG, Huang K, Zhou DH, Chen W, Xie YM, Xi J, Zhang M, Li Y, Liu Y. Therapy of Duchenne muscular dystrophy with umbilical cord blood stem cell transplantation. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2005, 22:399-405. [张成, 冯慧宇, 黄绍良, 方建培, 肖露露, 姚晓黎, 陈纯, 叶欣, 曾纓, 卢锡林, 文剑明, 张为西, 李中, 冯善伟, 徐宏贵, 黄科, 周敦华, 陈维, 谢有梅, 席静, 张萌, 黎阳, 刘颖. 脐血干细胞移植治疗假肥大型肌营养不良症. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22: 399-405.]
- [37] Goudenege S, Lebel C, Huot NB, Dufour C, Fujii I, Gekas J, Rousseau J, Tremblay JP. Myoblasts derived from normal hESCs and dystrophic hiPSCs efficiently fuse with existing muscle fibers following transplantation. *Mol Ther*, 2012, 20:2153-2167.
- [38] Voit T, Topaloglu H, Straub V, Muntoni F, Deconinck N, Campion G, De Kimpe SJ, Eagle M, Guglieri M, Hood S, Liefwaard L, Loubakos A, Morgan A, Nakielny J, Quarcoo N, Ricotti V, Rolfe K, Servais L, Wardell C, Wilson R, Wright P, Kraus JE. Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo - controlled phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2014, 13:987-996.
- [39] Sun NH, Xu YH, Wu YZ, Wang FY, Ning Y, Guo YP, Gao SF, Dai YY. Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy by fetal muscle biopsy with fetoscopy. *Yi Chuan Yu Ji Bing*, 1987, 4:136-138. [孙念枯, 徐蕴华, 吴玉珍, 王风云, 宁杨, 郭玉璞, 高淑芳, 代园园. 假性肥大型肌营养不良症的产前诊断——胎儿镜指导下取胎儿肌活检成功一例报告. 遗传与疾病, 1987, 4:136-138.]
- [40] Yu L, Liu ZL, Liang XL, Zhou LY. Quantitative study of development of Duchenne muscular dystrophy and influencing factors. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 1988, 14: 69-72. [余龙, 刘焯霖, 梁秀龄, 周令仪. Duchenne 型肌营养不良病情演变及其影响因素的定量研究. 中国神经精神疾病杂志, 1988, 14:69-72.]
- [41] Chen XM, Liang P, Zhong XR, Murong SX, Yao YQ, Wang N. Study of ultrastructure of skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy gene carrier. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 1990, 3:129-130. [陈小铭, 梁平, 钟秀容, 慕容慎行, 姚宜卿, 王柠. Duchenne 型肌营养不良症基因携带者骨骼肌的超微结构研究. 临床神经病学杂志, 1990, 3:129-130.]
- [42] Xie B, Liu ZL, Liang XL, Pan XB. A study on the serum biochemistry in carrier detection of Duchenne muscular dystrophy. *Zhongshan Yi Ke Da Xue Bao*, 1989, 10:38-41. [谢冰, 刘焯霖, 梁秀龄, 潘锡榜. Duchenne 型肌营养不良症基因携带者检出的血清生化研究. 中山医科大学学报, 1989, 10: 38-41.]
- [43] Zeng YT, Chen MJ, Ren ZR, Qui XK, Huang SZ. Analysis of RFLPs and DNA deletions in the Chinese Duchenne muscular dystrophy gene. *J Med Genet*, 1991, 28:167-170.
- [44] Zeng F, Ren ZR, Huang SZ, Kalf M, Mommersteeg M, Smit M, White S, Jin CL, Xu M, Zhou DW, Yan JB, Chen MJ, van Beuningen R, Huang SZ, den Dunnen J, Zeng YT, Wu Y. Array-MLPA: comprehensive detection of deletions and duplications and its application to DMD patients. *Hum Mutat*, 2008, 29:190-197.
- [45] Wang SB, Shen DG, Luo P, Tian DH. Changes of dystrophin and its value in differential diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy and limb - girdle muscular dystrophy. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2001, 27:244-246. [王锁彬, 沈定国, 罗平, 田东华. Dystrophin 在不同类型肌营养不良症中的变化及诊断价值. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27:244-246.]
- [46] Yang Y, Zhang C, Sheng WL, Pan SY, Wu DZ, Jiang FT.

- Correlation between electroretinographic findings, clinical phenotypic and genotypic analysis in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2001, 18:32-34.[杨渝, 张成, 盛文利, 潘速跃, 吴德正, 江福钿. 进行性肌营养不良患者视网膜电图表型与临床分型及基因型的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2001, 18:32-34.]
- [47] Yang J, Xie HF, Cao JQ, Zheng H, Zhou CQ, Liu ZH, Zhu YL, Zhan YX, Shen XT, Li YQ, Zhang C. Study on preimplantation genetic diagnosis and follow - up for Duchenne muscular dystrophy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:458-463.[杨娟, 谢惠芳, 操基清, 郑卉, 周灿权, 刘振华, 朱瑜龄, 詹益鑫, 沈晓婷, 李亚勤, 张成. Duchenne 型肌营养不良症胚胎植入前遗传学诊断及随访研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:458-463.]
- [48] Wang Z, Cui F, Chen D, Pu C, Chen Z, Yang F, Wu H, Huang X. Coexistence of peripheral myelin protein 22 and dystrophin mutations in a Chinese boy. *Muscle Nerve*, 2013, 48:979-983.
- [49] Zhang H, Zhu Y, Sun Y, Liang Y, Li Y, Zhang Y, Deng L, Wen X, Zhang C. Serum creatinine level: a supplemental index to distinguish Duchenne muscular dystrophy from Becker muscular dystrophy. *Dis Markers*, 2015:ID141856.
- [50] Chen W, Feng SW, Feng HY, Zhang C. Characterization of muscular involvement in patients with Duchenne muscular dystrophy by magnetic resonance imaging. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2014, 31:372-375.[陈维, 冯善伟, 冯慧宇, 张成. Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉磁共振成像特征的演变. *中华医学遗传学杂志*, 2014, 31:372-375.]
- [51] Fu Y, Wu SW. A study of diffusion tensor imaging in Duchenne muscular dystrophy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:369-373.[付雅, 吴士文. Duchenne 型肌营养不良症扩散张量成像研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:369-373.]
- [52] Bing Q, Hu J, Zhao Z, Shen HR, Li N. Clinical analysis of 155 patients with Duchenne muscular dystrophy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:380-386.[邴琪, 胡静, 赵哲, 沈宏锐, 李娜. 155 例 Duchenne 型肌营养不良症患儿临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:380-386.]
- [53] Li XH. Interpretation of "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy: a guide for families (2011 version)". *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:350-354.[李西华. 欧洲 Duchenne 型肌营养不良症诊断与护理家庭指南手册(2011 版)解读. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:350-354.]

(收稿日期:2015-04-20)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 膈肌张力时间指数 tension-time index of diaphragm(TTDi)
谷氨酸受体 glutamate receptor(GluR)
骨髓间充质干细胞
bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BM-MSCs)
寡克隆区带 oligoclonal band(OB)
广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin(PCK)
国际神经肌肉合作研究小组
Cooperative International Neuromuscular Research Group
(CINRG)
核糖核蛋白 ribonucleoprotein(RNP)
核因子- κ B nuclear factor- κ B(NF- κ B)
核周型抗中性粒细胞胞质抗体
perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody(P-ANCA)
黑色素细胞刺激素 melanocyte-stimulating hormone(MSH)
红细胞生成素 erythropoietin(EPO)
红细胞生成素受体 erythropoietin receptor(EPOR)
呼气峰流速 peak expiratory flow(PEF)
回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
混合性腺神经内分泌癌
mixed adenoneuroendocrine carcinoma(MANEC)
肌酸激酶 creatine kinase(CK)
疾病预防控制中心
Centers for Disease Control and Prevention(CDC)
脊髓性肌萎缩症 spinal muscular atrophy(SMA)
家族性腺瘤性息肉病 familial adenomatous polyposis(FAP)
甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1(TTF-1)
胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
结节性硬化症 tuberous sclerosis(TS)
进行性肌营养不良症 progressive muscular dystrophy(PMD)
聚合酶链反应-限制性片段长度多态性
polymerase chain reaction-restriction fragment length
polymorphism(PCR-RFLP)
抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
抗双链 DNA 抗体
anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)
抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
咳嗽期胃压 gastric pressure during cough(Pgas cough)
可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)
扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
酪氨酸激酶 tyrosine kinase(TK)
磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)
酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
美国风湿病学会 American College of Rheumatology(ACR)
美国国家生物技术信息中心
National Center for Biotechnology Information(NCBI)
美国肌营养不良协会
Muscular Dystrophy Association(MDA)
美国家庭患者肌营养不良协会
Parent Project Muscular Dystrophy(PPMD)
美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)