

# 复旦大学附属儿科医院 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症数据库的建立

李西华 赵蕾 胡超平 施亿赞 周水珍 王艺

**【摘要】 研究背景** 我国是 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患病率最高的国家之一,虽然国际间建立的 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症数据库为临床药物研发和临床试验奠定了基础,但在我国尚未全面开展。本研究参照日本 Remudy 登记表的设计,建立复旦大学附属儿科医院 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症数据库(CHFU),为国际间合作提供了条件。**方法** 纳入 2011 年 8 月-2013 年 12 月在复旦大学附属儿科医院就诊并经基因检测或肌肉活检明确诊断的 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者 229 例,登记患儿性别、年龄、明确诊断年龄、地域分布、DMD 基因突变类型、家族史、行走能力、心肺功能、激素治疗和康复干预等信息。**结果** 229 例患儿中 Duchenne 型肌营养不良症 194 例、Becker 型肌营养不良症 35 例;均为男性;>3~4 岁(16.59%, 38/229)和>7~8 岁(14.85%, 34/229)是明确诊断的高峰年龄。基因突变类型以缺失突变为主,在 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症中分别占 65.46%(127/194)和 74.29%(26/35);有家族史者占 23.14%(53/229);17.53%(34/194)的 Duchenne 型肌营养不良症患者丧失行走能力,Becker 型肌营养不良症患者均保留行走能力;接受心脏功能和呼吸功能监测的患儿分别占 46.29%(106/229)和 17.90%(41/229);接受泼尼松 0.75 mg/(kg·d)治疗的 Duchenne 型肌营养不良症患者占 26.29%(51/194)。**结论** CHFU 数据库详细描述了 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者基因型、临床表现、诊断与治疗、康复情况,不仅为患者管理提供全面详细的信息,而且有助于促进我国临床试验的发展、推动前瞻性治疗性研究,以及更好地管理 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者及其家庭。

**【关键词】** 肌营养不良,杜氏; 数据库

## A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in Children's Hospital of Fudan University

LI Xi-hua, ZHAO Lei, HU Chao-ping, SHI Yi-yun, ZHOU Shui-zhen, WANG Yi

Department of Neurology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

LI Xi-hua and ZHAO Lei contributed equally to this study

Corresponding author: LI Xi-hua (Email: xihual@vip.sina.com)

**【Abstract】 Background** China is one of the countries that have the largest number of patients suffering from Duchenne and Becker muscular dystrophy (DMD/BMD). Although the building of international DMD/BMD databases has laid a foundation for clinical drug development and clinical trials, it has not yet been carried out in China. In this study, a modified registry form of Remudy was applied to 229 DMD/BMD patients in order to establish a comprehensive database, which will lay the groundwork for international cooperation. **Methods** A total of 229 DMD/BMD patients diagnosed by genetic testing or muscle biopsy admitted in Children's Hospital of Fudan University (CHFU) during the period of August 2011 to December 2013 were enrolled in this study. The data included sex, age, age at diagnosis, geographic distribution of patients, DMD gene mutation types, family history, walking capability, cardiac and respiratory function, steroid treatment and rehabilitation intervention. **Results** There were 194 DMD and 35 BMD male patients who were diagnosed at the age of 0-18 years, and among them, most patients

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.005

李西华、赵蕾并列为本文第一作者

基金项目:上海市卫生局科研计划项目(项目编号:210263)

作者单位:201102 上海,复旦大学附属儿科医院神经内科

通讯作者:李西华(Email:xihual@vip.sina.com)

were diagnosed at the age of >3-4 (16.59%, 38/229) and >7-8 (14.85%, 34/229) years. Exon deletion was the most frequent genetic mutations for DMD/BMD [65.46% (127/194) and 74.29% (26/35)], respectively. Patients with a family history accounted for 23.14% (53/229). The rate of DMD registrants losing walking capability was 17.53% (34/194), and all the BMD registrants were able to walk. Cardiac functions were examined in 46.29% (106/229) DMD/BMD boys and respiratory functions were examined in 17.90% (41/229) DMD/BMD boys. The proportion of DMD patients receiving prednisone with dosage of 0.75 mg/(kg·d) was 26.29% (51/194). **Conclusions** This database describes in detail the genotype, clinical manifestation, diagnosis and treatment and rehabilitation status of 229 DMD/BMD patients in China. The database not only provides comprehensive information for DMD/BMD patient management, but also will make significant contribution to the development of clinical trials, prospective therapeutic research and better management of DMD/BMD patients and families in China.

**[Key words]** Muscular dystrophy, Duchenne; Database

This study was supported by Scientific Research Plan Project of Shanghai Health Bureau (No. 210263).

Duchenne 型肌营养不良症(DMD)和 Becker 型肌营养不良症(BMD)是 X 连锁隐性遗传性神经肌肉病,以缓慢进行性加重的对称性肌无力和肌萎缩为特征,系定位于 Xp12 的 *DMD* 基因突变所致<sup>[1-2]</sup>。该基因是目前已知的人类最大基因,相对分子质量  $2.30 \times 10^6$ ,含 79 个外显子,根据阅读框理论,如果基因突变破坏开放阅读框可导致发病较早、症状较重的 Duchenne 型肌营养不良症,如果仍保留开放阅读框则导致症状较轻的 Becker 型肌营养不良症,因此,Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症是同一基因突变的的不同临床表型<sup>[3-5]</sup>。通常,Duchenne 型肌营养不良症患者于 3~4 岁开始出现步态异常、10~12 岁逐渐丧失行走能力、18~20 岁死于循环和呼吸衰竭<sup>[6]</sup>;Becker 型肌营养不良症患者 16 岁后可借助轮椅生存,生存期较长,少数甚至可以结婚、生育子女并可生存至 60 岁以上<sup>[7-8]</sup>。

Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症可以累及呼吸、消化、心脏、骨关节等多个系统和脏器,是涉及多学科的一类疾病,目前尚无有效治疗方法。尽管基因治疗(如腺相关病毒载体介导的 *DMD* 小基因治疗)、细胞治疗(如血管诱导生成干细胞)和正在研发的特异性突变药物治疗[如外显子 51 跳跃治疗药物反义寡核苷酸(AON)和 PTC124]有效,但其安全性及其对疾病的改善情况仍存较大争议<sup>[9-14]</sup>。因此,早期诊断、早期激素治疗、心肺功能监测和康复护理是目前国际上治疗 Duchenne 型肌营养不良症的最佳方案<sup>[6]</sup>,更重要的是,开展对患儿母亲及其家族女性成员的基因检测以确认是否为 *DMD* 基因携带者,指导产前诊断,避免患儿出生,从而减少患儿家庭和社会负担。

Duchenne 型肌营养不良症在活产男婴中的发

病率约为 1/3500<sup>[1-2]</sup>,参照此比例,我国 Duchenne 型肌营养不良症患者远超过其他国家。本研究基于 2011 年 8 月-2013 年 12 月复旦大学附属儿科医院明确诊断的 229 例 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者,建立复旦大学附属儿科医院 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症数据库(CHFU),对患儿明确诊断年龄、地域分布、*DMD* 基因突变类型、行走能力、心肺功能、激素治疗、骨骼康复和家族史进行登记管理,系统了解和分析 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者及其家庭医疗状况。

## 对象与方法

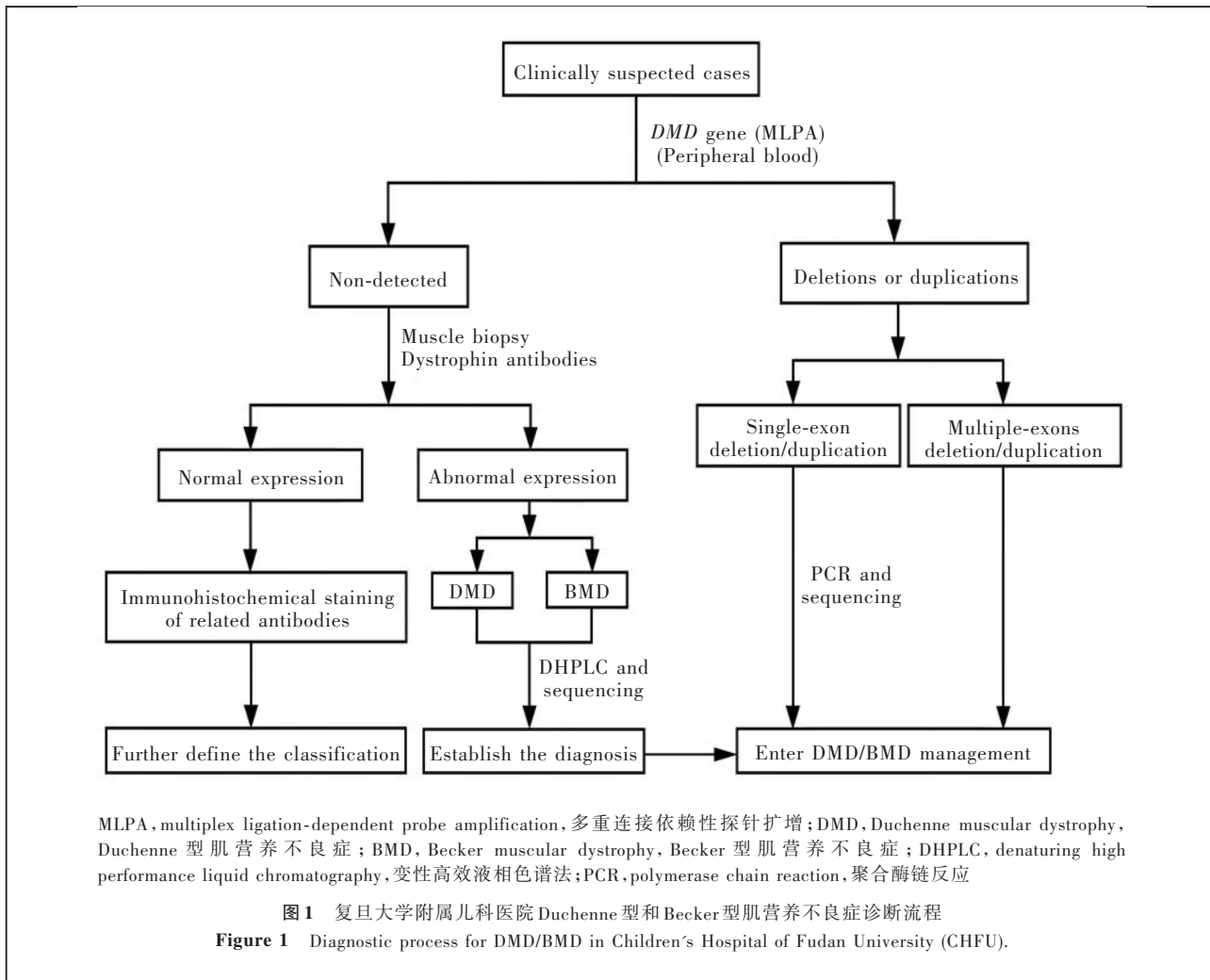
### 一、入库对象的选择

患儿均经基因检测或肌肉活检明确诊断为 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症,均为男性,年龄  $\leq 18$  岁。由于上海市的地理位置,患儿大多来自华东地区(包括上海市、江苏省、安徽省、浙江省、江西省),个别来自福建省和山东省。本研究经复旦大学医学院伦理委员会儿科专业组伦理委员会审核批准,所有患儿及其监护人知情同意并签署知情同意书。

### 二、数据库的建立

CHFU 数据库在复旦大学附属儿科医院和上海市慈善基金会关爱杜氏肌营养不良儿童专项基金的支持下得以建立,注册患儿由复旦大学附属儿科医院神经科 Duchenne 型肌营养不良症专病工作室统筹管理。

1. 患儿登记和数据采集 患儿登记和数据采集在我院 Duchenne 型肌营养不良症专病门诊完成。登记表的设计参照日本 Remudy 登记表(<http://www.remudy.jp/>)<sup>[15]</sup>,患儿基本信息包括姓名、性别、出生



日期、家庭住址、电话号码、家族史、血清生化学[主要是血清肌酸激酶(CK)]、肌肉活检和基因检测结果;临床症状包括行走能力、心肺功能、随访情况;治疗手段包括激素治疗和康复治疗。所有数据均经遗传咨询师、神经科医师、康复医师和统筹管理人员确认无误。未经监护人许可,患儿资料不得与任何第三方共享,如果患儿及其监护人要求退出登记,将立即从数据库中删除该患儿资料。数据库每6个月更新一次,对于能够行走的患儿采取门诊随访、对于丧失行走能力的患儿采取电话随访,内容包括行走能力、心肺功能、激素治疗、康复干预和家族史等。

2. 临床分型 基于阅读框理论,结合患儿临床表现、肌肉活检和基因检测结果进行 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症分型,诊断流程参见图 1。(1)多重连接依赖性探针扩增(MLPA)检测:MLPA 技术是检测 DMD 基因突变的首选方法,按

SALSA<sup>®</sup>MLPA<sup>®</sup>probemix P034/P035 (荷兰 MRC - Holland 公司)说明书进行操作,检测 79 个外显子的缺失或重复突变<sup>[16]</sup>。采集的数据经 Coffalyser MLPA 软件(荷兰 MRC-Holland 公司)进行分析。对单一外显子缺失,需行聚合酶链反应(PCR)和 DNA 测序进一步验证。(2)变性高效液相色谱法(DHPLC)和 DNA 测序:若 MLPA 检测结果为阴性,可进一步行 DHPLC 法,采用 WAVE 核苷酸片段分析系统(美国 Transgenomic 公司)检测突变位点。出现异常峰形者,采用 CEQ-8000 遗传分析仪(美国 Beckman 公司)进行 DNA 测序。对于变异的基因突变位点,检索美国国家生物技术信息中心(NCBI)单核苷酸多态性数据库(dbSNP)或者采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP),以判断是否为新的单核苷酸多态性。(3)抗肌萎缩蛋白(dystrophin)分析:联合应用 Dys-R、Dys-C 和 Dys-N 单克隆抗体(英国 Leica Biosystems 公司),免疫荧光

**表 1** Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者年龄分布 [例(%)]

**Table 1.** Age distribution of DMD/BMD patients [case (%)]

Age (year)	No. of subjects	Age (year)	No. of subjects
0-1	2 ( 0.87)	>10-11	12 ( 5.24)
>1-2	8 ( 3.49)	>11-12	12 ( 5.24)
>2-3	13 ( 5.68)	>12-13	11 ( 4.80)
>3-4	20 ( 8.73)	>13-14	7 ( 3.06)
>4-5	20 ( 8.73)	>14-15	2 ( 0.87)
>5-6	20 ( 8.73)	>15-16	3 ( 1.31)
>6-7	26 (11.35)	>16-17	1 ( 0.44)
>7-8	25 (10.92)	>17-18	1 ( 0.44)
>8-9	23 (10.04)	Total	229 (100.00)
>9-10	23 (10.04)		

**表 2** Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者明确诊断年龄分布 [例(%)]

**Table 2.** Age at diagnosis of DMD/BMD patients [case (%)]

Age (year)	No. of subjects	Age (year)	No. of subjects
0-1	13 ( 5.68)	>10-11	6 ( 2.62)
>1-2	15 ( 6.55)	>11-12	4 ( 1.75)
>2-3	24 (10.48)	>12-13	1 ( 0.44)
>3-4	38 (16.59)	>13-14	1 ( 0.44)
>4-5	18 ( 7.86)	>14-15	2 ( 0.87)
>5-6	20 ( 8.73)	>15-16	0 ( 0.00)
>6-7	22 ( 9.61)	>16-17	1 ( 0.44)
>7-8	34 (14.85)	>17-18	0 ( 0.00)
>8-9	18 ( 7.86)	Total	229 (100.00)
>9-10	12 ( 5.24)		

染色检测肌膜 dystrophin 蛋白表达变化, Dys-C 抗体阳性为 Becker 型肌营养不良症, 阴性为 Duchenne 型肌营养不良症<sup>[17]</sup>。

## 结 果

### 一、一般资料

CHFU 数据库共纳入 2011 年 8 月-2013 年 12 月在复旦大学附属儿科医院就诊并经基因检测或肌肉活检明确诊断的 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者共 229 例, 其中 Duchenne 型肌营养不良症 194 例、Becker 型肌营养不良症 35 例; 均为男性; 年龄 0~18 岁, 中位年龄 12 岁(表 1); 明确诊断年龄 0~18 岁, 中位年龄 12.50 岁, 其中, >3~4 岁(16.59%, 38/229)和 >7~8 岁(14.85%, 34/229)是明确诊断的高峰年龄(表 2); 227 例(99.13%)经基因检测明确诊断, 2 例(0.87%)未检出突变基因而经肌肉活检明确诊断; 163 例(71.18%)行肌肉活检。

### 二、基因突变类型

基因检测显示, Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者均以外显子缺失最为常见(65.46%和 74.29%), 其次依次为点突变(12.37%和 8.57%)、重复突变(9.79%和 8.57%)、微小插入和缺失突变(9.28%和 2.86%, 表 3); 其中, Duchenne 型肌营养不良症患者以第 45~52 号外显子缺失频率最高, Becker 型肌营养不良症患者以第 45~47 号外显子缺失频率最高(图 2, 3)。2 例未检出基因突变的患儿, 经肌肉活检分别诊断为 Duchenne 型和 Becker 型

肌营养不良症。目前, 欧盟、日本和美国等国际间开展的治疗特异性突变的药物, 如外显子跳跃治疗药物 AON 正处于 III 期临床试验中, 本数据库有 33.19%(76/229)的 Duchenne 型肌营养不良症患者符合外显子跳跃治疗, 其中 9.17%(21/229)符合外显子 51 跳跃治疗、4.37%(10/229)符合外显子 53 跳跃治疗。

### 三、临床特征

1. 行走能力 约 17.53%(34/194)的 Duchenne 型肌营养不良症患者丧失行走能力, 其中 14.43%(28/194)发生于 >9~12 岁; Becker 型肌营养不良症患者均保留行走能力(表 4)。

2. 心脏功能 约 46.39%(90/194)的 Duchenne 型肌营养不良症患者和 45.71%(16/35)的 Becker 型肌营养不良症患者进行心脏功能检查, 有 4 例(2.06%)Duchenne 型肌营养不良症患者呈扩张型心肌病表现, 其中 3 例左心室射血分数明显下降(仅为正常参考值的 25%~48%), 1 例心电图异常。目前, 1 例予血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI), 3 例予血管紧张素转化酶抑制剂和β受体阻断剂(表 4)。

3. 呼吸功能 约 18.56%(36/194)的 Duchenne 型肌营养不良症患者和 14.29%(5/35)的 Becker 型肌营养不良症患者进行呼吸功能监测(表 4)。

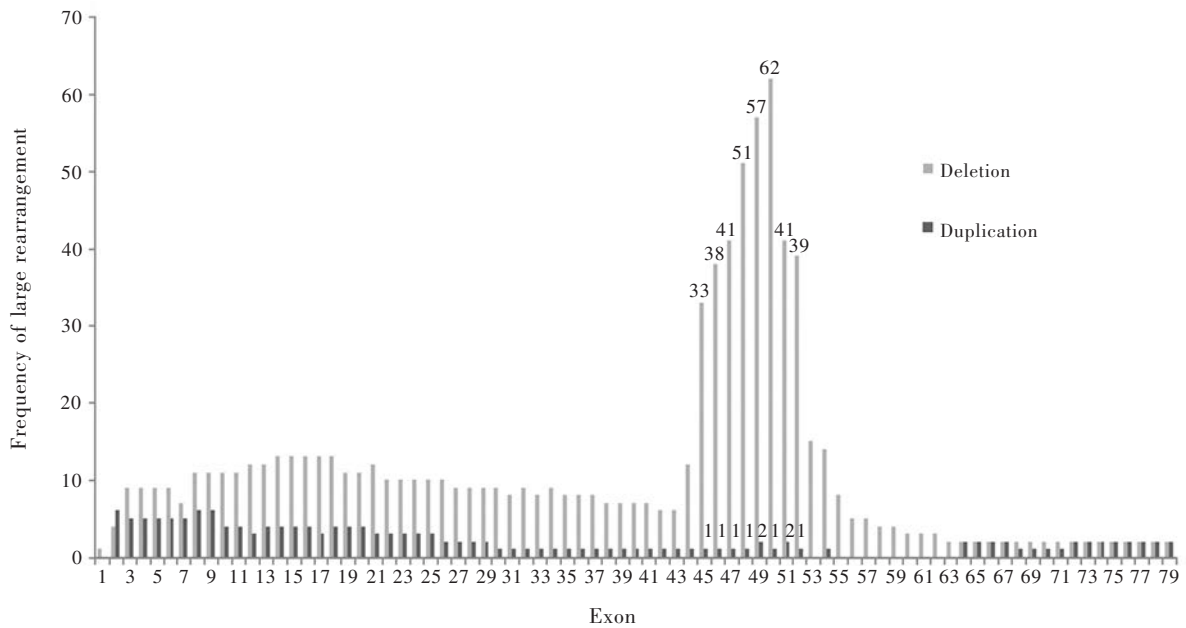
4. 激素治疗 约 25.26%(49/194)的 Duchenne 型肌营养不良症患者和 5.71%(2/35)的 Becker 型肌营养不良症患者予以泼尼松 0.75 mg/(kg·d)口服治疗(表 4)。

**表 3** Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者基因突变类型 [例 (%)]

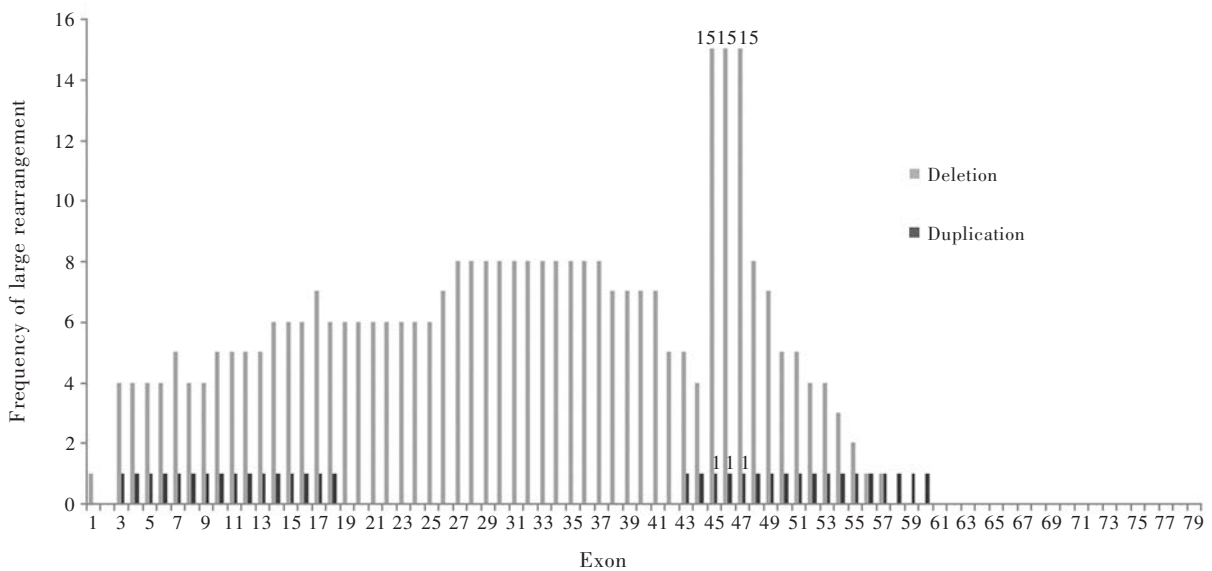
**Table 3.** Distribution of gene mutations in DMD/BMD patients [case (%)]

Mutation	DMD	BMD	Mutation	DMD	BMD
Deletion	127 (65.46)	26 (74.29)	Splice site	4 ( 2.06)	1 ( 2.86)
Point	24 (12.37)	3 ( 8.57)	Deletion and duplication	1 ( 0.52)	0 ( 0.00)
Duplication	19 ( 9.79)	3 ( 8.57)	No mutation	1 ( 0.52)	1 ( 2.86)
Small insertion/deletion	18 ( 9.28)	1 ( 2.86)	Total	194 (100.00)	35 (100.00)

DMD, Duchenne muscular dystrophy, Duchenne 型肌营养不良症; BMD, Becker muscular dystrophy, Becker 型肌营养不良症。  
The same as table below



**图 2** Duchenne 型肌营养不良症患者以第 45~52 号外显子缺失频率最高  
**Figure 2** Exon 45-52 were the most frequently deleted in DMD patients.



**图 3** Becker 型肌营养不良症患者以第 45~47 号外显子缺失频率最高  
**Figure 3** Exon 45-47 were the most commonly deleted in BMD patients.

**表 4** Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者临床特征 [例 (%)]**Table 4.** Clinical manifestations of DMD/BMD patients [case (%)]

Item	DMD (N = 194)	BMD (N = 35)
Walking capability		
Normal walking	160 (82.47)	35 (100.00)
Not able to walk	34 (17.53)	0 ( 0.00)
Cardiac function		
Normal	86 (44.33)	16 ( 45.71)
Dysfunction	4 ( 2.06)	0 ( 0.00)
Not performed	104 (53.61)	19 ( 54.29)
Respiratory function		
Normal	36 (18.56)	5 ( 14.29)
Dysfunction	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)
Not performed	158 (81.44)	30 ( 85.71)
Steroid use		
Current	49 (25.26)	2 ( 5.71)
Used to	2 ( 1.03)	0 ( 0.00)
Never	143 (73.71)	33 ( 94.29)

## 讨 论

建立完整的 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症数据库需多学科协作,在上海市慈善基金会关爱杜氏肌营养不良儿童专项基金的支持下,由复旦大学附属儿科医院主导的多学科专业团队虽已初具雏形,但距离发达国家 Duchenne 型肌营养不良症专病医疗团队的组成和医疗方案的执行仍相差甚远<sup>[6]</sup>。目前,CHFU 数据库患儿由我院神经科 Duchenn 型肌营养不良症专病门诊统筹管理,包括临床资料的登记、治疗方案的选择和随访的追踪。

### 一、明确诊断年龄

CHFU 数据库中的患儿明确诊断年龄多集中于 >3~4 岁 (16.59%) 和 >7~8 岁 (14.85%) 两个年龄阶段。分析其原因, >3~4 岁明确诊断比例高与该年龄阶段患儿入托前体检有关 [如血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST)], >7~8 岁比例高则是由于出现严重的行走困难而就诊。地域分析显示,行走困难患儿均来自经济不发达的偏远落后地区。提示 Duchenne 型肌营养不良症作为一种罕见病,社会认知度较低,临床易漏诊或误诊,错过早期发现、早期干预的最佳时间,鉴于此,我们呼吁加强卫生行政部门和公众教育的紧迫性,尤其是在偏远落后地区。

## 二、基因突变类型以及基因型与临床表型的关系

CHFU 数据库展示的基因诊断结果反映出我国 *DMD* 基因突变特点。在本研究中,我们分析单个外显子缺失和重复突变频率,结果显示,以外显子缺失突变最为常见,其次依次为点突变、重复突变、微小插入和缺失突变。Duchenne 型肌营养不良症患者第 45~52 号外显子缺失频率最高,与 Tuffery-Giraud 等<sup>[18]</sup> 和 Yang 等<sup>[19]</sup> 的研究结果相一致。Becker 型肌营养不良症患者第 45~47 号外显子缺失频率最高,也与文献报道相一致<sup>[16]</sup>。此外,约 94.85% (184/194) 的 Duchenne 型肌营养不良症患者为移码突变或无义突变,约 85.71% (30/35) 的 Becker 型肌营养不良症患者为整码突变,与国内文献报道相符<sup>[19-21]</sup>。整码突变的临床表型某种程度上由缺失位置和大小决定,中央棒状结构域 35 个外显子整码突变表现为临床症状相对较轻的 Becker 型肌营养不良症<sup>[22-23]</sup>。本数据库有 1 例第 27~57 号外显子整码突变患儿肌肉活检仅 Dys-R 抗体表达缺失、Dys-C 和 Dys-N 抗体接近正常水平,1 例第 10~41 号外显子整码突变患儿肌肉活检 Dys-R 和 Dys-N 抗体表达缺失、Dys-C 抗体接近正常水平,二者均为 8 岁,无明显肌无力,唯一的临床特征为血清肌酸激酶水平升高 (分别为 1926 和 12 350 U/L)。本数据库有 2 例携带无义突变的 Becker 型肌营养不良症患者,1 例携带 c.3940C>T 突变的 5 岁患儿仅发现血清肌酸激酶水平升高 (11 740 U/L),肌肉活检显示编码第 29 号外显子表位的 Dys-R 抗体表达缺失、Dys-C 和 Dys-N 抗体接近正常水平,与 Ginjaar 等<sup>[24]</sup> 报告的 1 个 Becker 型肌营养不良症家系一致;1 例携带新发点突变 (c.3388G>T) 的 4 岁患儿仅表现为不能双腿交替上楼梯和血清肌酸激酶水平升高 (9100 U/L),肌肉活检显示 dystrophin 蛋白缺失。

本数据库有 1 个携带新发移码突变的 Becker 型肌营养不良症家系,包括 4 例患儿和 10 例 *DMD* 基因携带者,5 岁的先证者仅表现为双侧股四头肌轻度萎缩,肌肉活检可见轻微肌肉病理改变,如肌纤维大小不等,以及一些坏死、再生肌纤维,免疫组织化学染色 Dys-N 抗体表达下降、Dys-R 和 Dys-C 抗体接近正常水平,血清肌酸激酶水平持续在 2854 U/L;该家系中最年长患者为 35 岁,9 岁发病,30 岁左右丧失行走能力;其他 2 例患者分别为 27 和 23 岁,约 10 岁发病,临床表现为行走和上下楼梯困难;4 例患

者仅表现为双侧股四头肌萎缩,未见腓肠肌假性肥大,我们考虑该家系为股四头肌肌病,是 Becker 型肌营养不良症的另一种临床表型<sup>[25-27]</sup>。

### 三、家族史和遗传咨询

在本数据库中,约 23.14% (53/229) 的先证者有家族史,部分家系甚至有数例患者和携带者,这种情况在偏远落后地区尤为严重。通过本数据库的建立,我们对此类家庭进行遗传咨询和产前诊断,为预防患儿出生提供了有效帮助,仅 2013 年经产前诊断共出生 15 名健康男婴。由此可见,通过遗传咨询降低 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者出生率,对提高我国人口质量具有一定社会意义。

### 四、激素治疗和心肺功能监测

本数据库约有 26.29% (51/194) 的 Duchenne 型肌营养不良症患者接受激素治疗,其比例低于发达国家水平<sup>[15,28-29]</sup>。主要原因是,我国 Duchenne 型肌营养不良症专病医师缺乏和对疾病现代医学治疗理念认识不足。《Duchenne 型肌营养不良症诊断与管理》<sup>[6,30]</sup>问世以来,我院 Duchenne 型肌营养不良症专病门诊先予规范化激素治疗,同时,通过学术会议普及疾病现代医学新理念,建立 CHFU 数据库,以及应用欧洲神经肌肉病治疗协会(TREAT-NMD)指南<sup>[6,30]</sup>,激素治疗已开始被患儿及其家庭所接受。我们期待,随着 CHFU 数据库的完善,为延长生存期和提高生活质量,规范化的激素治疗能够被更多的患儿及其家庭所接受。

关于心脏功能评价,《Duchenne 型肌营养不良症诊断与管理》<sup>[6,30]</sup>建议,明确诊断后需对心脏功能进行基线评价,最晚不超过 6 岁,评价内容包括心电图和超声心动图;10 岁前应每 2 年评估一次、10 岁后或出现心脏损害后需每年一次。如果非侵入性心脏检查显示异常,则需增加检查频率,至少每 6 个月一次,并进行药物干预。在本数据库中,约 46.39% (90/194) 的 Duchenne 型肌营养不良症患者和 45.71% (16/35) 的 Becker 型肌营养不良症患者进行心脏功能评价,其中 4 例(2.06%) Duchenne 型肌营养不良症患者发现心功能异常,1 例予血管紧张素转换酶抑制剂,3 例予血管紧张素转换酶抑制剂和 $\beta$ 受体阻断剂。表明定期监测心脏功能能够及时发现患儿因运动功能下降和活动次数减少而掩盖的心脏功能异常。早期监测、给予最佳治疗,可以延长 Duchenne 型肌营养不良症患者生存期和提高生活质量。

Duchenne 型肌营养不良症患者呼吸肌力量减弱和脊柱侧弯引起的胸廓畸形,导致受限性呼吸困难,是 Duchenne 型肌营养不良症患者死亡的主要原因。因此,自 5~6 岁开始监测呼吸功能[如用力肺活量(FVC),至少每年进行一次]即显得尤为重要。在本数据库中,约 18.56% (36/194) 的 Duchenne 型肌营养不良症和 14.29% (5/35) 的 Becker 型肌营养不良症患者进行呼吸功能监测。呼吸功能监测比例较低的原因,一是患儿登记年龄 $<5$ 岁,二是丧失行走能力的患儿出行不便,三是我国的医疗保险不包括昂贵的呼吸机(即使患者需行呼吸机辅助通气)。出行不便造成患儿随访困难的问题,我们呼吁社会应配置无障碍设施给患儿创造有利条件,同时我们也希望随着医疗保障体系的不断完善,使每例患儿能承担呼吸机费用以降低受限性呼吸困难造成的死亡。

## 结 论

CHFU 数据库是目前我国 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者信息最全面的数据库之一,该数据库的建立不仅有助于了解 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症的自然演变规律,而且对于促进新治疗方法临床试验的国际间合作具有重要意义。在 2 年的时间里,通过对 229 例 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者性别、年龄、明确诊断年龄、地域分布、DMD 基因突变类型、家族史、行走能力、心肺功能、激素治疗和康复干预等信息进行登记,系统了解 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者及家庭医疗状况。特别是基因突变类型分析发现,9.17% (21/229) 的患儿是外显子 51 跳跃治疗临床试验的适宜人群,4.37% (10/229) 的患儿是外显子 53 跳跃治疗临床试验的适宜人群,11.35% (26/229) 的患儿则适合无义突变通读治疗临床试验。考虑到我国人口规模和该病的发病率,我们希望通过扩大 CHFU 数据库,为促进我国临床试验的发展、推动前瞻性治疗性研究,以及更好地管理 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者及其家庭作出努力。

志谢 感谢上海市慈善基金会关爱杜氏肌营养不良儿童专项基金资助

## 参 考 文 献

- [1] Zubrzycka - Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, Burghes AH, Belfall B, Klamut HJ, Talbot J, Hodges RS, Ray PN, Worton

- RG. The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature*, 1988, 333:466-469.
- [2] Davies KE, Smith TJ, Bunday S, Read AP, Flint T, Bell M, Speer A. Mild and severe muscular dystrophy associated with deletions in Xp21 of the human X chromosome. *J Med Genet*, 1988, 25:9-13.
- [3] Brabec P, Vondráček P, Klimes D, Baumeister S, Lochmuller H, Pavlik T, Gregor J. Characterization of the DMD/BMD patient population in Czech Republic and Slovakia using an innovative registry approach. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19:250-254.
- [4] Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*, 2003, 2:731-740.
- [5] Cunniff C, Andrews J, Meaney FJ, Mathews KD, Matthews D, Ciafaloni E, Miller TM, Bodensteiner JB, Miller LA, James KA, Druschel CM, Romitti PA, Pandya S. Mutation analysis in a population-based cohort of boys with Duchenne or Becker muscular dystrophy. *J Child Neurol*, 2009, 24:425-430.
- [6] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*, 2010, 9:77-93.
- [7] Beggs AH, Hoffman EP, Snyder JR, Arahata K, Specht L, Shapiro F, Angelini C, Sugita H, Kunkel LM. Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies. *Am J Hum Genet*, 1991, 49:54-67.
- [8] Ramelli GP, Joncourt F, Luetschg J, Weis J, Tolnay M, Burgunder JM. Becker muscular dystrophy with marked divergence between clinical and molecular genetic findings: case series. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(11/12):189-193.
- [9] Benedetti S, Hoshiya H, Tedesco FS. Repair or replace: exploiting novel gene and cell therapy strategies for muscular dystrophies? *FEBS J*, 2013, 280:4263-4280.
- [10] Foster H, Popplewell L, Dickson G. Genetic therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Gene Ther*, 2012, 23:676-687.
- [11] Moorwood C, Khurana TS. Duchenne muscular dystrophy drug discovery: the application of utrophin promoter activation screening. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, 8:569-581.
- [12] Govoni A, Magri F, Brajkovic S, Zanetta C, Faravelli I, Corti S, Bresolin N, Comi GP. Ongoing therapeutic trials and outcome measures for Duchenne muscular dystrophy. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70:4585-4602.
- [13] Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, Alfano L, Gomez AM, Lewis S, Kota J, Malik V, Shontz K, Walker CM, Flanigan KM, Corridore M, Kean JR, Allen HD, Shilling C, Melia KR, Sazani P, Saoud JB, Kaye EM; Eteplirsen Study Group. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 2013, 74:637-647.
- [14] Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, Connolly AM, Day JW, Flanigan KM, Goemans N, Jones KJ, Mercuri E, Quinlivan R, Renfroe JB, Russman B, Ryan MM, Tulinius M, Voit T, Moore SA, Lee Sweeney H, Abresch RT, Coleman KL, Eagle M, Florence J, Gappmaier E, Glanzman AM, Henricson E, Barth J, Elfring GL, Reha A, Spiegel RJ, O'donnell MW, Peltz SW, Medonald CM; PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*, 2014, 50:477-487.
- [15] Nakamura H, Kimura E, Mori - Yoshimura M, Komaki H, Matsuda Y, Goto K, Hayashi YK, Nishino I, Takeda S, Kawai M. Characteristics of Japanese Duchenne and Becker muscular dystrophy patients in a novel Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy). *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8:60.
- [16] Takeshima Y, Yagi M, Okizuka Y, Awano H, Zhang Z, Yamauchi Y, Nishio H, Matsuo M. Mutation spectrum of the dystrophin gene in 442 Duchenne/Becker muscular dystrophy cases from one Japanese referral center. *J Hum Genet*, 2010, 55:379-388.
- [17] Arahata K, Beggs AH, Honda H, Ito S, Ishiura S, Tsukahara T, Ishiguro T, Eguchi C, Orimo S, Arikawa E, Kaido M, Nonaka I, Sugita H, Kunkel LM. Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy. *J Neurol Sci*, 1991, 101:148-156.
- [18] Tuffery-Giraud S, Beroud C, Leturcq F, Yaou RB, Hamroun D, Michel - Calemard L, Moizard MP, Bernard R, Cossée M, Boisseau P, Blayau M, Creveaux I, Guiochon - Mantel A, de Martinville B, Philippe C, Monnier N, Bieth E, Khau Van Kien P, Desmet FO, Humbertclaude V, Kaplan JC, Chelly J, Claustres M. Genotype - phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD - DMD database: a model of nationwide knowledge base. *Hum Mutat*, 2009, 30:934-945.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Wang X, Wang Z, Yan M, Huang S, Chen TJ, Zhong N. Similarity of DMD gene deletion and duplication in the Chinese patients compared to global populations. *Behav Brain Funct*, 2008, 4:20.
- [22] Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, Meng G, Müller CR, Lindlöf M, Kaariainen H, de la Chapelle A, Kiuru A, Savontaus ML, Gilgenkrantz H, Récan D, Chelly J, Kaplan JC, Covone AE, Archidiacono N, Romeo G, Liechti-Gallati S, Schneider V, Braga S, Moser H, Darras BT, Murphy P, Francke U, Chen JD, Morgan G, Denton M, Greenberg CR, Wrogemann K, Blonden LA, van Paassen HM, van Ommen GJ, Kunkel LM. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet*, 1989, 45:498-506.
- [23] Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*, 2006, 34:135-144.
- [24] Ginjaar IB, Kneppers AL, v d Meulen JD, Anderson LV, Bremmer-Bout M, van Deutekom JC, Weegenaar J, den Dunnen JT, Bakker E. Dystrophin nonsense mutation induces different levels of exon 29 skipping and leads to variable phenotypes within one BMD family. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8:793-796.
- [25] Kumari D, Gupta M, Goyle S. Detection of deletion in the dystrophin gene of a patient with quadriceps myopathy. *Neurol India*, 2000, 48:68-71.
- [26] Wada Y, Itoh Y, Furukawa T, Tsukagoshi H, Arahata K. "Quadriceps myopathy": a clinical variant form of Becker



- muscular dystrophy. *J Neurol*, 1990, 237:310-312.
- [27] Sunohara N, Arahata K, Hoffman EP, Yamada H, Nishimiya J, Arikawa E, Kaido M, Nonaka I, Sugita H. Quadriceps myopathy: forme fruste of Becker muscular dystrophy. *Ann Neurol*, 1990, 28:634-639.
- [28] Spurney C, Shimizu R, Morgenroth LP, Kolski H, Gordish-Dressman H, Clemens PR; CINRG Investigators. Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 2014, 50:250-256.
- [29] Matthews DJ, James KA, Miller LA, Pandya S, Campbell KA, Ciafaloni E, Mathews KD, Miller TM, Cunniff C, Meaney FJ, Druschel CM, Romitti PA, Fox DJ; MD STARnet. Use of corticosteroids in a population-based cohort of boys with duchenne and becker muscular dystrophy. *J Child Neurol*, 2010, 25:1319-1324.
- [30] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*, 2010, 9:177-189.

(收稿日期:2015-04-22)

### · 临床医学图像 ·

#### 血管周细胞瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.016

#### Hemangiopericytoma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)

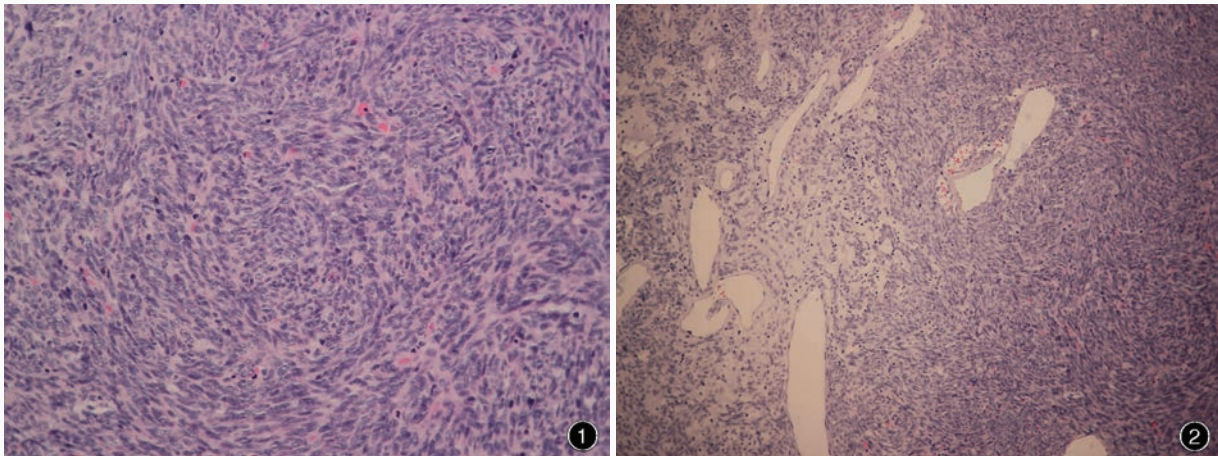


图1 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞呈密集卵圆形,大小一致,核质比高,核仁不明显 HE染色 中倍放大 图2 光学显微镜观察显示,局灶性低密度细胞区常见,典型的“鹿角”状结构明显 HE染色 低倍放大

Figure 1 Optical microscopy findings. Dense oval tumor cells with high nuclear-to-cytoplasmic ratio and inconspicuous nucleoli were observed. HE staining medium power magnified Figure 2 Optical microscopy findings. Focal areas of reduced cell density were common, and classic "staghorn vessels" were also evident. HE staining low power magnified

脑膜血管周细胞瘤约占原发性中枢神经系统肿瘤的0.40%。肿瘤组织由形态单一的密集细胞组成,无特定排列方式,间质轻度纤维化;胞质少,界限不明显;胞核呈圆形或卵圆形,少数细长,染色质中等密度,核仁不明显,无脑膜瘤特异性核内假包涵体(图1);细胞异型性和核分裂象可见。丰富的网状纤维围绕肿瘤细胞是其典型特征。肿瘤血管丰富,可见大量内衬扁平内皮细胞的裂隙状血管和大的薄壁血管形成的“鹿角”状结构(图2)。肿瘤组织基质增多,血管周围纤维化,一致性高密度肿瘤细胞中散在斑片状低密度细胞区。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)