

· Duchenne 型肌营养不良症基础与临床研究 ·

155 例 Duchenne 型肌营养不良症患者临床分析

郝琪 胡静 赵哲 沈宏锐 李娜

【摘要】 目的 探讨 Duchenne 型肌营养不良症患者临床表现、辅助检查和激素治疗原则。方法回顾分析 155 例 Duchenne 型肌营养不良症患者首诊临床资料,反复间断予地塞米松 5~10 mg/d 静脉滴注 10~15 d 和醋酸泼尼松 0.50~0.75 mg/(kg·d) 口服 1 个月,比较治疗前后患儿下肢运动功能、血清肌酸激酶水平和 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异晴(^{99m}Tc -MIBI)门控心肌灌注显像(GMPI)所示的心肌核素显像。**结果** (1)随访 70 例反复激素治疗的患儿,与治疗前相比,治疗后患儿下肢运动功能改善(蹲起: $Z = 207.000, P = 0.034$;上楼梯: $Z = 237.000, P = 0.008$)。(2)首诊的 155 例患儿血清肌酸激酶水平于 3 岁达峰值,8 岁后逐年下降(均 $P < 0.05$)。随访的 70 例患儿血清肌酸激酶水平于静脉滴注激素后较治疗前下降($P = 0.000$);于口服小剂量激素 1 个月后较静脉滴注后升高($P = 0.000$),但仍低于治疗前($P = 0.008$)。(3)77 例患儿 ^{99m}Tc -MIBI GMPI 显像均显示不同程度心肌受累,左心室放射性核素分布明显不均匀,以心尖部(55 例)、下壁(45 例)、前壁(30 例)显著。**结论** Duchenne 型肌营养不良症患者亚临床期即出现血清肌酸激酶水平升高,8 岁后逐年下降;糖皮质激素治疗对维持下肢运动功能、延长行走时间、降低血清肌酸激酶水平、减少肌细胞破坏均有效,建议尽早开始激素治疗。

【关键词】 肌营养不良,杜氏; 运动障碍; 肌酸激酶; 糖皮质激素类

Clinical analysis of 155 patients with Duchenne muscular dystrophy

BING Qi, HU Jing, ZHAO Zhe, SHEN Hong-rui, LI Na

Department of Neuromuscular Disease, the Third Hospital of Hebei Medical University; Key Biomechanical Laboratory of Orthopedics, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

Corresponding author: HU Jing (Email: jinghu5510@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical manifestations and laboratory examinations of Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients and evaluate the principle of intermittent intravenous combined with oral glucocorticoid therapy. **Methods** The clinical features, laboratory examinations and follow-up data of 155 DMD patients were collected. These patients were given dexamethasone 5–10 mg/d by intravenous infusion for 10–15 d and oral prednisone acetate 0.50–0.75 mg/(kg·d) for one month. After treatment, the motor ability of lower limbs, the level of serum creatine kinase (CK) and ^{99m}Tc -MIBI gated myocardial perfusion imaging (GMPI) findings were compared with those before glucocorticoid therapy by statistical analysis. **Results** 1) The motor ability was improved in 70 follow-up cases of DMD patients with long-term oral prednisone (squat and rise: $Z = 207.000, P = 0.034$; climbing stairs: $Z = 237.000, P = 0.008$). 2) The level of serum CK of 155 first diagnosed patients reached the peak at 3 years old, and declined after the age of 8 ($P < 0.05$, for all). The serum CK of 70 follow-up cases was significantly decreased after 10–15 d dexamethasone intravenous infusion ($P = 0.000$), and increased again after one-month oral administration of prednisone acetate ($P = 0.000$), but was still lower than that before treatment ($P = 0.008$). 3) The ^{99m}Tc -MIBI GMPI of 77 patients showed different degrees of myocardial involvement and significantly uneven left ventricular radionuclide distribution, especially in apex cordis (55 cases), inferior wall (45 cases) and anterior wall (30 cases) of apex. **Conclusions** There exists increased level of serum CK in the sub-clinical stage of DMD. The level of serum CK declined year by year after the age of 8. Intermittent intravenous combined with oral glucocorticoid therapy has an important effect on protecting motor and cardiac functions, extending walking time and reducing serum CK level and muscle cell damage. Early glucocorticoid therapy is recommended.

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.05.008

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(项目编号:20130526)

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院神经肌肉病科 河北省骨科生物力学重点实验室

通讯作者:胡静(Email:jinghu5510@163.com)

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Movement disorders; Creatine kinase; Glucocorticoids
This study was supported by Medical Scientific Research Key Project of Hebei Province (No. 20130526).

Duchenne 型肌营养不良症(DMD)是临床发病率最高、临床症状最重的进行性肌营养不良症,在活产男婴中的发病率为 1/3500~1/4000^[1]。绝大多数为男性,5~6 岁出现走路易摔倒、姿势异常,症状逐渐加重,10~12 岁不能行走,20~30 岁死于呼吸和循环衰竭,部分伴心律失常和心肌病,特别是扩张型心肌病。血清肌酸激酶(CK)水平显著升高数十至数百倍,肌电图呈现肌源性损害。

目前,Duchenne 型肌营养不良症尚无有效治疗方法,临床主要以保留患儿运动功能、预防和治疗并发症为目的,包括激素治疗、适当康复锻炼和外科矫形等。既往研究显示,激素治疗可以在短期内使肌力增加,长期使用则无明显效果,但可延缓肌力丧失速度、保留运动功能、提高生活质量。同时,有研究显示,口服小剂量[0.75 mg/(kg·d)]泼尼松的患者,无明显肥胖、高血压、骨质疏松等并发症^[2]。临床医师对于有肌无力症状的 Duchenne 型肌营养不良症患儿常规予激素治疗,但开始治疗时间和治疗剂量尚无统一标准。

我国尚缺乏关于 Duchenne 型肌营养不良症患儿激素治疗的大样本临床对照试验。在本研究中,我们对 155 例 Duchenne 型肌营养不良症患儿临床表现、辅助检查和激素治疗效果(口服醋酸泼尼松同时间断静脉滴注地塞米松)等临床资料进行总结,以为临床提供一些参考。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)Duchenne 型肌营养不良症的诊断符合以下条件:①男性,于儿童期或青少年期发病。②临床主要表现为以下肢显著的进行性加重的肌无力和肌萎缩。③血清肌酸激酶(CK)水平升高。④肌电图呈现肌源性损害。⑤肱二头肌活检组织学形态可见大量肌纤维变性、坏死和再生,散在不透光肌纤维,结缔组织增生(图 1),免疫组织化学染色可见肌膜抗肌萎缩蛋白(dystrophin)缺失(图 2)。(2)本研究经河北医科大学第三医院道德伦

理委员会审核批准,所有患儿及其监护人均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)女性。(2)血清红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)水平升高。(3)肌肉活检呈炎症性改变,免疫组织化学染色显示其他肌膜蛋白缺失。(4)服用调脂药或大量运动后血清肌酸激酶水平升高。

3. 一般资料 选择 2004 年 9 月-2012 年 12 月在河北医科大学第三医院神经肌肉病科经肌肉活检明确诊断的 Duchenne 型肌营养不良症患儿 155 例,均为男性,年龄 10 个月至 17 岁,中位年龄为 7 岁;病程 1 个月至 9 年,中位病程为 12 个月;身高 69~160 cm,平均为(96.58±8.91) cm;体重 7~50 kg,平均为(13.81±5.57) kg。本组患儿根据首诊年龄分组,<3 岁 23 例、3~4 岁 12 例、>4~5 岁 15 例、>5~6 岁 23 例、>6~7 岁 27 例、>7~8 岁 16 例、>8~9 岁 16 例、>9~10 岁 10 例、>10 岁 13 例。

二、研究方法

1. 治疗方法 根据患儿年龄、体重和血清肌酸激酶水平予地塞米松 5~10 mg 静脉滴注治疗 10~15 d 后,复查血清肌酸激酶水平,继续予以醋酸泼尼松 0.50~0.75 mg/(kg·d)口服维持治疗[≤8 岁者药物剂量为 0.75 mg/(kg·d),随体重增加逐渐增量至 30 mg;>8 岁者药物剂量 0.50 mg/(kg·d)],治疗 1 个月后复查血清肌酸激酶水平,继续予醋酸泼尼松口服维持治疗。对其中 71 例反复行上述激素治疗的患儿进行长期随访,除 1 例 10 岁时死于肺部感染和循环衰竭外,余 70 例均完成醋酸泼尼松治疗,<3 岁 6 例、3~4 岁 3 例、>4~5 岁 3 例、>5~6 岁 7 例、>6~7 岁 12 例、>7~8 岁 12 例、>8~9 岁 5 例、>9~10 岁 8 例、>10 岁 14 例,监测患儿身高、体重、下肢运动功能、血清肌酸激酶、心肌核素显像情况。

2. 下肢运动功能评价 对随访的 70 例患儿下肢运动功能进行评价:0 级,下肢活动与同龄正常儿童基本无差异;1 级,蹲起、上楼梯稍费力;2 级,蹲起、上楼梯费力;3 级,不能蹲起、上楼梯,可站立、行走;4 级,不能站立、行走。

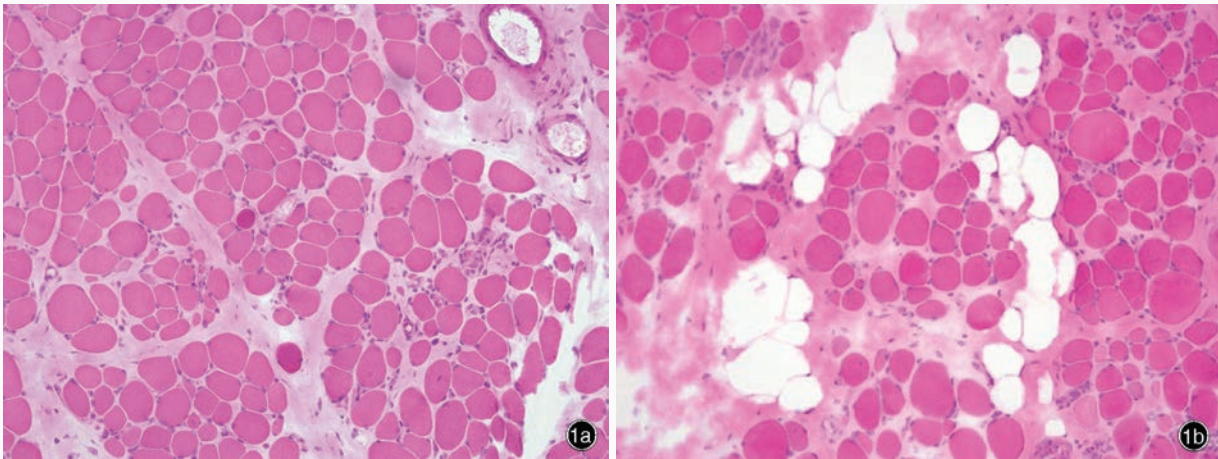


图 1 Duchenne 型肌营养不良患儿肱二头肌组织学形态观察所见 HE 染色 $\times 100$ 1a 大量肌纤维变性、坏死和再生 1b 疾病晚期可见肌细胞被脂肪细胞填充或纤维结缔组织替代

Figure 1 Histological findings of biceps brachii of DMD patients. HE staining $\times 100$ A lot of degenerating, regenerating and necrotic myofibers were observed (Panel 1a). The myocytes were replaced by fat or connective tissue in advanced stage (Panel 1b).

3. 血清肌酸激酶水平检测 测定随访的 70 例患儿首诊、激素治疗即刻和 1 个月后的血清肌酸激酶水平。

4. 心肌核素显像 本组有 77 例患儿行心肌 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异晴 (^{99m}Tc -MIBI) 门控心肌灌注显像 (GMPI), 将左心室分为心尖部、前壁、下壁、前侧壁、后侧壁、前间壁、后间壁共 7 个节段, 根据病变累及心室壁的节段分为: 轻度, 病变仅限于 1 个节段; 中度, 病变累及 2 个节段; 重度, 病变累及 3 个或以上节段。由 2 位具有临床经验的核医学科医师共同阅片完成。

三、统计分析方法

采用 GraphPad Prism 6.01 统计软件行数据处理与分析。呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 治疗前后下肢运动功能的比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 首诊患儿血清肌酸激酶水平的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 两两比较行 Dunnett 检验; 不同年龄组患儿各观察时间点血清肌酸激酶水平的比较采用重复测量设计的方差分析表, 两两比较行 Tukey 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、临床资料

首诊的 155 例 Duchenne 型肌营养不良症患儿, 占骨骼肌活检总病例数的 12.50% (155/1240)。各年龄组中以 $>6 \sim 7$ 岁组就诊病例数较多, 占 17.42%

(27/155)。本组患儿首诊原因分别为上下楼、蹲起困难 (50 例, 32.26%), 走路、跑步易摔倒 (48 例, 30.97%), 走路姿势异常 (37 例, 23.87%), 体检时血清肌酸激酶水平升高 (20 例, 12.90%), 均无上肢无力主诉, 其中, <3 岁组首诊原因主要为血清肌酸激酶水平升高和阳性家族史, $>4 \sim 5$ 岁组多以走路姿势异常就诊, $>6 \sim 8$ 岁组以易摔倒、蹲起困难为主。本组有阳性家族史者 20 例 (12.90%), 其中 10 例为同胞兄弟患病, 4 例母亲或胞姐为 DMD 基因携带者, 6 例为舅舅患病。心电图呈现典型肌源性损害, 以近端肌显著。

二、各项指标评价

1. 下肢运动功能评价 与治疗前相比, 醋酸泼尼松治疗后下肢运动功能改善 (蹲起: $Z = 207.000$, $P = 0.034$; 上楼梯: $Z = 237.000$, $P = 0.008$)。保留行走能力的 61 例患儿中 3 例体重明显增加, 出现向心性肥胖、满月脸; 丧失行走能力的 9 例患儿均 $>9 \sim 13$ 岁, 6 例出现向心性肥胖。本组有 5 例患儿行骨龄检测未发现骨龄减退或提前。

2. 血清肌酸激酶检测 首诊的 155 例患儿血清肌酸激酶水平于 $3 \sim 4$ 岁达峰值, 8 岁后逐年下降 (均 $P < 0.05$; 表 1, 2)。随访的 70 例患儿血清肌酸激酶水平于静脉滴注激素后较治疗前下降 ($P = 0.000$); 口服小剂量激素 1 个月后较静脉滴注后升高 ($P = 0.000$), 但仍低于治疗前 ($P = 0.008$, 表 3 ~ 5)。

3. 心肌核素显像 ^{99m}Tc -MIBI GMPI 显示, 放射性核素分布不均匀, 呈“花斑”样改变 (图 3), 左心室

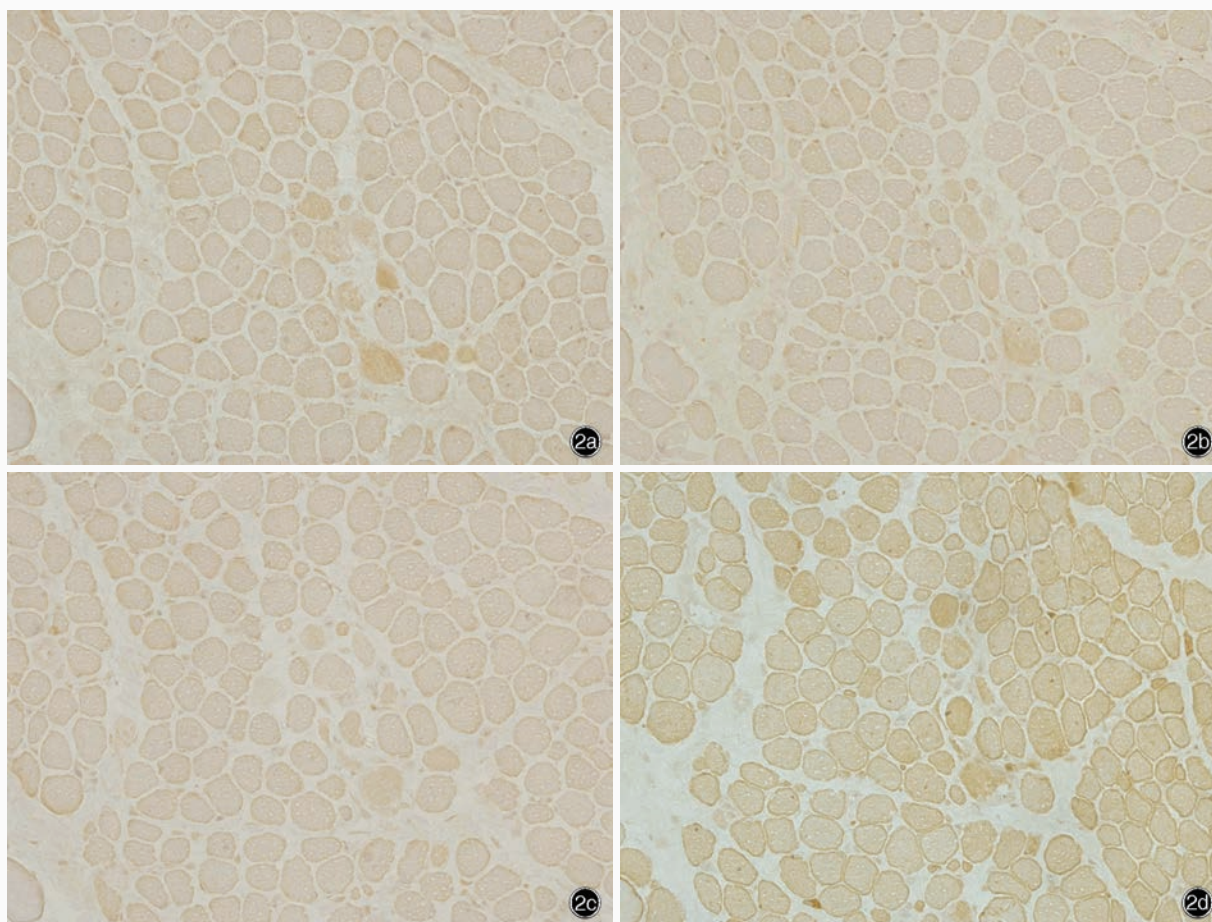


图 2 Duchenne 型肌营养不良患儿肱二头肌免疫组织化学染色所见 免疫组织化学染色(ABC法) × 100 2a 肌膜 dystrophin 蛋白缺失(Dys-N 抗体) 2b 肌膜 dystrophin 蛋白缺失(Dys-C 抗体) 2c 肌膜 dystrophin 蛋白缺失(Dys-R 抗体) 2d 肌膜 dysferlin 蛋白表达正常

Figure 2 Immunohistochemical findings of biceps brachii of DMD patients. Immunohistochemical staining (ABC) × 100 Dystrophin at the sarcolemma was absent (Dys-N, Panel 2a). Dystrophin at the sarcolemma was absent (Dys-C, Panel 2b). Dystrophin at the sarcolemma was absent (Dys-R, Panel 2c). Dysferlin at the sarcolemma was normal (Panel 2d).

各壁均受累,以心尖部(55例)、下壁(45例)、前壁(30例)多见,其次为后间壁(27例)、前侧壁(24例)、前间壁(15例)和后侧壁(10例)少见。心肌受累程度正常3例、轻度受累28例、中度受累24例、重度受累22例。

讨 论

Duchenne 型肌营养不良症是发病率、病残率和病死率最高的进行性肌营养不良症,发病早、病情严重,严重影响患儿生活质量,给社会和家庭带来沉重心理和经济压力。本研究回顾分析 155 例 Duchenne 型肌营养不良患儿临床表现、实验室检查结果和激素治疗效果,发现该病是门诊就诊量最大的骨骼肌疾病,以 >6~7 岁就诊病例数最多,与

文献报道相一致^[3],多以走路姿势异常为首发症状,随着病情进展,可出现易跌倒、跑步慢,以及上下楼、蹲起困难等临床表现,腰带肌、下肢近端肌受累显著,虽无典型上肢近端肌无力表现,但肌电图显示四肢肌源性损害,肱二头肌活检呈现典型肌营养不良症改变,表明有确切的上肢近端肌受累,但临床表现下肢重于上肢。肱二头肌活检创伤小,不影响术后患儿活动,且可观察到典型病理改变,提倡临床推广应用。

Dystrophin 蛋白是维持肌膜稳定性的重要细胞骨架蛋白,该蛋白缺失,肌膜稳定性破坏,胞质和线粒体内肌酸激酶释放入血液,使血清肌酸激酶水平显著升高,故血清肌酸激酶表达变化可以反应肌细胞破坏程度;长期持续的肌细胞破坏可以导致临床

表 1 不同年龄组患儿首诊时血清肌酸激酶水平的比较
[$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]*

Table 1. Comparison of serum CK of DMD patients in different age groups [$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]*

Group (year)	N	CK
<3 (1)	23	9 531.50 (6 810.25, 10 599.75)
3- 4 (2)	12	11 808.00 (8 879.50, 11 437.50)
>4- 5 (3)	15	11 273.50 (9 533.75, 12 407.50)
>5- 6 (4)	23	11 398.00 (11 072.50, 13 794.50)
>6- 7 (5)	27	11 280.00 (9 322.00, 12 794.00)
>7- 8 (6)	16	9 798.00 (8 301.00, 11 122.00)
>8- 9 (7)	15	10 072.50 (8 454.00, 11 825.00)
>9-10 (8)	10	9 411.50 (7 049.75, 1 994.75)
>10 (9)	13	6 800.00 (4 306.50, 8 755.00)

* $H = 0.961, P = 0.000$ 。CK, creatine kinase, 肌酸激酶

表 2 不同年龄组患儿首诊时血清肌酸激酶水平的两两比较

Table 2. Paired comparison of serum CK of DMD patients in different age groups

Paired comparison	P value
(1) : (2)	0.000
(2) : (3)	0.018
(2) : (4)	0.022
(2) : (5)	0.018
(2) : (6)	0.000
(2) : (7)	0.002
(2) : (8)	0.001
(2) : (9)	0.000
(7) : (8)	0.002
(7) : (9)	0.001

表 3 不同年龄组随访患儿各观察时间点血清肌酸激酶水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]

Table 3. Comparison of serum CK at each observation time point of DMD patients in different age groups [$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]

Group (year)	N	Before intravenous hormone therapy (1)	Immediately after intravenous hormone therapy (2)	One month after oral hormone therapy (3)
<4	6	10 672.00 (13 554.25, 9 143.25)	6 283.50 (7 180.25, 3 231.25)	10 356.00 (14 356.75, 5 992.25)
>4- 5	6	12 730.00 (14 666.50, 11 315.00)	10 381.00 (8 345.50, 6 068.00)	8 742.00 (11 125.50, 6 524.00)
>5- 6	7	12 085.00 (13 569.00, 11 383.00)	2 847.00 (3 883.25, 2 206.00)	11 801.00 (11 930.00, 9 025.00)
>6- 7	12	11 543.50 (12 179.25, 8 702.50)	3 507.50 (5 911.25, 2 081.25)	8 618.00 (9 800.50, 8 100.00)
>7- 8	12	9 516.50 (11 300.75, 7 886.50)	3 139.50 (5 324.75, 1 896.50)	8 653.00 (9 539.75, 7 644.25)
>8- 9	5	9 661.00 (13 315.00, 8 002.00)	3 134.00 (5 099.00, 1 983.00)	7 500.00 (9 307.00, 6 753.00)
>9-10	8	10 331.50 (11 994.75, 7 049.75)	2 039.50 (2 669.25, 1 343.00)	10 056.00 (10 400.00, 8 459.00)
>10	14	6 970.00 (8 322.50, 6 190.00)	1 363.00 (2 224.50, 1 044.00)	5 639.00 (7 865.50, 5 153.50)

表 4 不同年龄组随访患儿各观察时间点血清肌酸激酶水平的重复测量设计的方差分析表

Table 4. ANOVA with repeated measurement design for serum CK at each observation time point of DMD patients in different age groups

Variation source	SS	df	MS	F value	P value
Treatment	19 020.754	2	9 511.882	43.650	0.000
Time	6 149.711	7	8785.760	2.604	0.020
Treatment × time	3 667.027	14	2619.293	1.202	0.282
Error between groups	6 796.867	4	1699.217		
Error within group	2 244.500	25	89.780		

表 5 同一年龄组随访患儿不同观察时间点血清肌酸激酶水平的两两比较*

Table 5. Paired comparison of serum CK of different observation time points in the same age*

Paired comparison	<4 years	>4-5 years	>5-6 years	>6-7 years
(1) : (2)	0.002	0.007	0.001	0.007
(1) : (3)	0.028	0.039	0.021	0.018
(2) : (3)	0.018	0.006	0.038	0.019
Paired comparison	>7-8 years	>8-9 years	>9-10 years	>10 years
(1) : (2)	0.035	0.000	0.007	0.038
(1) : (3)	0.009	0.020	0.042	0.029
(2) : (3)	0.046	0.036	0.022	0.027

*P value

出现进行性加重的肌无力和肌萎缩。国外文献报道, Duchenne 型肌营养不良症患者于 3 岁时血清肌酸激酶水平达峰值, 此后逐渐稳定、下降, 平均每年下降 8.70% ~ 20% [4], 本研究结果亦与之相似: 3 岁前患儿无明显肌无力和肌萎缩症状, 而血清肌酸激

酶水平达峰值, 表明自出生即存在肌细胞破坏, 由于此时肌卫星细胞储备较多, 肌纤维再生活跃, 肌细胞破坏虽旺盛, 但能维持基本日常生活活动; 8 岁后运动功能明显下降, 血清肌酸激酶水平逐年下降, 表明肌细胞持续破坏, 单位容积内残留肌细胞

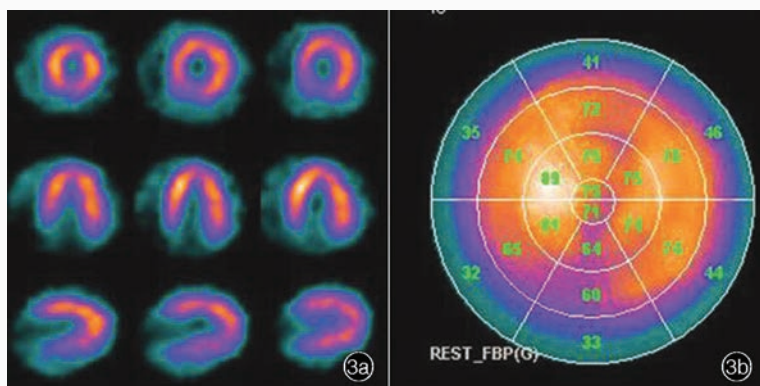


图3 男性患儿,8岁,诊断为 Duchenne 型肌营养不良症。 ^{99m}Tc -MIBI GMPI 显像显示,心室肌放射性核素分布明显不均匀,呈“花斑”样改变 3a 左心室肌断层图 3b 左心室肌极坐标靶心图

Figure 3 ^{99m}Tc -MIBI GMPI of an 8-year-old DMD patient. The ventricular muscle radionuclides showed significantly uneven distribution and spotted like change. Tomography of left ventricular muscle (Panel 3a). Polar bullet plot of left ventricular muscle (Panel 3b).

明显减少,释放入血液的肌酸激酶亦逐渐减少,因此,不能仅凭血清肌酸激酶表达变化判断病情严重程度。

本研究结果显示,予地塞米松 10~15 mg/d 静脉滴注 10~15 天后,血清肌酸激酶水平较治疗前明显下降,予醋酸泼尼松 0.50~0.75 mg/(kg·d) 口服 1 个月后,血清肌酸激酶水平大幅度复升,表明静脉滴注激素可以在短时间内降低肌酸激酶,小剂量口服激素则不能显著降低肌酸激酶。有文献报道, Duchenne 型肌营养不良症患儿一般于 10 岁后逐渐丧失行走能力^[3]。本研究有 13 例坚持激素治疗的 >9~13 岁患儿仍保留行走能力,证实激素治疗可以改善运动功能。国外研究显示,小剂量口服激素虽不能显著降低血清肌酸激酶水平,但可延缓病程进展^[5-7],可能的机制是小剂量激素可以增加 Duchenne 型肌营养不良症患儿肌细胞再生数目^[8]并诱导肌肉形成过程^[9],通过促进肌细胞再生起到保留患儿肌力、延缓病程的作用。亦有研究证实,激素可以抑制炎症反应,以及在肌细胞再生过程中抑制肌管坏死^[10]。因此,我们推测,静脉滴注激素可能通过抑制炎症反应而减少肌细胞坏死,在短时间内即降低血清肌酸激酶水平,口服小剂量激素则可提高肌母细胞增殖能力、增加肌细胞再生、提高肌细胞储备,从而有效延缓病情进展。本研究 70 例反复激素治疗患儿中仅 9 例出现向心性肥胖和满月脸,表明间断静脉滴注和口服激素治疗不增加肥胖等不良反应的风险。进一步对 9 例丧失行走能力

的 >9~13 岁患儿进行分析,考虑与其开始激素治疗时间较晚、自行中断治疗、过度饮食致肥胖等原因有关。此外,长期激素治疗还可延缓脊柱侧弯、关节畸形和延迟呼吸功能障碍时间,提高患儿生活质量^[11]。

关于激素治疗开始时间、应用剂量和疗程,目前尚无统一标准。有研究显示,2~4 岁开始激素治疗可使肌力保留时间更长^[12],每日给药较隔日给药效果更好^[13]。美国疾病预防控制中心(CDC)建议,激素治疗应根据患儿疾病状况、年龄、已存在的激素不良反应危险因素等制定个体化治疗方案,但不建议 2 岁以下患儿应用^[14]。有研究显示,对于

丧失行走能力的患儿如果能够耐受激素不良反应,可予小剂量泼尼松 0.33~0.36 mg/kg 每日或隔日口服以减少心肺并发症的发生^[15]。由于 Duchenne 型肌营养不良症患儿出生后即出现血清肌酸激酶水平升高,3 岁时血清肌酸激酶达峰值,尽管处于亚临床阶段,从稳定肌膜角度,建议一旦明确诊断,应尽早开始激素治疗;对于已严重丧失行走能力、血清肌酸激酶呈下降趋势、年龄 >10 岁的晚期患儿,应行下肢肌肉 MRI 检查以评价肌肉损害程度,由于肌肉破坏严重、肌细胞数目明显减少,已失去激素治疗稳定肌膜、促进肌细胞再生的基础,因此不提倡静脉滴注激素治疗;对于 MRI 显示下肢肌肉部分保留、可耐受激素不良反应的患儿,可口服小剂量泼尼松,以减少心肺并发症。

心肌和骨骼肌同属横纹肌,dystrophin 蛋白也广泛分布于心肌细胞,该蛋白缺失亦可导致心肌细胞膜骨架结构不稳定、心肌细胞破坏,出现心肌病表现。有研究显示,大部分 Duchenne 型肌营养不良患儿于 6 岁出现心脏损害,约 30% 患儿可于 14 岁时检测到心脏异常^[16]。本研究 ^{99m}Tc -MIBI GMPI 显像均显示不同程度心肌受累,表现为心室肌放射性核素分布不均匀,呈“花斑”样改变,严重者伴左心室扩大或扩张性心肌病表现。但所有患儿均无明显心慌、胸闷、气短和心律失常表现,可能与患儿因活动量减少而临床无明显心脏功能障碍症状或症状出现较晚有关^[17],表明 Duchenne 型肌营养不良症患儿骨骼肌受累的同时即出现心肌受累,心肌受累

程度随年龄的增长而加重,以心尖部、下壁、前壁受累显著。严重心脏功能障碍是 Duchenne 型肌营养不良患儿死亡的主要原因之一,早期关注心脏损害,予合理对症治疗对于延长生存期有重要意义。国外研究显示,醋酸泼尼松 0.75 mg/(kg·d)可以降低心室负荷,延迟心脏功能障碍出现时间,且无心室肥大、高血压等激素不良反应^[18]。

本研究 Duchenne 型肌营养不良患儿在激素治疗的同时,还予肌酸、一水肌酸、辅酶 A、辅酶 Q₁₀、左卡尼汀等改善肌肉代谢药物治疗,可以作为该病辅助治疗药物;同时予高蛋白低脂饮食、防止过度运动训练、坚持跟腱拉伸训练、避免肥胖和关节畸形,尽可能帮助患儿维持运动功能。

参 考 文 献

- [1] Zhang C, Yang J. Rehabilitation therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:261-265. [张成, 杨娟. 重视 Duchenne 型肌营养不良症的康复治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:261-265.]
- [2] Emery AE. Duchenne muscular dystrophy: Meryon's disease. *Neuromuscul Disord*, 1993, 3:263-266.
- [3] Morrison LA. Dystrophinopathies. *Handb Clin Neurol*, 2011, 101:11-39.
- [4] Sun SC, Peng YS, He JB. Changes of serum creatine kinase levels in children with Duchenne muscular dystrophy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2008, 10:35-37.
- [5] Beytía Mde L, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. *Acta Myol*, 2012, 31:4-8.
- [6] Merlini L, Gennari M, Malaspina E, Cecconi I, Armaroli A, Gnudi S, Talim B, Ferlini A, Cicognani A, Franzoni E. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve*, 2012, 45:796-802.
- [7] Guerron AD, Rawat R, Sali A, Spurney CF, Pistilli E, Cha HJ, Pandey GS, Gernapudi R, Francia D, Farajian V, Escolar DM, Bossi L, Becker M, Zerr P, de la Porte S, Gordish-Dressman H, Partridge T, Hoffman EP, Nagaraju K. Functional and molecular effects of arginine butyrate and prednisone on muscle and heart in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*, 2010, 5:E11220.
- [8] Hussein MR, Hamed SA, Mostafa MG, Abu-Dief EE, Kamel NF, Kandil MR. The effects of glucocorticoid therapy on the inflammatory and dendritic cells in muscular dystrophies. *Int J Exp Pathol*, 2006, 87:451-461.
- [9] Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol*, 2012, 31:9-15.
- [10] Hoffman EP, Reeves E, Damsker J, Nagaraju K, McCall JM, Connor EM, Bushby K. Novel approaches to corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2012, 23:821-828.
- [11] Parreira SL, Resende MB, Zanoteli E, Carvalho MS, Marie SK, Reed UC. Comparison of motor strength and function in patients with Duchenne muscular dystrophy with or without steroid therapy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68:683-688.
- [12] Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dubé J, D'Arcy S, Bérubé D, Brousseau Y, Lapierre G, Vanasse M. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. *Pediatr Neurol*, 2008, 38:200-206.
- [13] Griggs RC, Herr BE, Reha A, Elfring G, Atkinson L, Cwik V, McColl E, Tawil R, Pandya S, McDermott MP, Bushby K. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. *Muscle Nerve*, 2013, 48:27-31.
- [14] 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 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*, 2010, 9:177-189.
- [15] Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772:229-237.
- [16] 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.
- [17] English KM, Gibbs JL. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48:231-235.
- [18] Hussein G, Mansour L, Ghafar HA, Mostafa FA, Fawaz L. Short-term effects of corticosteroid therapy on cardiac and skeletal muscles in muscular dystrophies. *J Investig Med*, 2014, 62:875-879.

(收稿日期:2015-04-23)

欢迎订阅 2015 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2015 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。