

加强我国 Duchenne 型肌营养不良症研究

张成

【关键词】 肌营养不良, 杜氏; 综述

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Review

Strengthen the research of Duchenne muscular dystrophy in China

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).

Duchenne 型肌营养不良症 (DMD) 是我国常见的遗传性肌肉病, 国内从事 Duchenne 型肌营养不良症临床、生化学、肌肉病理学、基因诊断、治疗、遗传咨询等方面的医师和科研人员在疾病研究中取得了一定成果。但我国从事该病研究的医师分布不均, 主要集中在大城市的大型医院; 部分医师对该病的临床特征不甚熟悉, 常有患儿入托体检时血清酶学升高误诊为肝炎而进行不必要的检查和治疗; 对该病的诊断流程不甚了解; 对该病的遗传咨询不甚清楚等。因此, 应有更多地区、不同等级医院开展并加强 Duchenne 型肌营养不良症研究, 以提高我国对该病的诊断、治疗、预防和研究水平。

一、我国 Duchenne 型肌营养不良症研究取得的成果

DMD 基因克隆前, 我国的老一辈肌肉病学家和遗传病学家即已对 Duchenne 型肌营养不良症的临床表现、生化学和肌肉病理学进行了研究。随着 DMD 基因的克隆以及分子遗传学和干细胞技术的

广泛应用, 我国 Duchenne 型肌营养不良症研究取得了显著成果。

1. 患者和携带者诊断 建立了 Duchenne 型肌营养不良症基因诊断流程, 可进行 DMD 基因 79 个外显子缺失和重复突变分析, 也可进行 DMD 全基因组外显子点突变和剪切突变分析, 并发现了新的点突变^[1-3]。我国 DMD 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%^[1-3]。报告了 Duchenne 型肌营养不良症分别与葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 (G-6-PD)^[4] 和腓骨肌萎缩症 (CMT)^[5] 共病患者, 丰富了 Duchenne 型肌营养不良症数据库。多所医院可以高质量地常规进行抗肌萎缩蛋白 (dystrophin) 检测, 如北京协和医院^[6]、解放军总医院^[7]、复旦大学附属儿科医院^[8]、河北医科大学第三医院^[9] 等。此外, 采用 MRI 研究患儿肌肉病变规律^[10-11], 以及采用扩散张量成像 (DTI) 研究患儿神经功能也取得了长足进步^[12]。

2. 产前诊断和种植前诊断 对于 DMD 基因携带孕妇, 可以从子宫绒毛、羊水、脐带血分离胎儿组织或细胞以确定胎儿是否患病或是否为携带者。对于要求进行种植前诊断的家庭, 可体外受精后基因检测其囊胚, 若正常则将囊胚植入子宫继续妊娠, 以避免流产的痛苦。种植前诊断的难点在于单细胞基因诊断, 我国已成功建立 Duchenne 型肌营养不良症的种植前诊断方法, 并应用于临床实践^[13-14]。

3. 治疗 目前, Duchenne 型肌营养不良症的治

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.06.001

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科, Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

疗研究主要是动物实验,国内学者采用 *DMD* 微小基因、骨髓间充质干细胞 (BMSCs)、肌母细胞治疗 Duchenne 型肌营养不良症模型小鼠,取得了一定成果。骨髓间充质干细胞可以使小鼠 dystrophin 蛋白表达水平升高、运动功能改善、存活期延长^[15]。在动物实验基础上,有学者采用造血干细胞 (HSCs) 移植对 Duchenne 型肌营养不良患儿进行临床治疗的探索^[16]。也有学者进行激素治疗和康复干预等方面的尝试^[17-20]。

4. 随访和患者管理 Duchenne 型肌营养不良症目前尚无有效治疗方法,对患儿及其家长的指导和管理即显得尤为重要。复旦大学附属儿科医院进行了有益探索,成立了“关爱杜氏肌营养不良儿童专项基金”,组织志愿者深入患儿家庭进行具体指导和帮助。武警总医院和复旦大学附属儿科医院定期举办患者与医师交流会,邀请国际著名专家对患儿及其家长进行专业指导。中山大学附属第一医院也举办转化医学研讨会,使国内外专家与患儿及其家长面对面交流^[21]。我国还建立了 Duchenne 型肌营养不良患儿注册系统 (<http://www.China.dmd.org>), 以利于了解国内 Duchenne 型肌营养不良症情况。

二、我国 Duchenne 型肌营养不良症研究存在的问题

尽管我国 Duchenne 型肌营养不良症在诊断、治疗、预防和管理等方面取得了显著成果,但发展很不平衡。主要表现为,部分医师对该病临床特征、诊断与鉴别诊断流程、遗传咨询方法不甚熟悉;仅部分大城市的大型医院才能进行 *DMD* 基因缺失、重复和点突变分析;商业机构基因检测的质量和检测结果与临床相结合的生物信息学分析尚待完善;多数医院仅可行常规 HE 染色,仅少数医院能够进行肌肉活检以检测 dystrophin 蛋白;产前诊断开展得不普及;对患儿管理和家长指导不充分。

三、对我国 Duchenne 型肌营养不良症研究的建议

1. 知晓本地专业医师 对于 Duchenne 型肌营养不良症家庭而言,最需解决的是患儿的治疗和生育正常婴儿,如何选择医院和有专长的医师是其最关心的问题。如果全国各地均有数所医院和数位神经科或儿科医师可以熟练地进行 Duchenne 型肌营养不良症的诊断、遗传咨询和综合治疗,将极大地方便 Duchenne 型肌营养不良症家庭就诊和进

行遗传咨询、生育指导。如果就诊医院不能作产前诊断,可以介绍到最近距离的有资质医院。采用不同方式如网络、病友会等进行广泛宣传,使患儿及其家长知晓本地 Duchenne 型肌营养不良症专业医师,无需到外地进行诊断与治疗。可喜的是,中国罕见病发展中心已开始着手这项工作,以方便 Duchenne 型肌营养不良症家庭就诊。

2. 患者和家系注册登记 各地医师应对本地或外地来诊的 Duchenne 型肌营养不良患儿进行注册登记,或协助患儿家庭进行注册登记,以了解本地区 Duchenne 型肌营养不良症家系分布,更好地进行综合治疗指导和遗传咨询,可以明显降低该地区 Duchenne 型肌营养不良症发生率,并可能中断有家族史家系的遗传链。

3. 培养更多的肌肉病理医师 虽然多次在全国各地举办肌肉病理学习班,但仍未培养出足够的肌肉病理医师。期望能够更加注重学员的地区分布,培养出更多分布于全国各地的具有肌肉病理专长的医师。

4. 制定诊断与治疗指南并建立会诊制度 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组正在组织撰写我国 Duchenne 型肌营养不良症诊断与治疗指南,建立疑难病例会诊制度,重视远程医疗会诊。

5. 加强患者管理 学习国内外经验,定期举办 Duchenne 型肌营养不良症病友会,注重对患儿及其家庭的人文关怀,了解其需求,传播正确医疗资讯。

6. 加强基础与临床研究 重点开展 Duchenne 型肌营养不良症发病机制、基因治疗、细胞治疗的研究。建立 Duchenne 型肌营养不良患儿特异性诱导型多能干细胞 (iPSCs) 模型,探讨其发病机制,筛选药物。重视 *DMD* 基因携带者生殖细胞嵌合体研究,指导遗传咨询和产前诊断。

最近,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组正在组织撰写我国 Duchenne 型肌营养不良症诊断与治疗指南,相信指南的制定能够指导 Duchenne 型肌营养不良症的诊断、治疗和预防。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Lu XL, Zhang C, Chen SL, Huang W. One case of progressive muscular dystrophy combined with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2003, 20:185. [卢锡林, 张成, 陈松林, 黄文. 进行性肌营养不良症伴葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症一例. 中华医学遗传学杂志, 2003, 20:185.]
- [5] 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.
- [6] Chen L, Guo YP, Zou LP, Zhao YH, Ren HT. Changes of dystrophin expression in muscle of patients with DMD and its relevance to clinical pathology. Ji Chu Yi Xue Yu Lin Chuang, 2005, 25:1049-1053. [陈琳, 郭玉璞, 邹丽萍, 赵燕环, 任海涛. DMD 患者骨骼肌抗肌萎缩蛋白表达与临床病理改变. 基础医学与临床, 2005, 25:1049-1053.]
- [7] Wang WM, Pu CQ. Studies on the expression of utrophin in muscles of the patients with childhood muscular dystrophy. Xi Bei Guo Fang Yi Xue Za Zhi, 2007, 28:247-248. [王为民, 蒲传强. 儿童肌营养不良的肌肉 utrophin 表达研究. 西北国防医学杂志, 2007, 28:247-248.]
- [8] Li XH, Xu L, Liu XQ, Zhao L, Yu SY, Wu Y, Shen Y, Wu J, Gu XF. Dystrophin detection by immunofluorescent technique for diagnosing Duchenne muscular dystrophy/Becker muscular dystrophy and Duchenne muscular dystrophy carrier. Shi Yong Er Ke Lin Chuang Za Zhi, 2009, 24:1437-1438. [李西华, 徐冬, 刘晓青, 赵蕾, 余世耀, 吴燕, 沈莹, 吴洁, 顾学范. 免疫荧光检测技术对 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症及 Duchenne 型肌营养不良症携带者的临床诊断价值. 实用儿科临床杂志, 2009, 24:1437-1438.]
- [9] Liu YL, Hu J, Yuan JH, Li N, Mei L, Zhang XH, Liu Y. Dystrophin-deficiency in skeletal muscle and in the dermatic arrector pili muscles of the patients with the DMD and BMD. Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 2006, 32:322-326. [刘亚玲, 胡静, 袁军辉, 李娜, 梅丽, 张祥宏, 刘彦. DMD、BMD 患者骨骼肌、皮肤立毛肌肌营养不良蛋白同时欠损. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32:322-326.]
- [10] Liang YY, Cao JQ, Ling J, Lin EJ, Li M, Zhang C. Study on T₂ mapping in thigh muscles of patients with Duchenne muscular dystrophy. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:437-441. [梁颖茵, 操基清, 凌坚, 林尔坚, 李鸣, 张成. Duchenne 型肌营养不良症患者大腿肌肉 T₂ mapping 成像研究. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:437-441.]
- [11] Du J, Cheng XY, Xiao JX, Yuan Y, Zhu Y, Liu LL, Li FY, Wang XY. Conventional MRI and functional MRI in diagnosis of dystrophinopathy. Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu, 2014, 30:1399-1402. [杜婧, 程晓悦, 肖江喜, 袁云, 朱颖, 刘琳琳, 李飞宇, 王霄英. 常规 MRI 及功能 MRI 诊断抗肌萎缩蛋白病. 中国医学影像技术, 2014, 30:1399-1402.]
- [12] 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.]
- [13] 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.
- [14] 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.]
- [15] Li Z, Liu HY, Lei QF, Zhang C, Li SN. Improved motor function in dko mice by intravenous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. Cytotherapy, 2011, 13:69-77.
- [16] 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.]
- [17] 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.]
- [18] 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.]
- [19] Zhao L, Hu CP, Wang Y, Zhou SZ, Shi YY, Li XH. Expression of dystrophin-glycoprotein complex at the skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:448-452. [赵蕾, 胡超平, 王艺, 周水珍, 施亿赞, 李西华. Duchenne 型肌营养不良症患者肌膜抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物表达研究. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:448-452.]
- [20] Shi W, Li H, Su Y, Lu K, Hou FH, Yang H. Reliability of hand-held dynamometry for measurement of lower limb muscle strength in children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:387-392. [史惟, 李惠, 苏怡, 陆恺, 侯芳华, 杨红. 定量等长肌力测定在 Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良症患者下肢肌力测定中的信度评价. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:387-392.]
- [21] Yang J, Li J, Feng SW, Cao JQ, Li YQ, Zhang C. Summary of the first translational medicine seminar on Duchenne muscular dystrophy in China. Guo Ji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi, 2011, 38:405-408. [杨娟, 利婧, 冯善伟, 操基清, 李亚勤, 张成. 第一届中国假肥大型肌营养不良症转化医学研讨会会议纪要. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38:405-408.]

(收稿日期: 2015-04-22)