

## Duchenne 型肌营养不良心脏损害研究进展

张瑶 汤颖 张成

**【摘要】** Duchenne 型肌营养不良是儿童致死性肌萎缩疾病,病情进展迅速,如无系统治疗,患儿多于 20 岁前死于呼吸循环衰竭。Duchenne 型肌营养不良对心脏的不良影响日益凸显,推测与 *dystrophin* 基因特定外显子缺失密切相关。本文拟对 Duchenne 型肌营养不良心脏损害的流行病学、与 *dystrophin* 基因关系、发生机制、临床表现和病理特征,以及早期预防与治疗进行综述。

**【关键词】** 肌营养不良,杜氏; 肌营养不良蛋白; 心脏病; 综述

### Progress study of the cardiac damage in Duchenne muscular dystrophy

ZHANG Yao<sup>1</sup>, TANG Ying<sup>1</sup>, ZHANG Cheng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: TANG Ying (Email: hydtangying@hotmail.com)

**【Abstract】** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a fatal muscular disease with rapid progression in children. Most patients die of respiratory and circulatory failure before the age of 20 if there is no systematic treatment. Now the heart problem in this disease has become increasingly prominent, and is thought to be closely associated with certain *dystrophin* exon deletion. We would like to review the epidemiology, relevance of *dystrophin*, pathogenesis, clinical manifestations and pathological features, as well as early prevention and treatment of DMD.

**【Key words】** Muscular dystrophy, Duchenne; Dystrophin; Heart diseases; Review

Duchenne 型肌营养不良(DMD)为临床常见的儿童致死性肌萎缩疾病,初生生存男婴发病率约为 1/3500,无明显种族和地域差异<sup>[1]</sup>。患儿通常于 3~5 岁时隐匿发病,肌无力和肌萎缩症状呈进行性加重,多于 12 岁即丧失行走能力,若不接受系统治疗,20 岁前即死于呼吸、循环衰竭。近年来,随着临床无创性机械通气技术的发展,极大地改善了晚期 Duchenne 型肌营养不良患者呼吸功能,降低呼吸衰竭致死风险。这样就使心脏问题显得更加突出,日益成为 Duchenne 型肌营养不良患者死亡的首要原因,尽早明确 Duchenne 型肌营养不良患者心脏损害的发生机制,并进行早期预防,已成为临床医师的重要工作。

### 一、心脏损害的流行病学研究

1861 年,Duchenne 首先描述了一种儿童期发病的肌肉病,该病以四肢近端肌萎缩和小腿肌肉假性肥大特点,随后被命名为 Duchenne 型肌营养不良<sup>[2]</sup>。然而由于当时医疗条件的限制,并未认识到该病与心脏的关系。此后的 100 余年间,流行病学和临床观察均发现,Duchenne 型肌营养不良除肌肉受累外,还常常合并心脏损害<sup>[3]</sup>。1987 年,Hoffman 等<sup>[4]</sup>在 *Cell* 上发表文章,首次报告由该实验室制备纯化的抗肌萎缩蛋白(*dystrophin*)抗体,并将抗肌萎缩蛋白定位于骨骼肌和心肌细胞膜,为 Duchenne 型肌营养不良心脏损害提供了理论依据。与此同时,对家族性扩张型心肌病的观察亦发现 *dystrophin* 基因是其致病基因之一<sup>[5]</sup>。有研究显示,约 90% 的 Duchenne 型肌营养不良患者合并心血管疾病,而且最终有高达 20% 的患者死于循环衰竭<sup>[6]</sup>。1993 年,Muntoni 等<sup>[7]</sup>首次报告 *dystrophin* 基因突变可以导致扩张型心肌病,并由此提出“X 连锁扩张型心肌病

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.018

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科(张瑶,汤颖);510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(张成)

通讯作者:汤颖(Email:hydtangying@hotmail.com)

(XLDC)”的概念。自此, Duchenne 型肌营养不良心脏损害成为一直困扰临床医师和患者的严重疾病。

## 二、心脏损害与 *dystrophin* 基因的关系

关于 Duchenne 型肌营养不良可引起心脏损害已经取得共识: *dystrophin* 基因缺陷可以引起 Duchenne 型肌营养不良、Becker 型肌营养不良(BMD)和 X 连锁扩张型心肌病<sup>[8-10]</sup>, X 连锁扩张型心肌病是选择性损害抗肌萎缩蛋白在心脏的表达所致, 表现为迅速进展的心脏扩大和心力衰竭, 而骨骼肌较少受累<sup>[11]</sup>。Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良晚期患者亦会出现心脏损害, Duchenne 型肌营养不良患儿常因心脏问题而使预期生存时间至少减少 2 年; Becker 型肌营养不良患儿生存时间长, 故至晚期心脏问题才更加突出<sup>[12]</sup>。

*Dystrophin* 基因是目前发现的人类最长的基因, 包含 79 个外显子, 遗传特征多样, 具体哪个或哪几个外显子影响抗肌萎缩蛋白在心脏的表达尚无统一论。1996 年, Milasin 等<sup>[13]</sup>对一 X 连锁扩张型心肌病家系进行随访观察, 未发现 *dystrophin* 基因外显子的大片缺失和重复, 仅于 5' 端的第 1 外显子和内含子交界区发现一个碱基置换, 即 Exon1 + 1G > T。而后又被多位学者证实, 国内刘剑等<sup>[14]</sup>亦报告一 *dystrophin* 基因突变所致 X 连锁扩张型心肌病家系, 2 例男性基因型阳性的家族成员均患病。因此, Exon1 + 1G > T 是目前少数可以明确的导致 X 连锁扩张型心肌病的突变基因之一。

Jefferies 等<sup>[9]</sup>对 Duchenne 型肌营养不良心脏损害患者的观察显示, 某些特定基因缺失与心脏损害相关, *dystrophin* 基因第 12、14~17 外显子缺失与扩张型心肌病(DCM)显著相关, 而第 51 和 52 外显子可能具有潜在保护作用, 但是由于病例数较少未显示出统计学差异。Todorova 等<sup>[15]</sup>发现, 扩张型心肌病患者 *dystrophin* 基因第 44 外显子存在 16 个碱基对缺失, 导致翻译提前终止。推测 *dystrophin* 基因第 44 外显子可能是突变高危区域, 其缺失可以导致心脏损害, 引起扩张型心肌病。

## 三、心脏损害的发生机制

关于 *dystrophin* 基因特定外显子缺失引起心脏损害的机制研究, 有众多学者作出了努力。Bowles 等<sup>[16]</sup>提出“最终蛋白通路”学说, 认为具有相似临床症状和遗传异质性的心脏病可能是由一系列编码细胞骨架蛋白的基因异常所致, 包括肌动蛋白

(actin)、抗肌萎缩蛋白、结蛋白(desmin)和δ-肌聚糖(δ-sarcoglycan)等。其中抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物(DGC)与肌营养不良心脏损害密切相关, 为一种蛋白复合体, 包括抗肌萎缩蛋白、肌营养不良蛋白聚糖(dystroglycan)和肌聚糖(sarcoglycan)。其中肌营养不良蛋白聚糖是核心蛋白质, 产生于一种前体肽, 后者可裂解为位于细胞外高度糖基化的α-肌营养不良蛋白聚糖(α-dystroglycan)和跨膜β-肌营养不良蛋白聚糖(β-dystroglycan)。α-肌营养不良蛋白聚糖的高亲和力可使其与细胞外基质蛋白如层粘连蛋白(laminin)α2相结合, 介导细胞骨架与基底膜之间的连接。跨膜β-肌营养不良蛋白聚糖一端在细胞内与抗肌萎缩蛋白相结合, 后者又与肌动蛋白结合; 另一端在细胞外与α-肌营养不良蛋白聚糖相结合<sup>[17-18]</sup>。Duchenne 型和 Becker 型肌营养不良患者 *dystrophin* 基因缺失可引起抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物失去正常膜结构的稳定性, 尤其是 *dystrophin* 基因 5' 端缺失可影响抗肌萎缩蛋白羧基末端(C 末端)与抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物的连接, 从而导致后者结构缺陷。近期有研究显示, 抗肌萎缩蛋白缺失可影响心肌细胞膜上的机械门控性亚铁离子通道, 当心室充盈时, 该通道不能及时开放, 使心肌细胞钙离子内流、细胞内钙离子超载, 从而引起心肌细胞损害<sup>[19]</sup>。X 连锁扩张型心肌病是选择性损害抗肌萎缩蛋白在心脏的表达所致, 骨骼肌几乎完全不受累, 其 *dystrophin* 基因突变机制十分复杂, 可能与改变特异性心脏调控元件有关<sup>[20-21]</sup>。*Dystrophin* 基因第 1 外显子上游和下游区域存在许多表达特异的调控元件, 如肌型启动子(DMP)、肌型增强子 1(DME1)和肌型增强子 2(DME2)等。其中肌型启动子和肌型增强子 2 与心肌细胞表达抗肌萎缩蛋白有关, 二者破坏可特异性引起心肌细胞抗肌萎缩蛋白表达缺失<sup>[14]</sup>。

## 四、心脏损害的临床表现和病理特征

Duchenne 型肌营养不良患者心脏损害主要表现为扩张型心肌病, 如左心房、左心室扩大, 心室壁变薄, 心脏瓣膜关闭不全, 心脏射血分数(EF)降低等<sup>[17, 22-23]</sup>; 心电图多呈现窄而深的 Q 波, 其次为窦性心动过速、心房扑动、P-R 间期缩短<sup>[23-24]</sup>。房室传导阻滞少见, 仅 Fayssol 等<sup>[25]</sup>报告 1 例 33 岁 *dystrophin* 基因第 50~52 外显子缺失的 Duchenne 型肌营养不良患者, 心电图显示完全性房室传导阻滞, 提示心

脏节律损害严重,需施行心脏起搏器植入术或心脏移植术。

Duchenne 型肌营养不良导致的的心脏损害表现多样,但疾病早期常被严重的骨骼肌无力症状所掩盖,病情隐匿。病理检查可见心肌间质炎症性改变,心肌细胞水肿、脂肪化、间质纤维化<sup>[26]</sup>。Ameen 和 Robson<sup>[19]</sup>的研究显示,死亡的心肌细胞被脂肪和纤维组织浸润可能早于骨骼肌,这是由于骨骼肌中的肌母细胞可对表达缺陷的肌细胞进行一定程度的修复,但心肌中缺乏这种细胞。

#### 五、心脏损害的预防与治疗

Duchenne 型肌营养不良心脏损害主要包括形态改变和节律改变,前者如扩张型心肌病,后者包括各种类型的心律失常。目前,有经验的临床医师多主张对心脏损害进行早期干预。张成和杨娟<sup>[27]</sup>建议,6 岁以上的 Duchenne 型肌营养不良患者应进行心脏基线评价,至少应进行心电图和超声心动图检查;10 岁以下患儿还应每两年进行一次心脏功能评价。Jefferies 等<sup>[9]</sup>应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 $\beta$ 受体阻断药对 62 例 Duchenne 型肌营养不良和 7 例 Becker 型肌营养不良患者的心脏损害进行治疗,结果显示,66% 的患者心脏恢复正常大小、26% 心脏损害有所改善。表明血管紧张素转换酶抑制剂和 $\beta$ 受体阻断药对心室重塑有明显作用。Duboc 等<sup>[28]</sup>于 2007 年发表在 *Am Heart J* 上的文章亦证实了这一结论,他们进行了一项长达 10 余年的大型前瞻性随机对照临床试验,57 例 Duchenne 型肌营养不良患者分别予以培垛普利(试验组,28 例)和安慰剂(对照组,29 例),进行为期 3 年的治疗,然后两组患者均公开给予培垛普利治疗 10 年,至研究结束时,试验组患者生存率达 92.20%,对照组仅为 65.50%,组间差异具有统计学意义( $P = 0.020$ )。证实早期进行心脏干预治疗对延长患者生存时间具有不可估量的作用。国内学者亦认为,正确使用无创性正压通气呼吸机、控制肺部感染、预防心律失常、及时对症治疗心功能障碍、积极防治关节挛缩和脊柱畸形、对症治疗胃肠道和泌尿系统症状,对每例患者实施个体化治疗,可取得最佳临床治疗效果<sup>[29]</sup>。在 Duchenne 型肌营养不良尚无成熟治疗方案的情况下,早期关注心脏损害,应用血管紧张素转换酶抑制剂延缓病情进展,对延长患者生存时间具有重要作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Mostacciolo ML, Lombardi A, Cambissa V, Danieli GA, Angelini C. Population data on benign and severe forms of X-linked muscular dystrophy. *Hum Genet*, 1987, 75:217-220.
- [2] Parent A. Duchenne De Boulogne: a pioneer in neurology and medical photography. *Can J Neurol Sci*, 2005, 32:369-377.
- [3] Wehling-Henricks M, Jordan MC, Roos KP, Deng B, Tidball JG. Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hearts is prevented by expression of a neuronal nitric oxide synthase transgene in the myocardium. *Hum Mol Genet*, 2005, 14:1921-1933.
- [4] Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*, 1987, 51:919-928.
- [5] Obler D, Wu BL, Lip V, Estrella E, Keck S, Haggan C, Semigran M, Smoot LB. Familial dilated cardiomyopathy secondary to dystrophin splice site mutation. *J Card Fail*, 2010, 16:194-199.
- [6] Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology*, 2003, 99:1-19.
- [7] Muntoni F, Cau M, Ganau A, Congiu R, Arvedi G, Mateddu A, Marrosu MG, Cianchetti C, Realdi G, Cao A, Melis MA. Brief report: deletion of the dystrophin muscle - promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 1993, 329:921-925.
- [8] Towbin JA, Hejtmanick JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, McCabe ER, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy: molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation*, 1993, 87:1854-1865.
- [9] Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, Neish SR, Smith EO, Towbin JA. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation*, 2005, 112:2799-2804.
- [10] Ferlini A, Neri M, Gualandi F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23:4-14.
- [11] Juan-Mateu J, Paradas C, Olivé M, Verdura E, Rivas E, González-Quereda L, Rodríguez MJ, Baiget M, Gallano P. Isolated cardiomyopathy caused by a DMD nonsense mutation in somatic mosaicism: genetic normalization in skeletal muscle. *Clin Genet*, 2012, 82:574-578.
- [12] Duan D. Challenges and opportunities in dystrophin-deficient cardiomyopathy gene therapy. *Hum Mol Genet*, 2006, 15:R253-261.
- [13] Milasin J, Muntoni F, Severini GM, Bartoloni L, Vatta M, Krajcinovic M, Mateddu A, Angelini C, Camerini F, Falaschi A, Mestroni L, Giacca M. A point mutation in the 5' splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. *Hum Mol Genet*, 1996, 5:73-79.
- [14] Liu J, Tian Y, Meng FC. Mutation analysis of dystrophin gene and clinical evaluation of phenotypes in X-linked dilated cardiomyopathy. *Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi*, 2004, 24:14-16. [刘剑, 田野, 孟繁超. X-连锁扩张型心肌病患者杜兴氏肌营养不良基因突变分析及临床评价. *中国实用内科杂志*, 2004, 24:14-16.]
- [15] Todorova A, Constantinova D, Kremensky I. Dilated cardiomyopathy and new 16 bp deletion in exon 44 of the dystrophin gene: the possible role of repeated motifs in mutation generation. *Am J Med Genet A*, 2003, 120A:5-7.
- [16] Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. The "final common



- pathway" hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz*, 2000, 25:168-175.
- [17] McNally EM. New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med*, 2007, 58:75-88.
- [18] Zhao M. The study on the cellular and molecular mechanism of cardiomyopathy associated with muscular dystrophy due to dystroglycan deficiency. Shenyang: China Medical University, 2009. [赵玫. Dystroglycan 缺陷肌营养不良相关性心肌病发病的细胞与分子机制研究. 沈阳: 中国医科大学, 2009.]
- [19] Ameen V, Robson LG. Experimental models of Duchenne muscular dystrophy: relationship with cardiovascular disease. *Open Cardiovasc Med J*, 2010, 4:265-277.
- [20] Neri M, Valli E, Alfano G, Bovolenta M, Spitali P, Rapezzi C, Muntoni F, Banfi S, Perini G, Gualandi F, Ferlini A. The absence of dystrophin brain isoform expression in healthy human heart ventricles explains the pathogenesis of 5' X-linked dilated cardiomyopathy. *BMC Med Genet*, 2012, 13:20.
- [21] Flanigan KM, Dunn DM, von Niederhausern A, Soltanzadeh P, Gappmaier E, Howard MT, Sampson JB, Mendell JR, Wall C, King WM, Pestronk A, Florence JM, Connolly AM, Mathews KD, Stephan CM, Laubenthal KS, Wong BL, Morehart PJ, Meyer A, Finkel RS, Bonnemann CG, Medne L, Day JW, Dalton JC, Margolis MK, Hinton VJ, United Dystrophinopathy Project Consortium, Weiss RB. Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. *Hum Mutat*, 2009, 30: 1657-1666.
- [22] Li W, Lu XL, Liang YX, Liu Q, Zhang C, Yao XL. Cardiac dysfunction with Duchenne's muscular dystrophin: 406 case studied. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2010, 18:29-33. [李伟, 卢锡林, 梁银杏, 刘强, 张成, 姚晓黎. 假肥大型肌营养不良心脏功能改变(附406例分析). 中国临床神经科学, 2010, 18:29-33.]
- [23] Liu ZL, Liang XL, Zhang C. *Neurogenetics*. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 194-228. [刘焯霖, 梁秀玲, 张成. 神经遗传病学. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 194-228.]
- [24] Chen HG, Wang MX, Han ZL. The change of Q waves on electrocardiogram in 70 Duchenne muscular dystrophin patients. *Xian Dai Yi Xue Yi Qi Yu Ying Yong*, 2008, 20:16-17. [陈浩刚, 王慕璇, 韩智玲. 70例假肥大型肌营养不良患者的心电图Q波改变. 现代医学仪器与应用, 2008, 20:16-17.]
- [25] Faysoil A, Orlikowski D, Nardi O, Annane D. Complete atrioventricular block in Duchenne muscular dystrophy. *Europace*, 2008, 10:1351-1352.
- [26] Hor KN, Mazur W, Taylor MD, Al-Khalidi HR, Cripe LH, Jefferies JL, Raman SV, Chung ES, Kinnett KJ, Williams K, Gottliebson WM, Benson DW. Effects of steroids and angiotensin converting enzyme inhibition on circumferential strain in boys with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional and longitudinal study utilizing cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011, 13:60.
- [27] Zhang C, Yang J. Rehabilitation therapy of Duchenne muscular dystrophin. *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.]
- [28] Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, Berard C, Vaksman G, Weber S, Bécanne HM. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*, 2007, 154:596-602.
- [29] Zhang C. The progress of Duchenne muscular dystrophy treatment. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:120-125. [张成. Duchenne型肌营养不良治疗的研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:120-125.]

(收稿日期:2013-02-17)

## 第五届新纪元国际脑血管病多学科共享大会征文通知

由国家卫生和计划生育委员会卒中筛查与防治工程委员会、解放军第二炮兵总医院和美国克里夫兰医学中心共同主办的“第五届新纪元国际脑血管病多学科共享大会”拟定于2013年9月20-22日在北京召开。届时将邀请美国神经外科介入协会5届主席Mike Alexander、Josh Hirsch、Cameron McDougall、Phil Meyers、Peter Rasmussen和*J Neurointerv Surg*主编 Robert W. Tarr莅临大会,与参会者进行广泛深入的学术交流。

新纪元大会是国际高级别的脑血管病领域多学科共享大会,“交流、共享、进步、发展”是其一贯秉持的宗旨。2013年新纪元大会将以脑血管病为核心,实现神经介入、神经内科、神经外科、神经监护、神经康复及神经影像等多学科的交叉与融合,会议内容包括中美主席高峰论坛、学术论文演讲、“挑战性病历”研讨、专家手术直播与讲解等精彩纷呈的学术活动。另外为激励和培养优秀青年医师,本届大会首开先河,设立“希望之星”奖,资助获奖的青年医师到美国克里夫兰医学中心进行深造学习。欢迎相关学科的临床医师积极参会,踊跃投稿。被大会录用的优秀论文,将推荐至*J Neurointerv Surg*发表。

1. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文中文或英文摘要1份,中文摘要500~800字,按照目的、方法、结果、结论格式书写,和(或)300个实词以内的结构式英文摘要;国外作者仅需提供英文摘要,500~800个实词。请按照文题、作者、单位、邮政编码、摘要、关键词顺序排列,务必注明通讯作者及其联系电话、Email地址。采用Word文档,中文摘要5号、宋体字,英文摘要11号、Times New Roman字体。

2. 投稿方式 (1)在线投稿:请登陆大会官方网站<http://www.neims.org>,按步骤在线提交稿件。(2)Email投稿:稿件发送至abstract@neims.org。邮件主题注明“NEIMS论文征集”字样。

3. 截稿日期 2013年5月31日。

4. 联系方式 北京市海淀区苏州街18号长远天地大厦B2-201。邮政编码:100080。联系电话:(010)82629323,82629324。传真:(010)82629324 转 818。Email地址:secretariat@neims.org(大会秘书处);abstract@neims.org(投稿地址)。