

# 杜兴肌营养不良症

NORD非常感谢Gyula Acsadi 医学博士，康涅狄格大学医学院儿科教授，康涅狄格州儿童医学中心神经内科主任为该报告的编写提供了帮助。

## 杜兴肌营养不良症的同义词

- DMD
- 肌营养不良症
- 假肥大性肌病

## 一般讨论;一般交流

**摘要**杜兴（Duchenne）肌肉营养不良（DMD）是一种罕见的肌肉疾病，但它是最常见的遗传病之一，影响着全球3500名男性婴儿中的大约1名。通常公认三到六岁之间。DMD的特征是骨盆区域的肌肉无力和消瘦（萎缩），然后累及肩部肌肉。随着疾病的发展，肌肉无力和萎缩扩散到躯干和前臂，并逐渐发展为累及身体的其他肌肉。另外，在大多数患者中小腿显得增大。该病是进行性疾病，受影响最大的个体在十几岁时就需要坐轮椅。最终可能会出现严重的威胁生命的并发症，包括心肌疾病（心肌病）和呼吸困难（呼吸）。DMD是由X染色体上DMD基因的变化（突变）引起的。该基因调节称为肌营养不良蛋白的蛋白质的产生，该蛋白质与骨骼肌细胞和心肌细胞膜的内侧相关。肌营养不良蛋白被认为在维持肌肉细胞膜（肌膜）中起重要作用。**引言**肌营养不良的特征是患者的肌肉活检中存在特定异常（例如，肌纤维大小变化，肌纤维坏死，瘢痕组织形成和炎症）。大约30种不同的遗传条件构成了肌肉营养不良。DMD被分类为肌营养不良症。的dystrophinopathies 是肌肉疾病，每个所引起的肌营养不良蛋白基因的改变的频谱。频谱中最严重的一端是缺乏完全抗肌萎缩蛋白的杜氏肌营养不良症。肌营养不良蛋白减少或截短与严重程度较轻的贝克尔型肌营养不良症有关。DMD的临床标志包括虚弱和身体各种自愿性肌肉的消瘦。在疾病的大多数晚期，心脏和肠道肌肉都会受到影响。

## 体征和症状

DMD通常在儿童早期就变得明显。患病的儿童会出现最接近躯干的肌肉（近端肌肉）的无力和消瘦（萎缩），例如大腿和骨盆区域以及上臂和肩膀区域的肌肉。但是，其他一些肌肉则显得过大。随着疾病的进展，肌肉无力和萎缩扩散到小腿，前臂，颈部和躯干。每个人的进步速度非常相似，但可能会发生个体差异。

在患有DMD的儿童中，初步发现可能包括延迟达到发展里程碑，例如在没有帮助的情况下坐着或站着；脚趾走路；一种异常的，蹒跚的步行方式（步态）；爬楼梯困难或从坐姿上升困难（高尔氏征）；并反复跌倒。幼儿和幼儿可能看起来笨拙笨拙，并可能由于肌肉疤痕（假性肥大）而导致小腿异常增大。3至5岁之间的明显改善可能会错误地鼓励父母，但这可能是由于自然生长和发育所致。随着疾病的进展，可能会出现其他异常，例如脊柱进行性弯曲（脊柱侧弯或前凸），大腿和胸肌消瘦以及某些关节的固定不正常（挛缩）。当诸如肌肉纤维之类的组织的增厚和缩短引起畸形并限制受影响区域（尤其是关节）的运动时，会发生挛缩。如果不进行物理治疗，则可能需要在8-9岁之间使用腿套以帮助受影响的人行走。大约10至12岁，大多数受影响的人都需要轮椅。

患有DMD的儿童骨密度降低，罹患某些骨骼（如臀部和脊椎）骨折的风险增加。许多受影响的人会表现出轻度至中度的非进行性智力障碍和学习障碍。

到十几岁时，DMD还可能具有其他潜在的威胁生命的并发症，包括心肌无力和恶化（心肌病）。心肌病可导致心脏抽血，心律不齐（心律不齐）和心力衰竭的能力受损。与DMD相关的另一种严重并发症是肋骨肌无力和肌肉退化。这可能导致对呼吸道感染（例如肺炎）的敏感性增加，咳嗽困难，最终导致呼吸衰竭。

胃肠道内的肌肉参与可能导致运动障碍，这种情况下，食物通过消化道的通行通常是由于消化道肌肉的缓慢且不协调的运动。胃肠道动力障碍可能导致便秘和腹泻。

三分之一的DMD患者可能患有各种程度的认知障碍，包括学习障碍，注意力缺陷和自闭症谱系障碍。

## 原因

DMD被遗传为X连锁疾病。X连锁遗传病是由X染色体上的异常基因引起的疾病，主要表现在男性中。X染色体上一上存在缺陷基因的雌性动物是该疾病的携带者。携带者的雌性通常不显示症状，因为雌性有两个X染色体，只

有一个带有缺陷基因。男性有一个从其母亲那里遗传来的X染色体，如果男性继承了一个包含缺陷基因的X染色体，他就会患上这种疾病。

与X连锁症的女性携带者每次怀孕都有25%的机会拥有像自己一样的携带者女儿，有25%的机会拥有非携带者的女儿，有25%的机会让儿子受到疾病的感染，以及有25%的机会生一个未受影响的儿子。

如果患有X型连锁疾病的男性能够繁殖，他会将有缺陷的基因传给所有将成为携带者的女儿。男性不能将X连锁基因传递给儿子，因为男性总是将Y染色体而不是X染色体传递给雄性后代。

某些遗传了DMD疾病基因单拷贝的女性（基因携带者或杂合子）可能表现出与疾病相关的某些症状，例如某些肌肉无力，尤其是手臂，腿部和背部的肌肉发达。DMD症状也有发展为心脏异常的风险，这可能表现为运动不耐受或呼吸急促。如果不加以治疗，心脏异常会在这些受影响的女性中引起危及生命的并发症。

DMD是由位于X染色体（Xp21.2）短臂（p）上的DMD基因突变引起的。存在于人类细胞核中的染色体携带着每个个体的遗传信息。人体细胞通常具有46条染色体。人类染色体对的编号从1到22，性染色体分别命名为X和Y。男性有一个X和一个Y染色体，女性有两个X染色体。每个染色体都有一个短臂，标为“p”，一个长臂，标为“q”。染色体被进一步细分为许多编号的带。例如，“染色体Xp21.2”是指X染色体短臂上的条带21.2。带编号的条带指定每个染色体上存在的数千个基因的位置。

该DMD基因调控（用于编码）生产的抗肌萎缩蛋白，出现在维持细胞膜的骨骼（自愿）和心肌细胞的完整性，以发挥重要作用的蛋白质。发现肌营养不良蛋白附着在围绕肌肉纤维的膜的内侧。DMD基因的突变将导致肌营养不良蛋白的缺失，从而导致肌肉纤维变性。身体可以替代（再生）一些肌肉纤维，但是随着时间的流逝，越来越多的肌肉纤维会丢失。这种变性会导致与DMD相关的症状和发现。在贝克尔肌营养不良症（一种相关的疾病）中，肌营养不良蛋白存在，但被截短或仅以不足以正常发挥其功能的水平存在。

尽管大多数患有DMD的男孩从其母亲那里继承了异常基因，但有些人可能由于肌营养不良蛋白基因的自发突变而发病，这种突变是由于未知原因随机发生的（从头发生或偶发病例）。

## 受影响人口

DMD是最常见的童年性肌营养不良发作形式，几乎只影响男性。据估计，每3,500名活产男婴中就有1名患病。发病年龄通常在3至5岁之间。据估计，整个美国的肌肉营养不良症会影响250,000个人。

## 相关疾病

以下疾病的症状可能与DMD相似。比较可能有助于鉴别诊断。

贝克尔肌营养不良症是由基因异常（突变）引起的遗传性肌肉萎缩性疾病，这些基因异常导致肌营养不良蛋白的产生不足或异常（营养不良）。异常基因与DMD相同，位于X染色体上。贝克尔肌营养不良症也遵循X连锁遗传，因此主要影响男性，但某些女性携带者也受到影响。贝克尔肌营养不良症通常始于十几岁或二十多岁，但可以开始于六十年代末，受影响个体之间的症状差异很大。肌肉无力和恶化进展缓慢，但通常导致需要轮椅。在某些受影响的个体中，心脏的肌肉退化（心肌病）比身体的骨骼肌更为严重，并且此过程可能会威胁生命，并可能导致心力衰竭。涉及视觉能力的学习障碍可能存在，但很少出现。在贝克尔肌营养不良症中，肌营养不良蛋白水平降低，而在DMD中则不存在或几乎不存在。因此，这两种疾病的症状相似，但是大多数贝克尔肌营养不良症的病情较轻。（有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“贝克尔”作为搜索词。）

Emery-Dreifuss肌营养不良症（EDMD）是一种罕见的，通常是缓慢进行性的遗传性疾病，会影响手臂，腿，面部，颈部，脊柱和心脏的肌肉。该疾病由某些肌肉的虚弱和变性（萎缩）临床三联症，固定在屈曲或伸展位置的关节（挛缩）以及影响成年人的心脏异常（心肌病）组成。主要症状可能包括肌肉消瘦和虚弱，尤其是在手臂和小腿（肱骨腹区域）以及肘部挛缩，跟腱和上背部肌肉。在某些患者中，可能还会出现其他异常情况。在大多数情况下，EDMD是X连锁或常染色体显性遗传的。在极少数情况下，已报道常染色体隐性遗传。尽管EDMD具有不同的遗传方式，但症状几乎相同。（有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“Emery Dreifuss”作为搜索词。）

肢带性肌营养不良症（LGMD）是一组罕见的进行性遗传疾病的总称，其特征位于髋部和肩部区域（肢带状区域）的自愿性肌肉消瘦（萎缩）和无力。肌肉无力和萎缩是进行性的，可能扩散到身体的其他肌肉。基于某些基因的异常变化（突变），已经鉴定出大约15种不同的亚型。这些亚型的发病年龄，严重程度和症状进展甚至在同

一家庭中的个体之间也存在很大差异。有些人可能患有轻度，缓慢进行性疾病。其他人可能会迅速进步，可能会导致严重的残疾。现在可以通过遗传和/或蛋白质分析来区分各种形式的LGMD。LGMD的各种形式可以作为常染色体显性或隐性性状遗传。常染色体显性遗传LGMD被称为*LGMD1*，具有五个亚型 (*LGMDA-E*)。常染色体隐性遗传LGMD被称为*LGMD2*，具有10个亚型 (*LGMDA-J*)。(有关此疾病的更多信息，请在“罕见疾病数据库”中选择“四肢肌肉萎缩症”作为搜索词。)

由5号染色体上的*SMN* 基因缺失引起的脊髓性肌萎缩症 (SMA) 是一种遗传性进行性神经肌肉疾病，其特征是大脑最低区域 (下脑干) 和脊髓中的某些运动神经元 (前角细胞)。运动神经元是将神经冲动从脊髓或大脑 (中枢神经系统) 传递到肌肉或腺体组织的神经细胞。典型症状是缓慢进行性肌肉无力和肌肉消瘦 (萎缩)。受影响的人肌肉张力差，身体两侧肌肉无力，没有或仅有很少的脸部肌肉受累，抽搐的舌头和缺乏深层的腱反射。SMA根据症状发作的年龄和所达到的最大功能分为亚型。(有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“脊髓性肌萎缩症”作为搜索词。)

## 诊断

DMD的诊断是基于全面的临床评估，详细的患者病史以及包括分子遗传学测试在内的各种专门测试。如果基因测试不能提供信息，请对可能受累的肌肉组织进行手术切除和显微镜检查 (活检)，以发现肌肉纤维的特征性变化。还使用了专门的血液测试 (例如肌酸激酶) 来评估肌肉中某些蛋白质的存在和水平 (免疫组化)。

分子遗传学测试涉及检查脱氧核糖核酸 (DNA) 以鉴定特定的遗传突变，包括缺失，重复或单点突变。可以测试血液或肌肉细胞样本。这些技术还可用于在出生前 (产前) 诊断DMD。

验血可能显示肌酸激酶 (CK) 的水平升高，这种酶在肌肉受损时异常高水平地被发现。CK水平升高 (通常在数千或一万范围内) 的检测可以确认肌肉受损或发炎，但不能确认DMD的诊断。

在某些情况下，可以对肌肉活检样本执行专门的测试，以确定样本在细胞内的存在和水平。可以使用各种技术，例如免疫染色，免疫荧光或蛋白质印迹 (免疫印迹)。这些测试涉及使用对某些蛋白质 (例如肌营养不良蛋白) 起反应的某些抗体。将肌肉活组织检查的组织样品暴露于这些抗体，结果可以确定细胞中是否存在特定的肌肉蛋白，以及数量或大小。

## 标准疗法

### 治疗

没有针对DMD的治疗方法。治疗针对每个个体中出现的特定症状。治疗方案应包括物理疗法以及主动和被动运动以增强肌肉力量并预防挛缩。在某些患者中可能建议手术治疗挛缩或脊柱侧弯。括号可用于预防挛缩的发展。可能有必要使用机械辅助设备 (例如，拐杖，矫正器和轮椅) 来辅助步行 (步行)。

皮质类固醇被用作治疗DMD患者的标准治疗方法。这些药物减慢了受影响个体的肌肉无力的进展，并延迟了2-3年的运动能力丧失。用于治疗DMD个体的两种常见的皮质类固醇药物是泼尼松和deflazacort (在美国无法获得)。

在2016年，Exondys 51 (eteplirsen) 注射剂被FDA批准用于治疗DMD，并且是第一种被批准用于这种疾病的药物。Exondys 51特别适用于那些已确诊的肌营养不良蛋白基因突变的患者，该突变适合外显子51跳跃，这种突变影响了约13%的DMD人群。Exondys 51由Sarepta Therapeutics制造。

2017年，Emflaza (deflazacort) 被FDA批准用于治疗5岁及以上DMD的患者。Emflaza 由PTC Therapeutics销售。

### 临床测试和

检查应定期监测诊断为DMD的儿童的心脏受累情况。在某些人中，严重的呼吸窘迫可能需要使用呼吸机来协助呼吸。

遗传咨询可能对受影响的个人及其家庭有益。其他治疗是对症治疗和支持性治疗。

## 研究疗法

有关当前临床试验的信息已发布在Internet上，网址为[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)。所有接受美国政府资助的研究，以及一些由私营企业支持的研究，都发布在此政府网站上。

有关在马里兰州贝塞斯达市NIH临床中心进行的临床试验的信息，请联系NIH患者招募办公室：

免费电话：（800）411-1222

TTY：（866）411-1010

电子邮件：prpl@cc.nih.gov

有关由私人来源赞助的临床试验的信息，请联系：

[www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com)

有关在欧洲进行的临床试验的信息，请联系：[https :](https://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[//www.clinicaltrialsregister.eu/](https://www.clinicaltrialsregister.eu/)

有关杜氏肌营养不良症的其他信息，请联系：

Gyula Acsadi，医学博士，康涅狄格州小儿科大学教授，医学院神经病学科主任康涅狄格州儿童医学中心康涅狄格州哈特福德华盛顿街282号。06106 电话：860-837-7500 传真：860-837-7550