

# 杜氏肌营养不良症的临床表现与研究进展

李小婷 黄士民<sup>通讯作者</sup>

山东协和学院, 中国·山东 济南 250109

**【摘要】**杜氏肌营养不良症(DMD)是由于抗肌萎缩蛋白缺乏引起的X连锁隐性遗传性神经肌肉病。也我国最常见的X连锁隐性遗传性肌肉变性疾病,DMD基因会制造一种重要的抗肌萎缩蛋白,使患者的细胞完全缺少此类蛋白,肌纤维膜变得无力脆弱。在男性新生儿中的发病率约为1/3500<sup>[1]</sup>。此病致病基因携带者为女性,其所生男孩约有50%的发病概率,尚无明显地理或种族差异。目前DMD患者的护理和疾病管理策略很好的延长了患者的预期寿命,但仍无法治愈。本文结合该病的临床表现与发展现状,综述了DMD治疗方法与最新研究进展。

**【关键词】**杜氏肌营养不良症; 药物治疗; 靶细胞治疗

杜氏肌营养不良症(DMD)发病年龄分布特殊,早期临床症状不具有独特性,其病因和发病机制尚不清楚。DMD基因位点位于X染色体p21.2,是迄今发现的最大的人类基因,具有极高的突变频率,主要表达在和心肌和骨骼肌。患者通常在2-3岁时出现临床症状,该病进展迅速,患者多在10岁需要使用轮椅生活,由于呼吸机的无力与功能丧失,多于20-30岁死于心脏和呼吸衰竭。

## 1 临床表现

### 1.1 早期临床表现

患儿独立行走时间稍晚,平均为18个月,3-5岁隐匿出现骨盆带肌肉无力,相比同龄健康儿童表现为走路慢、脚尖着地、双下肢无力、上楼及蹲位站立困难、站立时腰椎过度前凹等症状。在活动过程中,患儿自仰卧位起立时必须先用力翻身转为俯卧位、依次屈膝关节和髋关节、躯干支撑呈俯跪位等一系列繁琐辅助动作,最后双手攀附下肢缓慢站立,因活动十分用力而出现面部发红,上述动作称为Gowers征,为DMD的特征性表现。本病患儿的智力方面差别也较大,早期发育、认知和语言功能可表现为正常值减一个标准差。

### 1.2 病理性临床指标

DMD患儿的血清肌酸激酶显著升高,通常为正常参考值的10-20倍;大多患者伴心肌损害,如心律不齐、右胸前导联出现高R波和左胸前导联出现深Q波、心脏扩大、心包膜关闭不全,心电图呈肌源性损害<sup>[2]</sup>,四肢近端肌肉无力、腓肠肌假性肥大、腹肌和髂腰肌无力,平滑肌损害可有胃肠功能障碍,如呕吐、腹痛、腹泻、吸收不良、巨结肠等。

## 2 治疗方法

临床强调多学科综合治疗,不同疾病阶段采用不同治疗方法,主要包括药物治疗、康复治疗、呼吸系统并发症治疗、心脏病变治疗、外科矫形治疗及其他相关治疗。以上主要为综合辅助治疗,旨在提升患儿的生存质量。关于祛病治疗,目前最常用的就是激素用药、靶细胞治疗、基因治疗、干细胞疗法<sup>[3]</sup>。

### 2.1 对症药物治疗

#### 2.1.1 激素治疗

激素可改善运动功能,延缓丧失独立行走能力,有效改善心肺功能,降低脊柱侧凸风险,延长生存时间。然而长时间使用激素所带来的不良反应应当引起我们的重视,除了常规的不良反外,赵爽<sup>[4]</sup>等文中提到了服用激素药物对导致白内障及眼压的影

响,因此应建议DMD患者定期眼压检测及晶状体检查,及时处理眼科并发症。目前强的松和强的松龙是最常用的激素治疗药物。

#### 2.1.2 调节肌肉细胞中钙水平的药物

DMD的病理特征主要为肌无力造成的一系列肌肉损害,本质是钙调节异常而造成肌肉损害,因此调节肌肉细胞中钙的含量能够减缓DMD疾病的发展。肌肉纤维损害后留下的微孔能被Poloxamer188 NF封闭,从而阻止钙离子的渗透,减轻呼吸肌的压力,改善横膈膜和呼吸功能,从而减缓DMD的发病进展。

#### 2.1.3 靶向药物治疗

靶向治疗DMD新药viltolarsen(维托拉森)是一种磷酸二酰胺类吗啉反义寡核苷酸,2018年日本新药株式会社公布II期临床试验结果,显示与自然病史控制组的男童患者相比,接受维托拉森静脉输注治疗的患儿在10米行走、6分钟行走、从坐姿起立等一系列指标上有改善<sup>[5]</sup>。显示此药能够提高DMD患儿体内抗肌萎缩蛋白水平,从而增强肌肉力量。在试验过程中尚未出现因为剂量增加而发生的不良反应,表明此药物效果良好。通过屏蔽(跳跃)抗肌萎缩蛋白基因中的第53号外显子,促进功能性抗肌萎缩蛋白的产生<sup>[6]</sup>。

## 2.2 基因治疗

DMD主要以抗肌萎缩蛋白缺乏引起的X连锁隐性遗传性神经肌肉病,属于基因携带类疾病。因此可通过基因替代疗法在DMD患者基因组中插入外源的DMD基因,表达出有功能的Dystrophin蛋白,以缓解患者症状的方法。研究者对DMD实验狗进行microdystrophin基因治疗后,实验狗肌肉退化速度降低,且没有发现严重的副作用<sup>[7]</sup>。

## 2.3 干细胞疗法

将自体或同种异体干细胞移植到DMD患者体内,使其分化成肌细胞并表达肌萎缩蛋白,从而治疗患者。由于心肌损害是导致DMD患者患者死亡非常重要的原因,因此研究者们正在对干细胞疗法CAP-1002进行研究,目前正在进行的一期、二期临床实验显示了该方法的安全性,并且患者的心脏和手臂功能得到明显改善。

## 3 康复与护理

### 3.1 健康指导

适当的运动锻炼与康复支具可以促进肌肉蛋白质的合成、防止关节挛缩、延缓呼吸衰竭,在护理过程中应防止踝关节挛缩、预防早期肌肉萎缩与无力,指导家长在患儿的平时生活中保持与普

通儿童的日常运动量,常做踝关节旋绕活动,增强踝关节周围的功能锻炼。强调要严密观察患儿变化,及时控制肺部感染,用力肺活量低于预计值的50%时应使用无创性呼吸机辅助呼吸。

### 3.2 饮食与休息

DMD 患儿应加强营养,避免营养不良而引起骨骼及肌力功能下降的后果。在饮食护理上患儿宜进食高维生素、高蛋白、易消化的食物,避免刺激性食物,如茶、咖啡、油炸物、辛辣品等,减少心律失常的诱因。心力衰竭是DMD的另一个严重的并发症,其中心肌病和心律失常最为常见,平时更应作息规律、避免熬夜、激烈运动、情绪波动等避免诱发心律失常的危险活动。

### 3.3 心理护理

家庭机能在患儿和家庭成员对慢性疾病的适应与恢复中发挥重要作用<sup>[4]</sup>,父母和儿童不接受、不配合、家庭冲突等可导致慢性疾病患儿行为问题发生风险的增加。随着患儿年龄的增长,其在群体的特殊性愈发明显,因此在心理护理方面应引导家长与患儿积极向上,多参加集体活动,对家长及时进行心理疏导,鼓励其积极面对。营造良好的家庭氛围和心态,提高患儿的自理生活能力,保证患儿的生活质量<sup>[5]</sup>。

## 4 小结

杜氏肌营养不良症(DMD)是一类隐形遗传性神经肌肉病,发病隐匿,症状不明显,目前尚未有准确的治疗方法。但DMD

的治疗在近十几年中发展迅速,尤其是在基因治疗与干细胞疗法方面正在不断的发展与改进,目前已有十多种药物正在进行临床试验。相信在众多医务工作者的共同努力下,在不久的将来DMD这一疾病最终将会被攻克。

### 参考文献:

- [1]闫建国,陈大为,董漪,等.1例肝豆状核变性合并杜兴型肌营养不良症及其家系报道[J].传染病信息,2019,32(2):185-189.
- [2]Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: a practice update [J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(4):276-281.
- [3]张琰,班婷婷,苏惠红,林彩梅.新生儿期杜氏肌营养不良症一例并文献复习[J].山西医药杂志,2020,(15):2020.
- [4]Duchenne肌营养不良(DMD)发病机制及治疗研究进展[J].刘延波,徐乃军,贾飞勇.生命科学.2012(04).
- [5]DZIERLEGAK, YOKOTAT. Optimization of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy [J]. Gene Ther, 2020, 27(9):407-416.
- [6]基因编辑在杜氏肌营养不良症中的研究现状[J].王雪丁,陶玉倩,苏启表,黄民.中国临床药理学杂志.2020(04).
- [7]黄文慧,石靖,宁莉,曹文娟,陈春荣,刘敏.延续性护理降低杜氏肌营养不良患儿家长焦虑抑郁情绪的效果研究[J].当代护士(下旬刊),2020,(05):82-83.
- [8]许向军.癫痫儿童社会适应不良影响因素的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(4):358-362.