

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.14.037

## Duchenne 型肌营养不良患儿的临床特征和基因突变分析\*

茹凉 沙帕古丽·艾则孜 王亚南 玛依拉·阿不都热依木 严媚<sup>△</sup>

(新疆医科大学第一附属医院儿科中心儿内二科 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要目的:**分析中国新疆地区 Duchenne 型肌营养不良(DMD)患儿的临床特征以及基因突变类型和分布。**方法:**回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 10 月新疆医科大学第一附属医院收治的 85 例 DMD 患儿的病例资料,分析其一般资料、肌酶谱指标水平、核磁及肌电图表现、肌肉活检结果、认知功能差异以及基因变异分布特点。**结果:**85 例 DMD 患儿中有 5 例是女性,其中汉族 24 例(28.24%),少数民族 61 例(71.76%),10 例有家族史,9 例有误诊经历。就诊原因以行走困难或运动倒退多见,其次为转氨酶、肌酸激酶异常升高。70 例患儿行肌肉核磁检查,其中 58 例符合 DMD,共有 60 例患儿完善肌电图,其中 53 例为肌源性损害。38 例患儿完善认知功能评价,韦氏儿童智力量表第 IV 版总智商(FSIQ)得分 45~110 分,平均(79.93±18.31),其中 10 例患儿存在认知功能障碍(FSIQ<70 分),占 26.31%。DMD 患儿的言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、FSIQ 得分均显著低于正常儿童水平( $P<0.001$ )。16 例患儿进行肌肉活检,15 例符合 DMD 病理变化,1 例组织学形态正常。71 例患儿行多重连接探针扩增法(MLPA)检测,其中 57 例阳性,异常检出率为 80.28%,其中基因变异类型分别为:50 例是缺失,14 例是点突变,7 例是重复。缺失突变的高发位置是 45~49 号外显子,在 DMD 基因的 2~9 端多出现重复突变。**结论:**DMD 患儿起病隐匿,首发症状多,需要临床各科医生共同协助进行早期诊断、早期治疗和预防。

**关键词:**Duchenne 型肌营养不良;肌酸激酶;MLPA 检测;基因突变

中图分类号:R746 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)14-2784-07

## Analysis of Gene Mutation and Clinical Features in Children with Duchenne Muscular Dystrophy\*

RU Liang, Shapaguli·Aizezi, WANG Ya-nan, Mayila·Abudureyimu, YAN Mei<sup>△</sup>

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the clinical characteristics, types and distribution of gene mutations in children with Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Xinjiang, China. **Methods:** The case data of 85 children with DMD who were treated in the The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2017 to October 2021 were analyzed retrospectively. The general data, muscle zymogram indexes levels, magnetic resonance and electromyography, muscle biopsy results, cognitive function differences and the distribution characteristics of gene changes were analyzed. **Results:** Among the 85 cases of children with DMD, 5 cases were female, included 24 cases of Han nationality (28.24%), and 61 cases of ethnic minorities (71.76%). 10 cases had family history, and 9 cases had misdiagnosis experience. The most common reasons were difficulty walking or backward movement, followed by the abnormal increase of transaminase and creatine kinase. Muscle nuclear magnetic resonance was performed in 70 samples, of which 58 cases were in line with DMD. A total of 60 children improved electromyography, of which 53 were myogenic lesions. The cognitive function of 38 children was evaluated. The total intelligence quotient (FSIQ) score of Wechsler children's intelligence scale version IV was 45 ~ 110, with an average of (79.93±18.31). Among them, 10 children had cognitive impairment (FSIQ < 70), accounting for 26.31%. The scores of verbal IQ (VIQ), operational IQ (PIQ) and FSIQ of children with DMD were significantly lower than those of normal children ( $P<0.001$ ). 16 cases underwent muscle biopsy, 15 cases were consistent with the pathological changes of DMD, and 1 case was normal histology. 71 children were tested by multiple ligation probe amplification (MLPA), of which 57 were positive, and the abnormal detection rate was 80.28%. The types of gene variation were: 50 cases were deletion, 14 cases were point mutation, and 7 cases were duplication. The high incidence position of deletion mutation is exon 45-49, and there are many repeated mutations at the 2-9 end of DMD gene. **Conclusion:** DMD children have hidden onset and many initial symptoms, which need the joint assistance of clinical doctors for early diagnosis, early treatment and prevention.

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy; Creatine kinase; MLPA detection; Gene mutation

**Chinese Library Classification(CLC):** R746 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2022)14-2784-07

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C310)

作者简介:茹凉(1979-),女,硕士,主任医师,副教授,研究方向:小儿呼吸及神经肌肉疾病,E-mail: ruliang1223@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者:严媚(1967-),女,博士,主任医师,教授,研究方向:儿科临床疾病诊治,E-mail: cc849466845@163.com

(收稿日期:2022-02-27 接受日期:2022-03-23)

## 前言

Duchenne 型肌营养不良 (DMD) 是一种 X 染色体隐性遗传疾病, 男孩多发, 是由遗传因素导致的一组以进行性骨骼肌无力为特征的神经肌肉疾病<sup>[1-3]</sup>。相关资料显示, 全世界新生男活婴发病率约为 1/3600, 中国大陆约为 1/4500<sup>[4,5]</sup>。DMD 的共同特征是对称性进行性肌无力和肌萎缩, 随着病情的发展, 可以合并心脏、呼吸、消化等多系统功能障碍而致死。DMD 除了肌肉进行性损伤外, 还会出现阅读障碍、认知障碍、注意缺陷多动障碍 (ADHD)、焦虑症等多种认知及行为问题<sup>[6-8]</sup>。目前临床针对 DMD 的治疗尚无特异性方案, 主要包括呼吸支持、心脏保护、糖皮质激素、康复功能训练, 这些治疗可以改善患儿的生活质量, 但无法逆转疾病发展过程和改变临床结局, 最新的治疗方法研究逐渐集中于基于 DNA / RNA 的治疗上。因此, 本研究对我院收治的 85 例 DMD 患儿的就医原因、家族史、肌电图、肌肉活检结果、发病和确诊年龄、肌酶谱指标、误诊经历、认知功能评价结果等临床资料和基因检查结果进行回顾性分析与总结, 以期对 DMD 大型研究提供基础数据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 1 月至 2021 年 10 月新疆医科大学第一附属医院收治的 85 例 DMD 患儿的病例资料 (编号 1~85)。研究得到新疆医科大学第一附属医院医学伦理委员会的批准。纳入标准: (1) 符合《诸福棠实用小儿科学》<sup>[9]</sup>中 DMD 的诊断标准, 即腓肠肌假性肥大、进行性四肢近端肌无力、Gowers 征阳性, 肌电图呈肌源性损害, 血清肌酸激酶升高。(2) 均通过基因检查或肌肉活检明确诊断。(3) 年龄 < 15 岁; (4) 患儿家属知情本次研究, 且签署相关同意书。排除标准: (1) 基因检测阴性; (2) 存在精神疾病及其它神经遗传性疾病。

### 1.2 研究方法

(1) 资料收集: 采集患儿的民族、年龄、主诉、家族史、性别、误诊经历、体格检查等一般资料。(2) 肌酶谱指标: 收集患儿入院后次日清晨空腹静脉血 5 mL, 常规分离血清, 经美国贝克曼公司生产的 CX9 型全自动生化分析仪检测肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平。(3) 肌肉核磁共振: 本研究患儿进行缝匠肌、双下肢股四头肌、内收肌、股二头肌、臀大肌群的肌容量与脂肪容积核磁共振检查, 主要包括 2 种信号改变: TIWI 呈等低信号, T2WI 呈高信号; TIWI 及 T2WI 均呈高信号。(4) 肌肉活检: 本研究患儿进行三角肌、股四头肌、股外侧肌肉活检。光镜下可见中心核纤维增多, 肌纤维萎缩、变性、坏死, 结缔组织及脂肪组织增生可诊断为 DMD。(5) 认知功能: 在安静的环境下, 由同一名接受过专业培训的测试员采用韦氏儿童智力量表第四版对患儿进行认知功能评测。量表换算得出患儿操作智商 (PIQ)、言语智商 (VIQ) 和全智商 (FSIQ) 值, 分值越高表示认知功能越佳, 其中 FSIQ < 70 分认定为认知功能障碍<sup>[10]</sup>。(6) 基因检测: 收集 DMD 患儿基因检测 (外送迈基诺、康旭、金准、上海瀚焱) 结果。基因检测采用多重连接探针扩增法 (MLPA)。联合患儿就诊时的临床资料和后期基因检查结果, 进行了总结和分析。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS24.0 软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 两组数据比较采用 t 检验, 多组数据比较采用 F 检验。计数资料采用例数及 (%) 描述, 比较采用卡方检验。检验标准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

85 例 DMD 患儿中, 男 80 例, 女 5 例; 起病时中位年龄 4.0 (0.4~12.5) 岁, 确诊时中位年龄 6.5 岁 (0.4~13 岁)。其中汉族 24 例 (28.24%), 少数民族 61 例 (分别为哈萨克族 3 例、回族 2 例、维吾尔族 54 例、蒙古族 2 例)。患儿就诊时主诉多样: 其中以 "下肢运动障碍、下肢无力、上下楼困难" 为主诉的患儿多见, 占 74.12% (63/85), 且多为年长儿; 其次为无症状性肌酸激酶增高及转氨酶升高为主诉, 占 21.18% (18/85), 一般为参加体检的婴幼儿。其中误诊肝功能障碍或肝炎 6 例, 误诊心肌病或心肌炎 3 例。在体格检查中, 腓肠肌肥大 67 例 (78.82%)、Gowers 征阳性者 61 例 (71.76%)、鸭步阳性 56 例 (65.88%)。10 例有家族史 (1 例患儿母亲 3 个女性家族成员儿子均出现患儿类似病情; 1 例患儿的表兄弟 4 年多前被诊断为 "进展性肌营养不良"; 4 例患儿亲兄弟有类似病史; 1 例患儿舅舅及其子女有类似疾病; 1 例患儿舅舅有类似病史; 1 例患儿外祖父及外祖父弟弟患有 "肌无力"; 1 例患儿其母第一胎因畸形流产)。

### 2.2 肌酶谱指标水平

所有患儿的肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平都明显升高。以上四种酶的水平均在 0~6 岁期间随着年龄增长呈上升趋势, 年龄 > 6 岁时则随着年龄增长逐渐下降 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。肌酸激酶在疾病前期平均水平最高, 随着疾病的发展平均水平逐渐下降 ( $P < 0.05$ ) (见表 2)。

### 2.3 核磁及肌电图表现

70 例患儿完善了肌肉核磁检查, 其中 47 例表现为双侧小腿诸肌肉软组织水肿, 腓肠肌肥大并肌间隙脂肪浸润, 诸肌群 (以腓肠肌及比目鱼肌为主) 萎缩并脂肪沉积, 与进行性肌营养不良的表现一致, 12 例中没有明显的异常, 11 例与肌炎的表现一致。共有 60 例患儿完善了肌电图检查, 其中 53 例 (88.33%) 结果为肌源性损害, 7 例 (11.67%) 未见明显异常。

### 2.4 肌肉活检结果

85 例样本中, 16 例 (18.82%) 患儿进行了肌肉活检, 并都选择腓肠肌作为送检标本。包括 14 例男性患儿、2 例女性患儿, 其中 9 例主要病理显示肌肉纤维不同程度的萎缩、变性、坏死、再生。横纹模糊, 肌核增加, 间质纤维, 脂肪组织增殖, 使肌肉纤维萎缩。6 例伴随着炎症细胞浸润, 与进行性肌营养不良变化病理特征都一致。1 例组织学形态正常, 为女性患儿。典型病理见图 1。

### 2.5 认知功能差异

共 31 例的患儿进行了智力测定, PIQ 得分 50~105 分, 平均 (76.59±17.10) 分; VIQ 得分 48~107 分, 平均 (76.50±16.91); FSIQ 得分 45~110 分, 平均 (79.93±18.31), 其中 10 例患儿存在认知功能障碍 (FSIQ < 70 分), 占 32.26%。见图 2。以正常儿童智商评定 100 分作为对比标准, DMD 患儿的 VIQ、PIQ、

表 1 不同年龄段 DMD 患儿肌酶谱检查结果(U/L)

Table 1 Muscle zymogram results in children with DMD at different ages(U/L)

Age group	n	Creatine kinase	Creatine kinase isoenzyme	Alanine aminotransferase	Aspartate aminotransferase
0-3 years	19	11985.72±2033.99	320.17±57.00	237.18±36.66	247.72±43.30
3-6 years	25	16788.80±2136.53 <sup>a</sup>	354.16±55.34 <sup>a</sup>	369.88±54.92 <sup>a</sup>	273.44±48.83 <sup>a</sup>
6-9 years	27	10096.39±1820.76 <sup>ab</sup>	209.52±38.08 <sup>ab</sup>	262.59±43.59 <sup>ab</sup>	168.43±27.63 <sup>ab</sup>
>9 years years	14	6526.98±1140.83 <sup>abc</sup>	156.70±28.76 <sup>abc</sup>	138.47±26.21 <sup>abc</sup>	110.33±17.27 <sup>abc</sup>
F		56.924	68.712	79.435	85.109
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with 0-3 years, <sup>a</sup>P<0.05. Compared with 3-6 years, <sup>b</sup>P<0.05. Compared with 6-9 years, <sup>c</sup>P<0.05.

表 2 不同病情严重程度 DMD 患儿肌酶谱检查结果 (U/L)

Table 2 Muscle zymogram results in children with DMD of different severity(U/L)

Disease severity	n	Creatine kinase	Creatine kinase isoenzyme	Alanine aminotransferase	Aspartate aminotransferase
Pre symptom	13	14313.62±2187.20	357.86±61.63	301.42±48.39	270.65±39.82
Early solitary phase	17	13986.64±2081.97 <sup>a</sup>	303.95±49.17 <sup>a</sup>	323.05±51.72 <sup>a</sup>	222.75±35.93 <sup>a</sup>
Late solitary phase	26	9500.98±1431.7 <sup>ab</sup>	245.51±37.64 <sup>ab</sup>	224.49±37.76 <sup>ab</sup>	176.67±26.23 <sup>ab</sup>
Early can not walk alone period	19	7829.94±1205.47 <sup>abc</sup>	166.27±25.79 <sup>abc</sup>	192.50±34.16 <sup>abc</sup>	131.43±22.80 <sup>abc</sup>
Late inability to walk alone	10	6874.53±1061.65 <sup>abc</sup>	166.78±25.02 <sup>abc</sup>	142.00±22.85 <sup>abc</sup>	112.73±18.06 <sup>abc</sup>
F		92.541	88.473	79.645	66.341
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with pre symptom, <sup>a</sup>P<0.05. Compared with early solitary phase, <sup>b</sup>P<0.05. Compared with late walking alone, <sup>c</sup>P<0.05. Compared with early can not walk alone period, <sup>d</sup>P<0.05.

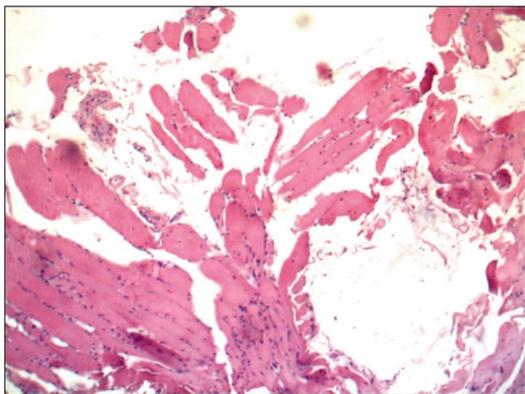


图 1 DMD 患儿的腓肠肌活检结果

Fig.1 Gastrocnemius biopsy results in children with DMD

Note: The pathological changes showed that the thickness of skeletal muscle fibers is different, some muscle fibers are denatured, transverse lines in some areas disappear, eosinophilia is enhanced, and the number of nuclei increases.

FSIQ 得分均显著低于正常人群水平(P<0.001),见表 3。

### 2.6 基因突变结果

(1)85 例患儿中 71 例先经 MLPA 检测 DMD 基因的 79 个外显子,57 例(80.28%)被检出存在大片段的缺失或重复。其

中 7 例患者检出重复突变,50 例患者检测出 2 种不同的 DMD 基因缺失突变:40 例为多个外显子缺失,主要为外显子 5~45 号外显子,共 40 个外显子。10 例为单个外显子缺失的患儿,他们缺失的外显子分别为 18、45(2 个)、46、48、51(3 个)、52、68 号外显子。对经 MLPA 检测 DMD 基因的 79 个外显子结果阴性的 14 例患儿采用外显子 NGS 技术进行相关基因外显子和邻近内含子区域突变检测,其中 9 例为未报道过的新突变。

(2)MLPA 阳性结果被分成两个部分,缺失与重复,并进行数据统计以作柱状图(图 3-4)。缺失突变主要集中在 45~49 号外显子上,然后是 2~13 号外显子。反复变异主要集中在 DMD 基因的 2~9 号外显子上,汉族和少数民族的变异位置没有显著的差别。

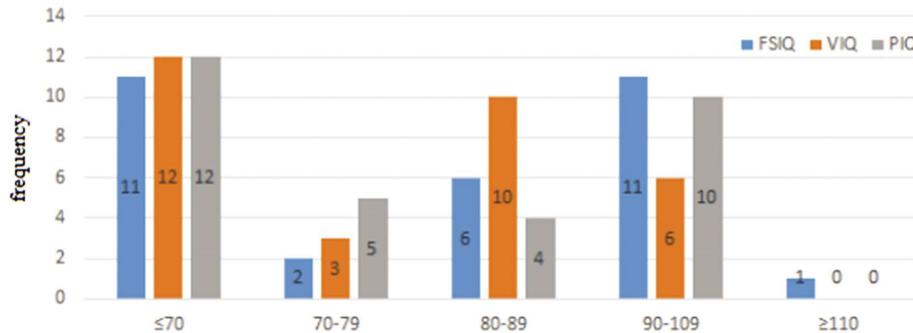
### 3 讨论

本次研究中的 DMD 患儿,基本为散发发病,80 例是男性患者,有 5 例是女性携带者。85 例研究对象中 62 例为少数民族,其中维吾尔族患儿占大多数,占 64.70%。10 例有明确家族史,多为先证者的舅舅或先证者母亲的舅舅,少数为同胞兄弟。9 例误诊史。Al-Zaidy SA 等人<sup>[1]</sup>研究表明从 DMD 发病到最终的确诊平均延迟诊断 2-5 年。这次的研究中,DMD 患者的确诊诊断年龄的中位数比发病年龄的中位数晚了 2.5 年,与以往研

表 3 DMD 患儿认知功能评估情况(分)

Table 3 Evaluation of cognitive function in children with DMD(scores)

IQ type	n	Scores		t	P
		Children with DMD	Normal children		
FSIQ	31	79.93±18.31	100	-9.102	<0.001
VIQ	31	76.50±16.91	100	-7.818	<0.001
PIQ	31	76.59±17.10	100	-9.635	<0.001



Note: The score below 70 is considered as mental deficiency; 70-79 is classified as critical state; 80-89, lower middle (slow); 90-109, medium; ≥110, smart.

图 2 DMD 患儿认知功能分布图

Fig. 2 Distribution of cognitive function in children with DMD

究结果相一致。DMD 是累及多系统的全身性疾病,需全面评估患儿肌酶谱水平、运动功能、认知功能等方面<sup>[5]</sup>。

在以往的研究中,血清肌酸激酶在大多数 DMD 患者中明显上升,疾病末期伴随着 DMD 患者的肌肉萎缩,肌细胞坏死,血清肌酸激酶水平显著下降<sup>[2]</sup>。但是,由于容易受到人种、性别、年龄、创伤、生理状态等因素的影响,肌酸激酶在 DMD 诊断中特异性不高,常被用于疾病的初步筛查。因此,发现肝功能异常上升的情况下,应检测肌酶谱,不管患儿是否有临床表现无论哪一种都有必要在早期重点排除 DMD 等遗传性肌肉疾病。临床工作中,转氨酶可提示肝细胞损伤,其异常上升通常与肝疾病或肝炎有关<sup>[13,14]</sup>。因此,没有肌肉无力症和运动障碍的 DMD 患儿容易被误诊为肝炎和肝疾病<sup>[15]</sup>。本次研究对象的误诊率为 10.58%,低于杨莹等人 2018 研究中 23.3%的误诊率<sup>[6]</sup>,表明人们对该疾病的认识及重视程度在逐渐增加。其中被误诊为肝炎和心肌炎居多。因此,临床中若是发现转氨酶异常上升,且排除肝炎等疾病的患者,可考虑其患有 DMD 的可能性,应尽早进行相关 DMD 的相关诊断。

本次研究对象心电图、肌肉核磁完善率可达到 70%以上。MRI 具有组织分辨率高、成像是多参数和多方位等特点,可有效展示机体肌肉炎症性水肿和病变部位情况,既往在肌病诊断、转归判断、动态跟踪等均表现出较好的优势<sup>[17,18]</sup>。

现有研究表明 1/3 的杜氏肌营养不良患者存在非进行性且程度不一的认知功能缺陷<sup>[9]</sup>。这些患者的平均智商较同龄的正常人平均约低 1~1.5 个标准差,且智力受损程度与肌肉受损的严重程度无关<sup>[20]</sup>。本研究 38 例的患儿进行智力测试,其中认知障碍的患儿共 15 例占 39.47%。高于以往研究所占比例 (1/3)<sup>[21]</sup>。这差异有可能是纳入标准时存在的选择偏倚引起的。

肌肉活检是确诊 DMD 的金标准。光学显微镜下早期肌肉纤维呈圆形、巢状分布。随着病情的进展,肌纤维间隙增宽,出现增生和分裂。因肌肉活检是有创性操作,而基因检测成本又逐渐下降,因此,基因检查正在取代肌肉活检,成为 DMD 确诊的金标准<sup>[4]</sup>。

DMD 发病的分子遗传学基础是 dystrophy 基因,而对共计 79 个外显子进行编码,发现其突然变异的频率高,形态多样<sup>[22-24]</sup>。基因的突然变异是发病的主要原因,不过,基因突然变异片段的大小与临床表现的严重性没有完全对应。因此不能仅仅依赖于用基因突变来进行预测或表型的分类,需综合考虑整体的临床情况<sup>[25]</sup>。MLPA 技术可以检测到大部分缺失和重复变异,但是 MLPA 不能检测到点突变<sup>[26]</sup>。Sanger 序列,NGS 可以用来检测 DMD 基因的点变异。但 Sanger 序列成本高、效率低,DNA 用量大,目前主要用于 MLPA 和 NGS 检测后的验证<sup>[27]</sup>。NGS 具有通量高、检测迅速的优势,适用于临床不确定的遗传性肌病的检测,但由于生物信息学分析的差异,通常不作为 DMD 的首选检测<sup>[28]</sup>。因此,MLPA 常作为 DMD 基因检查的优先检测方法。但仍有 6.9%的患者找不到致病变异。检索国内外大样本 DMD 文献数据:国外报道重复突变占 5%~15%,缺失突变占 55%~65%,点突变占 35%<sup>[29]</sup>。2015 年 Bladen CL 等人<sup>[30]</sup>对 DMD 数据库中保存的 7149 个 DMD 突变遗传数据进行分析,发现大部分的缺失、重复突变热点位于 DMD 基因远端的 45~55 号外显子或近端的 2~20 号外显子。国内报道重复突变占 10.6%,缺失突变占 54.3%,缺失外显子热区 45~54<sup>[6]</sup>。本研究运用 MLPA 技术和二代测序技术检测 85 个 DMD 患儿 79 中 71 例的 dystrophy 基因,重复突变 9.8%,缺失突变 70.42%,点突变 19.72%,缺失突变多发生于 45~49 号外显子,其次是在

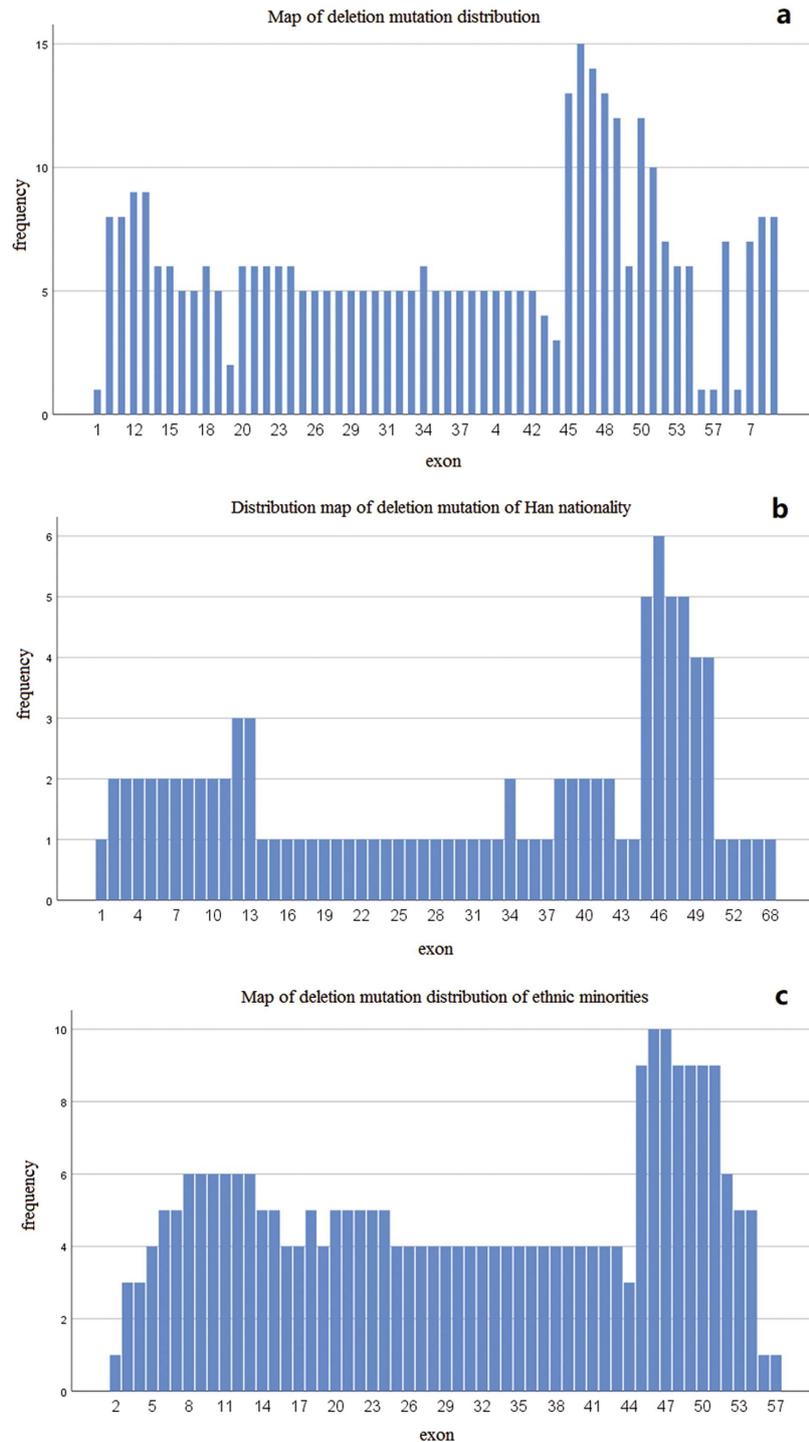


图3 缺失外显子突变分布直方图(a、b、c)

Fig.3 Histogram of deletion exon mutation distribution (a, b, c)

2~13号外显子，且少数民族与汉族之间无显著统计学差异。本次研究中缺失突变所占比例远远高于国内报道<sup>[6]</sup>，而点突变所占比例低于国内外报道数据。重复突变所占比例及缺失突变热区与上述国外报道结论基本相符<sup>[11]</sup>。本次研究对象中有10例患儿有家族史，且其中4例是亲兄弟有类似病史，故针对曾经生育过DMM患儿的育龄期妇女，准备再次妊娠时需详细就医咨询。

DMD是一种罕见的遗传病，胎儿性别为男性时会发病，若为女性胎儿则会成为新的基因携带者。因DMD发病隐匿，首

发症状多样，需临床各科室医师共同协作进而早期诊断、早期治疗及预防。

参考文献(References)

[1] Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(7): 373-386

[2] Sun C, Shen L, Zhang Z, et al. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update[J]. Genes (Basel), 2020, 11(8): 837

[3] 周爽, 谢平原, 卢光琇, 等. 女性 Duchenne/Becker 型肌营养不良症携带者发病机理的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(25):

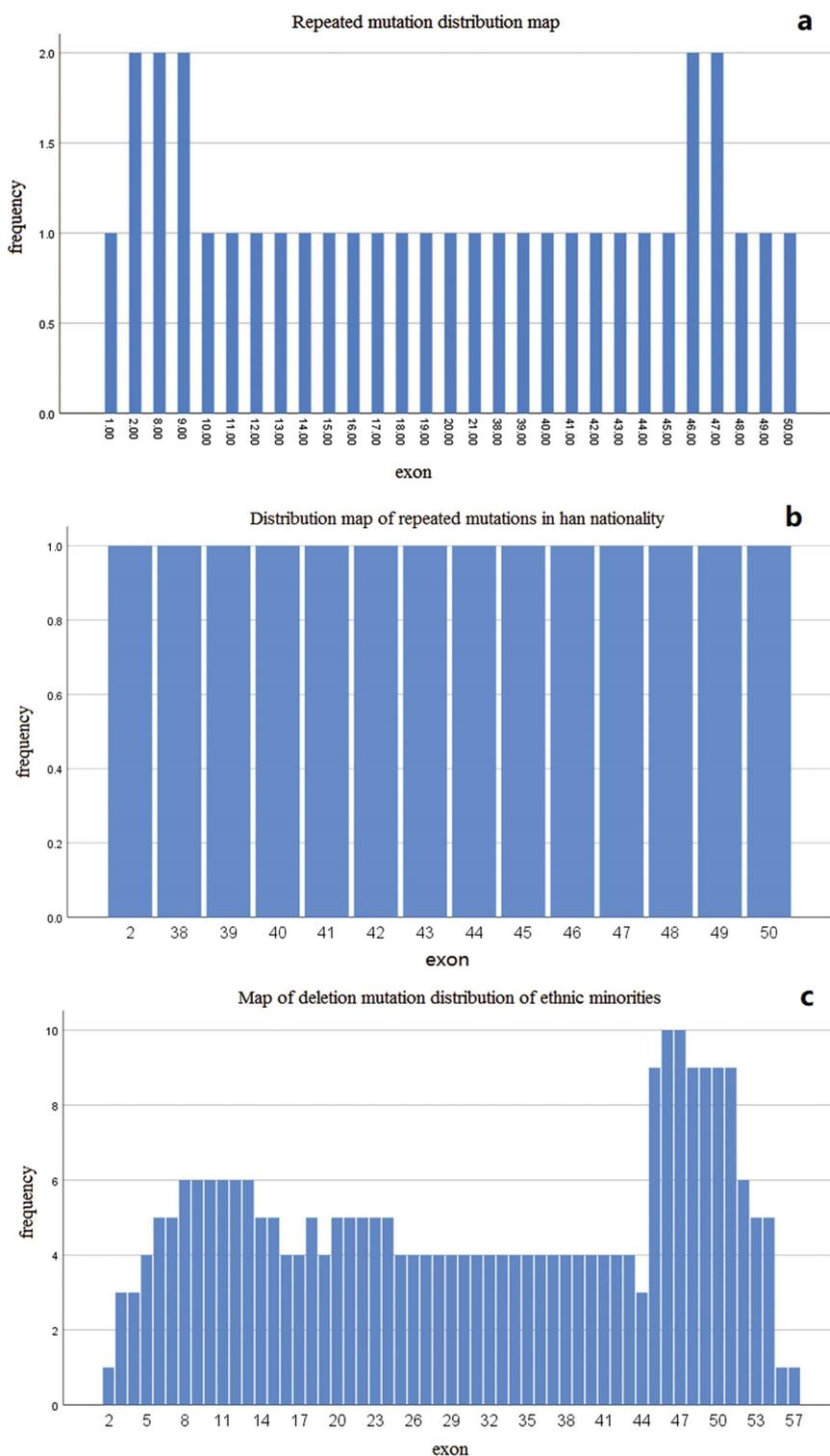


图4 重复外显子突变分布直方图(a、b、c)  
Fig.4 Histogram of repeated exon mutation distribution (a, b, c)

4986-4989

[4] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3): 251-267

[5] 谢志颖. Duchenne 型肌营养不良多学科管理专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(35): 2803-2814

[6] 张昊, 吴士文. Duchenne 型肌营养不良患儿共患注意缺陷多动障碍

的临床分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(8): 919-923

[7] Salmaninejad A, Jafari Abarghan Y, Bozorg Qomi S, et al. Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD)[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(4): 370-389

[8] Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 13

[9] 胡亚美, 江载芳, 申昆玲, 等. 诸福棠实用儿科学(下册)[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2526-2530

- [10] 龚耀先,蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表[J]. 中国临床心理学杂志, 1994, 2(1): 1-6
- [11] Al-Zaidy SA, Lloyd-Puryear M, Kennedy A, et al. A Roadmap to Newborn Screening for Duchenne Muscular Dystrophy [J]. *Int J Neonatal Screen*, 2017, 3(2): 8
- [12] 潘晓丽,叶红莲,张楠楠. 假肥大型肌营养不良患者血清酶学与肌电图改变的相关性研究 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13(5): 485-488
- [13] Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Med Genet*, 2016, 53(3): 145-151
- [14] Abreu NJ, Waldrop MA. Overview of gene therapy in spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2021, 56(4): 710-720
- [15] 刘平,吴惧,胡文广,等. 儿童进行性肌营养不良误诊为病毒性肝炎五例临床分析[J]. *临床误诊误治*, 2012, 25(7): 40-42
- [16] 杨莹,侯凌,刘艳. 30例杜氏肌营养不良家系临床表型及基因型分析[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(4): 241-244
- [17] Park JS, Park D. Five-year serial follow-up of muscle MRI in adult onset myotonic dystrophy type 1: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(4): e9379
- [18] Park D, Park JS. Quantitative Assessment of Trunk Muscles Involvement in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 Using a Whole Body Muscle Magnetic Resonance Imaging [J]. *Eur Neurol*, 2017, 77(5-6): 238-245
- [19] 柯青,张利. Duchenne型肌营养不良症自然病程演变规律[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(5): 355-359
- [20] 董会,周家蓬,董玉茹,等. Duchenne型肌营养不良患者认知功能调查[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(8): 952-956
- [21] 杨李,许晓燕,朱静,等. Duchenne肌营养不良家系临床表型及遗传学分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(8): 867-873
- [22] 戴毅,崔丽英. Duchenne型肌营养不良分子发病机制及基因治疗新进展[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(5): 350-353
- [23] 陈松林,梁颖茵,冯善伟. 用基因缺陷、蛋白质空间结构改变浅析 Duchenne型肌营养不良症发病机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(7): 1410-1413
- [24] 李统宇,梁平. 杜氏肌营养不良疾病模型及基因治疗研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2016, 45(6): 648-654
- [25] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. 杜氏进行性肌营养不良的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3): 258-262
- [26] Zimowski JG, Pawelec M, Purzycka JK, et al. Deletions, not duplications or small mutations, are the predominant new mutations in the dystrophin gene[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(10): 885-888
- [27] Asher DR, Thapa K, Dharia SD, et al. Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(3): 263-274
- [28] 田培超,王越,史丹丹,等. 二代测序技术在杜氏肌营养不良症家系中的分子诊断应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(3): 244-248
- [29] Chamberlain JR, Chamberlain JS. Progress toward Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1125-1131
- [30] Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(4): 395-402