

# 一种“传男不传女”的遗传病-杜氏肌营养不良（DMD）

医学遗传科/产前诊断中心 杜泽 张海霞

提到“传男不传女”，你会想到武侠影视里的绝世武功，亦或是家族手艺中的独门绝技？但这并不是亘古不变的。在医学中就存在一些疾病只发生在男性，女性几乎不会患病。这是怎么一回事呢？让我们一起来认识一种“传男不传女”的遗传病-杜氏肌营养不良。

## 一、什么是杜氏肌营养不良？

肌营养不良是一组原发于肌肉组织的疾病，是由于遗传物质异常导致的进行性肌无力和肌萎缩，因此可遗传给后代。其中最为常见的类型为假肥大性肌营养不良，根据临床表现，又可分为杜氏肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy, DMD）和贝氏肌营养不良

（Becker muscular dystrophy, BMD）。DMD 和 BMD 致病基因相同，但后者发病率仅约前者的 1/10，且临床症状更轻，因此临床上更多见的是 DMD 患者。活产男婴中 DMD 的发病率约为 1/3500，我国每年约有 400-500 例 DMD 患儿出生，累计约 7 万人确诊为 DMD<sup>[1]</sup>，是世界上该病患者人数最多的国家之一。

## 二、为什么说“传男不传女”？

正常情况下，人类有 23 对染色体，其中 1-22 对为常染色体，是男性和女性共有的；最后一对随男、女性别而异，称性染色体，女性为 XX，男性为 XY。DMD 是一种 X 连锁隐性遗传病，致病基因 DMD 位于 X 染色体上，由于男性只有一条 X 染色体，因此该基因若出现致病变异则可发病；女性因为有两条 X 染色体，一般只是致病变异的携带者，若女性发病，需考虑以下几种可能的情况：1、DMD 基因发生纯合或复合杂合突变；2、X 染色体发生差异性失活，即未发生 DMD 基因突变的 X 染色体失活，而携带 DMD 基因突变的 X 染色体未失活；3、单亲二体或 X 单体；4、X 染色体复杂重排；5、社会性别为女性，染色体核型为 46, XY 的两性畸形患者等。以上情况很少见，因此男性比女性更容易患 DMD，即所谓的“传男不传女”。

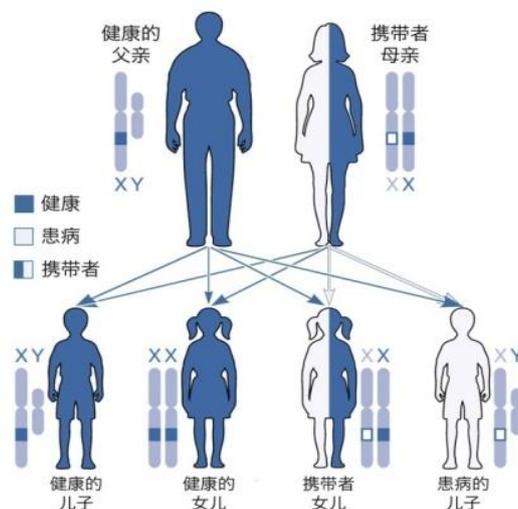


图 1: X 连锁隐性遗传方式 (图片来源于网络)

男性患者的 DMD 基因致病变异多来自携带该遗传变异的母亲。备孕夫妻可表型正常，但女性 DMD 基因致病变异携带者的后代中：男性有 50%可能患病，50%可能正常；女性 50%可能为携带者，50%可能不携带致病突变。男性 DMD 患者通常由于过早死亡或病情较重无法生育后代，若患者能够生育，并且他的妻子不携带 DMD 基因致病变异，那么他们的后代中男性不会患病，女性必定是携带者。

### 三、DMD 如何发生？

DMD 基因是目前已知人类最大的基因，主要作用是产生抗肌营养不良蛋白（dystrophin），该蛋白主要在骨骼肌和心肌细胞膜内面表达，是一种细胞骨架蛋白，其主要作用是稳定和保护肌纤维。DMD 基因致病变异最终会导致抗肌营养不良蛋白的缺乏或减少，肌纤维的完整性遭到破坏，进而引发肌纤维坏死、肌肉纤维化和再生能力丧失，严重者可见纤维结缔组织和脂肪组织替代正常的肌肉组织，出现肌肉假性肥大的典型表现。

### 四、DMD 的临床表现

在病程初期，DMD 患者的临床症状并不明显，该病起病隐匿，患者通常在 3-5 岁开始发病。患儿常见表现包括学路晚，步态蹒跚、不能跑步、常无故摔倒等；3 岁左右发病后步态、运动异常进行性加重，逐渐表现出爬楼、跑、跳和起立等行动的困难，随着病情进展，肌无力加重，出现脊柱前凸，走路时身体左右摇摆，呈“鸭步”；并逐渐出现 Gower 征、双侧腓肠肌假性肥大等体征。4-5 岁病情进入平台期后，患儿的运动能力开始倒退，多数在 12 岁左右丧失独立行走能力；患者一般在 30 岁前会因呼吸系统并发症或心力衰竭而死亡。此外，部分患者可有智力障碍、学习困难、注意力缺陷多动障碍、孤独症、焦虑等异常表现。在女性携带者中，约 10%可有轻度的临床表现，但极少数会出现类似男性患者的严重表现。

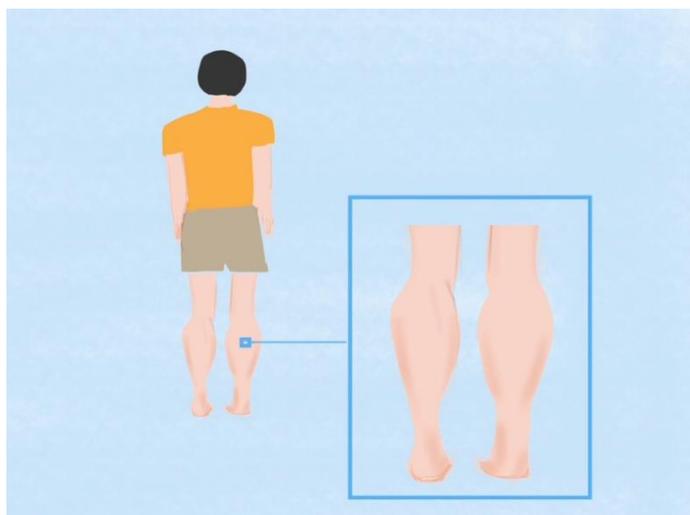


图 2：腓肠肌假性肥大（原创图片）

Gower 征：患者从仰卧位到站立，必须先翻身成俯卧位，然后两脚分开，双手先支撑于地面，继而一只手支撑到同侧小腿，并与另一只手交替移位支撑于膝部和大腿上，使躯干从深鞠躬位逐渐竖直，最后成腰部前凸的站立姿势。

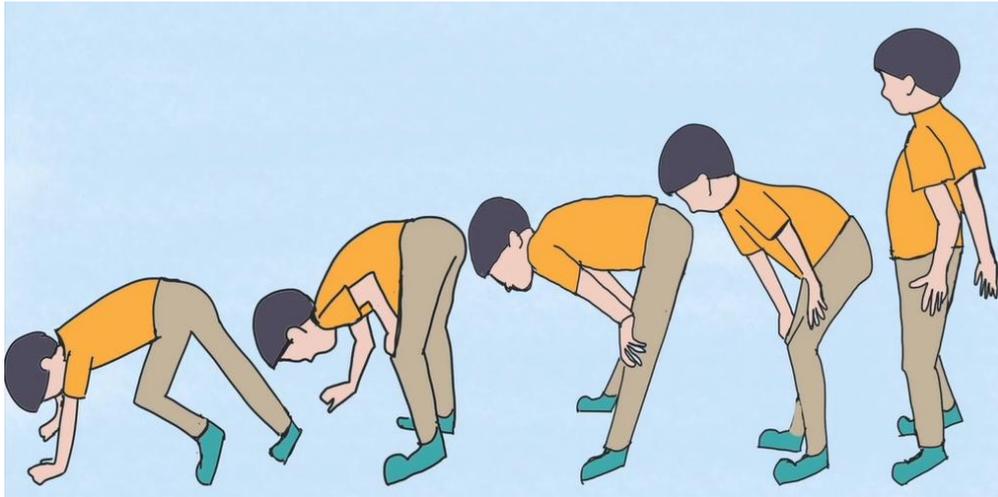


图 3: Gower 征运动模式图 (原创图片)

## 五、DMD 如何诊断?

如果患儿出现上述临床表现，那么就可以高度怀疑 DMD，针对性的辅助检查包括：1、神经肌电图检查：提示为肌源性损害，但神经传导速度正常；2、肌酶谱检查：疾病早期男性患者肌酸激酶（CK）通常是正常值的 20-100 倍，但在疾病晚期，患者血清 CK 会明显下降；3、超声心动图及心电图检查：大部分 DMD 患者及部分携带者可累及心脏，出现扩张型心肌病、心力衰竭等。

为了明确诊断，还需要进行肌肉活检或基因检测。由于基因检测的无创性，一般作为首选的诊断手段；肌肉活检适用于基因检测结果阴性或临床分型不明确的患者，该方法直接定量检测肌肉细胞中抗肌营养不良蛋白，但属于有创操作。

## 六、DMD 的治疗和预防

遗憾的是，迄今为止 DMD 尚无有效的根治方法。但是及时的对症支持治疗和恰当的护理对于提高 DMD 患者的生活质量和延长寿命至关重要，国外有报道 DMD 患者存活超过 40 岁的案例。目前临床主要用于 DMD 治疗的手段有物理治疗、药物治疗、基因治疗和干细胞移植治疗。在物理治疗方面，通过康复训练等可以减缓肌无力的加重，提高患儿的生活质量；在药物治疗方面，多以激素治疗为主，糖皮质激素是目前唯一被证实可以改善 DMD 患儿肌力和延缓疾病进展的药物，临床上常用泼尼松进行治疗，但激素治疗副作用明显，须在专业医师指导下进行；基因治疗和干细胞移植治疗有望成为有效的 DMD 治疗方法，现阶段全球获批上市用于治疗 DMD 的基因治疗药物有地夫可特、艾地苯醌、阿塔鲁伦、依特立生、Golodirsen、维托拉生，目前我国尚无获批的 DMD 基因治疗药物<sup>[2]</sup>。四川大学华西第二医院设有专门的 DMD 多学科诊疗团队，可以对 DMD 患儿进行合理科学的诊治。

针对生育过 DMD 患儿的家庭我院医学遗传科/产前诊断中心可提供连续的遗传咨询，为患者和携带者提供专业的遗传学检测，包括 DMD 多重连接依赖探针扩增 (MLPA)、DMD panel、全外显子测序等多种技术平台，广泛覆盖 DMD 基因各类致病性变异，从而实现 DMD 精准遗传学诊断。医学遗传科/产前诊断中心还可完成胚胎植入前遗传学检查、针对性产前诊断等，

与生殖医学科、产科等密切合作，实现 DMD 的遗传阻断，从一、二级预防水平降低出生缺陷的发生，从而减轻 DMD 家庭和社会的疾病负担。

此外，DMD 基因的携带者筛查也是预防 DMD 患儿出生的有效途径之一，我中心现已开展单基因病扩展性携带者筛查项目，可针对家系中无先证者的普通人群进行筛查，从而发现高风险家庭。值得强调的是，若已生育过基因改变明确的 DMD 患儿，但夫妇 DMD 基因检测结果正常，需考虑新发突变或生殖腺嵌合等情况。

每年的 9 月 7 日是 DMD 全球知晓日，旨在让更多的人知道杜氏肌营养不良，让更多的人了解 DMD 患者的真实生活。调查显示，对 DMD 知晓率越高的国家，DMD 患者的诊治越规范，生活状况也越好。同时针对 DMD 开展的基础与临床研究也更多、更好。因此，我们期待改变从知晓开始，宣传从自我做起。

#### 【参考文献】

[1] 中国罕见病联盟和北京协和医院编写《罕见病诊疗指南（2019 年版）》

[2] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组编写《杜氏进行性肌营养不良的临床实践指南（2020 年版）》