

认识罕见病： Duchenne型肌营养不良症

文 / 中国医学科学院北京协和医院 陈辉



关键词：Duchenne型肌营养不良症（DMD）；罕见病；药物治疗；基因治疗；康复治疗；产前筛查诊断

在人类群体中，罕见病的发病率极低，其中80%由遗传因素导致，Duchenne型肌营养不良症（DMD）便是这类罕见病中极具代表性的一种。你是否曾偶遇过这样的幼儿：他们走路姿态酷似小鸭子，极易摔倒；普通人轻松就能完成的走楼梯、跑跳、起立等动作，对他们而言却异常艰难；更有甚者，十几岁便需依赖轮椅才能行动。这些看似特殊的表现，实则可能是DMD的典型症状。作为一种进行性肌肉萎缩疾病，DMD让行走成为“奢侈品”，让生命变得脆弱，更给患者家庭带来了巨大的压力。

今天，我们将全面解析DMD，为大家带来科学、系统的科普知识。

一、DMD是一种什么病

DMD是一种以法国医生杜兴（Duchenne）命名的罕见病，属于X连锁隐性遗传性疾病。作为高风险单基因遗传病，它具有明确的致死性与致残性，也是抗肌萎缩蛋白病中最严重的一种表型。据统计，其在活产男婴中的发病率约为1/3500。

二、DMD的临床表现

DMD的核心症状为进行性肌无力和肌萎缩，但不同年龄阶段的患儿表现不尽相同。

在疾病早期，患儿会感觉腿痛，能走路的时间较同

龄人偏晚,易跌倒且步态蹒跚。2~3岁时,下肢肌无力症状会先于上肢显现,导致他们在跑跳、上台阶等动作中显得笨拙。此时,患儿还会逐渐出现一系列特征性体征,比如从地面站起时需用手支撑下肢以协助身体直立的“高尔征”,以及腰前凸、双侧腓肠肌假性肥大等。

3~6岁时,患儿的症状可能会出现短暂停滞或轻微改善,这一阶段被称为“蜜月期”。但这并不意味着疾病停止进展,随后便会进入不可逆的功能衰退期。10岁左右,患儿通常需要佩戴稳定关节的矫形器以辅助活动。到11~13岁时,多数患儿需完全依赖轮椅出行。大多数DMD患者会在20~40岁时,因心力衰竭和(或)呼吸衰竭而离世。

此外,部分患者会出现不同程度的认知损害或发育迟缓,包括学习困难、注意力缺陷多动症、孤独症谱系障碍、焦虑等问题。

三、致病根源与性别差异

1. 致病根源

DMD的发病根源在于,X染色体短臂上编码抗肌萎缩蛋白的DMD基因发生了致病性变异。这一变异会导致肌肉细胞中抗肌萎缩蛋白缺失,进而触发肌纤维变性,最终使患者的肌肉力量和运动功能逐步丧失。DMD的致病原因主要分为两类:①约2/3的患儿为母系遗传,母亲作为携带者通常无临床症状,但会将突变的DMD基因传递给子女;②约1/3的患儿由DMD基因自发突变所致。

2. 性别差异

由于DMD是X连锁隐性遗传疾病,而男性仅含一条X染色体,因此一旦继承了突变基因便会发病。而女性拥有两条X染色体,因此女性携带者多数仅表现为血清肌酸激酶(CK)水平升高、腓肠肌肥大。但在特殊情况下,少数女性携带者也可能出现症状。

四、DMD的确诊方法

DMD的确诊需要由具备诊断能力的专业医疗机构结合临床症状与相关检查结果有序推进,以确保诊断的准确性。

当男性患儿出现肌无力等典型症状,且有抗肌萎缩蛋白病家族史时,临床医生会考虑抗肌萎缩蛋白

病的可能。对于血清CK水平升高,且临床表现高度提示该病的患儿,需进一步开展基因检测,若能识别出DMD基因的致病突变,即可确诊。

需要提醒的是,若基因检测结果为阴性或诊断不明确,还可以通过肌肉活检联合抗肌萎缩蛋白分析辅助确诊。这一方法虽在临床中应用较少,但仍是确诊的重要补充手段。

五、DMD的药物治疗

1. 糖皮质激素类药物是核心药物

糖皮质激素类药物是国际公认、能明确延缓DMD疾病进展的核心治疗药物。长期规范服用这类药物,能显著改善患者的运动功能、延缓行走能力丧失、降低脊柱侧弯风险并推迟心肌病的发作。对于运动技能处于平台期或已开始下降的4岁及以上DMD患儿,启动激素治疗的效果最佳。

治疗前,需确保患儿完成国家规定的各类疫苗接种。此外,建议2岁以上患儿额外接种肺炎球菌疫苗和灭活流感疫苗。若未出现严重不良反应,应每日口服糖皮质激素进行终身治疗。

2. 常用的糖皮质激素类药物

目前,临床应用于DMD治疗的糖皮质激素类药物主要有泼尼松、地夫可特和伐莫洛龙。其中,地夫可特被推荐为首选药物。

(1) 地夫可特

作为泼尼松的衍生物,地夫可特使患儿体重增加的幅度较泼尼松更小。在疗效方面,它能有效减轻肌肉炎症、稳定肌肉力量、延缓行走能力丧失,还对延缓脊柱侧弯和呼吸功能衰退有一定帮助,因此被首选用于缓解绝大多数5岁以上患儿的症状。

【提醒】该药物目前尚未获得国家药品监督管理局的正式上市许可,需通过特定医疗渠道(如一次性进口)获得。

(2) 伐莫洛龙

这是一种新型解离型皮质类固醇激素,兼具抗炎和免疫抑制作用。同时,该药还是强效的盐皮质激素受体拮抗剂,可有效防止盐皮质激素带来的不良影响,对患者骨代谢及生长发育的影响相对较小。

【提醒】该药物目前尚未获得国家药品监督管理

局的正式上市许可。

【温馨提示】建议在早上8点一次性服用全天剂量的药物,这样能模拟人体激素分泌节律。

3.不良反应的预防与处理

糖皮质激素类药物在带来显著疗效的同时,也可能引发一系列不良反应,如体重增加、生长迟缓、多毛、库欣样外貌、骨质疏松、高血压、早发动脉粥样硬化、消化系统症状、白内障等。因此,在服药期间需定期监测患儿的生长发育、内分泌及骨骼健康状况,同时定期进行眼科检查。

若长期用药后出现严重不良反应,可考虑停止用药,但剂量减少需严格遵循医嘱、循序渐进,避免引发撤药反应。

4.必要的心脏保护治疗

DMD晚期常并发心肌病,因此心脏保护治疗至关重要。建议10岁左右的患儿尽早开始使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB),通过预防性治疗来延缓心血管症状的出现。对于伴有窦性心动过速的患儿,可联合应用 β 受体阻滞剂。螺内酯则能改善心脏预后,同时减少低钾血症的发生风险。

六、携带者筛查与产前诊断

由于DMD携带者早期诊断难度较大,所以加强对携带者的筛查与产前诊断,是减少DMD发病的关键举措。如果孩子已确诊DMD,其母亲需及时接受基因检测,以明确是否为突变基因携带者。若母亲为X连锁单基因隐性遗传病携带者,其每次怀孕时,儿子有50%的概率为DMD患者,女儿有50%的概率为携带者。同时,患儿的姨母、姊妹等女性亲属也需进行基因检测,评估遗传风险。

即便母亲并非携带者,也存在生育DMD患儿的风险。因此,进行产前诊断十分必要。在产前诊断中,可通过羊水穿刺或无创DNA检测对胎儿DNA进行基因分析。若胎儿未携带致病基因,可正常生育;若胎儿为携带致病基因的男孩,建议终止妊娠。

此外,应用胚胎植入前遗传学检测(PGT)技术或者通过试管婴儿技术筛选健康胚胎,也能有效降低DMD的遗传概率。

七、康复治疗

DMD患儿的康复治疗需贯穿疾病全过程。在学龄前期,康复治疗应以肌肉阻力训练为主,需要避免离心性耐力训练。同时,注重手指功能培养,可通过小运动量的游戏提升手部灵活性。当患儿行走困难时,可使用呼吸训练器锻炼肺功能,为后续呼吸功能维持打下基础。此外,进行运动训练时可以让患儿穿着矫形鞋,行动困难时可借助站立床维持体位,避免关节挛缩或骨骼变形。

DMD虽然尚无治愈方法,但是通过规范的药物治疗、科学的康复干预及个体化管理,能够有效延长患者生存期并提升其生活质量。

八、DMD最新治疗方向

目前,部分国家已批准针对特定DMD基因突变类型的基因疗法,主要包括外显子跳读、提前终止密码子通读及腺相关病毒载体介导的微小抗肌萎缩蛋白转基因治疗等方法。这些治疗方法的核心目标是增加患者体内抗肌萎缩蛋白的表达,但其长期疗效与安全性仍需更广泛的临床数据进一步明确。

随着医学技术的进步,各类新型治疗手段正在发展,为改善DMD的长期治疗结局带来了新的希望。

药物与人
本文编辑:李修坤

