

# Overview of Duchenne muscular dystrophy in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment approaches

Sanqiu Yang

Capital Medical University, Beijing, 100069, China

## Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe X-linked recessive genetic muscle disorder that occurs in early childhood, characterized by progressive muscle weakness and often leading to early death. The core pathological mechanism of DMD is dystrophin protein deficiency due to mutations in the DMD gene. Clinically, DMD diagnosis relies on comprehensive methods, including clinical examination, laboratory evaluation, and genetic testing. Current treatment strategies include corticosteroid therapy, exon skipping, and gene therapy; however, each approach faces significant challenges and limitations. Supportive care, particularly in managing the cardiac and respiratory systems, remains critical for improving patient quality of life. DMD research now focuses on advancing gene delivery technology, applying precision medicine for personalized therapy, and developing biomarkers to address the complexity and multisystem involvement of the disease. Despite significant advances have been made, overcoming the therapeutic challenges of DMD requires continuous innovation and multidisciplinary approaches.

## Keywords

Duchenne muscular dystrophy; corticosteroid therapy; exon skipping; gene therapy

## 儿童杜氏肌营养不良症概述：病理生理学、诊断和治疗方法

杨三秋

首都医科大学，中国·北京 100069

## 摘要

杜氏肌营养不良症 (DMD) 是一种严重的 X 连锁隐性遗传性肌肉疾病，发病于儿童早期，特征为进行性肌肉无力，常导致早期死亡。DMD 的核心病理机制是 DMD 基因突变导致的肌营养不良蛋白缺乏。临床上 DMD 诊断依赖于综合方法，包括临床检查、实验室评估和基因检测。目前的治疗策略包括皮质类固醇疗法、外显子跳跃和基因疗法；然而，每种方法都面临着显著的挑战和局限性。支持性护理，特别是在管理心脏和呼吸系统方面，对于提高患者的生活质量仍然至关重要。DMD 的研究现在专注于推进基因传递技术、应用精准医疗进行个性化治疗以及开发生物标志物以解决疾病的复杂性和多系统受累。尽管已经取得了重大进展，但克服 DMD 的治疗挑战需要持续创新和多学科方法。

## 关键词

杜氏肌营养不良症；皮质类固醇疗法；外显子跳跃；基因疗法

## 1 引言

杜氏肌营养不良症 (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) 是一种严重的 X 连锁隐性遗传肌肉失养症。多数患者在 4 岁时即表现出肌肉无力，难以站立，至 12 岁时，肌肉逐渐被脂肪组织替代，导致行走能力丧失<sup>[1]</sup>。患者平均寿命约为 26 岁，常因呼吸衰竭或心脏功能障碍而去世<sup>[2]</sup>。DMD 主要影响男童，相关基因位于 X 染色体上的 DMD 基因，负责编码抗肌萎缩蛋白 (Dystrophin)<sup>[3]</sup>，该蛋白连接肌动蛋白丝与肌纤维膜内表面的其他支持蛋白，保护肌膜免受机械应力损伤<sup>[4]</sup>。DMD 基因的缺失或突变导致抗肌萎缩

蛋白缺陷，引发肌纤维坏死、进行性肌无力及心脏肥大，症状随年龄增长而加剧，最终可能导致呼吸衰竭、心力衰竭等致命并发症<sup>[5]</sup>。

19 世纪 60 年代，法国神经学家 Guillaume Duchenne 通过临床观察及创新的电刺激技术首次发现了 DMD。他研究了幼儿期起病的进行性肌肉无力男童，并识别出肌肉萎缩的特定模式。Duchenne 运用法拉第电刺激观察肌肉对电刺激的反应，提高了对该病的诊断能力，确立了 DMD 作为一种独特遗传性疾病的地位<sup>[6]</sup>。20 世纪 80 年代前，DMD 的研究主要基于临床观察，直至抗肌萎缩蛋白的发现才揭示了其遗传基础。早期理论包括代谢缺陷、肌肉纤维结构异常、血液供应不足或神经信号传导障碍等，但确切机制一直不明。1986 年，Louis Kunkel 博士在《Cell》杂志上揭示了 DMD 基因的编码，将研究焦点转向基因及分子治疗，如外显子跳

【作者简介】杨三秋 (2003-)，女，彝族，中国云南弥勒人，在读本科生，从事儿科学研究。

跃和基因治疗。多数 DMD 患者由基因缺失或重复引起，主要集中在外显子 3-9 和 45-55 这两个关键区域。近期研究揭示了 DMD 中肌营养不良蛋白缺乏所影响的多种次级分子通路，为理解疾病进展和探索治疗靶点提供了新视角。钙失衡导致肌肉细胞膜通透性增加，钙离子内流过多，激活钙依赖性蛋白酶，降解肌肉蛋白，引发肌纤维坏死。同时，钙信号紊乱损害线粒体功能，加速肌肉损伤。氧化应激增加，活性氧水平升高，损害细胞结构，加剧肌肉退化。此外，肌营养不良蛋白缺乏引发慢性炎症，肌肉纤维反复损伤修复，免疫反应持续激活，释放促炎细胞因子，进一步降解肌肉组织并干扰肌肉再生。这些发现不仅深化了我们对 DMD 病理机制的理解，还指出了结合肌营养不良蛋白替代策略针对这些次级通路的治疗潜力。目前，皮质类固醇疗法（如泼尼松、地夫可特）虽能减缓肌肉退化、增强力量，但副作用显著，包括体重增加和骨质疏松。外显子跳跃疗法利用反义寡核苷酸绕过突变外显子，产生截短但部分功能的肌营养不良蛋白，适用于特定突变，但临床效益各异。基因治疗，尤其是微肌营养不良蛋白基因疗法，旨在用功能性基因替代缺陷基因，提供持久解决方案，但仍处于临床试验阶段，存在免疫反应、长期安全性和有效性等挑战。本综述旨在全面总结 DMD 的病理生理、诊断及治疗方法，为研究人员和临床医生提供参考。

## 2 DMD 流行病学和遗传性基础

DMD 源于 X 染色体上 DMD 基因的突变，该基因负责编码对肌肉细胞结构至关重要的肌营养不良蛋白<sup>[1]</sup>。DMD 基因因其庞大而易于突变，其中 60%~70% 的病例涉及一个或多个外显子的大片段缺失，尤其集中在 3-9 和 45-55 外显子周围的“热点”区域，这常导致阅读框架破坏，功能性肌营养不良蛋白缺失。约 10% 的病例由重复序列引起，同样破坏阅读框架；而 10%~15% 的病例则源于点突变或小片段插入/缺失，其中许多造成无义突变和提前终止密码子，阻断肌营养不良蛋白的合成。“阅读框架规则”是区分 DMD 与较轻的贝克勒肌营养不良症（BMD）的关键：移码突变通常导致肌营养不良蛋白完全缺失或功能丧失，引发 DMD；而保留阅读框架的突变则导致 BMD，肌营养不良蛋白仍保留部分功能。缺乏肌营养不良蛋白的肌肉细胞会失去结构稳定性，出现膜脆弱、钙离子内流和细胞坏死，这是 DMD 进行性肌肉退化的根源。约三分之一的 DMD 病例源于新生突变，即自发产生，无家族史。在女性中，DMD 遵循 X 连锁隐性遗传模式，女性携带者通常无症状，但可能因 X 染色体失活偏差而表现出轻微症状，这源于功能性 X 染色体的优先失活。基因检测技术，如多重连接依赖性探针扩增（MLPA）和下一代测序（NGS），对于识别 DMD 基因中的缺失、重复和微小突变至关重要，有助于诊断、携带者检测和产前筛查，对受影响家庭的遗传咨询和 DMD 管理

具有重要意义。

## 3 DMD 的病理生理学

缺乏肌营养不良蛋白，肌肉细胞膜变得脆弱，难以承受收缩力，陷入细胞损伤的恶性循环。膜不稳定性促使钙离子大量涌入肌肉细胞，激活钙依赖性蛋白酶（例如钙蛋白酶），降解结构蛋白，加剧细胞损伤。同时，钙过载破坏线粒体功能，减少能量产生，促进活性氧（ROS）积累，引发氧化应激，进一步损害细胞成分，加速肌肉退化。肌肉纤维的反复损伤激发慢性炎症反应，免疫细胞释放细胞因子，加剧肌肉组织损伤并促进纤维化（肌肉组织被结缔组织替代），损害肌肉功能。无法再生的肌纤维最终被脂肪取代，导致肌肉假性肥大和功能完全丧失。随着疾病进展，呼吸肌和心肌受累，引发呼吸衰竭和心肌病，成为患者死亡的主要原因<sup>[2]</sup>。此外，次级分子通路如 NF- $\kappa$ B 和 TGF- $\beta$  信号传导加剧炎症和纤维化，而卫星细胞的耗竭则损害肌肉再生能力，形成持续退化的恶性循环。这些相互交织的机制共同奠定了 DMD 严重、进行性的病理基础，并为开发针对原发性肌营养不良蛋白缺乏及继发性分子损伤的治疗策略带来了严峻挑战。

## 4 儿童患者临床表现

DMD 通常在儿童早期发病，表现为运动发育迟缓，如行走延迟、频繁摔倒和跑步困难，并常因肌肉脂肪浸润而出现小腿假性肥大<sup>[3]</sup>。该病的一个典型特征是 Gower 征，即儿童因臀部和腿部近端肌肉无力，需用手撑腿才能站立。随着肌肉逐渐退化，患儿虚弱症状加剧，通常在 10-12 岁时丧失行走能力，转而依赖轮椅。随后，上肢力量减弱，日常活动能力受限<sup>[6]</sup>。DMD 还会累及呼吸肌和心肌。青少年时期，呼吸肌无力导致肺功能下降，增加感染和呼吸衰竭风险；心肌中肌营养不良蛋白缺乏则引发扩张型心肌病和心律失常<sup>[7]</sup>。随着躯干肌肉力量减弱，常出现骨骼畸形，如脊柱侧凸，进一步影响呼吸功能。此外，肌肉紧张可能导致踝关节和膝关节挛缩，限制活动范围。DMD 还可能影响认知功能，部分患儿出现学习困难、注意力缺陷及社交或行为障碍。内分泌问题亦常见，皮质类固醇治疗常导致身材矮小、青春期延迟和骨质疏松症，加之活动受限，骨折风险增加。随着病情发展，DMD 表现出渐进性、多系统受累的特点，需要全面的多学科管理来维护身体功能、呼吸和心脏健康，以及整体生活质量。

## 5 DMD 诊断方法

诊断杜氏肌营养不良症（DMD）需综合临床评估、实验室检测、基因检测，必要时辅以肌肉活检。该病症常在 2 至 5 岁间显现初期症状，包括运动发展滞后、易跌倒、爬楼梯难及小腿因脂肪沉积而假性肥大<sup>[8]</sup>。医生检查时可能观察到 Gower 征，即患儿需借手力站起，这反映了近端肌肉的

无力状态。血清肌酸激酶(CK)水平在DMD中常显著上升,标志肌肉损伤,但确诊依赖于基因检测。采用多重连接依赖性探针扩增(MLPA)技术可检出DMD基因的大片段缺失或重复,而下一代测序(NGS)则能识别微小突变,两者共同覆盖了约90%的DMD病例。基因检测还能判定突变是否导致阅读框移码,有助于区分DMD与症状较轻的贝克尔肌营养不良症(BMD)。当基因检测结果不明时,肌肉活检可提供确凿诊断依据,展现特征性营养不良病变及肌营养不良蛋白缺失。一旦确诊,需全面评估心脏功能(如心电图、超声心动图检查)、呼吸系统状况(如肺功能测试)、认知行为能力及骨密度,因DMD波及多个身体系统。此跨学科策略为疾病管理奠定基础,指导实施旨在提升生活质量和延缓病情发展的干预措施。

## 6 当前治疗方法

当前,针对DMD的治疗策略主要聚焦于减缓疾病发展、控制症状及提升患者的生活质量。标准治疗方案中包含皮质类固醇药物,这类药物已证实能延长行走时间、增强肌肉力量及延缓呼吸与心脏功能衰退方面具有显著效果。其中,泼尼松与地夫可特因能有效控制炎症并维护肌肉功能而被广泛应用<sup>[9]</sup>,尤其是地夫可特,因其较少引发体重增加和骨质疏松症等副作用而更受推崇。然而,尽管皮质类固醇疗效显著,但其长期使用却伴随着生长迟缓和骨折风险增加等潜在长期风险,因此在长期治疗过程中需实施严密监测。

除皮质类固醇外,靶向基因疗法,如外显子跳跃技术,为DMD患者带来了突变特异性治疗的新曙光。该技术巧妙利用反义寡核苷酸(AON),精准绕过DMD基因中导致阅读框破坏的特定外显子,从而促使产生具有部分功能的肌营养不良蛋白。目前,FDA已批准eteplirsen和viltolarsen等药物,分别针对外显子51和53的跳跃,临床试验显示,这些药物能在特定突变DMD患者中轻微提升肌营养不良蛋白水平<sup>[10]</sup>。然而,这些药物的适用范围有限,且需定期输注,这无疑增加了治疗的可及性难度。

基因治疗作为新兴领域,其发展前景令人瞩目,尤其是通过病毒载体将微肌营养不良蛋白(一种虽截短但功能完备的肌营养不良蛋白)直接递送至肌肉细胞中。Sarepta Therapeutics与辉瑞等公司的早期临床试验已初显成效,令人振奋,但病毒载体的长期疗效及可能引发的免疫反应仍需进一步探究。此外,CRISPR-Cas9基因编辑技术作为另一前沿疗法,能直接在基因层面修复DMD突变,其在临床前动物研究中展现出的广阔前景令人期待。然而,要将CRISPR-Cas9技术转化为DMD的有效治疗手段,还需攻克递送难题、规避潜在的脱靶效应及确保治疗安全。

在探索这些靶向疗法的同时,DMD的治疗还离不开全面的支持性护理,尤其是对心脏和呼吸系统健康的细致呵护。肌营养不良蛋白的缺乏会直接影响心肌功能,导致众多

DMD患者出现心肌病和心律失常等严重问题。为此,血管紧张素转换酶抑制剂和 $\beta$ 受体阻滞剂等药物被广泛应用于控制心脏功能、延缓心肌病进展。呼吸并发症同样是DMD治疗中的一大挑战,随着膈肌和肋间肌的逐渐无力,患者可能面临呼吸衰竭的严峻风险。此时,无创通气(NIV)方法,如双水平气道正压通气(BiPAP),便成为支持呼吸、改善肺功能、降低肺部感染风险的有效方法。在医疗管理之外,物理治疗同样在DMD治疗中占据重要地位。通过伸展运动(特别是针对下肢的伸展运动)和水疗等手段,可以有效保持肌肉灵活性、减少挛缩,从而在尽可能长的时间内最大限度地提升患者的功能独立性。

对于DMD后期常见的脊柱侧弯并发症,脊柱融合手术等骨科干预措施可能成为必要的治疗手段,以纠正脊柱弯曲、减轻对呼吸功能的进一步损害。在DMD的研究领域,utrophin上调和抗炎剂等新型疗法正逐步崭露头角。utrophin作为一种与肌营养不良蛋白相似的蛋白质,在天然状态下表达水平较低,而上调疗法旨在提升其表达量,以替代缺失的肌营养不良蛋白。早期临床试验已显示出utrophin上调疗法的积极效果,为肌营养不良蛋白缺失的患者带来了功能上的改善。

## 7 小结

杜氏肌营养不良症(DMD)及其有效疗法的复杂性给相关研究带来了巨大挑战。首要难题是肌营养不良蛋白基因庞大,限制了常规病毒载体如腺相关病毒(AAV)在全长基因传输中的应用。为解决此问题,科研人员正致力于利用微肌营养不良蛋白——一种缩短但仍具基本功能的变体,然而其长期效果仍需进一步研究。此外,病毒载体的免疫反应也是一大挑战,现存或针对病毒成分的免疫反应可能削弱治疗效果并引发并发症。目前,科研人员正探索免疫抑制策略或使用非病毒传输系统(如脂质纳米颗粒)以改善基因传输<sup>[11]</sup>。治疗持久性同样是一大难题,尽管肌肉细胞更新缓慢,但可能需重复基因治疗,增加免疫反应风险。CRISPR-Cas9基因编辑技术有望实现永久性基因修复,但因精确定位和避免脱靶效应的问题,仍处于临床前研究阶段。将该技术递送至DMD广泛影响的肌肉细胞中也是一大难题,需要开发创新递送方法,如先进病毒载体或纳米颗粒。外显子跳跃疗法也面临诸多挑战。这些疗法仅针对DMD基因中的特定突变,适用范围有限。例如,美国食品药品监督管理局(FDA)批准的外显子跳跃疗法仅适用于约20%的DMD患者。此外,尽管外显子跳跃能增加肌营养不良蛋白的产生,但临床益处有限,对肌肉功能和疾病进展的改善不显著。科研人员正在探索联合疗法以增强效果,同时还需提高精确性,避免对非目标外显子产生意外影响。DMD研究的未来方向包括改进基因治疗递送方法、精准医疗和生物标志物开发。非病毒递送系统和新型病毒载体正在测试中,以降低免疫原性、增强

肌肉特异性靶向性和提高基因载荷能力。精准医疗通过基因分析和个体突变映射制定个性化治疗方案。生物标志物的发展对于追踪疾病进展和实时评估治疗反应至关重要。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参考文献

- [1] Bushby K, Finkel R, Birnkrant D J, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 77-93.
- [2] Birnkrant D J, Bushby K, Bann C M, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(4): 347-361.
- [3] Koenig M, Monaco A P, Kunkel L M. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein [J]. *Cell*, 1988, 53(2): 219-228.
- [4] Ervasti J M, Campbell K P. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex [J]. *Cell*, 1991, 66(6): 1121-1131.
- [5] Mendell J R, Shilling C, Leslie N D, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(3): 304-313.
- [6] Emery A E. The muscular dystrophies [J]. *Lancet*, 2002, 359(9307): 687-695.
- [7] Birnkrant D J, Bushby K, Bann C M, 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.
- [8] Birnkrant D J, Bushby K, Bann C M, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(5): 445-455.
- [9] Bushby K, Finkel R, Birnkrant D J, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management [J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(1): 77-93.
- [10] Mendell J R, Rodino-Klapac L R, Sahenk Z, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(5): 637-647.
- [11] Yin H, Kanasty R L, Eltoukhy A A, et al. Non-viral vectors for gene-based therapy [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(8): 541-555.