

· 标准与规范 ·

Duchenne 型肌营养不良多学科管理专家共识



扫一扫下载全文

北京医学会罕见病分会

北京医学会神经内科分会神经肌肉病学组

中国肌营养不良协作组

Duchenne 型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是由抗肌萎缩蛋白基因的致病性变异所导致的一种可治疗性 X-连锁隐性遗传性肌病,其致病基因简称为 DMD 基因。该病的发病率在存活男婴中为 1/5 000 (1/3 599 ~ 1/9 337)^[14], 中国大陆为 1/4 560^[5]。DMD 基因的致病性变异引起多种抗肌萎缩蛋白亚型的异常表达,肌肉亚型的阴性表达或显著下降导致了肌营养不良的发生发展,表达于脑组织、心肌、视网膜、肾脏、周围神经等组织的多种亚型的异常表达^[6-9],导致部分患者还伴有其他器官系统的受累表现,出现认知功能受损、行为障碍、消化功能障碍以及心肌病等^[10-11]。对患者的多系统损害进行多学科评估和相应的综合管理,可以延长 DMD 患者独立行走的时间和生存期,提高患者的生存质量^[12]。DMD 治疗效果是多种方法的累积效应,需要患者及护理者的知晓和配合,以达到治疗效果的最大化。为此,本协作组的儿科、神经内科、呼吸内科、心脏内科、骨科/脊柱外科、康复医学科专业的专家,共同制定我国 DMD 管理共识,协助各省市建立 DMD 医联体管理方案。

对 DMD 患者的诊断及多学科管理主要涉及到临床资料的采集、注册登记、辅助检查的安排以及治疗方法的选择。

一、临床表现

根据患者肢体无力的表现以及伴随的其他器官系统损害,病情进展可分为五个阶段,分别是症状前期、早期独走期、晚期独走期、早期不能独走期以及晚期不能独走期(图 1^[12-16])。

症状前期:多数患者出现运动发育迟缓^[17],可伴有不同程度的静止性精神发育迟滞或认知功能受损,爬、独走的时间较同龄儿延迟,跑步慢,不能连续跳跃,腓肠肌开始出现肥大;部分患者平卧位坐起困难。

早期独走期:患者一般在 5 岁前发病,多数从 3~4 岁开始出现肢体无力的症状与体征,进入该期。表现为上台阶费力、蹲起费力、跑步缓慢、Gowers'征阳性、下蹲后足跟不能着地、腓肠肌肥大以及双膝腱反射减弱或消失。在运动功能的上升期,患者的病情相对稳定,并有一定的提升,随后出现平台期;此后,行走姿势异常,摇摆呈鸭步,腰椎开始前凸,跟腱挛缩,踮脚尖走路。

晚期独走期:一般 7 岁后病情进展加速^[14,18],进入该期。临床特点是不能上楼梯,不能完成 Gowers'征,不能跑步,跟腱挛缩加重;部分患者可出现膝关节挛缩,少数患者可能出现髋关节的半脱位或脱位^[19]。

早期不能独走期:患者下肢肌力继续下降,通常在 9~10 岁丧失独立行走能力^[20-22],少数患者在 8 岁前丧失独立行走能力^[23-25],进入该期。患者还可以短距离扶行、独坐或扶站,髋关节出现半脱位或脱位^[19],膝关节挛缩加重,肘关节开始挛缩,出现脊柱侧弯,腓肠肌逐渐萎缩。

晚期不能独走期:通常在 14~15 岁后不能独坐,双上肢活动开始受限,进入该期。开始出现心肌病和呼吸功能障碍,发病越早,呼吸与心脏功能损害越明显^[26],进行性的呼吸肌无力发生无效咳嗽、夜间低通气、睡眠呼吸紊乱,最终可致呼吸衰竭。多数患者因呼吸或心力衰竭在 30 岁前死亡,中位数在 25 岁左右^[27-29]。

少数早期诊断为 DMD 的患者,可在 13~16 岁之间丧失独立行走能力^[24],属于中间型抗肌萎缩蛋白病,临床表现较经典 DMD 轻,但比经典 Becker 型肌营养不良 (Becker muscular dystrophy, BMD) 重,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.35.008

基金项目:科技部国际科技合作专项(2010DFA31070);科技部十二五科技重大专项(2011ZX09307-001-07);北京市科技计划(Z151100003915126)

通信作者:熊晖,100034 北京,北京大学第一医院儿科,Email:xh_bjbj@163.com;袁云,100034 北京,北京大学第一医院神经内科,Email:yuanyun2002@126.com

病情阶段	症状前阶段	早期独走阶段	晚期独走阶段	早期不能独走阶段	晚期不能独走阶段
骨骼肌	高血清CK	Gowers' 征阳性	代偿性姿势站立 或屈髋 或脚尖站立 或步态增宽 或需扶	短距离行走(需扶)	上肢功能逐渐受限
	可有运动发育迟缓 爬、独走、跑、跳 较同龄儿延迟 或完成欠佳 或不能完成	鸭步	步态异常加重	可以自我维持一定的 姿势	姿势维持逐渐困难
	可有平卧位坐起困难	可伴有脚尖走路	不能完成Gowers' 征	可以独坐	
	无步态异常	上台阶费力或需扶	不能上楼梯		
	在病情上升期(生长发育速度超过疾病进展速度时)肌力及运动功能有所恢复, 此后肌无力进行性加重 ^[14-16]				
心脏			出现心功能受损、心肌病、心力衰竭的风险逐渐增加		
肺脏			出现肺功能受损、肺部感染、呼吸衰竭的风险逐渐增加		
骨与关节 及脊柱		发生骨质疏松及骨折的风险逐渐增加; 可逐渐出现跟腱挛缩、膝关节挛缩及其他关节的挛缩; 可出现脊柱侧弯			
生长发育	多数患者自幼身高受限; 青春期延迟				
认知 精神心理	可出现精神发育迟滞, 认知功能受损, 注意缺陷, 学习障碍及行为异常, 伴随出现心理疾病				
DMD患者早期常见的症状和体征(运动与非运动)					
运动	腓肠肌肥大、不能跳、运动耐力下降、上楼费力、走路易摔、动作笨拙、步态异常、Gowers' 征阳性、运动发育迟缓、跑步欠佳、可有肌痛或痉挛疼痛、脚尖走路、运动能力及体能弱于同龄儿				
非运动	行为异常、认知受损、成长受限、学习障碍、注意缺陷、语言功能发育延迟				

图1 DMD患者的主要临床表现及其病情演变^[12-13]

可视为轻型 DMD, 导致上述分期的延迟出现。在疾病发展过程中, 部分患者出现非进展性认知功能受损、注意力缺陷/多动障碍 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)、学习困难、孤独症样表现以及抑郁状态等。多数患者的生长发育速度慢于正常同龄人, 表现为矮身材^[30]和青春期延迟^[31]。

二、辅助检查和诊断流程

初诊患者可选择以下辅助检查确定疾病性质和严重程度(图2^[32-33])。

1. 血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)检测: 首选检查, 新生儿期即可发现 CK 的显著升高, 通常在正常值的数十倍以上, 进入早期不能独走期后 CK 水平逐渐下降^[34-35]。

2. 基因检测: 针对 DMD 基因变异的检测多首先采用多重连接探针扩增技术 (MLPA) 进行大片段

缺失/重复的检测^[36-37], 对于未发现大片段缺失/重复致病性变异的患者(大片段缺失/重复致病性变异占我国患者的 70%^[38]~75%^[39], 微小变异约占 23%^[39]), 再进行 DMD 基因测序, 首选外显子靶向捕获二代测序技术。DMD 基因测序仍未发现致病性变异的患者应行肌肉 mRNA 分析进一步寻找致病性变异^[32]。

3. 以下检查用于基因检测不能明确诊断、评估病变程度以及进行鉴别诊断的患者: (1) 肌肉磁共振检查: 确定骨骼肌病变的严重程度, 协助 DMD 的早期诊断和进行随访。一般早期独走期的早期, 大腿臀大肌和大收肌即可出现不同程度的脂肪浸润和水肿改变, 随着疾病的进展, 其他大腿肌肉也受累, 但半腱肌、股薄肌、长收肌和缝匠肌相对保留和(或)肥大, 具有“三叶一果征”的特点^[40]。早期独

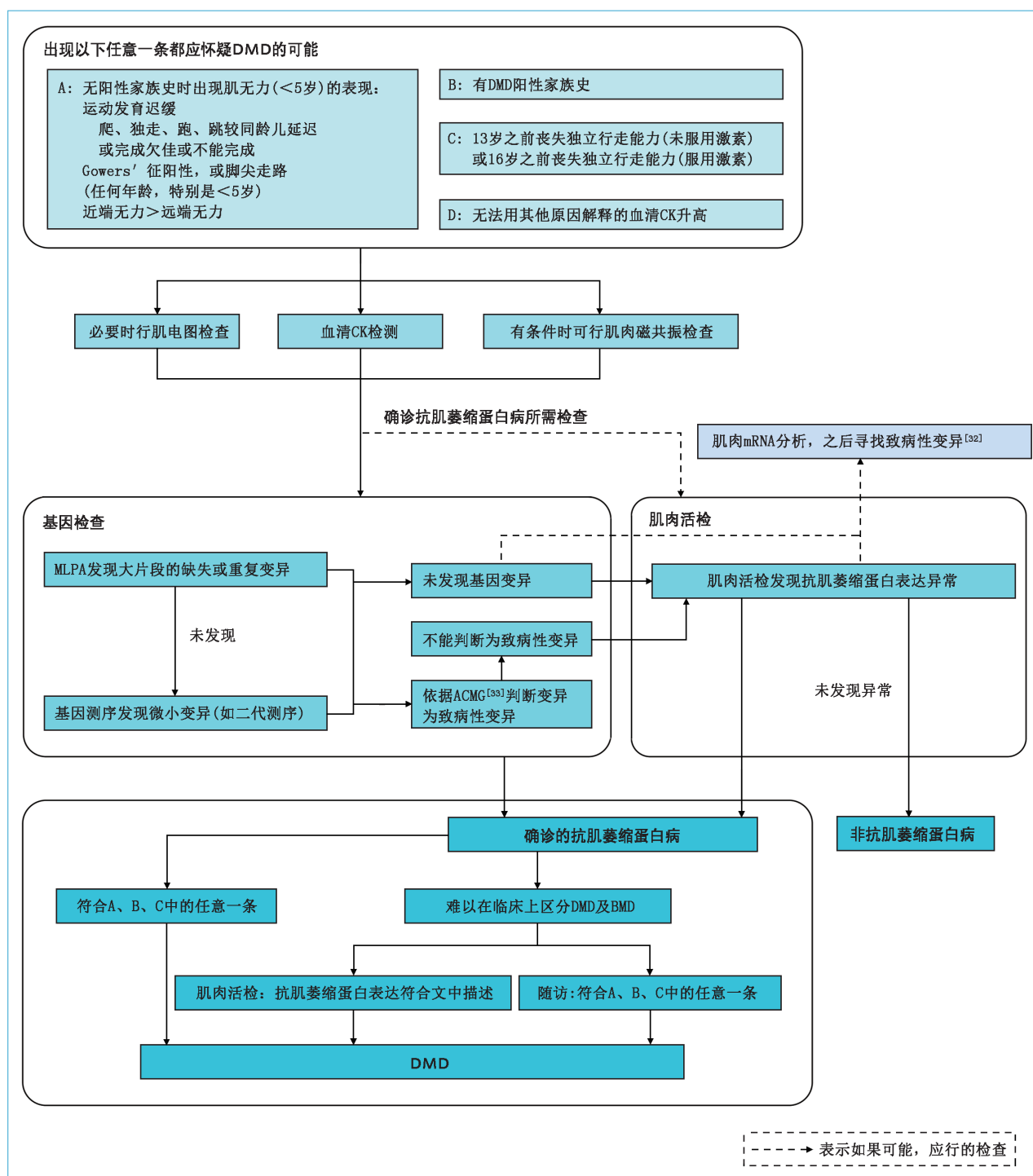


图2 DMD 患者的诊断流程图

走期的中、晚期出现小腿腓肠肌和比目鱼肌的脂肪浸润, 7 岁后大腿肌肉的脂肪浸润加速进展^[18]。

(2) 肌肉活组织检查: 在基因检查不能明确诊断以及出现未报道新突变^[38]或难以在临床上区分 DMD 和 BMD 的患者中进行。用针对抗肌萎缩蛋白氨基端(N 端)、羧基端(C 端)及杆状区(R 端)结构域的

抗体进行骨骼肌免疫组织化学染色, DMD 患者肌纤维膜抗肌萎缩蛋白-C 端结构域通常为阴性表达^[39,41], 抗肌萎缩蛋白-N 端结构域通常为阴性或几乎阴性表达, 抗肌萎缩蛋白-R 端结构域通常有一定的表达, 可伴有个别突变修复肌纤维^[42-43]。抗肌萎缩蛋白的表达在肌聚糖蛋白病中可以出现继发性降

低^[44],抗肌萎缩蛋白的表达异常也可导致肌聚糖蛋白的表达异常,需要同时进行抗肌聚糖蛋白的免疫染色或结合基因检查结果进行分析。

三、多学科的综合管理

应首先进行多器官系统的评估,明确患者所处的病情阶段及其他器官系统损害的程度后,制定相应的个体化治疗措施^[12-13,45-48]。

对患者的综合管理干预主要包括对骨骼肌功能及整体功能状态、心肺功能、骨与关节改变、消化道功能、生长发育状态、认知精神心理状态的随访评估与治疗以及各种并发症的预防。由于患者出现不同器官系统损害的时间在个体间存在很大的差异,>5 岁者确诊后需要进行一次多器官系统的全面评估,此后各器官系统随访频率和开始时间因发展规律而定(图 3^[12-13,45-47])。

(一)多器官系统的评估检查

1. 骨骼肌功能状态评估:(1)肌力检查,建议采用 5 级、改良 11 级肌力法或定量肌力测试^[25,49]。检查范围包括平卧位屈颈、肩关节内收和外展、肘关节屈和伸、腕关节屈和伸、髋关节屈和伸、髋关节内收和外展、膝关节屈和伸、踝关节屈和伸。(2)运动功能,独立行走期患者建议使用 Vignos 下肢功能状态^[50]和北极星移动评价量表^[51]进行评估,使用 6 min 步行距离测试评估患者的运动耐力^[52],使用计时功能测试来评估患者的运动功能状态(包括完成由卧位到站立所需的时间、上 4 级台阶所需的时间、跑/走 10 m 所需的时间^[53])。不能独走期的患者建议使用 Brooke 上肢功能状态^[53]、Egen Klassifikation 量表法^[54]和运动功能测量量表(Motor Function Measure scale, MFM scale)^[55]。(3)肌肉磁共振检查,使用 T₁ 加权像进行肌肉脂肪浸润的半定量评分法^[56],也可使用 Dixon 定量序列进行更精确的定量处理^[57]。

2. 心脏评估:建议采用标准 12 导联心电图、超声心动图、动态心电图;必要时行心脏磁共振检查。

3. 呼吸功能检测:建议进行肺功能检查[用力肺活量(FVC)、最大吸气压/最大呼气压(MIP/MEP)、咳嗽峰值流速(PCF)]、血氧饱和度(SpO₂)、血二氧化碳分压检查、经皮二氧化碳分压(p_{tc}CO₂)或呼气末二氧化碳分压(p_{et}CO₂)。年龄小而不配合者可测定经鼻吸气压力(SNIP)^[58]。

4. 骨与关节检查:建议血尿钙、磷检测、骨龄测量、骨密度测量;关节活动度的测量;脊柱影像学检查(包括 X-ray 上 Cobb 角测量)。

5. 消化道功能:评估营养状态,评估咀嚼与吞咽困难程度(计算患者的进食时间,视频透视观察吞咽功能)、有无胃食管反流(食管 24 h pH 值监测)及便秘;必要时行胃镜及肠镜检查。

6. 生长发育状态:建议采用 Bayley-III 婴儿发育量表^[59]、Griffiths 精神发育量表^[60]、身高、体质量、尺骨长度、骨龄及甲状腺功能;Tanner 分期、男性患者睾酮测定。

7. 认知及精神心理状态:神经心理学评估^[61]其中包括认知功能、智力、语言功能等,必要时还应进行智力量表、注意缺陷-多动障碍评估表与孤独症的筛查;儿童生活质量问卷^[62]、北美小儿骨科学会肌肉骨骼功能健康问卷^[63]以及生活满意度指数(LSI)^[64];职业心理医师进行心理咨询。

(二)饮食、活动和护理

DMD 患者应在 4 岁前完成计划疫苗接种,开始糖皮质激素治疗前需接种肺炎球菌疫苗和灭活的流感疫苗。尽管缺乏明确的循证医学证据,应当多晒太阳、进食富含维生素 D 和钙的高氨基酸饮食,预防过度肥胖,保持日常活动。在独走期可进行规律的次极量有氧运动或活动,建议游泳和骑自行车^[65];避免肌肉离心收缩训练和高强度抗阻力运动^[66],避免过度活动,锻炼时需间断休息。不宜长久进行有脊柱旁肌肉、臀大肌以及大收肌参与的剧烈运动,包括跑跳、蹲起、登高等动作。在不能独走期,也应当活动肢体,预防废用性肌萎缩或危重症肌病的发生,骨折预防重点是避免摔倒,包括独走期的摔倒以及不能独走期的跌落轮椅。运动注意事项需由康复科及骨科专家共同决定。

(三)骨骼肌损害的药物治

1. 糖皮质激素:长期使用可以延长患者的独立行走时间 2~5 年或更长^[20,67-73],患者独立行走的年龄可达到 16 岁^[16,24],延长患者的生命^[13]以及改善心肺功能^[74]。

糖皮质激素为超适应证用药,治疗前需评估患者治疗益处与潜在风险,与家长充分沟通并签署知情同意书^[12-13,75-76];应在早期独走期(多选择 4~5 岁之间)开始日服泼尼松 0.75 mg/kg 或地夫可特 0.9 mg/kg。不良反应包括肥胖、多毛症、痤疮、矮身材、青春期延迟^[31]、行为异常^[77]、免疫抑制、高血压、糖耐量异常、胃肠道症状、白内障、骨质疏松、椎体压缩性骨折与长骨骨折^[78-79]。如果不良反应可以耐受或控制,应继续使用以上剂量以获得最大益处。如果患者不能耐受不良反应,可以降低每日剂量

多学科的管理治疗	症状前阶段	早期独走阶段	晚期独走阶段	早期不能独走阶段	晚期不能独走阶段
	DMD医联体: 诊断、为患者及护理者提供多学科的管理干预、教育、遗传咨询以及新治疗方法咨询				
骨骼肌	计划免疫	每6个月评估一次肌力、功能状态、关节活动度, 确定病情阶段			
	激素治疗的探讨	开始糖皮质激素治疗, 并且适时根据多器官系统评估结果以及激素副作用调整激素治疗方案			
					病情晚期的护理
康复	每6个月评估一次肌力、功能状态、关节活动度、姿势、步态、日常生活活动能力(ADL)				
	根据评估结果, 制定个性化的康复锻炼; 由职业物理治疗师进行; 必要时提供语言功能的训练				
	预防关节挛缩或畸形; 避免过度劳累和摔倒; 制定适当的运动、活动量; 提供矫形器、辅助设备和学习支持	继续先前的干预措施; 提供辅助运动设备、座椅、辅助站立装置; 辅助预防或治疗疼痛和骨折; 鼓励患者参与社会活动, 以及组织相应的活动; 帮助患者过渡到成年期			
骨科		使用激素的患者每1~2年进行一次正侧位X线检查; 未使用者每2~3年进行一次			
		一旦出现椎体压缩性骨折和或长骨骨折, 便由骨科专家处理			
	血清钙、磷、镁、碱性磷酸酶、甲状腺激素的基线测定; 骨密度、血清钙、维生素D(每年); 关节活动度(每6个月)				
		每年进行一次脊柱侧弯的检查	每6个月进行一次脊柱侧弯的检查		
心脏		考虑行足部和跟腱手术: 踝关节严重挛缩, 股四头肌肌力和髋关节伸肌肌力保持良好	特定情况下可考虑行踝关节畸形矫正术、后路脊柱融合术		
	心电图、超声心动图和(或)心脏磁共振	每年评估一次心功能; 10岁开始用ACEI和(或)ARB	至少每年评估一次心功能, 如出现症状与体征或检查异常, 需增加随访频率; 检测心律失常		
			心内科就诊, 正规治疗心功能受损、心力衰竭		
呼吸		每年评估一次肺功能(FVC)	每6个月评估评估一次呼吸功能; 必要时行血二氧化碳分压检查、 $p_{tc}CO_2$ 或 $p_{et}CO_2$		
	免疫接种最新的肺炎球菌疫苗和灭活的流感疫苗				
				开始进行肺复张锻炼	
					开始辅助咳嗽和夜间通气
消化道及营养状态					白天辅助通气
	营养师每6个月评估一次营养状态; 注意预防肥胖与体质量过低				
	每年评估一次血清维生素D的水平以及钙的摄入量				
		每6个月评估一次是否存在吞咽功能障碍、便秘、胃食管反流病和胃动力障碍			
生长发育		由多学科专家讨论放置胃管及胃造口的可行性			
	每6个月测量一次身高(不能行走的患者测量尺骨长度)、体质量; 评估生长速度				
	Bayley-III婴儿发育量表、Griffiths精神发育量表	9岁开始每6个月评估一次青春期状态; 第二性征的观察、睾酮的测定			
认知精神心理	每次随访时评估患者及患者家属的心理健康状况; 生活质量量表; 家庭和社会提供长期的支持认知				
	对认知、学习、情绪和行为问题提供神经心理学评估/干预措施				
		患者进入青春期及成人阶段生活的过渡指导			

图3 DMD 患者的多学科综合管理方案^[12-13, 45-47]

的 25% ~ 33%, 并在 1 个月内重新评估; 如果仍不能耐受, 再次降低每日剂量的 25%, 但不应低于泼尼松 0.3 mg/kg 的每日最低有效剂量。如果使用泼尼松治疗的患者体质量在 12 个月内增加 20% 或出现行为异常, 可改用地夫可特(图 4^[12-13, 69, 80])。患者不能独走后, 使用泼尼松或地夫可特可以延缓上肢力量减退、心肺功能衰退和脊柱侧弯的发展, 剂量降低至每日 0.3 ~ 0.6 mg/kg^[78, 81-82]。地夫可特可使体质量增加的风险降低, 其他糖皮质激素的不良反应依然明显^[76, 83]。

使用糖皮质激素的同时需要补充钙、钾和维生素 D, 不宜突然停药(图 4), 否则可能导致肾上腺皮质功能不全, 此时应立即肌注氢化可的松(<2 岁剂量为 50 mg, ≥2 岁剂量为 100 mg)。当患者伴有严重创伤或其他器官系统的严重疾病时, 需使用应激剂量的氢化可的松, 每日 50 ~ 100 mg/m²。患者停药之前应定期检查促肾上腺皮质激素释放激素或促肾上腺皮质激素刺激试验的皮质醇浓度, 直至下丘脑-垂体-肾上腺轴恢复正常。

2. 其他药物: 艾地苯醌可以改善和延缓患者的呼吸功能减退^[84-86], 减少呼吸系统并发症以及抗生素的使用^[87], 每日用量为 450^[88] ~ 900 mg^[86]。辅酶 Q10 可以在激素使用的基础上提高患者肌力的 8.5%^[89]。

(四) 康复管理

确诊后每 6 个月进行一次关节活动度、肌力、运动功能状态、姿势、步态(包括行走时的髋关节运动学^[90])、日常生活活动能力(ADL)的评估; 评价患者语言功能、学习能力以及社会活动参与度; 如果患者病情进展迅速, 应增加随访评估的频率。

在独走期的任何阶段都有摔倒风险, 应提供一个安全的生活环境, 晚期独走期应提供辅助站立与行走设备, 增加骨折预防措施。每周进行 4 ~ 6 次维持关节活动范围的康复治疗, 包括对踝、膝、髋关节进行规律的牵伸, 牵伸的方法包括被动牵伸、主动助力牵伸、主动姿势性牵伸等; 如果上肢关节活动度下降, 也应进行相应牵伸治疗。夜间可使用踝-足矫形器将关节维持在中立位, 不能独走期患者在白天也应当使用, 延缓踝关节挛缩及马蹄足畸形的发展; 静态手夹板则适用于指屈肌较为紧张的患者, 通常对处于不能独走期的患者来说, 使用腕/手夹板有助于将腕关节/指间关节维持在中立位; 站立困难的患者可以使用被动及主动辅助站立装置, 晚期独走期和不能独走期患者可以使用膝-踝-足矫形器; 应为

不能独走期患者提供定制的座椅、手动/电动轮椅设备, 以帮助患者尽可能独立地完成日常生活相关的活动。

当患者存在认知、语言、学习、注意等方面的问题时, 应当进行针对性的管理, 特别是语言功能的训练。组织适合患者的团体活动, 鼓励患者参与社会活动, 帮助患者顺利过渡到成年期。

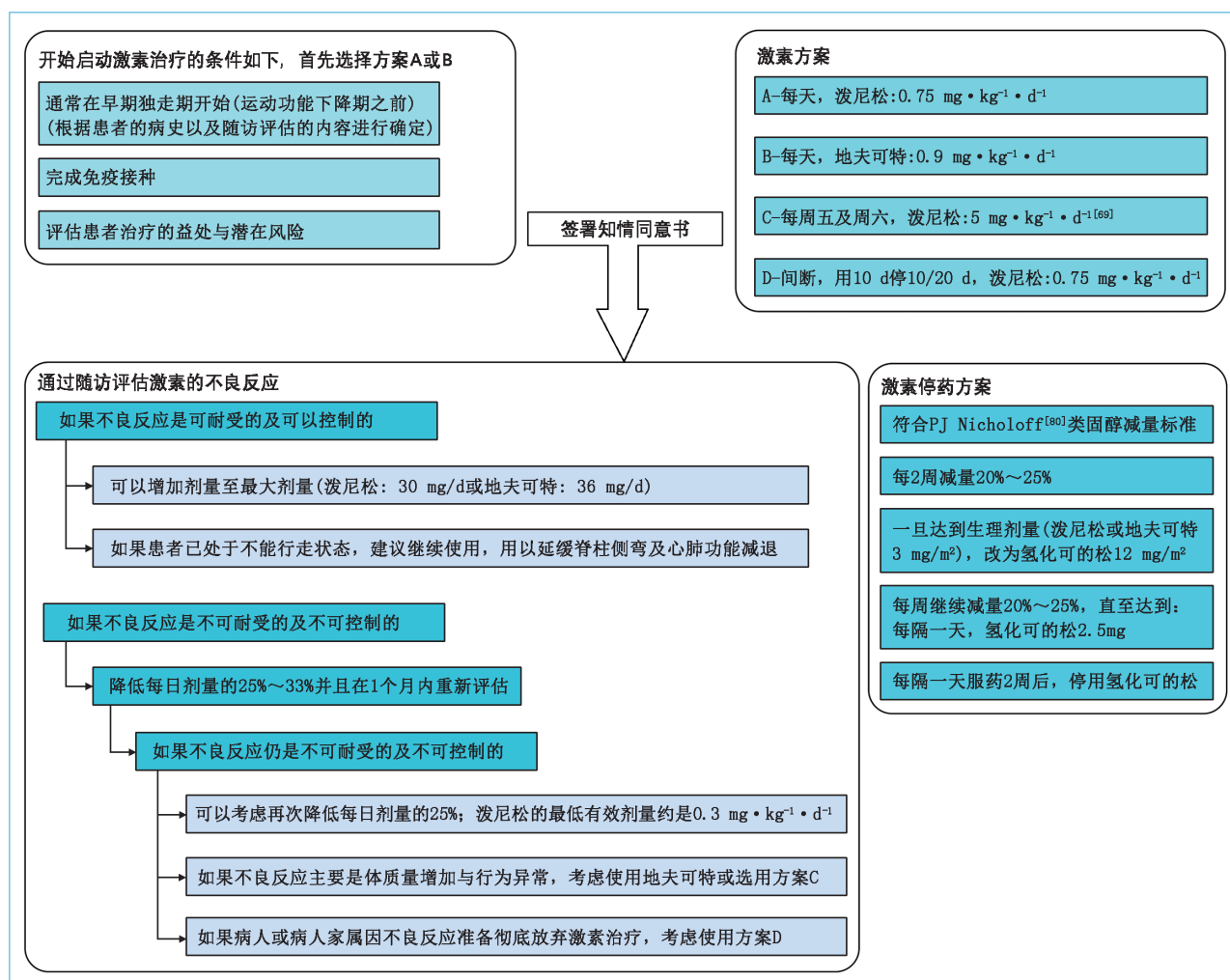
(五) 骨科/脊柱外科的管理与治疗

确诊后进行一次血清钙、磷、镁、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素的基线测定; 此后每年进行一次骨密度检查、血清钙、维生素 D₃ 的测定。在独走期每 12 个月进行一次骨科脊柱查体, 在不能独走期, 每 6 个月进行一次。当患者进入不能独走期后进行一次脊柱放射学检查, 以获得脊柱弯曲度的基线, 使用和不使用糖皮质激素的患者分别每 1 ~ 2 年或 2 ~ 3 年进行一次脊柱正侧位 X 线的检查。当脊柱弯曲度超过 20° 时, 应由专业脊柱外科医师接诊。当患者处于晚期不能独走期伴脊柱侧弯时, 应拍摄直立位的正侧位脊柱全长 X 光片。如果患者出现背痛和(或)骨折, 每次随访时都应进行脊柱 X 线检查^[91]。当患者存在非外伤性椎体或长骨骨折时, 可静脉注射双膦酸盐治疗^[92]以及手术治疗, 使用双膦酸盐治疗之前应补充维生素 D 及钙。

从独走期到早期不能独走期应避免脊柱支具的使用。在独立行走期, 如果患者踝关节严重挛缩, 膝关节和髋关节伸肌肌力保持良好, 可以考虑足部和跟腱手术以改善步态。在早期不能独走期, 严重的踝关节挛缩及马蹄足畸形可以手术治疗, 缓解患者的疼痛和压力, 易于穿鞋以及能够将脚放在轮椅脚踏上。如果患者在青春期前没有使用糖皮质激素, 其脊柱弯曲度 > 30° 并预计继续进展或影响患者呼吸功能, 伴随椎骨压缩性骨折时, 可考虑后路脊柱融合术。术前评估应由心脏病、呼吸科、麻醉科专家共同决定, 术后仍需进行康复干预。应当注意 DMD 患者发生骨折或其他创伤时, 有脂肪栓塞的风险^[93]。

(六) 心脏损害的管理与治疗

在首次确诊时应进行心脏功能评估, 此后每 6 个月进行心电图^[94]与超声心动图的检查。在独走期每 12 个月评估一次, 当患者出现心功能下降时, 至少每 6 个月评估一次, 当常规心电图出现异常时, 应定期进行动态心电图监测。78% 的 DMD 患者在 6 岁前出现心电图异常, 主要是左心室改变, 可伴有心律失常^[95]。心脏磁共振显示 72% 的患者存在心肌

图4 DMD 患者激素治疗方案的选择与调整^[12-13]

纤维化^[96],必要时可在6~7岁后进行该项检查。

通常在患者10岁后^[46]、心功能显著下降之前或就诊时左心室射血分数已降至55%以下且分数缩短少于28%时,使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)治疗^[97-98],伴有窦性心动过速的患者,可以联合应用 β 受体阻滞剂。血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)如氯沙坦可用于对ACEI不耐受的患者^[99]。对心律失常、心功能不全、心力衰竭进行正规的干预治疗。

(七)呼吸功能受损的管理与治疗

在独立行走期,每12个月进行一次肺功能检查。在不能独走期每6个月进行一次呼吸功能的评估。只要患者出现阻塞性睡眠呼吸暂停或睡眠呼吸紊乱的症状和体征,均需监测呼吸功能。

当 $\text{FVC} \leq$ 预测值的60%时,可进行肺复张锻炼^[100];当 $\text{FVC} <$ 预测值的50%、 $\text{PCF} < 270 \text{ L/min}$

或 $\text{MEP} < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)时,需进行呼吸运动训练、手法或机械辅助咳嗽处理^[101]。有夜间低通气或其他睡眠呼吸紊乱的症状或体征时,或 $\text{FVC} <$ 预测值的50%、 $\text{MIP} < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ 或清醒时 SpO_2 基线水平 $< 95\%$ 或 $\text{pCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)时,进行夜间无创辅助通气。白天 $\text{SpO}_2 < 95\%$ 、 $\text{pCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ 或清醒时出现呼吸困难,白天进行辅助通气。出现呼吸功能衰竭时,非侵入性呼吸支持加手法或机械辅助咳嗽处理可以延长患者的寿命达10年以上^[102]。出现咳嗽无力而不能排痰时,可以考虑气管切开。

(八)消化道功能与营养状态的管理与治疗

确诊后营养科医生每6个月评估一次营养状态,预防肥胖或体质量过低;每12个月评估一次血清维生素D水平以及钙摄入量,及时补充维生素D和钙。在早期不能独走期,每6个月评估一次是否存在吞咽功能障碍、便秘、胃食管反流和胃动力障

碍。患者体质量短期下降 10% 或更多,或与年龄相关的体质量未增加,需进行临床吞咽功能检查并依据检查结果调整饮食的结构,如果存在进食和吞咽障碍,可采取咀嚼肌、吞咽肌训练以及代偿性策略等干预措施。发现胃食管反流可以用质子泵抑制剂或 H₂ 受体拮抗剂治疗,硫糖铝和中和抗酸剂作为辅助疗法^[45]。发现急性便秘或粪便性肠梗阻,需要使用大便软化剂或泻药,偶尔需要使用灌肠剂。在晚期独走期即应调整饮食习惯、食物性状与成分,预防便秘和营养不良。出现饮食困难,不能维持体重时,应考虑放置胃管及胃造口的可行性。

(九) 生长发育状态的管理与干预

在症状前阶段采用 Bayley-III 婴儿发育量表^[59]和 Griffiths 精神发育量表^[60]分别评估患者的生长发育和精神发育。此后每 6 个月测量一次身高(不能行走的患者测量尺骨长度)、体重,评估生长速度。9 岁开始每 6 个月进行一次 Tanner 分期,用以评估患者的青春期状态。

当出现生长发育迟缓时,应评估骨龄、甲状腺功能。生长激素^[103]可以促进患者身高的增长,但缺乏循证医学证据,应由多学科专家在评估使用生长激素潜在的风险和益处后,决定是否应用。目前尚无临床试验评估男性患者使用睾酮替代治疗的有效性,但替代治疗通常具有良好的耐受性和有益性^[104]。确定存在性腺功能减退后,>14 岁(未服用糖皮质激素)或>12 岁(服用糖皮质激素)的患者可以考虑睾酮替代治疗。

(十) 认知精神心理的管理与干预

在就诊时进行神经心理学评估,之后根据初次检查结果确定是否定期复查。当患者出现抑郁、焦虑等心理问题时,适时进行心理康复指导和必要的药物治疗;鼓励患者参与社会活动,为患者提供青春期及成人阶段生活的过渡指导。关注患者和患者家庭成员的心理状况,每年进行一次生活质量量表(PedsQL, POSNA 和 LSI)的评估。

(十一) 女性 DMD 基因致病性变异携带者的管理

当女性症状性 DMD 基因致病性变异携带者病情发展表现为 DMD 类型时^[105],按 DMD 进行综合管理干预。女性携带者在成年早期应进行骨骼肌功能、整体功能状态以及心脏的评估^[106],如发现异常,应增加随访频率;如果未发现异常,每 3~5 年进行一次骨骼肌和心脏的评估^[107]。

(十二) 基因治疗

目前针对 DMD 患者的基因治疗策略,主要包括外显子跳跃、终止密码子通读、外源性微小抗肌萎缩蛋白基因替代^[108]以及基因修复治疗^[109]。跳跃 51 号外显子的 Eteplirsen 有一定的疗效^[110]。多中心的 III 期临床试验未发现 Ataluren(针对无义变异进行通读治疗)治疗组的 6 min 步行距离长于安慰剂组^[111]。

四、遗传咨询

遗传咨询应由有资质的遗传学专业人员。该病先证者的兄妹是否患病由母亲的基因携带状态决定,女性致病性基因变异携带者有 50% 的机会可以把致病基因传递给子代胎儿,男性胎儿遗传了致病性变异会发病,女性胎儿遗传了致病性变异会成为新的基因携带者。已生育过一个 DMD 患者或女性基因携带者的母亲,无论是否为致病性基因变异携带者^[112],再次妊娠后均应进行产前基因诊断,因外周血检测未携带致病性基因变异者有可能是生殖细胞嵌合体。建议在妊娠 12 周取胎盘绒毛或 16 周取羊水进行产前基因检测,确定胎儿是否携带与先证者相同的致病性变异。

执笔:谢志颖(北京大学第一医院神经内科)

专家委员会成员(按姓氏拼音排列):

戴毅(中国医学科学院北京协和医院神经内科);韩春锡(深圳市儿童医院神经内科);洪道俊(北京大学人民医院神经内科);胡静(河北医科大学第三医院神经肌病科);胡君(福建医科大学附属协和医院儿科);黄真(北京大学第一医院康复医学科);李淳德(北京大学第一医院骨科);李海峰(浙江大学医学院附属儿童医院康复医学科);李西华(复旦大学附属儿科医院神经内科);吕俊兰(首都医科大学附属北京儿童医院神经内科);沈定国(解放军总医院神经内科);王朝霞(北京大学第一医院神经内科);王惊(中山大学附属第一医院神经内科);王志强(福建医科大学附属第一医院神经内科);吴士文(武警总医院神经内科);谢志颖(北京大学第一医院神经内科);熊晖(北京大学第一医院儿科);许志飞(首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科);焉传祝(山东大学齐鲁医院神经内科);闫辉(北京大学第一医院儿科);姚生(原海军总医院神经内科);袁云(北京大学第一医院神经内科);张成(中山大学附属第一医院神经内科);赵玉英(山东大学齐鲁医院神经内科)

参 考 文 献

- [1] Scheuerbrandt G. Screening for Duchenne muscular dystrophy in Germany, 1977-2011: A personal story[J]. Muscle Nerve, 2018, 57(2):185-188. DOI:10.1002/mus.25979.
- [2] Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK) [J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(10):1049-1053. DOI:10.1038/ejhg.2012.301.

- [3] Mah JK, Korngut L, Dykeman J, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(6):482-491. DOI:10.1016/j.nmd.2014.03.008.
- [4] Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(3):304-313. DOI:10.1002/ana.23528.
- [5] Ke Q, Zhao ZY, Griggs R, et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy in China; follow-up diagnosis and subsequent treatment[J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(3):197-201. DOI:10.1007/s12519-017-0036-3.
- [6] Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations; one gene, several proteins, multiple phenotypes[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(12):731-740.
- [7] Pillers DA, Bulman DE, Weleber RG, et al. Dystrophin expression in the human retina is required for normal function as defined by electroretinography[J]. *Nat Genet*, 1993, 4(1):82-86. DOI:10.1038/ng0593-82.
- [8] Lidov HG, Selig S, Kunkel LM. Dp140: a novel 140 kDa CNS transcript from the dystrophin locus[J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(3):329-335.
- [9] Byers TJ, Lidov HG, Kunkel LM. An alternative dystrophin transcript specific to peripheral nerve[J]. *Nat Genet*, 1993, 4(1):77-81. DOI:10.1038/ng0593-77.
- [10] Ricotti V, Roberts RG, Muntoni F. Dystrophin and the brain[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(1):12.
- [11] Ricotti V, Jägle H, Theodorou M, et al. Ocular and neurodevelopmental features of Duchenne muscular dystrophy: a signature of dystrophin function in the central nervous system[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(4):562-568. DOI:10.1038/ejhg.2015.135.
- [12] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, 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. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- [13] 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. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
- [14] Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, et al. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: 2. Determination of the "power" of therapeutic trials based on the natural history[J]. *Muscle Nerve*, 1983, 6(2):91-103. DOI:10.1002/mus.880060204.
- [15] Mazzone E, Vasco G, Sormani MP, et al. Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: a 12-month longitudinal cohort study[J]. *Neurology*, 2011, 77(3):250-256. DOI:10.1212/WNL.0b013e318225ab2e.
- [16] Ricotti V, Ridout DA, Pane M, et al. The North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(2):149-155. DOI:10.1136/jnnp-2014-309405.
- [17] Wang DN, Wang ZQ, Yan L, et al. Clinical and mutational characteristics of Duchenne muscular dystrophy patients based on a comprehensive database in South China[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(8):715-722. DOI:10.1016/j.nmd.2017.02.010.
- [18] Li W, Zheng Y, Zhang W, et al. Progression and variation of fatty infiltration of the thigh muscles in Duchenne muscular dystrophy, a muscle magnetic resonance imaging study[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25(5):375-380. DOI:10.1016/j.nmd.2015.01.003.
- [19] Chan KG, Galasko CS, Delaney C. Hip subluxation and dislocation in Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Pediatr Orthop*, 2001, 21(3):219-225.
- [20] Vry J, Gramsch K, Rodger S, et al. European Cross-Sectional Survey of Current Care Practices for Duchenne Muscular Dystrophy Reveals Regional and Age-Dependent Differences[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2016, 3(4):517-527. DOI:10.3233/JND-160185.
- [21] Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy; improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation[J]. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12(10):926-929.
- [22] Mendell JR, Province MA, Moxley RT, et al. Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy. A methodology for therapeutic trials based on natural history controls[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(8):808-811.
- [23] Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients; implication for clinical trials[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(2):149-160. DOI:10.1016/j.ejpn.2011.07.001.
- [24] Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, et al. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study[J]. *Neurology*, 2016, 87(4):401-409. DOI:10.1212/WNL.0000000000002891.
- [25] McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy; design of protocol and the methods used[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(1):32-54. DOI:10.1002/mus.23807.
- [26] Desguerre I, Christov C, Mayer M, et al. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up[J]. *PLoS One*, 2009, 4(2):e4347. DOI:10.1371/journal.pone.0004347.
- [27] Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Int J Cardiol*, 1990, 26(3):271-277.
- [28] Passamano L, Taglia A, Palladino A, et al. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients[J]. *Acta Myol*, 2012, 31(2):121-125.
- [29] Rall S, Grimm T. Survival in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Acta Myol*, 2012, 31(2):117-120.
- [30] Eiholzer U, Boltshauser E, Frey D, et al. Short stature: a common feature in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Eur J Pediatr*, 1988, 147(6):602-605.
- [31] Wood CL, Straub V, Guglieri M, et al. Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(1):101-106. DOI:10.1136/archdischild-2015-308654.
- [32] Debrugrave N, Daoud F, Llése S, et al. Protein- and mRNA-based phenotype-genotype correlations in DMD/BMD with point mutations and molecular basis for BMD with nonsense and frameshift mutations in the DMD gene[J]. *Hum Mutat*, 2007, 28(2):183-195. DOI:10.1002/humu.20422.
- [33] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405-424. DOI:10.1038/gim.2015.30.
- [34] Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(21):1363-1368. DOI:10.1056/NEJM198805263182104.
- [35] Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD)

- as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy [J]. *J Neurol Sci*, 1991, 102(2):190-196.
- [36] Yang J, Li SY, Li YQ, et al. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/BMD[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14:29. DOI:10.1186/1471-2350-14-29.
- [37] Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, et al. DMD Mutations in 576 Dystrophinopathy Families: A Step Forward in Genotype-Phenotype Correlations[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135189. DOI:10.1371/journal.pone.0135189.
- [38] Guo R, Zhu G, Zhu H, et al. DMD mutation spectrum analysis in 613 Chinese patients with dystrophinopathy[J]. *J Hum Genet*, 2015, 60(8):435-442. DOI:10.1038/jhg.2015.43.
- [39] Li X, Zhao L, Zhou S, et al. A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients (0-18 years old) in East China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10:5. DOI: 10.1186/s13023-014-0220-7.
- [40] Zheng Y, Li W, Du J, et al. The trefoil with single fruit sign in muscle magnetic resonance imaging is highly specific for dystrophinopathies[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(10):1992-1998. DOI:10.1016/j.ejrad.2015.06.011.
- [41] Arahata K, Beggs AH, Honda H, et al. Preservation of the C-terminus of dystrophin molecule in the skeletal muscle from Becker muscular dystrophy[J]. *J Neurol Sci*, 1991, 101(2):148-156.
- [42] Arechavala-Gomez V, Kinali M, Feng L, et al. Revertant fibres and dystrophin traces in Duchenne muscular dystrophy: implication for clinical trials[J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20(5):295-301. DOI:10.1016/j.nmd.2010.03.007.
- [43] Anthony K, Arechavala-Gomez V, Ricotti V, et al. Biochemical characterization of patients with in-frame or out-of-frame DMD deletions pertinent to exon 44 or 45 skipping[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(1):32-40. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.4908.
- [44] Klinge L, Dekomien G, Aboumoussa A, et al. Sarcoglycanopathies: can muscle immunoanalysis predict the genotype? [J]. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(12):934-941. DOI:10.1016/j.nmd.2008.08.003.
- [45] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2):177-189. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70272-8.
- [46] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, 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. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
- [47] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, 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. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
- [48] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 中国假肥大型肌营养不良症诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1):17-20. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.004.
- [49] Mayhew JE, Florence JM, Mayhew TP, et al. Reliable surrogate outcome measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35(1):36-42. DOI:10.1002/mus.20654.
- [50] VIGNOS PJ, SPENCER GE, ARCHIBALD KC. Management of progressive muscular dystrophy in childhood[J]. *JAMA*, 1963, 184:89-96.
- [51] Scott E, Eagle M, Mayhew A, et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Physiother Res Int*, 2012, 17(2):101-109. DOI: 10.1002/pri.520.
- [52] McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2010, 41(4):500-510. DOI:10.1002/mus.21544.
- [53] Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, et al. Clinical trial in Duchenne dystrophy. I. The design of the protocol[J]. *Muscle Nerve*, 1981, 4(3):186-197. DOI:10.1002/mus.880040304.
- [54] Steffensen B, Hyde S, Lyager S, et al. Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy [J]. *Physiother Res Int*, 2001, 6(3):119-134.
- [55] Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, et al. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study[J]. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15(7):463-470.
- [56] Mercuri E, Pichiecchio A, Counsell S, et al. A short protocol for muscle MRI in children with muscular dystrophies[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2002, 6(6):305-307.
- [57] Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A, et al. Quantitative muscle MRI as an assessment tool for monitoring disease progression in LGMD21: a multicentre longitudinal study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70993. DOI:10.1371/journal.pone.0070993.
- [58] Zhang S, Mei QQ, Xin J, et al. The assessment of sniff nasal inspiratory pressure in patients with Duchenne muscular dystrophy in China[J]. *Brain Dev*, 2018, 40(5):391-396. DOI:10.1016/j.braindev.2018.01.008.
- [59] Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, et al. One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(6):557-563. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.006.
- [60] Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, et al. Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network [J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(7):529-539. DOI:10.1016/j.nmd.2013.04.005.
- [61] Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, et al. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2004, 46(3):154-159.
- [62] Varni JW, Limbers CA. The pediatric quality of life inventory: measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2009, 56(4):843-863. DOI:10.1016/j.pcl.2009.05.016.
- [63] Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, et al. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. Pediatric Outcomes Instrument Development Group. Pediatric Orthopaedic Society of North America[J]. *J Pediatr Orthop*, 1998, 18(5):561-571.
- [64] Bach JR, Campagnolo DI, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne muscular dystrophy using long-term mechanical ventilatory support [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 1991, 70(3):129-135.
- [65] Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse" [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(9):816-827. DOI:10.1177/1545968313496326.
- [66] Abresch RT, Carter GT, Han JJ, et al. Exercise in neuromuscular diseases [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2012, 23(3):653-673. DOI:10.1016/j.pmr.2012.06.001.
- [67] Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy[J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(24):1592-1597. DOI:

- 10.1056/NEJM198906153202405.
- [68] Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 1991, 41 (12): 1874-1877.
- [69] Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2011, 77 (5): 444-452. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318227b164.
- [70] Matthews DJ, James KA, Miller LA, et al. Use of corticosteroids in a population-based cohort of boys with duchenne and becker muscular dystrophy [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25 (11): 1319-1324. DOI: 10.1177/0883073810362762.
- [71] Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23 (9): 1344-1347.
- [72] Moxley RT, Pandya S, Ciafaloni E, et al. Change in natural history of Duchenne muscular dystrophy with long-term corticosteroid treatment: implications for management [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25 (9): 1116-1129. DOI: 10.1177/0883073810371004.
- [73] Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, et al. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (5): CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.
- [74] Wong BL, Rybalsky I, Shellenbarger KC, et al. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment [J]. *J Pediatr*, 2017, 182: 296-303. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.078.
- [75] Moxley RT, Ashwal S, Pandya S, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society [J]. *Neurology*, 2005, 64 (1): 13-20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7.
- [76] Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2016, 87 (20): 2123-2131. DOI: 10.1212/WNL.00000000000003217.
- [77] Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents [J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90 (5): 500-506. DOI: 10.1136/adc.2003.041541.
- [78] King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2007, 68 (19): 1607-1613. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260974.41514.83.
- [79] Balaban B, Matthews DJ, Clayton GH, et al. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: long-term effect [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2005, 84 (11): 843-850.
- [80] Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression [J]. *PLoS Curr*, 2017, 9. DOI: 10.1371/currents.md.d18deef7dac96ed135e0dc8739917b6e.
- [81] Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade [J]. *Neuromuscul Disord*, 2006, 16 (4): 249-255. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.01.010.
- [82] Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, et al. Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95 (12): 1057-1061. DOI: 10.2106/JBJS.L.01577.
- [83] Jensen L, Petersson SJ, Illum NO, et al. Muscular response to the first three months of deflazacort treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017, 17 (2): 8-18.
- [84] Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Treatment effect of idebenone on inspiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52 (4): 508-515. DOI: 10.1002/ppul.23547.
- [85] Mayer OH, Leinonen M, Rummey C, et al. Efficacy of Idebenone to Preserve Respiratory Function above Clinically Meaningful Thresholds for Forced Vital Capacity (FVC) in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2017, 4 (3): 189-198. DOI: 10.3233/JND-170245.
- [86] Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9979): 1748-1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60025-3.
- [87] McDonald CM, Meier T, Voit T, et al. Idebenone reduces respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26 (8): 473-480. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.008.
- [88] Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21 (6): 396-405. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.02.016.
- [89] Spurney CF, Rocha CT, Henricson E, et al. CINRG pilot trial of coenzyme Q10 in steroid-treated Duchenne muscular dystrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44 (2): 174-178. DOI: 10.1002/mus.22047.
- [90] Heberer K, Fowler E, Staudt L, et al. Hip kinetics during gait are clinically meaningful outcomes in young boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Gait Posture*, 2016, 48: 159-164. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2016.05.013.
- [91] Ma J, McMillan HJ, Karagüzel G, et al. The time to and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28 (2): 597-608. DOI: 10.1007/s00198-016-3774-5.
- [92] Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23 (11): 2703-2711. DOI: 10.1007/s00198-012-1911-3.
- [93] McAdam LC, Rastogi A, Macleod K, et al. Fat Embolism Syndrome following minor trauma in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 (12): 1035-1039. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.07.010.
- [94] Dittrich S, Tuerk M, Haaker G, et al. Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Value of Clinical, Electrophysiological and Imaging Findings in Children and Teenagers [J]. *Klin Padiatr*, 2015, 227 (4): 225-231. DOI: 10.1055/s-0034-1398689.
- [95] James J, Kinnett K, Wang Y, et al. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction [J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21 (7): 462-467. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.04.005.
- [96] Silva MC, Magalhães TA, Meira ZM, et al. Myocardial Fibrosis Progression in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2 (2): 190-199. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4801.
- [97] Viollet L, Thrush PT, Flanagan KM, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110 (1): 98-102. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.064.

- [98] Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy [J]. *Circulation*, 2005, 112 (18): 2799-2804. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.528281.
- [99] Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy [J]. *PLoS Curr*, 2013, 5. DOI: 10.1371/currents.md.2cc69a1dae4be7dfe2bcb42-0024ea865.
- [100] Chiou M, Bach JR, Jethani L, et al. Active lung volume recruitment to preserve vital capacity in Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Rehabil Med*, 2017, 49 (1): 49-53. DOI: 10.2340/16501977-2144.
- [101] Bianchi C, Baiardi P. Cough peak flows: standard values for children and adolescents [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2008, 87 (6): 461-467. DOI: 10.1097/PHM.0b013e318174e4c7.
- [102] Wollinsky KH, Kutter B, Geiger PM. Long-term ventilation of patients with Duchenne muscular dystrophy: experiences at the Neuromuscular Centre Ulm [J]. *Acta Myol*, 2012, 31 (3): 170-178.
- [103] Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure [J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 (12): 1046-1056. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.07.009.
- [104] Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy [J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46 (6): 371-376. DOI: 10.1055/s-0035-1563696.
- [105] 赵娟, 宋书娟, 王朝霞, 等. 症状性女性迪谢内肌营养不良基因携带者五例临床、病理和基因特点 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47 (1): 12-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.01.004.
- [106] Florian A, Röscher S, Bietenbeck M, et al. Cardiac involvement in female Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers in comparison to their first-degree male relatives: a comparative cardiovascular magnetic resonance study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17 (3): 326-333. DOI: 10.1093/ehjci/jev161.
- [107] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 128 (16): e240-327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- [108] Bengtsson NE, Seto JT, Hall JK, et al. Progress and prospects of gene therapy clinical trials for the muscular dystrophies [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25 (R1): R9-17. DOI: 10.1093/hmg/ddv420.
- [109] Nelson CE, Hakim CH, Ousterout DG, et al. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Science*, 2016, 351 (6271): 403-407. DOI: 10.1126/science.aad5143.
- [110] Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79 (2): 257-271. DOI: 10.1002/ana.24555.
- [111] McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10101): 1489-1498. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2.
- [112] Wang H, Xu Y, Liu X, et al. Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in 131 Chinese families with dystrophinopathy [J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37 (4): 356-364. DOI: 10.1002/pd.5019.

(收稿日期: 2018-07-18)

(本文编辑: 朱瑶)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊“疑难病例析评”栏目征稿

中华医学杂志开辟“疑难病例析评”栏目。结构分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。

1. 病例选择: (1) 疑难病例, 特别是涉及多学科、多领域的疑难病例。 (2) 误诊且有经验教训的病例。 (3) 诊断已经明确, 但病情危重或有诸多并发症, 治疗上甚为棘手的病例。 (4) 罕见病例。 (5) 其他对临床实践有指导或提示意义的病例。以上病例须最终获得明确诊断或成功治疗, 临床资料应齐全, 能提供实验室、影像学和(或)病理确诊证据。

2. 写作格式: 文题可用主要症状、体征或诊断命题, 各短语之间用一字线连接。正文分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。“病历摘要”部分: 交代清楚患者主诉、病史(包括既往史)、作者接诊后的诊治经过等。应提供必要的实证

图片。字数以不超过 1 000 字为宜(不包括图片)。“分析与讨论”部分: 要求逻辑性强, 条理清楚, 能较好地体现正确的临床思维, 对读者的临床工作有实际借鉴意义。重点部分可采用序号标示法, 以突出层次。写作上应满足以下要求: (1) 开门见山, 首先说明本例需要从哪几个方面讨论; (2) 写清诊断和治疗思路, 如何发现并优先处理疾病的关键问题; (3) 请将疑点、鉴别诊断要点另列出, 通过什么手段排除相关疾病; (4) 给出本例的最后诊断和诊断依据; (5) 若为误诊, 则总结经验教训; (6) 若为罕见病, 则介绍目前国内外的最新进展; (7) 列出相关的国内外主要参考文献。字数以控制在 2 000 ~ 2 500 字为宜。