



电子、语音版

·指南·共识·规范·

## 中国杜氏肌营养不良携带者筛查的临床实践指南

《中国杜氏肌营养不良携带者筛查的临床实践指南》制订组

**摘要:** 杜氏肌营养不良(DMD)是一种X连锁隐性遗传的单基因病,多以男性起病,表现为严重的、进行性加重的肌无力。其致残致死性高,目前尚无有效治疗。越来越多的临床证据表明,女性携带者亦可出现不同程度的临床症状。因此,DMD携带者筛查是降低患儿出生率的关键。该实践指南旨在快速明确DMD的病因,及早干预,并指导家系成员再生育,进一步促进DMD的规范化防控。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 1-6]

**关键词:** 杜氏肌营养不良;杜氏肌营养不良携带者;X连锁隐性遗传病;遗传咨询;临床实践指南

中图分类号:R746.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.001

### Clinical practice guidelines for screening Duchenne muscular dystrophy carriers in China

Working Group on clinical practice guidelines for screening Duchenne muscular dystrophy carriers in China

Corresponding author: YANG Fei, Email: yangfeiyanyanbian@163.com

**Abstract:** Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a X-linked recessive genetic disease associated with a single gene. DMD primarily affects males and has the symptom of severe and progressive muscle weakness. This condition is highly debilitating and life-threatening and has no effective treatment. However, emerging clinical data indicate that female carriers of DMD can also demonstrate various degrees of clinical symptoms. Consequently, it is vital to screen for DMD carriers to decrease the incidence of children born with this disease. The guidelines can help to identify the etiology for early prevention and guide family members regarding further reproductive decisions, thereby advancing the standardized prevention and control of this disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 1-6]

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy; Duchenne muscular dystrophy carriers; X-linked recessive genetic disease; genetic counseling; clinical practice guidelines

杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种伴随进行性肌肉萎缩无力的X连锁隐性遗传病,是儿童肌营养不良症最常见的发病形式<sup>[1-2]</sup>。其遗传方式决定了主要为男性发病,而女性携带者多无临床症状或者症状较轻容易被忽视<sup>[3]</sup>。DMD在不同国家、地区、种族间的发病率无明显差异,占活产男婴的1/6 000~1/3 600<sup>[4]</sup>。DMD是一种高风险的致死、致残性单基因遗传病,患儿通常在2~3岁时出现爬楼困难,10~12岁需要轮椅辅助活动,20岁左右需要呼吸机辅助呼吸。现阶段较好的治疗方法是应用反义寡核苷酸诱导外显子跳跃,

修复抗肌萎缩蛋白(dystrophin)转录本的读码框,改变编码 dystrophin mRNA,使症状较重的DMD向症状较轻的BMD转变<sup>[4-5]</sup>。至今为止,DMD仍缺少特效的治疗药物,因此,DMD携带者筛查是降低患儿出生率的关键,是控制出生缺陷的一级预防措施之一。目前,国内对DMD携带者筛查的临床实施、数据分析、数据解读、检测前后的遗传咨询等缺乏针对性共识,需要制定规范化的临床指南来指导我国携带者筛查临床工作的开展。因此,国内相关领域专家基于中国人群携带者筛查临床实践的研究结果,参考国际指南和共识,就DMD携带者筛查制定了本

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005300)。

收稿日期:2023-09-22;修回日期:2023-12-13

通信作者:杨飞,女,博士,副主任医师,神经内科医学部重症医学科副主任,副教授,研究生导师。Email:yangfeiyanyanbian@163.com。

临床实践指南。

## 1 DMD简介

### 1.1 遗传机制

DMD基因全长 $2.22 \times 10^6$  bp, 包含79个外显子, 是迄今发现的最长基因, 也因为基因片段较长, 易发生突变。DMD患者中有数千种不同的基因突变, 60%~70%为缺失突变, 几乎可发生于DMD基因的任何部位, 其中有2个缺失热区, 最常见的缺失热区位于基因的中央区, 包括45~53号外显子之间的一个或多个外显子的缺失, 其次是位于基因的5'端, 包括2~20号外显子之间的一个或多个外显子的缺失。其余突变中, 5%~15%为重复突变, 20%为点突变、小缺失或插入突变<sup>[6-7]</sup>, DMD基因缺失和重复多位于45~55和3~9外显子区域<sup>[8-9]</sup>。

由于DMD基因是X连锁隐性遗传<sup>[10]</sup>, 因此, DMD基因中所有含有P/LP突变的男性都会受到影响, 而具有单一的P/LP突变的女性为“携带者”。女性携带者的患病机制为X染色体失活, 失活随机产生, 其程度因细胞不同而异, 因此临床表现有轻有重。有研究表明, 约有2/3的DMD患者的母亲为携带者, 其自身虽无临床症状, 但可将致病性突变遗传给子女。然而, 在某些情况下, 女性携带者也可出现症状, 被称为“显性携带者”或“女性肌营养不良患者”<sup>[11-12]</sup>。多数女性患者病例仅表现为血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)上升、腓肠肌肥大, 极少数携带者症状严重, 因此, 需要关注女性携带者。有文献报道, 其他罕见机制也可导致患病, 如X染色体及常染色体(非性染色体)之间存在较大的基因组重排<sup>[13]</sup>, 以及DMD基因易位也可导致男性或女性罹患DMD<sup>[14]</sup>。其次, 有研究表明, 新生突变也会致病, 约1/3的DMD患者是由新生突变所导致<sup>[12-13, 15-20]</sup>。另外, 种系镶嵌也会致病, 已生育过DMD患儿的母亲, 如非携带者, 亦存在生殖细胞嵌合体的可能, 种系镶嵌在携带者检出中也较为常见, 未查及相应缺失突变的育龄期女性中, 若出现2次以上将DMD基因遗传给后代的现象则表示可能存在种系镶嵌<sup>[20-21]</sup>。

因此, 在DMD携带者筛查中, 目标人群应包括男性及女性, 基因筛查除关注基因突变以外, 也要关注基因组重排、种系镶嵌、新生突变等罕见遗传事件。

### 1.2 致病机制

DMD是由编码dystrophin蛋白的基因(DMD; locus Xp21.2)突变引起的神经肌肉病, dystrophin蛋白位于骨骼肌和心肌细胞质膜的细胞质表面, dystrophin蛋白通过其N端和C端结构域将细胞骨架F-肌动蛋白与细胞外基质连接起来。移框突变(含有不能被3整除的核苷酸的缺失或重复)或无义突变(氨基酸密码子的代码变为终止密码子的点突变)会导致蛋白质翻译的过早截断, 导致合成非功能性和不稳定的dystrophin蛋白。此蛋白缺失会导致肌肉无力, 如骨骼肌、心肌和平滑肌进行性

恶化<sup>[22-23]</sup>。

在横纹肌中, dystrophin蛋白直接或间接地与肌膜、细胞骨架(肌动蛋白微丝、中间丝、微管和其他相关结构蛋白)、通道蛋白、信号蛋白或支架蛋白相互作用, dystrophin蛋白及上述结构形成了dystrophin蛋白相关糖蛋白复合物(dystrophin-associated glycoprotein complex, DGC)<sup>[24]</sup>。不同的DGC存在于不同的组织或细胞中, 甚至存在于同一心肌细胞的不同区域。在DMD中, DGC的分解削弱了肌膜功能, 使其易受牵引损伤。肌肉损伤与肌肉应激相关, 受压明显的肌肉(如横膈膜), 比受压少的肌肉所受到的影响更早、更严重<sup>[25]</sup>。这也可以解释临床上DMD患者肌无力的分布现象。肌纤维再生失败是DMD肌肉萎缩、纤维化和脂肪替代的基础。一些研究表明, DGC在肌肉再生中起着直接作用<sup>[26-27]</sup>。心脏是人体压力最大的肌肉, 而心肌病是DMD的晚期表现, 因此其可能是由于dystrophin蛋白表达和DGC组成的差异造成的<sup>[28-31]</sup>。阻止dystrophin蛋白产生的突变也会阻止另外2种全长dystrophin蛋白的产生, 根据突变的位置, 还会阻止一种或多种较短的脑dystrophin蛋白同工型的产生, 这会导致约1/3的DMD患者发生认知障碍、学习困难和行为问题<sup>[28, 32-33]</sup>。

### 1.3 诊断筛查

临床诊断DMD可遵循2018遗传诊断指南<sup>[34]</sup>。当2~4岁男童出现运动发育迟滞、肌肉无力、小腿肥大和Gowers征(患者从地板上站起来时用手在下肢“行走”, 以弥补大腿和臀部肌肉的无力), 并伴有认知障碍, 言语延迟, 此时需进行CK检测。然而, 由于血清CK升高是骨骼肌损伤的非特异性标志物, 不能仅根据血清CK升高来诊断DMD, 因此基因确诊至关重要。

尽管外显子组测序或基因测序在未来可能成为所有疑似遗传性疾病患者的常规方法, 但使用分步方法对肌营养不良症进行基因诊断更为经济<sup>[35]</sup>。由于约75%的患者存在DMD缺失或重复<sup>[7]</sup>, 使用多重连接依赖性探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)或阵列比较基因组杂交(array comparative genome hybridization, ACGH)来评估79个DMD外显子的存在和丰度, 能够检出大多数患者。MLPA方法易获得商业使用试剂盒, 也容易实施<sup>[7]</sup>。值得注意的是, 如果MLPA检测出单个外显子缺失, 需要通过二次检测来确认该缺失, 以排除其中一个探针是否由于小突变而无法结合。如果MLPA或ACGH无法识别突变, 则需要使用Sanger测序进行小突变分析以对79个外显子和侧翼内含子区域中的每个部分进行测序。

大多数DMD患者不需要借助肌肉活检来明确诊断, 只有在使用MLPA、ACGH或Sanger测序未检测到突变时才需要进行肌肉活检, 其目的是评估dystrophin蛋白是否

正确定位(采用免疫荧光分析),或缺失/减少(采用免疫印迹和免疫荧光,根据缺失水平诊断DMD),或大小改变(采用免疫印迹,根据大小改变诊断BMD)。部分病例可能由深层内含子突变所导致,可完善活检组织的mRNA做进一步分析<sup>[36]</sup>。

综上,半数以上DMD患者存在缺失和重复,可以通过MLPA来诊断。而对于MLPA无法诊断的病例,可行DMD基因测序,以帮助诊断微小突变。但仍有约1%的病例基因测序也无法诊断,原因可能为内含子区域的突变病例,理论上可以通过全基因组分析或转录组测序技术进行识别,但上述手段尚未普遍用于临床,如需确诊需进行肌活检。换言之,典型的DMD患者多数可通过外周血基因检测确诊,只有约1%的DMD患者需积极完善肌活检检查。

## 2 筛查实践指南

发现DMD携带者及高风险人群,一方面依靠高风险人群筛查,即需要从临床表现上发现异常人群,另外一方面就是依靠人群的普遍筛查。高风险人群筛查,需要认识携带者可能的表型,认识其可能的表型机制。携带者普遍筛查,需要探索最优筛查方案,以符合卫生经济学的规律。

### 2.1 目标人群

女性携带者可表现为儿童时期的肌肉无力和笨拙、近端肌肉无力、肌痛/痉挛、不明原因的腹痛或胸痛、小腿肌肉假性肥大、心脏异常及严重的步态问题<sup>[14]</sup>。此外,部分女性携带者仅表现为肌痛或痉挛、驼背<sup>[37]</sup>,或儿童时期发育迟缓,其他少数携带者可能仅表现为孤立的心肌病而不伴随骨骼肌无力。肌肉磁共振成像检查和肌力评估能够帮助判断肌肉中脂肪含量或肌力异常等情况<sup>[38]</sup>。

有生育需求的育龄期女性为筛查的目标人群之一,可在婚检或孕检时进行筛查。此外,有再生育需求的DMD患儿母亲,应被视为高危人群,需要进行DMD筛查。最后,新生儿也可作为目标筛查人群之一。

### 2.2 目标人群筛查的可行性

女性携带者可通过神经科和心内科医生进行评估。由神经科医生评估肌肉力量和功能,解决肌肉痉挛、运动不耐受和无力等问题。心内科医生对成年早期的目标人群进行心脏筛查,包括超声心动图、心电图、动态心电图和其他监测心律失常的检查,以及心脏磁共振成像检查,用于寻找心脏结构和功能的潜在改变。同时,与其他慢性疾病一样,对女性携带者及其亲属的心理支持需求也应受到重视<sup>[39]</sup>。

女性携带者的血清肌肉型肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MM, CK-MM)水平依赖于dystrophin蛋白的表达,是症状携带者的有效初筛指标<sup>[38]</sup>。血清CK和/或CK-MM升高的女性在复查后若提示仍高于正常值,建议进行

分子遗传学检测,以支持诊断为DMD或其他神经肌肉疾病。

随着全社会对优生优育的逐步了解,以及生殖技术的发展,越来越多的家庭自愿完善孕前风险筛查。在知情同意的情况下,对孕前女性进行筛查原则上是可行的。目前,检测费用采用自费原则,MLPA方法初筛检测控制在500元以内,小突变等需要测序技术费用控制在2000元以内。

随着诊断技术的提高和检测费用的优化,DMD女性携带者筛查检测也愈加便捷。DMD的致病突变中约80%为大突变、单个或多个外显子的重复或缺失,所以MLPA可以解决大部分问题,仅有20%的患者需要进行二代测序。对于3%的深部内含子突变可能需要肌肉mRNA测序,否则可能存在遗漏。

### 2.3 筛查告知

每位妇产科医生或其他医疗保健机构都应向受检者提供个性化的标准筛查策略,在接受咨询后,受检者有权力拒绝携带者筛查。若受检者要求采取除妇产科医生或其他医疗保健机构建议之外的其他筛查策略,则应在告知其相关益处、局限和替代方案后,尽量向其提供所要求的检测<sup>[40]</sup>。

### 2.4 目标人群筛查的方法

2.4.1 育龄期女性 首先进行CK和/或CK-MM检查,如高于正常范围,且在非同日、去除运动及服药等诱因后,仍高于正常范围,建议进行分子遗传学检测。

2.4.2 高危人群 已育有DMD患儿的女性,再生育前需要完善CK和/或CK-MM及基因检测,以明确再生育方式。

2.4.3 孕妇携带者 孕妇携带者筛查的最佳时间为孕早期(孕13周以内),在对母体和胎儿损伤最小程度下,预留充分的时间实施产前诊断和生育决策。

2.4.4 新生儿 建议新生儿在出生后4(2~6)d进行CK和/或CK-MM检查,如出现指标高于正常范围,则需进一步完善基因检测。

### 2.5 筛查流程与质量控制

DMD携带者筛查的程序包括健康教育与知情同意、标本采集与递送、实验室检测、阳性病例确诊、治疗与随访等众多环节,具体程序可见筛查流程图(图1)。

DMD携带者筛查实验室所在医疗机构资质、技术人员资质及实验室的设置应符合《新生儿疾病筛查技术规范(2010版)》和《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》的相关规定要求<sup>[41-42]</sup>。

筛查实验室应重视DMD携带者筛查的质量控制,应采用与采集样本相匹配的DNA提取试剂盒,保证样本DNA能够达到所选用的基因检测试剂盒的要求。应建立新生儿DMD筛查检测的质量管理体系:对采用的检测系

统的性能进行验证或确认,评估结果与选用的试剂盒操作说明书一致,才可用于临床服务;实验室应建立适当的室内质控规则以监控系统误差和随机误差,做好质控记

录并定期分析,持续改进;根据所选用检测试剂盒性能指标与本地检测数据相对比。

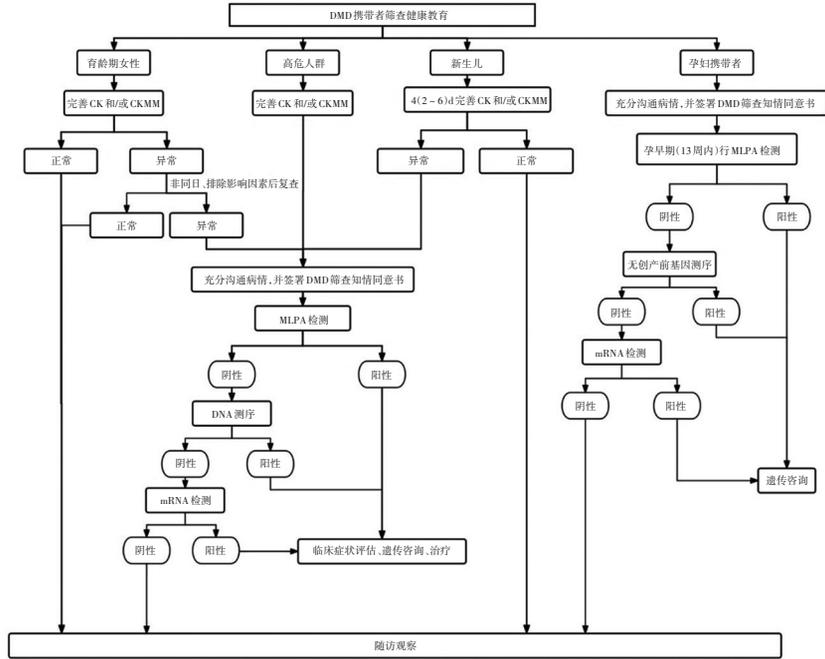


图1 DMD携带者筛查流程图

2.6 筛查后咨询

完成检测后,建议由受过专业培训的专业遗传咨询师对检测结果进行解读,并提供遗传咨询。咨询内容包括:患病率分析、严重程度分析及剩余风险告知,同时要对所有检测者建立档案。

2.6.1 结果解读 阴性结果解读:受检者生育检测范围内的DMD患儿的风险较低,但不能排除受检者后代因基因突变导致患病,需告知存在剩余风险。

阳性结果解读:受检者可选择辅助生殖技术或自然妊娠,妊娠后行产前诊断,评估胎儿是否为单基因隐性遗传病患者。

2.6.2 遗传咨询 高风险夫妇的遗传咨询:受检女性为X连锁单基因隐性遗传病携带者,每个男性后代有1/2概率为患者,另1/2概率正常;每个女性后代有1/2概率为携带者,另1/2概率正常。但因检测局限性,需详细说明解释,并告知剩余风险。

低风险夫妇的遗传咨询:检测不能100%覆盖所有致病变异,且新生儿有个体新发突变可能,因此后代仍有可能患病,需详细告知剩余风险。

2.7 DMD高风险人群再生育咨询的必要性与可行性

DMD高风险人群主要包括生育过DMD患儿的母亲,但其基因检测未发现携带致病突变,考虑为生殖细胞嵌合体,再生育过程中存在较高风险。生育女性的家族中

存在DMD患者,特别是其父亲、舅舅、兄弟中有确诊的DMD患者,存在较高的再生育DMD的风险。

约30%的DMD患儿为基因突变,其余约70%的患儿母亲是携带者。被诊断为DMD患儿的兄弟姐妹的患病风险取决于其母亲的遗传状况。在每次妊娠中,杂合子女性有50%的机会遗传DMD致病基因。因此,若一名婴儿被确诊为DMD,则其兄弟也可能为DMD患者,其姐妹也可能为携带者,但在临床上尚未被充分识别和诊断。

如已知家庭中存在DMD致病基因时,高危女性的携带者检测和产前基因检测是必要的。充分筛查危险因素,能够帮助家庭成员了解其健康风险对未来孩子的影响,以及计划生育的选择。

现今依托于DMD全国诊治网络,已构建完成基本覆盖全国的DMD诊疗的医院及医生网络,所有DMD携带者及再生育高风险人群在生育前、孕中及生育后均可以就近找到专业医生团队进行生育咨询。对于特别疑难的病例可通过多学科会诊平台完成。

3 小结

DMD携带者临床表现多样,可于任何年龄起病,无临床症状或出现不同程度的骨骼肌、心肌受累等症状,该类患者可无家族史,因此DMD携带者通常难以进行早期诊断。而DMD携带者的诊断和产前诊断可有效降低DMD患儿的出生率。因此,应加强对DMD携带者的筛查和高

风险人群的再生育咨询,以利于及时指导治疗,减缓疾病进展,识别家庭中其他受影响的男性或女性携带者,并通过优生优育有效降低生育DMD患儿的风险,由此减轻个人、家庭及社会的疾病负担。此外,DMD携带者筛查能够帮助医疗工作者进行人群健康和DMD疾病的研究,对临床工作及科学研究具有深远意义。

利益冲突声明:专家组成员均声明无利益冲突。

执笔:曹雅(解放军总医院第一医学中心)、杨飞(解放军总医院第一医学中心)

专家组成员(按专家姓名拼音排序):

曹秉振(解放军总医院第一医学中心)、曹鲁泉(济南市妇幼保健院)、丁凤娟(济南市妇幼保健院)、甘靖(四川大学华西第二医院)、郭元芳(济南市妇幼保健院)、何绵旺(解放军总医院第一医学中心)、胡君(福建医科大学附属协和医院)、胡凯(中南大学湘雅医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、蒋宇林(北京协和医院)、李博志(解放军总医院第一医学中心/陆军第八十集团军医院)、李改杰(济南市妇幼保健院)、李懋(解放军总医院第一医学中心)、李若彤(济南市妇幼保健院)、李育霖(济南市妇幼保健院)、梁德生(中南大学)、刘超荣(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院第一医学中心)、路新国(深圳儿童医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、马晓晨(济南市妇幼保健院)、孟岩(解放军总医院第一医学中心)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、沈定国(解放军总医院第一医学中心)、孙彬彬(解放军总医院第一医学中心)、孙萌(济南市妇幼保健院)、唐薇婷(中南大学湘雅医院)、田丽萍(济南市妇幼保健院)、王华(湖南省儿童医院)、王岩(解放军总医院第一医学中心)、吴丽文(湖南省儿童医院)、吴士文(解放军总医院第一医学中心)、肖波(中南大学神经病学研究所)、谢媛媛(中南大学湘雅医院)、杨光(解放军总医院第一医学中心)、游艳琴(解放军总医院第一医学中心)、于生元(解放军总医院第一医学中心)、余雯贤(湖南省妇幼保健院)、赵博文(济南市妇幼保健院)、赵红(解放军总医院第一医学中心)、赵燕(济南市妇幼保健院)、郑卉(南方医科大学南方医院)、周罗(中南大学湘雅医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

#### 参 考 文 献

- [1] MAH JK, KORNGUT L, FIEST KM, et al. A systematic review and meta - analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(1): 163-177.
- [2] KWON JM, ABDEL-HAMID HZ, AL-ZAIDY SA, et al. Clinical follow-up for Duchenne muscular dystrophy newborn screening: a proposal[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(2): 186-191.
- [3] LIU C, MA JJ, LU YY, et al. Clinical, pathological, and genetic characterization in a large Chinese cohort with female dystrophinopathy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2023,33(10):728-736.
- [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] MAH ML, CRIPE L, SLAWINSKI MK, et al. Duchenne and Becker muscular dystrophy carriers: evidence of cardiomyopathy by exercise and cardiac MRI testing[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 316: 257-265.
- [6] ENGELBEEN S, O'REILLY D, VAN DE VIJVER D, et al. Challenges of assessing exon 53 skipping of the human DMD transcript with locked nucleic acid - modified antisense oligonucleotides in a mouse model for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2023, 33(6): 348-360.
- [7] MAGRI F, GOVONI A, D'ANGELO MG, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up[J]. *J Neurol*, 2011, 258(9): 1610-1623.
- [8] DWIANINGSIH EK, ISKANDAR K, HAPSARA S, et al. Mutation spectrum analysis of DMD gene in Indonesian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients[J]. *F1000Res*, 2023, 11: 148.
- [9] QUAK ZX, TAN SML, TAN KB, et al. A manifesting female carrier of Duchenne muscular dystrophy: importance of genetics for the dystrophinopathies[J]. *Singapore Med J*, 2023, 64(1): 81-87.
- [10] ZININA E, BULAKH M, CHUKHROVA A, et al. Specificities of the DMD gene mutation spectrum in Russian patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12710.
- [11] VERHAART IEC, AARTSMA - RUS A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(7): 373-386.
- [12] APKON S, KINNETT K, CRIPE L, et al. Parent project muscular dystrophy females with dystrophinopathy conference, Orlando, Florida June 26 - June 27, 2019[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2021, 8(2): 315-322.
- [13] GRUBER D, LLOYD -PURYEAR M, ARMSTRONG N, et al. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy - early detection and diagnostic algorithm for female carriers of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2022, 190(2): 197-205.
- [14] 胡浩,杨晓文,程德华,等. 一例X染色体结构重排导致DMD疾病[J]. *遗传*, 2023, 45(1): 88-95.
- [15] SZÚCS Z, PINTI É, HALTRICH I, et al. An ultra - rare manifestation of an X - linked recessive disorder: Duchenne muscular dystrophy in a female patient[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13076.
- [16] CHEN WJ, LIN QF, ZHANG QJ, et al. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker

- muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation - dependent probe amplification and Sanger sequencing[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 423: 35-38.
- [17] GARCIA S, DE HARO T, ZAFRA - CERES M, et al. Identification of de novo mutations of Duchennè/Becker muscular dystrophies in southern Spain[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(10): 988-993.
- [18] YU H, CHEN YC, LIU GL, et al. A de novo mutation in dystrophin causing muscular dystrophy in a female patient[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(19): 2273-2278.
- [19] LIN JF, LI H, LIAO ZY, et al. Comparison of carrier and de novo pathogenic variants in a Chinese DMD/BMD cohort[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 714677.
- [20] KAVOUSI S, POURAHMADIYAN A, SOLEYMANI F, et al. Identification of a novel de novo splicing mutation in Duchenne muscular dystrophy gene in an Iranian family[J]. *Mol Syndromol*, 2023, 14(4): 331-340.
- [21] HUA CX, LIU LN, KONG XD. Prenatal diagnosis of 1408 fetuses at risk of DMD/BMD by MLPA and Sanger sequencing combined with STR linkage analysis[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 310.
- [22] 肖海,张照婧,李涛,等. DMD基因部分缺失型生殖腺嵌合体一例[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(10): 1015-1018.
- [23] SHIEH PB. Emerging strategies in the treatment of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 840-848.
- [24] JOHNSTON JR, MCNALLY EM. Genetic correction strategies for Duchenne muscular dystrophy and their impact on the heart [J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2021, 63: 101460.
- [25] KAPLAN KM, MORGAN KG. The importance of dystrophin and the dystrophin associated proteins in vascular smooth muscle[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1059021.
- [26] MUCHA O, MYSZKA M, PODKALICKA P, et al. Proteome profiling of the dystrophic mdx mice diaphragm[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1648.
- [27] CHANG NC, SINCENNES MC, CHEVALIER FP, et al. The dystrophin glycoprotein complex regulates the epigenetic activation of muscle stem cell commitment[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(5): 755-768.e6.
- [28] VAINZOF M, SOUZA LS, GURGEL - GIANNETTI J, et al. Sarcoglycanopathies: an update[J]. *Neuromuscul Disord*, 2021, 31(10): 1021-1027.
- [29] DOORENWEERD N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy: a narrative review[J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30(6): 437-442.
- [30] VALERA IC, WACKER AL, HWANG HS, et al. Essential roles of the dystrophin - glycoprotein complex in different cardiac pathologies[J]. *Adv Med Sci*, 2021, 66(1): 52-71.
- [31] OHLENDIECK K, SWANDULLA D. Complexity of skeletal muscle degeneration: multi-systems pathophysiology and organ crosstalk in dystrophinopathy[J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(12): 1813-1839.
- [32] DUAN DS, GOEMANS N, TAKEDA S, et al. Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 13.
- [33] ZHANG XF, LUO YY, JIANG L, et al. Clinical study on cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2023, 33(7): 596-604.
- [34] THANGARAJH M, HENDRIKSEN J, MCDERMOTT MP, et al. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy[J]. *Neurology*, 2019, 93(17): e1597-e1604.
- [35] AARTSMA - RUS A, HEGDE M, BEN - OMRAN T, et al. Evidence - based consensus and systematic review on reducing the time to diagnosis of Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Pediatr*, 2019, 204: 305-313.e14.
- [36] AARTSMA-RUS A, MORGAN J, LONKAR P, et al. Report of a TREAT - NMD/world Duchenne organisation meeting on dystrophin quantification methodology[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2019, 6(1): 147-159.
- [37] FINDLAY AR, LEWIS S, SAHENK Z, et al. Camptocormia as a late presentation in a manifesting carrier of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47(1): 124-127.
- [38] FORNANDER F, TÁSOLHEIM, EISUM ASV, et al. Quantitative muscle MRI and clinical findings in women with pathogenic dystrophin gene variants[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 707837.
- [39] JACKSON JL, KORTH CX, LESLIE CE, et al. Health - related quality of life and emotional distress among mothers of Sons with muscular dystrophy as compared to sex- and age group - matched controls[J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(3): 177-185.
- [40] Committee on Genetics. Committee opinion No. 691: carrier screening for genetic conditions[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): e41-e55.
- [41] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于印发《新生儿疾病筛查技术规范(2010年版)》的通知:卫社发〔2010〕96号[EB/OL]. [2010-12-01]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3585/201012/170f29f0c5c54d298155631b4a510df0.shtml>.
- [42] 中华人民共和国卫生部办公厅. 医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法:卫办医政发〔2010〕194号[EB/OL]. [2014-05-20]. <https://www.doc88.com/p-60399503120162.html>.

责任编辑:龚学民