

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.15.002  
文章编号: 1005-8982 (2022) 15-0008-06

儿科疾病专题·论著

## Duchenne型肌营养不良患儿抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物的表达及临床意义

王燕, 赵斯钰, 李霞, 杨乐

(西安市儿童医院 神经内科, 陕西 西安 710002)

**摘要:** **目的** 检测Duchenne型肌营养不良(DMD)患儿抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物(DGC)的表达水平, 并分析其临床意义。**方法** 收集2015年1月—2019年8月西安市儿童医院56例DMD患儿的临床资料并进行回顾性分析, 记为DMD组; 另回顾性分析同期该院52例经病理检查证实未患DMD小儿的临床资料, 记为对照组。采用免疫荧光染色法检测腓肠肌组织中DGC的表达水平, DGC包括肌营养不良蛋白聚糖( $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG)、肌聚糖蛋白( $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG)、互生蛋白(Syntrophin)。比较两组DGC表达水平的差异; 比较DMD组不同病情分级患儿DGC表达水平及缺乏程度的差异; 分析DMD组抗肌萎缩蛋白(Dystrophin)与DGC表达的相关性。**结果** DMD组和对照组Dystrophin、DGC表达的积分光密度(IOD)比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), DMD组低于对照组。DMD组不同病情分级患儿Dystrophin、DGC表达的IOD值、缺乏程度分级比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且每两个亚组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其中病情分级 $< 3$ 级患儿Dystrophin、DGC表达的IOD值、缺乏程度分级均高于 $3 \sim 5$ 级、 $> 5$ 级患儿( $P < 0.05$ ),  $3 \sim 5$ 级患儿Dystrophin、DGC表达的IOD值、缺乏程度分级均高于 $> 5$ 级患儿( $P < 0.05$ )。免疫荧光染色结果显示, DGC阳性表达肌细胞膜上, 可见薄且连续的、完整的环形荧光。DMD患儿Dystrophin染色与 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG及Syntrophin蛋白表达呈正相关( $r = 0.712, 0.756, 0.782, 0.714, 0.796, 0.743$ 和 $0.785$ , 均 $P < 0.05$ )。**结论** DMD患儿DGC表达水平偏低, 且均与Dystrophin染色有关, 病情越严重, DGC表达水平越低。

**关键词:** Duchenne型肌营养不良; 抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物; 临床意义

**中图分类号:** R725;R746.2

**文献标识码:** A

## Expression and clinical significance of dystrophin-glycoprotein complex in children with Duchenne muscular dystrophy

Yan Wang, Si-yu Zhao, Xia Li, Le Yang

(Department of Neurology, Xi'an children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710002, China)

**Abstract: Objective** To detect the expressions of dystrophin glycoprotein (DGC) complex related proteins in Duchenne muscular dystrophy (DMD) and to analyze its significance. **Methods** The clinical data of 56 children with DMD and the clinical data of 52 children without DMD confirmed by gastrocnemius pathology were reviewed. Immunofluorescence staining was used to detect the expressions of Dystrophin and DGC complex related proteins in gastrocnemius, including dystrophin proteoglycan ( $\alpha$ -DG and  $\beta$ -DG), myoglycan proteins ( $\alpha$ -SG,  $\beta$ -SG,  $\gamma$ -SG,  $\delta$ -SG), and syntrophin, and the differences between the two groups were compared. The the expressions of DGC complex related protein and the degrees of deficiency were compared among the different conditions in DMD group. The correlations between dystrophin staining and DGC complex related protein expressions in DMD group were analyzed. **Results** Compared with the integral optical density (IOD) values of  $\alpha$ -DG,  $\beta$ -DG,  $\alpha$ -SG,  $\beta$ -SG,  $\gamma$ -SG,

收稿日期: 2021-12-22

$\delta$ -SG, and syntrophin expressions between the DMD group and the control group, there were statistically significant differences by t test ( $P < 0.05$ ), which in the DMD group were lower than those in the control group. Compared with the IOD values and deficiency degrees of dystrophin and DGC complex related proteins among children with different conditions in DMD group, there were statistically significant differences by variance analysis ( $P < 0.05$ ), and compared between each two subgroups, there were statistically significant differences by SNK- $q$  test ( $P < 0.05$ ), which in the grade 3 were higher than those in the grade 3 to 5 and grade 5, which in the grade 3 to 5 were higher than those in the grade 5. The Dystrophin expression was positively related to the expressions of  $\alpha$ -DG ( $r = 0.712$ ,  $P = 0.005$ ),  $\beta$ -DG ( $r = 0.756$ ,  $P = 0.001$ ),  $\alpha$ -SG ( $r = 0.782$ ,  $P = 0.003$ ),  $\beta$ -SG ( $r = 0.714$ ,  $P = 0.012$ ),  $\gamma$ -SG ( $r = 0.796$ ,  $P = 0.000$ ),  $\delta$ -SG ( $r = 0.743$ ,  $P = 0.008$ ). and syntrophin ( $r = 0.785$ ,  $P = 0.009$ ) in DMD group. **Conclusion** The expressions of DGC complex related proteins in DMD of children are low, including  $\alpha$ -DG,  $\beta$ -DG,  $\alpha$ -SG,  $\beta$ -SG,  $\gamma$ -SG,  $\delta$ -SG, and syntrophin proteins, which are related to the Dystrophin expression. The more serious the disease is, the lower the expressions of these proteins.

**Keywords:** muscular dystrophy, Duchenne; dystrophin-glycoprotein complex; clinical significance

Duchenne 型肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是目前常见的 X 连锁隐性遗传性肌病类型, 可出现近端肌无力、肌萎缩等表现, 且下肢肌无力重于上肢, 患儿的症状多呈进行性加重。据调查<sup>[1]</sup>, 活产男婴中 DMD 的发病率约为 1/3 500, 女婴一般为致病基因携带者, 罕见发病。一旦发生 DMD, 患儿可在 3~5 岁时出现走路姿势异常、跑跳慢、容易跌倒、上下楼梯困难等情况, 若未及时发现和治疗, 很可能会随着病程的延长出现双腓肠肌假性肥大、“鸭步”步态, Gower 征阳性, 对其日常生活和身心健康造成严重的危害<sup>[2]</sup>。DMD 为 X 连锁、隐性、致死性遗传病, 主要由编码抗肌萎缩蛋白 (Dystrophin) DMD 基因的突变导致肌细胞膜上的骨架蛋白发生结构和功能改变致病<sup>[3]</sup>。抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物 (dystrophin-glycoprotein complex, DGC) 被证实<sup>[4-5]</sup>在肌纤维和肌膜反复运动过程中具有保护作用, 主要包括肌营养不良蛋白聚糖 ( $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG)、肌聚糖蛋白 ( $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG)、互生蛋白 (Syntrophin) 等, 而其异常表达可引起肌营养不良, 导致骨骼肌离心运动承载高张力传递状态。关于 DMD 患儿 DGC 的表达及其临床意义鲜有报道, 鉴于此, 本研究对 DMD 患儿与未患 DMD 小儿的临床资料进行回顾性分析, 以期对 DMD 患儿的临床治疗方案研究提供方向, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月—2019 年 8 月西安市儿童医院收治的 56 例 DMD 患儿的临床资料, 记为

DMD 组; 另选取同期本院收治的 52 例经腓肠肌病理检查证实未患 DMD 小儿的临床资料, 记为对照组。DMD 组患儿均为男性; 腓肠肌病理检查年龄 6 个月~12 岁, 平均 ( $5.41 \pm 1.02$ ) 岁; 病情分级: 1 级 2 例、2 级 5 例、3 级 10 例、4 级 12 例、5 级 11 例、6 级 10 例、7 级 6 例; 病理检查均呈肌营养不良改变。对照组患儿也均为男性; 腓肠肌病理检查年龄 6 个月~12 岁, 平均 ( $5.20 \pm 1.08$ ) 岁; 病理检查无异常; 疾病类型: 囊肿 40 例、其他 12 例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者家属知情并签署知情同意书。

纳入标准: ①DMD 组经腓肠肌病理检查证实为 DMD 患儿<sup>[6]</sup>; ②对照组经腓肠肌病理检查证实未患 DMD, 如骨折、囊肿; ③年龄  $\leq 12$  岁; ④保存有腓肠肌组织; ⑤有完整的资料。排除标准: ①伴有其他类型骨骼/肌肉疾病者, 如骨髓炎、急性肌肉萎缩或肌肉神经痛等; ②其他部位发育畸形或功能障碍者; ③其他原因引起的肌力下降、步态异常者, 如小儿脑瘫、癫痫等; ④转院或失访者。

### 1.2 仪器与试剂

冷冻组织切片机购自德国徕卡生物系统有限公司, 荧光显微镜购自上海赖氏电子科技有限公司。鼠抗人 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG、Syntrophin 单克隆抗体, 以及兔抗鼠 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG、Syntrophin 多克隆抗体 (被过氧化物酶标记) 均购自上海泽叶生物科技有限公司, 过氧化氢-甲醛溶液购自上海泽叶生物科技有限公司, 山羊血

清购自上海爱必信上海生物科技有限公司,甘油-磷酸盐缓冲液均购自上海赖氏电子科技有限公司,染色试剂购自上海碧云天生物技术有限公司。

### 1.3 研究方法

采用免疫荧光染色法检测 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达水平。常规取腓肠肌组织,迅速冷冻后置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存待检,用冷冻组织切片机以 $8\ \mu\text{m}$ 层厚连续切片,在丙酮中 $-20^{\circ}\text{C}$ 固定 10 min,取过氧化氢-甲醛溶液(体积分数 3%)孵育 30 min,组织切片用山羊血清(体积分数 10%)封闭 30 min 后滴加鼠抗人 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 单克隆抗体,室温孵育 60 min,滴加兔抗鼠 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 多克隆抗体,室温孵育 30 min,甘油-磷酸盐缓冲液封片后,荧光显微镜下观察待检测蛋白的表达情况。于 100 倍荧光显微镜下随机选取每张切片 5 个不同视野,采用 IPP 6.0 软件对阳性表达蛋白进行定量分析,计算积分光密度(IOD)值,取 5 个视野平均值作为最终数据。另对蛋白缺乏程度进行分级评分,完全缺失/无表达为 0 级,计 0 分;少量残存为 1 级,计 1 分;可见少数阳性纤维为 2 级,计 2 分;有表达但轻微减弱为 3 级,计 3 分;局部表达缺失或阳性、阴性表达镶嵌式分布为 4 级,计 4 分。

DMD 组病情分级标准<sup>[7]</sup>:临床前期血清肌酸激酶水平偏高,但肌力基本正常者为 0 级;有正常步

态、不能跑步且伴有肌肉萎缩者为 1 级;足尖、足跟不能行走,鸭步步态者为 2 级;肌力下降,需借助外力上楼者为 3 级;Gower 征阳性者为 4 级;蹲下后不能自主立起者为 5 级;不能上台阶者为 6 级;不能从椅凳上站起者为 7 级;不能独自平路行走者为 8 级;不能独坐并有吞咽功能障碍者为 9 级。

### 1.4 观察指标

DMD 组和对照组 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 的 IOD 值;DMD 组不同病情分级患儿 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG、Syntrophin 的 IOD 值及缺乏程度分级;DMD 组 Dystrophin 染色与  $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 的相关性;DMD 组和对照组 DGC 免疫荧光染色法的典型图片。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验或方差分析,进一步两两比较用 SNK- $q$  检验;相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 Dystrophin、DGC 表达的 IOD 值比较

DMD 组和对照组 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达的 IOD 值比较,经  $t$  检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),DMD 组低于对照组。见表 1。

表 1 DMD 组和对照组 Dystrophin、DGC 的 IOD 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	Dystrophin	$\alpha$ -DG	$\beta$ -DG	$\alpha$ -SG	$\beta$ -SG	$\gamma$ -SG	$\delta$ -SG	Syntrophin
DMD 组	56	146.37 $\pm$ 22.58	185.67 $\pm$ 25.68	124.83 $\pm$ 22.17	212.78 $\pm$ 41.29	142.47 $\pm$ 20.95	195.42 $\pm$ 22.67	181.59 $\pm$ 21.66	301.37 $\pm$ 39.74
对照组	52	562.96 $\pm$ 63.07	497.13 $\pm$ 61.29	569.74 $\pm$ 68.97	587.56 $\pm$ 69.74	571.57 $\pm$ 62.63	559.75 $\pm$ 71.87	541.69 $\pm$ 72.56	559.12 $\pm$ 61.63
$t$ 值		52.080	34.880	45.810	34.270	48.450	36.060	35.490	33.700
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.2 DMD 组不同病情分级患儿 Dystrophin、DGC 表达的 IOD 值及缺乏程度分级比较

DMD 组不同病情分级患儿 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达的 IOD 值及缺乏程度分级比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且每两个亚组比较,经 SNK- $q$  检验,差异有统

计学意义( $P < 0.05$ ),其中病情分级  $< 3$  级患儿 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达的 IOD 值及缺乏程度分级均高于 3 ~ 5 级、 $> 5$  级患儿,3 ~ 5 级患儿 Dystrophin、 $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达的 IOD 值及缺乏程度分级均高于  $> 5$  级患儿。见表 2、3。

表 2 不同病情分级患儿 Dystrophin、DGC 表达的 IOD 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

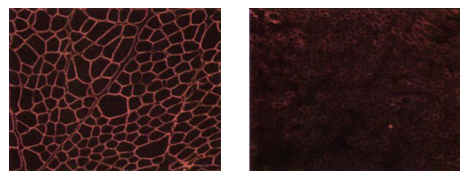
组别	n	Dystrophin	$\alpha$ -DG	$\beta$ -DG	$\alpha$ -SG	$\beta$ -SG	$\gamma$ -SG	$\delta$ -SG	Syntrophin
<3 级	7	251.68 $\pm$ 39.76	236.87 $\pm$ 23.51	179.86 $\pm$ 29.61	289.77 $\pm$ 42.36	189.74 $\pm$ 20.05	271.29 $\pm$ 30.05	257.50 $\pm$ 21.53	389.67 $\pm$ 41.47
3~5 级	33	149.20 $\pm$ 25.47	184.32 $\pm$ 27.89	122.59 $\pm$ 20.36	212.81 $\pm$ 36.71	140.46 $\pm$ 20.05	199.63 $\pm$ 21.20	184.69 $\pm$ 22.10	300.58 $\pm$ 40.63
>5 级	16	94.46 $\pm$ 19.51	166.05 $\pm$ 24.16	105.37 $\pm$ 25.87	179.04 $\pm$ 44.50	125.94 $\pm$ 23.12	153.54 $\pm$ 24.54	141.99 $\pm$ 22.08	264.37 $\pm$ 37.10
F 值		22.490	17.610	25.440	18.930	22.920	63.360	67.730	24.200
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 不同病情分级患儿 Dystrophin、DGC 缺乏程度分级评分的比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

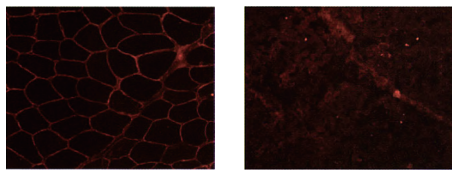
组别	n	Dystrophin	$\alpha$ -DG	$\beta$ -DG	$\alpha$ -SG	$\beta$ -SG	$\gamma$ -SG	$\delta$ -SG	Syntrophin
<3 级	7	2.51 $\pm$ 0.44	2.20 $\pm$ 0.41	2.45 $\pm$ 0.41	2.59 $\pm$ 0.54	2.54 $\pm$ 0.31	2.89 $\pm$ 0.50	2.97 $\pm$ 0.41	3.55 $\pm$ 0.50
3~5 级	33	1.85 $\pm$ 0.35	1.83 $\pm$ 0.33	2.11 $\pm$ 0.37	1.95 $\pm$ 0.33	1.90 $\pm$ 0.35	2.08 $\pm$ 0.40	2.11 $\pm$ 0.41	3.14 $\pm$ 0.51
>5 级	16	1.70 $\pm$ 0.25	1.71 $\pm$ 0.31	1.81 $\pm$ 0.30	1.22 $\pm$ 0.34	1.60 $\pm$ 0.30	1.67 $\pm$ 0.37	1.71 $\pm$ 0.33	2.76 $\pm$ 0.44
F 值		11.250	5.270	8.430	39.810	19.510	22.210	25.550	6.880
P 值		0.000	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.3 两组 DGC 免疫荧光染色法的典型图片

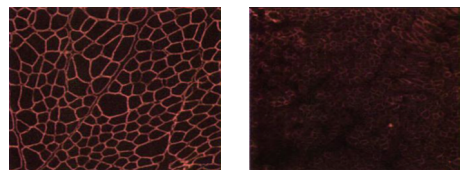
两组  $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 免疫荧光染色的典型图片见图 1~7, 其阳性表达肌细胞膜上, 可见薄且连续的、完整的环形荧光。



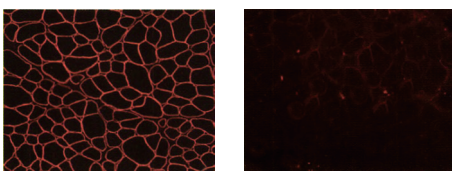
A 对照组 B DMD 组  
图 4  $\beta$ -SG 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )



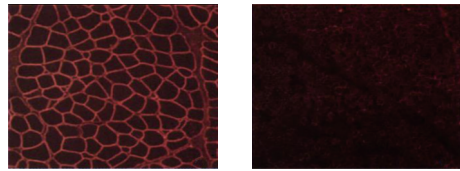
A 对照组 B DMD 组  
图 1  $\alpha$ -DG 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )



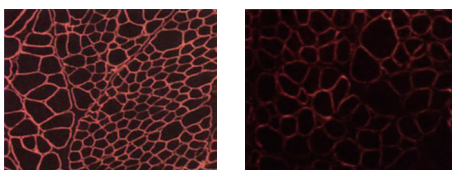
A 对照组 B DMD 组  
图 5  $\gamma$ -SG 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )



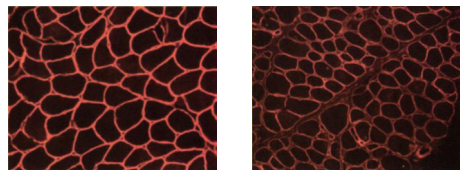
A 对照组 B DMD 组  
图 2  $\beta$ -DG 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )



A 对照组 B DMD 组  
图 6  $\delta$ -SG 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )



A 对照组 B DMD 组  
图 3  $\alpha$ -SG 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )



A 对照组 B DMD 组  
图 7 Syntrophin 免疫荧光染色图片 ( $\times 100$ )

## 2.4 DMD 患儿 Dystrophin 染色与 DGC 的相关性

DMD 患儿 Dystrophin 染色与  $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达呈正相关 ( $r = 0.712$ 、 $0.756$ 、 $0.782$ 、 $0.714$ 、 $0.796$ 、 $0.743$  和  $0.785$ ， $P = 0.005$ 、 $0.001$ 、 $0.003$ 、 $0.012$ 、 $0.000$ 、 $0.008$  和  $0.009$ )。

## 3 讨论

DMD 属于基因突变所致，X 连锁隐性遗传，患儿多呈家族聚集性，也有超过 30% 的患儿是由于新的基因突变致病。有研究<sup>[8]</sup>认为，DMD 患儿 DGC 蛋白异常表达可影响大脑中枢组织结构与功能，甚至可导致认知、行为及智力障碍。有研究<sup>[9-10]</sup>证实，DMD 的基因缺陷定位在 Xp21.2，Dystrophin 表达减少，可导致 DGC 蛋白异常表达从而影响纤维肌膜的稳定性，使其在机械收缩过程中受损伤的风险增加，而肌纤维膜外钙离子可大量进入肌纤维，增加其钙离子浓度，诱导肌纤维发生坏死，导致肌肉萎缩，肌力下降，严重影响患儿的肢体功能和日常生活。据此推测 DMD 患儿 DGC 蛋白表达下降，且可能与 Dystrophin 表达和病情严重程度相关。但目前关于这方面的研究鲜少，人们的认识也尚浅，需加深研究，以期为 DMD 的治疗研究提供新思路。

本研究中 DMD 组 Dystrophin 和 DGC 蛋白表达的 IOD 值低于对照组，可知在 DMD 患儿中 Dystrophin 和 DGC 蛋白表达水平偏低，且均显现出不同程度的缺乏。Dystrophin 是细胞外基质和细胞内丝状肌动蛋白的连接骨架蛋白，与  $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG 和  $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG、Syntrophin 及包括神经元型一氧化氮合酶在内的多种蛋白等共同组成 DGC，可在肌纤维和肌膜反复机械收缩运动过程中发挥保护作用，若上述 DGC 蛋白表达减弱，则对肌纤维和肌膜的保护作用减弱，在反复机械收缩运动中难以对机体发挥理想的积极作用，使得肌纤维和肌膜损伤，进而引发进行性加重的肌纤维肥大、肌无力、肌萎缩等表现<sup>[11-12]</sup>。此外，DGC 中部分蛋白的缺失可影响正常的信号传导，肌纤维机械收缩功能被削弱，引发 DMD，促使患儿肌无力和肌萎缩进行性加重，影响其肢体功能。国内外均有研究报道<sup>[13-15]</sup>，DMD 患儿 Dystrophin 缺失，不仅增加肌纤维膜的通透性，使得大量钙离子内流，进

而产生信号级联放大效应而诱导产生炎症介质，损伤肌肉组织，而且还损伤小血管的结构和功能，诱导肌纤维坏死。此外，DGC 缺乏可引起小血管阻塞，引发其周围的肌纤维出现缺血缺氧性坏死。因此，DMD 患儿 DGC 蛋白表达水平偏低且普遍缺乏可作为后期临床治疗方案研究的重要依据。

此外，本研究 DMD 组不同病情分级患儿 Dystrophin 和 DGC 蛋白的表达、缺乏程度比较结果显示： $< 3$  级最高、 $3 \sim 5$  级次之、 $> 5$  级最低，可知在 DMD 患儿中 Dystrophin 和 DGC 与年龄并无明显关联，但与病情紧密相关。既往 WILLIAMSON 等<sup>[16]</sup>报道也证实病情越严重，DMD 患儿 DGC 蛋白表达越低，与本研究结果一致。分析其中原因为：在 DMD 发病过程中肌纤维的变性、坏死及再生均在同步进行，然而再生的肌纤维远不能满足患者正常生活的需求，导致肌肉萎缩程度、肌无力等加重，因此 DGC 严重缺乏可导致病情不断加重<sup>[17]</sup>。此外，本研究中，DMD 患儿 Dystrophin 染色与  $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 表达均呈正相关。Dystrophin 表达越低，肌纤维变性和坏死的程度也越严重<sup>[18]</sup>；DGC 蛋白表达水平越低，缺乏程度越严重，肌纤维变性和坏死病情的程度也越严重。因此 DMD 患儿 Dystrophin 与 DGC 密切相关。

综上所述，DMD 患儿 DGC 蛋白表达水平偏低，且其表达水平、缺乏程度与病情有关， $\alpha$ -DG、 $\beta$ -DG、 $\alpha$ -SG、 $\beta$ -SG、 $\gamma$ -SG、 $\delta$ -SG 及 Syntrophin 蛋白表达水平越低，缺乏程度越严重，病情分级越高，与 Dystrophin 染色结果呈正相关，提示在临床治疗期间应注重上调 DGC 的表达水平，减轻其缺乏程度，以期能够有效控制患儿的病情。本研究存在的不足之处：DMD 患儿 Dystrophin 与 DGC 的调控机制尚未清楚，如何利用本研究结果探讨新的治疗方法也不明确，应作为后期研究的重点方向。

## 参 考 文 献：

- [1] DINH L T, TRAN V K, LUONG L H, et al. Assessment of 6 STR loci for prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(5): 645-649.
- [2] WERNECK L C, LORENZONI P J, DUCCI R D P, et al. Duchenne muscular dystrophy: an historical treatment review[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2019, 77(8): 579-589.
- [3] 孙毅明, 杨娟, 朱瑜龄, 等. 45 例 Duchenne 型肌营养不良症患者

- 基因微小突变分析[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(1): 43-47.
- [4] DIETZ A R, CONNOLLY A, DORI A, et al. Intramuscular blood flow in Duchenne and Becker muscular dystrophy: quantitative power doppler sonography relates to disease severity[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(1): 1-5.
- [5] ZHANG J J, MA D Y, LIU G, et al. Genetic analysis of 62 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy and strategies of prenatal diagnosis in a single center[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 180.
- [6] 张成. Duchenne 型肌营养不良症的规范化诊断和治疗[C]//第十一次中国中西医结合神经科学学术会议论文汇编. 中国河北承德, 2015-9-11, 2015: 333-337.
- [7] 李西华. 日本《Duchenne 型肌营养不良症诊疗指南(2014)》解读[J]. 上海医学, 2017, 40(5): 267-269.
- [8] ROSHMI R R, YOKOTA T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy[J]. Drugs Today (Barc), 2019, 55(10): 627-639.
- [9] GIBBS E M, BARTHÉLÉMY F, DOUINE E D, et al. Large in-frame 5' deletions in DMD associated with mild Duchenne muscular dystrophy: two case reports and a review of the literature[J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29(11): 863-873.
- [10] SERTPOYRAZ F M, TIFTIKÇIOĞLU B İ. The relationship of bone mineral density and vitamin D levels with steroid use and ambulation in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. Turk J Phys Med Rehabil, 2019, 65(3): 216-221.
- [11] DUAN D S. Micro-utrophin therapy for Duchenne muscular dystrophy[J]. Mol Ther, 2019, 27(11): 1872-1874.
- [12] CORATTI G, BROGNA C, NORCIA G, et al. Longitudinal natural history in young boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29(11): 857-862.
- [13] 麻宏伟. Duchenne 型肌营养不良症的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(7): 552-554.
- [14] KELLEY E F, CROSS T J, SNYDER E M, et al. Influence of  $\beta_2$  adrenergic receptor genotype on risk of nocturnal ventilation in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 221.
- [15] SONG Y F, MORALES L, MALIK A S, et al. Non-immunogenic utrophin gene therapy for the treatment of muscular dystrophy animal models[J]. Nat Med, 2019, 25(10): 1505-1511.
- [16] WILLIAMSON E, PEDERSON N, RAWSON H, et al. The effect of inspiratory muscle training on Duchenne muscular dystrophy: a meta-analysis[J]. Pediatr Phys Ther, 2019, 31(4): 323-330.
- [17] GOCHEVA V, SCHMIDT S, ORSINI A L, et al. Psychosocial adjustment and parental stress in Duchenne muscular dystrophy[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23(6): 832-841.
- [18] DOORENWEERD N, MAHFOUZ A, van PUTTEN M, et al. D15 - timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insights into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12575.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 王燕, 赵斯钰, 李霞, 等. Duchenne 型肌营养不良患儿抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(15): 8-13.

**Cite this article as:** WANG Y, ZHAO S Y, LI X, et al. Expression and clinical significance of dystrophin-glycoprotein complex in children with Duchenne muscular dystrophy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(15): 8-13.