

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.08.015

· 临床研究 ·

Duchenne型肌营养不良患者认知功能调查

董会^{1,2}, 周家蓬², 董玉茹², 牛亚运², 吴士文²

[摘要] **目的** 了解 Duchenne 型肌营养不良(DMD)患者认知功能损害情况。**方法** 2013年4月~2015年12月, 127例诊断明确的6~14岁DMD患者均行韦氏儿童智力量表第IV版检测, 分析言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)以及总智商(FSIQ)。**结果** 中国DMD患者FSIQ(93.2±18.6)分, VIQ(91.5±18.9)分, PIQ(96.6±19.5)分, 均低于正常人群的100分($P<0.001$); 显著高于国外DMD患者($P<0.001$)。FSIQ<70分的DMD患者13例(10.24%)。VIQ-PIQ差值得分(-5.0±16.6)。**结论** 约1/10的中国DMD患者有认知功能损害, 显著低于国外。言语智力比操作智力受损更重。

[关键词] Duchenne型肌营养不良; 认知功能; 韦氏儿童智力量表

Cognition of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy

DONG Hui^{1,2}, ZHOU Jia-peng², DONG Yu-ru², NIU Ya-yun², WU Shi-wen²

1. Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000, China; 2. Department of Neurology, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China

Correspondence to WU Shi-wen. E-mail: wu_shiwen@yahoo.com

Abstract: Objective To investigate the cognitive condition in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD). **Methods** Wechsler Intelligence Scale for Children IV (WISC-IV) was administered for 127 DMD patients aged 6~14 years from April, 2013 to December, 2015. The verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ) and full-scale intelligence quotient (FSIQ) scores were analyzed. **Results** The FSIQ, VIQ and PIQ were (93.2±18.6), (91.5±18.9), and (96.6±19.5), respectively, which were lower than 100 in normal population ($P<0.001$), and higher than that of patients abroad in the previous studies ($P<0.001$). There were 13 patients (10.24%) whose scores of FSIQ were less than 70. The VIQ-PIQ discrepancy score was (-5.0±16.6). **Conclusion** About 1/10 of Chinese DMD patients impair in cognitive function, which is significantly lower than that abroad. VIQ is more affected than PIQ.

Key words: Duchenne muscular dystrophy; cognitive function; Wechsler Intelligence Scale for Children

[中图分类号] R747.9 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2016)08-0952-05

[本文著录格式] 董会, 周家蓬, 董玉茹, 等. Duchenne型肌营养不良患者认知功能调查[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(8): 952-956.

CITED AS: Dong H, Zhou JP, Dong YR, et al. Cognition of patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2016, 22(8): 952-956.

Duchenne型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是我国最常见的X连锁隐性遗传的神经肌肉疾病, 发病率约1/5000~1/3500新生活男婴^[1-2]。DMD临床特点为广泛而不可逆的进行性肌肉无力及萎缩, 最终因心肺功能衰竭而死亡^[3]。dystrophin基因(XP21)编码抗肌萎缩蛋白(dystrophin), 参与维持肌细胞的稳定性, 是DMD发病的遗传学基础^[3-4]。dystrophin在体内广泛表达, 不仅累及骨骼肌、心肌和呼吸肌, 在中枢神经系统中也有表达, 尤其是大脑皮层、海马及小脑浦肯野纤维中^[5]。约1/3的DMD患者存在中枢神经系统损害, 主要包括认知功能障碍^[6-8]、学习能力受损、阅读障碍以及注意力缺陷/多动症、孤独

症、焦虑、抑郁等神经行为学及心理学异常^[9-10]。目前认知功能与年龄的关系尚无定论, 国外既往研究报道较多, 但结果并不完全一致^[11-12]。

2001年和2005年两篇Meta分析总结了之前40年间报道的DMD患者认知研究数据, 共纳入1224例DMD患者, 结果证实DMD患者的总智商(full-scale intelligence quotient, FSIQ)平均值为80.2分, 比正常人群低一个标准差^[11-12]。其中认知功能障碍(<70分)患者占34.8%。DMD患者的语言损害更重, 言语智商(verbal intelligence quotient, VIQ)平均值是80.4, 比操作智商(performance intelligence quotient, PIQ)低5分^[11]。Meta分析结果还发现FSIQ和PIQ与年龄不相关, 而

作者单位: 1. 新乡医学院, 河南新乡市 453000; 2. 武警总医院, 北京市 100039。作者简介: 董会(1989-), 女, 汉族, 河南新乡县人, 硕士研究生, 主要研究方向: 神经肌肉病、遗传代谢病。通讯作者: 吴士文(1970-), 男, 汉族, 江苏淮阴市人, 博士、副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向: 神经肌肉疾病、神经遗传病、脑血管病。E-mail: wu_shiwen@yahoo.com。

VIQ随着年龄增长显著增加^[12]。

我国DMD患者认知功能状况尚未见相关报道。本研究利用武警总医院DMD多学科联合门诊就诊的142例来自全国的DMD患者的认知功能评分及分测验得分,结合年龄、基因诊断、临床特点、治疗情况进行分析,并与国外Meta分析结果进行对比,以明确中国DMD患者认知功能改变情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013年4月~2015年12月在武警总医院DMD多学科联合门诊就诊,临床诊断为进行性肌营养不良症患者142例,均为男性,年龄6~14岁,平均(8.2±1.6)岁。

诊断标准:①5~6岁发病,临床表现为进行性四肢近端肌无力;②体格检查腓肠肌假性肥大,Gowers征阳性;③经基因检测或肌肉病理活检确诊为DMD;④年龄6岁以上,能够配合完成韦氏儿童智力量表测定。

排除标准:①存在精神病及其他神经遗传性疾病病史;②因肌无力等原因无法配合韦氏儿童智力量表检查。

本研究经武警总医院道德伦理委员会审核批准,所有患儿及其监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知评估

由同一名接受过专业培训的测试员对每例患者在安静的环境下采用韦氏儿童智力量表第IV版测试,完成测试需时30~40 min。韦氏儿童智力量表第IV版于2003年出版,后由我国京美测验公司与美国原出版公司合作,于2007年张厚粲先生主持下完成其中文版的修订,现已通过中国心理学会专家鉴定^[13],是目前中国市面上使用最多的一种韦氏评分方法。

1.2.2 确诊标准

所有患者均通过基因检测或肌肉病理活检方式初步确诊后,再结合临床症状、体征,由专科医师给予最后诊断。基因检测方法主要为多重连接探针扩增技术(Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA)及二代测序法检测DMD基因79个外显子大片段缺失或重复、点突变等。具体操作步骤为提取患者DNA,使用DMD基因特异引物进行扩增,PCR扩增产物进行测序分析。

1.2.3 疾病严重程度评估

疾病严重程度主要依据Vignos量表进行评定^[14]。1级,能够独立行走,上下楼梯不需要协助。2级,可以独立行走,爬楼梯需要扶护栏协助。3级,可独立行走,爬楼梯需要协助,且四阶梯试验时间大于12 s。4级,可独立行走,不能爬楼梯。5级,可独立行走,不能上楼,也不能从椅子上站起来。6级,无法独立行走。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据处理与分析。受试者韦氏儿童智力量表FSIQ、VIQ、PIQ的比较采用单样本 t 检验。IQ与年龄、Vignos量表的相关检验采用Pearson双变量相关性检验。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

去除资料不完整、无法通过基因或肌活检确诊,或最终确诊为Becker型肌营养不良(Becker muscular dystrophy, BMD)的患者,最后共入组患者127例。其中有家族史26例,占20.5%;124例患者行基因检测而确诊,3例为无基因结果而仅通过肌活检确诊;基因检测及肌活检均为阳性结果而确诊者共23例。124例行基因检测的患者中缺失突变的有85例,占68.5%;重复突变者13例,10.5%;其他突变类型,包括错义突变、无义突变、移码突变等共26例,占21.0%。45号外显子以后的突变约占60%,51号外显子上游的突变约占27%。所有入组的患者均来自中国大陆地区,覆盖了华北、华中、华南等大部分地区。疾病严重程度见表1。

2.2 认知功能水平

DMD患者的FSIQ、VIQ及PIQ得分均低于正常人群水平(100分)($P<0.05$),显著高于国外DMD患者^[11]($P<0.001$)。FSIQ得分49~141分,平均(93.2±18.6)分,其中70分以下认定为认知功能障碍,共13例(10.24%),明显低于国际上的1/3^[11-12]。PIQ得分55~145分,平均(96.6±19.5)分。VIQ得分52~136分,平均(91.5±18.9)分,比PIQ得分更低,70分以下18例(14.17%)。见图1、表2。

2.3 认知与年龄及疾病严重程度的关系

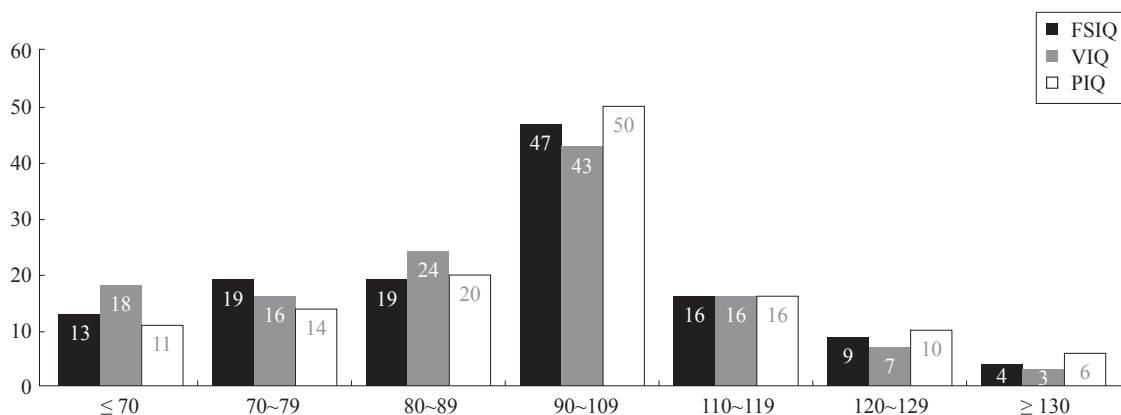
年龄与Vignos量表等级呈正相关($r=0.348$, $P<0.01$)。FSIQ、VIQ和PIQ与年龄和Vignos量表均呈负相关($P<0.01$),VIQ-PIQ差值与年龄和Vignos量表等级均不相关($P>0.05$)。见表3。

表1 DMD患者的Vignos量表评分等级分布

Vignos量表分级	n	百分比	累积百分比
1级	77	60.6	60.6
2级	16	12.6	73.2
3级	13	10.2	83.5
4级	3	2.4	85.8
5级	11	8.7	94.5
6级	7	5.5	100.0
合计	127	100.0	

表2 DMD患者韦氏儿童智力量表结果

IQ类型	n	得分	与正常人群相比			与Cotton等Meta分析结果相比 ^[11]		
			t	P	95%可信区间	t	P	95%可信区间
FSIQ	127	93.2±18.6	-4.082	<0.001	(-10.032, -3.480)	7.881	<0.001	(9.768, 16.320)
VIQ	127	91.5±18.9	-5.037	<0.001	(-11.790, -5.139)	6.626	<0.001	(7.810, 14.461)
PIQ	127	96.6±19.5	-1.986	0.049	(-6.53, -0.013)	6.462	<0.001	(7.747, 14.587)
VIQ-PIQ	127	-5.0±16.6	-3.434	0.001	(-7.931, -2.131)	0.046	0.963	(-2.854, 2.991)



注：70分以下，智力缺陷；70~79分临界状态；80~89分，中下(迟钝)；90~109分，中等；110~119分，中上(聪明)；120~129分，优秀；130分以上，非常优秀

图1 DMD患者的IQ分布图

表3 DMD患者IQ得分相关性检验结果

项目	n	FSIQ		VIQ		PIQ		VIQ-PIQ	
		r	P	r	P	r	P	r	P
年龄	127	-0.283	0.001	-0.245	0.006	-0.289	0.001	0.059	0.508
Vignos量表等级	127	-0.293	0.001	-0.295	0.001	-0.243	0.006	-0.051	0.568

3 讨论

DMD为X染色体隐性遗传的神经肌肉疾病，在人群中患病率极低，约为1/18,000，目前国内约有6.5万例患者^[15]。该病进展与运动能力损害相关，患者主要在5~6岁发病，出现爬楼梯困难，蹲起费力，10~13岁失去独立行走能力^[16]。大多数患者在20岁左右需要呼吸机辅助呼吸，最终由于心肺功能衰竭而死亡^[3,17]。DMD基因在中枢神经系统中亦呈高表达，其缺陷导致dystrophin蛋白缺失，从而使中枢神经系统

发育异常，以及突触功能、脑代谢及小脑功能改变等^[15,18]。

DMD的认知行为学研究起始于20世纪60年代^[19-20]，之后美国、法国、意大利、日本等多个国家对DMD认知功能做过相关研究，发现DMD患者的FSIQ得分在80分左右，比正常人群均值低1个标准差^[11]。而据我们的数据统计，中国DMD患者FSIQ平均分为93.2，较国外报道的平均分高^[10-11,21-22]。其中约10.24%的DMD患者FSIQ得分小于70分，考虑为认

知功能障碍,明显低于国际上报道的1/3^[11-12]。中国DMD患者呈现出言语智力比操作智力损害更重的现象,VIQ平均值比PIQ低4.6分,VIQ-PIQ差值的平均分为-5.0,与2001年Meta分析的结果基本一致。本研究结果显示中国DMD患者也有认知功能损害特点,且以语言功能损害更重。

本研究显示,DMD认知功能损害与年龄及Vignos量表评分均呈显著负相关,即随着DMD年龄的增大以及肌力的减退,其认知损害程度更重,这与国际上大多数的报道并不完全一致。国外学者关于DMD认知功能与年龄之间关系的研究结果不一,无论是正相关,负相关还是无相关均有报道^[12]。然而,在2005年Meta分析中,依据年龄将DMD患者分为4组,结果发现各年龄组之间FSIQ和PIQ分数接近,没有显著性差异;然而各年龄组之间VIQ有显著性差异^[12]。该结果提示DMD患者FSIQ和PIQ与年龄不相关,但言语智力与年龄增长显著正相关^[12]。当然,也有一些研究与我们的结果一致^[23-24],认为随着年龄的增加,疾病严重程度日趋增加,DMD认知评分更低,认知损害更重。如Black等研究表明,25个DMD患儿的年龄和IQ呈负相关($r=-0.40$),也认为DMD患者认知功能随着疾病进展恶化变坏^[23]。

20世纪90年代以来,关于DMD认知的研究主要集中在认知障碍机制的探讨及其与基因突变的相关性上,且DMD患者平均FSIQ分数显著提高(84~88.5)^[10,21-22]。目前关于其认知障碍机制研究较多,主要集中在抗肌萎缩蛋白亚型缺乏、中枢神经系统发育异常、突触功能改变、血脑屏障改变、大脑代谢改变及小脑功能异常等^[25]。解剖学研究显示,DMD患者存在脑萎缩,并可见神经元丢失和异位,神经胶质细胞增生、神经原纤维缠结、浦肯野纤维丢失、星形胶质细胞增生和细胞核空泡化等。这可能是由于dystrophin蛋白在神经系统发育前即已广泛存在于神经管,调节细胞周期,造成神经细胞迁移和分化异常等^[20]。多数学者认为,DMD认知功能障碍与基因突变的位置有关,尤其是与dystrophin基因的远端缺失明显相关,但其具体的机制仍不清楚^[21,26-27]。

dystrophin基因至少有4个内部启动子剪接到第30、45、56及63号外显子,产生更短的dystrophin片段,包括Dp140、Dp71等远端肌营养不良蛋白亚型。Dp140和Dp71是dystrophin基因在大脑中表达的主要形式,且与DMD患者认知功能障碍密切相关^[10]。Dp140转录自外显子45~79,翻译起始点位于51号外显子,是胎儿大脑发育期间的主要表达产物,参与神经心理功能发展^[22,26]。Dp71启动子位于外显子62和63

之间,是大脑中含量最丰富的dystrophin表达产物^[28]。多数研究通过检测Dp140及Dp71表达是否缺失对DMD患者进行基因分组,同时对各组DMD患者进行认知功能测试,发现缺乏Dp140及Dp71的DMD患者认知功能表现更差,从而得出Dp140和Dp71的损失与抗肌萎缩蛋白肌病患者认知损害的高风险相关,并强调其在正常认知发展中的作用。近年来,一些学者提出dystrophin基因远端缺失的DMD患者可能是通过阻断中枢神经系统dystrophin亚型(Dp140、Dp71、Dp116)的表达,破坏神经元与神经胶质细胞的内稳态,阻碍中枢神经系统发育^[26]。本研究并未对基因突变位点进行分组分析,但据统计45号外显子以后的突变约占60%,51号外显子上游的突变约占27%,明显高于认知损害发生率。本研究提示在基因突变位点基本一致的情况下^[29],中国DMD患者认知损害发生率更低。

认知功能损害仅出现在部分DMD患者中。与国外报道的数据相比,中国DMD患者认知损害的发生率较低,约有1/10的患者存在认知功能障碍;FSIQ、VIQ、PIQ平均得分低于正常水平,尤以语言损害更重。

造成这种差异的原因包括以下3个方面。一方面是统计时间上的差异。我们收集的数据是2013年~2015年来本院联合门诊就诊的患者;现在随着经济的发展,人民生活水平显著提高,DMD患者受教育程度也显著提高。这些因素都会对认知功能评估结果产生影响。2001年的Meta分析结果是基于前40年间DMD患者的认知数据,而近年研究发现,DMD患者认知相关研究报道FSIQ、VIQ、PIQ平均值均有所提高,但中国DMD患者韦氏智力水平仍高于国外报道的最高水平^[10,21-22]。

另一方面,入组患者年龄之间也有差异,Cotton等Meta分析纳入的1224名患者年龄2~27岁不等,使用的韦氏智力量表测试版本不一,且年龄较大的儿童,尤其是20岁以上的患者因运动功能显著下降,可能会影响得分^[12]。本研究对象是6~14岁中国DMD患者,且年龄集中在10岁以下。位于该年龄段的DMD患儿多数接受适龄教育,而且肌力累及较轻,可较好地完成韦氏儿童智力量表中的测试。

此外,种族和地域差异的影响也不能排除。有学者曾报道黑种人和白种人的IQ值相差达15分,提示种族之间存在明显的智力水平差异^[30]。国内DMD患者的种族基因、学习教育、日常生活、医疗条件的支持等与国外均有较大差异,这些因素都不同程度地影响了DMD患者认知的发展。

[参考文献]

- [1] McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2002, 81(11 Suppl): S108-S120.
- [2] Stark AE. Determinants of the incidence of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(19): 287.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Ricotti V, Roberts RG, Muntoni F. Dystrophin and the brain [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(1): 12.
- [6] Giliberto F, Ferreiro V, Dalamon V, et al. Dystrophin deletions and cognitive impairment in Duchenne/Becker muscular dystrophy [J]. *Neurol Res*, 2004, 26(1): 83-87.
- [7] Snow WM, Anderson JE, Jakobson LS. Neuropsychological and neurobehavioral functioning in Duchenne muscular dystrophy: a review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(5): 743-752.
- [8] Milic Rasic V, Vojinovic D, Pesovic J, et al. Intellectual ability in the duchenne muscular dystrophy and dystrophin gene mutation location [J]. *Balkan J Med Genet*, 2014, 17(2): 25-35.
- [9] Pane M, Lombardo ME, Alfieri P, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: phenotype-genotype correlation [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4): 705-709. e701.
- [10] Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(11):1472-1482.
- [11] Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43(7): 497-501.
- [12] Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47(4): 257-265.
- [13] 张厚粲. 韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)中文版的修订[J]. *心理科学*, 2009, 32(5): 1177-1179.
- [14] McDonald CM, McDonald DA, Bagley A, et al. Relationship between clinical outcome measures and parent proxy reports of health-related quality of life in ambulatory children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(9): 1130-1144.
- [15] 付雅,吴士文. Duchenne型肌营养不良症扩散张量成像研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(5): 369-373.
- [16] Dooley J, Gordon KE, Dodds L, et al. Duchenne muscular dystrophy: a 30-year population-based incidence study [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2010, 49(2): 177-179.
- [17] 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.
- [18] Hendriksen RG, Hoogland G, Schipper S, et al. A possible role of dystrophin in neuronal excitability: a review of the current literature [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 51: 255-262.
- [19] Dubowitz V. Intellectual Impairment in Muscular Dystrophy [J]. *Arch Dis Child*, 1965, 40(211): 296-301.
- [20] Rosman NP, Kakulas BA. Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study [J]. *Brain*, 1966, 89(4): 769-788.
- [21] Wingeier K, Giger E, Strozzi S, et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(1): 90-95.
- [22] Perumal AR, Rajeswaran J, Nalini A. Neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy [J]. *Appl Neuropsychol Child*, 2015, 4(1): 49-57.
- [23] Black FW. Intellectual ability as related to age and stage of disease in muscular dystrophy: a brief note [J]. *J Psychol*, 1973, 84(2d Half): 333-334.
- [24] Florek M, Karolak S. Intelligence level of patients with the Duchenne type of progressive muscular dystrophy (pmd-d) [J]. *Eur J Pediatr*, 1977, 126(4): 275-282.
- [25] 付雅,吴士文. Duchenne型肌营养不良不良认知障碍机制研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(5): 451-454.
- [26] Chamova T, Guergueltcheva V, Raycheva M, et al. Association between loss of dp140 and cognitive impairment in duchenne and becker dystrophies [J]. *Balkan J Med Genet*, 2013, 16(1): 21-30.
- [27] Krasowska E, Zablocki K, Gorecki DC, et al. Aberrant location of inhibitory synaptic marker proteins in the hippocampus of dystrophin-deficient mice: implications for cognitive impairment in duchenne muscular dystrophy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108364.
- [28] Daoud F, Angeard N, Demerre B, et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(20): 3779-3794.
- [29] Wang X, Wang Z, Yan M, et al. Similarity of DMD gene deletion and duplication in the Chinese patients compared to global populations [J]. *Behav Brain Funct*, 2008, 4: 20.
- [30] Rushton JP, Jensen AR. Thirty years of research on race differences in cognitive ability [J]. *Psychol Public Policy Law*, 2005, 11(2): 235-294.

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-03-24)