

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.05.014

· 综述 ·

Duchenne型肌营养不良认知障碍机制研究进展

付雅, 吴士文

[摘要] Duchenne型肌营养不良是一种常见的X染色体连锁隐性遗传神经肌肉病, 并常伴有认知障碍。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。

[关键词] Duchenne型肌营养不良; 认知障碍; 抗肌萎缩蛋白; 突触; 血脑屏障; 代谢; 小脑; 综述

Mechanisms of Cognitive Impairment of Duchenne's Muscular Dystrophy (review) FU Ya, WU Shi-wen. Clinical College of General Hospital of Armed Police Force, Anhui Medical University, Beijing 100039, China

Abstract: Duchenne's muscular dystrophy (DMD) is a common X-linked recessive neuromuscular disorder that associated with a spectrum of genetically based cognitive and behavioral disabilities. Several mechanisms have been discussed as the cause of cognitive impairment in patients with DMD: absence of different dystrophin isoforms, impairments in neurogenesis, changes of synaptic plasticity, blood-brain barrier alterations, brain metabolic differences, cerebellum disfunction, etc.

Key words: Duchenne's muscular dystrophy; cognitive impairment; dystrophin; synapse; blood-brain barrier; metabolism; cerebellum; review

[中图分类号] R747.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2014)05-0451-04

[本文著录格式] 付雅, 吴士文. Duchenne型肌营养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.

Duchenne型肌营养不良(Duchenne's muscular dystrophy, DMD)是一种进行性加重的X连锁隐性遗传肌肉变性疾病, 致病基因为DMD基因。约2/3患儿有家族遗传史, 而另外1/3患儿是DMD基因新发突变所致^[1]。DMD基因编译的抗肌萎缩蛋白(dystrophin)是肌细胞骨架蛋白的主要成分, 与肌纤维膜上多种糖蛋白结合为抗肌萎缩蛋白相关蛋白复合体(dystrophin-associated protein complex, DPC), 维持细胞的稳定性^[2]。抗肌萎缩蛋白在体内广泛存在, 尤其是在骨骼肌及中枢神经系统中。

DMD是一种严重的、累及多系统的疾病。患者3~5岁出现骨盆带肌无力, 逐渐出现走路慢, 脚尖着地, 易摔跤, 上楼困难及蹲位起立困难, 并出现DMD特征性的Gower征。患者多在12岁左右不能行走。后期因心肌细胞纤维化, 造成扩张型心肌病, 可引起心脏节律的改变及心衰^[3]。出现呼吸肌肉受累时, 可表现为限制性呼吸障碍, 10岁以后用力肺活量每年减少8%~12%^[4], 最终产生呼吸功能衰竭。后期所有患者都会出现脊柱侧弯, 加重运动障碍, 并进一步影响患者呼吸功能^[5]。大多患者在20岁左右因呼吸循环功能障碍而死亡。近年来, 大量研究发现DMD存在中枢神经系统受累, 并伴有认知障碍。DMD患者认知障碍的机制尚不明确, 目前研究主要集中在其抗肌萎缩蛋白缺乏、神经系统发育异常、突触功能改变、血脑屏障改变、代谢改变及小脑功能异常等方面, 本文针对以上几方面进行综述。

1 DMD认知功能概况

大量文献报道DMD患者存在认知障碍。Duchenne本人在对该疾病最初描述中, 记录了一些患儿存在认知功能损害。DMD患儿认知功能个体差异很大, 且为非进展性, 与疾病的严重程度无明显相关^[6]。一项721例DMD患者的Meta分析显示, DMD患儿平均智商为82, 比正常儿童低1个标准差, 并且19% DMD患儿低于70, 3%低于50^[7]。

DMD认知障碍主要表现为口头短时记忆^[8]及口语语音处理损害^[9]。正常智力DMD患儿, 这种缺陷仍然存在^[9]。DMD患者语言表达较差, 并且存在阅读障碍及口语流利度差等情况^[8]。相关量表检测显示, DMD患儿在故事复述^[8-9]、句子复述^[10]和数字广度^[9-11]等测验中表现较差。神经心理学的其他检测, 如感知觉、注意力、执行力和实践能力等显示, DMD患儿在注意力及执行力等方面较差^[11]。这表明DMD认知障碍不仅仅是因为词语记忆处理功能障碍, 而是包含注意力、执行力等多种方面损害的认知功能损害。DMD常并发多种神经精神疾病, 包括注意缺陷多动障碍, 发病率为11%~20%; 孤独症, 发病率为3%~4%; 强迫症, 发病率为5%~60%^[12]。

2 抗肌萎缩蛋白及其亚型缺乏

DMD基因含有至少8个启动子, 产生的抗肌萎缩蛋白亚型中有7种在中枢神经系统中大量表达^[13]。全长抗肌萎缩蛋白Dp427M主要分布于中枢神经系统胶质细胞、血管内皮细胞;

作者单位: 安徽医科大学武警总医院临床学院, 北京市 100039。作者简介: 付雅(1990-), 女, 汉族, 安徽阜阳市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 神经肌肉病。通讯作者: 吴士文。

Dp427B 主要分布于皮质及海马锥体神经元细胞; Dp427P 主要分布于胎儿小脑和浦肯野细胞; Dp260 主要存在于视网膜; Dp140 广泛分布于星形胶质细胞及神经垂体; Dp116 主要存在于晚期胎儿大脑和间脑; Dp71 在脑中广泛分布, 主要存在于大脑皮质、海马、嗅球、垂体等^[14]。目前认为, DMD 认知障碍很可能与抗肌萎缩蛋白及其亚型缺乏相关, 尤其与以 45 号外显子做为第一外显子启动转录产物的 Dp140 和以 63 号外显子做为第一外显子启动转录产物的 Dp71 关系密切。Dp71 缺失与 DMD 重度认知障碍相关, Dp71 缺乏的儿童智商平均低于常模 2 个标准差^[15]。D'Angelo 等通过将 DMD 患者分为含有 Dp140 蛋白亚型组及不含 Dp140 蛋白亚型组进行比较, 发现不含 Dp140 的 DMD 患者认知障碍更为严重; 而突变仅影响全长的亚型, 较少出现智力损害^[16]。所以一些学者认为, 认知功能改变与患者基因突变位置相关: 突变位点位于外显子 63 以下(基因突变造成所有亚型损害)的患者常伴有严重的认知障碍; 突变位点位于外显子 30 以上的患者, 只存在轻度认知障碍。

3 中枢神经系统发育

DMD 患者存在中枢神经系统发育异常, 脑组织病理可发现中枢神经元异常迁移、异常排列及极化等^[17]。抗肌萎缩蛋白及其亚型在神经系统发育之前广泛存在于神经管中^[18], 并在中枢神经系统发育中发挥重要作用。但抗肌萎缩蛋白的缺乏与神经系统发育的关系目前尚未明确。目前研究发现, 抗肌萎缩蛋白缺乏影响一系列离子通道、配体门控受体、细胞内信号传导分子及细胞外基质相关蛋白。一些学者认为, 在神经系统发育阶段, 抗肌萎缩蛋白缺乏的个体细胞内钙离子含量异常, 从而影响细胞周期调节, 造成神经细胞迁移和室周细胞分化异常等^[19]。而 Deng 等发现, 一氧化氮(nitric oxide, NO)能调节神经细胞形成, 促进中枢神经系统细胞增生, 抑制细胞分化。DMD 患者肌肉缺乏抗肌萎缩蛋白, 造成一氧化氮合酶减少, NO 生成减少, 使中枢神经系统增生及分化异常。在 DMD 动物模型中, mdx 小鼠通过提高 NO 量, 可以修复海马组织中神经细胞增殖和分化的错误^[20]。

4 突触功能

抗肌萎缩蛋白广泛存在于海马锥体细胞神经元、新皮质锥体细胞神经元、杏仁核和小脑浦肯野细胞突触后膜, 并与 γ -氨基丁酸 A 型(gamma aminobutyric acid A, GABAA)受体相关^[21]。通过对 mdx 小鼠及 DMD 患者脑组织研究发现, GABAA 受体含量明显减少, 且小脑^[22]和海马^[23]的抑制性 GABAA 能突触功能改变。在 mdx 小鼠小脑浦肯野细胞中, 抑制性突触后电位(inhibitory post synaptic current, IPSC)的频率和强度都明显减低, 长时程抑制(long-term depression, LTD)减少^[24]。这能在一定程度上解释 DMD 患者及 mdx 小鼠的认知障碍及行为学异常^[25]。在海马锥体细胞层, 抗肌萎缩蛋白的缺失不影响 IPSC 的产生, 抑制电位的释放可能性增加^[25]。Vaillend 等发现, 在 mdx 小鼠海马特定突触中, 长时程增强、短时程增强及抑制释放增加, 考虑与其长时程记忆及空间记忆损害相关^[26]。

一些学者发现, 抗肌萎缩蛋白亚型 Dp71 与突触功能相

关。在 Dp71 缺乏小鼠中, 突触中谷氨酸盐传递提高, 突触可塑性明显减低, 表现出探索及发现行为减少, 空间学习及记忆力降低^[27]。

5 血脑屏障改变

抗肌萎缩蛋白广泛存在于血脑屏障结构中, 其改变影响血脑屏障功能。通过对 mdx 小鼠脑微血管进行抗肌萎缩蛋白免疫组织化学染色, Lidov 等发现了抗肌萎缩蛋白的存在^[28]。Blake 等在星形胶质细胞血管周围终足中同样发现了抗肌萎缩蛋白^[29]。Ueda 等发现, 抗肌萎缩蛋白相关复合物不仅存在于脑血管周围星形胶质细胞终足, 并且存在于内皮细胞, 并在血脑屏障中发挥重要作用^[30]。在 mdx 小鼠血脑屏障中, 抗肌萎缩蛋白影响细胞紧密连接相关蛋白 zonula occludens-1 (ZO-1)和内皮细胞肌动蛋白的表达及含量, 其缺失破坏细胞连接, 使血管通透性增加, 造成血脑屏障破坏。在 mdx 小鼠中还发现水通道蛋白-4 的改变。DPC 能固定水通道蛋白-4 于胶质细胞^[31]。mdx 小鼠水通道蛋白-4 缺失, 使大脑水平衡改变^[32]。血脑屏障具有保持脑组织内环境稳定的作用, 对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要生物学意义, 推测血脑屏障的破坏在 DMD 中枢神经系统功能及认知功能改变中发挥重要作用。

6 大脑代谢改变

DMD 患者大脑代谢及代谢产物含量存在一定异常。对 DMD 患者及 mdx 小鼠进行头颅 ³¹P 磁共振波谱(MRS)检查, 发现无机盐与三磷酸腺苷(ATP)的比例升高^[33]。而通过对 mdx 小鼠 ¹H MRI 检查, 在脑组织中发现区域特异性增高的甘油、肌醇、丙氨酸、乳酸以苏氨酸^[34]。在 DMD 患者中, 小脑的总胆碱/总肌酸(Chtot/Crtot)和总胆碱/总 N-乙酰复合物(Chtot/NAtot)的比率均升高, 但在 DMD 患者额叶未发现上述异常^[35]。Kato 等在大脑后部发现相似但更为显著的胆碱能异常^[36]。考虑原因可能与大脑后部细胞密度高, 且乙酰胆碱受体减少, 代偿性胆碱能化合物升高相关。但是上述代谢异常和认知障碍未发现明显强相关性。

对 DMD 患者行正电子发射计算机断层显像(PET)检查, 发现内侧颞叶、皮质感觉运动区、颞叶侧部、小脑糖代谢功能减退, 并且右侧大脑半球比左侧大脑半球糖代谢减低更为明显, 推测感觉运动区代谢减低与 DMD 患者肢体运动障碍相关, 而颞叶及小脑代谢功能减低与 DMD 患者认知及行为障碍相关^[37]。

7 小脑功能异常

DMD 认知障碍与其小脑功能异常有密切关系。小脑不仅存在运动协调功能, 并且对信息处理也有一定的协调功能^[38]。心理学检查发现, 在执行词语记忆及阅读任务时, 小脑是活跃的, 并且随着任务难度的增加, 小脑活跃程度提高^[39]。fMRI 等影像学研究证实执行词语记忆及阅读任务时小脑活跃^[40]。小脑的损害可解释 DMD 患者存在的词语记忆及阅读障碍等认知障碍。DMD 患儿认知功能损害中的口语语音处理损害和单个词语发音障碍的临床表现, 与小脑损害患者症状有极大相似性^[41]。一些学者认为, DMD 认知功能改变与抗肌萎缩蛋白缺乏后皮质-小脑环路改变相关。皮质-小脑环路连接小脑半球外

侧部及大脑皮质, 既往被认为是协调运动的重要通路。小脑不仅通过皮质-小脑环路从大脑皮质前叶接受运动觉, 也从大脑皮质后部接受视觉、听觉和体感觉, 以及大量相关区域的信息, 与认知功能密切相关^[42]。

DMD为我们研究单基因改变导致的必需蛋白缺失与认知功能的关系提供了重大机遇。目前关于DMD认知障碍及其机制研究很多, 但是上述机制不能完全解释其认知障碍, 仍待进一步研究。目前DMD基因治疗, 如外显子跳跃治疗、腺相关病毒转染等, 对于中枢神经系统作用仍无明确结论, 需进一步研究。

[参考文献]

- [1] Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of DMD gene in normal and affected individual [J]. *Cell*, 1987, 50(3): 509-517.
- [2] Barbujani G, Russo A, Daniel GA, et al. Segregation analysis of DMD families: significant departure from the expected proportion of sporadic cases [J]. *Hum Genet*, 1990, 84(6): 522-526.
- [3] Yotsukura M, Yamamoto A, Kajiwara T, et al. QT dispersion in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy [J]. *Am Heart J*, 1999, 137(4): 672-677.
- [4] Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, et al. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(12): 2191-2194.
- [5] Ragette R, Mellies U, Schwake C, et al. Patterns and predictors of sleep disorders breathing in primary myopathies [J]. *Thorax*, 2002, 57(8): 724-728.
- [6] Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscl Disord*, 1994, 4(4): 359-369.
- [7] Emery A, Muntonni F. *Duchenne Muscular Dystrophy* [M]. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [8] Karagan NJ, Zellweger HU. Early verbal disability in children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 1978, 20(4): 435-441.
- [9] Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, et al. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy [J]. *Neurology*, 2000, 54(11): 2127-2132.
- [10] Hinton VJ, Fee RJ, Goldstein EM, et al. Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(2): 123-128.
- [11] Billard C, Gillet P, Barthez M, et al. Reading ability and processing in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 1998, 40(1): 12-20.
- [12] Hendriksen JG, Vles JS. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of ADHD, autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder [J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(5): 477-481.
- [13] Chelly J, Hamard G, Koulakoff A, et al. Dystrophin gene is transcribed from different promoters in neuronal and glial cells [J]. *Nature*, 1990, 334(6261): 64-65.
- [14] Sadoulet-Puccio HM, Kunkel LM. Dystrophin and its isoforms [J]. *Brain Pathol*, 1996, 6(1): 25-35.
- [15] Moizard MP, Toutain A, Fournier D, et al. Severe cognitive impairment in DMD: obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening [J]. *Eur J Hum Genet*, 2000, 8(7): 552-556.
- [16] D'Angelo MG, Lorusso ML, Civati F, et al. Neurocognitive profiles in Duchenne muscular dystrophy and gene mutation site [J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 45(5): 292-299.
- [17] Hatten ME. Central nervous system neuronal migration [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22: 511-539.
- [18] Schofield JN, Blake DJ, Simmons C, et al. Apo-dystrophin-1 and apo-dystrophin-2, products of the Duchenne muscular dystrophy locus: expression during mouse embryogenesis and in cultured cell lines [J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(8): 1309-1316.
- [19] McEnery MW, Vance CL, Begg CM, et al. Differential expression and association of calcium channel subunits in development and disease [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 1998, 30(4): 409-418.
- [20] Deng B, Glanzman D, Tidball JG. Nitric oxide generated by muscle corrects defects in hippocampal neurogenesis and neural differentiation caused by muscular dystrophy [J]. *J Physiol*, 2009, 587(8): 1769-1778.
- [21] Sekiguchi M, Zushida K, Yoshida M, et al. A deficit of brain dystrophin impairs specific amygdala GABAergic transmission and enhances defensive behaviour in mice [J]. *Brain*, 2008, 132(1): 124-135.
- [22] Kueh SL, Head SI, Morley JW. GABA(A) receptor expression and inhibitory post-synaptic currents in cerebellar Purkinje cells in dystrophin-deficient mdx mice [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(2): 207-210.
- [23] Balasubramanian S, Fung ET, Haganir RL. Characterization of the tyrosine phosphorylation and distribution of dystrobrevin isoforms [J]. *FEBS Lett*, 1998, 432(3): 133-140.
- [24] Anderson JL, Head SI, Morley JW. Long-term depression is reduced in cerebellar Purkinje cells of dystrophin-deficient mdx mice [J]. *Brain Res*, 2004, 1019(1-2): 289-292.
- [25] Graciotti L, Minelli A, Minciacchi D, et al. GABAergic miniature spontaneous activity is increased in the CA1 hippocampal region of dystrophic mdx mice [J]. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(3): 220-226.

- [26] Vaillend C, Billard JM. Facilitated CA1 hippocampal synaptic plasticity in dystrophin-deficient mice: role for GABAA receptors ?[J]. *Hippocampus*, 2002, 12(6): 713-717.
- [27] Daoud F, Candelario-Martínez A, Billard JM, et al. Role of mental retardation-associated dystrophin-gene product Dp71 in excitatory synapse organization, synaptic plasticity and behavioral functions [J]. *PloS One*, 2009, 4(8): e6574.
- [28] 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.
- [29] Blake DJ, Hawkes R, Benson MA, et al. Different dystrophin-like complexes are expressed in neurons and glia [J]. *J Cell Biol*, 1999, 147(3): 645-657.
- [30] Ueda H, Baba T, Terada N, et al. Immunolocalization of dystrobrevin in the astrocytic endfeet and endothelial cells in the rat cerebellum [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 283(2): 121-124.
- [31] Neely JD, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, et al. Syntrophin-dependent expression and localization of Aquaporin-4 water channel protein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24): 14108-14113.
- [32] Frigeri A, Nicchia GP, Nico B, et al. Aquaporin-4 deficiency in skeletal muscle and brain of dystrophic mdx- mice [J]. *FASEB J*, 2001, 15(1): 90-98.
- [33] Tracey I, Scott RB, Thompson CH, et al. Brain abnormalities in Duchenne muscular dystrophy: phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and neuropsychological study [J]. *Lancet*, 1995, 345(8960): 1260-1264.
- [34] Tracey I, Dunn JF, Parkes HG, et al. An in vivo and in vitro H-magnetic resonance spectroscopy study of mdx mouse brain: abnormal development or neural necrosis ?[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 141(1-2): 13-18.
- [35] Rae C, Scott RB, Thompson CH, et al. Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy: a 1H magnetic resonance and neuropsychological study [J]. *J Neurol Sci*, 1998, 160(2): 148-157.
- [36] Kato T, Nishina M, Matsushita K, et al. Increased cerebral choline-compounds in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(6): 1435-1437.
- [37] Lee JS, Pfund Z, Juhasz C, et al. Altered regional brain glucose metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a PET study [J]. *Muscle Nerve*, 2002, 26(4): 506-512.
- [38] Glickstein M. Motor skills but not cognitive tasks [J]. *Trends Neurosci*, 1993, 16(11): 450-451.
- [39] Booth JR, Macwhinney B, Thulborn KR, et al. Functional organization of activation patterns in children: whole brain fMRI imaging during three different cognitive tasks [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1999, 23(4): 669-682.
- [40] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies [J]. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12(1): 1-47.
- [41] van Dongen HR, Catsman-Berrepoets CE, van Mourik M. The syndrome of 'cerebellar' mutism and subsequent dysarthria [J]. *Neurology*, 1994, 44(11): 2040-2046.
- [42] Leiner HC, Leiner AL, Dow RS. The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills [J]. *Behav Brain Res*, 1991, 44(2): 113-128.