

论著·临床研究

## Duchenne 肌营养不良患儿的智力特点及 与基因突变关系初步探讨

王丽波 麻宏伟 王琳 田晓博 胡曼 任爽 谭迎花

(中国医科大学附属盛京医院发育儿科, 辽宁 沈阳 110004)

**[摘要]** 目的 了解国内 Duchenne 肌营养不良(DMD) 患儿智力水平及智力低下的比例, 初步探讨 DMD 患儿智力的结构特点及与基因突变类型的关系。方法 选择 2009 年 1 月至 2011 年 3 月的 102 例 DMD 患儿, 其中 84 例患儿通过多重连接依赖式探针扩增(MLPA) 方法进行 DMD 基因检测。102 例 DMD 患儿中, 选择  $\geq 6$  岁的 50 例 DMD 患儿作为 DMD 组; 另选取 50 例年龄、性别与 DMD 组匹配的健康体检儿童作为对照组。采用韦氏智力量表对两组儿童进行智力及智力结构分析。结果 102 例 DMD 患儿的平均智商为  $84 \pm 21$ , 其中 30 例(29.4%) 总智商低于 70。DMD 组患儿总智商、言语智商、操作智商及其 11 项分测验得分均显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。其中 DMD 基因 56-79 号外显子突变患儿的智商最低 ( $59.3 \pm 11.9$ ), 另外 45-55 号外显子突变患儿的智商 ( $88.6 \pm 1.9$ ) 明显低于 1-29 号 ( $97.5 \pm 9.6$ ) 和 30-44 号 ( $102.8 \pm 3.8$ ) 外显子突变的患儿 ( $P < 0.01$ )。结论 DMD 患儿的总智商、言语智商、操作智商均显著低于正常儿童。DMD 患儿智力低下与基因突变存在联系。

[中国当代儿科杂志 2011, 13(10):804-807]

**[关键词]** Duchenne 肌营养不良; 智力; 基因突变; 儿童

**[中图分类号]** R746.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)10-0804-04

### Relationship between gene mutations and intelligence in children with Duchenne muscular dystrophy

WANG Li-Bo, MA Hong-Wei, WANG Lin, TIAN Xiao-Bo, HU Man, REN Shuang, TAN Ying-Hua. Department of Developmental Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Ma H-W, Email: mahongwei1960@yahoo.com.cn)

**Abstract: Objective** To study the level of intelligence in children with Duchenne muscular dystrophy (DMD), and the relationship between the level of intelligence and gene mutations. **Methods** One hundred and two children with DMD between January 2009 and March 2011 were enrolled. DMD gene detection was performed through the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in 84 cases. The level and the structure of intelligence were evaluated by Chinese Wechsler Intelligence Scale for Children (C-WISC) in 50 children with DMD ( $\geq 6$  years old; DMD group) and in 50 age- and gender-matched healthy children (control group). **Results** The average intelligence quotient (IQ) was  $84 \pm 21$  in 102 children with DMD. Thirty patients (29.4%) had the full intelligence quotient (FIQ) less than 70. The FIQ, verbal intelligence quotient (VIQ), performance intelligence quotient (PIQ) and the scores of 11 sub-tests of intelligence in the DMD group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.01$ ). The IQ in patients with gene mutations at exon 56-79 was the lowest ( $59.3 \pm 11.9$ ), followed by in patients with gene mutations at exon 45-55 ( $88.6 \pm 1.9$ ), at exon 1-29 ( $97.5 \pm 9.6$ ) and at exon 30-44 ( $102.8 \pm 3.8$ ) ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** The FIQ, VIQ and PIQ in children with DMD are lower than those in healthy children. There is association between mental retardation and gene mutations.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(10):804-807]

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy; Intelligence; Gene mutation; Child

Duchenne 肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是最常见的进行性肌营养不良, 由 dystrophin 基因突变导致 dystrophin 蛋白缺失引起, 人群发病率为 1/3500 个男性活婴<sup>[1]</sup>。进行性加重

的对称性肌无力和肌萎缩是 DMD 患儿的共同特点, 其中部分患儿存在明显的认知功能障碍<sup>[2]</sup>。根据目前研究显示, DMD 患儿的认知功能障碍可能与 dystrophin 基因突变位置及突变后的 dystrophin 蛋白

[收稿日期]2011-04-11; [修回日期]2011-06-01

[作者简介]王丽波,女,硕士研究生。

[通信作者]麻宏伟,教授。

在大脑中的表达量有关。为此本研究通过检测DMD患儿的智力、智力结构、基因突变类型,初步探讨基因突变位置与智力之间的关系,以帮助临床更好并快速地进行DMD基因突变筛查。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2009年1月至2011年3月于中国医科大学附属盛京医院发育儿科就诊的102例DMD患儿,年龄4个月至16岁。根据不同的年龄组采用不同的智力测试方法,其中10例采用Bayley婴儿发育量表,27例采用中国比内智力量表,15例采用中国韦氏幼儿智力量表,50例采用中国韦氏儿童智力量表。临床诊断主要依据典型的症状体征、血清肌酸激酶、心电图等检查。其中84例患儿通过多重连接依赖式探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)方法进行DMD基因检测。根据Desguerre等<sup>[3]</sup>报道Dystrophin基因启动转录表达产物不同及基因检测结果将84例DMD患儿分为以下5组:(1)DMD基因突变阴性组(20例);(2)DMD基因1-29号外显子突变组(28例);(3)DMD基因30-44号外显子突变组(15例);(4)DMD基因45-55号外显子突变组(10例);(5)DMD基因56-79号外显子突变组(11例)。因中国韦氏儿童智力量表最能反映儿童智力结构特征,故本研究将102例DMD患儿中智力测试采用中国韦氏儿童智力量表的50例DMD患儿作为DMD组。按照1:1匹配选择同性别、家庭条件相似、年龄相差不超过3个月的正常体检儿童50例作为对照组。两组均除外新生儿窒息、癫痫等影响儿童智力发育的疾病。

### 1.2 方法

中国韦氏儿童智力量表(C-WISC)由湖南医科

大学龚耀先<sup>[4]</sup>修订,适用于6~16岁年龄段儿童。该量表共11项分测验,其中言语分测验6项即知识(I)、分类(C)、领悟(S)、算术(A)、数字广度(D)、词汇(V);操作测验5项即填图(PC)、图片排列(PA)、木块图(BD)、图形拼凑(OA)、编码(Cd)。从分测验中分别获得言语量表分(V)、操作量表分(P)及总量表分(F)。根据手册计算言语智商(VIQ)、操作智商(PIQ)、总智商(FIQ);3个因子智商:言语理解因子(VC:I+V+C+S)、知觉组织因子(PO:PC+PA+BD+OA)、记忆/注意力因子(M/C:A+D+Cd);PIQ与VIQ的差值。中国城市修订版Bayley婴儿发育量表(BSID)适用于2~30个月儿童<sup>[5]</sup>,它包括3个互补部分:智力量表、运动量表和行为记录。中国比内智力量表由北京大学吴天敏修订<sup>[6]</sup>,适用于2~18岁儿童。中国韦氏幼儿智力量表(C-WYCSI)由湖南医科大学龚耀先修订<sup>[7]</sup>,适用于3岁10个月至6岁儿童。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件,所有资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或率(%)表示。经方差齐性及正态分析的检验,非正态分布的计量资料取自然对数后,符合正态分布规律。两组比较采用配对样本t检验,计数资料的分析采用卡方检验,组间比较运用方差分析及SNK-q检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DMD组与对照组儿童基本情况

50例DMD组与对照组均为男性,两组儿童自然分娩与剖宫产所占比例及在出生体重、胎龄、年龄、父母受教育程度、家庭人均收入等方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组资料具有可比性。见表1。

表1 DMD组与对照组儿童基本情况的比较 ( $n=50; \bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 出生体重(kg) | 胎龄(周)    | 平均年龄(岁) | 父亲受教育程度(年) | 母亲受教育程度(年) | 家庭收入(千元) |
|------|----------|----------|---------|------------|------------|----------|
| 对照组  | 3.5±0.4  | 39.8±0.8 | 8.7±1.8 | 9.6±3.0    | 9.3±2.6    | 2.0±0.8  |
| DMD组 | 3.3±0.5  | 39.6±0.9 | 8.8±2.3 | 9.9±3.0    | 9.6±3.4    | 1.9±0.8  |
| t值   | -1.6     | -1.6     | -0.9    | 0.7        | 0.7        | -9.2     |
| P值   | 0.1      | 0.1      | 0.4     | 0.5        | 0.5        | 0.4      |

### 2.2 DMD组与对照组智力水平测试结果的比较

102例DMD患儿平均智商为84±21分,有30例(29.4%)患儿的总智商(full intelligence quotient, FIQ)低于70,其中轻度智力低下22例(50≤IQ<70),中重

度智力低下8例(IQ<50);对采用C-WISC方法进行智力测试的50例DMD患儿进行智力结构分析,发现DMD组患儿FIQ、VIQ、PIQ及其11项分测验得分均低于对照组( $P < 0.01$ );在因子智商中,言语理

解因子、知觉组织因子和记忆/注意力因子均显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ) ,见表2。

表2 DMD组与对照组C-WISC结果比较 ( $n = 50; \bar{x} \pm s$ )

| 项目           | 对照组          | DMD组        | t值  | P值    |
|--------------|--------------|-------------|-----|-------|
| 知识(I)        | 10.2 ± 2.6   | 7.3 ± 3.4   | 4.6 | <0.01 |
| 分类(S)        | 12.6 ± 2.4   | 7.9 ± 3.9   | 6.0 | <0.01 |
| 算术(A)        | 11.8 ± 2.3   | 6.9 ± 4.0   | 6.1 | <0.01 |
| 词汇(V)        | 10.8 ± 2.6   | 8.1 ± 2.4   | 5.6 | <0.01 |
| 领悟(C)        | 10.2 ± 2.5   | 6.6 ± 3.4   | 5.2 | <0.01 |
| 数字广度(D)      | 10.5 ± 2.4   | 6.3 ± 4.0   | 5.6 | <0.01 |
| 填图(PC)       | 9.4 ± 2.6    | 7.6 ± 2.4   | 4.0 | <0.01 |
| 图片排列(PA)     | 9.8 ± 2.5    | 6.7 ± 2.3   | 6.8 | <0.01 |
| 积木(BD)       | 12.0 ± 2.8   | 8.2 ± 3.6   | 7.3 | <0.01 |
| 图形拼凑(OA)     | 11.3 ± 3.0   | 9.5 ± 3.5   | 3.3 | <0.01 |
| 编码(Cd)       | 10.8 ± 2.2   | 7.3 ± 3.7   | 4.9 | <0.01 |
| 言语智商(VIQ)    | 107.6 ± 8.7  | 83.2 ± 17.8 | 8.1 | <0.01 |
| 操作智商(PIQ)    | 104.7 ± 11.1 | 82.9 ± 16.6 | 7.8 | <0.01 |
| 总智商(FIQ)     | 107.2 ± 8.6  | 80.8 ± 18.0 | 8.8 | <0.01 |
| 言语理解因子(VC)   | 105.8 ± 9.4  | 84.1 ± 17.5 | 7.5 | <0.01 |
| 知觉组织因子(PO)   | 104.5 ± 11.8 | 85.9 ± 16.0 | 7.5 | <0.01 |
| 记忆/注意因子(M/C) | 107.3 ± 12.7 | 77.4 ± 22.6 | 7.3 | <0.01 |

### 2.3 DMD组和对照组VIQ与PIQ平衡性测试结果比较

DMD组50例患儿中,VIQ与PIQ差值 $\geq 15$ 者12例(24%),其中VIQ>PIQ者6例,PIQ>VIQ者6例;对照组中VIQ与PIQ差值 $\geq 15$ 者10例(20%),其中VIQ>PIQ者8例,PIQ>VIQ者2例,两组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.33, P > 0.05$ )。

### 2.4 DMD患儿智力低下与基因突变位置的关系

通过MLPA方法进行DMD基因分析的84例DMD患儿,基因检出阳性者64例(76%),检出阴性者20例。本研究发现DMD基因56-79号外显子突变患儿的智力最低,45-55号外显子突变患儿的智力明显也低于1-29号和30-44号外显子突变的患儿( $P < 0.01$ )。见表3和图1。

表3 DMD 5组间智力测试结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 基因分析分组       | n  | $\bar{x} \pm s$                | F值   | P值    |
|--------------|----|--------------------------------|------|-------|
| 突变阴性组        | 20 | 75.8 ± 20.1                    |      |       |
| 1-29号外显子突变组  | 28 | 97.5 ± 9.6 <sup>a</sup>        |      |       |
| 30-44号外显子突变组 | 15 | 102.8 ± 3.8 <sup>a</sup>       | 69.7 | <0.01 |
| 45-55号外显子突变组 | 10 | 88.6 ± 1.9 <sup>a,b,c</sup>    |      |       |
| 56-79号外显子突变组 | 11 | 59.3 ± 11.9 <sup>a,b,c,d</sup> |      |       |

a: 与突变阴性组比较  $P < 0.01$ ; b: 与1-29号外显子突变组比较  $P < 0.01$ ; c: 与30-44号外显子突变组比较  $P < 0.01$ ; d: 与45-55号外显子突变组比较  $P < 0.01$

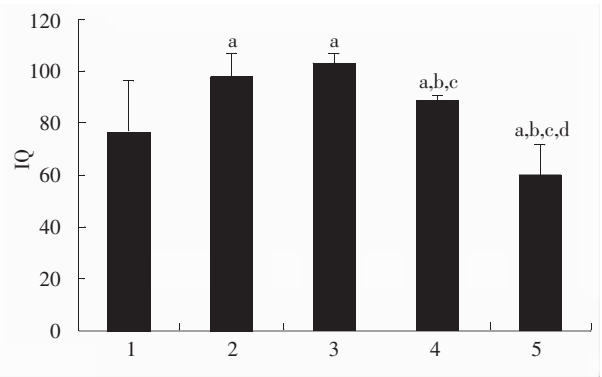


图1 DMD 5组间平均智力水平 1: DMD基因突变阴性组; 2: 1-29号外显子突变组; 3: 30-44号外显子突变组; 4: 45-55号外显子突变组; 5: 基因56-79号外显子突变组。a: 与突变阴性组比较  $P < 0.01$ ; b: 与1-29号外显子突变组比较  $P < 0.01$ ; c: 与30-44号外显子突变组比较  $P < 0.01$ ; d: 与45-55号外显子突变组比较  $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

本研究结果显示DMD患儿智力低下人数占29.4%,所占比例与国外D'Angelo等<sup>[2]</sup>报道相近。50例DMD组FIQ、VIQ、PIQ和11项分测验得分均低于对照组,提示DMD患儿认知能力和学习能力较正常儿童差。Cotton等<sup>[8]</sup>以Wechsler智力量表和Stanford-Biner智力量表为标准,通过Meta分析1224例DMD患儿,发现DMD患儿在语言的推理和处理上存在缺陷。Fabbro等<sup>[9]</sup>对8名DMD患儿进行广泛的神经心理测验及语言评估,发现均存在不同程度的口语语言处理困难,特别是造句能力的损害尤为严重。研究表明正常人大脑半球功能有不对称,若VIQ与PIQ相差 $\geq 15$ 提示受试者存在左右大脑半球功能发展不平衡,可作为判断一侧脑功能障碍的证据之一<sup>[10-11]</sup>。本研究显示DMD患儿VIQ与PIQ差值与对照组比较差异无显著性,提示DMD患儿不存在两侧大脑发育不平衡问题,进一步提示dystrophin蛋白及其亚型在左右两侧大脑表达减少程度一致。

因子分析是评估认知能力的重要手段。Kaufman因子分析理论认为VIQ与PIQ的11个分测验负荷了3个因子,其中言语理解因子主要测量与言语密切相关的能力,知觉组织因子测量与知觉运动密切相关的能力,注意力和记忆因子测量与算数、注意和短时记忆有关的能力。本研究中50例DMD组3因子得分均低于对照组,提示DMD患儿的言语理解和表达能力、视觉分析和空间综合推理能力、计算能力、注意和记忆能力差。

人类 dystrophin 基因位于 X 染色体 p21 区,在基因组序列上跨越了 2500 kb,占全部基因组序列长度的 0.1%,占 X 染色体全长的 1.5%。该基因由 79 个外显子和 78 个内含子构成。全长型的 dystrophin 蛋白是一种 427000 u 的棒状蛋白,分为 4 个区域<sup>[12]</sup>。Romero 等<sup>[13]</sup>研究表明,多数 DMD 患儿存在全长 dystrophin 蛋白的减少或缺少。在神经系统中则以截短 dystrophin 蛋白亚型分布最为广泛<sup>[14]</sup>,其对神经系统的结构和功能可能产生较为重要的影响。第 45 号外显子作为第一个外显子的启动转录产物 Dp140 表达于脑、视网膜和肾组织,以第 63 号外显子作为第一个外显子的启动转录产物 Dp71 在脑组织中含丰富,因此认为 DMD 患儿发生在 45 号外显子后的基因突变易对智力产生影响,特别是 63 号外显子后的突变可能导致严重的智力障碍。有资料显示 DMD 患儿的智力与基因突变位置及 dystrophin 蛋白各亚型存在密切联系<sup>[13,15-18]</sup>。本研究结果提示 DMD 患儿基因突变与智力存在联系,越接近 3' 端对智力的影响越重,即越短的 dystrophin 蛋白亚型表达缺失对 DMD 患儿的智力影响越重。该结论可帮助临床医生根据患儿智力水平提出基因诊断程序:在临床中对怀疑为 DMD 的患者,若该患儿具有中重度智力低下表现,基因检测可优先选择测 DMD 基因第 63~79 号外显子;若患儿轻、中度智力低下,可优先做 DMD 第 45~62 号外显子基因分析;若患儿智力正常,则优先做 DMD 第 1~44 号外显子基因检测。

目前因基因检测技术水平对 DMD 基因检测的检出率尚不能达到 100%,故对于本研究中 20 例基因检出阴性者平均智力为  $75.8 \pm 20.1$  的原因尚无法明确分析。且本研究病例数有限,只能对 DMD 患儿的智力与基因突变关系做初步的探讨,有待扩大样本量进行进一步研究。

#### [参 考 文 献]

[1] Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular disease—a world survey [J]. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1(1): 19-

29.  
[2] D' Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders [J]. *Muscle Nerve*, 2006, 34(1): 16-33.  
[3] Desguerre I, Christov C, Mayer M, Zeller R, Becane HM, Bastuji-Garin S, 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.  
[4] 龚耀先,蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)手册 [M]. 长沙:湖南地图出版社,1993: 1-4.  
[5] 徐曼,刘小红,周熙惠,杜亚梅,杨永华,李正浩. 贝利婴幼儿发展量表陕西关中农村常模的研究 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2009, 17(2): 125-127.  
[6] 吴天敏. 中国比内测验指导书 [M]. 北京:北京大学出版社, 1982: 1-3.  
[7] 龚耀先,戴晓阳. 中国-韦氏幼儿智力量表 [M]. 长沙:湖南地图出版社,1992: 1-2.  
[8] Cotton SM, Vondouris 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.  
[9] Fabbro F, Marini A, Felisari G, Comi M, D'angelo MG, Turconi AC, et al. Language disturbances in a group of participants suffering from Duchenne muscular dystrophy: a pilot study [J]. *Percept Mot Skills*, 2007, 104(2): 663-676.  
[10] 范存莲,陈小义,冯星. 儿童学习困难非智力因素研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(5): 303-305.  
[11] 陶国泰. 儿童精神医学 [M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1999: 136-138.  
[12] 曹俊娟. Duchenne 肌营养不良症的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(12): 1347-1350.  
[13] Romero NB, Benveniste O, Payan C, Braun S, Squiban P, Herson S et al. Current protocol of a research phase I clinical trial of full-length dystrophin plasmid DNA in Duchenne/Becker muscular dystrophies [J]. *Neuromuscul Disord*, 2002, 125(pt1): 4-13.  
[14] 余元勋,何光远,余国斌. 中国疾病相关基因与基因诊断 [M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2007: 638-670.  
[15] Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(12): 731-740.  
[16] Moizard MP, Toutain A, Fournier D, Berret F, Raynaud M, Billard C, 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.  
[17] 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.  
[18] Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, et al. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8803.

( 本文编辑: 王庆红)