

论著·临床研究

2 个中国汉族假肥大型进行性肌营养不良家系分析

洪 莎¹, 赵冬莹¹, 谢利娟¹, 常国营², 刘晓青³, 朱天闻¹

1. 上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院附属儿童医学中心内分泌遗传代谢科, 上海 200127; 3. 上海市儿科医学研究所, 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092

[摘要] **目的**·通过分析 2 个中国汉族假肥大型进行性肌营养不良家系的基因变异, 提高对本病的认识。**方法**·回顾性分析 2 个假肥大型进行性肌营养不良家系中先证者的临床特征, 以及先证者及其亲属的多重连接探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 检测结果。**结果**·3 个携带抗肌萎缩蛋白基因 (dystrophin gene, *DMD* 基因) 变异的假肥大型进行性肌营养不良先证者均有血清肌酸激酶异常升高, 家系 1 中异卵双生的兄弟 2 人均均为 *DMD* 基因 8 ~ 9 号外显子缺失, 其母该位点未见异常。家系 2 中异卵双生之弟为 *DMD* 基因 48 ~ 51 号外显子重复, 其母为该位点的杂合变异。**结论**·①异卵双胞胎存在相同 *DMD* 基因突变的家系, 若其母亲外周血基因检测正常, 则提示其母亲可能为该突变的生殖腺嵌合体, 再次生育时须进行产前基因诊断来降低后代患假肥大型进行性肌营养不良的风险。② *DMD* 基因 48 ~ 51 号外显子重复为致病突变。

[关键词] 假肥大型进行性肌营养不良; 抗肌萎缩蛋白基因; 基因突变; 多重连接探针扩增技术; 异卵双生; 肌酸激酶

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.016 **[中图分类号]** R596.2 **[文献标志码]** A

Analysis of two Chinese Han families with Duchenne/Becker muscular dystrophy

HONG Sha¹, ZHAO Dong-ying¹, XIE Li-juan¹, CHANG Guo-ying², LIU Xiao-qing³, ZHU Tian-wen¹

1. Department of Neonatal Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 2. Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Shanghai Institute for Pediatric Research, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective**·To deepen the understanding of Duchenne/Becker muscular dystrophy by investigating dystrophin (*DMD*) gene variants in 2 Chinese Han families with this disease. **Methods**·Retrospective analysis of the clinical characteristics of the probands in two families with Duchenne/Becker muscular dystrophy and the results of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for the probands and their relatives was performed. **Results**·Three probands were identified by significantly-elevated creatine kinase levels. Two probands in family one are fraternal twin brothers with the same deletions of exons 8–9, while their mother has no abnormality at this site. The proband in family two is the little brother in a pair of fraternal twins with duplication of exons 48–51, and his mother has heterozygous duplication of exons 48–51. **Conclusion**·① The presence of the same *DMD* gene mutation in the fraternal twins suggests that the mother may be a gonad chimera with this mutation if her gene detection of peripheral blood is normal. The mother must undergo prenatal gene diagnosis to reduce the risk of Duchenne/Becker muscular dystrophy in her offsprings. ② The exons 48–51 duplication of *DMD* gene is pathogenic mutation.

[Key words] Duchenne/Becker muscular dystrophy; dystrophin gene; gene mutation; multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA); fraternal twins; creatine kinase

假肥大型进行性肌营养不良是一种进展缓慢的, 以进行性加重的近端肌肉无力和肌肉萎缩为主要特点的 X 染色体连锁隐性遗传的神经肌肉疾病^[1]。抗肌萎缩蛋白基因 (dystrophin gene, *DMD* 基因) (MIM 300377) 是该病的致病基因, 该基因跨越 Xp21 染色体上的 79 个外显子, 编码的抗肌萎缩蛋白是重要的细胞骨架蛋白质, 它帮助每根肌纤维的细胞骨架连接至基底层, 主要在骨骼肌、心肌和脑组织表达^[2]。假肥大型肌营养不良患者由于

大量肌肉变性、坏死常引起血清肌酸激酶和转氨酶水平升高^[3]。该病依据临床表现的严重程度可分为 2 种类型: 迪谢内肌营养不良症 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) (MIM 310200) 和贝克肌营养不良症 (Becker muscular dystrophy, BMD) (MIM 300376)^[4]。DMD 在男性新生儿中的发病率为 1/3 500, *DMD* 基因的突变导致功能性抗肌萎缩蛋白产生障碍 (仅占正常的 3%), 多在 3 岁后发病, 12 岁即可出现不能站立和行走, 部分患者 20 岁左右

[作者简介] 洪 莎 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: hongssally2016@outlook.com。

[通信作者] 朱天闻, 电子信箱: zhutianwen@hotmail.com。



可因呼吸衰竭、肺部感染及心力衰竭等严重并发症死亡; BMD 在男性新生婴儿中的发病率为 1/18 000, *DMD* 基因的突变改变了抗肌萎缩蛋白的结构或功能, 大部分患者在 5 ~ 20 岁发病, 病情变化多样, 进展相对缓慢, 在首次发病 15 ~ 20 年后仍可有行走能力, 大多可生存至 40 ~ 50 岁^[5-6]。肌肉病理结果有助于两者的区分。由于本病尚无有效治疗方法, 故高效、准确的基因检测有助于携带者的检出、产前诊断及遗传咨询, 成为预防本病的关键^[7]。

本研究报道 2 个中国汉族假肥大型进行性肌营养不良的家系, 一个是 *DMD* 基因突变的异卵双生兄弟均发病的家系, 另一个是异卵双生之弟为 *DMD* 基因新变异的家系, 旨在丰富 *DMD* 基因的突变谱, 提高对本病的早期认识。

1 资料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 家系 1 先证者为异卵双生的兄弟 2 人, 男, 生后 46 d; 先证者母亲为首次怀孕, 活产数 2 名, 胎龄 35⁺₁ 周剖宫产; 兄弟出生体质量分别为 2 230 g 和 2 240 g; 出生无窒息, 母孕史无异常。2 人均因“体检复查发现心肌酶谱异常 1 d”于 2016 年 12 月 22 日收入上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科。父母非近亲婚配, 体健。母亲有 1 胞弟, 体健。

1.1.2 家系 2 先证者为男性, 6 岁, 异卵双生的双胞胎之弟; 先证者母亲为首次怀孕, 活产数 2 名, 胎龄 34 周剖宫产, 出生体质量为 2 010 g, 围生期无异常。因“肌酸激酶持续不降”于 2017 年 9 月 1 日收入上海交通大学医学院附属儿童医学中心。先证者有双胞胎之姐, 出生体质量为 2 520 g, 体健。父母非近亲婚配, 体健。

本研究获得了上海交通大学医学院附属新华医院医学伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 在签署知情同意后, 采集 2 个家系中 3 个先证者及其母亲 (家系 1 中还包括母亲的胞弟) 外周静脉血 2 mL, 使用基因组 DNA 提取试剂盒 (美国 Qiagen 公司) 提取 DNA。

1.2.2 多重连接探针扩增检测^[8] 取适量基因组 DNA (约为 100 ng), 使用多重连接探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 试剂盒 (SALSA[®] MLPA[®] probemix P034 DMD 试剂盒, 荷兰 MRC-Holland 公司) 进行检测。①变性: 样品 DNA 在 98 °C 下加热 5 min。②杂交: 变性后的样品中加入 SALSA 探针混合液

和 MLPA 缓冲液, 混合体系在 95 °C 下加热 1 min 后, 再在 60 °C 下温浴杂交 16 h。③连接: 在杂交产物中加入连接酶混合液, 54 °C 下温浴连接 15 min 后, 98 °C 加热 5 min 使连接酶失活, 取出 10 μL 杂交产物, 加入连接酶混合液和 *Hha* I 酶 (识别非甲基化的 GCGC), 在 49 °C 下温浴连接 30 min, 加入引物、dNTP 和 DNA 聚合酶, 进行 PCR 反应, 将扩增片段长度和结果峰导入到分析软件中, 分析结果。

1.2.3 结果判定 所得数据使用 Coffalyser.Net 进行结果分析。由于 *DMD* 基因位于 X 染色体, 根据 DQ 值 (dosage quotient) 判断: 正常对照 0.80 < DQ < 1.20, 男性患者外显子缺失 DQ=0, 男性患者外显子重复 1.65 < DQ < 2.25 (信号成倍增加), 女性携带者相应外显子缺失或重复该信号则降低或增加 35% ~ 55%。

2 结果

2.1 家系临床特点

2 个家系中的 3 个患者均为男性, 均因血清肌酸激酶异常升高就诊, 生长发育无异常, 临床上尚未出现不能站立和行走。

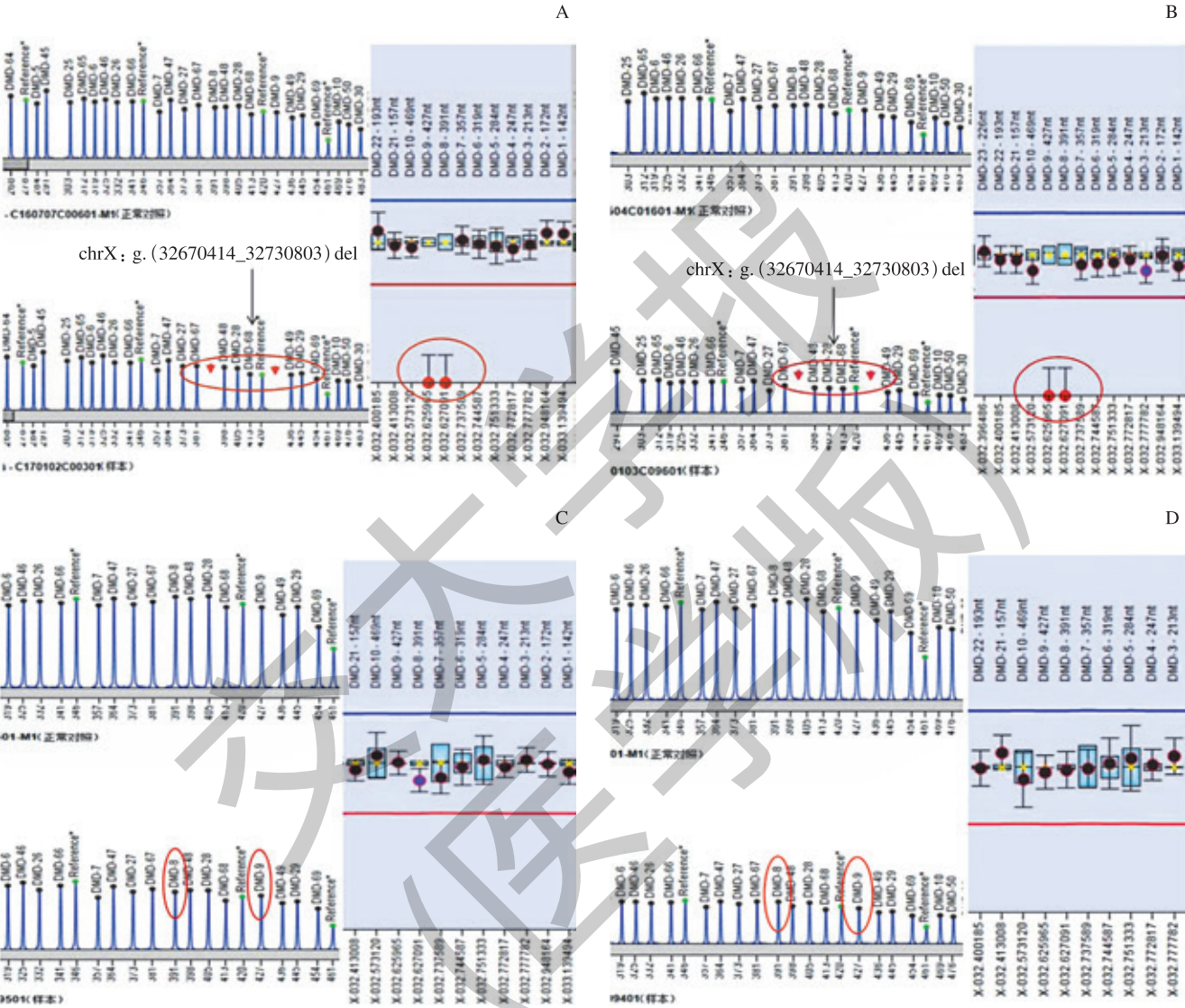
家系 1 先证者入院查体: 发育与同胎龄儿相仿 (未矫正胎龄), 反应好, 四肢活动自如, 肌力、肌张力正常, 各原始反射均能引出。头颅超声未见异常; 心电图未见异常; 心脏超声显示房间隔缺损, 心肌收缩力正常。入院辅助检查: ①双胞胎兄。血清肌酸激酶 10 266 U/L (正常值范围 30 ~ 170 U/L), 血乳酸 2.50 mmol/L (正常值范围 0.1 ~ 2.7 mmol/L), 血氨 16 μmol/L (正常值范围 9 ~ 33 μmol/L), 肌红蛋白 355.10 ng/mL (正常值范围 < 70 ng/mL), 肌钙蛋白 0.037 ng/mL (正常值范围 < 0.03 ng/mL), 乳酸脱氢酶 822 U/L (正常值范围 106 ~ 211 U/L)。②双胞胎弟。血清肌酸激酶 7 816 U/L, 血乳酸 1.50 mmol/L, 血氨 9.00 μmol/L, 肌红蛋白 248 ng/mL, 肌钙蛋白 0.054 ng/mL, 乳酸脱氢酶 1 766 U/L。入院 1 周后复查结果: 双胞胎兄血清肌酸激酶上升至 22 228 U/L, 双胞胎弟该值上升至 40 530 U/L。

家系 2 先证者运动基本正常, 无不愿走路, 无用足尖着地、下蹲困难、易摔倒等现象。查体: 双侧腓肠肌轻度肥大, 触之坚实; Gower 征 (-), 四肢肌力、肌张力正常, 膝腱反射正常, 各病理征均未引出。辅助检查: 血清肌酸激酶 1 557 U/L, 血氨 26 μmol/L, 血乳酸 1.30 mmol/L。4 个月该院门诊复查血清肌酸激酶为 1 775 U/L, 但运动正常。

2.2 2 个家系的基因变异情况

家系 1 双胞胎兄弟的检测结果一致，为 *DMD* 基因 8 ~ 9 号外显子缺失突变 [chrX: g. (32670414_32730803) del 或 Ex8-9del] (图 1A、B)。人类基因突变数据库 (The Human Gene Mutation Database, HGMD) 专业版已有文

献^[9]报道，该基因变异导致 *DMD* 基因阅读框发生中断，总 *DMD* 转录物水平下降，肌营养不良蛋白合成量也下降，为致病性变异。其母该位点未见异常 (图 1C)。本研究又对其母的胞弟进行 *DMD* 基因的 MLPA 检测，结果为阴性 (图 1D)。



注: A. 双胞胎之兄 *DMD* 基因 8 ~ 9 号外显子缺失; B. 双胞胎之弟 *DMD* 基因 8 ~ 9 号外显子缺失; C. 先证者母亲的 *DMD* 基因检测结果正常; D. 先证者母亲胞弟的 *DMD* 基因检测结果正常。画圈处均为 *DMD* 基因 8 ~ 9 号外显子检测结果。

图 1 家系 1 *DMD* 基因的 MLPA 检测结果

Fig 1 MLPA results of *DMD* gene in family 1

家系 2 先证者的 *DMD* 基因检测结果为 *DMD* 基因存在 48 ~ 51 号外显子的重复 [chrX: g. (31792077_31893490) dup 或 Ex48-51dup], 系整码突变 (in-frame) (表 1)。该重复突变涉及 *DMD* 基因编码抗肌萎缩蛋白的中央杆状区 (central rod domain), 可能对基因编码的抗肌萎缩蛋白的结构和功能产生一定影响, 进而导致疾病。按照美国医学遗

传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 标准^[10], 并检索 *DMD* 突变数据库及相关文献, 该重复变异在国际上尚未见报道。其母检测结果为该位点的杂合重复 (X 染色体, 杂合), 同属于整码突变 (表 2), 其母为 *DMD* 基因致病变异携带者。

表 1 家系 2 先证者及其母亲 DMD 基因 48 ~ 51 号外显子的 DQ 值
Tab 1 DQ values of exons 48–51 in DMD gene of the proband and his mother in family 2

样品 编号	性别	DMD 基因 检测结果	48 号外显子			49 号外显子		50 号外显子			51 号外显子		
			P48-A	P48-B	P48-C	P49-A	P49-B	P50-A	P50-B	P50-C	P51-A	P51-B	P51-C
6312_1	男	48 ~ 51 号 外显子重复	1.81	2.01	2.01	1.74	1.91	1.87	1.87	1.90	1.87	1.97	1.83
6312_2	男	48 ~ 51 号 外显子重复	1.78	2.06	2.01	1.84	1.98	1.81	1.77	1.91	1.74	1.87	1.77
6730_1	女	48 ~ 51 号 外显子重复	2.81	3.09	2.82	2.77	3.02	2.77	2.98	2.86	3.00	3.08	3.07
6730_2	女	48 ~ 51 号 外显子重复	2.95	3.12	3.19	2.72	3.15	2.79	2.80	2.74	3.18	3.12	3.23
对照 1	男	/	1.04	0.97	0.95	1.01	1.01	1.02	1.00	1.04	1.03	1.07	1.06
对照 2	男	/	1.03	1.06	0.97	1.01	1.01	0.94	1.01	1.03	1.00	0.99	1.09
对照 3	男	/	0.98	0.99	1.09	1.00	1.01	1.01	0.98	0.97	0.98	0.95	0.96
对照 4	男	/	0.90	0.98	1.03	0.97	0.97	1.04	1.00	0.97	0.98	1.00	0.96

注：编号 6312_1 和 6312_2 的样品来自家系 2 中双胞胎之弟；编号 6730_1 和 6730_2 的样品来自家系 2 中先证者母亲；对照 1 ~ 4 为 DMD 基因数据库中正常男性 DMD 基因的检测结果；P48-A、P48-B、P48-C 为检测 DMD 基因 48 号外显子基因拷贝数时使用的 A、B、C 3 种不同类型的探针（49 ~ 51 号外显子所对应的 A、B、C 含义相同）。

2.3 家系图

2 个家系的系谱图见图 2。

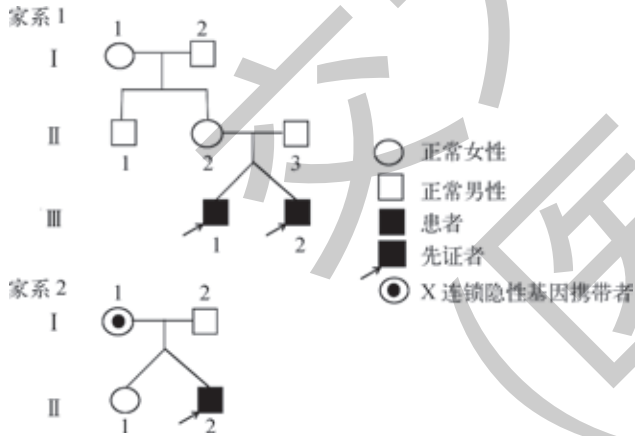


图 2 2 个假肥大型进行性肌营养不良家系的系谱图
Fig 2 Family maps of two Duchenne/Becker muscular dystrophy families

3 讨论

假肥大型进行性肌营养不良是肌营养不良症中最常见的类型，患者可因进行性近端肌肉无力和四肢萎缩，或体检时发现血清肌酸激酶、转氨酶等水平异常升高就诊。由于患者早期临床表现不典型，临床上主要依据基因检测才能确诊。

本研究分析了 2 个异卵双胞胎家系中 3 名先证者的临床

特征及其基因型。这 3 名先证者均是以血清肌酸激酶异常升高为首发症状，临床尚未出现肌肉无力和四肢萎缩的症状。MLPA 分析发现：家系 1 双胞胎兄弟均为 DMD 基因 8 ~ 9 号外显子缺失突变。该变异已有研究^[9]报道为致病性突变，由此突变造成的蛋白结构改变会影响其功能，从而使患者表现出一系列程度不等的临床症状。家系 2 双胞胎之弟（先证者）为 DMD 基因 48 ~ 51 号外显子的重复，该突变为新发突变，属于整码突变；由于该患者临床出现血清肌酸激酶异常升高，因此推测该突变影响了抗肌萎缩蛋白的功能。

假肥大型进行性肌营养不良是属于 X 染色体性联隐性遗传疾病。本研究中，家系 1 异卵双胞胎的兄弟 2 人均均为 DMD 基因 8 ~ 9 号外显子缺失，但其母及母亲胞弟的 MLPA 分析结果显示，该位点均未见异常。当出现“母亲正常，子代 X 染色体发生某种变异”的情况，存在 2 种可能性：子代是新发变异，或者母亲存在生殖腺嵌合。如果是新发变异，由于变异相对随机，就会出现多种变异；如果是生殖腺嵌合，产生的变异则相对固定。该家系中 2 个先证者为相同突变，提示为新发突变的可能性较小，母亲生殖腺嵌合的可能性较大。因此，我们推测尽管先证者母亲为非携带者，由于没有进行产前诊断，因此不能排除生殖腺嵌合的可能。生殖腺嵌合通常是除生殖腺以外的其他组织都没有发生改变，其本身通常不发病，外周血的 DNA 检测无法检出相应的基因异常，但是产生的配子

有正常和异常 2 种, 当子代获得异常配子尤其是男性, 就会发病^[11]。在一个家庭中存在 2 个及以上相同 *DMD* 基因突变的患儿, 提示母亲极有可能为该突变的生殖腺嵌合体; 这样的母亲如果再次生育, 存在着胎儿同样是患者的风险。虽然生殖腺嵌合率不算太高, 但是建议已生过一个 *DMD* 或 *BMD* 患儿的母亲再生育时必须进行产前基因诊断; 同时, 建议子代出生后进行 MLPA 检测 *DMD* 基因, 避免 *DMD* 基因新发突变的漏检^[12]。家系 2 中双胎之弟为先证者, *DMD* 基因 48 ~ 51 号外显子重复, 其母为该位点的杂合变异, 是该变异的携带者, 符合 X 性连锁遗传。Yang 等^[5] 研究证明, *DMD* 基因突变所致的 *DMD* 或 *BMD* 病例中, 48.28% 属于散发型, 51.72% 是从母亲遗传的, 属于性连锁遗传。

迄今, 国内报道假肥大型进行性肌营养不良的家系超过 803 个^[12-15]。本研究中家系 1 的先证者为一对异卵双胎兄弟, 国内尚未见同卵双生或异卵双生且 *DMD* 基因型相同的双胎患者的报道。国外已有该病双胎患者的报道: Wadelius 等^[16] 报道了 1 例异卵双胎之兄为 *DMD* 基因 4 ~ 19 号外显子缺失, 双胎之妹正常; Kulkarni 等^[17] 报道了同卵双胎兄弟均为 *DMD* 基因 45 ~ 48 号外显子缺失; Burn 等^[18] 报道的同卵双胎之姐临床及肌肉活检诊断为 *DMD*, 双胎之妹正常, 但未行分子诊断。在我国已经报道的超过 814 个^[5, 12-13] *DMD* 基因突变中, 70% 是 1 个或多个 *DMD* 外显子突变, 30% 是碱基的突变^[19]。其中, 外显子缺失是最常见的突变类型 (65%), 以下依次是点突变 (25% ~ 30%) 和外显子重复 (5% ~ 10%)^[20]。中国汉族患者的分子流行病学调查^[5] 显示, 45 ~ 54 号和 3 ~ 22 号外显子为缺失突变的常见区域, 而在 1 ~ 2 号和 56 ~ 79 号外显子区域的缺失罕见; 3 ~ 11 号和 21 ~ 37 号外显子为重复突变的常见区域, 其中外显子 8 和 9 是最常见的重复外显子。因此, 本研究中的家系 1 的 *DMD* 基因突变位于中国汉族患者的热点区域, 而家系 2 的 *DMD* 基因突变不在重复突变的常见区域。

遗传性疾病的基因型与表现型有一定的相关性。假肥大型进行性肌营养不良临床表型的严重性取决于 *DMD* 基因翻译阅读框中断的发生和蛋白质合成的提前终止, 即阅读框架规则^[21]。那些破坏阅读框的突变, 如框外 / 框移突变 (out-of-frame/frame-shift mutation), 由于终止密码子提前出现, 产生出缺乏功能区 (富含半胱氨酸 C 末端的区域) 的异常蛋白, 导致抗肌萎缩蛋白缺陷, 最终导致 *DMD*; *BMD* 患者的突变一般不改变阅读框, 如框内突变 (in-frame mutation), 产生具有部分功能的抗肌萎缩蛋白^[22]。当在肌营养不良患者的 cDNA 中鉴定出突变时, 可通过引物对相应基因组的外显子区域进行 PCR 扩增, 以确定 *DMD* 基因的突变类型; 但 *DMD* 基因突变中缺失断点的精确定位需进行 *DMD* 全基因测序, 这种精确检测的方式可以辨别 *DMD* 基因突变属于框外突变还是框内突变^[23]。利用阅读框规则可以区分 91% ~ 92% 的 *DMD* 和 *BMD* 患者; 大多数情况下, 基于这一原则以及相应的临床特征等, 可避免使用肌肉活检等侵入性手段鉴别 *DMD* 和 *BMD*。本研究家系 1 双胎的突变属于框外突变^[24], 破坏了阅读框架的完整性, 导致抗肌萎缩蛋白水平明显下降或缺陷; 因此我们预测这 2 个先证者, 发病年龄较早, 可能出现的临床症状会较重, 属于 *DMD* 的可能性大。家系 2 先证者的突变属于整码突变, 即框内突变, 可能对抗肌萎缩蛋白的结构和功能产生一定影响, 但这种突变不会破坏基因开放阅读框, 仍然可以产生有一定功能的抗肌萎缩蛋白; 因此该患者出现临床表现的年龄会相对较晚, 临床症状也较轻, 属于 *BMD* 的可能性大。

尽管目前尚未发现针对假肥大型进行性肌营养不良的特效疗法, 但是基于明确的基因诊断的基因治疗^[25-26] 将为这些患者带来希望。因此, 对于独走年龄延迟的男孩, 或仅有血清肌酸激酶升高而临床症状不典型的婴幼儿应做到早识别、早诊断, 通过家系分析提供遗传咨询。本研究的 2 个假肥大型进行性肌营养不良家系分析, 对于早期发现那些症状前表现的患者提供了实践依据。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy[J]. J Paediatr Child Health, 2015, 51(8): 759-764.
- [2] 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.
- [3] McMillan HJ, Gregas M, Darras BT, et al. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy[J]. Pediatrics, 2011, 127(1): e132-e136.
- [4] del Gaudio D, Yang Y, Boggs BA, et al. Molecular diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy: enhanced detection of dystrophin gene rearrangements by oligonucleotide array-comparative genomic hybridization[J]. Hum Mutat, 2008, 29(9): 1100-1107.
- [5] Yang J, Li SY, Li YQ, et al. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1 053 Chinese patients with DMD/BMD[J]. BMC Med Genet, 2013, 14: 29.
- [6] Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(3): 723-742.
- [7] Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, et al. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy[J]. Molecules, 2015, 20(10): 18168-18184.
- [8] Lai KK, Lo IF, Tong TM, et al. Detecting exon deletions and duplications of

- the *DMD* gene using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) [J]. *Clin Biochem*, 2006, 39(4): 367-372.
- [9] Brioschi S, Gualandi F, Scotton C, et al. Genetic characterization in symptomatic female *DMD* carriers: lack of relationship between X-inactivation, transcriptional *DMD* allele balancing and phenotype[J]. *BMC Med Genet*, 2012, 13: 73.
- [10] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [11] 何怡, 娄季武, 赵颖, 等. 可疑生殖腺嵌合体一例的基因检测及产前诊断[J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(6): 411-413.
- [12] 白莹, 李双, 宗亚楠, 等. 杜氏 / 贝氏肌营养不良症 433 个家系的基因突变分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(16): 1261-1269.
- [13] 朱国胜. 330 个中国 *DMD/BMD* 家系基因突变分析及一个携带 *DMD* 基因复合杂合突变胎儿的遗传学分析 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [14] 朱海燕, 李洁, 杨滢, 等. 散发型 *DMD/BMD* 家系突变分析及产前诊断研究 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(25): 1753-1756.
- [15] 钟昌高, 张瞻, 李麓芸, 等. 10 个 *DMD/BMD* 家系的基因诊断及其中 3 个家系的产前基因诊断分析 [J]. *医学临床研究*, 2006, 23(9): 1352-1355.
- [16] Wadelius C, Anneran G, Dahl N, et al. Multiplex PCR excludes Duchenne muscular dystrophy in a twin pregnancy[J]. *Clin Genet*, 1991, 39(4): 314-316.
- [17] Kulkarni ML, Keshavamurthy KS. Duchenne muscular dystrophy in monozygotic twins[J]. *Indian Pediatr*, 2004, 41(3): 290-291.
- [18] Burn J, Povey S, Boyd Y, et al. Duchenne muscular dystrophy in one of monozygotic twin girls[J]. *J Med Genet*, 1986, 23(6): 494-500.
- [19] Chen C, Ma H, Zhang F, et al. Screening of Duchenne muscular dystrophy (*DMD*) mutations and investigating its mutational mechanism in Chinese patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108038.
- [20] Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, et al. *DMD* mutations in 576 dystrophinopathy families: a step forward in genotype-phenotype correlations[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135189.
- [21] Tuffery-Giraud S, Beroud C, Leturcq F, et al. Genotype-phenotype analysis in 2,405 patients with a dystrophinopathy using the UMD-*DMD* database: a model of nationwide knowledgebase[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(6): 934-945.
- [22] Hu XY, Ray PN, Worton RG. Mechanisms of tandem duplication in the Duchenne muscular dystrophy gene include both homologous and nonhomologous intrachromosomal recombination[J]. *EMBO J*, 1991, 10(9): 2471-2477.
- [23] Bennett RR, den Dunnen J, O'Brien KF, et al. Detection of mutations in the dystrophin gene *via* automated DHPLC screening and direct sequencing[J]. *BMC Genet*, 2001, 2: 17.
- [24] Tran VK, Ta VT, Vu DC, et al. Exon deletion patterns of the dystrophin gene in 82 Vietnamese Duchenne/Becker muscular dystrophy patients[J]. *J Neurogenet*, 2013, 27(4): 170-175.
- [25] Jarmin S, Kymäläinen H, Popplewell L, et al. New developments in the use of gene therapy to treat Duchenne muscular dystrophy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(2): 209-230.
- [26] Takeshima Y. Genetic diagnosis and molecular therapies for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Rinsho Byori*, 2015, 63(10): 1194-1201.

[收稿日期] 2018-04-11

[本文编辑] 瞿麟平

学术快讯

上海交通大学医学院早期生命健康研究院成立

2018 年 10 月 17 日, 在上海交通大学医学院附属新华医院建院 60 周年之际, 以国际上新兴的医学理念孕育的上海交通大学医学院早期生命健康研究院宣告正式成立。由此提出成人医学与儿科医学融合发展的新命题。新华医院院长孙锐表示, 将以此为契机, 致力于打造一家全生命周期的综合性教学医院。

生命早期健康与疾病研究平台的搭建是多维度的, 目前初步定了 7 个方向: 妊娠和胎儿健康、出生缺陷病因及预防、环境与发育源性疾病、儿童生长和神经心理发育、高危儿童的治疗康复和管理、儿科重大疾病的临床研究以及成人疾病的早期预防研究等。其中, 成年期重大慢性疾病的易感性在生命早期的形成机制和预防研究是这次最大亮点, 将为制定糖尿病、高血压、心血管疾病生命早期的预防措施提供依据。

据悉, 上海交通大学医学院早期生命健康研究院重点实验室的研究团队分别来自儿童保健科、儿童研究中心, 其中有专职研究人员, 还有临床与研究相结合的研究型临床医师, 也有跨机构的临床研究人员。此外, 研究院目前计划联合四五家大型产 / 儿科医院, 开展大规模的高危妊娠 / 胎儿出生队列平台建设, 收集完善的临床资料和生物样宝库, 建立可靠、稳定的随访平台, 与已经建立的上海出生队列平台形成互补, 全面详细记录与评价生命早期的环境、营养、社会心理因素等暴露信息, 深入分析影响生命早期因素对代谢编程结局的影响。