

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2002179

论著·临床研究

Duchenne 肌营养不良家系临床表型及遗传学分析

杨李 许晓燕 朱静 唐久来 吴德

(安徽医科大学第一附属医院儿科/小儿神经康复中心, 安徽合肥 230022)

[摘要] **目的** 分析 Duchenne 肌营养不良 (DMD) 患儿家系临床表型与遗传学特点。**方法** 选择基因检测明确诊断为 DMD 的 7 例患儿 (6 个家系) 为研究对象, 总结家系临床特征、遗传学特点。**结果** 6 个家系中新发突变 2 个, 母源遗传性 4 个。家系 1 先证者同时存在 *DMD* 基因 1 处点突变和 1 处插入突变, 均为新发突变; 3 个家系为 *DMD* 基因点突变, 1 个家系为 *DMD* 基因外显子大片缺失, 1 个家系 *DMD* 基因外显子大片重复。所有先证者均具有骨骼肌运动障碍和肌酶改变, 最小发病年龄为 6 个月, 临床表型轻重不一; 所有先证者心脏彩超检查结果均正常; 3 例先证者伴有轻度智力障碍。仅家系 6 先证者母亲具有轻度临床表型。**结论** 基因检测可作为 DMD 确诊方法, 智力障碍亦是 DMD 较多伴发的临床表型, 早期心肌受累症状不显著, 女性携带者可有轻度临床症状。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 867-873]

[关键词] 肌营养不良; 临床表型; 基因突变; 家系; 儿童

Clinical phenotypes and genetic features of families with Duchenne muscular dystrophy

YANG Li, XU Xiao-Yan, ZHU Jing, TANG Jiu-Lai, WU De. Neurological Rehabilitation Center of Pediatric Department, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China (Wu D, Email: wude7310@sohu.com)

Abstract: Objective To study the phenotypes and genetic features of families with Duchenne muscular dystrophy (DMD). **Methods** Seven children from six families with DMD diagnosed by gene testing were enrolled. The clinical and genetic features of the families were analyzed. **Results** There were two new mutations and four maternal inheritance mutations in the six families. The proband of family 1 had one point *de novo* mutation and one insertion *de novo* mutation of the *DMD* gene. Three families had point mutation, one family had fragment deletion of exon, and one family had fragment duplication of exon. The youngest age of onset of the probands was 6 months. All probands had skeletal muscle dyskinesia and significant changes in muscle enzymes, with different severities of clinical phenotypes. Three probands had mild mental retardation. The results of echocardiography were normal for all probands. The mother of the proband in family 6 had mild clinical phenotype. **Conclusions** Gene testing can be used for the confirmed diagnosis of DMD. Mental retardation is a frequent clinical phenotype of DMD. The symptoms of myocardial involvement are not obvious in the early stage. Female carriers may have mild clinical symptoms.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(8): 867-873]

Key words: Muscular dystrophy; Clinical phenotype; Gene mutation; Family; Child

Duchenne 肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一种严重进行性的 X 连锁隐性遗传病, 活产男童发病率约为 1/3 500~1/5 000, 是假肥大型肌营养不良的一种严重亚型。另一亚型为表型相对较轻的 Becker 肌营养不良 (Becker muscular dystrophy, BMD), 两者均由位于 Xp21 染

色体的 *DMD* 基因突变导致。*DMD* 基因编码抗肌萎缩蛋白, 突变可导致 mRNA 开放阅读框中断, 抗肌萎缩蛋白无法表达或者功能缺陷, 主要累及心肌和骨骼肌^[1]。DMD 临床发展遵循一个可预测的过程, 活动能力及心肌功能逐渐退化, 20 岁左右死于呼吸衰竭或心力衰竭^[2]。智力障碍和精

[收稿日期] 2019-02-27; [接受日期] 2020-05-25

[作者简介] 杨李, 男, 博士, 主治医师。

[通信作者] 吴德, 男, 主任医师, 副教授。Email: wude7310@sohu.com。

神行为问题常常是 DMD 诊疗过程中容易忽略的问题。有研究表明, 约 1/3 DMD 儿童存在非进行性认知功能损害, 男性患儿的神经发育障碍发生率高于女性患儿^[3], 其他如孤独症谱系障碍疾病 (autistic spectrum disorder, ASD) 的发生率可高达 19%~21%^[4]。

本研究通过结合基因检测结果, 对 6 个 DMD 家系的临床表型和遗传学特点进行分析, 总结基因学检测策略, 明确基因学检测在 DMD 诊断及遗传咨询中的作用; 对较易被忽视的智力问题进行讨论, 同时结合心脏彩超结果分析 DMD 患儿伴进行性心肌病的特征, 并对女性致病基因携带者出现临床表型的原因进行分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月安徽医科大学第一附属医院小儿神经康复中心收治的、经基因检测诊断为 DMD 的 7 例患儿为研究对象。

本研究通过我院伦理委员会批准 (安医一附院伦审 -PJ2014-08-04), 患儿监护人均已签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集患儿临床资料, 包括病史 (发病年龄、发展过程、是否有合并症、家族史等)、神经系统体格检查、智力测试 (3 岁及以下采用 Gesell 发育量表评估, 3 岁以上采用韦氏智力量表评估)、

血常规、肌酸激酶 (creatin kinase, CK)、肝肾功能、心脏彩超等。

1.3 遗传学检测方法

所有先证者经多重连接探针依赖扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 或全外显子组测序确诊。家系其他部分成员行 MLPA 或 Sanger 法进行验证。

MLPA 结果分析: 利用软件 GeneMapper 3.0 对电泳分离结果进行分析。

检测到基因变异依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 于 2015 年重新修订的序列变异解读标准和指南进行致病性分析^[5]。

2 结果

2.1 家系临床特征

6 个 DMD 家系的 7 个先证者均为男性患儿, 其中家系 4 的 2 例患儿为双胞胎。所有患儿 CK 均显著升高, 心脏彩超检查均正常。7 例患儿中发病年龄最小为 6 个月, 最大为 8 岁。3 例患儿存在发育里程碑延迟史 (运动、语言或认知发育的 1 项或多项落后)。1 例患儿 (家系 2) 伴智力障碍, 韦氏智力量表测定为 67 分; 2 例患儿 (家系 1 与家系 3) 为边缘智力, 韦氏智力量表测定分别为 79 分和 76 分。家系 2 患儿同时合并听力障碍, 头颅 CT 检查示双侧前庭及前庭导水管扩大。7 例患儿的体检与实验室检查结果见表 1。

表 1 6 个家系中 7 个先证者的临床特征

家系及先证者编号	诊断年龄	性别	发病年龄	发育里程碑延迟史	Gower's 征	腓肠肌肥大	CK (U/L)	智力水平	心脏彩超
1	12 岁	男	8 岁	无	+	+	8 000	边缘	正常
2	4 岁	男	1 岁	有	/	+	15 913	低下	正常
3	9 岁	男	4 岁	无	+	+	15 542	边缘	正常
4a*	12 岁	男	5 岁	无	/	+	8 900	正常	正常
4b*	12 岁	男	5 岁	无	/	+	8 120	正常	正常
5	8 岁	男	20 个月	有	+	+	19 570	正常	正常
6	6 个月	男	6 个月	有	/	-	20 176	正常	正常

注: [CK] 肌酸激酶, 参考值 40~200 U/L。* 示 4a 为家系 4 中双胎之大, 4b 为双胎之小; / 示未评或无法评测; + 示阳性; - 示阴性。

2.2 基因检测结果

家系 1: 先证者 1 检测出 DMD 基因存在 2 处

变异, 一个为 c.8870insA(p.T2957Nfs*18), 即编码区第 8 870 位插入碱基 A 的半合子核苷酸变异, 为

移码突变，导致其编码的蛋白从第 2957 位苏氨酸 (Thr) 突变为天冬酰胺 (Asn) 开始算起，后面再翻译 18 个氨基酸即终止，且这 18 个氨基酸序列和原来的序列不同。该变异为新发变异，无家族史 (图 1)，符合 PS2；dbSNP 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)、千人数据库 (<http://www.internationalgenome.org/home>)、ExAC 数据库 (<http://exac.broadinstitute.org>) 正常对照人群中未发现的变异，符合 PM2；功能丧失性 (loss-of-function, LOF) 变异导致基因功能可能丧失，符合 PVS1；

多种生物信息学软件预测该变异为有害的，符合 PP3；因此该变异被判定为“致病的”。另一个变异为 c.9069T>G(p.D3023E)，即编码区第 9069 位碱基由 T 变为 G 的半合子核苷酸变异，该变异导致翻译产物蛋白质第 3023 位天冬氨酸 (Asp) 突变成谷氨酸 (Glu)。该变异为新发变异，无家族史 (图 1)，符合 PS2；dbSNP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库正常对照人群中未发现的变异，符合 PM2；多种生物信息学软件预测该变异为有害的，符合 PP3；因此该变异被判定为“可能致病的”。

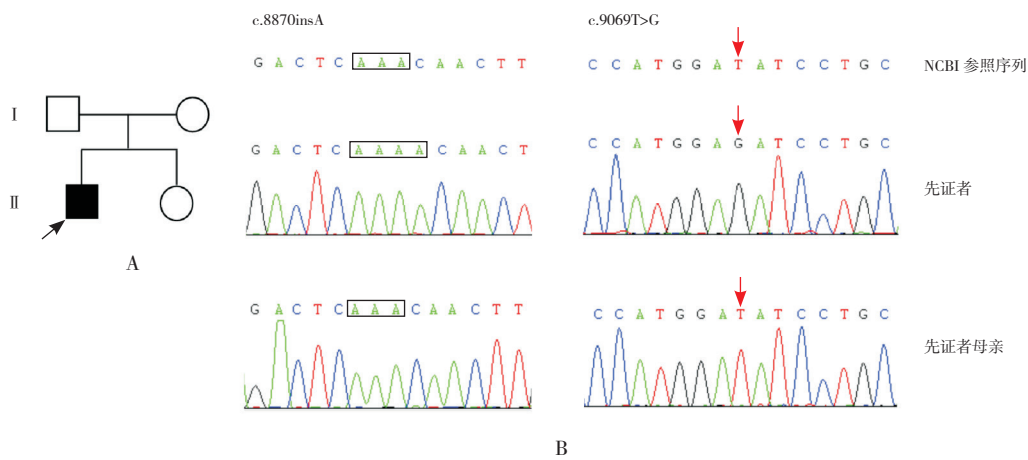


图 1 先证者 1 家系图及 Sanger 测序图 图 A 示先证者 1 家系图，■为先证者，○为健康女性，□为健康男性；图 B 示患儿存在 DMD 基因 2 处突变：c.8870insA (方框所示) 和 c.9069T>G (箭头所示)，患儿母亲在该 2 个位点均未携带突变。

家系 2：先证者 2 检测出 DMD 基因存在 c.9568C>T(p.R3190X) 变异，即编码区第 9568 位核苷酸由 C 变为 T 的半合子核苷酸变异，该变异导致翻译产物蛋白质第 3190 位精氨酸 (Arg) 以后的 496 个氨基酸无法翻译。该变异在 dbSNP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库正常对照人群中未发现的变异，符合 PM2；LOF 变异导致基因功能可能丧失，符合 PVS1；多种生物信息学软件预测该变异为有害的，符合 PP3；与 ClinVar 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) 和 HGMD 数据库 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 中已确定的致病变异有相同氨基酸改变，符合 PS1；因此该变异被判定为“致病的”。先证者母亲检测到相同位点的杂合突变，临床表型正常；姐姐、弟弟均为野生型 (图 2)。同时检测该患儿存在 SLC26A4 基因致病性突变，关联常染色体隐性遗传耳聋 4 型伴前庭导水管扩大症。

家系 3：先证者 3 检测出 DMD 基因外显子

68~78 有重复，先证者母亲检测存在相同的外显子重复，临床表型正常；先证者舅舅 7 岁时不能行走，20 余岁去世，无法进行检测；先证者妹妹未检测。见图 3。

家系 4：双胞胎先证者 4a、4b 均检测出 DMD 基因存在 c.5988G>A(p.W1996X) 变异，即编码区第 5988 位碱基由 G 变为 A 的半合子核苷酸变异，该变异导致翻译产物蛋白质第 1996 位色氨酸 (Trp) 以后的 1567 个氨基酸无法翻译。该变异 dbSNP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库正常对照人群中未发现的变异，符合 PM2；LOF 变异导致基因功能可能丧失，符合 PVS1；该家系成员中支持共分离，符合 PP1；多种生物信息学软件预测该变异为有害的，符合 PP3；因此该变异被判定为“致病的”。先证者母亲检测到相同位点的杂合突变，临床表型正常；先证者舅舅临床表型、发病过程与其类似，19 岁去世，无法进行检测。见图 4。

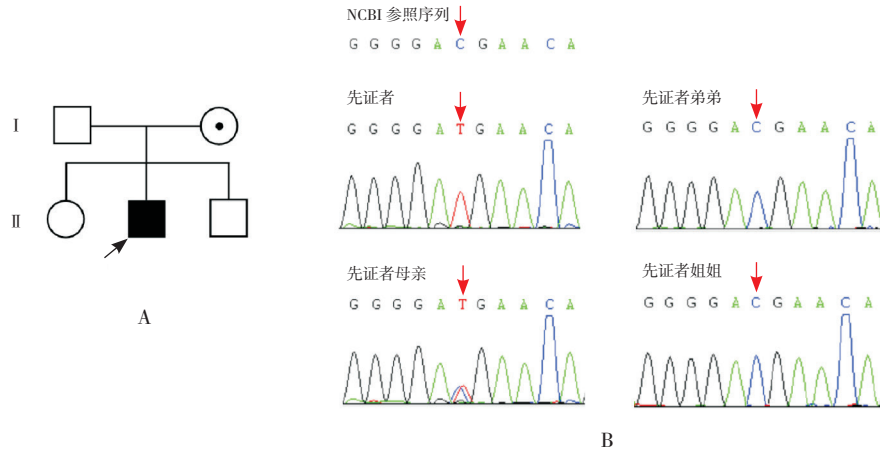


图2 先证者2家系图及Sanger测序图 图A示先证者2家系图, ■为先证者, ⊙为女性携带者, ○为健康女性, □为健康男性; 图B示患儿存在 *DMD* 基因突变 c.9568C>T, 患儿母亲存在相同位点杂合突变, 弟弟、妹妹在该位点均未携带突变。箭头所示为突变位点。

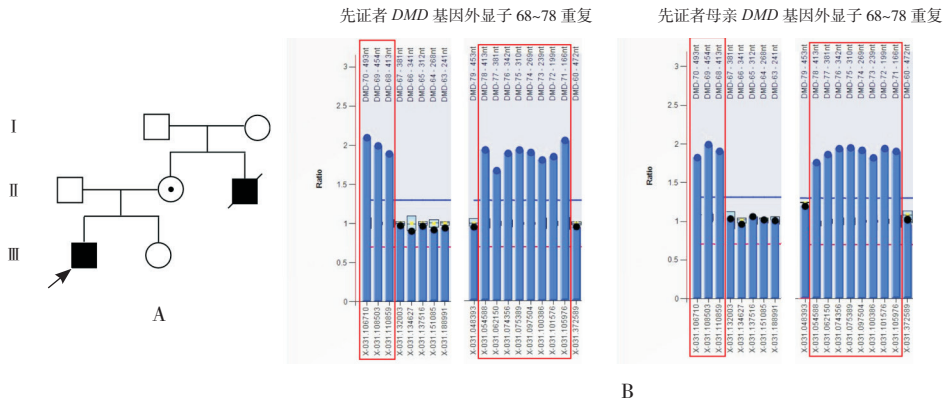


图3 先证者3家系图及MLPA检测结果 图A示先证者3家系图, ■为先证者, ⊙为女性携带者, ○为健康女性, □为健康男性, ■为已故男性患者; 图B示MLPA检测结果: 患儿与母亲存在相同 *DMD* 基因外显子68~78重复(方框所示)。

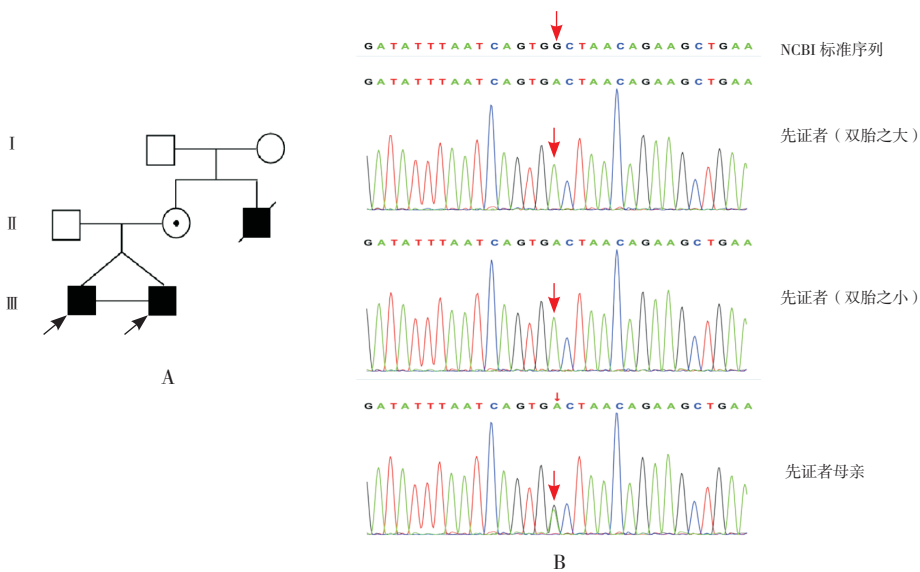


图4 先证者4家系图及Sanger测序图 图A示先证者4家系图, ■为双胞胎先证者, ⊙为女性携带者, ○为健康女性, □为健康男性, ■为已故男性患者; 图B示双胞胎患儿均存在 *DMD* 基因突变 c.5988G>A, 患儿母亲存在相同位点杂合突变(箭头所示)。

家系 5：先证者 5 检测出 *DMD* 基因外显子 45~54 有缺失。先证者母亲检测到相同的杂合缺失，先证者弟弟、妹妹检测正常。见图 5。

家系 6：先证者 6 检测出 *DMD* 基因存在 c.9568C>T(p.R3190X) 变异，即编码区第 9 568 位碱基由 C 变为 T 的半合子核苷酸变异，该变异导致翻译产物蛋白质第 3 190 位精氨酸 (Arg) 以后的 496 个氨基酸无法翻译。该变异 dbSNP 数据库、千人数据库、ExAC 数据库正常对照人群中未发现的

变异，符合 PM2；LOF 变异导致基因功能可能丧失，符合 PVS1；数据库 ClinVar、HGMD、Clinvtae (<http://clinvtae.invtae.com/>) 认为该变异为致病的，但证据尚不足以支持进行实验室独立评估，符合 PP5；多种生物信息学软件预测该变异为有害的，符合 PP3；因此该变异被判定为“致病的”。先证者母亲检测到相同位点的杂合突变，临床表型较轻，表现为活动无明显受限，但活动耐力稍差，CK 升高。见图 6。

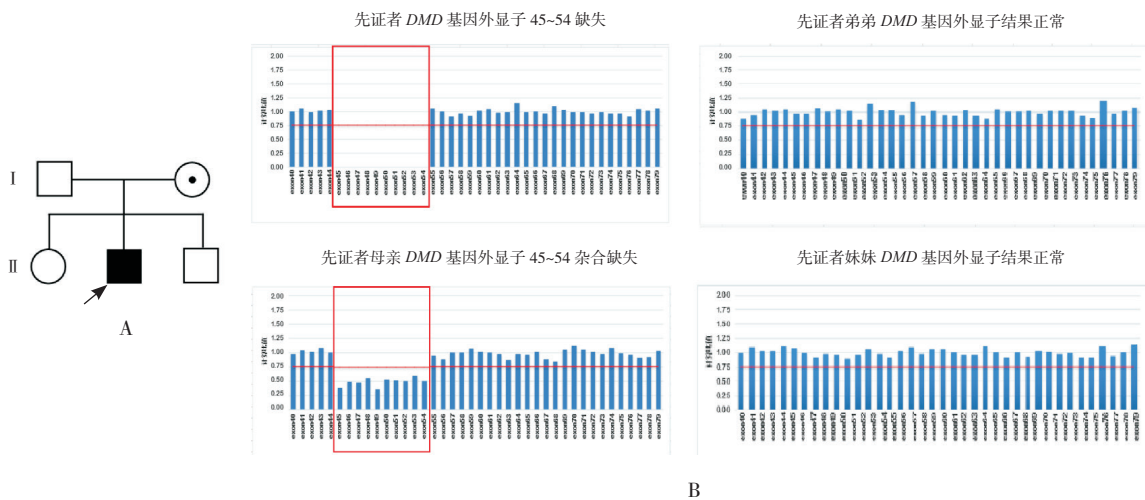


图 5 先证者 5 家系图及 MLPA 检测结果 图 A 示先证者 5 家系图，■为先证者，⊙为女性携带者，○为健康女性，□为健康男性；图 B 示 MLPA 检测结果：患儿与母亲存在相同 *DMD* 基因外显子 45~54 缺失（方框所示），弟弟、妹妹外显子检测结果正常。

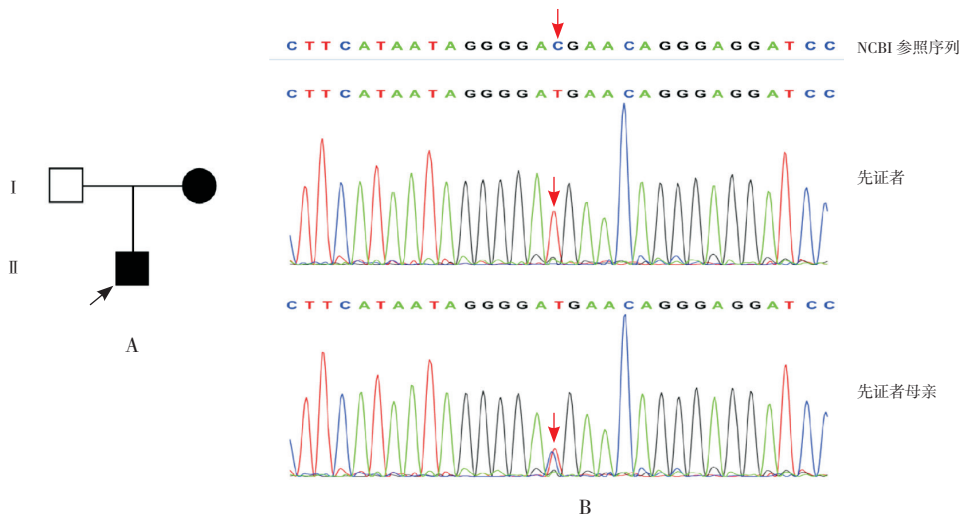


图 6 先证者 6 家系图及 Sanger 测序图 图 A 示先证者 6 家系图，■为先证者，●为女性患者，□为健康男性；图 B 示 患儿存在 *DMD* 基因突变 c.9568C>T，患儿母亲存在相同位点杂合突变（箭头所示）。

3 讨论

DMD 基因即抗肌萎缩蛋白基因,是人类最大的基因,相比其他基因有相对较高突变率。在所有突变类型中,缺失突变约占65%,重复突变约占6%~10%,点突变约占10%,其中约1/3的*DMD*是由新发突变引起的^[6]。理论上突变可发生在*DMD*基因的任何位点,但研究统计显示微缺失和微重复多集中在*DMD*基因外显子45~55和2~10区域^[7]。本研究中,家系3和家系4分别为微缺失、微重复,但均不在常见突变外显子区域内,其余家系为点突变或者插入突变,其中家系1先证者存在2处*DMD*基因突变。但是,*DMD*的临床表型严重程度与基因缺失的大小之间并不存在简单线性关系,而是取决于突变是否导致翻译阅读框改变,继而导致终止密码的出现、抗肌萎缩蛋白翻译的提前终止,这种异常抗肌萎缩蛋白的功能残留程度决定90%以上的*DMD*患者临床表型严重程度,同时,基因修饰也在决定疾病程度方面发挥作用^[8-9]。

既往对临床疑似诊断肌营养不良患儿通常采用肌肉活检进行确诊,但肌活检是一种侵入性手术,需要骨科、病理科的协作,家长对活检检测方法的接受度较低,且在明确诊断后依然需要进行遗传学检测,以判断患儿的基因突变是新发突变还是遗传于母亲,本研究首选基因检测明确诊断,符合目前诊断指南流程的建议^[10]。*DMD*基因常用检测手段有PCR、MLPA以及二代测序,MLPA结合了DNA探针杂交和PCR技术的特点,是检测出*DMD*基因外显子缺失或重复的有效且经济的方法,而对于非大片段缺失、重复和微小突变的患儿,具有局限性^[11-12]。故建议随着检测成本的下降,在费用相当的情况下,可直接选择二代测序,且能有助于*DMD*患儿合并其他遗传性疾病的诊断,如家系2先证者同时检测出*SLC26A4*基因的致病性突变,结合头颅CT检查结果和听力障碍表型,诊断该患儿合并常染色体隐性遗传耳聋4型伴前庭导水管扩大症。

家系1、2、3先证者均存在智力障碍。由于*DMD*基因含有多种启动子,不同的启动子和选择性拼接可产生组织特异性抗肌萎缩蛋白异构体,其中在中枢神经系统中至少存在7种抗肌萎缩蛋

白异构体,包括Dp140、Dp71、Dp427等。Dp140主要表达于星形胶质细胞及神经垂体,Dp71主要表达于大脑皮质、海马、嗅球等,且越靠近*DMD*基因3'端的近端突变,对Dp140和Dp71亚型结构表达越显著,对神经认知的影响则更大^[13]。*DMD*的mdx小鼠模型关于情绪、运动、认知与γ-氨基丁酸功能障碍关系的研究证实,Dp427的丢失继而改变γ-氨基丁酸受体的空间定位是导致*DMD*脑功能障碍的病理机制之一^[14]。同时也有研究在mdx小鼠模型中证实,与对照组相比,mdx小鼠的海马CA1区锥体神经元在超极化后增加、海马活动的兴奋性成分被大量保留,为潜在认知损伤的机制^[15]。临床影像学研究发现,男性*DMD*患者脑灰质体积和脑白质微结构存在异常^[16]。

*DMD*为X连锁隐性遗传性疾病,大多数女性*DMD*基因突变携带者多无症状,仅约20%有轻度至中度的肌肉无力,常见的为近端肌肉,如肩部和骨盆带肌肉组织,且通常以不对称的方式出现。约8%女性携带者患有扩张型心肌病,症状通常出现在接近成年时期^[17],家系5先证者母亲有CK升高伴活动耐力下降的轻度临床表型。多种遗传机制可导致女性携带者轻微临床症状的发生,如女性X染色体失活机制、X染色体-常染色体之间易位、或是由于其他未知基因或者合并其他综合征(如Turner综合征)^[18]。

进行性心肌病是*DMD*患儿的一种常见且重要的临床表现,其病理性特征为心肌纤维化,即心肌细胞膜退化,引起间质性炎症和水肿,然后被脂肪和纤维化代替。但在疾病的早期阶段,尤其是在10岁以前,通过心脏彩超难以发现心脏异常,这也和本研究中患儿心脏彩超检查均正常相符。研究显示,1/3的*DMD*患儿在14岁时出现心脏受累的临床表现,而18岁时患儿则普遍出现心脏受累,此时虽然心功能逐渐下降,但由于骨骼肌问题致运动能力下降,所引起的心脏受累临床表现不明显或者被本身呼吸肌问题所掩盖,因此心脏问题常容易被忽略^[19]。心肌受累最终可导致扩张型心肌病合并充血性心力衰竭或室性心律失常,是*DMD*患儿早期死亡的重要病因,约占整个*DMD*患儿死亡原因的40%~50%^[17]。随着*DMD*患儿管理和呼吸治疗的显著进步,心脏问题逐渐被关注。心脏功能研究技术方面显示,心脏磁共振(CMRI)

可以提供准确的全面和区域功能的三维分析, 相比超声心动图更准确, 已经成为研究 DMD 患儿心脏结构和功能的首选方法^[20]。

DMD 目前尚无治愈方案, 糖皮质激素仍为治疗 DMD 的首选药物, 通过多学科的综合治疗, 提高患儿生活质量。目前有两种针对肌营养不良蛋白的基因疗法, 欧洲药物管理局批准的 Ataluren 和美国食品药品监督管理局批准的 Eteplirsen。然而, 这些药物只适用于符合限定条件的 DMD 患儿, 如 Ataluren 药物要求患者年龄 ≥ 5 岁、需要明确 DMD 基因突变为无义突变等条件, 且药物的临床疗效仍需进一步验证^[21]。

综上, 关联分析 DMD 临床表型与基因的关系, 解读家系临床特征及遗传学特点, 对于明确诊断患儿、检出家系中的携带者, 指导产前诊断等遗传咨询具有重要意义。同样, 对选择合适的基因检测策略也至关重要。除运动功能障碍外, 亦需关注 DMD 患儿的智力障碍及早期临床较为隐匿的进行性心肌病的问题。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Carter JC, Sheehan DW, Prochoroff A, et al. Muscular dystrophies[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(2): 377-389.
- [3] Anand A, Tyagi R, Mohanty M, et al. Dystrophin induced cognitive impairment: mechanisms, models and therapeutic strategies[J]. *Ann Neurosci*, 2015, 22(2): 108-118.
- [4] Ricotti V, Mandy WP, Scoto M, et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016, 58(1): 77-84.
- [5] 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.
- [6] Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies[J]. *Lancet*, 2019, 394(10213): 2025-2038.
- [7] Echigoya Y, Lim KRQ, Nakamura A, et al. Multiple exon skipping in the Duchenne muscular dystrophy hot spots: prospects and challenges[J]. *J Pers Med*, 2018, 8(4): 41.
- [8] Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(4): 395-402.
- [9] 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.
- [10] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3): 251-267.
- [11] Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Med Genet*, 2016, 53(3): 145-151.
- [12] Okubo M, Minami N, Goto K, et al. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(6): 483-489.
- [13] Hoogland G, Hendriksen RGF, Slegers RJ, et al. The expression of the distal dystrophin isoforms Dp140 and Dp71 in the human epileptic hippocampus in relation to cognitive functioning[J]. *Hippocampus*, 2019, 29(2): 102-110.
- [14] Vaillend C, Chaussonnet R. Relationships linking emotional, motor, cognitive and GABAergic dysfunctions in dystrophin-deficient mdx mice[J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(6): 1041-1055.
- [15] Bianchi R, Eilers W, Pellati F, et al. Hippocampal synaptic and membrane function in the DBA/2J-mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2020, 104: 103482.
- [16] Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM, et al. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(3): 403-411.
- [17] Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Papavasiliou A, et al. Cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy and related dystrophinopathies[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1687: 31-42.
- [18] Huijben J, Jansen M, Ginjaar IB, et al. What can we learn from assisted bicycle training in a girl with dystrophinopathy? A case study[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(5): 659-663.
- [19] Power LC, O'Grady GL, Hornung TS, et al. Imaging the heart to detect cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a review[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(9): 717-730.
- [20] Leiner T, Strijkers G. Advances in cardiovascular MR imaging[J]. *MAGMA*, 2018, 31(1): 3-6.
- [21] Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(7): 373-386.

(本文编辑: 王颖)