

Duchenne 型肌营养不良康复治疗的研究进展

张雷红¹ 孙殿荣¹ 韦爱玲² 侯梅¹

¹青岛大学附属妇女儿童医院康复科, 青岛 266034; ²广西医科大学第一附属医院, 南宁

530021

通信作者: 侯梅, Email: qdhoum@163.com

【摘要】 Duchenne 型肌营养不良(DMD)是一种 X 连锁隐性遗传致死性的神经肌肉疾病。近年来综合全面的康复管理和基因治疗逐渐兴起, DMD 患者的存活期延长。本文从 DMD 的临床分期、康复评估、预防挛缩和畸形、活动锻炼、辅助设备和辅助技术等方面对 DMD 康复治疗和康复管理进行综述。

【关键词】 Duchenne 型肌营养不良; 康复评估; 预防挛缩和畸形; 活动锻炼; 辅助设备和辅助技术

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.10.022

Duchenne 型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种 X 连锁隐性遗传致死性的神经肌肉疾病, 由抗肌萎缩蛋白基因突变、导致抗肌萎缩蛋白功能全部或部分缺失所致。抗肌萎缩蛋白是一种肌纤维膜骨架蛋白, 其功能缺失或不足可导致骨骼肌细胞受损, 进而引起运动发育迟缓、进行性肌肉无力、关节挛缩变形, 患者逐渐丧失行走能力, 最后多因心脏衰竭或呼吸衰竭而死亡。DMD 的患病率, 在美国每 10 万活产男婴中有 15.9 例, 在英国每 10 万活产男婴中有 19.5 例^[1-2]。本病尚无根治的方法, 近年来随着糖皮质激素等技术的应用, DMD 患者的存活期可延长至 40 岁左右^[3]。本文就 DMD 患者的康复治疗与康复管理进展作一综述。

DMD 临床分期

在临床上, 根据肌肉无力的进展情况, 将 DMD 的自然病程分为 5 个时期^[4-6]。

一、有症状前期(出生到 2 岁)

DMD 患儿刚出生时无症状, 在 2 岁前常表现为大运动延迟, 如独站、独走, DMD 男孩平均独走年龄约为 1 岁半^[4]。

二、可步行早期(2~6 岁)

此时期的患儿往往出现行走时频繁跌倒, 由仰卧位、蹲位到站起困难, 出现典型的 Gower's 征, 无阳性家族史的男孩平均确诊年龄为 4 岁 10 个月^[4]。

三、可步行晚期(6~11 岁)

此时期 DMD 患儿肌力进行性下降, 跟腱挛缩, 阔筋膜张肌和腓绳肌肌腱挛缩, 独走代偿姿势明显, 到 11~13 岁左右丧失独走能力。DMD 患者丧失独走能力的年龄因人而异, 在发达国家和地区的 DMD 患者约至 13~14 岁不能独走, 在资源有限的国家和地区大约为 9~11 岁^[6]。

四、不能行走早期(10~15 岁)

DMD 患者丧失独走能力后, 肌肉无力和肌肉萎缩的速度加快, 导致下肢活动受限和挛缩, 随后是上肢。脊柱侧弯和呼吸肌无力导致呼吸衰竭, 肺功能测试提示用力肺活量和总肺活量逐渐减低^[4, 6]。

五、不能行走晚期(>15 岁)

此时期主要特征是严重的上肢无力、下肢挛缩、呼吸无力、咳嗽能力下降、脊柱后侧凸和心肌疾病。进行性呼吸肌无力导致夜间低氧血症和高碳酸血症, 从而导致夜间睡眠质量差和晨起头痛的发生。大部分患者的死因多为呼吸衰竭合并呼吸道感染, 和继发于心脏病的心力衰竭^[6]。

DMD 康复评估

在 ICF 框架下的多学科评估是 DMD 康复治疗的重点。多学科康复评估包括关节活动范围、肌肉延展性、姿势调整、肌力、功能、生活质量和日常生活中多种活动的参与。北极星步行评估量表(north star ambulatory assessment, NSAA)和功能性计时测试, 包括 6 分钟步行测试(6-minute walk test, 6MWT)和 6 分钟自行车辅助测试(assisted 6-minute cycling test, A6MCT), 均是临床上用于步行期的功能评估方法。NSAA 和功能性计时测试有良好的信度与效度, 可敏感反映出运动功能的微小变化, 并可预测运动功能的进展, 以指导下一步治疗方案的制订^[7]。有研究报道, 7 岁后 DMD 患儿的 6 分钟步行距离少于 325 m, 上四级台阶的时间多于 8 s, 10 m 跑或走的时间超过 10~12 s, NSAA 评分 9 分或低于 9 分一般提示在行走期后的 1 年内功能将会出现较大程度倒退^[8]。运动功能评估量表(motor function measure, MFM)是目前用于评价 DMD 运动功能较为成熟、广泛的量表, 其构建的 3 个维度可全面地、敏感地反映不同年龄 DMD 患儿的功能水平和病情特征^[9]。Schmidt 等^[10]分析探讨了 6MWT、MFM 与可步行 DMD 患者大腿肌肉定量 MRI 值(包括平均脂肪率和横向弛豫时间)之间的关系, 结果显示肌肉 MRI 值与 6MWT、MFM 显著相关, 提示 MFM 和 6MWT 可反映疾病的严重程度。新生儿筛查使早期诊断成为可能, 新的治疗手段可使早期治疗介入成为可能。2018 年更新的 DMD 护理推荐^[11]指出, Bayley 婴幼儿发育量表第 3 版和 Griffiths 中枢发育量表可筛查出早期 DMD 患儿。对于不能行走的年龄较大的患者, 可应用 Brooke 上肢量表、Egen Klassifikation 量表等进行评估, 同时应及早开始进行学习、注意、感觉加工等能力的评估和管理。

DMD 康复治疗

DMD 康复管理的重点是保护脆弱的肌肉,减缓肌肉无力的进展,预防和减小进行性的挛缩和畸形,维持理想的心肺功能,提供合适的仪器和支持技术,保持皮肤完整性,预防和减少疼痛,维持功能独立和参与学校、工作、家庭和社会生活,优化生活质量^[12-13]。

一、预防挛缩和畸形

1.手法牵伸:DMD 患儿的肌肉纤维化改变始于新生儿期^[12,14]。2015 年瑞士肌营养不良指南^[15]和 2018 年 DMD 护理推荐^[11]均指出可以进行牵伸治疗。预防性牵伸治疗应在关节被动活动度减少前开始,且每周至少进行 4~6 d,避免引发疼痛。下肢肌肉的牵伸主要包括屈髋肌、髂胫束、腓绳肌、踝跖屈肌、胫骨后肌、足底筋膜、趾屈肌的牵伸等;上肢肌肉的牵伸主要包括屈肘肌、旋前圆肌、腕长屈肌、指长屈肌、指伸肌、蚓状肌、拇内收肌、掌间肌肉、肩部肌肉、颈伸肌及与胸廓活动相关的肌肉等^[12]。牵伸的肌肉主要通过评估确定。下肢的预防性牵伸应该在步行早期即开始,一直持续至成年。不能行走期内,应对 DMD 患者的上肢和颈部进行预防性牵伸,需一直持续至成年。维持一定的胸廓活动度在呼吸管理和脊柱侧弯预防中非常重要^[11,15]。

2.矫形器具干预:牵伸包括徒手治疗技术、合适的体位支持(包括夹板、矫形支具、站立设备等)。有研究证实,静态时踝足矫形器(ankle-foot orthoses,AFOs)牵伸,尤其是夜间牵伸可以预防和最小化跖屈肌挛缩^[15-16]。在 2018 年 DMD 护理推荐中,建议早期夜间使用 AFOs,在不能行走期建议白天应用 AFOs^[11]。AFOs 在行走时不常规应用,因为其会限制患儿维持有效行走的代偿活动,增加行走负担,增加从地面站起和上楼梯的难度^[17]。但也有研究显示,早期日间和夜间使用关节式 AFO 可改变 DMD 患者的步态,使典型的代偿最小化,延长步行能力的存续时间^[18]。Townsend 等^[19]研究证实支持性站立治疗可减缓下肢挛缩。也有研究报道,应用膝踝足矫形器(knee-ankle-foot orthoses,KAFOs)可以使行走期延长 2~4 年,且可减低脊柱侧弯和下肢挛缩的概率^[20]。但 KAFOS 耐受性差、佩戴难度大、跌倒风险较高。随着科技进步,有研究报道站立架和站立-行走电动轮椅更加有益,可在行走晚期和不能行走早期应用^[21]。有学者建议支持性站立设备和站立行走电动轮椅可应用至成年^[19]。有研究证实,石膏固定可改善踝关节背屈角度和小腿三头肌肌肉长度,且在 10 m 跑、上四级台阶、从地面站起等运动范围和运动速度上效果较好^[22-23]。有学者建议,在牵伸和矫形支具不能维持足够的关节活动度,和/或患者不选择外科手术时,可以采用石膏固定。对可以行走的患者,需在石膏固定后股四头肌肌力仍具备维持行走功能的情况下,方可应用,对于重度挛缩患者则为禁忌^[24]。此外,对于不能行走的患者,可调整的伸膝夹板可以考虑用于支持膝伸展范围。

二、活动训练

目前,有研究认为运动可能会加重 DMD 患者的肌肉损伤,其对肌肉变性的影响机制尚不清楚,可能包括肌肉结构脆弱、代谢异常、运动过程中缺血导致的氮氧化物异常等^[25-27]。次极量的有氧运动被推荐在 DMD 早期应用,期间需注意休息,避免过度训练和劳累^[25]。游泳作为有氧呼吸运动和重力最小化活

动也被推荐应用,从行走早期开始可一直持续应用到成年^[11]。此外,骑脚踏车、辅助骑脚踏车和机器人辅助运动也被推荐^[28-29]。DMD 患者心脏方面的问题包括心肌病变和/或心律失常、钙调节异常等,其心脏受累的时间早于临床症状出现的时间,在开具运动处方时需谨慎,早期由专科进行心肌疾病的防治^[30-31]。

三、辅助设备和辅助技术

在可步行早期,当患儿难以承受长距离移动时,可以采用轻质的人工移动设备辅助。在可行走晚期或不能行走早期,无电动轮椅时,可选择超轻质的人工轮椅。不同种类的电动移动设备,包括站立移动设备,对于可行走的患者,可间歇使用,用来保存体力或独立长距离移动^[12]。当患者独立生活变得困难时,因上肢无力影响到够取、精细运动技巧和日常生活能力时,应考虑应用辅助技术,包括抬高的膝盖盘或桌,合适的吸管,当手不能将食物送入口中或肱二头肌肌力<3 级时可以应用的转台等。较为先进的辅助技术包括自动化或非自动化的活动臂、机器人、小型操作杆、微型开关、手握型钥匙、内置全球定位系统的跌倒监测设备、智能手机和平板电脑上的声控设备、可与电动轮椅接口的智能家居等^[12,25]。

结语

在现有技术的支持下,DMD 患者的寿命有所延长,有效的肌肉挛缩防治管理、特定类型及时间的功能锻炼、合适的矫形器具干预及机器人、人工智能技术等,使得 DMD 患者独立生活、参与社会工作成为可能。值得进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 79. DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3.
- [2] Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK) [J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(10): 1049-1053. DOI: 10.1038/ejhg.2012.301.
- [3] Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures[J]. Muscle Nerve, 2013, 48(1): 55-67. DOI: 10.1002/mus.23808.
- [4] Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: a practice update[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(4): 276-281. DOI: 10.1007/s12098-017-2397-y.
- [5] Viswanathan V. Current concepts in dystrophinopathies[J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(2): 172-178. DOI: 10.1007/s12098-014-1621-2.
- [6] Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, et al. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence: a clinicians approach [M]. 2nd ed. London: Elsevier, 2015: 551-592.
- [7] Larkindale J, Abresch R, Aviles E, et al. Duchenne regulatory science consortium meeting on disease progression modeling for Duchenne

- muscular dystrophy[J]. PLoS Curr, 2017, 12(1):9. DOI: 10.1371/currents.md.83071bbd728982f2f1073f4950e03586.
- [8] Ricotti V, Ridout DA, Pane M, et al. The northstar ambulatory assessment in Duchenne muscular dystrophy: considerations for the design of clinical trials[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87(2): 149-155. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309405.
- [9] 秦伦, 黄真. 假肥大性肌营养不良症运动功能评定新进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(3): 235-238. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.03.022.
- [10] Schmidt S, Hafner P, Klein A, et al. Timed function tests, motor function measure, and quantitative thigh muscle MRI in ambulant children with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional analysis[J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(1): 16-23. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.10.003.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
- [12] Case LE, Apkon SD, Eagle M, et al. Rehabilitation management of the patient with Duchenne muscular dystrophy[J]. Pediatrics, 2018, 142(Suppl 2): S17-S33. DOI: 10.1542/peds.2018-0333D.
- [13] Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, et al. Respiratory management of the patient with Duchenne muscular dystrophy[J]. Pediatrics, 2018, 142(Suppl 2): S62-S71. DOI: 10.1542/peds.2018-0333H.
- [14] Klingler W, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, et al. The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy[J]. Acta Myol, 2012, 31(3): 184-195.
- [15] Case LE. Physical therapy and orthotic devices. Muscular dystrophy—a concise guide[M]. 1st ed. Switzerland: Springer, 2015: 73-104.
- [16] Johnson LB, Florence JM, Abresch RT. Physical therapy evaluation and management in neuromuscular diseases[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2012, 23(3): 633-651. DOI: 10.1016/j.pmr.2012.06.005.
- [17] Townsend EL, Tamhane H, Gross KD. Effects of AFO use on walking in boys with Duchenne muscular dystrophy: a pilot study[J]. Pediatr Phys Ther, 2015, 27(1): 24-29. DOI: 10.1097/PEP.0000000000000099.
- [18] de Souza MA, Figueiredo MM, de Baptista CR, et al. Beneficial effects of ankle-foot orthosis daytime use on the gait of Duchenne muscular dystrophy patients[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2016, 35(1): 102-110. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2016.04.005.
- [19] Townsend EL, Bibeau C, Holmes TM. Supported standing in boys with Duchenne muscular dystrophy[J]. Pediatr Phys Ther, 2016, 28(3): 320-329. DOI: 10.1097/PEP.0000000000000251.
- [20] Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, et al. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature[J]. Clin Rehabil, 2000, 14(4): 343-359. DOI: 10.1191/0269215500cr319oa.
- [21] Dubowitz V. Deformities in Duchenne dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2010, 20(4): 282. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.03.013.
- [22] Glanzman AM, Flickinger JM, Dholakia KH, et al. Serial casting for the management of ankle contracture in Duchenne muscular dystrophy[J]. Pediatr Phys Ther, 2011, 23(3): 275-279. DOI: 10.1097/PEP.0b013e318227c4e3.
- [23] Carroll K, de Valle K, Kornberg A, et al. Evaluation of serial casting for boys with Duchenne muscular dystrophy: a case report[J]. Phys Occup Ther Pediatr, 2018, 38(1): 88-96. DOI: 10.1080/01942638.2017.1280874.
- [24] Kinsey E, Rapport MJ. Commentary on "serial casting for the management of ankle contracture in Duchenne muscular dystrophy"[J]. Pediatr Phys Ther, 2011, 23(3): 279. DOI: 10.1097/PEP.0b013e31822800b7.
- [25] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. DMD care considerations working group. diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(2): 177-189. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70272-8.
- [26] Tidball JG, Wehling-Henricks M. Nitric oxide synthase deficiency and the pathophysiology of muscular dystrophy[J]. J Physiol, 2014, 592(21): 4627-4638. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.274878.
- [27] Anziska Y, Inan S. Exercise in neuromuscular diseases[J]. Semin Neurol, 2014, 34(5): 542-556. DOI: 10.1055/s-0034-1396008.
- [28] Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse"[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(9): 816-827. DOI: 10.1177/1545968313496326.
- [29] Alemdaroglu I, Karaduman A, Yilmaz OT, et al. Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation[J]. Muscle Nerve, 2015, 51(5): 697-705. DOI: 10.1002/mus.24451.
- [30] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD care considerations working group. diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(4): 347-361. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
- [31] Bartels B, Takken T, Blank AC, et al. Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with dystrophinopathies: a pilot study[J]. Pediatr Phys Ther, 2015, 27(3): 227-234. DOI: 10.1097/PEP.0000000000000159.

(修回日期: 2021-09-03)

(本文编辑: 凌 琛)