doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2508148

病例报告

*DMPK*基因变异致先天性强直性肌营养不良1型2例

王小红　王陈红　许燕萍　马晓路　施丽萍　陈正　毛姗姗

（浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护室/儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心/浙江省新生儿疾病重点实验室，浙江杭州　310052）

［**摘要**］患儿1，男，生后3 h，因呼吸困难就诊，肌张力低下，呈呼吸机依赖，基因检测示*DMPK*基因CTG重复扩增（13/>83）。患儿2，男，生后2 d，因窒息复苏后就诊，伴肌张力低下与呼吸机依赖，且合并缺氧缺血性脑病及膈膨升（国内首次报道该合并症），基因检测示*DMPK*基因CTG重复扩增（12/>83）。2例均确诊为先天性强直性肌营养不良1型。先天性强直性肌营养不良1型为罕见重症遗传病，生存率低，临床出现特征性表现时需尽早进行基因检测及家系咨询，以指导再生育，减少出生缺陷。

［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：498-501］

［**关键词**］先天性强直性肌营养不良1型；*DMPK*基因；膈膨升；肌张力低下；婴儿

Two cases of congenital myotonic dystrophy type 1 caused by *DMPK* gene variants

WANG Xiao-Hong, WANG Chen-Hong, XU Yan-Ping, MA Xiao-Lu, SHI Li-Ping, CHEN Zheng, MAO Shan-Shan. Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases/Zhejiang Key Laboratory of Neonatal Diseases, Hangzhou 310052, China (Email: 6514029@zju.edu.cn)

Abstract: Patient 1 was a male neonate who, at 3 hours of life, presented with respiratory distress, hypotonia, and ventilator dependence. Genetic testing revealed a *DMPK* gene CTG repeat expansion (13/>83). Patient 2 was a male neonate who presented at 2 days of life after resuscitation for perinatal asphyxia, with hypotonia and ventilator dependence, complicated by hypoxic-ischemic encephalopathy and diaphragmatic eventration, which appears to represent the first such combination reported in China. Genetic testing showed a *DMPK* gene CTG repeat expansion (12/>83). Both cases were diagnosed with congenital myotonic dystrophy type 1. Congenital myotonic dystrophy type 1 is a rare and severe genetic disorder with low survival. When characteristic clinical manifestations appear, genetic testing and family counseling should be performed as early as possible to guide future pregnancies and reduce birth defects.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 498-501]

Key words: Congenital myotonic dystrophy type 1; *DMPK* gene; Diaphragmatic eventration; Hypotonia; Infant

病例1，男，生后3 h，因早产伴生后呼吸困难3 h入院。患儿系第2胎第2产，胎龄31^{+5}周，因“宫内窘迫”行剖宫产娩出，出生体重1 775 g，羊水量3 000 mL。出生时无自主呼吸，全身发绀，四肢松软，经气管插管、应用肺表面活性物质等抢救后Apgar评分1 min 5分、5 min 6分、10 min 7分，胎盘及脐带无异常。母亲34岁，合并妊娠糖尿病，妊娠28周超声提示胎儿双足畸形；母亲第1胎妊娠28^{+2}周因“胎心异常”行剖宫产，女婴，生后无自主呼吸，全身水肿，足内翻，因并发颅内感染，生后5 d家属放弃治疗后死亡。父亲身体健康，否认类似家族遗传病史。入院体格检查：早产儿外貌，无特殊面容。胎龄评估：32周。无自主活动，瞳孔对光反射存在，自主呼吸弱，气管插管辅助通气，心率132次/min，心音正常。四肢肌张力低下，双足内翻。辅助检查：乳酸脱氢酶598 U/L（参考值：180~430 U/L），肌酸激酶同工酶活性68 U/L（参考值：<24 U/L）。经食管导管跨

［收稿日期］2025-08-25；［接受日期］2026-03-02

［作者简介］王小红，女，硕士，主治医师。Email：6514029@zju.edu.cn。

膈压监测提示患儿膈肌活动显著减弱，部分时段无自主呼吸。心脏超声提示房间隔缺损、动脉导管未闭。血遗传代谢筛查、甲状腺功能、头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、振幅整合脑电图、肌电图均未见明显异常。单人全外显子组测序提示患儿*DMPK*基因3'UTR区CTG三核苷酸异常重复，进一步行*DMPK*特异性基因验证，证实患儿CTG三核苷酸重复数为13/>83（一条染色体上拷贝数为13，另一条染色体上拷贝数>83）；患儿父母因个人原因未行基因检测。

诊断及治疗：结合基因检测结果及临床表现，该患儿诊断为先天性强直性肌营养不良1型（congenital myotonic dystrophy type 1, CDM1）。予有创辅助机械通气、抗感染、稳定内环境及对症治疗。患儿鼻饲喂养顺利，但持续呼吸机依赖，肌张力低下无改善，自主呼吸试验均失败。住院第34天家属放弃治疗，患儿于放弃治疗后1 h死亡。

病例2，男，生后2 d，因早产窒息，经复苏后2 d转入我院治疗。患儿系第1胎第1产，胎龄33^{+3}周，因“胎膜早破39 h”行剖宫产娩出，出生体重2 400 g，羊水无污染，生后Apgar评分1 min 1分，经胸外按压、气管插管、应用肾上腺素等复苏后转入当地新生儿科，5 min、10 min Apgar评分不详。生后第2天胸部X线提示双侧胸腔积液，伴血压低，遂转入我院。父亲身体健康。母亲31岁，妊娠期患“抗磷脂抗体综合征、肺动脉高压”，父母均否认家族遗传病史。入院体格检查：气管插管辅助通气中，反应差，全身轻度水肿，四肢散在出血点，肌张力低下，原始反射未引出。辅助检查：入院时乳酸脱氢酶2 022 U/L，肌酸激酶同工酶活性268 U/L，谷草转氨酶192 U/L（参考值：21~80 U/L），1周后复查均降至正常。心脏彩超提示动脉导管未闭、房间隔缺损。肺部超声提示双侧膈肌运动幅度减弱。胸部X线示左侧膈膨升（图1）。头颅MRI提示双侧基底节、双侧丘脑及侧脑室旁见多发斑片高信号影（图2）。脑干听觉诱发电位提示左耳60 dBnHL，右耳55 dBnHL。生后3 d振幅整合脑电图提示暴发–抑制，生后1周复查无明显好转。肌电图提示周围神经损害可能。血遗传代谢及染色体检查未见异常。全外显子组测序提示患儿*DMPK*基因3'UTR区CTG三核苷酸异常重复，动态突变检测证实患儿CTG三核苷酸重复数为12/>83（一条染色体上拷贝数为12，另一条染色体上拷贝数>83），变异遗传自母亲。

诊断及治疗：根据基因检测结果及临床表现，该患儿诊断为CDM1、新生儿缺氧缺血性脑病（hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE）。予有创辅助机械通气、多巴胺升血压、抗感染等治疗。患儿入院后1周病情稳定并开始鼻饲喂养，但反复出现胃潴留，喂养不耐受，且持续呼吸机依赖，家属考虑预后极差，放弃治疗，患儿于放弃治疗后约1 h死亡。

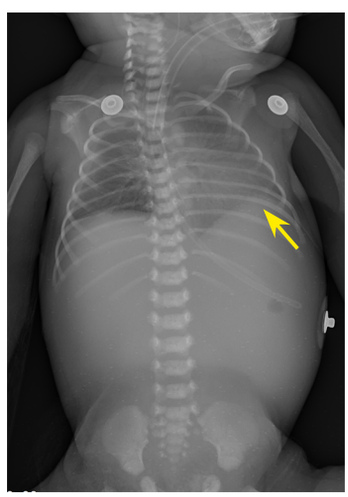


图1　病例2胸部X线结果　左侧膈膨升。箭头所示为病变位置。

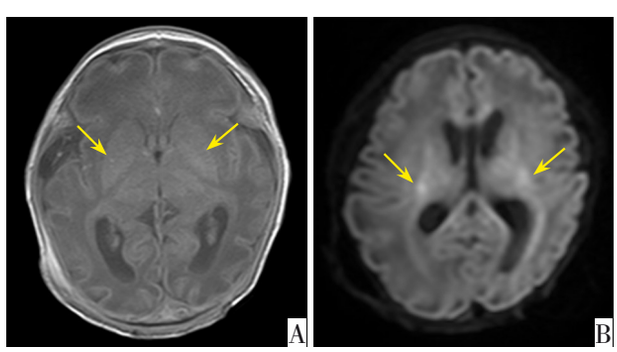


图2　病例2头颅磁共振成像结果　A：T_1加权成像示双侧基底节异常信号影；B：弥散加权成像示双侧丘脑及侧脑室旁见多发斑片高信号影。箭头所示为病变位置。

讨论：强直性肌营养不良（myotonic dystrophy type 1, DM1）于1960年由VANIER[1]首次报道，由位于19q13.3上*DMPK*基因CTG三核苷酸重复扩增所致，该扩增机制主要源于DNA复制过程中的滑移扩增现象[2]，且与错配修复系统的功能异常相关，其中转录过程中CUG RNA与模板DNA杂交形成的R-loop结构进一步加剧了重复序列的不稳定性[3]。CDM1是DM1最严重的亚型，胎儿期主要表

现为羊水过多、胎动减少，亦可伴脑室增宽、马蹄内翻足等结构异常[4-5]；新生儿期往往以窒息、呼吸困难为首发症状，伴肌无力、喂养困难、全身水肿等表现，可有特殊面容（倒“V”形上唇）、关节异常等体征[6]。部分患儿影像学检查可见脑白质损伤，且其头颅MRI表现与HIE相似。既往研究显示，74%的CDM1新生儿曾被误诊为HIE[7]。该病在亚洲群体发病少见[1]，既往国内仅报道5例[8]，主要表现为窒息、喂养或呼吸困难，多数患儿预后不良，其中3例死亡，1例自动出院，仅1例发育良好。本研究2例患儿均为生后早期起病，表现为呼吸困难或窒息、肌张力低下，基因检测证实*DMPK*基因3'UTR区CTG重复扩增（>83次），1例有家族类似病例，1例变异遗传自母亲，符合遗传早现现象，进一步印证了CDM1的临床表型与遗传特征的相关性，为早期识别与诊断提供了实践依据。

Zapata-Aldana等[4]报道的38例CDM1患者中，50%于新生儿期因呼吸肌无力需气管插管辅助通气，与本研究病例核心症状一致，佐证了“新生儿期严重肌无力是CDM1标志性表现”，但临床需警惕该症状与早产儿呼吸暂停、肌张力低下等表现重叠而延误诊断。CDM1患儿中枢神经系统受累以脑白质损伤为核心特征，且该损伤在新生儿期即可出现。一项针对16例基因确诊为CDM1患儿的研究显示，94%的患儿存在头颅MRI异常，且均累及脑白质[7]。在临床诊断中，CDM1患儿的脑白质损伤常与HIE相混淆，但CDM1相关脑白质损伤多集中于皮质下及脑室周围区域，而HIE通常累及基底节、丘脑等深部结构；此外，CDM1患者常表现为严重肌无力、呼吸及喂养依赖等显著症状，其严重程度常与MRI所示的脑白质损伤范围不符[9]。本研究中病例2头颅MRI显示基底节损伤，脑电图提示暴发–抑制，该表现倾向于HIE所致，但其脑室周围损伤不排除CDM1本身影响。因此对于同时存在肌张力低下、呼吸困难伴脑部影像学异常的新生儿，应将CDM1纳入鉴别。值得注意的是，膈膨升或膈疝在CDM1中虽有报道，但非典型表现[10]，该症状更常见于线粒体肌病或先天性膈肌无力等疾病，国内尚无CDM1合并膈膨升的相关报道，这也是病例2初期疑诊为线粒体肌病的原因，同时体现了CDM1表型的异质性。窒息合并肌张力低下符合CDM1的新生儿期表现，但合并膈膨升时易误导诊断方向。因此，对具有肌张力低下、呼吸衰竭并伴膈肌异常的新生儿，应警惕CDM1可能，避免非典型表现造成的漏诊。

CDM1预后差异显著，与基因型、严重程度、体细胞嵌合、变异不稳定性以及医疗干预时效性等多因素相关。其中CTG重复序列与疾病严重程度的关联备受关注。既往研究表明，CTG重复序列次数与疾病严重程度呈正相关，即“剂量效应”假说[11]。但Trucco等[12]认为CTG重复次数与疾病严重程度无明确线性关联，临床表型如发病年龄比CTG重复长度更能预测疾病严重程度和预后。本研究2例患儿CTG重复次数均超过83次，符合严重CDM1的基因型。然而病例2的临床表现较病例1更危重，一方面可能与合并HIE相关；另一方面也表明在高度扩增背景下，该病临床严重程度仍存在显著异质性，并非仅由CTG重复数决定。因技术局限性，本研究未行DNA印迹法确定CTG具体重复次数。

目前CDM1尚无根治性疗法，临床以多学科对症支持治疗为主，如呼吸支持、营养管理等[12]。本研究2例患儿均采用综合对症支持治疗。近年来针对DM1的靶向治疗研究取得一定进展，如*DMPK* mRNA的反义寡核苷酸药物baliforsen在成人DM1患者中显示出良好的耐受性，但该药在骨骼肌中的药物浓度未达到预期治疗阈值[13]，而新生儿血脑屏障及组织渗透性的生理特点，可能进一步限制此类药物在新生儿中的疗效。Rizzo等[14]发现CDM1患儿肌细胞中Ⅰ型干扰素通路的异常激活可抑制肌管生成，沉默干扰素调节因子7或Toll样受体3，可部分恢复肌管形成能力，为该病治疗提供了新思路，然而应用于临床有待进一步研究。

本研究通过基因检测与临床表型的关联分析，进一步支持了CTG重复次数扩增作为CDM1的分子基础，并在国内首次报道合并膈膨升及重度HIE的CDM1病例，为认识早产儿CDM1的临床表型异质性提供了新的临床视角。基于本研究发现的临床异质性，建议对不明原因肌张力低下的新生儿（包括早产儿），警惕其症状与HIE、新生儿呼吸暂停等常见疾病重叠，对合并膈膨升或膈肌活动异常患儿亦应将CDM1纳入鉴别，尽早进行*DMPK*基因检测以实现精准诊断；同时，对确诊CDM1患者的家庭，推荐进行家系基因筛查及遗传咨询，评估再生育风险，若母亲为携带者，再次妊娠时需进行产前诊断，以实现优生优育。

综上，CDM1是罕见但严重的遗传病，表型异

质性高，预后差，其特征性临床表型可作为早期诊断线索，*DMPK*基因检测是确诊该病的关键手段。早期识别及家系遗传咨询可有效指导家庭再生育，避免再发风险。

作者贡献声明：王小红负责病例资料的收集、文献检索及初稿撰写；王陈红、许燕萍参与病例分析，对稿件进行修改和完善；马晓路负责基因检测数据的解读与分析；陈正、施丽萍设计研究方案；毛姗姗统筹整个研究过程，审核稿件并最终定稿。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] VANIER TM. Dystrophia myotonica in childhood[J]. Br Med J, 1960, 2(5208): 1284-1288. PMID: 13780165. PMCID: PMC2097012. DOI: 10.1136/bmj.2.5208.1284.

[2] Pearson CE, Wang YH, Griffith JD, et al. Structural analysis of slipped-strand DNA (S-DNA) formed in (CTG)n. (CAG)n repeats from the myotonic dystrophy locus[J]. Nucleic Acids Res, 1998, 26(3): 816-823. PMID: 9443975. PMCID: PMC147324. DOI: 10.1093/nar/26.3.816.

[3] Freudenreich CH. R-loops: targets for nuclease cleavage and repeat instability[J]. Curr Genet, 2018, 64(4): 789-794. PMID: 29327083. PMCID: PMC6039234. DOI: 10.1007/s00294-018-0806-z.

[4] Zapata-Aldana E, Ceballos-Sáenz D, Hicks R, et al. Prenatal, neonatal, and early childhood features in congenital myotonic dystrophy[J]. J Neuromuscul Dis, 2018, 5(3): 331-340. PMID: 30010141. DOI: 10.3233/jnd-170277.

[5] 李恒, 吕小明, 武辉, 等. 病例06(2025): 先天型强直性肌营养不良2例[J]. 中华围产医学杂志, 2025, 28(4): 326-331. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20241128-00791.

[6] 吕少广, 刘芳, 栗静, 等. 先天型强直性肌营养不良1型1例[J]. 中华新生儿科杂志（中英文）, 2023, 38(6): 365-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.06.009.

[7] Peglar LM, Nagaraj UD, Tian C, et al. White matter lesions detected by magnetic resonance imaging in neonates and children with congenital myotonic dystrophy[J]. Pediatr Neurol, 2019, 96: 64-69. PMID: 31005477. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.004.

[8] 武慧, 王晶, 孙晋波, 等. 先天性强直性肌营养不良1例[J]. 中华新生儿科杂志, 2022, 37(3): 271-272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.03.020.

[9] Chang L, Ernst T, Osborn D, et al. Proton spectroscopy in myotonic dystrophy: correlations with CTG repeats[J]. Arch Neurol, 1998, 55(3): 305-311. PMID: 9520004. DOI: 10.1001/archneur.55.3.305.

[10] Pezzoli F, Parigi S, Moroni M, et al. Diaphragmatic hernia in a term newborn with congenital myotonic dystrophy: case report [J]. Acta Biomed, 2023, 94(S1): e2023097. PMID: 36883684. DOI: 10.23750/abm.v94iS1.13822.

[11] Yee C, Choi SJ, Oh SY, et al. Clinical characteristics of pregnancies complicated by congenital myotonic dystrophy[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(4): 323-328. PMID: 28791262. PMCID: PMC5547078. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.4.323.

[12] Trucco F, Albamonte E, Pane M, et al. Parental diagnostic delay and developmental outcomes in congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1[J]. Dev Med Child Neurol, 2025, 67 (3): 365-373. PMID: 39231278. PMCID: PMC11794672. DOI: 10.1111/dmcn.16079.

[13] Thornton CA, Moxley RT, Eichinger K, et al. Antisense oligonucleotide targeting *DMPK* in patients with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, randomised, dose-escalation, placebo-controlled, phase 1/2a trial[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(3): 218-228. PMID: 36804094. DOI: 10.1016/s1474-4422(23)00001-7.

[14] Rizzo M, Beffy P, Del Carratore R, et al. Activation of the interferon type I response rather than autophagy contributes to myogenesis inhibition in congenital DM1 myoblasts[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11): 1071. PMID: 30341284. PMCID: PMC6195593. DOI: 10.1038/s41419-018-1080-1.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）