

目标区域捕获测序检测常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症 *GDAP1* 基因突变

何瑾 许国荣 林涵 王柠 陈万金

【摘要】 研究背景 腓骨肌萎缩症存在高度临床和遗传异质性,传统基因检测需对众多候选基因逐一筛查,存在效率低、耗时、费力等局限性。本文旨在探讨目标区域捕获测序技术诊断常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症的可行性。**方法** 采集 5 例临床拟诊常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症患者的临床资料和外周血样本,采用目标区域捕获测序技术筛查腓骨肌萎缩症相关基因突变,Sanger 测序对候选变异位在患者及其父母外周血样本中进行验证。**结果** 目标区域捕获测序显示,2 例检出 *GDAP1* 基因复合杂合突变,余 3 例未检出致病性突变。经 Sanger 测序证实 2 例患儿存在 *GDAP1* 基因突变,例 1 为 *GDAP1* 基因复合杂合突变 c.767A > G (p.His256Arg) 和 c.866T > A (p.Phe289Tyr),其父携带 c.866T > A (p.Phe289Tyr) 突变,其母携带 c.767A > G (p.His256Arg) 突变;例 2 为 *GDAP1* 基因复合杂合突变 c.571C > T (p.Arg191X) 和 c.589delC (p.Asp198IlefsX8),其父携带 c.589delC (p.Asp198IlefsX8) 突变,其母携带 c.571C > T (p.Arg191X) 突变,最终明确诊断为常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症。**结论** 目标区域捕获测序技术是一项高效基因检测方法,适用于常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症的基因诊断。

【关键词】 夏科-马里-图斯病; 基因,隐性; 突变; 系谱

Target region capture sequencing for detecting *GDAP1* gene mutation of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease

HE Jin, XU Guo-rong, LIN Han, WANG Ning, CHEN Wan-jin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China

Corresponding author: CHEN Wan-jin (Email: wanjinchen75@fjmu.edu.cn)

【Abstract】 **Background** Owing to the clinical variability and molecular heterogeneity, the traditional Sanger sequencing takes time and effort and is inefficient. In this paper, target region capture sequencing in the diagnosing of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease (AR-CMT) is explored. **Methods** Clinical data and peripheral blood sample of 5 clinically suspected AR-CMT patients were collected. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) related gene mutation were detected by target region capture sequencing. The candidate variants were confirmed in the peripheral blood sample of the patients and their parents by Sanger sequencing. **Results** Target region capture sequencing revealed that compound heterozygous mutations of *GDAP1* gene was found in 2 patients, and was not seen in the other 3 patients. Sanger sequencing revealed that among the 2 patients with mutation of *GDAP1* gene, compound heterozygous mutation c.767A > G (p. His256Arg) and c.866T > A (p. Phe289Tyr) were seen in Case 1, whose father carried c.866T > A (p. Phe289Tyr) heterozygous mutation and mother carried c.767A > G (p. His256Arg) heterozygous mutation, while compound heterozygous mutation c.571C > T (p. Arg191X) and c.589delC (p. Asp198IlefsX8) were seen in Case 2, whose father carried c.589delC (p. Asp198IlefsX8) heterozygous mutation and mother carried c.571C > T (p. Arg191X) heterozygous mutation. Therefore, Case 1 and Case 2 were all diagnosed as AR-CMT. **Conclusions** Target region capture sequencing is a rapid and reliable genetic testing method with high efficiency. It is applicable for the diagnosis of AR-CMT.

【Key words】 Charcot-Marie-Tooth disease; Genes, recessive; Mutation; Pedigree

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.08.009

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81500980);福建省卫生厅青年科研课题(项目编号:2014-1-54)

作者单位:350005 福州,福建医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者:陈万金 (Email:wanjinchen75@fjmu.edu.cn)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81500980) and the Youth Scientific Research Subject supported by the Health Department of Fujian Province, China (No. 2014-1-54).

腓骨肌萎缩症(CMT)是临床常见的遗传性运动感觉周围神经病,发病率约为1/2500^[1]。主要临床特点是青少年期隐匿起病,对称性远端肌无力、肌萎缩,伴感觉缺失,多为下肢远端先于上肢受累,大腿下部肌肉1/3萎缩明显,呈“鹤腿”样改变,可以累及上肢和手部肌肉,多有家族史;部分有弓形足、锤状趾、爪形手和脊柱侧弯等表现,临床异质性较强。遗传模式多样,包括常染色体显性遗传性腓骨肌萎缩症、常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症、X连锁遗传性腓骨肌萎缩症和新发突变的散发病例,其中尤以常染色体显性遗传性腓骨肌萎缩症常见,约占50%^[2]。常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症临床表现与常染色体显性遗传相似,但前者症状较重,发病年龄较小^[3-4]。由于家系中同一种致病性突变引起的临床表型不一,进行家系调查时有些家属不配合致家系资料不完整,导致遗传方式难以确定,同时,临床同质性与异质性并存,肌电图和组织病理学缺乏特异性,难以明确诊断。尤其是常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症,只能依靠基因诊断。腓骨肌萎缩症的致病基因众多,自1992年PMP22基因克隆以来,已有70余种致病基因被克隆^[5]。由于腓骨肌萎缩症遗传异质性较强、致病基因较多,传统基因检测确定致病基因存在效率低、耗时长等缺点。近年来,高通量测序技术的发展克服传统基因检测的不足,其中,目标区域捕获测序技术在单基因遗传病致病性突变的检测中获得广泛应用^[6-10]。在本研究中,我们采用目标区域捕获测序技术对临床疑诊常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症家系进行相关基因快速高通量测序,并采用Sanger测序技术对基因突变的2例患儿及其家系成员进行验证,最终获得明确诊断。

对象与方法

一、研究对象

研究对象均来自2013年1月-2016年12月福建医科大学附属第一医院临床拟诊的腓骨肌萎缩症患者,共5例,男性4例,女性1例;年龄5~31岁,平均15岁;均符合2009年美国神经病学学会(AAN)、

美国神经肌肉病和电生理诊断医学协会(AANEM)及美国物理医学与康复学会(AAPM&R)联合公布的远端对称性周围神经病诊断指南。5例患者父母(10例)均无肌无力和肌萎缩病史,否认近亲婚配。选择同期在我院行体格检查的健康志愿者作为对照,共计100例,男性50例,女性50例;年龄为51~80岁,平均60岁。本研究经福建医科大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

二、研究方法

1. 一般资料收集 采集5例患者的家系资料、临床病史,以及神经系统检查、实验室检查和神经电生理学检查结果。

2. 标本收集与基因组DNA提取 采集5例患者及其父母外周静脉血各2 ml,予乙二胺四乙酸(EDTA,美国BD公司)抗凝。采用QIAamp[®] DNA提取试剂盒(德国Qiagen公司)提取患者及其父母外周静脉血基因组DNA,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用NanoDrop2000超微量分光光度计(美国Thermo Fisher Scientific公司)分别于260和280 nm波长处定量测定基因组DNA。

3. 目标区域捕获测序与数据分析 采用目标区域捕获测序技术对5例患者进行基因检测。具体步骤如下:采用NimbleGen SeqCap EZ Choice试剂盒(瑞士Roche公司)建立含目标基因的全基因组文库,包括已知的79种遗传性运动感觉周围神经病相关基因,如PMP22、MPZ、GJB1等;采用Illumina HiSeq 2500测序仪(美国Illumina公司)在晶能生物技术(上海)有限公司完成高通量测序。所获得的原始数据采用BWA软件(<http://bio-bwa.sourceforge.net>)与h19人基因组数据库(<http://hgdownload.cse.ucsc.edu/>)进行比对,变异位点经ANNOVAR软件进行注释。采用PolyPhen-2、SIFT和Mutation Taster软件对变异位点进行生物信息学分析。

4. Sanger测序 经目标区域捕获测序筛选的候选变异位点采用Sanger测序进行验证,同时在家系中进一步验证,以及对正常对照者进行Sanger测序。具体操作步骤如下:(1)聚合酶链反应(PCR),

表 1 5 例临床拟诊腓骨肌萎缩症患者临床特征

Table 1. Clinical manifestations of 5 patients primarily diagnosed as CMT

Case	Sex	Age (year)	Age of onset (year)	Duration (year)	Muscle weakness of distal limbs	Muscle atrophy of distal limbs	Tendon reflex	Pinprick sensation	Hands and feet deformity	Others
1	Male	15	1	14	+	+	Areflexia	Decrease	Claw hands	-
2	Male	5	4	1	+	-	Hyporeflexia	Normal	-	-
3	Female	12	5	7	+	+	Areflexia	Decrease	Pes cavus	-
4	Male	31	4	27	+	+	Areflexia	Decrease	-	Hearing loss
5	Male	25	23	2	+	+	Hyporeflexia	Decrease	-	-

+, positive, 阳性; -, negative, 阴性

PCR 反应条件为 94 °C 预变性 3 min; 94 °C 30 s, 56 °C 45 s, 72 °C 60 s, 30 个循环, 72 °C 延伸 5 min。(2) 虾碱酶(SAP)纯化, 于 EP 管中逐一加入 ddH₂O 1 μl、10 × Exon I 缓冲液 0.70 μl、Exon I 0.25 μl、虾碱酶 0.05 μl、PCR 产物 5 μl, 37 °C 温浴 60 min, 80 °C 水浴 15 min。(3) 测序, 于 EP 管中加入经虾碱酶纯化的 PCR 产物 3 μl、Big Dye 1 μl、3.20 × 10⁶ pmol/L 单向引物 1 μl, 进行测序, 反应条件为 96 °C 1 min, 96 °C 10 s、50 °C 5 s、60 °C 4 min, 共 25 个循环。测序产物经乙醇纯化后采用 ABI 3730 基因型分析仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行分离, 采用 Sequencing Analysis Software v6.0(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行分析。

结 果

一、临床特征

5 例临床拟诊腓骨肌萎缩症患者, 发病年龄 1 ~ 23 岁, 平均 4 岁; 病程 1 ~ 27 岁, 平均 7 年; 临床主要表现为远端肌无力, 腱反射减退或消失, 4 例表现为远端肌萎缩和针刺觉减退, 2 例手足畸形, 1 例失聪; 神经电生理学检查均符合周围神经损害。5 例患者临床特征参见表 1。

二、目标区域捕获测序

经目标区域捕获测序, 5 例患者检测出变异位点(包括错义突变、无义突变和同义突变) 3123 ~ 4007 个, 平均(3328.20 ± 380.98) 个; 插入/缺失变异 180 ~ 265 个, 平均(219.20 ± 40.18) 个; 测序深度 92.11 ~ 231.02 ×, 平均(154.88 ± 68.19) ×, 其中 2 例检测出 *GDAP1* 基因复合杂合突变, 余 3 例未检测出该致病性突变。数据分析显示, 例 1 为 *GDAP1* 基因复合杂合突变 c.767A > G(p.His256Arg) 和 c.866T > A(p.Phe289Tyr), 例 2 为 *GDAP1* 基因复合杂合突变

c.571 C > T(p.Arg191X) 和 c.589delC(p.Asp198IlefsX8), 其中, c.767A > G(p.His256Arg) 和 c.571C > T(p.Arg191X) 为已知变异位点, 而 c.866T > A(p.Phe289Tyr) 和 c.589delC(p.Asp198IlefsX8) 尚未见诸报道。采用 PolyPhen-2、SIFT 和 Mutation Taster 软件显示, c.866T > A(p.Phe289Tyr) 为致病性突变; c.589delC(p.Asp198IlefsX8) 为缺失突变, 可以导致其编码蛋白为截短蛋白, 经 Mutation Taster 预测软件提示该变异位点亦为致病性突变。

三、Sanger 测序

采用 Sanger 测序对 2 例 *GDAP1* 基因复合杂合突变患儿及其父母进行验证, 结果显示, 例 1 为 *GDAP1* 基因复合杂合突变 c.767A > G(p.His256Arg) 和 c.866T > A(p.Phe289Tyr, 图 1), 其父携带杂合突变 c.767A > G(p.His256Arg); 例 2 为 *GDAP1* 基因复合杂合突变 c.571C > T(p.Arg191X) 和 c.589delC(p.Asp198IlefsX8, 图 2), 其父携带杂合突变 c.589delC(p.Asp198IlefsX8), 其母携带杂合突变 c.571C > T(p.Arg191X)。而在 100 例正常对照者中未检测出 *GDAP1* 基因 c.866T > A(p.Phe289Tyr) 和 c.589delC(p.Asp198IlefsX8) 突变。

经上述基因检测证实例 1 和例 2 均存在 *GDAP1* 基因复合杂合突变, 明确诊断为常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症。

典型病例

例 1 男性, 5 岁, 主因双下肢无力 1 年余, 于 2016 年 2 月 26 日至我院神经内科门诊就诊。患儿于 1 年前无明显诱因出现双下肢无力, 主要表现为渐进性双足下垂、行走不稳、下楼梯困难, 就诊时佩戴踝部矫形器辅助行走, 未见明显四肢肌萎缩, 无

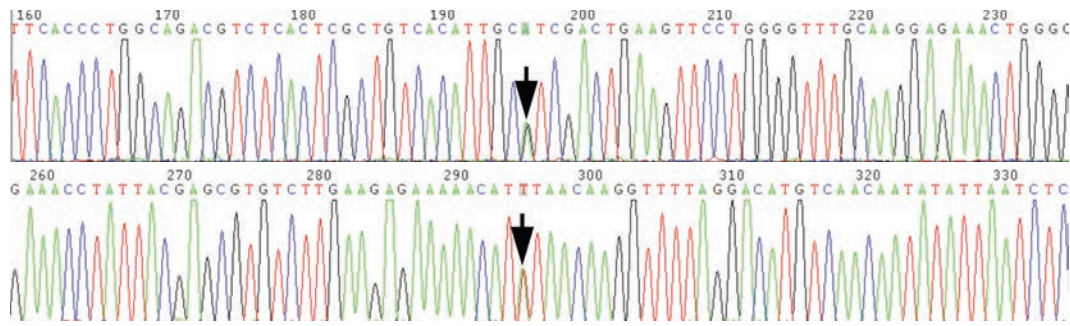


图1 例1 Sanger测序显示, *GDAP1* 基因存在复合杂合突变 c.767A > G (p.His256Arg, 箭头所示, 上图) 和 c.866T > A (p.Phe289Tyr, 箭头所示, 下图)

Figure 1 Sanger sequencing of Case 1 showed compound heterozygous mutation of *GDAP1* gene c.767A > G (p.His256Arg, arrow indicates, upper panel) and c.866T > A (p.Phe289Tyr, arrow indicates, lower panel).

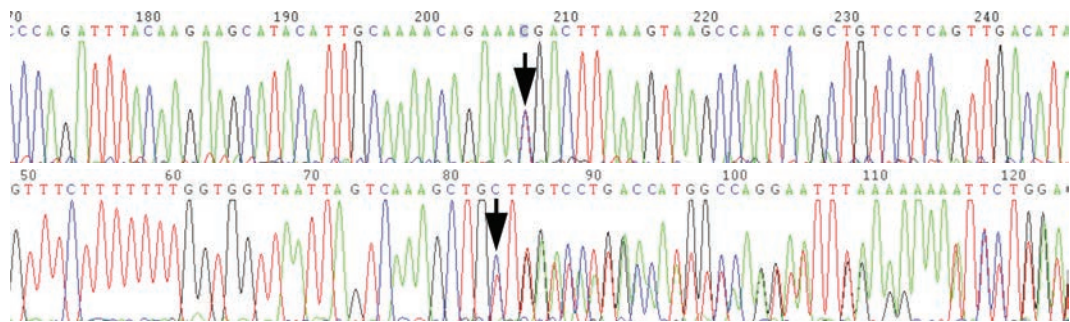


图2 例2 Sanger测序显示, *GDAP1* 基因存在复合杂合突变 c.571C > T (p.Arg191X, 箭头所示, 上图) 和 c.589delC (p.Asp198IlefsX8, 箭头所示, 下图)

Figure 2 Sanger sequencing of Case 2 showed compound heterozygous mutation of *GDAP1* gene c.571C > T (p.Arg191X, arrow indicates, upper panel) and c.589delC (p.Asp198IlefsX8, arrow indicates, lower panel).

感觉异常。患儿足月顺产,单胎,生长发育和智力发育正常,15个月时可独立行走。父母身体健康,无相似临床症状,否认近亲婚配。门诊神经系统检查:神志清楚,语言流利,脑神经检查未见明显异常;颈屈肌肌力正常,双上肢肌力5级,双侧股四头肌肌力5级,足背伸肌力左侧1级、右侧2级,双侧跖屈肌肌力4级,四肢肌张力均正常;双侧弓形足,跨阈步态;针刺觉和深感觉正常,四肢腱反射减退,病理反射未引出。实验室检查:血清肌酸激酶(CK)于正常值范围。电生理学检查:神经传导速度(NCV)显示四肢运动神经传导速度(MNCV)正常;腓肠神经感觉神经传导速度(SNCV)降低(左侧35 m/s、右侧33 m/s),余正常。针极肌电图显示,四肢复合肌肉动作电位(CMAP)波幅降低(正中神经1.40 mV),部分复合肌肉动作单位电位时相增宽、波幅升高、募集相减少。基因检测显示,*GDAP1* 基因存在复合杂合突变 c.767A > G (p.His256Arg) 和 c.866T > A (p.Phe289Tyr),最终明确诊断为常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症。未予药物治疗,嘱患者至康复科进

行康复训练,未随访。

例2 男性,15岁,主因四肢无力15年、肌萎缩10余年,于2013年8月29日至我院神经内科门诊就诊。患儿自出生后不久即出现四肢活动较正常同龄儿童差,3岁时方可独立行走,5岁时出现四肢远端肌萎缩,表现为足下垂、爪形手。患儿足月顺产,单胎,生长发育和智力发育正常。父母身体健康,无相似临床症状,否认近亲婚配。门诊体格检查:四肢近端和远端明显肌萎缩,不能行走,需坐轮椅。神经系统检查:神志清楚,语言流利,脑神经检查未见异常;颈屈肌肌力4级,双侧三角肌、肱二头肌肌力4级,双手骨间肌肌力1级,双侧股四头肌肌力2级,双侧足背伸、跖屈肌肌力1级,四肢肌张力均降低;双侧马蹄内翻足;针刺觉和深感觉正常,四肢腱反射消失,病理反射未引出。实验室检查血清肌酸激酶于正常值范围。电生理学检查:左侧尺神经、双侧正中神经、腓总神经和胫神经运动神经传导未引出波形,右侧尺神经运动神经传导速度减慢(肘上28.80 m/s、肘下30.60 m/s),复合肌肉动作电

位波幅下降(肘上和肘下均 0.50 mV); 双侧正中神经、腓浅神经和腓肠神经感觉神经传导未引出波形, 双侧正中神经感觉神经传导速度减慢(左侧 25.00 m/s、右侧 30.90 m/s), 复合肌肉动作电位波幅下降(左侧 1.90 μ V、右侧 1.50 μ V)。针极肌电图显示, 右侧胫前肌、股四头肌、肱二头肌、小指展肌纤颤、正锐电位; 轻收缩时右侧肱二头肌动作单位电位时相增宽, 呈多相波, 余肌肉未引出动作单位电位。基因检测显示, *GDAP1* 基因存在复合杂合突变 c.571C > T (p.Arg191X) 和 c.589delC (p.Asp198IlefsX8)。最终明确诊断为常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症。未予药物治疗, 嘱患者至康复科进行康复训练, 未随访。

讨 论

腓骨肌萎缩症具有高度临床异质性和遗传异质性, 其诊断主要依靠临床表现、神经电生理学检查和基因诊断。临床表现主要为青少年期发病, 四肢远端无力和肌萎缩, 腱反射减退或消失; 神经电生理学表现为运动和感觉神经均受累, 应注意与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)、遗传性压力敏感性周围神经病(HNPP)等相鉴别, 特别是缺乏家族史的常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症和新发突变患者。临床诊断腓骨肌萎缩症仅依靠临床表现和神经电生理学检查结果可能造成漏诊或误诊, 基因检测是其诊断关键。

腓骨肌萎缩症致病基因多达 70 余种, 约 80% 常染色体显性遗传性腓骨肌萎缩症系 *PMP22*、*MPZ*、*GJB1*、*MFN2* 基因突变所致, 根据临床表现和神经电生理学检查, 采用传统基因检测方法即可筛查出上述常见致病基因^[2,11]; 常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症由于致病基因较多且每种基因发生率较低, 故传统基因检测具有一定局限性^[3]。近年迅速发展的目标区域捕获测序技术可以将腓骨肌萎缩症相关致病基因富集于一个检测芯片中, 实现对所有腓骨肌萎缩症相关致病基因的快速高通量测序^[6-11]。本研究采用目标区域捕获测序技术对 5 例临床拟诊腓骨肌萎缩症患者及其家系进行筛查, 明确 2 例患儿致病基因为 *GDAP1* 基因。

常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症根据神经传导速度可分为脱髓鞘型(CMT1 型)和轴索型(CMT2 型), 正中神经神经传导速度 > 38 m/s 为 CMT1 型, 致病基因为 *GDAP1*、*MTMR2*、*SBF1*、*SBF2*、

SH3TC2、*NDRG1*、*EGR2*、*PRX*、*HK1*、*FGD4*、*FIG4*、*SURF1* 基因; 正中神经神经传导速度 < 38 m/s 为 CMT2 型, 致病基因为 *LMNA*、*MED25*、*NEFL*、*HSBP1*、*GDAP1*、*LRSAM1*、*MFN2*、*HINT1* 基因^[3,12], 其中, *GDAP1* 基因为常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症最常见致病基因。有文献报道, 西班牙腓骨肌萎缩症患者 *GDAP1* 基因突变率约为 11.5%^[11]。*GDAP1* 基因突变导致的周围神经损害较为复杂, 兼有脱髓鞘型(CMT1A 型)以及轴索型(CMT2H 型和 CMT2K 型)^[3,12], 发病年龄较小, CMT1 型发病年龄 < 2 岁, CMT2 型发病年龄 < 10 岁且周围神经损害症状更严重; 部分伴其他系统损害, 如 CMT1A 型伴声带和膈肌麻痹, CMT2H 型伴锥体束征和声带异常, CMT2K 型伴声带麻痹和骨骼畸形^[3,12]。本研究经基因检测证实 2 例患儿为 *GDAP1* 基因突变致常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症, 根据神经电生理学检查结果, 例 1 符合 CMT2K 型, 例 2 符合 CMT1A 型, 均为早发型腓骨肌萎缩症, 发病年龄与文献报道相符^[3], 但未伴除周围神经系统外的其他系统损害。

目标区域捕获测序技术作为一种高通量测序方法, 可以同时检测数百至数千种基因突变情况, 较传统 Sanger 测序技术省时、省力, 既提高基因检测效率, 且检测费用较全外显子测序(WES)和全基因组测序(WGS)低。因此, 目标区域捕获测序技术是一种简便、高效、可靠的基因检测方法, 适用于单基因遗传病的临床诊断, 可以作为常染色体隐性遗传性腓骨肌萎缩症基因诊断的有力辅助工具, 具有较高的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Fridman V, Bundy B, Reilly MM, Pareyson D, Bacon C, Burns J, Day J, Feely S, Finkel RS, Grider T, Kirk CA, Herrmann DN, Laurú M, Li J, Lloyd T, Sumner CJ, Muntoni F, Piscoquito G, Ramchandren S, Shy R, Siskind CE, Yum SW, Moroni I, Pagliano E, Zuchner S, Scherer SS, Shy ME; Inherited Neuropathies Consortium. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:873-878.
- [2] England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carte GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann DN, Howard JF Jr, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy. Role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2009, 72:185-192.

- [3] Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM. Autosomal recessive Charcot - Marie - Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst*, 2013, 18:113-129.
- [4] Ye X, Jiaying Z, Boyu Y, Zhihong H, Muchen Z, Zhen Y, Mingmin G. Advances in genetic studies of Charcot - Marie - Tooth disease type 4 (CMT4). *Yi Chuan*, 2015, 37:501-509.
- [5] Rossor AM, Polke JM, Houlden H, Reilly MM. Clinical implications of genetic advances in Charcot - Marie - Tooth disease. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:562-571.
- [6] Hoyle JC, Isfort MC, Roggenbuck J, Arnold WD. The genetics of Charcot - Marie - Tooth disease: current trends and future implications for diagnosis and management. *Appl Clin Genet*, 2015, 8:235-243.
- [7] Li LX, Zhao SY, Liu ZJ, Ni W, Li HF, Xiao BG, Wu ZY. Improving molecular diagnosis of Chinese patients with Charcot - Marie - Tooth by targeted next - generation sequencing and functional analysis. *Oncotarget*, 2016, 7:27655-27664.
- [8] Nam SH, Hong YB, Hyun YS, Nam da E, Kwak G, Hwang SH, Choi BO, Chung KW. Identification of genetic causes of inherited peripheral neuropathies by targeted gene panel sequencing. *Mol Cells*, 2016, 39:382-388.
- [9] Ylikallio E, Johari M, Konovalova S, Moilanen JS, Kiuru-Enari S, Auranen M, Pajunen L, Tyynismaa H. Targeted next - generation sequencing reveals further genetic heterogeneity in axonal Charcot - Marie - Tooth neuropathy and a mutation in HSPB1. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22:522-527.
- [10] Lupo V, García-García F, Sancho P, Tello C, García-Romero M, Villarreal L, Alberti A, Sivera R, Dopazo J, Pascual-Pascual SI, Márquez - Infante C, Casanovas C, Sevilla T, Espinós C. Assessment of targeted next-generation sequencing as a tool for the diagnosis of Charcot - Marie - Tooth disease and Hereditary Motor Neuropathy. *J Mol Diagn*, 2016, 18:225-234.
- [11] Sivera R, Sevilla T, Vilchez JJ, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, Muelas N, Bataller L, Millan JM, Palau F, Espinós C. Charcot - Marie - Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology*, 2013, 81:1617-1625.
- [12] Jerath NU, Shy ME. Hereditary motor and sensory neuropathies: understanding molecular pathogenesis could lead to future treatment strategies. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852:667-678.

(收稿日期:2017-06-15)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂

serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor(SNRI)

强直性肌营养不良症 myotonic dystrophy(DM)

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

丘脑底核 subthalamic nucleus(STN)

全基因组测序 whole genome sequencing(WGS)

全外显子测序 whole exome sequencing(WES)

Stroop 色词测验 Stroop Color-Word Test(SCWT)

伤害性退缩反射 nociceptive withdrawal reflex(NWR)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

神经调节蛋白 neuregulin(NRG)

神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)

神经纤毛蛋白1 neuropilin 1(NRP1)

神经元核抗原 neuronal nuclei antigen(NeuN)

世界卫生组织 World Health Organization(WHO)

世界卫生组织生活质量量表

World Health Organization Quality of Life-100
(WHOQoL-100)

嗜银颗粒病 argyrophilic grain disease(AGD)

瞬目反射 blink reflex(BR)

丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(AKT)

丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶

mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-
regulated kinase(MEK)

特发性震颤 essential tremor(ET)

体重指数 body mass index(BMI)

¹⁸F-脱氧葡萄糖 ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose(¹⁸F-FDG)

威斯康辛卡片分类测验

Wisconsin Card Sorting Test(WCST)

微管相关蛋白-2 microtubule-associated protein-2(MAP-2)

未折叠蛋白反应 unfolded protein response(UPR)

细胞外基质 extracellular matrix(ECM)

细胞外信号调节激酶

extracellular signal-regulated kinase(ERK)

线粒体脑肌病 mitochondrial encephalomyopathy(ME)

线粒体融合蛋白2 mitofusion 2(MFN2)

腺相关病毒 adeno-associated virus(AAV)

小脑认知情感综合征

cerebellar cognitive affective syndrome(CCAS)

Becker型肌营养不良症 Becker muscular dystrophy(BMD)

Duchenne型肌营养不良症

Duchenne muscular dystrophy(DMD)

B型利尿钠肽 B-type natriuretic peptide(BNP)

I型神经纤维瘤病 neurofibromatosis type 1(NF1)

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)

血管内皮生长因子

vascular endothelial growth factor(VEGF)

血管性痴呆 vascular dementia(VaD)

亚急性海绵状脑病

subacute spongiform encephalopathy(SSE)

延髓头端腹内侧核 rostral ventromedial medulla(RVM)

阳性项目数 positive symptom total(PST)

阳性症状指数 positive symptom distress index(PSDI)

遗传性痉挛性截瘫 hereditary spastic paraplegia(HSP)