

· 国家“十二五”时期神经科学成果 ·

肌肉病临床研究进展

张成 王惊

【摘要】 随着神经科学技术的发展和肌肉病认识的深入,我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(简称“十二五”)时期,肌肉病临床研究,包括肌肉病诊断、治疗和预防取得重大进展,这些成果对中国乃至世界肌肉病诊断、治疗与预防均有重要贡献。本文拟就国家“十二五”时期的肌肉病临床研究进展进行简要综述。

【关键词】 肌疾病; 中国; 综述

Research progress of muscular diseases

ZHANG Cheng, WANG Liang

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 As the development of neuroscience technology and further realization of muscular diseases in Chinese doctors, there are a lot of clinical researches of muscular diseases in China during the period of Twelfth Five - Year Plan for National Economic and Social Development. These important advances contribute to diagnosis, treatment and prevention of muscular diseases in China and even in the whole world. We described these advances in this review.

【Key words】 Muscular diseases; China; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771359, 81471280) and 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153).

随着神经科学技术的发展,我国国民经济和社会发展第十二个五年规划(以下简称“十二五”)时期,肌肉病临床研究,特别是诊断、治疗与预防方面迅速发展。本文拟就国家“十二五”时期肌肉病临床研究进展进行简要综述。

一、肌肉病的诊断

1. 发现鉴别诊断幼儿期 Duchenne 型肌营养不良症与 Becker 型肌营养不良症的生物学标志物
假肥大型肌营养不良症可以分为 Duchenne 型肌营养不良症(DMD)和 Becker 型肌营养不良症(BMD),前者症状严重,病情进展迅速,通常于 12 岁

前不能行走、20 余岁呼吸功能或心功能衰竭而死亡;后者症状轻微,病情进展缓慢,12 岁后仍可行走,生存期接近正常人群,二者预后完全不同。然而 3~4 岁的假肥大型肌营养不良患儿均表现为小腿腓肠肌假性肥大、血清肌酸激酶(CK)显著升高,如何在幼儿期鉴别诊断 Duchenne 型肌营养不良症与 Becker 型肌营养不良症? 中山大学附属第一医院张成教授研究团队发现,酶法检测肌酐(Cr)水平(成人正常参考值 55~153 $\mu\text{mol/L}$)可以在幼儿期鉴别诊断 Duchenne 型肌营养不良症与 Becker 型肌营养不良症,血清肌酸水平 < 16 $\mu\text{mol/L}$ 为 Duchenne 型肌营养不良症, > 25 $\mu\text{mol/L}$ 为 Becker 型肌营养不良症^[1-2],该项研究成果很快被国外同行所引用^[3]。

2. 肌肉 MRI 动态观察 Duchenne 型肌营养不良症病情变化 既往需行肌肉组织活检术从病理学角度评价 Duchenne 型肌营养不良症病情变化,创伤较大,患者常难以接受,尤其不能反复行肌肉组织活检术以判断病情变化和评价治疗效果,因此,无

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.006

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771359);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);广东省广州市
2015 年产学研专项项目(项目编号:1561000153)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科

通讯作者:张成(Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

创性检查方法即具有重要意义。随着肌肉 MRI 在肌肉病中的应用,其判断 Duchenne 型肌营养不良病情是十分有潜力的,但其临床应用尚待数据支持。张成教授研究团队和北京大学第一医院袁云教授研究团队分别系统报告我国 Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉 MRI 特点,并得到相似结论, Duchenne 型肌营养不良症患者臀大肌、大收肌、股四头肌等肌肉受累严重,而缝匠肌、股薄肌等肌肉受累较轻微,证实肌肉 MRI 可以反映 Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉病变情况^[4-6]。此后,张成教授研究团队和武警总医院吴士文教授研究团队对 Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉 MRI 能否反映病情严重程度进行研究,结果显示, T₂ mapping 成像显示的肌肉病变与运动功能显著相关,尤其是大收肌,考虑到 T₂ mapping 成像是一种相对客观技术,故可以客观、量化、敏感地评价 Duchenne 型肌营养不良症病情进展^[7-8]。吴士文教授研究团队还通过扩散张量成像(DTI)发现, Duchenne 型肌营养不良症患者存在胼胝体压部结构改变,这种改变与 Duchenne 型肌营养不良症患者认知功能障碍密切相关^[9]。

3. 完成我国大样本 Duchenne 型肌营养不良症基因型-临床表型分析,以明确 Duchenne 型肌营养不良症和 Becker 型肌营养不良症的基因突变规律和各种突变类型比例 Duchenne 型肌营养不良症是 X 连锁隐性遗传性疾病,致病基因 *DMD* 具有多种突变类型,可以分为大片段缺失、大片段重复和点突变,其中,点突变根据其其对 *DMD* 基因转录翻译的影响,进一步分为无义突变、错义突变、移码突变和剪切位点突变等。明确上述突变在我国 Duchenne 型肌营养不良症患者中所占比例对了解该病遗传学特点、指导临床治疗与遗传咨询、研发基因药物、制定卫生经济政策具有重大作用;明确基因型与临床表型的关系对预测预后、指导临床治疗与遗传咨询具有重要意义。张成教授研究团队纳入 1053 例 Duchenne 型肌营养不良症患者^[10]、福建医科大学附属第一医院王柠教授研究团队纳入 407 例患者^[11]、中南大学医学遗传学国家重点实验室邬玲仟教授研究团队纳入 613 例患者^[12]、上海交通大学医学院附属新华医院蒋雯婷教授研究团队纳入 541 例男性患者和 184 例女性携带者^[13]、复旦大学附属儿科医院李西华教授研究团队纳入 229 例患者^[14]、北京协和医院崔丽英教授研究团队纳入 89 例患者^[15]、中国

医科大学基础医学院罗阳教授研究团队纳入 119 例患者^[16],结果均显示, *DMD* 基因氨基末端(N 末端)和中央区各存在一缺失重复突变热区,然而每项研究发现的热区边界略有不同,但所在区域大致相同,缺失突变热区位于 3~22 号外显子和 45~54 号外显子,重复突变热区位于 3~11 号外显子和 21~37 号外显子;此外,大片段缺失突变占有所有突变的 53%~70%,大片段重复突变占 9%~17%,其余均为非缺失重复突变;单外显子缺失突变发生率最高位于 45~54 号外显子热区,主要为 51 号、45 号和 49 号外显子;点突变中无义突变比例最高,占 40%~50%,其次为微小缺失重复突变,占 32%~37%,剪切位点突变和错义突变比例较低。上述研究为我国 Duchenne 型肌营养不良症的外显子跳跃治疗和无义突变通读治疗奠定重要的数据基础。此外,在基因型-临床表型分析中,大片段缺失重复突变与阅读框理论的符合率为 86%~90%,与既往文献报道基本一致^[17-18]。

4. 明确遗传异质性很强的肢带型肌营养不良症的基因诊断 肢带型肌营养不良症(LGMD)是遗传异质性很强的肌肉病,各亚型均表现为四肢近端肌萎缩和肌无力,下肢重于上肢,血清肌酸激酶水平升高,病情逐渐加重,临床难以区分各亚型,仅能笼统诊断为肢带型肌营养不良症。究其原因,一代基因测序检测单个基因,无法准确基于临床表现选择应检测何种肢带型肌营养不良症亚型基因,唯有突出表现为血清肌酸激酶 >8000 U/L、伴双侧大腿肌萎缩和肌无力时,提示 LGMD2B 型,系 *Dysferlin* 基因突变所致,仅检测这一单个基因即可完成基因诊断。随着二代基因测序技术的发展、检测费用的下降和临床应用的广泛,肢带型肌营养不良症各亚型致病基因组成基因测序包,对基因测序包中所有基因进行检测,即可快速明确肢带型肌营养不良症亚型,确定致病基因。国家“十二五”时期,我国学者采用二代基因测序技术明确 LGMD1A 型、LGMD1B 型、LGMD1E 型、LGMD2A 型、LGMD2B 型、LGMD2D 型、LGMD2E 型、LGMD2F 型、LGMD2H 型、LGMD2I 型、LGMD2K 型、LGMD2L 型、LGMD2J 型和 LGMD2S 型等亚型^[19-26]。

5. 明确若干罕见性肌肉病的基因诊断 由于罕见性肌肉病的特征是种类繁多、每种疾病数量少、临床症状与体征相互重叠,故临床诊断困难,甚至肌肉组织活检术亦不能明确疾病类型。国家“十二

五”时期,采用二代基因测序技术对所有已知的遗传性肌肉病进行基因检测,明确诊断多种罕见性肌肉病,如杆状体肌病、中央核肌病、线状体肌病、Magocilia 先天性肌病、肌原纤维肌病、Merosin 缺失型先天性肌营养不良症、Ullrich 型先天性肌营养不良症、Bethlem 肌病、GNE 肌病、常染色体显性遗传性包涵体肌病、Emery-Dreifuss 型肌营养不良症、糖原贮积病 II 型、脂质沉积性肌病、先天性肌强直、先天性副肌强直、强直性肌营养不良症、线粒体肌病、周期性麻痹、先天性肌无力综合征等^[27-48]。二代基因测序结果仍需病理学检查的证实,即基因型与临床表型相符方明确诊断。由于二代基因测序信息量大,目前的生物信息学分析以及为临床医师提供规范、实用基因检测报告等方面尚待进一步改进。

6. 探索面-肩-肱型肌营养不良症的分子诊断及基因型-临床表型关系 面-肩-肱型肌营养不良症(FSHD)是临床最常见的肌营养不良症之一,因遗传学机制复杂,基因检测相对困难,目前主要以临床诊断为主。浙江大学医学院附属第二医院吴志英教授研究团队探讨我国面-肩-肱型肌营养不良症的分子诊断,结果显示,基因检测过程中区分 4qA 和 4qB 亚型是十分重要的^[49]。王柠教授研究团队对 178 例中国面-肩-肱型肌营养不良症患者基因型-临床表型关系进行研究,结果显示,疾病严重程度与长度为 3.30×10^3 bp 的 D4Z4 串联重复序列(DRs)相关,此外,其临床表型还受包括性别、家族史等其他因素的影响^[50]。目前,我国在面-肩-肱型肌营养不良症分子诊断方面还存在欠缺,能够开展此项检测的机构尚不足,是未来亟待解决的问题。

二、肌肉病的治疗

1. 综合治疗和管理遗传性肌肉病 目前,绝大多数遗传性肌肉病尚缺乏有效治疗方法,因此,疾病综合治疗和管理即显得尤为重要。李西华教授研究团队在 Duchenne 型肌营养不良症的管理方面进行多年探索,开展系统的多学科合作、患者注册登记、康复指导、家庭随访、心理支持和人文关怀等,并成立上海市慈善基金会关爱杜氏肌营养不良儿童专项基金,有众多志愿者参与,定期举行病友会活动、传播最新疾病知识和举行国际学术交流活动等,还组织心理科医师对患者及其家属进行针对性心理辅导^[14, 51]。吴士文教授研究团队建立 Duchenne 型肌营养不良症的多学科会诊模式,进行综合治疗和管理(未发表)。重庆医科大学附属儿

童医院蒋莉教授研究团队提出,Duchenne 型肌营养不良症的发生与发展过程中,受累组织器官并非仅限于骨骼肌,亦强调多学科协作模式^[52]。张成教授研究团队也强调 Duchenne 型肌营养不良症的综合治疗,除药物治疗外,呼吸功能和心功能管理、康复治疗、饮食营养支持等一系列措施并举,以期延长患者生存期和提高生活质量^[53]。糖皮质激素可以有效缓解 Duchenne 型肌营养不良症症状,然而目前我国尚缺乏相关临床数据。蒋莉教授研究团队进行随机对照临床试验,共纳入 66 例 4 ~ 12 岁 Duchenne 型肌营养不良症患者,治疗组予糖皮质激素 $0.75 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服,治疗 12 个月后肌力、生活质量和肌肉超声均明显改善^[54]。河北医科大学第三医院胡静教授研究团队纳入 96 例 Duchenne 型肌营养不良症患者,予糖皮质激素 $0.50 \sim 0.75 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 口服联合地塞米松 $5 \sim 10 \text{ mg}/\text{d}$ 静脉滴注,治疗 10 ~ 15 天后运动功能和心肌病变均有所改善^[55-56]。上述研究结果均证实糖皮质激素治疗 Duchenne 型肌营养不良症安全、有效。

2. 罕见性肌肉病医疗地图的提出 罕见性肌肉病种类繁多、每种疾病数量少、分布广泛、临床诊断困难、治疗效果差,但仍有少数疾病有特异性治疗方法,并可取得良好治疗效果。张成教授研究团队和山东大学齐鲁医院焉传祝教授研究团队分别发现,核黄素反应性脂质沉积性肌病(RR-LSM)患者临床表现为运动不耐受、四肢近端无力、上楼梯和蹲起困难,严重者因吞咽困难而不能进食、构音障碍、行走不能、床上翻身不能,予维生素 B₂ 治疗后可行走、上楼梯,甚至可以重新工作^[57-58]。解放军总医院吴卫平教授研究团队发现,低钾型周期性麻痹(HypoPP)患者晨起或饱餐后出现四肢近端肌无力,补充氯化钾后症状迅速好转^[59]。张成教授团队的研究显示,糖原贮积病 II 型患者临床表现为病态疲劳、呼吸困难、四肢近端肌无力和肌萎缩,若早期予 Myozyme 替代治疗,预后较好^[60]。这些可治性罕见性肌肉病,因为有特异性治疗方法,预后较好,然而临床实践中此类患者十分罕见,且由于临床罕见,非肌肉病专病医师不熟悉其诊断与治疗,转诊至大医院专病门诊方可明确诊断,延误治疗,增加医疗费用。如果能够在患者所在地的二级和三级医院进行针对性肌肉病专病医师培训,此类患者即可就近诊断与治疗、咨询和管理,极大地方便已明确诊断的可治性罕见性肌肉病的治疗,亦提高疾病的诊

断与治疗水平。对于目前尚无特异性治疗方法的罕见性肌肉病,应转诊至有条件的医院进行诊断与治疗。

三、肌肉病的预防

对于遗传性肌肉病的预防,随着基因检测技术的日臻成熟,产前诊断和种植前诊断技术迅速发展。以 Duchenne 型肌营养不良症为例,存在高度遗传风险的孕妇,可于孕 9~12 周进行绒毛膜穿刺或孕 16~20 周进行羊水穿刺,从而对胎儿遗传缺陷进行检测。浙江大学医学院祁鸣教授研究团队采用实时聚合酶链反应(RT-PCR)对 4 例 Duchenne 型肌营养不良症孕妇进行产前诊断,结果显示,2 例孕正常女胎、1 例孕正常男胎、1 例孕女性携带者^[61]。亦有多所医疗中心对 Duchenne 型肌营养不良症孕妇的产前诊断进行报道,由此可见,产前诊断技术在我国日臻成熟^[61-64]。产前诊断是在妊娠期进行的,因此一旦诊断出患病胎儿,需行人工流产术,这对于高龄孕妇和受孕困难女性而言是难以接受的,种植前诊断技术则可以弥补其不足。种植前诊断是在体外完成精子与卵子结合,受精卵发育到一定时期后,取单个细胞行基因检测以判断受精卵是否存在 DMD 基因缺陷。临床实践中常利用超数排卵技术从女性体内获取多个卵子,分别进行体外受精,舍弃存在 DMD 基因缺陷的受精卵,选择正常受精卵重新植入女性子宫,最终生产正常婴儿。张成教授研究团队采用种植前诊断技术使 1 例 Duchenne 型肌营养不良症女性携带者生产 1 名正常男婴和 1 名正常女婴,并进行 4 年随访观察,2 名幼儿生长发育、运动功能和动态血清肌酸激酶水平均正常^[65]。

四、其他

国家“十二五”时期,我国罕见性肌肉病病友组织与医师组织合作开展专病注册登记,并参与国际神经肌肉病协作组织 TREAT-NMD 的注册登记^[66],还于上海市成立上海市罕见病防治基金会。

五、展望

我国国民经济和社会发展第十三个五年规划(简称“十三五”)时期,将进一步探讨面-肩-肱型肌营养不良症的新型、直观、简便诊断方法,开展 Duchenne 型肌营养不良症基因治疗如无义突变的 PTC124 治疗、缺失突变的外显子跳跃治疗和用于各种突变的抗肌萎缩蛋白(dystrophin)微小基因替代治疗,这些新方法必将有益于我国肌肉病的诊断与治疗。

参 考 文 献

- [1] Zhang H, Zhu Y, Sun Y, Liang Y, Li Y, Zhang Y, Deng L, Wen X, Zhang C. Serum creatinine level: a supplemental index to distinguish Duchenne muscular dystrophy from Becker muscular dystrophy[J]. Dis Markers, 2015:ID141856.
- [2] Wang L, Chen M, He R, Sun Y, Yang J, Xiao L, Cao J, Zhang H, Zhang C. Serum creatinine distinguishes Duchenne muscular dystrophy from Becker muscular dystrophy in patients aged <=3 years: a retrospective study[J]. Front Neurol, 2017, 8:196.
- [3] Boca SM, Nishida M, Harris M, Rao S, Cheema AK, Gill K, Seol H, Morgenroth LP, Henricson E, McDonald C, Mah JK, Clemens PR, Hoffman EP, Hathout Y, Madhavan S. Discovery of metabolic biomarkers for Duchenne muscular dystrophy within a natural history study [J]. PLoS One, 2016, 11: E0153461.
- [4] Li WZ, Zheng YM, Du J, Zhang W, Lü H, Wang ZX, Xiao JX, Yuan Y. Muscle magnetic resonance imaging of Duchenne muscular dystrophy[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2014, 47:16-20.[李文竹, 郑艺明, 杜婧, 张巍, 吕鹤, 王朝霞, 肖江喜, 袁云. 迪谢内肌营养不良不良骨骼肌磁共振成像研究[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47:16-20.]
- [5] Chen W, Feng SW, Feng HY, Zhang C. Characterization of muscular involvement in patients with Duchenne muscular dystrophy by magnetic resonance imaging[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2014, 31:372-375.[陈维, 冯善伟, 冯慧宇, 张成. Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉磁共振成像特征的演变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31:372-375.]
- [6] Li W, Zheng Y, Zhang W, Wang Z, Xiao J, Yuan Y. Progression and variation of fatty infiltration of the thigh muscles in Duchenne muscular dystrophy, a muscle magnetic resonance imaging study[J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25:375-380.
- [7] Liang YY, Cao JQ, Ling J, Lin EJ, Li M, Zhang C. Study on T₂ mapping in thigh muscles of patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:437-441.[梁颖茵, 操基清, 凌坚, 林尔坚, 李鸣, 张成. Duchenne 型肌营养不良患儿大腿肌肉 T₂ mapping 成像研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:437-441.]
- [8] Wang MH, Dong YR, Xin J, Niu YY, Wu SW. Correlation between T₂ mapping in Duchenne muscular dystrophy and clinical motor function[J]. Zhonghua Zai Hai Jiu Yuan Yi Xue, 2016, 4:255-257.[王梅慧, 董玉茹, 辛婧, 牛亚运, 吴士文. Duchenne 型肌营养不良 T₂ mapping 成像与临床运动功能的相关性[J]. 中华灾害救援医学, 2016, 4:255-257.]
- [9] Fu Y, Dong Y, Zhang C, Sun Y, Zhang S, Mu X, Wang H, Xu W, Wu S. Diffusion tensor imaging study in Duchenne muscular dystrophy[J]. Ann Transl Med, 2016, 4:109.
- [10] Yang J, Li SY, Li YQ, Cao JQ, Feng SW, Wang YY, Zhan YX, Yu CS, Chen F, Li J, Sun XF, Zhang C. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/BMD [J]. BMC Med Genet, 2013, 14:29.
- [11] Chen WJ, Lin QF, Zhang QJ, He J, Liu XY, Lin MT, Murong SX, Liou CW, Wang N. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing[J]. Clin Chim Acta, 2013, 423:35-38.
- [12] Guo R, Zhu G, Zhu H, Ma R, Peng Y, Liang D, Wu L. DMD mutation spectrum analysis in 613 Chinese patients with dystrophinopathy[J]. J Hum Genet, 2015, 60:435-442.
- [13] Ji X, Zhang J, Xu Y, Long F, Sun W, Liu X, Chen Y, Jiang W. MLPA application in clinical diagnosis of DMD/BMD in

- Shanghai[J]. *J Clin Lab Anal*, 2015, 29:405-411.
- [14] Li X, Zhao L, Zhou S, Hu C, Shi Y, Shi W, Li H, Liu F, Wu B, Wang Y. A comprehensive database of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients (0-18 years old) in East China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10:5.
- [15] Wei X, Dai Y, Yu P, Qu N, Lan Z, Hong X, Sun Y, Yang G, Xie S, Shi Q, Zhou H, Zhu Q, Chu Y, Yao F, Wang J, He J, Yang Y, Liang Y, Yang Y, Qi M, Yang L, Wang W, Wu H, Duan J, Shen C, Wang J, Cui L, Yi X. Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study[J]. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22:110-118.
- [16] Chen C, Ma H, Zhang F, Chen L, Xing X, Wang S, Zhang X, Luo Y. Screening of Duchenne muscular dystrophy (DMD) mutations and investigating its mutational mechanism in Chinese patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9:E108038.
- [17] Juan-Mateu J, Gonzalez-Quereda L, Rodriguez MJ, Baena M, Verdura E, Nascimento A, Ortez C, Baiget M, Gallano P. DMD mutations in 576 dystrophinopathy families: a step forward in genotype - phenotype correlations [J]. *PLoS One*, 2015, 10: E0135189.
- [18] Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading - frame rule [J]. *Muscle Nerve*, 2006, 34:135-144.
- [19] Yuan WL, Huang CY, Wang JF, Xie SL, Nie RQ, Liu YM, Liu PM, Zhou SX, Chen SQ, Huang WJ. R25G mutation in exon 1 of LMNA gene is associated with dilated cardiomyopathy and limb-girdle muscular dystrophy 1B [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122:2840-2845.
- [20] Luo SS, Xi JY, Zhu WH, Zhao CB, Lu JH, Lin J, Wang Y, Lu J, Qiao K. Genetic variability and clinical spectrum of Chinese patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A [J]. *Muscle Nerve*, 2012, 46:723-729.
- [21] Jin SQ, Yu M, Zhang W, Lyu H, Yuan Y, Wang ZX. Dysferlin gene mutation spectrum in a large cohort of Chinese patients with dysferlinopathy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129:2287-2293.
- [22] Yu M, Zheng Y, Jin S, Gang Q, Wang Q, Yu P, Lv H, Zhang W, Yuan Y, Wang Z. Mutational spectrum of Chinese LGMD patients by targeted next-generation sequencing [J]. *PLoS One*, 2017, 12:E0175343.
- [23] Hong D, Zhang W, Wang W, Wang Z, Yuan Y. Asian patients with limb girdle muscular dystrophy 2I (LGMD2I) [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:494-499.
- [24] Zheng W, Chen H, Deng X, Yuan L, Yang Y, Song Z, Yang Z, Wu Y, Deng H. Identification of a novel mutation in the titin gene in a Chinese family with limb-girdle muscular dystrophy 2J [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53:5097-5102.
- [25] Ou LY, Sun YM, Li J, Wang L, Li H, Zeng Y, Liang YY, Zhang C. Limb-girdle muscular dystrophy type 2D: clinical and genetic analysis of a family [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:609-615. [欧俐羽, 孙毅明, 利婧, 王惊, 李欢, 曾纓, 梁颖茵, 张成. 肢带型肌营养不良症 2D 型一家系临床表型及基因突变分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:609-615.]
- [26] Zhao Z, Hu J, Sakiyama Y, Okamoto Y, Higuchi I, Li N, Shen H, Takashima H. DYSF mutation analysis in a group of Chinese patients with dysferlinopathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115:1234-1237.
- [27] Chan B, Chen SP, Wong WC, Mak CM, Wong S, Chan KY, Chan AY. RYR1-related central core myopathy in a Chinese adolescent boy [J]. *Hong Kong Med J*, 2011, 17:67-70.
- [28] Hong D, Wang Z, Zhang W, Xi J, Lu J, Luan X, Yuan Y. A series of Chinese patients with desminopathy associated with six novel and one reported mutations in the desmin gene [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37:257-270.
- [29] Li H, Chen Q, Liu F, Zhang X, Liu T, Li W, Liu S, Zhao Y, Wen B, Dai T, Lin P, Gong Y, Yan C. Clinical and molecular genetic analysis in Chinese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles [J]. *J Hum Genet*, 2011, 56:335-338.
- [30] Lu Y, Li X, Wang M, Li X, Zhang F, Li Y, Zhang M, Da Y, Yu J, Jia J. A novel autosomal dominant inclusion body myopathy linked to 7q22.1-31.1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7:E39288.
- [31] Chang X, Jin Y, Zhao H, Huang Q, Wang J, Yuan Y, Han Y, Qin J. Clinical features and ryanodine receptor type 1 gene mutation analysis in a Chinese family with central core disease [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28:384-388.
- [32] Yin X, Pu CQ, Wang Q, Liu JX, Mao YL. Clinical and pathological features of patients with nemaline myopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10:175-182.
- [33] Chen T, Pu C, Wang Q, Liu J, Mao Y, Shi Q. Clinical, pathological, and genetic features of dynamin - 2 - related centronuclear myopathy in China [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36:735-741.
- [34] Dai YJ, Chen L, Guo YP, Guan HZ, Liu Z, Ren HT, Zhao YH, Cui LY. Clinical and pathological features of 20 patients of glycogen storage disease type II [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:91-95. [代英杰, 陈琳, 郭玉璞, 关鸿志, 刘智, 任海涛, 赵燕环, 崔丽英. 糖原累积病 II 型 20 例临床及病理特点 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44:91-95.]
- [35] Liu Q, Zhao J, Wang ZX, Zhang W, Yuan Y. Clinical features and acid alpha-glucosidase gene mutation in 7 Chinese patients with glycogen storage disease type II [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:1981-1985. [刘祺, 赵娟, 王朝霞, 张巍, 袁云. 糖原累积病 II 型七例的临床表现及基因突变分析 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93:1981-1985.]
- [36] Li HF, Chen WJ, Ni W, Wu ZY. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and myotonia congenita in the same family: coexistence of a PRRT2 mutation and two CLCN1 mutations [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30:1010-1016.
- [37] Su J, Li CF, Tao Z, Wang M, Li SJ, Liu FH, Li J, Cao BZ. Clinical and electrophysiological analysis of congenital myasthenic syndrome due to CHRNE gene mutation [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:847-851. [苏净, 李传芬, 陶珍, 王敏, 李慎军, 刘付红, 李靖, 曹秉振. CHRNE 基因突变导致的先天性肌无力综合征的临床和电生理分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47:847-851.]
- [38] Yin X, Pu CQ, Huang XS, Mao YL, Liu JX, Wang Q. Clinical and pathological features of 12 cases with nemaline myopathy [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2013, 46:676-680. [尹西, 蒲传强, 黄旭升, 毛燕玲, 刘洁晓, 汪茜. 杆状体肌病 12 例患者临床与病理特点 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46:676-680.]
- [39] Xi JY, Lu JH, Zhao CB, Lin J, Luo SS, Zhu WH, Qiao K, Huang J, Wang Y. Clinical features and electron transfer flavoprotein dehydrogenase gene mutation analysis in 35 Chinese patients with lipid storage myopathy [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:314-321. [奚剑英, 卢家红, 赵重波, 林洁, 罗苏珊, 朱雯华, 乔凯, 黄俊, 汪寅. 脂质沉积性肌病 35 例的临床特点及电子转移黄素蛋白脱氢酶基因突变分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44:314-321.]
- [40] Zhao D, Hong D, Zhang W, Yao S, Qi X, Lv H, Zheng R, Feng L, Huang Y, Yuan Y, Wang Z. Mutations in mitochondrially encoded complex I enzyme as the second common cause in a cohort of Chinese patients with mitochondrial myopathy,

- encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes [J]. *J Hum Genet*, 2011, 56:759-764.
- [41] Ke Q, Luo B, Qi M, Du Y, Wu W. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47:41-45.
- [42] Zhang L, Shen H, Zhao Z, Bing Q, Hu J. Cardiac effects of the c.1583 C → G LMNA mutation in two families with Emery-Dreifuss muscular dystrophy [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12:5065-5071.
- [43] Yang Y, Mao B, Wang L, Mao L, Zhou A, Cao J, Hu J, Zhou Y, Pan Y, Wei X, Yang S, Mu F, Liu Z. Targeted next generation sequencing reveals a novel intragenic deletion of the LAMA2 gene in a patient with congenital muscular dystrophy [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11:3687-3693.
- [44] Zhang YZ, Zhao DH, Yang HP, Liu AJ, Chang XZ, Hong DJ, Bonnemann C, Yuan Y, Wu XR, Xiong H. Novel collagen VI mutations identified in Chinese patients with Ullrich congenital muscular dystrophy [J]. *World J Pediatr*, 2014, 10:126-132.
- [45] Yang HP, Zhang YZ, Ding J, Jiao H, Lü JL, Xiong H. Clinical and mutation analyses of a Chinese family with Bethlem myopathy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92:2820-2824. [杨海坡, 张艳芝, 丁娟, 焦辉, 吕俊兰, 熊晖. 一个 Bethlem 肌病家系的临床表型及分子遗传学研究 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92:2820-2824.]
- [46] Xu C, Qi J, Shi Y, Feng Y, Zang W, Zhang J. Phenotypic variation of Val1589Met mutation in a four-generation Chinese pedigree with mild paramyotonia congenita: case report [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8:1050-1056.
- [47] Lu X, Pu C, Huang X, Liu J, Mao Y. Distal myopathy with rimmed vacuoles: clinical and muscle morphological characteristics and spectrum of GNE gene mutations in 53 Chinese patients [J]. *Neurol Res*, 2011, 33:1025-1031.
- [48] Dai Y, Wei X, Zhao Y, Ren H, Lan Z, Yang Y, Chen L, Cui L. A comprehensive genetic diagnosis of Chinese muscular dystrophy and congenital myopathy patients by targeted next-generation sequencing [J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25:617-624.
- [49] Wang ZQ, Wang N, van der Maarel S, Murong SX, Wu ZY. Distinguishing the 4qA and 4qB variants is essential for the diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Chinese population [J]. *Eur J Hum Genet*, 2011, 19:64-69.
- [50] Lin F, Wang ZQ, Lin MT, Murong SX, Wang N. New insights into genotype - phenotype correlations in Chinese facioscapulohumeral muscular dystrophy: a retrospective analysis of 178 patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128:1707-1713.
- [51] Li XH. Interpretation of "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy: a guide for families (2011 version)" [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15:350-354. [李西华. 欧洲 Duchenne 型肌营养不良症诊断与护理家庭指南手册 (2011 版) 解读 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:350-354.]
- [52] Hu J, Jiang L. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care [J]. *Er Ke Yao Xue Za Zhi*, 2012, 18:41-48. [胡君, 蒋莉. Duchenne 型肌营养不良的诊治与管理, 2: 多学科协作模式 [J]. *儿科药学杂志*, 2012, 18:41-48.]
- [53] Zhang C, Yang J. Rehabilitation therapy of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:261-265. [张成, 杨娟. 重视 Duchenne 型肌营养不良症的康复治疗 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:261-265.]
- [54] Hu J, Ye Y, Kong M, Hong S, Cheng L, Wang Q, Qin J, Zou L, Jiang L. Daily prednisone treatment in Duchenne muscular dystrophy in southwest China [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52:1001-1007.
- [55] Bing Q, Hu J, Li N, Zhao Z, Shen HR, Yuan JH, Liu Y. Clinical and glucocorticosteroid therapeutic analyses of 96 patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:745-749. [祁琪, 胡静, 李娜, 赵哲, 沈宏锐, 袁军辉, 刘彦. Duchenne 型肌营养不良 96 例临床及糖皮质激素治疗分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44:745-749.]
- [56] Jing H, Keyou H, Qi B. Analyses of 70 patients with Duchenne muscular dystrophy receiving intermittent intravenous combined with oral glucocorticoid therapy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23:801.
- [57] Cao JQ, Zhang C, Li YQ, Yang J, Liang YY, Feng SW, Zhang X, Li J, Zhang HL, Zhu YL, Geng J, Yang LQ. Clinical characteristics and gene mutation analysis of riboflavin - responsive lipid storage myopathy: report of 3 cases in 2 families and review of literature [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:479-484. [操基清, 张成, 李亚勤, 杨娟, 梁颖茵, 冯善伟, 张旭, 利婧, 张惠丽, 朱瑜龄, 耿嘉, 杨丽卿. 核黄素反应性脂质沉积性肌病临床特征与基因突变分析: 两家系三例报告并文献复习 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:479-484.]
- [58] Wen B, Dai T, Li W, Zhao Y, Liu S, Zhang C, Li H, Wu J, Li D, Yan C. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:231-236.
- [59] Ke Q, Luo B, Qi M, Du Y, Wu W. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47:41-45.
- [60] Yang J, Feng WX, Cao JQ, Wang YY, Li YQ, Huang SB, Luo YJ, Liu ZL, Sun YM, Liu ZH, Zhang C. Clinical efficacy of Myozyme on one ventilator dependent patient with late-onset glycogen storage disease type II [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:411-415. [杨娟, 冯伟勋, 操基清, 王艳云, 李亚勤, 黄石标, 罗燕君, 刘焯霖, 孙毅明, 刘振华, 张成. Myozyme 对一例依赖呼吸机辅助通气的晚发型糖原贮积病 II 型患者疗效研究 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:411-415.]
- [61] Zhang T, Liu S, Wei T, Yong J, Mao Y, Lu X, Xie J, Ke Q, Jin F, Qi M. Development of a comprehensive real-time PCR assay for dystrophin gene analysis and prenatal diagnosis of Chinese families [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 424:33-38.
- [62] Li T, Wu D, Hou QF, Wang L, Guo QN, Kang B, Liu HY, Yang K, Ding XB, Liao SX. Efficiency of multiplex ligation-dependent probe amplification combined with short tandem repeat linkage analysis for the prenatal diagnosis for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2013, 30:40-44. [李涛, 吴东, 侯巧芳, 王莉, 郭谦楠, 康冰, 刘红彦, 杨科, 丁雪冰, 廖世秀. MLPA 联合遗传连锁分析在假肥大型肌营养不良症产前诊断中的价值 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30:40-44.]
- [63] Wang WJ, Zhu HY, Zhu RF, Yang Y, Zhu XY, Duan HL, Zhang Y, Wu X. Mutation analysis and prenatal diagnosis of families affected with Duchenne and Becker muscular dystrophy [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2013, 30:45-48. [王皖骏, 朱海燕, 朱瑞芳, 杨滢, 朱湘玉, 段红蕾, 张颖, 吴星. 假肥大型肌营养不良症家系的基因检测与产前诊断 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2013, 30:45-48.]
- [64] Li Q, Li SY, Zhang HM, He WZ, Ma XY, Wang XM, Xian JJ, Sun XF, Chen DJ, Yu YH. Clinical value of MLPA in the prenatal gene diagnosis of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2013, 48:161-164. [黎青, 李少英, 张慧敏, 何文智, 马晓燕, 王晓蔓, 沈嘉嘉, 孙筱放, 陈敦

- 金, 余艳红. MLPA 技术用于假性肥大型肌营养不良症产前基因诊断的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48:161-164.]
- [65] Yang J, Xie HF, Cao JQ, Zheng H, Zhou CQ, Liu ZH, Zhu YL, Zhan YX, Shen XT, Li YQ, Zhang C. Study on preimplantation genetic diagnosis and follow - up for Duchenne muscular dystrophy [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:458-463. [杨娟, 谢惠芳, 操基清, 郑卉, 周灿权, 刘振华, 朱瑜龄, 詹益鑫, 沈晓婷, 李亚勤, 张成. Duchenne 型肌营养不良症胚胎植入前遗传学诊断及随访研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:458-463.]
- [66] Bladen CL, Rafferty K, Straub V, Monges S, Moresco A, Dawkins H, Roy A, Chamova T, Guerguelcheva V, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Barišić N, Kos T, Brabec P, Rahbek J, Lahdetie J, Tuffery-Giraud S, Claustres M, Leturcq F, Ben Yaou R, Walter MC, Schreiber O, Karcagi V, Herczegfalvi A, Viswanathan V, Bayat F, de la Caridad Guerrero Sarmiento I, Ambrosini A, Ceradini F, Kimura E, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Oliveira J, Santos R, Neagu E, Butoianu N, Artemieva S, Rasic VM, Posada M, Palau F, Lindvall B, Bloetzer C, Karaduman A, Topaloglu H, Inal S, Oflazer P, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay H, Flanigan KM, Salgado D, von Rekowski B, Lynn S, Heslop E, Gainotti S, Taruscio D, Kirschner J, Verschuuren J, Bushby K, Bérout C, Lochmüller H. The TREAT - NMD Duchenne muscular dystrophy registries: conception, design, and utilization by industry and academia[J]. Hum Mutat, 2013, 34: 1449-1457.

(收稿日期: 2017-12-22)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale (mRS)
- 改良 Addenbrooke 认知功能评价量表
Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACER)
- 高倍视野 high power field (HPF)
- 高密度脂蛋白胆固醇
high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)
- 高迁移率族蛋白 1 high-mobility group box 1 (HMGB1)
- 弓形虫 toxoplasma (TOX)
- 功能独立性评价 Function Independent Measure (FIM)
- γ -谷氨酰转移酶 γ -glutamyltransferase (GGT)
- 谷胱甘肽过氧化物酶 glutathione peroxidase (GSH-Px)
- 谷胱甘肽还原酶 glutathion reductase (GR)
- 寡克隆区带 oligoclonal bands (OB)
- 规范化脑卒中二级预防干预
Standard Medical Management in Secondary Prevention of Ischemic Stroke in China (SMART)
- 国际抗癫痫联盟
International League Against Epilepsy (ILAE)
- 国际视神经脊髓炎诊断小组
International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis (IPND)
- 海绵状血管畸形 cavernous malformation (CM)
- 核黄素反应性脂质沉积性肌病
riboflavin responsive lipid storage myopathy (RR-LSM)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate (ESR)
- 环氧合酶 cyclooxygenase (COX)
- 黄体生成素 luteinizing hormone (LH)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale (GCS)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome (GBS)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)
- 急性横贯性脊髓炎 acute transverse myelitis (ATM)
- 急性前庭综合征 acute vestibular syndrome (AVS)
- 急性完全性横贯性脊髓炎
acute complete transverse myelitis (ACTM)
- 疾病监测系统 Disease Surveillance Points System (DSP)
- 疾病预防控制中心
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- 继发进展型多发性硬化
secondary progressive multiple sclerosis (SPMS)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)
- 甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase (TPO)
- 甲状腺球蛋白 thyroglobulin (TG)
- 甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1 (TTF-1)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination (MMSE)
- 碱性磷酸酶 alkaline phosphatase (ALP)
- 降钙素原 procalcitonin (PCT)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein (GFAP)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin (IVIg)
- 结核菌素纯蛋白衍生物
purified protein derivative of tuberculin (PPD)
- 局灶性皮质发育不良
focal cortical dysplasia (FCD)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus (CMV)
- 抗癫痫药物 antiepileptic drugs (AEDs)
- 抗干燥综合征 A 型抗体
A type Sjögren's syndrome antibody (SSA)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody (ANA)
- 抗溶血性链球菌素 O anti-streptolysin O (ASO)
- 抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody (ACA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)