

Dysferlin 肌病两家系三例临床表型及基因突变分析

张惠丽 李泽 成秋生 陈希 朱瑜龄 李亚勤 陈孟龙 张成

【摘要】 目的 总结 Dysferlin 肌病的临床表型和基因突变特点。方法 回顾分析两家系 3 例 Dysferlin 肌病患者的临床表现、实验室检查、影像学检查、神经电生理学检查、肌肉病理学检查和基因检测结果。结果 Dysferlin 肌病临床表现多样,同一家系表现出不同的临床亚型[例 1 为 Miyoshi 远端型肌营养不良症,例 2(例 1 之父)为无症状高肌酸激酶血症];肌肉 MRI 表现为不同程度肌肉脂肪化;肌电图呈肌源性损害;组织学形态可见肌营养不良改变,免疫组织化学染色可见肌细胞膜 dysferlin 表达降低或缺如;基因检测提示 *DYSF* 基因外显子 4 c.331C>T(p.Gln111Ter)无义突变(例 1 和例 2)和外显子 54 c.6141delC 移码突变(例 1),以及外显子 23 c.2311C>T(p.Gln771Ter)无义突变和外显子 27 c.2870-2874delAGACC 移码突变(例 3)。结论 Dysferlin 肌病存在临床异质性,易误诊和漏诊。详细的病史询问、肌肉组织活检特异性 dysferlin 显著降低或缺如、*DYSF* 基因突变,有助于 Dysferlin 肌病的明确诊断和分型诊断。

【关键词】 肌营养不良; 表型; 基因; 突变; 系谱

Analysis on clinical phenotype and gene mutation of three cases of dysferlinopathy in two families

ZHANG Hui-li¹, LI Ze¹, CHENG Qiu-sheng¹, CHEN Xi¹, ZHU Yu-ling², LI Ya-qin², CHEN Meng-long², ZHANG Cheng²

¹Department of Neurology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510180, Guangdong, China

²Department 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】 Objective To investigate clinical phenotype and gene mutation of dysferlinopathy. **Methods** The clinical manifestations, laboratory, imaging, neurophysiological examinations, myopathology and genetic test of 3 patients with dysferlinopathy in 2 Chinese families were studied retrospectively. **Results** Dysferlinopathy has various clinical manifestations and different clinical subtypes which may appear in the same family. Case 1 was diagnosed as Miyoshi myopathy (MM), while her father (Case 2) was asymptomatic high serum creatine kinase (CK). Muscle MRI showed different degrees of fatty replacement. EMG revealed myogenic damage. Histological morphology showed myodystrophy. Immunohistochemical staining showed negative dysferlin expression in membrane of muscle cells. *DYSF* gene test showed nonsense mutation in exon 4 c.331C>T (p.Gln111Ter; Case 1 and Case 2) and frameshift mutation in exon 54 c.6141delC (Case 1), and nonsense mutation in exon 23 c.2311C>T (p.Gln771Ter) and frameshift mutation in exon 27 c.2870-2874delAGACC (Case 3). **Conclusions** Dysferlinopathy has clinical heterogeneity, which is easily misdiagnosed or missed in diagnosis. Detailed history inquiry, negative dysferlin expression in muscle biopsy and *DYSF* mutation are helpful for clear and classification diagnosis.

【Key words】 Muscular dystrophies; Phenotype; Genes; Mutation; Pedigree

This study was supported by Natural Science Foundation of Guangdong Province, China (No. 2017A030310619).

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.07.008

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(项目编号:2017A030310619)

作者单位:510180 广州医科大学附属广州市第一人民医院神经内科(张惠丽,李泽,成秋生,陈希);510080 广州,中山大学附属第一医院神经科(朱瑜龄,李亚勤,陈孟龙,张成)

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

Dysferlin 肌病系 *DYSF* 基因突变导致的常染色体隐性遗传性骨骼肌疾病, 根据早期受累肌群不同, 主要分为 3 种临床表型, 即以四肢近端肌、盆带肌受累起源的肢带型肌营养不良症 2B 型 (LGMD2B)、以腓肠肌受累起源的 Miyoshi 远端型肌营养不良症 (MM)、以胫骨前肌受累起源的远端型肌病 (DMAT), 其他少见临床表型包括近端和远端同时受累的近远端型肌病、先天性肌病、腰肌无力型和无症状高肌酸激酶血症^[1]。不同临床分型反映同一疾病早期症状的差异, 同时也造成临床诊断的复杂化。本研究回顾分析 2014 年 3-10 月经基因检测明确诊断的 Dysferlin 肌病两家系 3 例患者的诊断、治疗和随访经过, 以期提高对疾病的诊断与鉴别诊断能力。

临床资料

一、临床特征

例 1 家系 1 先证者, 女性, 24 岁, 主因双下肢无力 3 年余, 于 2014 年 8 月 27 日至我院门诊就诊。患者 3 年前无明显诱因出现双下肢乏力, 表现为足跟行走, 足尖行走不能, 运动功能进行性下降, 无法正常上体育课, 曾就诊于当地诊所 (具体不详); 1 年前逐渐出现上楼、蹲起困难, 未累及上肢, 无面部和颈部肌无力; 病程中无呼吸困难、咳痰费力, 发声无力。既往史无特殊; 患者为第 2 胎第 2 产, 足月顺产, 无产伤史和窒息史, 无围生期特殊疾病病史, 生长发育里程碑正常; 父母非近亲婚配, 身体健康; 有 1 姊, 身体健康; 家族中无类似疾病病史, 无其他遗传性疾病病史。门诊体格检查: 生命体征平稳, 身高 154 cm, 体重 42 kg; 神志清楚, 语言表达清晰, 脑神经检查未见明显异常; 双上肢肌力 5 级, 双下肢近端肌力 4 级、远端 4 级, 双侧小腿轻度肌萎缩, 肌张力下降, 双侧指鼻试验稳准、跟-膝-胫试验欠稳准, 感觉系统无明显异常, 四肢腱反射减弱, 病理反射未引出。实验室检查: 血清肌酸激酶 (CK) 4814 U/L (25~200 U/L)。影像学检查: 双下肢肌肉 MRI 呈不同程度脂肪化, 尤以双侧腓骨肌显著 (图 1a)。神经电生理学检查: 肌电图呈肌源性损害, 肌肉轻度收缩时多相电位增多, 部分呈短棘波多相电位, 平均电位时限缩短, 部分电位波幅增高; 运动神经传导速度 (MNCV) 和感觉神经传导速度 (SNCV) 无异常。

例 2 家系 1 先证者之父, 男性, 51 岁, 务农, 完善例 1 遗传学信息时筛查出其携带 *DYSF* 基因纯合

突变, 于 2014 年 10 月 8 日至我院门诊就诊。患者无临床症状, 既往史、个人史及家族史均无特殊。神经系统检查未见明显异常。实验室检查: 血清肌酸激酶 3850 U/L。

例 3 家系 2 先证者, 男性, 39 岁, 因进行性双下肢肌萎缩和肌无力 20 余年, 于 2014 年 3 月 10 日至我院门诊就诊。患者 20 余年前出现双侧小腿肌萎缩和肌无力, 表现为双足不能背屈, 逐渐足尖行走, 未累及双侧上肢、颈部和面部, 逐渐进展; 5 年前出现双下肢近端无力, 表现为蹲起不能, 上下楼梯扶扶手, 伴双侧大腿对称性肌萎缩; 2 年前出现双上肢近端无力, 表现为梳头、手臂上举时困难, 双上肢远端活动基本正常, 能够完成书写、系纽扣等精细动作; 病程中心慌、胸闷、气短等。既往史无特殊; 患者为第 3 胎第 3 产, 足月顺产, 无产伤史和窒息史, 无围生期特殊疾病病史, 生长发育里程碑正常, 中学体育成绩中等偏下; 已婚已育, 育有 1 女, 18 岁, 运动功能正常; 父母非近亲婚配, 有 1 兄 1 姊, 均身体健康; 家族中无类似疾病病史, 无其他遗传性疾病病史。门诊体格检查: 生命体征平稳, 神志清楚, 语言流利, 脑神经检查未见明显异常; 双上肢肌力 4 级、双下肢 3 级, 双侧大腿轻度肌萎缩, 双侧小腿明显肌萎缩, 足跟行走不能, 足尖行走困难, 蹲起不能, 四肢肌张力下降, 共济运动不配合, 感觉系统未见明显异常, 四肢腱反射对称引出, 病理反射未引出。实验室检查: 血清肌酸激酶 10 469 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 146 U/L (2~24 U/L), 乳酸脱氢酶 (LDH) 608 U/L (114~240 U/L), α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH) 458 U/L (80~220 U/L), 天冬氨酸转氨酶 (AST) 127 U/L (1~37 U/L)。影像学检查: 双下肢肌肉 MRI 呈明显脂肪化, 考虑胫骨前肌首先受累 (图 1b)。神经电生理学检查: 肌电图呈肌源性损害, 肌肉轻度收缩时多相电位增多, 部分呈短棘波多相电位, 平均电位时限缩短, 部分电位波幅增高; 运动神经传导速度和感觉神经传导速度未见异常。

二、肌肉病理学检查

例 1 和例 3 行肌肉组织活检术, 分别采集右侧腓肠肌和胫骨前肌 (各 1 块) 肌肉组织, 行 HE 染色、改良 Gomori 三色 (MGT) 染色、还原型辅酶 I 四氮唑还原酶 (NADH-TR) 染色、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 染色、细胞色素 C 氧化酶 (COX) 染色、高碘酸-雪夫 (PAS) 染色、油红 O (ORO) 染色、三磷酸腺苷酶 (ATPase) 染色和免疫组织化学染色。组织学形态

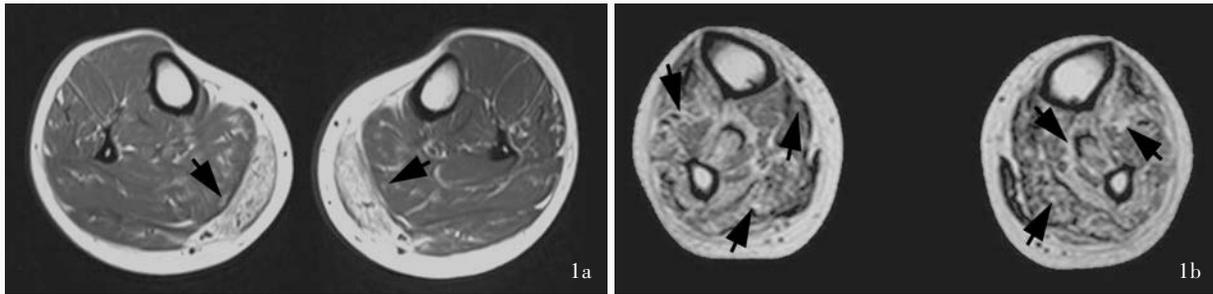


图1 Dysferlin肌病患者双下肢肌肉MRI检查所见 1a 例1为MM型,横断面T₁WI显示,腓骨肌呈异常高信号影,提示脂肪化明显(箭头所示) 1b 例3为DMAT型,横断面T₁WI显示,小腿肌群呈异常高信号影,提示脂肪化明显(箭头所示)

Figure 1 Skeletal muscle MRI of lower limbs in patients with dysferlinopathy Axial T₁WI of Case 1, who was diagnosed as MM, showed abnormal high-intensity signal of peroneus, suggesting obvious fatty replacement (arrows indicate, Panel 1a). Axial T₁WI of Case 3, who was diagnosed as DMAT, showed abnormal high-intensity signal of leg muscles, suggesting obvious fatty replacement (arrows indicate, Panel 1b).

均呈肌营养不良改变,例1可见肌纤维大小不一,部分肌纤维萎缩、变性、坏死,结缔组织增生,可见单核细胞,考虑炎性细胞浸润(图2a),例3可见大部分肌纤维萎缩、消失,纤维结缔组织大量增生(图2b),二者均未见镶边空泡,肌纤维糖原和脂肪滴含量正常。免疫组织化学染色均显示,肌纤维膜均匀、连续,表达抗肌萎缩蛋白(dystrophin)-rod、C和N以及 α 、 β 、 γ 和 δ -肌聚糖蛋白(sarcoglycan),而dysferlin水平明显降低(图2c)或缺如(图2d)。

三、基因检测

例1及其父(例2)母、例3及其父母和其女分别采集外周静脉血5 ml,送检空军航空医学研究所附属医院分子病理中心,通过DYSF基因特异性引物进行扩增,聚合酶链反应(PCR)扩增产物进行测序分析。结果显示,例1存在DYSF基因外显子4 c.331C>T(p.Gln111Ter)杂合突变(无义突变)和外显子54 c.6141delC杂合突变(移码突变,图3a),其父(例2)存在DYSF基因外显子4 c.331C>T(p.Gln111Ter)纯合突变(图3b),其母携带DYSF基因外显子54 c.614delC杂合突变;例3存在DYSF基因外显子23 c.2311C>T(p.Gln771Ter)杂合突变(无义突变)和外显子27 c.2870-2874delAGACC杂合突变(移码突变,图3c),其父和其女携带DYSF基因外显子27 c.2870-2874delAGACC杂合突变,其母携带DYSF基因外显子23 c.2311C>T(p.Gln771Ter)杂合突变。

四、诊断与治疗

综合临床表型、肌肉病理学以及基因检测结果,3例均明确诊断为Dysferlin肌病,例1明确诊断为MM型,例3明确诊断为DMAT型;两家系明确诊

断为Dysferlin肌病家系,例1和例2同属一家系。例1和例3予肌苷片0.20 g/次、3次/d和复合维生素B(包括维生素B₁ 3 mg、维生素B₂ 1.50 mg、维生素B₆ 0.20 mg、烟酰胺10 mg、泛酸钙1 mg)2片/次、3次/d口服支持治疗,随访3年,病情进展不明显;例2未予药物治疗,随访3年,仍未出现临床症状。

讨 论

Dysferlin肌病亚型众多,根据最初受累的肌群不同而定义,最常见亚型是LGMD2B型和MM型^[2],均于约20岁发病,LGMD2B型多以下肢近端肌无力发病,表现为蹲起困难,逐渐累及上肢近端,病情进展相对缓慢,常于40岁后仍保留行走能力,晚期四肢肌肉广泛受累,但不累及头部、面部、颈部肌肉和心肌,不影响认知功能和生存期;MM型以腓肠肌无力发病,表现为足尖行走不能,病情进展相对迅速,发病10年后四肢肌肉广泛受累,丧失行走能力,晚期累及颈部和面部肌肉;DMAT型通常于20余岁发病,首先累及下肢远端,主要是胫骨前肌,表现为足尖行走,伴轻微近端肌无力,随着疾病进展,肌无力可以扩展至小腿后群肌,其发病年龄、血清肌酸激酶水平和病理改变与MM型相似^[3]。在本研究中,例1首发症状是足尖行走不能,考虑为MM型,临床表现与文献报道相符^[1];例2无任何肌无力症状,仅血清肌酸激酶水平升高,考虑为无症状高肌酸激酶血症,随访3年仍未出现临床症状,然而遗憾的是,该例患者未行肌肉MRI检查和肌肉组织活检术,无法判断是否存在亚临床病变;例3足跟行走不能,考虑为DMAT型,病程数十年,目前出现广泛四肢肌肉受累,上肢近端受累较轻,除初始受累肌肉不同外,

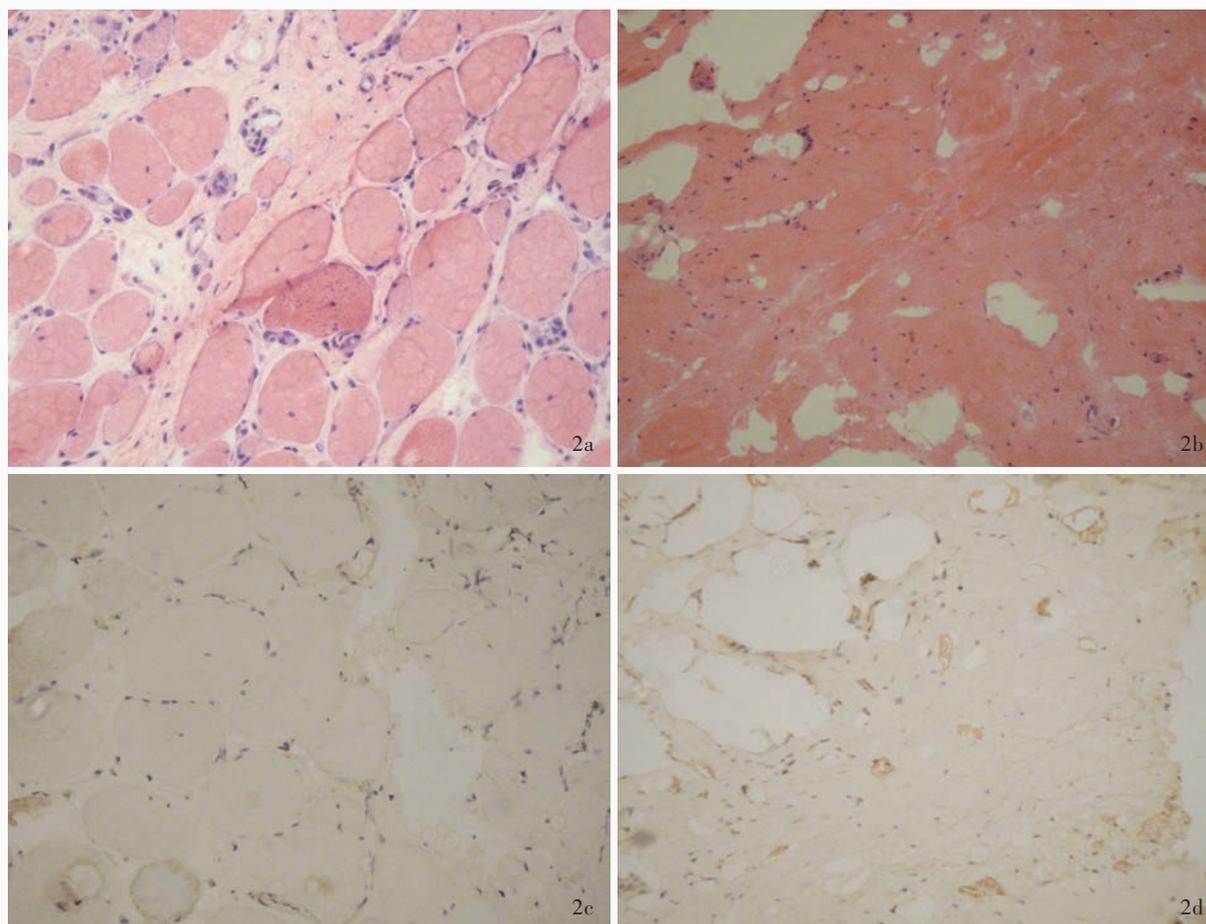


图 2 Dysferlin 肌病光学显微镜观察所见 2a 例 1 组织学形态可见肌纤维大小不一,部分肌纤维萎缩、变性、坏死,结缔组织增生,可见单核细胞,考虑炎性细胞浸润 HE 染色 $\times 200$ 2b 例 3 组织学形态可见肌纤维大小不一,绝大部分肌纤维萎缩、变性、坏死,结缔组织增生明显 HE 染色 $\times 100$ 2c 例 1 肌纤维膜 dysferlin 显著降低 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) $\times 200$ 2d 例 3 肌纤维膜 dysferlin 缺如 免疫组织化学染色(EnVision 二步法) $\times 200$

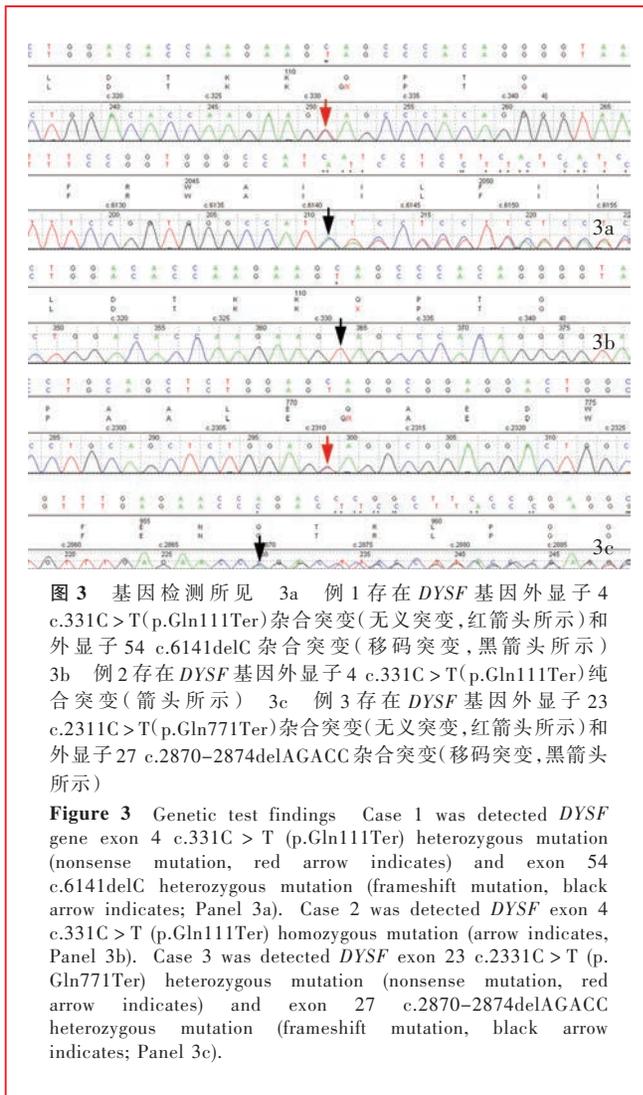
Figure 2 Optical microscopy findings of muscle biopsy from dysferlinopathy patients Histology of Case 1 showed various sizes of myofibers, part of which were atrophic, degenerated and necrotic, with connective tissue proliferation. Mononuclear cells could be seen, considering inflammatory infiltration (Panel 2a). HE staining $\times 200$ Histology of Case 3 showed various sizes of myofibers, most of which were atrophic, degenerated and necrotic, with connective tissue proliferation (Panel 2b). HE staining $\times 100$ Myofibers of Case 1 showed dysferlin deficiency (Panel 2c). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 200$ Myofibers of Case 3 showed negative labeling of dysferlin (Panel 2d). Immunohistochemical staining (EnVision) $\times 200$

其他临床表现与 MM 型相似。总之, Dysferlin 肌病各亚型的临床表现在疾病早期明显不同,进展至晚期,由于广泛骨骼肌受累,分型诊断较为困难^[4]。

肌肉 MRI 检查因其无创性特点,广泛应用于肌肉病的辅助诊断、肌群受累判断和病变严重程度评价。有文献报道, Dysferlin 肌病患者骨骼肌 MRI 多表现为肌肉脂肪化和水肿,常累及腓肌、臀肌、竖脊肌和肩带肌^[5]。MRI 显示双侧小腿后群肌首先受累提示 MM 型,盆带肌和下肢近端肌明显受累提示 LGMD2B 型,胫骨前肌受累提示 DMAT 型。随着病情进展, MRI 可见肌肉受累范围扩大。在本研究中,例 1 以足尖行走不能为首发症状,肌肉 MRI 显示腓

骨肌脂肪化,提示 MM 型,与临床诊断相一致。例 3 因病程长达 20 余年,病情进展,肌肉 MRI 显示除小腿前群肌外,腓肠肌和腓肌均出现不同程度脂肪化,仅从影像学无法判定是否为 DMAT 型。由此可见,不同临床亚型肌肉 MRI 无明显差异,与文献报道相符^[4]。其他类型肌肉病如肢带型肌营养不良症 2L 型(LGMD2L 型)^[6]、GNE 肌病^[7]等也出现相似的受累肌肉脂肪化。因此,临床不能单纯依靠影像学进行疾病的诊断与鉴别诊断。

例 1 和例 3 行肌肉组织活检术,二者共同的组织学形态特点是,肌纤维大小不一、变性、坏死,肌细胞萎缩伴结缔组织增生,符合肌营养不良病理改



变。研究显示,除肌营养不良改变外,Dysferlin 肌病常表现为不同程度的炎性细胞浸润,易误诊为多发性肌炎(PM)^[8],错误地长期应用糖皮质激素甚至免疫抑制剂治疗。例 1 组织学形态可见单核细胞,考虑炎性细胞浸润,且发病年龄、病程和病变程度均与炎性肌病相似。因此,对于激素治疗效果欠佳的炎性肌病患者,应行免疫组织化学染色,以鉴别 Dysferlin 肌病与炎性肌病。此外,例 1 和例 3 免疫组织化学染色,dysferlin 水平明显降低或缺如,同时 dystrophin-rod、C、N 和 α 、 β 、 γ 、 δ -sarcoglycan 呈阳性。由于 dysferlin 位于细胞膜,且与 calpain 3 蛋白、小窝蛋白-3(caveolin 3)邻近并相互作用,因此,当 dysferlin 表达水平降低时,不能明确诊断为 Dysferlin 肌病,有可能是继发性 Dysferlin 肌病如肢带型肌营养不良症 2A 型(LGMD2A 型)^[9]、肢带型肌营养不良症 1 型(LGMD1 型)^[10]等。仅 dysferlin 表达显著降低

(低于正常参考值的 30%)甚至完全缺乏时,方可诊断为原发性 Dysferlin 肌病^[11]。因此,对经免疫组织化学染色疑诊的 Dysferlin 肌病患者有必要进行基因检测。

Dysferlin 肌病的致病基因是 *DYSF* 基因,定位于染色体 2p13,包含 55 个外显子,编码 dysferlin,相对分子质量为 230×10^3 ^[12]。*DYSF* 基因突变类型有多种,迄今尚未发现明显的突变热点^[13-14]。例 1 和例 3 均存在 *DYSF* 基因复合杂合突变(无义突变+移码突变),经家系分析,突变分别来自其父母,呈常染色体隐性遗传。例 2 存在 *DYSF* 基因纯合突变(无义突变)。无义突变导致 mRNA 翻译提前终止、移码突变导致可读框(ORF)改变,均认为具有致病性。查阅人类基因突变数据库(HGMD)和美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)等,除外显子 4 c.331C>T 突变外,其他突变位点均未见诸报道。*DYSF* 基因突变类型多样,临床表型各异,目前尚未发现临床表型与基因型的关联性^[15]。在本研究中,家系 1 中例 1 和例 2 具有相同的遗传背景,但前者为 MM 型、后者为无症状高肌酸激酶血症型。因此,丰富了中国人 *DYSF* 基因突变的基因型,进一步加深了对 Dysferlin 肌病临床和遗传高度异质性的认识。

综上所述,Dysferlin 肌病存在临床异质性,易误诊和漏诊。详细的病史询问、肌肉组织活检特异性 dysferlin 显著降低或缺如、*DYSF* 基因突变,有助于明确诊断和分型诊断。

参 考 文 献

- [1] Amato AA, Brown RJ. Dysferlinopathies [J]. Handb Clin Neurol, 2011, 101:111-118.
- [2] Liu J, Aoki M, Illa I, Wu C, Fardeau M, Angelini C, Serrano C, Urtizberea JA, Hentati F, Hamida MB, Bohlega S, Culper EJ, Amato AA, Bossie K, Oeltjen J, Bejaoui K, McKenna-Yasek D, Hosler BA, Schurr E, Arahata K, de Jong PJ, Brown RJ. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy [J]. Nat Genet, 1998, 20:31-36.
- [3] Saito H, Suzuki N, Ishiguro H, Hirota K, Itoyama Y, Takahashi T, Aoki M. Distal anterior compartment myopathy with early ankle contractures [J]. Muscle Nerve, 2007, 36:525-527.
- [4] Paradas C, Llauger J, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, De Luna N, Iturriaga C, Marquez C, Uson M, Hankiewicz K, Gallardo E, Illa I. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies [J]. Neurology, 2010, 75: 316-323.
- [5] Kesper K, Kornblum C, Reimann J, Lutterbey G, Schroder R, Wattjes MP. Pattern of skeletal muscle involvement in primary

- dysferlinopathies: a whole - body 3.0 - T magnetic resonance imaging study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120:111-118.
- [6] Stramare R, Beltrame V, Dal Borgo R, Gallimberti L, Frigo AC, Pegoraro E, Angelini C, Rubaltelli L, Feltrin GP. MRI in the assessment of muscular pathology: a comparison between limb-girdle muscular dystrophies, hyaline body myopathies and myotonic dystrophies[J]. *Radiol Med*, 2010, 115:585-599.
- [7] Tasca G, Ricci E, Monforte M, Laschena F, Ottaviani P, Rodolico C, Barca E, Silvestri G, Iannaccone E, Mirabella M, Broccolini A. Muscle imaging findings in GNE myopathy[J]. *J Neurol*, 2012, 259:1358-1365.
- [8] Scalco RS, Lorenzoni PJ, Lynch DS, Martins WA, Jungbluth H, Quinlivan R, Becker J, Houlden H. Polymyositis without beneficial response to steroid therapy: should Miyoshi myopathy be a differential diagnosis[J]? *Am J Case Rep*, 2017, 18:17-21.
- [9] Anderson LV, Harrison RM, Pogue R, Vafiadaki E, Pollitt C, Davison K, Moss JA, Keers S, Pyle A, Shaw PJ, Mahjneh I, Argov Z, Greenberg CR, Wrogemann K, Bertorini T, Goebel HH, Beckmann JS, Bashir R, Bushby KM. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies)[J]. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10:553-559.
- [10] Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, Aoki M, Murayama K, Nishino I, Nonaka I, Arahata K, Brown RJ. The sarcolemmal proteins dysferlin and caveolin-3 interact in skeletal muscle[J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10:1761-1766.
- [11] Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, Yamanaka G, Matsumura T, Goto K, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK. Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 211:23-28.
- [12] Bashir R, Britton S, Strachan T, Keers S, Vafiadaki E, Lako M, Richard I, Marchand S, Bourg N, Argov Z, Sadeh M, Mahjneh I, Marconi G, Passos - Bueno MR, Moreira ES, Zatz M, Beckmann JS, Bushby K. A gene related to Caenorhabditis elegans spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B[J]. *Nat Genet*, 1998, 20:37-42.
- [13] 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.
- [14] Xi J, Blandin G, Lu J, Luo S, Zhu W, Beroud C, Pecheux C, Labelle V, Levy N, Urtizberea JA, Zhao C, Krahn M. Clinical heterogeneity and a high proportion of novel mutations in a Chinese cohort of patients with dysferlinopathy [J]. *Neurol India*, 2014, 62:635-639.
- [15] Izumi R, Niihori T, Takahashi T, Suzuki N, Tateyama M, Watanabe C, Sugie K, Nakanishi H, Sobue G, Kato M, Warita H, Aoki Y, Aoki M. Genetic profile for suspected dysferlinopathy identified by targeted next-generation sequencing [J]. *Neurol Genet*, 2015, 1:E36.

(收稿日期:2018-06-05)

中华医学会第二十一次全国神经病学学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办的中华医学会第二十一次全国神经病学学术会议拟定于2018年9月6-9日在上海市召开。届时将邀请国内外著名神经病学专家进行大会发言和专题讲座,并开展论文交流、壁报展示、分组讨论等形式多样、内容丰富的学术活动。会议围绕神经病学在脑血管病、癫痫、认知功能障碍、肌肉病、周围神经病、神经变性病、中枢神经系统感染、中枢神经系统脱髓鞘疾病、中枢神经系统免疫性疾病、中枢神经系统遗传代谢性疾病、神经康复、焦虑症和抑郁症、头痛、睡眠障碍、神经护理、神经介入、神经影像学、神经电生理学、转化医学、精准医学及相关神经系统疾病等各方面的基础与临床研究新进展进行广泛而深入的学术交流,同时还进行临床神经病理和肌肉病理讨论,特别邀请经验丰富的临床一线专家参加“专家面对面”的现场临床病例分析研讨会。欢迎全国同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 脑血管病、神经免疫性疾病、癫痫与发作性疾病、神经遗传性疾病与基因研究、神经病理学、睡眠障碍与睡眠医学、帕金森病与运动障碍性疾病、神经重症医学、痴呆与认知功能障碍、神经生化学、神经心理学与行为神经病学、疼痛医学、周围神经病、转化医学与精准医学、肌肉病与肌肉病理学、神经介入、肌电图与临床电生理学、神经影像学、脑电图、神经康复、神经血管超声、神经护理、中枢神经系统感染与脑脊液细胞学、复杂疑难病例,以及其他相关内容。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表或学术会议上宣读和交流的科研成果,包括论著、综述和特殊个案报道,请采用中文,以摘要形式投稿,字数不少于500字,请按照目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者、工作单位、邮政编码、通讯作者和Email地址。要求内容科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。请勿将一项研究课题或成果拆分为若干个子课题分别投稿,请第一作者或通讯作者尽可能直接投稿,尽量避免一个科研单位或科室的稿件通过一个用户名投稿。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议网站 www.cmancn.org.cn,在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系电话:01089292552844。Email: zhangyue@cma.org.cn。详情请登录会议官方网址 <http://ncn2018.medmeeting.org>。