

Duchenne型肌营养不良症腺相关病毒介导的微小抗肌萎缩蛋白基因治疗研究进展

郑卉 张成

【摘要】 Duchenne型肌营养不良症是人类最常见的单基因遗传病,替换突变基因是其基因治疗的热点。腺相关病毒因其无人类致病性、免疫原性较低且能在非分化细胞中长期存在,目前已广泛应用于基因治疗的相关研究。本文拟从腺相关病毒介导的微小抗肌萎缩蛋白(AAV *micro-dystrophin*)基因的构建、动物实验和临床试验三方面综述采用AAV *micro-dystrophin*基因治疗Duchenne型肌营养不良症的研究进展。

【关键词】 肌营养不良,杜氏; 基因治疗; 腺病毒科; 肌营养不良蛋白; 综述

Research progress of adeno-associated virus vector-mediated *micro-dystrophin* gene therapy for Duchenne muscular dystrophy

ZHENG Hui¹, ZHANG Cheng²

¹Department of Neurology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, 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】 Duchenne muscular dystrophy (DMD) is one of the most common single gene hereditary disease caused by mutation of *DMD* gene. How to replace the mutated gene has been greatly concerned until now. The continuous progress of gene therapy on DMD has focusing on constructing the *micro-dystrophin* and choosing a vector to transfer it through the whole body. Adeno-associated virus (AAV) has been widely used in this study because of its less pathogenicity, low immunogenicity and long-term expression in nondividing cells. This paper discussed the research progress of AAV *micro-dystrophin* gene therapy in DMD from the aspects of construction of AAV *micro-dystrophin*, animal models and clinical trials. In a conclusion, there is a long way to explore the clinical use of AAV *micro-dystrophin* on DMD patients, but it probably would be the most potential one we should pay more attention to.

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Genetic therapy; Adenoviridae; Dystrophin; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471280, 81771359), the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81100938, 81601087), Guangdong Provincial Natural Science Foundation Doctoral Project (No. S2011040003104), 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153), and Nanfang Hospital, Southern Medical University President Fund (No. 2018B003).

Conflicts of interest: none declared

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.05.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471280);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771359);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81100938);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81601087);广东省自然科学基金博士启动项目(项目编号:S2011040003104);广东省广州市2015年产学研专项项目(项目编号:1561000153);南方医科大学南方医院院长基金资助项目(项目编号:2018B003)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院神经内科(郑卉);510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(张成)

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

Duchenne 型肌营养不良症 (DMD) 是以进行性肌萎缩和肌无力为主要特点的 X 连锁隐性遗传性疾病^[1], 也是人类最为常见的单基因遗传病, 发病率为 15.90~21.90/10 万新生活产男婴^[2-4]。患儿出生时通常无症状, 2~5 岁发病^[5-6], 7 岁肌肉功能迅速减退^[7], 10~12 岁丧失运动功能, 20~30 岁死于呼吸和循环衰竭^[8]。一般情况下, 有家族史的患儿经突变基因携带者 (以下简称携带者) 筛查和产前诊断可以早期诊断, 而无家族史的患儿于 2~6 岁出现典型症状时才被发现^[9]。

自 1850 年即有文献陆续对呈进行性肌萎缩和肌无力表现的病例进行报道, 但并无统一名称, 直至 1868 年, 法国内科医师 Duchenne de Boulogne (1806-1875 年) 的相关专著问世后, 该病才被正式命名为“Duchenne 型肌营养不良症”^[10-11], 至 20 世纪 80 年代经多克隆抗体直接结合融合蛋白技术确定其致病基因为 DMD 基因。至此, 如何替换突变的 DMD 基因成为基因治疗领域的研究热点^[12-13]。此后 30 年, 对 Duchenne 型肌营养不良症的基因治疗进行了大量探索, 但因存在较大障碍而始终未取得突破性进展。首先, DMD 基因是人体最大的致病基因, 长度约为 2.20×10^6 bp^[9], 选择何种载体运载如此巨大的基因是一项极大的挑战; 其次, 与多种已进入临床试验阶段的基因病 (如血友病、先天性黑蒙等) 不同, Duchenne 型肌营养不良症的病变遍及全身骨骼肌, 肌肉局部注射效果十分有限; 最后, 心脏和膈肌这两个决定预后的重要脏器和肌肉位于人体深部, 肌肉注射难以发挥疗效。为此, 构建微小抗肌萎缩蛋白 (micro-dystrophin) 和选择基因治疗载体, 成为颇受关注的研究课题。经对腺相关病毒 (AAV) 和逆转录病毒 (retrovirus) 等多种病毒载体治疗效果的探索与观察, 最终选定腺相关病毒作为载体。这是由于腺相关病毒无人类致病原性且免疫原性低, 可以在非分化细胞中长期生存, 从而弥补了其运载能力不足的缺陷, 目前已被广泛用于基因治疗的相关研究^[14]。

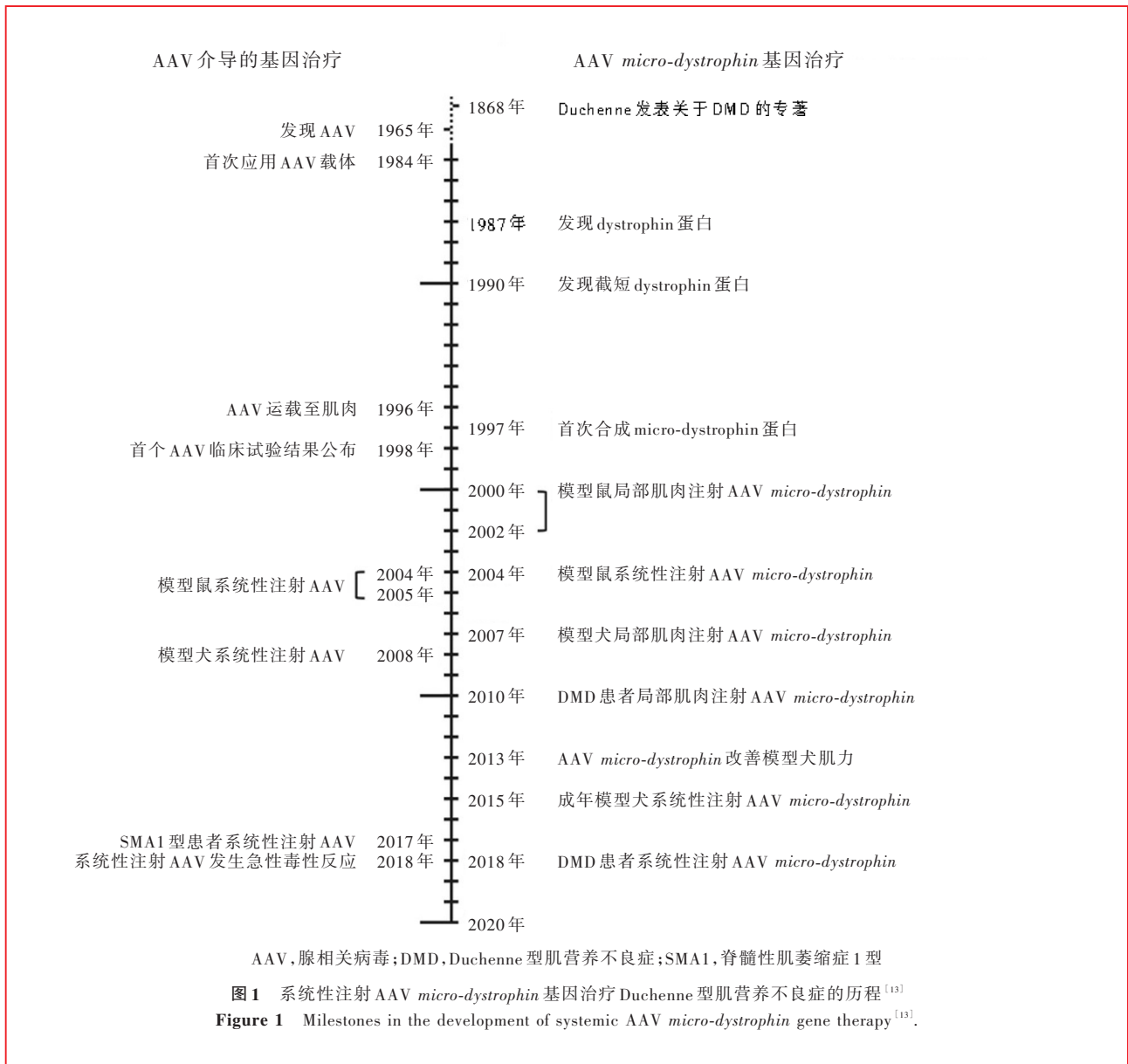
近年来, Duchenne 型肌营养不良症基因治疗的临床研究业已取得显著进展, 如无义突变通读治疗 (口服 PTC124) 和外显子跳跃治疗 (将移码突变转变为整码突变), 但这两种治疗方法仅针对特定的基因突变患儿, 而腺相关病毒介导的微小抗肌萎缩蛋白 (AAV micro-dystrophin) 基因治疗则适用于所有突变类型的患儿, 且仅需单次静脉注射即可改善症

状。关于 AAV micro-dystrophin 基因治疗研究的历程可延两条主线追溯, 即 DMD 基因学和腺相关病毒生物学 (图 1)^[13]。

一、腺相关病毒介导的微小抗肌萎缩蛋白的构建

1. Micro-dystrophin 基因 1987 年, Kunkel 研究团队发现 DMD 基因及其蛋白质产物——抗肌萎缩蛋白 (dystrophin)^[15]。该基因共包含 79 个外显子, 在肌肉和非肌肉组织中存在多种异构体, 由 7 个启动子进行不同位点的剪接而成^[9], 其中, 编码骨骼肌异构体的 dystrophin 蛋白相对分子质量约为 427×10^3 , DMD mRNA 长度约为 14×10^3 bp^[14]。如何将这巨大的蛋白质及其转录基因转载入载体, 成为 Duchenne 型肌营养不良症基因治疗面临的主要问题。在对 DMD 基因结构功能位点深入了解的基础上, 研究者开始探索适用于基因治疗且效能更高的 micro-dystrophin 基因^[16]。对 Becker 型肌营养不良症 (BMD) 患者的早期研究发现, 极少数患者即使缺失大片段甚至 50% 的基因区域, 其临床症状也极其轻微^[17]。随着高效能 $\Delta 17 \sim 48$ micro-dystrophin 蛋白的发现, 使 Duchenne 型肌营养不良症的基因治疗有了突破性进展^[17]。尽管 micro-dystrophin 蛋白长度仅为全长 dystrophin 蛋白的一半, 约 6.20×10^3 bp, 但却显示出良好的骨骼肌保护作用。此后, 长度约 6×10^3 bp^[18-19] 甚至更微小 (长度约 3.60×10^3 bp)^[20-24] 的 micro-dystrophin cDNA 逐渐应用于腺相关病毒和逆转录病毒治疗 Duchenne 型肌营养不良症模型 mdx 小鼠的动物实验中。

2. AAV micro-dystrophin 基因 如何选择适宜的载体将 micro-dystrophin 基因运载至包括骨骼肌和心肌在内、占人体总重量约 40% 的横纹肌系统中, 是目前研究的重点。早期研究显示, 长度 $< 7 \times 10^3$ bp 的基因可被转载入腺病毒或逆转录病毒中, 经肌肉注射发挥疗效^[20, 25-27], 但直接肌肉注射仅对注射局部的肌肉具有治疗效果而对其他非注射部位的肌肉无效。鉴于此, Greelish 等^[28] 尝试经豚鼠后肢血管高压注射重组腺相关病毒 (rAAV) 运载的 δ -肌聚糖 (δ -sarcoglycan) 治疗肢带型肌营养不良症 2F 型 (LGMD2F 型), 发现 δ -肌聚糖可充满模型豚鼠整个后肢骨骼肌。然而, 随着研究的深入, 腺病毒作为载体的缺陷日益显露, 如机体免疫激活、基因表达不持续、载体肝脏毒性、全身骨骼肌所需病毒剂量过大等, 使腺病毒在基因治疗中的作用受到严重限



制^[29-30], 只能开始探索其他载体。1965 年, Atchison 等^[31]率先发现一种由腺病毒保存的污染病毒, 即腺相关病毒; 1984 年, Hermonat 和 Muzyczka^[32]首次构建出用于基因运载的重组腺相关病毒, 该病毒载体能够克服许多免疫系统相关障碍, 从而达到较好的运载效果, 并表达所携带的基因, 但仅适用于肌肉注射^[29, 33-35]; 1998 年, 腺相关病毒介导的基因治疗率先用于治疗囊性纤维化^[36], 此后开始尝试用于肌肉病的治疗。虽然与腺病毒和逆转录病毒有所不同, 肌肉注射腺相关病毒载体可以产生高水平和持续表达的基因^[22, 37-38], 但是该载体的运载容量仅有 5×10^3 bp, 且早期用于基因治疗的载体均为 AAV2, 该血清型对骨骼肌的转染率较低, 仅能通过肌肉注射

途径给药, 从而极大地影响了治疗 Duchenne 型肌营养不良症的进程^[9]。2000 年, Wang 等^[22]构建出一系列长度仅为全长 *DMD* 基因 1/3 的 *micro-dystrophin* 基因(长度 $< 4.20 \times 10^3$ bp), 并将其转载至含骨骼肌特异性启动子的腺相关病毒载体上, 经肌肉注射至 mdx 模型小鼠后发现 2 个能在肌纤维中高效、持续表达的 *micro-dystrophin* 基因, 即 $\Delta 3849$ 和 $\Delta 3990$; 2002 年, 该研究团队对胫骨前肌注射 AAV $\Delta 3990$ 的 2 月龄成年 mdx 小鼠随访观察至 8 月龄, 结果显示, mdx 小鼠肌肉收缩功能明显增强^[39]。这些高效的 *micro-dystrophin* 蛋白不仅解决了腺相关病毒运载容量小的问题^[21, 23-24, 40], 而且可以有效地改善模型动物的肌肉功能, 但是肌肉注射仍然无法解决膈肌和心

肌受累问题。值得一提的是,目前新发现的腺相关病毒血清型(如 AAV6、AAV8、AAV9 等)可大剂量(100×10^{12} vg/kg)经静脉注射^[41],提示系统性(经静脉或动脉途径)注射 micro-dystrophin 蛋白以阻止或者改善哺乳动物模型全身肌萎缩的治疗方法是可行的^[41-42]。

二、动物实验

1. 系统性注射 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗 Duchenne 型肌营养不良症的动物模型研究 系统性注射腺相关病毒是 Duchenne 型肌营养不良症基因治疗的里程碑事件^[43],随着该项技术的进步,目前 AAV *micro-dystrophin* 基因已用于 Duchenne 型肌营养不良症模型鼠或模型犬的疗效观察^[9, 44-45]。2004 年, Gregorevic 等^[41]等首次对系统性注射 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗成年 mdx 小鼠模型的疗效进行观察,发现 mdx 小鼠全身骨骼肌功能显著改善。2005 年, Wang 等^[46]对不同腺相关病毒血清型通过血管屏障的能力进行比较,发现 AAV8 是最有效的将携带基因转染至全身骨骼肌和心肌的血清型。此后,进一步对症状严重动物模型,如老龄 mdx 小鼠、抗肌萎缩蛋白相关蛋白(*utrophin*)/*dystrophin* 基因双敲除小鼠和 DBA/2J-mdx 小鼠模型等进行疗效观察,亦证实系统性注射 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗的可行性和有效性^[42, 47-51]。与此同时,系统性注射 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗大型哺乳动物模型——Duchenne 型肌营养不良症模型犬实验也颇受关注。2007 年, Wang 等^[52-53]首次采取肌肉注射 AAV2 *micro-dystrophin* 或 AAV6 *micro-dystrophin* 的方法治疗 Duchenne 型肌营养不良症模型犬,但是由于肌肉局部发生严重 T 细胞介导的炎症反应而影响治疗效果。2010 年, Kornegay 等^[54]发现经静脉注射 AAV *micro-dystrophin* 基因后,新生 Duchenne 型肌营养不良症模型犬不仅全身肌肉组织广泛表达该基因,而且可有效控制动物体重的增长和改善症状。2015 年, Yue 等^[55]的动物实验表明,系统性注射 AAV *micro-dystrophin* 后, Duchenne 型肌营养不良症模型犬膈肌、心肌和全身骨骼肌广泛表达该基因,并可持续至少 4 个月。此后,多项动物实验证实,系统性注射 AAV8 *micro-dystrophin* 或 AAV9 *micro-dystrophin* 基因治疗成年 Duchenne 型肌营养不良症模型犬安全且疗效持久,此二者不仅可以广泛表达于全身肌肉组织并改善肌肉组织学形态,而且能够显著提高肌力、促进运动功能的恢复^[56-59]。

2. 系统性注射高剂量 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗 Duchenne 型肌营养不良症的安全性和免疫反应 有研究显示,高剂量($\geq 75 \times 10^{12}$ vg/kg)腺相关病毒对 Duchenne 型肌营养不良症模型犬具有毒性作用^[54, 60-61]。对 3 只日龄为 4 天的 Duchenne 型肌营养不良症模型犬的观察,结果显示,经静脉注射 AAV9 *micro-dystrophin*(150×10^{12} vg/kg)后,1 只模型犬出现意识障碍、其余 2 只发生类似炎症性肌肉病的症状,但模型犬的血液生化指标未见明显异常, micro-dystrophin 蛋白阳性细胞周围未见 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞,由此推测,腺相关病毒的毒性反应可能源于固有免疫反应,而非 T 细胞反应^[54]。据 Wilson 团队的两项动物实验结果,系统性注射高剂量腺相关病毒可能存在引起毒性反应的潜在风险^[60-61]:其中一项研究以 2 只 4 岁龄猕猴为观察对象,分别系统性注射运载有以 CB7 为启动子和绿色荧光蛋白(*GFP*)基因的 AAV9 *GFP* 或其变异体 AAV PHP.B *GFP*(75×10^{12} vg/kg),治疗第 3 天时注射 AAV9 *GFP* 的猕猴出现肝酶谱水平升高,而注射 AAV PHP.B *GFP* 的猕猴则出现急性肝功能障碍和血小板计数减少并于注射第 5 天时因全身出血死亡。另一项研究的观察对象为 14 月龄猕猴(3 只)和 3~30 天龄猪(3 只),系统性注射运载有以 CB7 为启动子的人运动神经元存活(*SMN1*)基因的 AAV9 变异体 AAV hu68(200×10^{12} vg/kg)后,1 只猕猴即刻发生急性肝功能衰竭,至治疗第 5 天死于弥漫性血管内凝血(DIC);另 2 只猕猴治疗第 5 天时出现肝酶谱升高和血小板计数减少,至治疗第 28 天时发生感觉神经元毒性反应;3 只猪虽未出现肝酶谱升高现象,但于治疗 2 周内出现感觉神经元损害症状。上述动物实验均未发现细胞免疫反应的证据,故有学者认为,高剂量腺相关病毒主要是通过激活固有免疫反应而产生毒性反应^[62-63]。

三、临床试验

1. AAV *micro-dystrophin* 基因的疗效观察 随着腺相关病毒载体血清型将基因转染至全身横纹肌系统及 micro-dystrophin 蛋白合成和治疗流程的改进,探索系统性注射 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗 Duchenne 型肌营养不良症的临床试验已列入研究日程^[9]。尽管各项临床试验有很多相似之处,但选择的腺相关病毒载体血清型、*micro-dystrophin* 基因型、采用何种基因启动子,以及受试者年龄等方面各有不同。尽管系统性基因治疗的安全性仍是基

表 1 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗 Duchenne 型肌营养不良症的临床试验^[13]**Table 1.** Clinical trials of AAV *micro-dystrophin* gene therapy for DMD^[13]

观察项目	美国 Solid Biosciences 公司资助的临床试验	美国 Pfizer 公司资助的临床试验	美国俄亥俄州国家儿童医院临床试验
试验编号	NCT03368742	NCT03362502	NCT03375164
试验名称	Microdystrophin Gene Transfer Study in Adolescents and Children with DMD (IGNITE DMD)	A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of PF-06939926 Gene Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy	Systemic Gene Delivery Clinical Trial for Duchenne Muscular Dystrophy
开始时间	2017 年 12 月 6 日	2018 年 1 月 23 日	2017 年 12 月 11 日
预计结束时间	2021 年 3 月	2024 年 6 月	2021 年 1 月
试验地点	美国佛罗里达大学	美国杜克大学、犹他大学、加利福尼亚大学洛杉矶分校	美国华盛顿大学医学院、俄亥俄州国家儿童医院
试验阶段	I 期和 II 期	I b 期	I 期和 II 期
研究设计方案	随机对照试验	非随机试验	非随机试验
药物名称	SGT-001	PF-06939926	rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin
载体血清型	AAV9	AAV9	AAV-rh74
治疗基因	<i>microdys5R</i>	$\Delta 3990$	$\Delta R4-23/\Delta C$
药物剂量	3 个剂量组 ($\geq 50 \times 10^{12}$ vg/kg)	2 个剂量组 ($\geq 100 \times 10^{12}$ vg/kg)	200×10^{12} vg/kg
病例数(例)	16	12	12
年龄	4~17 岁	5~12 岁	3 个月至 7 岁
目前状态	任意	非卧床	非卧床
糖皮质激素治疗时间	≥ 2 年	>3 个月, 总疗程 ≤ 6 个月	>4 岁患儿应用, 连续 >12 周
基因突变类型	任意	任意	外显子 18~58 无义突变和移码突变
AAV 抗体	不存在	不存在	$\leq 1:400$
主要结局	药物安全性和 <i>micro-dystrophin</i> 蛋白表达变化	药物安全性和耐受性	药物安全性
次要结局	无	<i>Micro-dystrophin</i> 蛋白表达变化	<i>Micro-dystrophin</i> 蛋白表达变化和运动功能

DMD, Duchenne muscular dystrophy, Duchenne 型肌营养不良症; AAV, adeno-associated virus, 腺相关病毒

本关注点,但治疗有效性亦至关重要,因此,各项试验不仅要解决 AAV *micro-dystrophin* 基因长期治疗的安全性,且所得结果还须对不同 *micro-dystrophin* 蛋白的功能提供初步评价^[9]。如 *micro-dystrophin* 基因能否促进 Duchenne 型肌营养不良症患儿肌肉生理功能的改善? 治疗后何时显效、疗效持续多长时间? 能否耐受动物实验的腺相关病毒载体滴度? 年龄和疾病进程是否影响治疗效果? 2006 年,美国俄亥俄州国家儿童医院的 Mendell 研究团队率先开展 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗的临床研究,共观察 6 例 5~11 岁患儿肱二头肌注射运载有巨细胞病毒(CMV)启动子的 AAV2.5 *micro-dystrophin* $\Delta 3990$ (20×10^9 或 100×10^9 vg/kg) 的疗效,治疗前 4 小时所有患儿经静脉注射甲泼尼龙 2 mg/kg 预防免疫应激,治疗 42 天时肌肉活检显示,低剂量 (20×10^9 vg/kg) 组和高剂量 (100×10^9 vg/kg) 组各有 1 例患儿检出极少量的 *dystrophin* 蛋白阳性细胞,3 例出现不同程度的针对 *micro-dystrophin* 蛋白、回复肌纤维或腺相关病毒衣壳蛋白的 T 细胞反应^[64]。虽然,该项研究未

能达到临床预期疗效,而且受试患儿免疫反应严重,但为后续临床试验奠定了基础。2017 年,美国先后启动 3 项旨在证实 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗安全性和有效性的临床试验,但 3 项试验在选择腺相关病毒血清型、制备和纯化方法,以及注射剂量、启动子、*micro-dystrophin* 蛋白结构、患儿年龄、突变的 *DMD* 基因等纳入标准上存在差异(表 1)^[13]。目前欧洲也有 1 项临床试验正在进行中。

2. AAV *micro-dystrophin* 基因治疗 Duchenne 型肌营养不良症的安全性观察 目前,基因治疗 Duchenne 型肌营养不良症的耐受性和安全性越来越受到关注^[13]。2018 年,美国 Solid Biosciences 公司资助的一项临床试验因出现非预期性严重不良事件而被暂停^[65-66]。该项试验中的受试患儿于系统性注射 AAV9 *micro-dystrophin* 基因 (50×10^{12} vg/kg) 数日后出现血小板、红细胞计数减少,短暂性肾功能损害、补体激活,且有 1 例患儿已丧失运动功能,但未发现凝血功能和肝功能损害的证据,诱发这些不良反应的原因尚在调查中。鉴于该项试验中严

重不良事件的出现时间与 Wilson 研究团队动物实验基本一致^[60-61],推测可能与固有免疫反应有关,补体激活可以作为佐证^[65]。体外研究结果显示,腺相关病毒衣壳蛋白不仅与补体系统发生抗原抗体反应,而且与补体系统存在剂量相关性^[67],被激活的补体不仅可以引起炎症反应,还可以与红细胞、血小板和血管内皮细胞等发生结合反应,导致细胞破坏^[68-69]。尽管系统性注射腺相关病毒存在上述急性和(或)亚急性毒性反应,但该疗法仍具有改善 Duchenne 型肌营养不良症患者骨骼肌功能障碍的潜在可能性,其安全性和有效性已经脊髓性肌萎缩症(SMA)1 型和 A 型血友病患者的临床试验结果证实^[70-71]。与固有免疫反应不同的是,腺相关病毒基因治疗引起的获得性免疫反应早已引起关注^[72-75],根据腺相关病毒($< 10 \times 10^{12}$ vg/kg)基因治疗 B 型血友病的临床研究结果,腺相关病毒衣壳蛋白的 T 细胞反应主要表现为肝酶谱升高,通过短期大剂量(60 mg/d)糖皮质激素治疗即可有效控制此异常反应,并使凝血因子 IX 持续表达^[72, 75-76]。除了腺相关病毒衣壳蛋白外,dystrophin 蛋白本身亦可引起严重的 T 细胞反应^[64],Flanigan 等^[77]也于 Duchenne 型肌营养不良患儿体内发现由 dystrophin 蛋白引起的 T 细胞反应。关于 AAV *micro-dystrophin* 是否引起获得性免疫反应的证据及其机制尚待进一步研究。腺相关病毒和(或)其结合抗体所导致的体液免疫反应是 Duchenne 型肌营养不良症患者进行 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗时面临的最大挑战^[78-79]。目前,针对由腺相关病毒引起的体液免疫反应所开展的研究主要包括血浆置换(PE)、腺相关病毒衣壳蛋白的编辑和包被、药物调控 B 淋巴细胞/T 淋巴细胞激活等,最终可能需要上述多种治疗方法的联合应用^[78, 80-81]。

四、临床应用前景及意义

对 Duchenne 型肌营养不良症 30 余年的研究成果,为 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗奠定了基础。未来,临床试验将会在以下方面提供更多证据: AAV *micro-dystrophin* 基因治疗是否适用于临床推广,或是否在腺相关病毒血清型和启动子选择、注射方法、注射剂量、患儿年龄、免疫抑制方案制定等方面存在限制。同时也将对 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗的有效性和安全性进行评价。尽管 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗应用于临床尚需时日,但如何改进腺相关病毒衣壳蛋白、使 *micro-dystrophin*

蛋白功能最大化、减少各种免疫反应仍是未来的主要研究方向,现有的临床试验结果均提示 AAV *micro-dystrophin* 基因治疗是 Duchenne 型肌营养不良症患者最有希望的治疗方法。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Salmaninejad A, Valilou SF, Bayat H, Ebadi N, Daraei A, Yousefi M, Nesaie A, Mojarrad M. Duchenne muscular dystrophy: an updated review of common available therapies[J]. Int J Neurosci, 2018, 128:854-864.
- [2] Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK)[J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21:1049-1053.
- [3] Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, Kneile K, Dunn DM, Duval B, Aoyagi A, Hamil C, Mahmoud M, Roush K, Bird L, Rankin C, Lilly H, Street N, Chandrasekar R, Weiss RB. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy [J]. Ann Neurol, 2012, 71:304-313.
- [4] Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, Jain M, Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12:79.
- [5] Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy [J]. Molecules, 2015, 20:18168-18184.
- [6] Chung J, Smith AL, Hughes SC, Niizawa G, Abdel-Hamid HZ, Naylor EW, Hughes T, Clemens PR. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy [J]. Muscle Nerve, 2016, 53:570-578.
- [7] Mercuri E, Signorovitch JE, Swallow E, Song J, Ward SJ; DMD Italian Group, Trajectory Analysis Project (cTAP). Categorizing natural history trajectories of ambulatory function measured by the 6-minute walk distance in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. Neuromuscul Disord, 2016, 26:576-583.
- [8] Koeke Z, Bladen CL, Salgado D, van Zwet E, Pogoryelova O, McMacken G, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, Dawkins H, Lamont L, Bellgard MI, Roy AJ, Chamova T, Guerguelcheva V, Chan S, Korngut L, Campbell C, Dai Y, Wang J, Barišić N, Brabec P, Lähdetie J, Walter MC, Schreiber-Katz O, Karcagi V, Garami M, Herczegfalvi A, Viswanathan V, Bayat F, Buccella F, Ferlini A, Kimura E, van den Bergen JC, Rodrigues M, Roxburgh R, Lusakowska A, Kostera-Pruszyk A, Santos R, Neagu E, Artemieva S, Rasic VM, Vojinovic D, Posada M, Bloetzer C, Klein A, Díaz-Manera J, Gallardo E, Karaduman AA, Oznuur T, Topaloglu H, El Sherif R, Stringer A, Shatillo AV, Martin AS, Peay HL, Kirschner J, Flanigan KM, Straub V, Bushby K, Bérout C, Verschuuren JJ, Lochmüller H. Clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy: a study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD global database [J]. J Neuromuscul Dis, 2017, 4:293-306.
- [9] Chamberlain JR, Chamberlain JS. Progress toward gene therapy for Duchenne muscular dystrophy [J]. Mol Ther, 2017, 25:1125-1131.
- [10] Drouin E, Péréon Y. Duchenne or Meryon muscular dystrophy [J]? Mol Genet Metab, 2014, 113:241-242.
- [11] Rondot P. G. B. A. Duchenne de Boulogne (1806-1875) [J]. J Neurol, 2005, 252:866-867.

- [12] Emery AE. Duchenne muscular dystrophy: Meryon's disease [J]. *Neuromuscul Disord*, 1993, 3:263-266.
- [13] Duan D. Systemic AAV micro - dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Mol Ther*, 2018, 26:2337 - 2356.
- [14] Hollinger K, Chamberlain JS. Viral vector - mediated gene therapies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28:522-527.
- [15] Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus [J]. *Cell*, 1987, 51:919-928.
- [16] Abmayr SC Jr. The muscular dystrophies [M]. *Georgetown: Landes Biosciences*, 2006: 14-34.
- [17] England SB, Nicholson LV, Johnson MA, Forrest SM, Love DR, Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Harris JB, Davies KE. Very mild muscular dystrophy associated with the deletion of 46% of dystrophin[J]. *Nature*, 1990, 343:180-182.
- [18] Phelps SF, Hauser MA, Cole NM, Rafael JA, Hinkle RT, Faulkner JA, Chamberlain JS. Expression of full - length and truncated dystrophin mini - genes in transgenic mdx mice [J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4:1251-1258.
- [19] Wells DJ, Wells KE, Asante EA, Turner G, Sunada Y, Campbell KP, Walsh FS, Dickson G. Expression of human full-length and minidystrophin in transgenic mdx mice: implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 1995, 4:1245-1250.
- [20] Yuasa K, Miyagoe Y, Yamamoto K, Nabeshima Y, Dickson G, Takeda S. Effective restoration of dystrophin-associated proteins in vivo by adenovirus-mediated transfer of truncated dystrophin cDNAs[J]. *FEBS Lett*, 1998, 425:329-336.
- [21] Crawford GE, Faulkner JA, Crosbie RH, Campbell KP, Froehner SC, Chamberlain JS. Assembly of the dystrophin - associated protein complex does not require the dystrophin COOH-terminal domain[J]. *J Cell Biol*, 2000, 150:1399-1410.
- [22] Wang B, Li J, Xiao X. Adeno-associated virus vector carrying human minidystrophin genes effectively ameliorates muscular dystrophy in mdx mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97:13714-13719.
- [23] Rafael JA, Cox GA, Corrado K, Jung D, Campbell KP, Chamberlain JS. Forced expression of dystrophin deletion constructs reveals structure - function correlations [J]. *J Cell Biol*, 1996, 134:93-102.
- [24] Harper SQ, Hauser MA, DelloRusso C, Duan D, Crawford RW, Phelps SF, Harper HA, Robinson AS, Engelhardt JF, Brooks SV, Chamberlain JS. Modular flexibility of dystrophin: implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Nat Med*, 2002, 8:253-261.
- [25] Clemens PR, Krause TL, Chan S, Korb KE, Graham FL, Caskey CT. Recombinant truncated dystrophin minigenes: construction, expression, and adenoviral delivery[J]. *Hum Gene Ther*, 1995, 6:1477-1485.
- [26] Fassati A, Wells DJ, Walsh FS, Dickson G. Transplantation of retroviral producer cells for in vivo gene transfer into mouse skeletal muscle[J]. *Hum Gene Ther*, 1996, 7:595-602.
- [27] Decrouy A, Renaud JM, Davis HL, Lunde JA, Dickson G, Jasmin BJ. Mini-dystrophin gene transfer in mdx4cv diaphragm muscle fibers increases sarcolemmal stability [J]. *Gene Ther*, 1997, 4:401-408.
- [28] Greelesh JP, Su LT, Lankford EB, Burkman JM, Chen H, Konig SK, Mercier IM, Desjardins PR, Mitchell MA, Zheng XG, Lefterovich J, Gao GP, Balice-Gordon RJ, Wilson JM, Stedman HH. Stable restoration of the sarcoglycan complex in dystrophic muscle perfused with histamine and a recombinant adeno-associated viral vector[J]. *Nat Med*, 1999, 5:439-443.
- [29] Yang Y, Haecker SE, Su Q, Wilson JM. Immunology of gene therapy with adenoviral vectors in mouse skeletal muscle [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5:1703-1712.
- [30] Hartigan - O'Connor D, Kirk CJ, Crawford R, Mulé JJ, Chamberlain JS. Immune evasion by muscle - specific gene expression in dystrophic muscle[J]. *Mol Ther*, 2001, 4:525-533.
- [31] Atchison RW, Casto BC, Hammon WM. Adenovirus-associated defective virus particles[J]. *Science*, 1965, 149:754-756.
- [32] Hermonat PL, Muzyczka N. Use of adeno-associated virus as a mammalian DNA cloning vector: transduction of neomycin resistance into mammalian tissue culture cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81:6466-6470.
- [33] Kochanek S, Clemens PR, Mitani K, Chen HH, Chan S, Caskey CT. A new adenoviral vector: replacement of all viral coding sequences with 28 kb of DNA independently expressing both full - length dystrophin and beta - galactosidase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:5731-5736.
- [34] DelloRusso C, Scott JM, Hartigan - O'Connor D, Salvatori G, Barjot C, Robinson AS, Crawford RW, Brooks SV, Chamberlain JS. Functional correction of adult mdx mouse muscle using gutted adenoviral vectors expressing full-length dystrophin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:12979-12984.
- [35] Gilbert R, Nalbantoglu J, Howell JM, Davies L, Fletcher S, Amalfitano A, Petrof BJ, Kamen A, Massie B, Karpati G. Dystrophin expression in muscle following gene transfer with a fully deleted ("gutted") adenovirus is markedly improved by trans - acting adenoviral gene products [J]. *Hum Gene Ther*, 2001, 12:1741-1755.
- [36] Wagner JA, Reynolds T, Moran ML, Moss RB, Wine JJ, Flotte TR, Gardner P. Efficient and persistent gene transfer of AAV - CFTR in maxillary sinus[J]. *Lancet*, 1998, 351:1702-1703.
- [37] Kessler PD, Podsakoff GM, Chen X, McQuiston SA, Colosi PC, Matelis LA, Kurtzman GJ, Byrne BJ. Gene delivery to skeletal muscle results in sustained expression and systemic delivery of a therapeutic protein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 14082-14087.
- [38] Xiao X, Li J, Samulski RJ. Efficient long - term gene transfer into muscle tissue of immunocompetent mice by adeno - associated virus vector[J]. *J Virol*, 1996, 70:8098-8108.
- [39] Watchko J, O'Day T, Wang B, Zhou L, Tang Y, Li J, Xiao X. Adeno-associated virus vector-mediated minidystrophin gene therapy improves dystrophic muscle contractile function in mdx mice[J]. *Hum Gene Ther*, 2002, 13:1451-1460.
- [40] Sakamoto M, Yuasa K, Yoshimura M, Yokota T, Ikemoto T, Suzuki M, Dickson G, Miyagoe - Suzuki Y, Takeda S. Micro-dystrophin cDNA ameliorates dystrophic phenotypes when introduced into mdx mice as a transgene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293:1265-1272.
- [41] Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM, Crawford RW, Meuse L, Miller DG, Russell DW, Chamberlain JS. Systemic delivery of genes to striated muscles using adeno-associated viral vectors [J]. *Nat Med*, 2004, 10:828-834.
- [42] Gregorevic P, Allen JM, Minami E, Blankinship MJ, Haraguchi M, Meuse L, Finn E, Adams ME, Froehner SC, Murry CE, Chamberlain JS. rAAV6 - microdystrophin preserves muscle function and extends lifespan in severely dystrophic mice [J]. *Nat Med*, 2006, 12:787-789.
- [43] Duan D. Systemic delivery of adeno-associated viral vectors[J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 21:16-25.
- [44] Duan D. Duchenne muscular dystrophy gene therapy in the canine model[J]. *Hum Gene Ther Clin Dev*, 2015, 26:57-69.
- [45] McGreevy JW, Hakim CH, McIntosh MA, Duan D. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic

- mechanisms to gene therapy[J]. *Dis Model Mech*, 2015, 8:195-213.
- [46] Wang Z, Zhu T, Qiao C, Zhou L, Wang B, Zhang J, Chen C, Li J, Xiao X. Adeno-associated virus serotype 8 efficiently delivers genes to muscle and heart[J]. *Nat Biotechnol*, 2005, 23:321-328.
- [47] Bostick B, Shin JH, Yue Y, Duan D. AAV - microdystrophin therapy improves cardiac performance in aged female mdx mice [J]. *Mol Ther*, 2011, 19:1826-1832.
- [48] Bostick B, Shin JH, Yue Y, Wasala NB, Lai Y, Duan D. AAV micro-dystrophin gene therapy alleviates stress-induced cardiac death but not myocardial fibrosis in >21-m-old mdx mice, an end - stage model of Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53:217-222.
- [49] Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM, Chamberlain JS. Systemic microdystrophin gene delivery improves skeletal muscle structure and function in old dystrophic mdx mice[J]. *Mol Ther*, 2008, 16:657-664.
- [50] Hakim CH, Wasala NB, Pan X, Kodippili K, Yue Y, Zhang K, Yao G, Haffner B, Duan SX, Ramos J, Schneider JS, Yang NN, Chamberlain JS, Duan D. A five-repeat micro-dystrophin gene ameliorated dystrophic phenotype in the severe DBA/2J - mdx model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2017, 6:216-230.
- [51] Wang B, Li J, Fu FH, Xiao X. Systemic human minidystrophin gene transfer improves functions and life span of dystrophin and dystrophin/utrophin-deficient mice[J]. *J Orthop Res*, 2009, 27: 421-426.
- [52] Wang Z, Allen JM, Riddell SR, Gregorevic P, Storb R, Tapscott SJ, Chamberlain JS, Kuhr CS. Immunity to adeno-associated virus-mediated gene transfer in a random - bred canine model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Hum Gene Ther*, 2007, 18:18-26.
- [53] Wang Z, Kuhr CS, Allen JM, Blankinship M, Gregorevic P, Chamberlain JS, Tapscott SJ, Storb R. Sustained AAV-mediated dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy with a brief course of immunosuppression [J]. *Mol Ther*, 2007, 15:1160-1166.
- [54] Kornegay JN, Li J, Bogan JR, Bogan DJ, Chen C, Zheng H, Wang B, Qiao C, Howard JF Jr, Xiao X. Widespread muscle expression of an AAV9 human mini - dystrophin vector after intravenous injection in neonatal dystrophin-deficient dogs [J]. *Mol Ther*, 2010, 18:1501-1508.
- [55] Yue Y, Pan X, Hakim CH, Kodippili K, Zhang K, Shin JH, Yang HT, McDonald T, Duan D. Safe and bodywide muscle transduction in young adult Duchenne muscular dystrophy dogs with adeno-associated virus[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24:5880-5890.
- [56] Birch SM, Lawlor MW, Guo LJ, Crudele JM, Hawkins EC, Nghiem PP, Styner MA, Struharik MJ, Brown KJ, Golebiowski D. A blinded placebo-controlled systemic gene therapy efficacy study in the GRMD model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(Suppl 1):193.
- [57] Hakim CH, Kodippili K, Jenkins G, Yang HT, Pan X, Lessa TB, Leach SB, Emter C, Yue Y, Zhang K. Single systemic AAV micro - dystrophin therapy ameliorates muscular dystrophy in young adult Duchenne muscular dystrophy dogs for up to two years[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(Suppl 1):192-193.
- [58] Le Guiner C, Servais L, Montus M, Larcher T, Fraysse B, Moullec S, Allais M, François V, Dutilleul M, Malerba A, Koo T, Thibaut JL, Matot B, Devaux M, Le Duff J, Deschamps JY, Barthelemy I, Blot S, Testault I, Wahbi K, Ederhy S, Martin S, Veron P, Georger C, Athanasopoulos T, Masurier C, Mingozi F, Carrier P, Gjata B, Hogrel JY, Adjali O, Mavilio F, Voit T, Moullier P, Dickson G. Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Nat Commun*, 2017, 8:16105.
- [59] Hakim CH, Kodippili K, Jenkins G, Yang HT, Pan X, Lessa TB, Leach S, Emter C, Yue Y, Zhang K. AAV micro-dystrophin therapy ameliorates muscular dystrophy in young adult Duchenne muscular dystrophy dogs for up to 30 months following injection[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(Suppl 1):5.
- [60] Hinderer C, Katz N, Buza EL, Dyer C, Goode T, Bell P, Richman LK, Wilson JM. Severe toxicity in nonhuman primates and piglets following high-dose intravenous administration of an adeno-associated virus vector expressing human SMN[J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29:285-298.
- [61] Hordeaux J, Wang Q, Katz N, Buza EL, Bell P, Wilson JM. The neurotropic properties of AAV-PHP.B are limited to C57BL/6J mice[J]. *Mol Ther*, 2018, 26:664-668.
- [62] Rogers GL, Martino AT, Aslanidi GV, Jayandharan GR, Srivastava A, Herzog RW. Innate immune responses to AAV vectors[J]. *Front Microbiol*, 2011, 2:194.
- [63] Mingozi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy[J]. *Blood*, 2013, 122:23-36.
- [64] Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, Sahenk Z, Shilling C, Lewis S, Bowles D, Gray S, Li C, Galloway G, Malik V, Coley B, Clark KR, Li J, Xiao X, Samulski J, McPhee SW, Samulski RJ, Walker CM. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:1429-1437.
- [65] Solid Biosciences. Solid Biosciences announces clinical hold on SGT - 001 phase I / II clinical trial for Duchenne muscular dystrophy [EB/OL]. 2018 [2019 - 02 - 17]. <https://www.solidbio.com/about/media/news>
- [66] Solid Biosciences S. Solid Biosciences announces FDA removes clinical hold on SGT-001 [EB/OL]. 2018 [2019-02-17]. <https://www.solidbio.com/about/media/news>
- [67] Zaiss AK, Cotter MJ, White LR, Clark SA, Wong NC, Holers VM, Bartlett JS, Muruve DA. Complement is an essential component of the immune response to adeno-associated virus vectors[J]. *J Virol*, 2008, 82:2727-2740.
- [68] Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33:479-492.
- [69] Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12: 383-401.
- [70] Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AH, Kaspar BK. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:1713-1722.
- [71] Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377:2519-2530.
- [72] Mingozi F, High KA. Overcoming the host immune response to adeno-associated virus gene delivery vectors: the race between clearance, tolerance, neutralization, and escape [J]. *Annu Rev Virol*, 2017, 4:511-534.
- [73] Basner - Tschakarjan E, Bijjiga E, Martino AT. Pre - clinical assessment of immune responses to adeno - associated virus (AAV) vectors[J]. *Front Immunol*, 2014, 5:28.
- [74] Mays LE, Wilson JM. The complex and evolving story of T cell

- activation to AAV vector-encoded transgene products[J]. Mol Ther, 2011, 19:16-27.
- [75] Vandamme C, Adjali O, Mingozzi F. Unraveling the complex story of immune responses to AAV vectors trial after trial[J]. Hum Gene Ther, 2017, 28:1061-1074.
- [76] Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, Della Peruta M, Lheriteau E, Patel N, Raj D, Riddell A, Pie J, Rangarajan S, Bevan D, Recht M, Shen YM, Halka KG, Basner-Tschakarjan E, Mingozzi F, High KA, Allay J, Kay MA, Ng CY, Zhou J, Cancio M, Morton CL, Gray JT, Srivastava D, Nienhuis AW, Davidoff AM. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B[J]. N Engl J Med, 2014, 371:1994-2004.
- [77] Flanigan KM, Campbell K, Viollet L, Wang W, Gomez AM, Walker CM, Mendell JR. Anti-dystrophin T cell responses in Duchenne muscular dystrophy: prevalence and a glucocorticoid treatment effect[J]. Hum Gene Ther, 2013, 24:797-806.
- [78] Calcedo R, Wilson JM. Humoral immune response to AAV[J]. Front Immunol, 2013, 4:341.
- [79] Mingozzi F, Chen Y, Edmonson SC, Zhou S, Thurlings RM, Tak PP, High KA, Vervoordeldonk MJ. Prevalence and pharmacological modulation of humoral immunity to AAV vectors in gene transfer to synovial tissue[J]. Gene Ther, 2013, 20:417-424.
- [80] Masat E, Pavani G, Mingozzi F. Humoral immunity to AAV vectors in gene therapy: challenges and potential solutions[J]. Discov Med, 2013, 15:379-389.
- [81] Tse LV, Moller-Tank S, Asokan A. Strategies to circumvent humoral immunity to adeno-associated viral vectors[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 15:845-855.

(收稿日期:2019-05-03)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌症相关缺血性卒中
cancer-associated ischemic stroke(CAIS)
- 白细胞介素-6 interleukin-6(IL-6)
- 包涵体肌炎 inclusion body myositis(IBM)
- 北极星移动评价量表
North Star Ambulatory Assessment(NSAA)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 表皮生长因子受体 epidermal growth factor receptor(EGFR)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 不明病因 stroke of undetermined etiology(SUE)
- 成簇的规律间隔的短回文重复序列
clustered regularly interspaced short palindromic repeats
(CRISPR)
- 成对同源结构域转录因子1
paired-like homeodomain transcription factor 1(PITX1)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 重组组织型纤溶酶原激活物
recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)
- 催乳素 prolactin(PRL)
- 大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)
- S-100B蛋白 S-100B protein(S-100B)
- 低密度脂蛋白胆固醇
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
- 第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
- 电压门控性钙离子通道
voltage-gated calcium channel(VGCC)
- 电压门控性钠离子通道
voltage-gated sodium channel(VGSC)
- 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
- 多发性肌炎 polymyositis(PM)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多梳抑制复合体 polycomb repressive complex(PRC)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 多腺苷酸化信号 polyadenylation signal(PAS)
- 多学科诊疗模式 multi-disciplinary team(MDT)
- 发作性运动诱发性运动障碍
paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)
- 反义寡核苷酸 antisense oligonucleotide(ASO)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 反转时间 inversion time(TI)
- 3'非翻译区 3'untranslated region(3'UTR)
- 非运动症状 non-motor symptom(NMS)
- 6分钟步行试验 6 Minute Walking Test(6MWT)
- 分子梳 molecular combing(MC)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic neurological syndrome(PNS)
- 钆-二乙三胺五醋酸
gadolinium-diethylene triamine pentetic acid(Gd-DTPA)
- 改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 改良吞钡试验 modified Barium Swallow Study(MBSS)
- 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)
[Wilson病 Wilson's disease(WD)]
- 骨形态发生蛋白 bone morphogenetic protein(BMP)
- 国家食品药品监督管理总局
China Food and Drug Administration(CFDA)
- 核因子E2相关因子2
nuclear factor E2-related factor 2(Nrf2)
- 核中心移位纤维 centrally nucleated fiber(CNF)
- 后交通动脉 posterior communicating artery(PCoA)
- 回波时间 echo time(TE)
- 活化部分凝血活酶时间
activated partial thromboplastin time(APTT)
- 肌聚糖 sarcoglycan(SG)