

面-肩-肱型肌营养不良症1型患者基因型与临床表型的相关分析

李欢 陈秋 林金福 廖子钰 王惊 利婧 朱瑜龄 张成

【摘要】 目的 探讨面-肩-肱型肌营养不良症1型(FSHD1型)患者临床表型、基因型及二者之间的关联性。**方法** 2017年1月至2018年9月经单分子荧光原位杂交技术共确诊25例FSHD1型患者,对其临床资料、基因型及实验室检查结果进行回顾分析;按肌肉受累部位进行年龄校正临床严重程度评分(CSS),采用两独立样本的*t*检验比较不同D4Z4拷贝数患者年龄校正CSS评分差异,Spearman秩相关分析FSHD1型患者4qA的D4Z4拷贝数与年龄校正CSS评分及发病年龄之间的关联性。**结果** D4Z4拷贝数为2~3个患者年龄校正CSS评分高于D4Z4拷贝数为4~6个者;D4Z4拷贝数目与年龄校正CSS评分呈负相关($r = -0.619, P = 0.001$),而与发病年龄呈正相关($r = 0.516, P = 0.012$)。**结论** FSHD1型患者4qA的D4Z4拷贝数与临床严重程度呈负相关,基因型对疾病严重程度具有提示意义,同时存在除基因型外可影响其临床严重程度的因素。

【关键词】 肌营养不良,面肩肱型; 基因型; 表型; DNA拷贝数变异

Correlation analysis between genotype and phenotype of patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1

LI Huan, CHEN Qiu, LIN Jin-fu, LIAO Zi-yu, WANG Liang, LI Jing, ZHU Yu-ling, ZHANG Cheng
Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

LI Huan and CHEN Qiu contributed equally to the article

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

【Abstract】 Objective To investigate the clinical phenotype and genotype of facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 (FSHD1) and the correlation between the two. **Methods** The clinical data, genotype and laboratory examination of 25 patients with FSHD1 diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH) from January 2017 to September 2018 were collected. Clinical Severity Score (CSS) was performed according to muscle involvement, and was corrected by age. Age-corrected CSS in 2 groups of patients with different 4qA D4Z4 repeat number was compared with two-independent-sample *t* test. The relation of D4Z4 repeat number with age-corrected CSS and age of onset were analyzed by using Spearman rank correlation analysis. **Results** The age-corrected CSS of patients with D4Z4 repeat number of 2-3 was significantly higher than that of patients with D4Z4 repeat number of 4-6. The age-corrected CSS of patients was negatively correlated with the number of D4Z4 repeat in 4qA ($r = -0.619, P = 0.001$) and the age of onset was positively correlated with the number of D4Z4 in 4qA ($r = 0.516, P = 0.012$). **Conclusions** The number of D4Z4 repeat in 4qA of FSHD1 patients is negatively correlated with the clinical severity. Genotype can help to indicate the clinical severity of FSHD1. At the same time, there are factors that affect the clinical severity of FSHD1 in addition to genotype.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.05.007

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:81601087);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[陈秋(现在四川省遂宁市中心医院神经内科,邮政编码:629000)]

李欢与陈秋对本文有同等贡献

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

【Key words】 Muscular dystrophy, facioscapulohumeral; Genotype; Phenotype; DNA copy number variations

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. 81601087), and 2015 Production, Study and Research Special Project of Guangzhou, Guangdong Province, China (No. 1561000153).

Conflicts of interest: none declared

面-肩-肱型肌营养不良症(FSHD)是仅次于 Duchenne 型肌营养不良症(DMD)和强直性肌营养不良症(DM)的临床常见遗传性肌肉病,也是成人最为常见的肌营养不良症,国外文献报道的发病率为 1/1.5 万~1/2 万^[1]。该病共分为两型,即 FSHD1 型和 FSHD2 型,其中 95% 患者为 FSHD1 型,呈常染色体显性遗传,仅 5% 为 FSHD2 型。FSHD1 型与特定单倍体型(4qA)即位于 4q35 的 D4Z4 串联重复序列的整倍缺失有关。分子杂交技术可明确诊断,基于 EcoR I + Bln I 双酶切基因组 DNA 脉冲场凝胶电泳(PFGE)或琼脂糖凝胶电泳联合 p13E-11 探针的 Southern blotting 技术。但由于该项实验方法操作复杂、实验仪器要求高且存在放射性污染等缺点,限制了其在临床的推广应用。近年来,单分子荧光原位杂交(FISH)技术即分子梳(MC)技术开始应用于 FSHD 的诊断,2018 年张成和朱雯华教授团队成功应用该方法实现了对中国 FSHD 患者的分子诊断,迄今国内仅此一篇报道^[2]。与传统 Southern blotting 法相比,单分子荧光原位杂交技术的检测分辨率和准确率有所提高,且操作方法简便易行,具有临床推广应用优势^[2]。本研究对 25 例经单分子荧光原位杂交技术确诊为 FSHD1 型患者的临床表型和基因表型进行分析,并探讨二者之间的相关性,以为该项检测技术在中国 FSHD 患者中的应用提供资料支持。

对象与方法

一、研究对象

1. 诊断标准 FSHD 的诊断需具备以下 3 项或者 3 项以上证据^[3]:(1)以面肌或肩带肌无力为首发症状。(2)肌肉受累不对称。(3)腹肌无力。(4)具有阳性家族史。(5)早发型患者存在视网膜血管病或听力损害。

2. 纳入与排除标准 (1)符合以上条件并确诊的 FSHD 患者。(2)本研究经中山大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准,入组病例或其家属对所

施行的检查项目均知情同意并签署知情同意书。(3)排除上睑下垂或眼外肌麻痹、构音或吞咽困难,以及存在显著关节挛缩、心肌病、心电图或肌肉组织活检提示其他病因的患者^[3]。

3. 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 9 月经基因检测确诊并在本院神经科治疗的 FSHD1 型患者共 25 例,男性 18 例,女性 7 例;年龄 8~55 岁,平均(32.20±12.88)岁;可追溯到明确发病年龄者为 23 例,发病年龄 1~45 岁,中位年龄 17.52(3.08, 21.97)岁。25 例患者共来自 22 个无血缘关系的家系,其中 4 例来自同一家系(例 22~25);有家族史者 13 例,均呈常染色体显性遗传,无家族史者 12 例(表 1,图 1)。

二、研究方法

1. 年龄校正临床严重程度评分 按肌肉受累部位进行临床严重程度评分(CSS)^[4]:0.50 分,面肌无力;1 分,轻度肩带肌受累,无前臂外展受限,患者可无自觉症状;1.50 分,中度肩带肌/前臂肌受累(前臂外展≥60°且前臂肌力≥3级),骨盆带肌和下肢肌未受累;2 分,重度肩带肌受累(至少一侧前臂外展<60°),前臂至少一块肌肉肌力<3级,骨盆带肌和下肢肌未受累;2.50 分,胫腓肌无力,无骨盆带肌和下肢近端肌无力;3 分,骨盆带肌/下肢近端肌轻度无力(所有肌肉肌力≥4级),无需扶持能从座椅站起;3.50 分,骨盆带肌/下肢近端肌中度无力(所有肌肉肌力≥3级),一侧扶持下能从座椅站起;4 分,骨盆带肌/下肢近端肌重度无力(其中至少一块肌肉肌力<3级),需双侧扶持下才能从座椅站起,无需扶持可以独立行走;4.50 分,不能从座椅站起,扶持下可以行走数步,日常活动多需使用轮椅;5 分,完全依靠轮椅。根据年龄校正的 CSS 评分计算公式为:年龄校正 CSS 评分=CSS 评分×2/年龄×1000^[5],分值越高代表病情越严重。

2. 单分子荧光原位杂交基因检测 (1)检测方法:采集患者外周静脉血 10 ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝、置于 2~8℃保存。实验所用试剂盒

表1 25例FSHD1型患者的临床资料

Table 1. The clinical data of 25 patients with FSHD1

序号	性别	年龄(岁)	发病年龄(岁)	家族史	发病部位	上肢症状的发病年龄(岁)	下肢症状的发病年龄(岁)	D4Z4拷贝数(个)	CSS评分(评分)	年龄校正CSS评分(评分)
1	男	48	10	有	双上肢	10	10	4	3.00	125.00
2	男	16	6	无	双上肢	6	无	5	2.00	187.50
3	女	14	6	有	面肌	6	6	3	3.00	428.57
4	男	30	20	无	面肌	2	27	3	3.00	200.00
5	女	43	33	有	上肢	33	40	6	3.00	116.28
6	男	25	15	无	上肢	15	无	6	1.00	80.00
7	男	41	14	无	上肢	14	无	3	1.50	73.17
8	男	21	13	无	面肌	13	不详	2	5.00	476.19
9	男	55	45	无	右上肢	45	无	5	3.00	109.09
10	男	31	自幼	有	双上肢	自幼	不详	3	3.00	161.29
11	男	47	30	有	双上肢	30	不详	6	3.00	127.66
12	女	17	10	有	右下肢	10	10	3	3.00	352.94
13	男	25	20	有	右上肢	20	无	6	2.00	120.00
14	男	45	16	有	双下肢	16	不详	5	3.50	155.56
15	男	32	自幼	有	面肌	16	19	4	3.50	218.75
16	女	47	17	无	双上肢	17	不详	4	3.00	127.66
17	女	19	15	无	双上肢	15	无	3	1.50	157.89
18	男	28	22	无	右上肢	22	无	4	1.50	107.14
19	男	19	14	无	双上肢	14	14	3	3.00	315.79
20	男	8	1	无	双下肢	1	1	3	3.50	875.00
21	男	47	27	无	双上肢	27	>27	5	3.00	128.00
22	男	44	12	有	面肌	12	无	5	2.00	90.91
23	女	38	10	有	面肌	10	28	5	4.50	236.84
24	男	30	14	有	面肌	14	无	5	1.50	100.00
25	女	35	33	有	左上肢	33	无	6	1.00	57.14

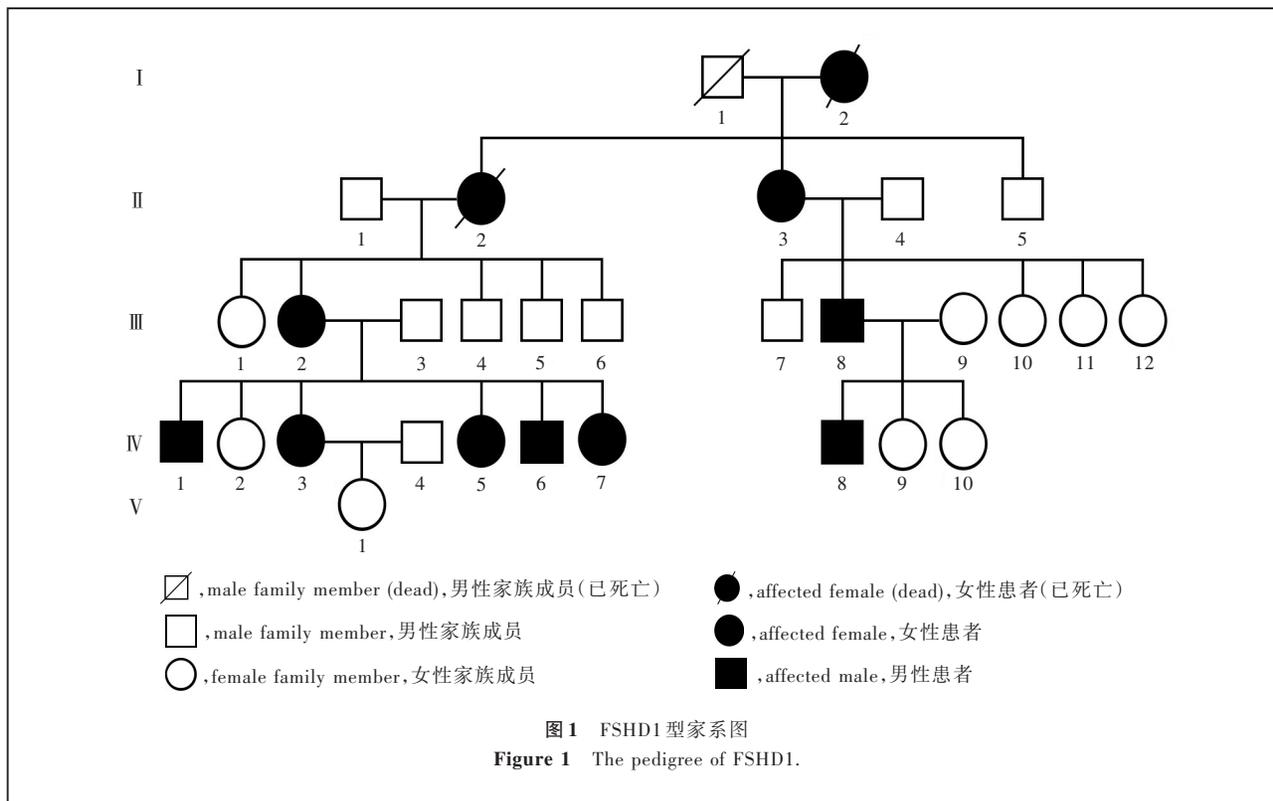
CSS, Clinical Severity Score, 临床严重程度评分

为 DNA Extraction Kit 提取试剂盒(法国 Genomic Vision 公司),经红细胞裂解-分离白细胞-包埋白细胞-裂解白细胞-消化包埋物等步骤获得高纯度 DNA 提取液,置于硅烷化玻片制备疏密合适的单层线性 DNA“分子梳”;以 FSHD 特异性光纤探针(法国 Genomic Vision 公司)与 DNA“分子梳”杂交,逐级添加荧光染料至光纤探针,实现目标区域信号放大;以 Fiber-Vision 光纤视觉自动扫描仪(法国 Genomic Vision 公司)扫描硅烷化玻片,检测探针信号,获得患者杂交区域的 DNA 扫描图像。(2)数据分析:根据基因组莫尔斯码检测策略,采用光纤视觉自动扫描仪配备的 Fiber-Studio Analysis Software 软件将扫描信号转换为多色荧光信号阵列呈现的数据,计算并鉴定染色体 4q35 区 D4Z4 序列总长度,进而确定患者 D4Z4 序列的拷贝数。

3. 统计分析方法 使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理与分析,呈正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行两独立样本的 t 检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 Fisher 确切概率法。FSHD1 型患者 4qA 的 D4Z4 拷贝数与年龄校正 CSS 评分,以及 D4Z4 拷贝数与发病年龄之间的关联性采用 Spearman 秩相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本组 25 例患者中面肌萎缩与无力 20 例、肩带肌萎缩与无力 25 例、双下肢肌肉萎缩与无力 13 例,以面肌萎缩与无力发病者 7 例、上肢近端无力与萎缩发病者 15 例、下肢无力及萎缩发病者 3 例;CSS 评分为 1~5 分,平均(2.68 ± 1.01)分,年龄校正 CSS 评



分为(57.14 ~ 875.00)分,中位评分 127.66(108.12, 227.80)分,详见表1。

本组有12例患者行血清肌酸激酶(CK)检测,测值为87 ~ 705 U/L,中位测值461.50(219.50, 597.50) U/L,于正常值范围(24 ~ 195 U/L)或仅轻度升高。11例患者接受肌电图检查,9例提示肌源性损害、2例呈肌源性合并神经源性损害。2例行双上臂肌肉MRI检查,1例(例4)呈双上臂三角肌脂肪浸润;1例(例15)双上臂三角肌、小圆肌、肱二头肌体积缩小,肌束稀疏,部分肌肉组织脂肪化、水肿伴肌萎缩。1例(例21)行双小腿肌肉MRI检查,可见右侧胫骨前肌、趾长伸肌异常信号,双侧腓肠肌侧头肌萎缩、脂肪浸润水肿。

基因检查所有患者均存在4qA单倍体型,4qA的D4Z4拷贝数为2~6个,中位数4(3,5)个。为探讨D4Z4拷贝数和FSHD1型基因型与临床表型之间的差异,按照4qA的D4Z4拷贝数将患者分为A、B两组。A组9例患者D4Z4拷贝数为2~3个,B组16例D4Z4拷贝数为4~6个;对两组患者各项资料进行比较,性别和家族史差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),而年龄($t = -3.531, P = 0.002$)、年龄校正CSS评分($t = 2.541, P = 0.033$)差异具有统计学意义(表2),提示D4Z4拷贝数多的患者临床症状较轻。

Spearman秩相关分析显示,D4Z4拷贝数与年龄校正CSS评分呈负相关($r = -0.619, P = 0.001$),而与可追溯明确发病年龄患者(23例)的发病年龄呈正相关($r = 0.516, P = 0.012$)。

讨 论

FSHD以慢性、进行性、非对称性面肌、肩带肌和上臂肌群萎缩和无力为临床特征,并逐渐累及躯干肌、骨盆带肌、足背屈肌等。按照临床表型,可分为早发型和经典型,早发型在5岁前开始出现面肌无力、10岁前出现肩带肌无力;而经典型则于成年早期发病,发病年龄为15~30岁^[6-7]。FSHD患者肌肉以外的临床表现包括听力障碍、视网膜病变,但癫痫发作、智力障碍较为少见,4q35区D4Z4拷贝数少的患者常表现有肌肉以外的临床症状与体征,但基因型并不能完全解释这些肌肉以外的表现,推测可能存在其他影响因素^[6]。FSHD1型发病与4qA的D4Z4拷贝数减少有关,正常人4q35的D4Z4拷贝数为11~150个,而FSHD1型为1~10个^[8]。本组有25例患者多以面肌或选择性上肢近端肌萎缩与肌无力为主要症状,部分患者伴下肢远近端肌萎缩与肌无力,符合FSHD诊断,单分子荧光原位杂交检测证实4qA的D4Z4拷贝数均较正常人减少,结合临床

表 2 不同 D4Z4 拷贝数的 FSHD1 型患者临床表型的比较
Table 2. Comparison of clinical phenotype among FSHD1 patients with different D4Z4 repeat number

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	家族史 [例(%)]	年龄校正 CSS 评分 ($\bar{x}\pm s$,评分)
		男	女			
A 组	9	3(3/9)	6(6/9)	22.22 \pm 10.06	3(3/9)	337.87 \pm 242.19
B 组	16	6(6/16)	10(10/16)	37.81 \pm 10.87	10(10/16)	130.45 \pm 48.15
<i>t</i> 值		—		-3.531	—	2.541
<i>P</i> 值		1.000		0.002	0.226	0.033

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。CSS, Clinical Severity Score, 临床严重程度评分

表现,确诊为 FSHD1 型。本组患者血清肌酸激酶水平正常或仅轻度升高,FSHD 为肌纤维膜非破坏性肌肉病,血清肌酸激酶检查结果可与肌纤维膜破坏性肌肉病相鉴别。本组有 3 例患者 MRI 检查发现上肢近端或双小腿肌肉发生脂肪化或水肿等改变。大样本临床试验结果表明,全身肌肉 MRI 不仅可以发现 FSHD 受累最为严重的肌肉组织,而且可于临床症状出现之前提示肌肉异常,推荐作为临床严重程度的预测指标^[9]。大多数 FSHD 患者根据临床症状与体征即可诊断,但是,鉴于其临床表型与基因型之间存在相关性,确诊仍需依靠基因检测,同时对判断预后亦具有重要意义。

相关分析显示,D4Z4 拷贝数与 FSHD1 型的临床表型严重程度呈负相关,D4Z4 拷贝数目越少,发病年龄越早,疾病进展速度越快,更可能失去行走能力^[4,10]。研究显示,4qA 的 D4Z4 拷贝数在 1~3 个的 FSHD 患者临床表型较为严重,而 D4Z4 拷贝数在 7~10 个者则临床表型轻微或为无症状携带者^[5];约有 20% 的患者在疾病进展过程中失去行走能力,需以轮椅代步,这种情况大多数发生在 D4Z4 拷贝数在 1~3 个的患者中。经典型 FSHD 患者,以轮椅代步多发生在 50 岁以后,而早发型患者则多发生于成年早期^[11-12]。目前认为,病情早发可作为预测疾病严重程度的因素,一般早发型患者较经典型患者病情更为严重、依赖轮椅代步的年龄更早和出现肌肉以外临床症状的概率更高^[13]。有研究认为,对 FSHD 病情严重程度的判断可能存在性别偏倚,男性患者的临床表型可能比女性更为严重^[14],但这一结果未在其他同类试验中获得支持性证据^[15]。影响疾病表型的因素众多,诸如新发突变患者有可能病情比家族遗传者更严重^[16],FSHD1 型患者临床表

型的严重程度与 4qA 的 D4Z4 拷贝数有关,此外还有性别、家族史等均可能对其表型产生影响,充分理解 FSHD 基因型与临床表型之间的关系,有助于判断患者预后并制定进一步的治疗计划。

本组患者 4qA 的 D4Z4 拷贝数目在 2~6 个之间,临床表型严重程度与 4qA 的 D4Z4 拷贝数呈负相关,与既往报道相符^[4,10],其中 4qA 的 D4Z4 拷贝数为 1~3 个者,年龄校正 CSS 评分明显高于拷贝数为 4~6 个者;而发病年龄与 4qA 的 D4Z4 拷贝数呈正相关,D4Z4 拷贝数越少,发病年龄越小。以发病年龄作为预测临床表型严重程度的指标,则发病年龄越小的患者,发生重症肌营养不良的可能性越大,疾病进展越快^[13]。本组患者 D4Z4 拷贝数与发病年龄呈正相关,进一步说明 D4Z4 拷贝数对 FSHD1 型患者的临床表型具有重要影响,本组有 1 例 D4Z4 拷贝数为 2 个的男性患者(例 8)和 1 例 D4Z4 拷贝数为 5 个的女性患者(例 23),分别于 20 和 38 岁时失去独立行走能力,二者疾病进展十分迅速,尤其是男性患者为本组 4qA 的 D4Z4 拷贝数最少,疾病进展快,同时伴有智力障碍,自幼智力即低于同龄人,体格检查反应慢、语言表达能力差。FSHD 患者较少出现智力障碍,发生率仅为 2%,主要发生于早发型且携带 D4Z4 重复序列大片段缺失者^[13,17],本研究伴智力损害患者的临床症状和基因型与之前的文献报道相一致。

FSHD 临床表型呈高度异质性,除 4qA 的 D4Z4 拷贝数与病情严重程度呈负相关,携带同样数目 D4Z4 重复序列的患者临床表型亦可有较大差异,即使同一家系,临床表型亦可不同。越来越多的研究表明,D4Z4 拷贝数并非影响临床表型异质性的唯一因素。对本组病例的分析表明,即使 4qA 的 D4Z4 拷贝数相同,临床表型严重程度亦可存在差异,尤其是 D4Z4 拷贝数为 3 的亚组,组内年龄校正 CSS 评分离散度十分明显,提示存在其他可能影响病情严重程度的因素。本组有 4 例患者来自同一家系(图 1),同胞兄弟姊妹 6 人,5 人(例 22~25 及家系 IV 7)临床诊断为 FSHD,其中 4 例经基因检测确诊为 FSHD1 型(例 22~25),家系 IV 7 为 26 岁女性,存在鼓腮不能、闭眼不全的面肌无力表现,临床诊断为 FSHD。既往研究结果认为,同一家系成员 D4Z4 拷贝数目一致^[18],对于本组例 25 患者与同一家系中的例 22~24 的 D4Z4 拷贝数不一致,我们考虑为技术误差,单分子荧光原位杂交检测的误差约在 1×10^3 bp 内^[2],

故可以解释结果的差异性。该家系的 5 个同胞兄弟姊妹病情差异较大,例 23 为女性患者,病情明显较其他兄弟姊妹进展迅速,肌萎缩、肌无力症状严重,38 岁即已丧失行走能力,而其兄弟姊妹受累肌肉仅局限于面肌和上肢肌肉,提示 FSHD 存在除 D4Z4 拷贝数、性别、家族史以外的影响因素。目前发现第 18 号染色体的 *SCHD1* 基因为 FSHD1 型的修饰基因, Sacconi 等^[19]在一组 4qA 的 D4Z4 拷贝数为 9 个但呈严重临床表型的 FSHD1 型患者中发现,其同时携带 *SCHD1* 基因突变,而同一家系中携带相同 4qA 的 D4Z4 拷贝数目但无 *SCHD1* 基因突变者则临床表型轻微。提示 *SCHD1* 基因可能通过影响 4q35 的 D4Z4 重复序列甲基化程度,而影响 FSHD1 型患者的病情严重程度^[20]。本研究未行 *SCHD1* 基因检测,无法确定影响上述大家系患者临床表型的原因是否与修饰基因如 *SCHD1* 基因有关。

本研究通过对一组经单分子荧光原位杂交技术确诊的 FSHD1 型患者临床表型与基因型的分析,初步了解了影响 FSHD 临床表型严重程度的相关因素,今后将进一步探讨 *SCHD1* 基因突变对中国 FSHD1 型患者临床表型严重程度的影响。由于本研究样本较小,故可能在发病年龄、发病部位等临床表现的回忆过程中存在一定偏倚。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mah JK, Chen YW. A pediatric review of facioscapulohumeral muscular dystrophy[J]. J Pediatr Neurol, 2018, 16:222-231.
- [2] Zhou YH, Xu YM, He WX, Hong F, Zhang W, Liu YQ, Zhu WH, Zhang C. The molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy based on single-molecular fluorescence in situ hybridization[J]. Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue, 2018, 26:269-280.[周运鹤, 许艺明, 何玮璇, 洪奋, 张巍, 刘逸奇, 朱雯华, 张成. 单分子荧光原位杂交技术在面肩胛型肌营养不良症精准诊断中的应用研究[J]. 中国临床神经科学, 2018, 26:269-280.]
- [3] Statland JM, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy [J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2016, 22:1916-1931.
- [4] Ricci E, Galluzzi G, Deidda G, Cacurri S, Colantoni L, Merico B, Piazza N, Servidei S, Vigneti E, Pasceri V, Silvestri G, Mirabella M, Mangiola F, Tonali P, Felicetti L. Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype [J]. Ann Neurol, 1999, 45: 751-757.
- [5] Statland JM, Donlin-Smith CM, Tapscott SJ, Lemmers RJ, van der Maarel SM, Tawil R. Milder phenotype in facioscapulohumeral dystrophy with 7-10 residual D4Z4 repeats [J]. Neurology, 2015, 85:2147-2150.
- [6] Statland JM, Sacconi S, Farmakidis C, Donlin-Smith CM, Chung M, Tawil R. Coats syndrome in facioscapulohumeral dystrophy type 1: frequency and D4Z4 contraction size [J]. Neurology, 2013, 80:1247-1250.
- [7] Salort-Campana E, Nguyen K, Bernard R, Jouve E, Solé G, Nadaj-Pakleza A, Niederhauser J, Charles E, Ollagnon E, Bouhour F, Sacconi S, Echaniz-Laguna A, Desnuelle C, Tranchant C, Vial C, Magdinier F, Bartoli M, Arne-Bes MC, Ferrer X, Kuntzer T, Levy N, Pouget J, Attarian S. Low penetrance in facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 with large pathological D4Z4 alleles: a cross-sectional multicenter study [J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10:2.
- [8] Goselink RJ, Schreuder TH, van Alfen N, de Groot IJ, Jansen M, Lemmers RJ, van der Vliet PJ, van der Stoep N, Theelen T, Voermans NC, van der Maarel SM, van Engelen BG, Erasmus CE. Facioscapulohumeral dystrophy in childhood: a nationwide natural history study [J]. Ann Neurol, 2018, 84:627-637.
- [9] Tasca G, Monforte M, Ottaviani P, Pelliccioni M, Frusciantè R, Laschena F, Ricci E. Magnetic resonance imaging in a large cohort of facioscapulohumeral muscular dystrophy patients: pattern refinement and implications for clinical trials [J]. Ann Neurol, 2016, 79:854-864.
- [10] Goto K, Lee JH, Matsuda C, Hirabayashi K, Kojo T, Nakamura A, Mitsunaga Y, Furukawa T, Sahashi KO, Arahata K. DNA rearrangements in Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy patients: clinical correlations [J]. Neuromuscul Disord, 1995, 5:201-208.
- [11] Klinge L, Eagle M, Haggerty ID, Roberts CE, Straub V, Bushby KM. Severe phenotype in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy [J]. Neuromuscul Disord, 2006, 16(9/10):553-558.
- [12] Goselink RJ, Voermans NC, Okkersen K, Brouwer OF, Padberg GW, Nikolic A, Tupler R, Dorobek M, Mah JK, van Engelen BG, Schreuder TH, Erasmus CE. Early onset facioscapulohumeral dystrophy: a systematic review using individual patient data [J]. Neuromuscul Disord, 2017, 27:1077-1083.
- [13] Goselink RJ, Mul K, van Kernebeek CR, Lemmers RJ, van der Maarel SM, Schreuder TH, Erasmus CE, Padberg GW, Statland JM, Voermans NC, van Engelen BG. Early onset as a marker for disease severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy [J]. Neurology, 2019, 92:E378-385.
- [14] Zatz M, Marie SK, Cerqueira A, Vainzof M, Pavanetto RC, Passos-Bueno MR. The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females [J]. Am J Med Genet, 1998, 77:155-161.
- [15] Park HJ, Hong JM, Lee JH, Lee HS, Shin HY, Kim SM, Ki CS, Choi YC. Low D4Z4 copy number and gender difference in Korean patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy type 1 [J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25:859-864.
- [16] Zatz M, Marie SK, Passos-Bueno MR, Vainzof M, Campioto S, Cerqueira A, Wijmenga C, Padberg G, Frants R. High proportion of new mutations and possible anticipation in Brazilian facioscapulohumeral muscular dystrophy families [J]. Am J Hum Genet, 1995, 56:99-105.
- [17] Padberg GW, Frants RR, Brouwer OF, Wijmenga C, Bakker E, Sandkuijl LA. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Dutch population [J]. Muscle Nerve Suppl, 1995, 18:S81-84.
- [18] Lunt PW; 44th ENMC International Workshop. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: molecular studies 19-21 July 1996, Naarden, The Netherlands [J]. Neuromuscul Disord, 1998, 8:126-130.
- [19] Sacconi S, Lemmers RJ, Balog J, van der Vliet PJ, Lahaut P, van Nieuwenhuizen MP, Straasheijm KR, Debipersad RD, Vos-Versteeg M, Salviati L, Casarin A, Pegoraro E, Tawil R, Bakker E, Tapscott SJ, Desnuelle C, van der Maarel SM. The FSHD2

- gene SMCHD1 is a modifier of disease severity in families affected by FSHD1[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93:744-751.
- [20] Larsen M, Rost S, El Hajj N, Ferbert A, Deschauer M, Walter MC, Schoer B, Tacik P, Kress W, Müller CR. Diagnostic

approach for FSHD revisited: SMCHD1 mutations cause FSHD2 and act as modifiers of disease severity in FSHD1[J]. *Eur J Hum Genet*, 2015, 23:808-816.

(收稿日期:2019-05-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

临床严重程度评分 Clinical Severity Score(CSS)

磷酸二酰胺吗啉低聚物

phosphorodiamidate morpholino oligomers(PMO)

颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)

路易小体 Lewy body(LB)

绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)

欧洲药物管理局 European Medicines Agency(EMA)

偶发性路易小体病 incidental Lewy body disease(iLBD)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

帕金森病预后量表-自主神经功能部分

Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT)

胚胎干细胞 embryonic stem cells(ESCs)

皮炎 dermatomyositis(DM)

其他明确病因 stroke of other determined etiology(SOE)

前交通动脉 anterior communicating artery(ACoA)

前信使RNA pre-messenger RNA(pre-mRNA)

嵌合抗原受体 chimeric antigen receptor(CAR)

强直性肌营养不良症 myotonic dystrophy(DM)

曲线下面积 area under the curve(AUC)

全面性强直-阵挛发作

generalized tonic-clonic seizure(GTCS)

人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)

日常生活活动力量表 Activities of Daily Living(ADL)

乳酸脱氢酶 lactate dehydrogenase(LDH)

射血分数 ejection fraction(EF)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

视野 field of view(FOV)

受试者工作特征曲线

receiver operating characteristic curve(ROC曲线)

数目可变的串联重复序列

variable number tandem repeat(VNTR)

数字减影血管造影术 digital subtraction angiography(DSA)

丝裂原激活蛋白激酶

mitogen-activated protein kinase(MAPK)

丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶

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

糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin(HbA1c)

糖原贮积病 glycogen storage disease(GSD)

特发性快速眼动睡眠期行为障碍

idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD)

体重指数 body mass index(BMI)

天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)

36条简明健康状况调查表

Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)

调节性T细胞 regulatory T cell(Treg)

α -突触核蛋白 α -synuclein(α -Syn)

位置效应变异 position effect variegation(PEV)

无进展生存期 progression free survival(PFS)

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4

cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4(CTLA-4)

细胞外基质 extracellular matrix(ECM)

细胞周期蛋白依赖性激酶4/6

cyclin-dependent kinase 4/6(CDK4/6)

纤维母细胞生长因子受体

fibroblast growth factor receptor(FGFR)

腺相关病毒 adeno-associated virus(AAV)

小动脉闭塞 small artery occlusion(SAO)

小干扰RNA small interference RNA(siRNA)

心源性栓塞 cardioembolism(CE)

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

Duchenne型肌营养不良症

Duchenne muscular dystrophy(DMD)

性病研究实验室试验

venereal disease research laboratory(VDRL)

胸腺嘧啶-腺嘌呤-胞嘧啶-腺嘌呤-腺嘌呤

thymine-adenine-cytosine-adenine-adenine(TACAA)

血管紧张素转换酶抑制剂

angiotensin converting enzyme inhibitor(ACEI)

血管内皮生长因子受体

vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)

血管生成素2 angiogenin 2(ANG-2)

血小板源性生长因子受体

platelet-derived growth factor receptor(PDGFR)

乙二胺四乙酸 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)