

# *SOD1*<sup>A4V</sup> 基因突变致家族性肌萎缩侧索硬化症伴腓肠肌水肿一例临床表型及基因突变分析

侯媯媯 毛晓薇 刘伟 丁银锋 朱雯华 侯晓军

**【摘要】** 目的 回顾分析 1 例 *SOD1*<sup>A4V</sup> 基因突变致家族性肌萎缩侧索硬化症患者的临床表型及基因突变特点。方法与结果 男性患者, 34 岁。临床表现为四肢下运动神经元损害, 呼吸衰竭, 双侧腓肠肌肥大; MRI 可见双侧腓肠肌明显水肿; 腓肠肌组织活检提示神经源性损害。第二代测序技术显示存在 *SOD1* 基因 c.14C > T (p.Ala5Val) 杂合突变, 明确诊断为家族性肌萎缩侧索硬化症, 该家系证实为家族性肌萎缩侧索硬化症家系。随访至发病 14 个月后死亡。结论 *SOD1*<sup>A4V</sup> 基因突变致家族性肌萎缩侧索硬化症国内罕见, 应尽可能同时进行患者及其直系亲属的基因检测, 有助于明确诊断及家族成员早期诊断。

**【关键词】** 肌萎缩侧索硬化; 肌, 骨骼; 超氧化物歧化酶 1; 基因; 突变; 系谱

## Clinical phenotype and gene mutation analysis on one case of familial amyotrophic lateral sclerosis complicated with gastrocnemius edema caused by *SOD1*<sup>A4V</sup>

HOU Miao-miao<sup>1</sup>, MAO Xiao-wei<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, DING Yin-feng<sup>1</sup>, ZHU Wen-hua<sup>2</sup>, HOU Xiao-jun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: HOU Xiao-jun (Email: 13311931663@163.com)

**【Abstract】 Objective** To retrospectively analyze the clinical phenotype and gene mutation of one case of familial amyotrophic lateral sclerosis (fALS) caused by *SOD1*<sup>A4V</sup>. **Methods and Results** The patient was 34-year-old male, presenting with lower motor neuron damage of limbs, dyspnea and bilateral gastrocnemius hypertrophy. MRI indicated obvious edema of bilateral gastrocnemius muscles, and gastrocnemius muscle pathology indicated neurogenic damage. Next-generation sequencing showed the patient had a heterozygous mutation of c.14C > T (p.Ala5Val) of *SOD1* gene. The patient was diagnosed as fALS, and the family was diagnosed as fALS pedigree. The patient died 14 months after onset. **Conclusions** Familial amyotrophic lateral sclerosis caused by *SOD1*<sup>A4V</sup> gene mutation is rarely reported in China. This disease occurs in youth and progresses rapidly. It is necessary to simultaneously detect the gene mutation of patients and their immediate relatives, which is helpful for early and definite diagnosis of other family members.

**【Key words】** Amyotrophic lateral sclerosis; Muscle, skeletal; Superoxide dismutase-1; Genes; Mutation; Pedigree

**Conflicts of interest:** none declared

肌萎缩侧索硬化症(ALS)是同时累及上下运动神经元,以神经系统退行性变为特点的致死性疾病,亦为运动神经元病(MND)的常见临床类型,分为散发性和家族性肌萎缩侧索硬化症。目前认为,

家族性肌萎缩侧索硬化症的致病基因中 *SOD1* 基因占 20%<sup>[1-2]</sup>,本文回顾分析 1 例 *SOD1* 基因 c.14C > T (p.Ala5Val) 突变导致家族性肌萎缩侧索硬化症患者的诊断与治疗经过,总结其临床表型以及基因突变特点。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.06.009

作者单位:200433 上海,海军军医大学附属长海医院神经内科(侯媯媯,毛晓薇,刘伟,丁银锋,侯晓军);200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科(朱雯华)

通讯作者:侯晓军,Email:13311931663@163.com

## 病例资料

患者 男性,34 岁。主因四肢无力 9 月余、气喘 2 个月,于 2017 年 7 月 31 日至我院神经内科门诊

就诊。患者9个月前(2016年9月)无明显诱因出现间断性左上肢肌肉跳动,偶伴右上肢肌肉跳动,左臂抬举困难、尚可过肩,无疼痛、麻木,无出汗,症状呈进行性加重;3个月前(2017年4月)出现左上肢不能平举,左手持物不稳,右上肢抬举困难,左大腿肌肉跳动,左足踏地乏力,行走略拖曳,无疼痛、麻木;近2个月症状呈渐进性加重,活动后气喘,但病程中无饮水呛咳、吞咽困难等症状,为明确诊断遂收入院。

**既往史、个人史及家族史** 既往史无特殊。患者头胎首产、足月顺产,无产伤和窒息史,生长发育里程碑正常。父母非近亲婚配,身体健康。舅父在44岁时出现左下肢无力伴言语不清;体格检查呈构音障碍,眼球各向活动充分,舌肌萎缩,咽反射正常,四肢肌力和肌张力、腱反射正常,未引出病理征;神经电生理学检查右侧正中神经运动诱发电位(MEP)波幅降低,未行肌电图检查;考虑运动神经元病,发病2年后死亡。其他家族成员无类似表现。

**入院后体格检查** 神志清楚,语言流利,端坐呼吸;可见面部和四肢肌肉跳动,舌肌纤颤,伸舌居中;左上肢斜方肌、三角肌、胸大肌、肱二头肌、肱三头肌、冈上肌、冈下肌和骨间肌萎缩,右上肢三角肌、肱二头肌、肱三头肌、冈上肌萎缩,左下肢股四头肌萎缩,双侧腓肠肌形态饱满,质韧呈揉面感;左上肢三角肌、肱二头肌肌力0级、握力2级,右上肢三角肌、肱二头肌肌力4+级、握力4+级,左下肢股四头肌肌力4+级、远端趾屈和背伸肌肌力4+级,右下肢肌力5级;咽反射正常,下颌反射和掌颌反射消失,双上肢肱二头肌、肱三头肌及桡骨膜反射消失,左下肢膝腱反射和跟腱反射消失、右下肢减弱;感觉系统正常;双侧Babinski征阴性,脑膜刺激征阴性。

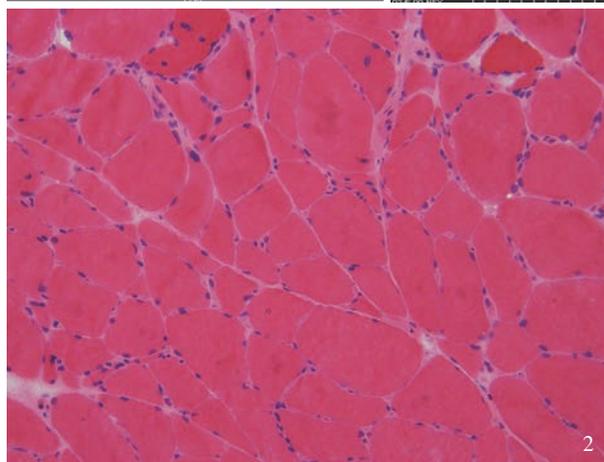
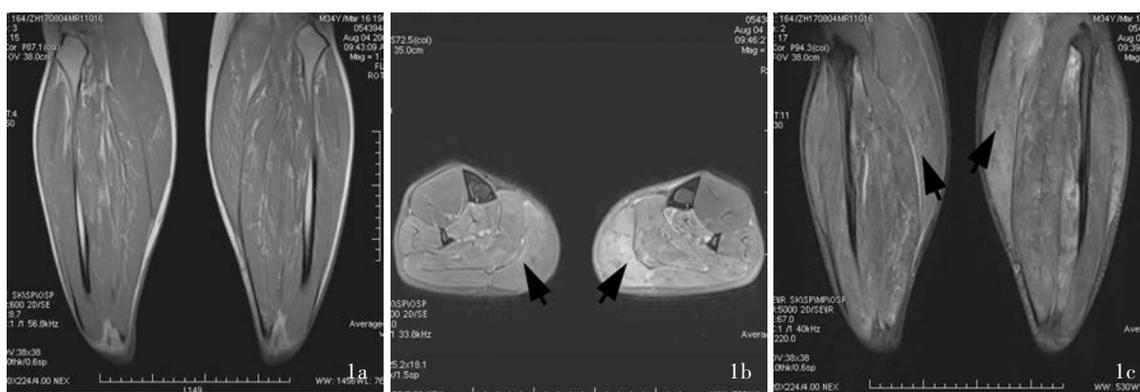
**辅助检查** **实验室检查:**血清肌酸激酶(CK)1715 U/L(25~200 U/L)、肌酸激酶同工酶CK-MB 45 U/L(0~25 U/L)、肌红蛋白462  $\mu\text{g/L}$ ( $< 70 \mu\text{g/L}$ )、乳酸脱氢酶(LDH)348 U/L(100~310 U/L),余项指标未见异常。腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明,压力为215 mm H<sub>2</sub>O(1 mm H<sub>2</sub>O =  $9.81 \times 10^{-3}$  kPa, 80~180 mm H<sub>2</sub>O);白细胞计数为 $2 \times 10^6/\text{L}$ [( $0 \sim 6$ )  $\times 10^6/\text{L}$ ],蛋白定量550 mg/L(150~450 mg/L)、葡萄糖和氯化物于正常值范围。肌电图:呈广泛神经源性损害,累及四肢肌肉和左侧腹直肌,神经传导速度(NCV)未见长节段运动神经传导阻滞,左侧正中神经运动神经传导波幅降低,F波出现率降低。肺功

能测定:通气功能减弱。影像学检查:双下肢MRI显示肌肉水肿(图1)。组织学检查:肌肉组织活检可见肌纤维大小不等,形态欠规则,可见小角化纤维和大量靶形纤维,符合神经源性损害的病理改变(图2);大部分肌纤维稀疏,部分肌纤维变性。

**诊断与治疗** 临床诊断考虑家族性肌萎缩侧索硬化症(fALS)。入院后予以无创呼吸机辅助通气,熊去氧胆酸0.25 g/次(2次/d)和利鲁唑(力如太)50 mg/次(2次/d)口服,依达拉奉30 mg/次(2次/d)静脉滴注,治疗2周。同时采集患者及其父母、舅父、姨母外周静脉血(各2 ml),提取基因组DNA,采用第二代高通量测序技术分别检测ALS2、ANG、DCTN1、FIG4、FUS、NEFH、PRPH、SETX、SMN1、SOD1、TARDBP、VAPB、VCP、OPTN、SPG20、SPG11、UBQLN2、GBE1、HEXA、TRPM7、SIGMAR1、LICAM、PLP1、ATLI、SPAST、CYP7B1、NIPA1、SPG7、KIAA0196、KIF5A、RTN2、HSPD1、ZFYVE26、BSCL2、SPG21、REEP1等基因外显子编码区。结果显示,患者存在SOD1基因c.14C>T(p.Ala5Val)杂合突变,为错义突变(图3a);其母和姨母携带相同杂合突变基因(图3b,3c),其父及舅父未检测到基因突变。通过PolyPhen-2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)和LRT软件([http://www.genetics.wustl.edu/jflab/lrt\\_query.html](http://www.genetics.wustl.edu/jflab/lrt_query.html))对上述基因突变进行生物信息学分析,发现Ala5位点进化程度呈高度保守,可能为致病基因。由于突变命名时采用不同参考序列,因此该基因突变在部分文献中被命名为p.Ala4Val,检索ESP数据库(<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>)和千人基因组数据库(<http://www.internationalgenome.org/>)未见收录,而dbSNP147数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)收录(ID号:rs121912442)。由于患者仅表现为下运动神经元损害症状与体征,故同时对肯尼迪病(KD)致病基因AR基因进行检测,结果显示,AR基因外显子1胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)拷贝数为22次,于正常范围。最终明确诊断为家族性肌萎缩侧索硬化症,该家系证实为家族性肌萎缩侧索硬化症家系(图4)。患者共住院14 d,出院时继续维持原剂量口服熊去氧胆酸和利鲁唑,症状无明显改善,随访4个月(2017年11月)死亡。

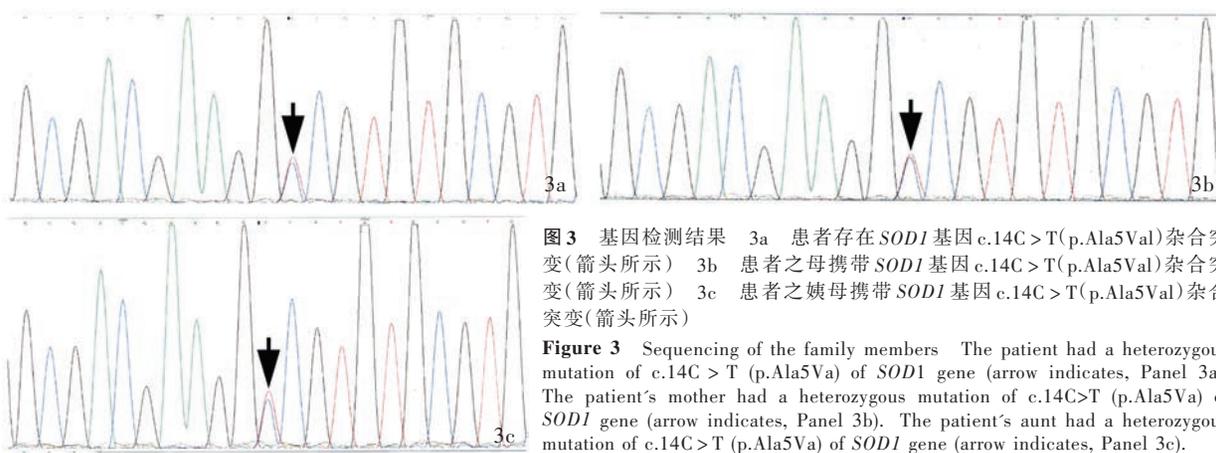
## 讨 论

根据文献报道,肌萎缩侧索硬化症SOD1基因



**图 1** 双下肢 MRI 检查所见 1a 冠状位 T<sub>1</sub>WI 显示双侧腓肠肌内侧头呈等信号 1b 横断面 T<sub>2</sub>WI 显示, 双侧腓肠肌内侧头呈高信号(箭头所示), 提示肌肉水肿 1c 冠状位 T<sub>2</sub>WI 显示, 双侧腓肠肌内侧头呈高信号(箭头所示), 提示肌肉水肿 **图 2** 左侧腓肠肌组织活检显示, 肌纤维大小不等, 形态欠规则, 可见小角化纤维和大量靶形纤维, 符合神经源性损害病理改变 HE 染色 × 200

**Figure 1** MRI findings of both lower limbs Coronal T<sub>1</sub>WI showed isointensity signal of bilateral medial head of gastrocnemius (Panel 1a). Axial (Panel 1b) and coronal (Panel 1c) T<sub>2</sub>WI showed high-intensity signals in bilateral medial head of gastrocnemius (arrows indicate), suggesting muscle edema. **Figure 2** Left gastrocnemius biopsy showed muscle fibers had different sizes, irregular shape, small angular fibers, a large number of target fibers, suggesting pathological changes of neurogenic damage. HE staining × 200



**图 3** 基因检测结果 3a 患者存在 *SOD1* 基因 c.14C>T (p.Ala5Val) 杂合突变(箭头所示) 3b 患者之母携带 *SOD1* 基因 c.14C>T (p.Ala5Val) 杂合突变(箭头所示) 3c 患者之姨母携带 *SOD1* 基因 c.14C>T (p.Ala5Val) 杂合突变(箭头所示)

**Figure 3** Sequencing of the family members The patient had a heterozygous mutation of c.14C>T (p.Ala5Va) of *SOD1* gene (arrow indicates, Panel 3a). The patient's mother had a heterozygous mutation of c.14C>T (p.Ala5Va) of *SOD1* gene (arrow indicates, Panel 3b). The patient's aunt had a heterozygous mutation of c.14C>T (p.Ala5Va) of *SOD1* gene (arrow indicates, Panel 3c).

突变率为 2%~7%, 其中家族性肌萎缩侧索硬化症 *SOD1* 基因突变率约为 20%, 除 D90A 和 D96N 位点可呈显性或隐性遗传, 其余位点均呈常染色体显性遗传<sup>[3-6]</sup>, 其中, A4V 是十分常见的常染色体显性遗传性 *SOD1* 基因突变位点, 在北美地区家族性肌萎缩侧索硬化症病例中占所检测到基因突变的 50%, 且具有完全外显率<sup>[7]</sup>, 该突变位点国内罕见, 迄今仅报道 1 例<sup>[8-11]</sup>。

*SOD1* 基因包含 5 个外显子, 编码 1 个由 153 个

氨基酸组成的金属酶蛋白——超氧化物歧化酶 1 (*SOD1*)。SOD1 蛋白是体内最大的抗氧化酶之一, 主要存在于细胞质、细胞核和线粒体内膜, 以单体形式存在, 具有较强的热稳定性和抗化学变性特点。其主要作用是催化毒性超氧化物阴离子自由基转化为过氧化氢, 后者再被过氧化氢酶或谷胱甘肽过氧化物酶转化为水。SOD1 蛋白包括 2 个方向相反的同型亚单位, 组成纯二聚体, 每个亚单位呈球形, 含 1 个高度保守序列, 且每个亚单位包含 2 个

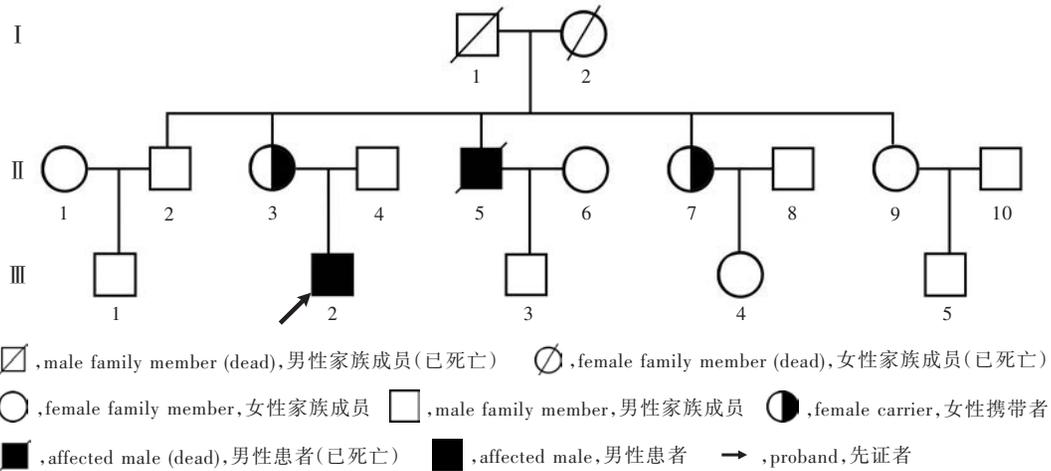


图 4 家族性肌萎缩侧索硬化症家系图  
Figure 4 The family tree of this fALS patient.

表 1 *SOD1*<sup>A4V</sup> 基因突变致家族性肌萎缩侧索硬化症患者的临床特征

Table 1. Comparison of clinical features between this case and other reported cases

临床特征	文献报道的 84 例 <sup>[16]</sup>	北京大学第三医院病例 <sup>[9]</sup>	本文病例
发病年龄(岁)	47.80 ± 13.30(21.00 ~ 78.00)	51	33
临床表现	典型下运动神经元损害表现	典型下运动神经元损害表现	下运动神经元损害表现、腓肠肌饱满
病变起始部位	肢体或延髓肌	肢体	肢体
生存期(年)	1.40 ± 0.90(0.50 ~ 4.00)	0.60	1.17
基因突变	外显率 100%	外显率 100%	外显率 33%
肌电图表现	脑干、颈段、胸段和腰段 4 个节段中至少 3 个节段所支配的肌肉呈进行性及慢性神经源性损害	颈段、胸段、腰骶段所支配的肌肉呈进行性失神经改变	颈段、胸段、腰骶段所支配的肌肉呈进行性失神经改变
肌肉 MRI	未报道	未报道	双侧腓肠肌内侧头水肿
肌肉组织活检	未报道	未报道	神经源性损害

重要功能环,即静电环和锌环,包绕金属结合区域。迄今已发现 160 余种 *SOD1* 基因突变与肌萎缩侧索硬化症有关,分散在 *SOD1* 蛋白全长中<sup>[12-13]</sup>。每一基因突变位点不同,不同程度破坏蛋白质功能的不同方面。A4V 突变邻近二聚体接触面(dimer interface),很可能影响蛋白质结构的稳定性和酶的催化活性<sup>[3,14-15]</sup>。

结合文献报道的 84 例 *SOD1*<sup>A4V</sup> 基因突变所致家族性肌萎缩侧索硬化症病例,提示 A4V 突变较少累及上运动神经元,患者生存期较短,平均生存期仅 1.50 年(表 1)<sup>[16]</sup>。本文患者于青年期发病,病情进展迅速,主要累及四肢近端肌和呼吸肌,以下运动神经元受累为主要表现,发病后 14 个月死亡,然而有所不同的是,该例患者双侧小腿形态十分饱满,触诊有“揉面感”,经病理学证实为神经源性肌肉损害。肌肉纤维化是肌肉组织被无功能的细胞外基质所替代,是多种慢性功能障碍的表现。肌萎缩侧

索硬化症是非细胞自主性疾病,非神经细胞亦参与疾病的进展,如 *SOD1*、*TDP-43* 基因突变的星形胶质细胞通过非细胞自主性机制选择性破坏运动神经元<sup>[17]</sup>。Zhao 等<sup>[18]</sup>发现,小胶质细胞与突变的 *SOD1*<sup>G93A</sup> 基因共培养后可发生氧化应激反应,导致运动神经元损害。目前,对 *SOD1* 基因突变的骨骼肌是否加速疾病进展尚存争议,Dobrowolny 等<sup>[19]</sup>认为,骨骼肌是 *SOD1*<sup>G93A</sup> 基因毒性作用的靶器官,引起运动神经元变性,但具体分子机制尚不清楚。Pegoraro 等<sup>[20]</sup>在肌萎缩侧索硬化症患者的肌肉组织中检出呈高表达的微小 RNA(miRNA),提示肌肉组织存在重塑过程和炎症反应。

据流行病学调查,*SOD1* 基因突变存在明显的地域分布特征,A4V 突变主要见于北美地区且具有完全外显率。本文患者为汉族,祖籍辽宁省鞍山市,其母和姨母均携带 *SOD1* 基因 c.14C > T(p. Ala5Val) 杂合突变,但临床表型正常。Saeed 等<sup>[21]</sup>对

*SOD1*<sup>A4V</sup> 基因突变进行年代和奠基者效应调查,经高通量单核苷酸多态性(SNP)分析发现,北美地区家族性肌萎缩侧索硬化症患者有两个来源,一是欧洲人种,二是北美洲印第安人种,将该突变从西伯利亚经白令海峡传入北美地区。然而,数据库中的 500 例家族性肌萎缩侧索硬化症患者并无北美洲印第安人种,推测有三种可能:(1)该突变已经在北美洲印第安人种中消失。(2)存在社会文化因素和研究偏倚。(3)北美洲印第安人种携带该突变基因但不发病,可能存在其他保护性基因而未传递给北美地区白色人种。北京大学第三医院报道的病例经高通量单核苷酸多态性分析,与北美地区患者不同源<sup>[9]</sup>。本文患者祖籍辽宁省,可能是西伯利亚迁移而来的后代,亦可能是散发的突变事件,家系中女性携带者均未发病,但未行肌电图检查,不能确定是否存在亚临床症状,因此也不能完全肯定是不完全外显还是存在表现度多变。目前,国内外尚无针对该突变不完全外显的机制研究,有可能是受到基因组背景中其他遗传因素的影响,如甲基化、miRNA、启动子异常或其他未知的环境因素。最近研究显示,*FUS*、*TARDBP* 基因突变可与 *ANG* 基因突变并存,而 *C9orf72* 重复扩增可与 *TARDBP*、*SOD1* 和 *FUS* 基因突变并存<sup>[22]</sup>,提示肌萎缩侧索硬化症可能为单基因病,由多个基因突变造成临床表型异质性,但该理论尚待更多临床证据的支持。

本文患者于青年期发病,病情进展迅速,以下运动神经元和延髓受累为主,未见上运动神经元受累,双侧腓肠肌呈神经源性损害;基因检测显示 *SOD1* 基因 c.14C>T(p.Ala5Val)杂合突变,其母和姨母携带该突变基因而临床表型正常,可能为外显率降低的携带者,但不排除 70 岁后发病的可能。在临床实践中,应尽可能同时检测肌萎缩侧索硬化症患者及其直系亲属的 *SOD1* 基因突变情况,不仅有助于明确诊断,而且可以获得更为准确的家族信息,在一定程度上帮助其他家族成员早期诊断。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Majoor - Krakauer D, Willems PJ, Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Clin Genet, 2003, 63:83-101.
- [2] Sapp PC, Hosler BA, McKenna-Yasek D, Chin W, Gann A, Genise H, Gorenstein J, Huang M, Sailer W, Scheffler M, Valesky M, Haines JL, Pericak-Vance M, Siddique T, Horvitz HR, Brown RH. Identification of two novel loci for dominantly inherited familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Am J Hum Genet, 2003, 73:397-403.
- [3] Hand CK, Mayeux-Portas V, Khoris J, Briolotti V, Clavelou P, Camu W, Rouleau GA. Compound heterozygous D90A and D96N *SOD1* mutations in a recessive amyotrophic lateral sclerosis family [J]. Ann Neurol, 2001, 49:267-271.
- [4] Deng HX, Hentati A, Tainer JA, Iqbal Z, Cayabyab A, Hung WY, Getzoff ED, Hu P, Herzfeldt B, Roos RP, Warner C, Deng G, Soriano E, Smyth C, Parge HE, Ahmed A, Roses AD, Hallewell RA, Pericak-Vance MA, Siddique T. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase [J]. Science, 1993, 261:1047-1051.
- [5] Rosen DR. A shared chromosome-21 haplotype among amyotrophic lateral sclerosis families with the A4V *SOD1* mutation [J]. Clin Genet, 2004, 66:247-250.
- [6] Deng HX, Shi Y, Furukawa Y, Zhai H, Fu R, Liu E, Gorrie GH, Khan MS, Hung WY, Bigio EH, Lukas T, Dal Canto MC, O'halloran TV, Siddique T. Conversion to the amyotrophic lateral sclerosis phenotype is associated with intermolecular linked insoluble aggregates of *SOD1* in mitochondria [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:7142-7147.
- [7] Andersen PM. Genetic factors in the early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1 Suppl 1:31-42.
- [8] Cui B, Cui LY. The progress of epidemiological study of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2015, 48:542-544. [崔博, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化症流行病学研究现状 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48:542-544.]
- [9] Tang L, Ma Y, Liu XL, Chen L, Fan DS. Identification of an A4V *SOD1* mutation in a Chinese patient with amyotrophic lateral sclerosis without the A4V founder effect common in North America [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2018, 19(5/6):466-468.
- [10] Wang F, Huang CY, Ding Y, Li N, Wang YP, Shan SQ. Characteristics of sleep dysfunction and sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2017, 17:741-747. [王芳, 黄朝阳, 丁岩, 李宁, 王玉平, 詹淑琴. 肌萎缩侧索硬化症患者睡眠障碍及睡眠呼吸障碍特点分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17:741-747.]
- [11] Hu YP, Guo Y, Hu YY, Liang ZH. Parkinsonian syndrome combined with amyotrophic lateral sclerosis: one case report [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2015, 15:838-840. [胡雅婷, 郭宇, 胡艺潇, 梁战华. 帕金森综合征合并肌萎缩侧索硬化症一例 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15:838-840.]
- [12] Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know [J]? Nat Rev Neurol, 2011, 7:603-615.
- [13] Valentine JS, Doucette PA, Zittin PS. Copper-zinc superoxide dismutase and amyotrophic lateral sclerosis [J]. Annu Rev Biochem, 2005, 74:563-593.
- [14] Potter SZ, Valentine JS. The perplexing role of copper-zinc superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis (Lou Gehrig's disease) [J]. J Biol Inorg Chem, 2003, 8:373-380.
- [15] Niu YF. Molecular biological studies of *SOD1* gene mutation in Chinese patients with familial amyotrophic lateral sclerosis [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2011: 1-56. [牛艳芳. 中国家族性肌萎缩侧索硬化症患者 *SOD1* 基因突变的分子生物学研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2011: 1-56.]
- [16] Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, Geller B, Hayden DL, Schoenfeld DA, Hosler BA, Horvitz HR, Brown RH. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Ann Neurol, 1997, 41:210-221.

- [17] Rojas F, Cortes N, Abarzua S, Dyrda A, van Zundert B. Astrocytes expressing mutant SOD1 and TDP43 trigger motoneuron death that is mediated via sodium channels and nitroxidative stress[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:24.
- [18] Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Urushitani M, Julien JP, Appel SH. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury[J]. *Glia*, 2010, 58:231-243.
- [19] Dobrowolny G, Aucello M, Rizzuto E, Beccafico S, Mammucari C, Boncompagni S, Belia S, Wannenes F, Nicoletti C, Del Prete Z, Rosenthal N, Molinaro M, Protasi F, Fanò G, Sandri M, Musarò A. Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity[J]. *Cell Metab*, 2008, 8:425-436.
- [20] Pegoraro V, Merico A, Angelini C. Micro-RNAs in ALS muscle: differences in gender, age at onset and disease duration[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380:58-63.
- [21] Saeed M, Yang Y, Deng HX, Hung WY, Siddique N, Dellefave L, Gellera C, Andersen PM, Siddique T. Age and founder effect of SOD1 A4V mutation causing ALS[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1634-1639.
- [22] van Blitterswijk M, van Es MA, Hennekam EA, Dooijes D, van Rheenen W, Medic J, Bourque PR, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, de Visser M, de Bakker PI, Veldink JH, van den Berg LH. Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21:3776-3784.

(收稿日期:2019-04-18)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(四)

内含子剪接沉默子 intronic splicing silencer(ISS)  
 凝血酶原时间 prothrombin time(PT)  
 欧洲抗风湿病联盟  
 European League Against Rheumatism(EULAR)  
 欧洲药物管理局 European Medicines Agency(EMA)  
 帕金森病 Parkinson's disease(PD)  
 帕金森焦虑量表 Parkinson Anxiety Scale(PAS)  
 其他明确病因 stroke of other determined etiology(SOE)  
 气相色谱-串联质谱  
 gas chromatography tandem mass spectrometry(GC-MS)  
 前扣带回 anterior cingulate cortex(ACC)  
 前信使RNA pre-messenger RNA(pre-mRNA)  
 全基因组测序 whole genome sequencing(WGS)  
 全外显子组测序 whole exome sequencing(WES)  
 人类白细胞抗原 human leukocyte antigen(HLA)  
 人类基因突变数据库  
 Human Gene Mutation Database(HGMD)  
 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)  
 任务态fMRI  
 task-state functional magnetic resonance imaging(ts-fMRI)  
 乳酸脱氢酶 lactate dehydrogenase(LDH)  
 神经白塞综合征 neuro-Behçet's syndrome(NBS)  
 神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)  
 神经干细胞 neural stem cells(NSCs)  
 神经肌肉接头 neuromuscular junction(NMJ)  
 神经精神科问卷 Neuropsychiatric Inventory(NPI)  
 生长激素 growth hormone(GH)  
 视觉模拟评分 Visual Analogue Scale(VAS)  
 视野 field of view(FOV)  
 数字减影血管造影术 digital subtraction angiography(DSA)  
 双水平气道正压通气  
 bi-level positive airway pressure(BiPAP)  
 水通道蛋白4 aquaporin 4(AQP4)

酸性 $\alpha$ -葡糖苷酶 acid  $\alpha$ -glucosidase(GAA)  
 糖原贮积病II型 glycogen storage disease type II(GSD II)  
 特发性震颤 essential tremor(ET)  
 体感诱发电位 somatosensory-evoked potential(SEP)  
 体重指数 body mass index(BMI)  
 天冬氨酸转氨酶 aspartate aminotransferase(AST)  
 同型半胱氨酸 homocysteine(Hcy)  
 统一帕金森病评价量表  
 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)  
 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose( $^{18}\text{F}$ -FDG)  
 微小RNA microRNA(miRNA)  
 韦氏儿童智力量表  
 Wechsler Intelligence Scale for Children(WISC)  
 吸气峰压 peak inspiratory pressure(PIP)  
 吸入氧浓度 fraction of inspired oxygen(FiO<sub>2</sub>)  
 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)  
 细胞角蛋白19片段 cytokeratin 19 fragment(CYFRA)  
 先天性肌强直 myotonia congenita(MC)  
 纤维肌痛综合征 fibromyalgia syndrome(FMS)  
 腺相关病毒 adeno-associated virus(AAV)  
 小动脉闭塞 small artery occlusion(SAO)  
 心源性栓塞 cardioembolism(CE)  
 I型单纯疱疹病毒 herpes simplex virus-1(HSV-1)  
 II型单纯疱疹病毒 herpes simplex virus-2(HSV-2)  
 Duchenne型肌营养不良症  
 Duchenne muscular dystrophy(DMD)  
 Becker型肌营养不良症 Becker muscular dystrophy(BMD)  
 兴趣区 region of interest(ROI)  
 血清蛋白电泳 serum protein electrophoresis(SPE)  
 血氧水平依赖性功能磁共振成像  
 blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging(BOLD-fMRI)