

DNAJB6 基因突变致显性遗传性肌病一家系 并文献复习

李凡 俞萌 谢志颖 王青青 刘靖 张巍 吕鹤 袁云 王朝霞

【摘要】目的 总结常染色体显性遗传性 *DNAJB6* 基因突变所致肌病的临床表型和基因突变特点。**方法** 回顾分析一家系 2 例 *DNAJB6* 基因突变所致肌病患者的临床表现、实验室、肌肉影像学、神经电生理学、肌肉病理学和基因检测结果,并进行文献复习。**结果** 先证者主要表现为四肢远近端肌无力,下肢重于上肢、近端重于远端,其父呈姿势异常,上楼需扶持。二者血清肌酸激酶水平正常,MRI 表现为不同程度肌肉脂肪化,组织病理学可见肌营养不良样改变,部分肌纤维内镶边空泡形成,核内移增多或个别肌纤维再生。基因检测提示先证者及其父均携带 *DNAJB6* 基因 c.161A > C (p.Glu54Ala) 杂合突变,为中国大陆首次报道,分别为肢带型肌营养不良症 D1 型 (LGMD-D1 型) 和远端型肌病型,该家系明确为常染色体显性遗传性 *DNAJB6* 基因突变所致肌病家系。结合文献提示 *DNAJB6* 基因突变所致肌病临床表现存在异质性,同一家系可表现为不同的临床亚型。**结论** *DNAJB6* 基因突变可导致肢带型肌营养不良症和远端型肌病两种表型,肌肉病理均呈现镶边空泡和肌营养不良样改变。该家系进一步扩展了 *DNAJB6* 基因突变的表型谱。

【关键词】 肌疾病; 肌营养不良,肢带型; 远端型肌营养不良症; 基因; 突变; 系谱

Intrafamilial phenotypic variability of *DNAJB6* mutation associated autosomal dominantly inherited myopathy: a family report and literature review

LI Fan, YU Meng, XIE Zhi-ying, WANG Qing-qing, LIU Jing, ZHANG Wei, LÜ He, YUAN Yun, WANG Zhao-xia

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

LI Fan and YU Meng contributed equally to the article

Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

【Abstract】 Objective To summarize the clinical phenotypes and genetic mutations of *DNAJB6* related myopathies. **Methods** We retrospectively reviewed the clinical information, laboratory tests, muscle MRIs, electromyography results, muscle pathology examinations and genetic mutations of 2 patients of *DNAJB6* related myopathies from one family and reviewed related published literatures of *DNAJB6* related myopathies. **Results** The proband presented with muscle weakness of both proximal and distal limbs, with lower limbs more serious than upper limbs, and proximal more serious than distal. The father of proband presented with abnormal gait, and he could only climb stairs with assistance. Serum creatine kinase (CK) levels of both patients were normal. Muscle MRIs of both patients showed different degrees of fatty infiltration. Muscle biopsies of both patients showed similar changes with dystrophic features, and some muscle fibers with rimmed vacuoles inside, as well as increased internal nuclei and a few regenerating fibers. Genetic tests proved both patients carried the same *DNAJB6* gene variant, c.161A > C (p.Glu54Ala), which was the first report in mainland China. The proband was diagnosed as limb-girdle muscular dystrophy D1 (LGMD-D1) type, and the father of proband was diagnosed as distal myopathy. This family was considered as autosomal dominant *DNAJB6* related myopathy. Referring to literature, heterogeneities exist in *DNAJB6* related myopathies, and different clinical phenotypes could be presented in one single family. **Conclusions** The phenotypes of *DNAJB6* related myopathies include limb-girdle muscular

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.03.013

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

李凡与俞萌对本文有同等贡献

通讯作者:王朝霞,Email:drwangzx@163.com

dystrophy and distal myopathy. Muscle pathology shows similar changes of rimmed vacuoles and dystrophic features. This reported family further expands the spectrum of phenotypes of *DNAJB6* related myopathies.

【Key words】 Muscular diseases; Muscular dystrophies, limb-girdle; Distal myopathies; Genes; Mutation; Pedigree

Conflicts of interest: none declared

遗传性骨骼肌疾病是由基因突变导致的以进行性肌无力、肌萎缩为主要表现的一大类疾病。根据受累肌肉的分布特点可以分为肢带型肌营养不良症(LGMD)、远端型肌病和面-肩-肱型肌营养不良症(FSHD)等,其中,肢带型肌营养不良症根据遗传模式可再分为常染色体显性(LGMD-D)或隐性(LGMD-R)遗传两大类型,目前,已知有5个基因和25个基因突变可导致LGMD-D型和LGMD-R型^[1],而远端型肌病也有20余个致病基因,且部分致病基因既可造成肢带型肌营养不良症也可导致远端型肌病^[2]。*DNAJB6*基因编码DNAJB6蛋白,该蛋白为热休克蛋白70(HSP70)分子伴侣蛋白。2012年,美国学者首次报告*DNAJB6*基因为LGMD-D1型肌病的致病基因^[3-4],此后法国学者亦公布了有关*DNAJB6*基因突变可致远端型肌病的研究结果^[5-6],提示该基因可能导致不同的肌病表型。北京大学第一医院神经内科于2015年发现中国大陆首例*DNAJB6*基因突变所致LGMD-D1型肌病病例,笔者拟对该肌病家系临床特征、肌肉MRI和组织病理改变特点进行总结并文献复习,以提高对*DNAJB6*基因所致肌病的认识。

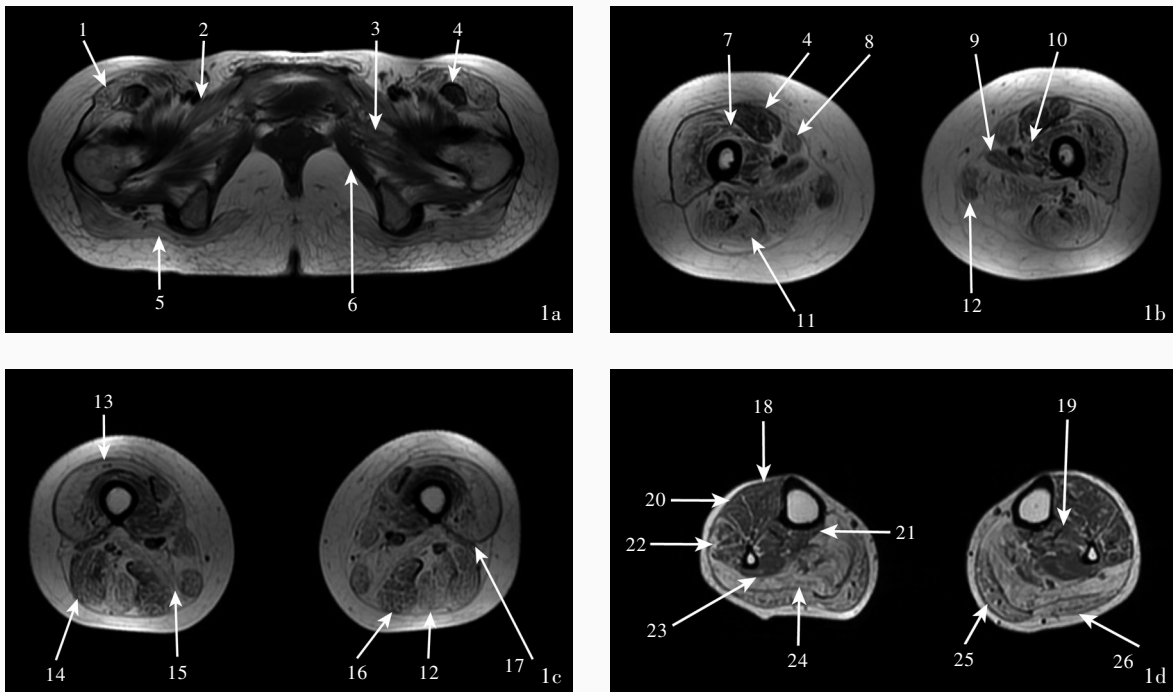
病例介绍

先证者 女性,25岁。主因双下肢肌力减弱并进行性加重11年,于2015年10月10日就诊。患者14岁时无明显诱因出现跑步较正常同龄儿童慢,之后逐渐出现上楼梯费力、易跌倒,且呈进行性加重,为求进一步诊断与治疗至我院就诊。既往史无特殊,父母非近亲婚配,其父有相似症状,其母和弟身体健康,家族中除父亲外无类似疾病病史。门诊体格检查:可独立行走,不能跑跳。颈屈肌肌力4级,上肢近端肌力4级、远端肌力5级,下肢髂腰肌肌力2级、股四头肌肌力5级、股二头肌肌力3级、足背屈肌力4级,跖屈肌力4级。四肢深、浅感觉无异常,腱反射未引出,病理征呈阴性。实验室检查:血清肌酶谱肌酸激酶154 U/L(25~170 U/L),乳酸脱氢酶(LDH)178 U/L(100~240 U/L), α -羟丁酸脱氢酶

(α -HBDH)151 U/L(90~220 U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB)7.10 ng/ml(<5 ng/ml)。神经传导检查:双侧正中神经感觉神经传导速度(SNCV)正常,双侧腓浅神经感觉神经传导速度减慢;双侧正中神经、胫神经运动神经传导速度(MNCV)正常,双侧腓总神经运动神经传导速度正常,复合肌肉动作电位(CMAP)波幅降低。影像学检查:先证者双侧大腿肌肉MRI显示,盆带肌、大腿后群肌肉显著脂肪化,骨盆肌群中以阔筋膜张肌和臀大肌脂肪浸润程度最为严重,其次为臀中肌、臀小肌、耻骨肌和闭孔外肌,闭孔内肌未见明显损伤;大腿肌群中以大收肌和股外侧肌受累严重,其次为缝匠肌和半腱肌,呈轻中度脂肪浸润的肌肉依次为长收肌、股薄肌、半膜肌、股二头肌长头、股中间肌、股内侧肌及股二头肌短头,短收肌和股直肌脂肪浸润程度相对较轻(图1a~1c)。其他辅助检查:针极肌电图显示,双侧股四头肌、胫骨前肌、三角肌呈肌源性损害;心电图、超声心动图和动态心电图检查无明显异常。

先证者之父 男性,47岁。在询问先证者病史时发现其家族史阳性,遂于2016年4月29日至我院接受检查。患者2年前无明显诱因出现双足拖曳步态,上楼需他人搀扶。既往身体健康,个人史无特殊。门诊体格检查:颈屈肌肌力5级,上肢近、远端肌力5级;下肢近端肌力5级、足背屈肌力4级、跖屈肌力5级;双手大小鱼际肌欠饱满,双侧小腿肌肉萎缩;四肢腱反射未引出,病理征阴性。实验室检查:血清肌酸激酶水平正常。影像学检查:双侧小腿肌肉MRI显示,后群肌肉明显脂肪化,尤以双侧比目鱼肌显著,其次是腓肠肌内侧头和外侧头,而小腿前群、外侧群及深部肌肉脂肪化程度相对较轻,胫骨前肌、腓骨肌和胫骨后肌轻度受累,腓肌、踇长屈肌和趾长屈肌未见明显损害(图1d)。

经征得先证者及其父知情同意,分别采集二者左侧肱二头肌和左侧胫骨前肌肌肉组织各一块行组织病理检查。按照常规流程对所采集的肌肉组织标本行常规HE染色,观察组织学形态;特殊染色观察特异性病理改变,包括改良Gomori三色染色、



1, 阔筋膜张肌; 2, 耻骨肌; 3, 闭孔外肌; 4, 股直肌; 5, 臀大肌; 6, 闭孔内肌; 7, 股中间肌; 8, 缝匠肌; 9, 长收肌; 10, 股内侧肌; 11, 半腱肌; 12, 股薄肌; 13, 股外侧肌; 14, 股二头肌长头; 15, 大收肌; 16, 半膜肌; 17, 股二头肌短头; 18, 胫骨前肌; 19, 胫骨后肌; 20, 趾长伸肌; 21, 腓肌; 22, 腓骨肌; 23, 腓长屈肌; 24, 比目鱼肌; 25, 腓肠肌内侧头; 26, 腓肠肌外侧头

图 1 双下肢肌肉 MRI 检查所见 1a 先证者骨盆横断面 T₁WI 显示臀大肌、阔筋膜张肌、耻骨肌、闭孔外肌脂肪浸润 1b 先证者大腿横断面 T₁WI 显示股中间肌、股薄肌、长收肌、股内侧肌脂肪浸润 1c 先证者大腿横断面 T₁WI 显示股二头肌、大收肌、股外侧肌、半腱肌、半膜肌脂肪浸润 1d 先证者之父小腿横断面 T₁WI 显示腓肠肌、比目鱼肌脂肪浸润

Figure 1 Muscle MRI of lower limbs in patients Pelvic axial T₁WI of the proband showed fatty infiltration of gluteus maximus, tensor fascia lata, pectineus and obturator externus (Panel 1a). Femoral axial T₁WI of the proband showed fatty infiltration of vastus intermedius, gracilis, adductor longus, vastus medialis (Panel 1b). Femoral axial T₁WI of the proband showed fatty infiltration of biceps femoris, adductor magnus, vastus lateralis, semitendinosus, semimembranosus (Panel 1c). Femoral axial T₁WI of the father of proband showed fatty infiltration of gastrocnemius and soleus (Panel 1d).

高碘酸-雪夫(PAS)染色、油红 O(ORO)染色、三磷酸腺苷酶(ATPase, 包括 pH4.3、4.6、10.4 和 10.6)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、神经元特异性烯醇化酶(NSE)染色、细胞色素 C 氧化酶(COX)染色;以及抗 Dystrophin-N、R、C, 抗 α 、 β 、 γ -Sarcoglycan, Dysferlin, Desmin, 主要组织相容性复合物(MHC)-I 和膜攻击复合物(C5b-9)抗体免疫组化染色, 并通过透射电子显微镜进行超微结构观察。结果显示, 光学显微镜下可见肌纤维直径变异加大、肌内衣增生等肌营养不良样病理改变, 部分肌纤维内镶边空泡形成、核内移增多、个别肌纤维再生; 免疫组化染色无明显异常; 透射电子显微镜观察, 可见多个肌纤维膜下或肌原纤维之间空泡形成, 其内有大量髓样小体、糖原颗粒和周围线粒体, 伴随管丝样包涵体形成(图 2)。

经征得先证者及其父母知情同意, 提取先证者

及其父母外周血基因组 DNA, 采用第二代测序技术(NGS)检测先证者肌肉病相关基因(北京金准基因科技有限责任公司), 检出的致病基因位点通过 Sanger 测序进行验证, 并对先证者父母进行该位点的 Sanger 测序。结果显示, 先证者及其父携带 *DNAJB6* 基因 c.161A > C(p.Glu54Ala) 杂合突变(图 3), 其母不携带该突变基因。经对千人基因组数据库(<http://www.internationalgenome.org/>)检索, 未发现该突变类型, 为中国大陆地区首次报道。种系间保守性分析显示, 该突变类型呈高度保守性; 根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分类属于致病性(包括 2 条强致病性证据)突变。

结合 2 例患者临床表现、组织病理和基因检测结果, 临床确诊为 *DNAJB6* 基因突变所致肌病, 其中先证者为 LGMD-D1 表型、先证者之父为远端型肌病之表型; 该家系明确为常染色体显性遗传性 *DNAJB6* 基因突变所致肌病家系(图 4)。由于目前

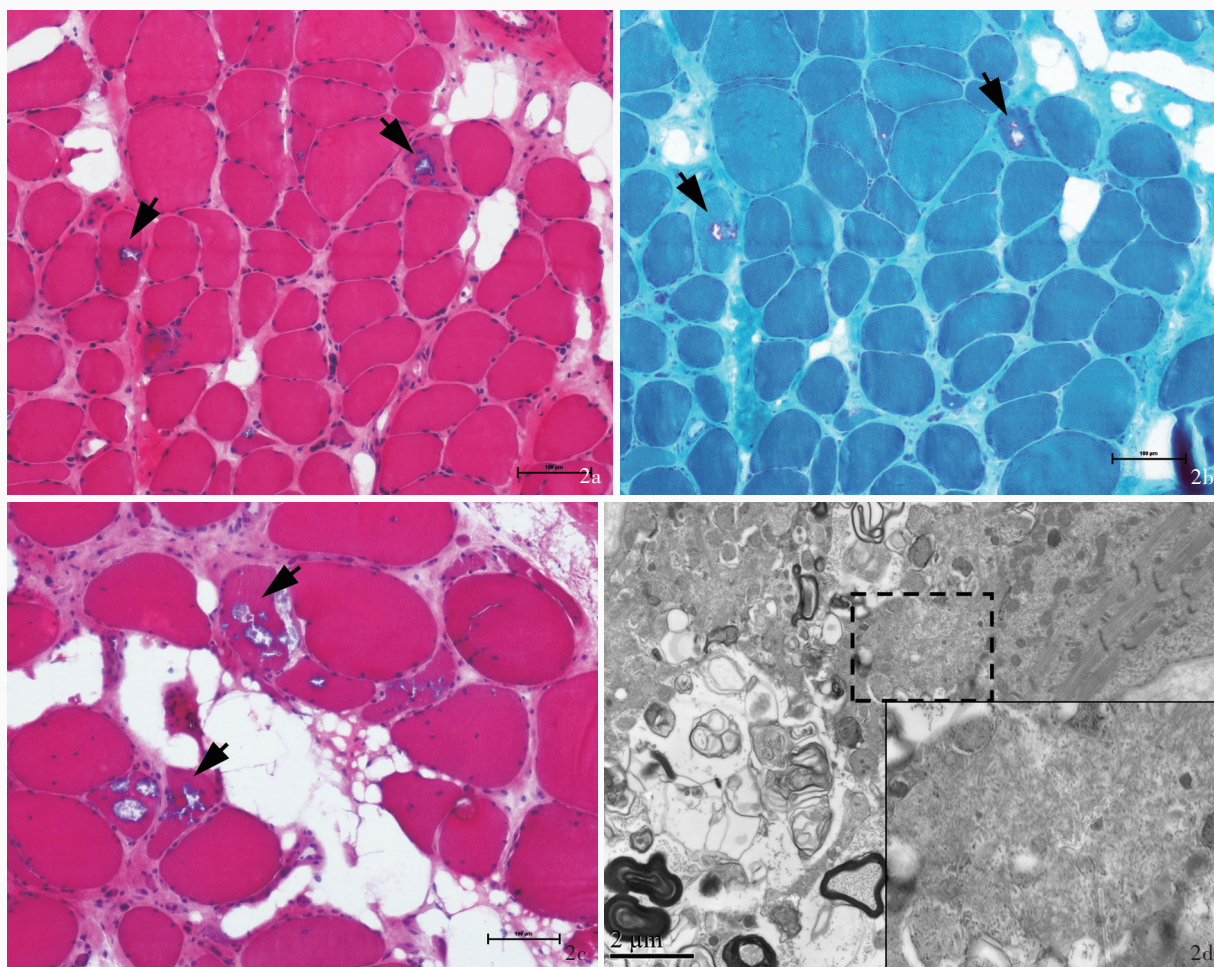


图 2 左侧肱二头肌和左侧胫骨前肌组织病理观察所见 2a 于光学显微镜下可见先证者肌纤维内镶边空泡形成(箭头所示),肌纤维直径变异增大、肌内衣增生、核内移增多 HE染色 $\times 100$ 2b 于光学显微镜下可见先证者肌纤维内镶边空泡形成(箭头所示) 改良 Gomori 染色 $\times 100$ 2c 于光学显微镜下可见先证者之父肌纤维内镶边空泡形成(箭头所示),肌纤维直径变异明显增大、肌内衣增生、核内移增多 HE染色 $\times 100$ 2d 透射电子显微镜下先证者肌纤维内可见镶边空泡内的髓样小体和管丝样包涵体(右下为虚线框内放大) 枸橼酸铅和醋酸铀双重染色 $\times 5000$

Figure 2 Pathological changes of left biceps brachii and left anterior tibialis Histology of the proband showed rimmed vacuoles (arrows indicate), increased muscle fiber variation, increased endomysium and increased internal nuclei (Panel 2a). HE staining $\times 100$ Histology of the proband showed rimmed vacuoles (arrows indicate, Panel 2b). modified Gomori staining $\times 100$ Histology of the father of proband showed rimmed vacuoles (arrows indicate), increased muscle fiber variation, increased endomysium and increased internal nuclei (Panel 2c). HE staining $\times 100$ Transmission electron microscopy of the proband showed medullary corpuscles and tubulofilamentous inclusions inside rimmed vacuoles (The lower right of the picture was the enlargement of inside dotted box, Panel 2d). Lead citrate and uranyl acetate double staining $\times 5000$

对遗传性骨骼肌疾病尚无有效治疗手段,故未予特殊药物治疗,转由专业康复医师提供运动指导。2020年10月20日对先证者及其父进行电话随访,肌无力症状无明显改变,先证者仍可独立行走、上台阶,但下蹲、站立需他人搀扶,先证者父亲步态及姿势异常,但对日常生活无明显影响。

讨 论

为了进一步总结 *DNAJB6* 基因突变所致肌病的临床特点,笔者分别以“*DNAJB6*”和“mutation”等关

键词作为英文检索词,计算机检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)2012年1月至2020年3月已发表的文献,并结合本文病例,总结 *DNAJB6* 基因突变所致肌病的临床特点。经检索共获得相关文献16篇,包含40余个家系,共190余例病例(存在重复报道家系与患者),分布于欧洲(芬兰、意大利、法国、英国、西班牙、挪威、匈牙利等),北美洲(美国、加拿大),亚洲(日本、韩国、沙特阿拉伯),以及我国台湾地区^[3-18];其发病年龄为6~60岁,根据肌无力部位可分为肢带型肌营养不良症

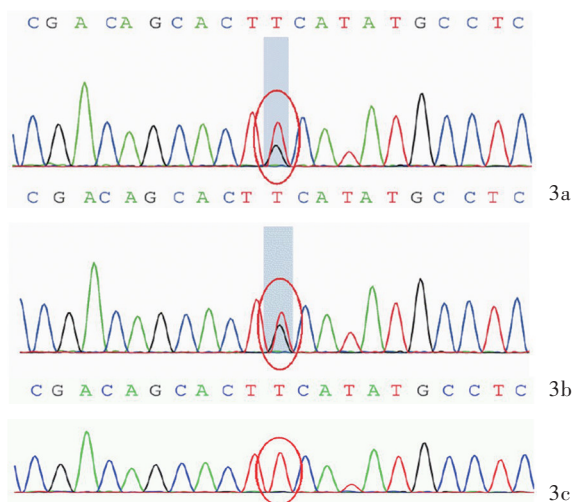


图3 Sanger测序验证结果 3a 先证者携带 *DNAJB6* 基因 c.161A>C 杂合突变(圆圈所示) 3b 先证者之父携带 *DNAJB6* 基因 c.161A>C 杂合突变(圆圈所示) 3c 先证者之母未携带 *DNAJB6* 基因 c.161A>C 杂合突变(圆圈所示)

Figure 3 Sanger sequencing results The proband carried a heterogeneous c.161A > C mutation in *DNAJB6* (circle indicates, Panel 3a). The father of proband carried a heterogeneous c.161A > C mutation in *DNAJB6* (circle indicates, Panel 3b). The mother of proband did not carry the mutation (circle indicates, Panel 3c).

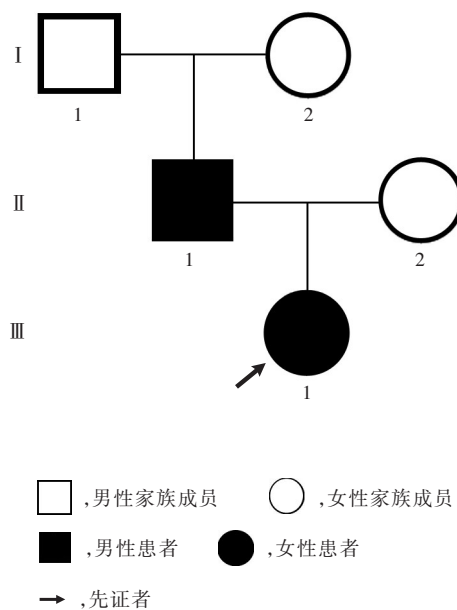


图4 *DNAJB6* 基因突变所致肌病家系图
Figure 4 The pedigree of *DNAJB6* related myopathies.

表型(约 130 余例)、远端型肌病表型(约 20 余例)和近端合并远端肌无力表型(约 30 余例),其中仅累及四肢远端肌群的患者归为远端型肌病表型,同时合并四肢近端及远端肌群受累者归为近端合并远端肌无力表型,详见表 1。部分 *DNAJB6* 基因突变与表型存在一定的关联性,其中, p.Phe89Ile、p.Phe93Ile、p.Phe93Leu、p.Asn95Ile 突变基因型大多与典型的肢带型肌营养不良症表型具有相关性,而 p.Phe91Ile、p.Phe91Leu 突变基因型则与早发严重型肢带型肌营养不良症表型相关,并且常合并球部肌肉和呼吸肌受累^[3-4,14-15,17-20]。

2012 年,通过全外显子组测序(WES)证实 *DNAJB6* 基因为 LGMD-D1 型的致病基因^[3-4],位于 7q36.3,由其所编码的 *DNAJB6* 蛋白是 HSP70/DNAJ 家族的分子伴侣之一,在蛋白质合成或细胞应激反应中发挥抗蛋白聚集作用,并参与细胞骨架维护、内质网应激,以及信号转导和基因调控等过程^[21]。根据蛋白质功能,可将 *DNAJB6* 基因分为 3 个结构域:N 端 J-结构域、富含甘氨酸/苯丙氨酸(G/F)结构域和 C 端结构域。迄今已报道的致病基因突变类型共 18 种,主要位于 G/F 结构域^[19]。本文报道的

c.161A > C(p.Glu54Ala) 错义突变位于 N 端 J-结构域,已在一日本肌病家系中报道,且经功能试验证实其致病性^[8]。由于 c.161A > C(p.Glu54Ala) 错义突变在家系中与表型共分离,正常人群不携带该突变类型,具有高度的种系保守性,且为已报道并经功能验证的致病性突变,因此属于 ACMG 分类中的致病性突变。

本文家系中先证者及其父均表现为缓慢进展的肌无力症状,尽管血清肌酸激酶水平于正常参考值范围,但肌肉 MRI 显示下肢肌肉脂肪变性,肌肉活检呈现伴镶边空泡的肌营养不良样病理改变,基因检测证实存在 *DNAJB6* 基因杂合突变,故该家系的两例患者均符合常染色体显性遗传性 *DNAJB6* 基因突变所致肌病。

虽然同为 *DNAJB6* 基因突变所致肌病,但二者临床表现存在明显差异,先证者于青少年发病,肌无力分布呈肢带型特点,下肢重于上肢、近端重于远端,符合典型的肢带型肌营养不良症,且肌无力进展速度较快;而先证者之父则为中年隐匿发病,在陪同女儿就医时方被发现存在肌无力表现,体格检查仅有下肢远端肌无力,为晚发型远端型肌病。

表1 近年文献报道DNAJB6基因突变所致肌病患者临床资料

Table 1. Clinical characteristics of patients with DNAJB6 related myopathies from literature in recent years

文献来源	发表时间	国家/地区	性别(例)		家系(个)	发病年龄(岁)	致病突变	肌病表型
			男性	女性				
Sarparanta, et al ^[3]	2012年	芬兰、美国、意大利	52	34	9	14~60	p.Phe93Leu p.Phe89Ile	LGMD
Harms, et al ^[4]	2012年	美国	9	7	2	18~40	p.Phe93Leu p.Pro96Arg	LGMD;远端型肌病
Sato, et al ^[18]	2013年	日本	16	9	4	25~57	p.Phe93Ile p.Phe93Leu	LGMD
Yabe, et al ^[16]	2014年	日本	4	0	1	61	p.Phe93Leu	LGMD
Suarez-Cedeno, et al ^[17]	2014年	美国	10	6	1	8	p.Phe89Ile	LGMD
Nam, et al ^[15]	2015年	韩国	6	5	1	8~11	p.Phe91Leu	LGMD
Palmio, et al ^[14]	2015年	芬兰、英国	0	5	2	10~12	p.Phe91Ile p.Phe91Leu	LGMD
Ruggieri, et al ^[13]	2016年	加拿大	8	4	5	6~50	p.Phe100Val p.Phe93Leu p.Phe91Ile p.Phe91Leu c.346+5G>A	近端+远端;远端型肌病
Sandell, et al ^[12]	2016年	芬兰	15	10	6	20~60	p.Phe93Leu	LGMD
Kojima, et al ^[11]	2017年	日本	2	2	1	25~50	p.Phe93Leu	LGMD
Tsai, et al ^[6]	2017年	中国台湾	1	5	1	22~40	p.Pro96Leu	远端型肌病
Bohlega, et al ^[10]	2018年	沙特阿拉伯	1	1	1	18~20	p.Pro96Leu	近端+远端
Kim, et al ^[9]	2018年	韩国	7	3	2	17~30	p.Phe89Ile p.Phe100Ile	LGMD;近端+远端
Jonson, et al ^[5]	2018年	法国	10	5	5	16~55	p.Asn95Ile p.Asp98del p.Phe93Leu	LGMD;远端型肌病
Palmio, et al ^[8]	2020年	西班牙、挪威、意大利、芬兰、日本	6	3	5	48	p.Ala50Val p.Glu54Ala	远端型肌病;近端+远端
Zima, et al ^[7]	2020年	匈牙利	3	1	1	31~40	p.Phe91Val	近端+远端

LGMD, limb-girdle muscular dystrophy, 肢带型肌营养不良症

目前报道的DNAJB6基因突变所致肌病患者中,根据肌无力部位,可分为LGMD表型(LGMD-D1型)、远端型肌病表型、近端+远端肌无力表型,部分表型与基因型存在相关性(表1)。LGMD-D1型发病年龄跨度较大,8~60岁均可发病,大多在40余岁发病,初期主要累及骨盆带肌,随着病情进展可逐渐出现肩带肌无力,但进展缓慢,表型和进展均较为温和,多数患者晚年仍可行走,心肌或呼吸肌不受累^[13]。但亦有文献报道早发型且以下肢远端肌无力为主要表现的DNAJB6基因突变所致肌病患者,可伴球肌受累,甚至存在心脏和呼吸肌受累^[14-15]。本文2例患者目前尚未发现心脏和呼吸肌受累现象,需进一步随访。据研究显示,同一家系中的疾病表型亦存在异质性,Jonson等^[5]报告的一法国家系同时存在LGMD表型与远端型肌病表型,而Zima等^[7]报告的一匈牙利家系同时存在晚发轻型肢带型肌营养不良症表型和亚临床无症状患者。相同基因突变导致不同表型,提示除DNAJB6基因突变外,修饰

基因、遗传背景,以及环境因素等在决定表型中也可能发挥一定作用。根据以往文献报道,本文家系中的致病突变主要于青年期发病,表现为下肢近端伴远端肌无力,可合并构音障碍或跟腱挛缩^[8],然而本文2例患者的表型有所不同,提示同一基因突变亦存在一定的临床异质性。

本文2例患者肌肉组织活检结果提示,无论是肢带型还是远端型肌病,病理改变基本一致,均可见肌营养不良样改变伴镶边空泡形成,与文献报道相同^[12,17,20]。然而,尽管镶边空泡肌纤维是本病的特征性病理改变,但镶边空泡本身不具有特异性,许多肌病类型均可于显微镜下观察到镶边空泡,如遗传性肌病或后天获得性肌病^[22]。透射电子显微镜下所见镶边空泡是由一些自噬空泡和髓样小体组成,同时可见管丝样包涵体,因此推测与肌纤维内异常蛋白质沉积、自噬和溶酶体功能障碍有关。而DNAJB6蛋白功能障碍,可导致异常蛋白质聚集,细胞启动自噬和溶酶体清除系统,但因后者功能不

足,导致肌原纤维结构紊乱,镶边空泡形成。

越来越多的研究证实,肌肉 MRI 可以为不同类型的肌病诊断提供重要线索^[2]。本文先证者大腿 MRI 显示后群肌肉显著脂肪化,前群病变亦十分严重,仅股直肌和短收肌病变较轻;先证者之父小腿 MRI 也显示小腿后群的比目鱼肌和腓肠肌均显著脂肪化,但前群肌肉(胫骨前肌)和深部肌肉(胫骨后肌、腓肌和趾屈肌)脂肪化程度相对较轻,两例患者的肌肉 MRI 改变与文献报道基本相符^[7-8]。Sandell 等^[23]对 *DNAJB6* p.F93L 突变所致 LGMD-1D 型下肢肌肉 MRI 特征进行总结:(1)无论是大腿还是小腿,后部肌群比前部肌群受累更早且更严重。(2)发病早期即可出现比目鱼肌、大收肌、半膜肌和股二头肌受累症状或体征,疾病晚期则累及臀肌、腓肠肌内侧头、长收肌和股四头肌。(3)股直肌、腓肠肌外侧头、缝匠肌和股薄肌和小腿前群肌相对保留。鉴于 *DNAJB6* 基因突变所致肌病的肌肉 MRI 研究较少,肌肉 MRI 特征性受累模式尚需进一步探索。

综上所述,本文报告一家系常染色体显性遗传性 *DNAJB6* 基因突变所致肌病,为中国大陆首次报道,该家系先证者与其父为相同基因突变导致的不同表型,即肢带型肌营养不良症和远端型肌病,组织病理检查肌纤维内均可见镶边空泡和肌营养不良样改变。该家系进一步扩展了 *DNAJB6* 基因突变的表型谱。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies - nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28:702-710.
- [2] Milone M, Liewluck T. The unfolding spectrum of inherited distal myopathies[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 59:283-294.
- [3] Sarparanta J, Jonson PH, Golzio C, Sandell S, Luque H, Screen M, McDonald K, Stajich JM, Mahjneh I, Vihola A, Raheem O, Penttilä S, Lehtinen S, Huovinen S, Palmio J, Tasca G, Ricci E, Hackman P, Hauser M, Katsanis N, Udd B. Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone *DNAJB6* cause limb-girdle muscular dystrophy[J]. *Nat Genet*, 2012, 44:450-455.
- [4] Harms MB, Sommerville RB, Allred P, Bell S, Ma D, Cooper P, Lopate G, Pestronk A, Weihl CC, Baloh RH. Exome sequencing reveals *DNAJB6* mutations in dominantly-inherited myopathy[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71:407-416.
- [5] Jonson PH, Palmio J, Johari M, Penttilä S, Evilä A, Nelson I, Bonne G, Wiart N, Meyer V, Boland A, Deleuze JF, Masson C, Stojkovic T, Chapon F, Romero NB, Solé G, Ferrer X, Ferreira A, Hackman P, Richard I, Udd B. Novel mutations in *DNAJB6* cause LGMD1D and distal myopathy in French families[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25:790-794.
- [6] Tsai PC, Tsai YS, Soong BW, Huang YH, Wu HT, Chen YH, Lin KP, Liao YC, Lee YC. A novel *DNAJB6* mutation causes dominantly inherited distal-onset myopathy and compromises *DNAJB6* function[J]. *Clin Genet*, 2017, 92:150-157.
- [7] Zima J, Eaton A, Pál E, Till Á, Ito YA, Warman-Chardon J, Hartley T, Cagnone G, Melegh B; Care4Rare Canada, Boycott KM, Melegh B, Hadzsiev K. Intrafamilial variability of limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1D type[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63:103655.
- [8] Palmio J, Jonson PH, Inoue M, Sarparanta J, Bengoechea R, Savarese M, Vihola A, Jokela M, Nakagawa M, Noguchi S, Olivé M, Masingue M, Kerty E, Hackman P, Weihl CC, Nishino I, Udd B. Mutations in the J domain of *DNAJB6* cause dominant distal myopathy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30:38-46.
- [9] Kim K, Park HJ, Lee JH, Hong J, Ahn SW, Choi YC. Two Korean families with limb-girdle muscular dystrophy type 1D associated with *DNAJB6* mutations[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59:698-701.
- [10] Bohlega SA, Alafawaz S, Abou-Al-Shaar H, Al-Hindi HN, Murad HN, Bohlega MS, Meyer BF, Monies D. LGMD1D myopathy with cytoplasmic and nuclear inclusions in a Saudi family due to *DNAJB6* mutation[J]. *Acta Myol*, 2018, 37:221-216.
- [11] Kojima Y, Noto YI, Takewaki D, Tokuda N, Shiga K, Hamano A, Mizuta I, Muranishi M, Kasai T, Nakagawa M, Mizuno T. Characteristic posterior-dominant lower limb muscle involvement in limb-girdle muscular dystrophy due to a *DNAJB6* Phe93Leu mutation[J]. *Intern Med*, 2017, 56:2347-2351.
- [12] Sandell S, Huovinen S, Palmio J, Raheem O, Lindfors M, Zhao F, Haapasalo H, Udd B. Diagnostically important muscle pathology in *DNAJB6* mutated LGMD1D[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4:9.
- [13] Ruggieri A, Saredi S, Zanotti S, Pasanisi MB, Maggi L, Mora M. *DNAJB6* myopathies: focused review on an emerging and expanding group of myopathies[J]. *Front Mol Biosci*, 2016, 3:63.
- [14] Palmio J, Jonson PH, Evilä A, Auranen M, Straub V, Bushby K, Sarkozy A, Kiuru-Enari S, Sandell S, Pihko H, Hackman P, Udd B. Novel mutations in *DNAJB6* gene cause a very severe early-onset limb-girdle muscular dystrophy 1D disease[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25:835-842.
- [15] Nam TS, Li W, Heo SH, Lee KH, Cho A, Shin JH, Kim YO, Chae JH, Kim DS, Kim MK, Choi SY. A novel mutation in *DNAJB6*, p.(Phe91Leu), in childhood-onset LGMD1D with a severe phenotype[J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25:843-851.
- [16] Yabe I, Tanino M, Yaguchi H, Takiyama A, Cai H, Kanno H, Takahashi I, Hayashi YK, Watanabe M, Takahashi H, Hatakeyama S, Tanaka S, Sasaki H. Pathology of frontotemporal dementia with limb girdle muscular dystrophy caused by a *DNAJB6* mutation[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 127:10-12.
- [17] Suarez-Cedeno G, Winder T, Milone M. *DNAJB6* myopathy: a vacuolar myopathy with childhood onset[J]. *Muscle Nerve*, 2014, 49:607-610.
- [18] Sato T, Hayashi YK, Oya Y, Kondo T, Sugie K, Kaneda D, Houzen H, Yabe I, Sasaki H, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I. *DNAJB6* myopathy in an Asian cohort and cytoplasmic/nuclear inclusions[J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23:269-276.
- [19] Sarparanta J, Jonson PH, Kawan S, Udd B. Neuromuscular diseases due to chaperone mutations: a review and some new results[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:1409.
- [20] Couthouis J, Raphael AR, Siskind C, Findlay AR, Buenrostro

- JD, Greenleaf WJ, Vogel H, Day JW, Flanigan KM, Gitler AD. Exome sequencing identifies a DNAJB6 mutation in a family with dominantly -inherited limb-girdle muscular dystrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24:431-435.
- [21] Ohtsuka K, Hata M. Mammalian HSP40/DNAJ homologs: cloning of novel cDNAs and a proposal for their classification and nomenclature[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2000, 5:98-112.
- [22] Pu CQ, Lu XH. Pay attention to identify the pathology, classification and gene of myopathy with rimmed vacuoles [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:929-933.[蒲传强, 鲁向辉. 注意识别镶边空泡肌病的病理、分类及基因[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48:929-933.]
- [23] Sandell SM, Mahjneh I, Palmio J, Tasca G, Ricci E, Udd BA. 'Pathognomonic' muscle imaging findings in DNAJB6 mutated LGMD1D[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20:1553-1559.
- (收稿日期:2020-01-06)
(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的作者署名、关键词选取、基金项目著录和摘要撰写的具体要求如下:

1. 作者署名 作者应是参与文稿专题研究工作的主要人员,应对全文内容负责,并能根据编辑部的修改意见进行核修,是论文的法定主权人和责任者。作者署名的次序应按参加者对论文的贡献大小排序。排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。对仅参与提供资金或收集资料者不能列为作者;仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章,必须明确该文的主要负责人(执笔者)。作者中若有外籍作者,应征得本人同意,并有证明信。对协助工作或提供资料、材料者,可放在文后致谢,但亦应事先征得被感谢人的同意。作者单位名称(应写全称)及邮政编码脚注于文章首页左下方,同时应注明通讯作者姓名及其 Email 地址。

2. 关键词选取 论著类稿件均应标引 3~5 个关键词。关键词请尽量选取美国国立医学图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中医学主题词表 (*MeSH*) 内所列的词。若最新版 *MeSH* 中尚无相应的词,可根据树状结构表选取最直接的上位主题词,必要时可采用习用的自由词排列于最后。关键词中的缩写词应按 *MeSH* 还原为全称。

3. 基金项目著录 论文所涉及的课题如为国家或部、省级等基金项目或属攻关项目,应脚注于文首页左下方,并在圆括号内注明其项目编号,如:“基金资助:×××(项目编号:×××)”。基金项目名称应按照国家有关部门规定的正式名称书写,多项基金项目应以“;”隔开逐条列出。并附基金项目证明复印件。由厂商赞助的课题应在资金来源处注明。

4. 摘要撰写 论著类稿件须附中、英文摘要。摘要的内容必须包括研究背景 (Background) 或目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 及结论 (Conclusions) 共四部分。采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不列图、表,不引用文献,不加评论和解释。摘要应客观、如实地反映文章原文,不得添加原文中所没有的内容。中文摘要以不超过 800 字为宜,英文摘要应与中文摘要相对应。英文摘要中应提供正式对外交流的英文单位名称。其他各类稿件均应附简要的中英文摘要,摘要内容要客观全面地反映文章的中心内容,中英文摘要内容要一致。

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示近似服从正态分布的定量资料,采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示呈偏态分布的定量资料;采用相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于 20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的 P 值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出 95% CI。