

眼咽型肌营养不良症一家系临床及分子生物学特征分析

黄铠 李文武 刘红仙 孙浩 李志宏 褚嘉祐 杨昭庆

【摘要】 目的 总结一眼咽型肌营养不良症(OPMD)家系的临床及分子生物学特征。方法 收集云南省楚雄彝族自治州的一 OPMD 家系的临床资料,并对其中 6 位家族成员行外周静脉血基因组 DNA 分离,通过聚合酶链反应(PCR)、TA 克隆和 Sanger 测序,检测 *PABPN1* 基因变异特点。结果 该 OPMD 家系中 4 位成员均于 50 岁后发病,以眼睑下垂为首发症状,进行性加重并出现以吞咽困难为表现的咽部肌群受累。基因检测显示,先证者(Ⅱ 3)及其二姐(Ⅱ 2)、四弟(Ⅱ 4)和五妹(Ⅱ 5)均存在 *PABPN1* 基因外显子 1(GCN)异常重复扩增,即(GCN)₁₀/(GCN)₁₃,在家系中呈现显性遗传模式,最终诊断为 OPMD,该家系明确为 OPMD 家系。结论 杂合子(GCN)₁₃异常重复扩增是该 OPMD 家系成员患病之病因,临床症状在发现疾病中起主导作用,基因检测是明确诊断的“金标准”,可为治疗方案的选择以及遗传咨询提供主要依据。

【关键词】 肌营养不良,眼咽; 聚核苷酸嘌呤转移酶; 基因; 突变; 系谱

Clinical symptoms and molecular biology research in a family with oculopharyngeal muscular dystrophy

HUANG Kai¹, LI Wen-wu², LIU Hong-xian¹, SUN Hao¹, LI Zhi-hong², CHU Jia-you¹, YANG Zhao-qing¹

¹Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Kunming 650118, Yunnan, China

²Department of Neurology, The People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong 675000, Yunnan, China

HUANG Kai and LI Wen-wu contributed equally to the article

Corresponding author: YANG Zhao-qing (Email: zyang@imbcams.com.cn)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical symptoms and molecular biological characteristics in a family with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). **Methods** Clinical data of the family members were collected. Genomic DNA were isolated from peripheral blood of 6 family members including the probands for polymerase chain reaction (PCR). TA cloning followed by Sanger DNA sequencing was conducted for detecting *PABPN1* gene mutations. **Results** The first symptom of the 4 family members in OPMD pedigree was ptosis at 50-years-old. The clinical symptoms of pharyngeal muscles involved in gradually dysphagia. Genetic testing found: the proband (Ⅱ 3), the second sister of the proband (Ⅱ 2), the fourth brother of the proband (Ⅱ 4), and the fifth sister of the proband (Ⅱ 5) had abnormal amplification of (GCN) repeat, (GCN)₁₀/(GCN)₁₃ in exon 1 of *PABPN1* gene, which was identified in 4 members of the family who conducted the genetic testing. There was a dominant inheritance pattern in the lineage. The final diagnosis was OPMD, and the family was diagnosed as OPMD. **Conclusions** Clinical symptoms play a decisive role in the detection of the disease, thus genetic testing is the critical factor to the diagnosis and prevention of oculopharyngeal muscular dystrophy, which provides necessary information for choosing

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.006

基金项目:云南省地方本科高校(部分)基础研究面上项目(项目编号:2018FH001-082);云南省高层次卫生健康技术人才培养专项(项目编号:L-2018003)

作者单位:650118 昆明,中国医学科学院北京协和医学院医学生物研究所(黄铠,刘红仙,孙浩,褚嘉祐,杨昭庆);675000 云南省楚雄彝族自治州人民医院神经内科(李文武,李志宏)

黄铠与李文武对本文有同等贡献

通讯作者:杨昭庆,Email:zyang@imbcams.com.cn

treatments and genetic counseling.

【Key words】 Muscular dystrophy, oculopharyngeal; Polynucleotide adenylyltransferase; Genes; Mutation; Pedigree

This study was supported by the Basic Research Project of Local Undergraduate Universities (Part) in Yunnan (No. 2018FH001-082), and the Special Project for Training High-level Health Technical Personnel in Yunnan (No. L-2018003).

Conflicts of interest: none declared

眼咽型肌营养不良症(OPMD)是一种晚发型常染色体显性或隐性遗传性肌肉病,临床主要表现为成年发病的进行性眼睑下垂、吞咽困难和肢体无力等,较少伴神经系统病变^[1]。其发病与PABPN1基因外显子1(GCG)异常重复扩增或(GCA)插入导致的PABPN1基因在肌细胞胞核内形成类淀粉样结构有关^[2]。目前国内外均有报道,欧美等发达国家患病率较高,亚洲国家中以日本患病率最高,我国仅为个案报道^[2],明确诊断依靠临床特点及PABPN1基因检测。男女均可发病,高峰发病年龄为40岁后,核心症状为眼睑下垂和吞咽困难,病情进展缓慢,首发症状通常为眼睑下垂,数年后可出现吞咽困难和构音障碍,饮水呛咳少见,亦有少数患者以吞咽困难为首发症状^[3];实验室检查血清肌酸激酶(CK)水平正常或轻度升高^[2];骨骼肌CT或MRI检查显示椎旁肌、腰大肌、背部深部肌群萎缩以及肢体远端和近端肌肉受累^[2];肌肉组织活检可为鉴别诊断和基因诊断提供线索^[4-6];绝大多数患者肌电图呈肌源性损害,少数可见动作电位时限增宽和波幅增高等神经损伤表现^[7-8]。检测手段的增加及检测技术的进步可为疾病诊断提供更多依据。1998年,Brais等^[4]的连锁分析显示,OPMD患者第14号染色体长臂(14q11.2)PABPN1基因外显子1由正常的(GCG)₆(GCA)₃(GCG)扩增为(GCG)₈₋₁₃(GCA)₃(GCG)。2011年,Robinson等^[9]发现,PABPN1基因外显子1存在点突变(35G>C)。GCA、GCT、GCC、GCG均编码丙氨酸^[10],因此以GCN代表上述四种中任意一种,正常等位基因(GCG)₆即以(GCN)₁₀替代,常染色体显性遗传性OPMD患者PABPN1基因通常为(GCN)₁₂₋₁₇,而欧美和日本OPMD家系的基因变异类型以(GCN)₁₃居多,约占40%,其次为(GCN)₁₄和(GCN)₁₅,分别占26%和21%,而(GCN)₁₂、(GCN)₁₆和(GCN)₁₇较少见^[4],其中,(GCN)₁₃^[11]和(GCN)₁₅^[12]在我国均有报道。(GCN)₁₇基因型患者较(GCN)₁₂基因型发病年龄更

早、病情更严重,尤以显性遗传性纯合子基因型症状最严重,纯合子(GCN)₁₃的临床症状较杂合子(GCN)₁₃和纯合子(GCN)₁₁更严重^[5-6]。常染色体隐性遗传性OPMD的PABPN1基因纯合子(GCN)₁₇发病较晚且症状较轻,而(GCN)₁₃变异和杂合子(GCN)₁₁较纯合子(GCN)₁₁的临床表型更严重^[4]。本研究收集并分析一常染色体隐性遗传性OPMD家系的临床及分子生物学特点,进一步补充疾病的临床表型异质性。

对象与方法

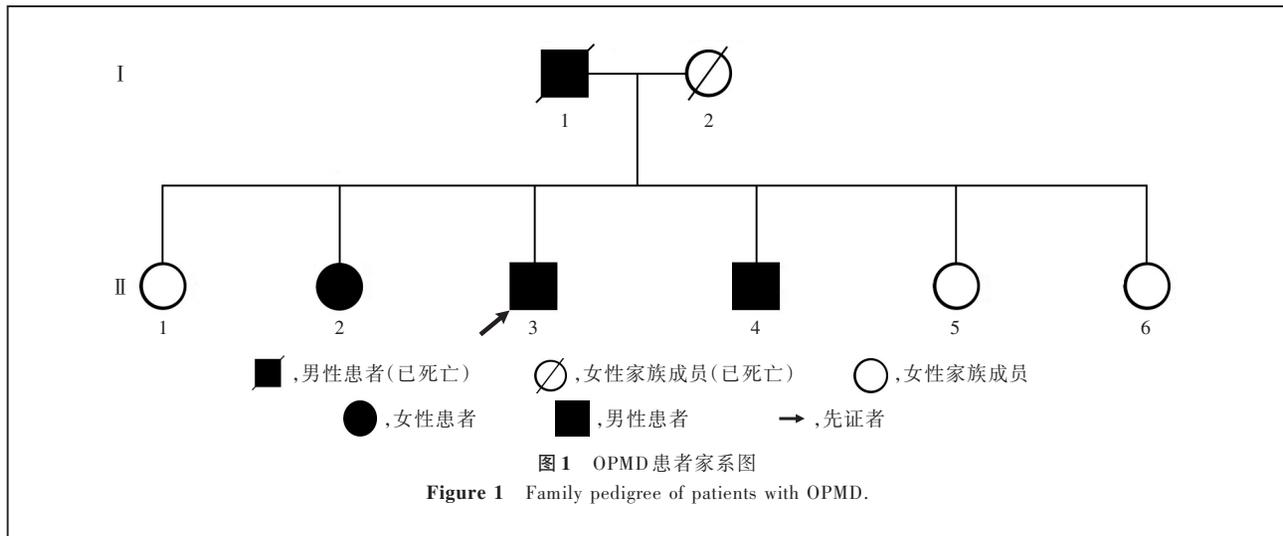
一、研究对象

征得先证者及其亲属知情同意后,选择2019年12月在中国医学科学院北京协和医学院医学生物研究所经基因检测明确诊断的OPMD患者3例及其直系亲属3名,分别为先证者(Ⅱ3)、先证者之大姐(Ⅱ1)、先证者二姐(Ⅱ2)、先证者四弟(Ⅱ4)、先证者之五妹(Ⅱ5)、先证者之六妹(Ⅱ6),均来自云南省楚雄彝族自治州的同一家系(图1)。其中,男性2例,女性4例;年龄50~65岁,平均58岁。

二、研究方法

1. 临床资料采集 详细记录先证者一般情况(包括性别、年龄、首发症状、临床主要表现等)、既往史、个人史、家族史、体格检查以及各项辅助检查结果。

2. 基因检测 采集6例家族成员外周静脉血各2 ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,采用Axygen血液基因组DNA分离试剂盒[爱思进生物技术(杭州)有限公司]提取血液基因组DNA。根据GenBank数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>)获取PABPN1基因(NC_000014.9)外显子1全序列,采用Primer 5.0软件设计聚合酶链反应(PCR)引物,于昆明硕擎生物科技有限公司合成上游引物(F):5'-CGCAGTGCCCCGCCTTAGA-3'、下游引物(R):5'-ACAAGATGGCGCCGCCCGGC-3'。以



基因组 DNA 作为模板对目标基因序列行 PCR 扩增, PCR 反应体系: 基因组 DNA (90 ng) 4 μ l, 10 mmol/L 上游和下游引物各 0.50 μ l, 5 U/ μ l LA Taq 0.30 μ l, 2 \times TSINGKE Master Mix (北京擎科生物科技有限公司) 12.50 μ l, 去离子水补足体系至 25 μ l。PCR 反应条件: 94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 1 min、67 $^{\circ}$ C 退火 40 s、72 $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共循环 35 次。PCR 产物经 1.50% 琼脂糖凝胶电泳检测后, 行 Sanger 测序。PCR 产物采用 pDE1 Directional Expression Kit Ver.2 试剂盒 (北京擎科生物科技有限公司) 进行 TA 克隆以分析基因变异。

结 果

一、临床表型

先证者 (II 3) 体格检查: 神志清楚, 精神状态正常, 发育正常, 营养中等; 对光反射灵敏, 眼动充分, 无眼震; 双侧鼓腮对称有力, 双侧软腭上提受限, 悬雍垂居中, 伸舌居中, 无舌肌萎缩、纤颤, 咽反射减弱, 吞咽动作缓慢, 颈部柔软, 四肢肌力和肌张力正常, 深浅感觉正常, 生理反射正常, 病理征呈阴性, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血清 CK 128 U/L (40~200 U/L), 乳酸脱氢酸 (LDH) 为 200 U/L (20~250 U/L), 肝肾功试验和甲状腺功能试验均于正常值范围; 新斯的明试验阴性。肌电图和头部 MRI 检查均未见异常。进一步追问先证者病史及家族史, 得知该家系中连续两代成员均有 OPMD 患者, 具有显性遗传模式特点: 先证者之父 50 岁发病, 首发症状为眼睑下垂, 进行性加重伴吞咽困难, 于 70 岁死亡 (死因不详); 先证者 (II 3) 及其二姐 (II 2)、四

弟 (II 4) 为子代中发病并生存的患者, 发病年龄为 53~57 岁, 平均 55.33 岁; 均以眼睑下垂为首发症状 (图 2), 进行性加重, 并于 3~5 年后出现吞咽困难。该家系中 4 例 OPMD 患者的临床资料参见表 1。

二、基因检测结果

该家系中 6 位家族成员的 Sanger 测序结果显示, 先证者之大姐 (II 1)、六妹 (II 6) *PABPN1* 基因无异常, *PABPN1* 基因外显子 1 的碱基序列为 (GCN)₁₀, 即 (GCG)₆(GCA)₃(GCG), 共编码 6 个 (GCG) 丙氨酸重复序列, TA 克隆测序峰图以单峰呈现; 其余 4 位家族成员 *PABPN1* 基因外显子 1 均出现 3 个 (GCG) 异常重复扩增, 为杂合子 (GCN)₁₀/(GCN)₁₃ (图 3), 其中先证者 (II 3) 及其二姐 (II 2)、四弟 (II 4) 已出现明显的临床症状, 先证者之五妹 (II 5) 尚未出现相应临床症状。最终先证者诊断为 OPMD, 该家系明确为 OPMD 家系。

讨 论

本文家系中男女均有发病, 发病年龄 > 50 岁, 以眼睑下垂为首发症状, 进行性加重伴吞咽困难, 但肢体肌力和肌张力正常、新斯的明试验阴性, *PABPN1* 基因检测提示基因型为 (GCN)₁₀/(GCN)₁₃, 结合临床表现和基因检测结果, 最终先证者 (II 3) 及其二姐 (II 2)、四弟 (II 4) 诊断为 OPMD, 该家系明确为 OPMD 家系。

OPMD 发病隐蔽, 多数为显性遗传模式, 少数呈隐性遗传模式, 发病年龄较晚, 眼睑下垂和吞咽困难为主要临床表现, 但二者出现时间不同, 因此应注意与老年性重症肌无力 (MG)、老年性眼睑下垂、



图2 OPMD家系成员眼肌表现 2a 先证者出现眼睑下垂 2b 先证者之二姐出现眼睑下垂 2c 先证者之大姐眼肌表现正常

Figure 2 Clinical manifestations of ocular muscles in family members of OPMD The proband had drooping eyelids (Panel 2a). The second sister of the proband had drooping eyelids (Panel 2b). The proband's elder sister was normal muscle function (Panel 2c).

表1 家系中4例OPMD患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 4 pedigree patients with OPMD

序号	性别	年龄(岁)	发病年龄(岁)	首发症状	主要临床表现
1(I 1)	男性	70	50	眼睑下垂	眼睑下垂,后加重伴吞咽困难
2(II 2)	女性	65	57	眼睑下垂	双侧眼睑下垂,后加重伴吞咽困难
3(II 3)	男性	62	56	眼睑下垂	双侧眼睑下垂,后加重伴吞咽困难
4(II 4)	男性	54	53	眼睑下垂	双侧眼睑下垂

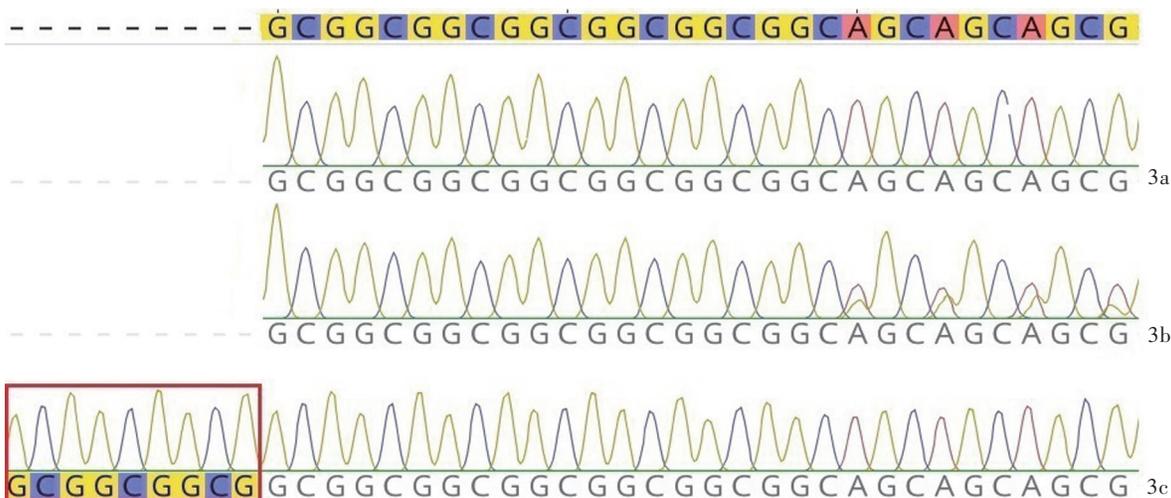


图3 PABPN1基因检测结果 3a 正常PABPN1基因型(GCN)₁₀,即(GCG)₆(GCA)₃(GCG) 3b 先证者存在PABPN1基因杂合突变,可见突变区野生型和突变型等位基因波峰重叠 3c 先证者PABPN1基因经TA克隆测序呈(GCN)₁₃,即(GCG)₉(GCA)₃(GCG),增加3个(GCG)异常重复扩增(红框所示),其基因型为(GCN)₁₀/(GCN)₁₃

Figure 3 PABPN1 gene detection findings PABPN1 normal genotype (GCN)₁₀: (GCG)₆ (GCA)₃ (GCG) (Panel 3a). The PABPN1 gene of the proband was mutated to heterozygous, and the wild-type and mutant allele peaks overlap in the mutant region (Panel 3b). The PABPN1 gene of the proband was sequenced by TA cloning and sequencing showed (GCN)₁₃: (GCG)₉ (GCA)₃ (GCG) was abnormally amplified, an increase of 3 (GCG), which genotype was (GCN)₁₀/(GCN)₁₃ (red box indicates, Panel 3c).

眼咽远端型肌病(OPDM)相鉴别;老年性重症肌无力和老年性眼睑下垂的主要症状为眼睑下垂,但老年性重症肌无力新斯的明试验呈阳性;OPDM的致病机制与GIPCI基因5'非翻译区(GCN)异常重复扩增相关^[13];但上述3种疾病PABPN1基因检测均正常。

PABPN1基因型(GCN)₁₀/(GCN)₁₃广泛见于OPMD家系^[4], (GCN)重复扩增数目与临床症状无显著关联性^[2,7],但是不同基因型的临床症状存有差异。一项针对法国地区354例OPMD患者的研究发现,其(GCN)重复扩增数目可影响疾病严重程度和进展^[14]。有文献报道,眼睑下垂常是携带(GCN)₁₄

的男性OPMD患者的首发症状^[15]。OPMD患者肌肉受累部位及程度有一定的家族聚集性^[16],本文家系均以眼睑下垂为首发症状,进行性加重伴吞咽困难。患者矫正眼睑下垂后可发生严重眼部并发症,推测可能是由于眼球拉伤和眼肌麻痹,暂时性拉绳缝合术是治疗眼部并发症的有效方法^[17]。对于吞咽困难的患者,症状改善维持时间是选择手术治疗的关注点^[18]。OPMD患者肌肉组织病理学可见两种类型包涵体,一种为核内管状细丝样包涵体,呈栅栏样排列,为OPMD所特有;另一种为管丝样包涵体^[19],常用于未行基因诊断前的病理诊断。体外研究和动物实验显示,丙戊酸对OPMD肌细胞和蠕虫

模型具有保护作用,提示其治疗有效^[20];在 OPMD 小鼠模型中测试的一种基因疗法,可以恢复 *PABPN1* 基因在肌细胞胞核内形成的核内包涵体,并防止肌纤维化和肌萎缩,以使肌肉力量恢复至健康水平,从而展现基因治疗的良好应用前景^[21]。

本文家系中具有临床症状的家族成员基因检测显示,*PABPN1* 基因外显子 1 中 3 个(GCG)丙氨酸的异常重复扩增的基因型(GCN)₁₀/(GCN)₁₃,从而证实为 OPMD 家系,提示云南人中存在 *PABPN1* 基因变异。既往研究提示,部分地区 OPMD 的基因变异可能具有“奠基者”效应^[22-24],目前我国报道的 OPMD 患者大多为相同基因型,但临床表现明显不同,进一步表明 OPMD 具有临床表型异质性^[25]。由于目前尚缺乏基因治疗和特异性药物,对症处理或手术治疗是改善临床症状和生活质量的常见方法。通过积累更多地区和人群中的病例临床表型和基因变异数据,并结合肌肉组织活检等临床检测,可以为该病的分子病理学机制、临床诊断与治疗、预后,以及家族遗传咨询提供更全面的信息。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Luigetti M, Lo Monaco M, Mirabella M, Primiano G, Lucchini M, Monforte M, Servidei S. Oculopharyngeal muscular dystrophy: clinical and neurophysiological features [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126:2406-2408.
- [2] Chen B, Yuan Y. Research progress of oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2011, 91: 2083-2085. [陈彬, 袁云. 眼咽型肌营养不良的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2011, 91:2083-2085.]
- [3] Shan J, Chen B, Lin P, Li D, Luo Y, Ji K, Zheng J, Yuan Y, Yan C. Oculopharyngeal muscular dystrophy: phenotypic and genotypic studies in a Chinese population [J]. Neuromolecular Med, 2014, 16:782-786.
- [4] Brais B, Bouchard JP, Xie YG, Rochefort DL, Chrétien N, Tomé FM, Lafrenière RG, Rommens JM, Uyama E, Nohira O, Blumen S, Korczyn AD, Heutink P, Mathieu J, Duranceau A, Codère F, Fardeau M, Rouleau GA. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Nat Genet, 1998, 18:164-167.
- [5] Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: a polyalanine myopathy [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9:76-82.
- [6] Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: a late-onset polyalanine disease [J]. Cytogenet Genome Res, 2003, 100:252-260.
- [7] Chen B, Luan XH, Zheng RL, Lü H, Zhang W, Yuan Y. Oculopharyngeal muscular dystrophy, the clinical, electrophysiologic, myopathological and genetic study in a family [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2008, 41:328-331. [陈彬, 栾兴华, 郑日亮, 吕鹤, 张巍, 袁云. 眼咽型肌营养不良一家系临床、电生理、病理及基因分析[J]. 中华神经科杂志, 2008, 41:328-331.]
- [8] Boukriche Y, Maisonneuve T, Masson C. Neurogenic involvement in a case of oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Muscle Nerve, 2002, 25:98-101.
- [9] Robinson DO, Hilton-Jones D, Mansfield D, Hildebrand GD, Marks S, Mehan D, Ramsay J. Two cases of oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) with the rare PABPN1 c.35G>C; p. Gly12Ala point mutation [J]. Neuromuscular Disord, 2011, 21: 809-811.
- [10] Nakamoto M, Nakano S, Kawashima S, Ihara M, Nishimura Y, Shinde A, Kakizuka A. Unequal crossing-over in unique PABP2 mutations in Japanese patients: a possible cause of oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Arch Neurol, 2002, 59: 474-477.
- [11] You P, Ma Q, Tao T. Gene diagnosis of oculopharyngeal muscular dystrophy in a Chinese family by a GeneScan method [J]. J Clin Lab Anal, 2010, 24:422-425.
- [12] Ye J, Zhang H, Zhou Y, Wu H, Wang C, Shi X. A GCG expansion (GCG)11 in polyadenylate-binding protein nuclear 1 gene caused oculopharyngeal muscular dystrophy in a Chinese family [J]. Mol Vis, 2011, 17:1350-1354.
- [13] Deng J, Yu J, Li P, Luan X, Cao L, Zhao J, Yu M, Zhang W, Lv H, Xie Z, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Wang Q, Liu J, Zhu M, Guo X, Su Y, Liang Y, Liang F, Hayashi T, Maeda MH, Sato T, Ura S, Oya Y, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Zhou C, Yan C, Yuan Y, Hong D, Wang Z. Expansion of GGC repeat in GIPC1 is associated with oculopharyngodistal myopathy [J]. Am J Hum Genet, 2020, 106:793-804.
- [14] Richard P, Trollet C, Stojkovic T, de Beedeviere A, Perie S, Pouget J, Eymard B; Neurologists of French Neuromuscular Reference Centers CORNEMUS and FILNEMUS. Correlation between PABPN1 genotype and disease severity in oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Neurology, 2017, 88: 359-365.
- [15] Chen YH, Long YS, Cai LL, Wang HL, Ma B, Fu JY, Xia Y, Li XY, Xie LC. Clinical and molecular genetic studies of a Chinese family with oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 2015, 41:336-340. [陈永洪, 龙跃生, 蔡莉莉, 王海龙, 马彪, 傅君毅, 夏勇, 李新毅, 解龙昌. 眼咽型肌营养不良一家系临床与分子遗传学研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41:336-340.]
- [16] Chen B, Wang ZX, Luan XH, Hong DJ, Zhang W, Yuan Y. Phenotypic and genotypic studies in 6 Chinese Han families with oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2010, 43:702-706. [陈彬, 王朝霞, 栾兴华, 洪道俊, 张巍, 袁云. 眼咽型肌营养不良汉族六家系的临床和遗传学特点[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43:702-706.]
- [17] Lin TY, Chen AD, Chang CH, Liang WC, Minami N, Nishino I, Lai CS. Severe ocular complications after blepharoptosis correction in the oculopharyngeal muscular dystrophy patient: literature review and case presentation [J]. Ann Plast Surg, 2020, 84(Suppl 1):84-88.
- [18] Kurtz NS, Cote C, Heatwole C, Gagnon C, Youssof S. Patient-reported disease burden in oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Muscle Nerve, 2019, 60:724-731.
- [19] Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b [J]. Am J Med Genet A, 2003, 123A:267-278.
- [20] Abu-Baker A, Parker A, Ramalingam S, Laganieri J, Brais B, Neri C, Dion P, Rouleau G. Valproic acid is protective in cellular and worm models of oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Neurology, 2018, 91:e551-561.

- [21] Malerba A, Klein P, Lu - Nguyen N, Cappellari O, Strings - Ufombah V, Harbaran S, Roelvink P, Suhy D, Trollet C, Dickson G. Established PABPN1 intranuclear inclusions in OPMD muscle can be efficiently reversed by AAV - mediated knockdown and replacement of mutant expanded PABPN1 [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28:3301-3308.
- [22] Partington MW, Mulley JC, Sutherland GR, Hockey A, Thode A, Turner G. X - linked mental retardation with dystonic movements of the hands [J]. Am J Med Genet, 1988, 30:251-262.
- [23] Nasrallah IM, Minarcik JC, Golden JA. A polyalanine tract expansion in Arx forms intranuclear inclusions and results in increased cell death [J]. J Cell Biol, 2004, 167:411-416.
- [24] Davies JE, Wang L, Garcia - Oroz L, Cook LJ, Vacher C, O'Donovan DG, Rubinsztein DC. Doxycycline attenuates and delays toxicity of the oculopharyngeal muscular dystrophy mutation in transgenic mice [J]. Nat Med, 2005, 11:672-677.
- [25] Li HY, Wang GQ, Tang BS, He RD, Wang SX, Li GX. Clinical, imaging and genetic analyses of two Chinese families with oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2020, 19:385-390. [李海燕, 王改青, 唐北沙, 何瑞东, 王书霞, 李光雪. 眼咽型肌营养不良二家系的临床、影像学特点及致病基因分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19:385-390.]

(收稿日期:2021-06-15)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

酶替代治疗 enzyme replacement therapy(ERT)

美国国家生物技术信息中心

National Center for Biotechnology Information(NCBI)

美国食品与药品管理局

Food and Drug Administration(FDA)

美国医学遗传学和基因组学会

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

10米步行试验 10 Meter Walk Test(10MWT)

免疫荧光法 immunofluorescence assay(IFA)

面-肩-肱型肌营养不良症

facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD)

钠质子磁共振波谱

sodium proton magnetic resonance spectroscopy (²³Na-MRS)

脑磁图 magnetoencephalography(MEG)

脑电图 electroencephalography(EEG)

脑静脉系统血栓形成 cerebral venous thrombosis(CVT)

脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

诺福克糖尿病生活质量问卷

Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy(QoL-DN)

欧洲抗风湿病联盟

European League Against Rheumatism(EULAR)

欧洲药品管理局 European Medicines Agency(EMA)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

偏最小二乘法判别分析

partial least squares discrimination analysis(PLS-DA)

平均扩散率 mean diffusivity(MD)

葡萄糖-6-磷酸异构酶

glucose-6-phosphate isomerase(G6PI)

强直性肌营养不良症 myotonic dystrophy(DM)

青少年肌萎缩侧索硬化症

juvenile amyotrophic lateral sclerosis(JALS)

青少年型帕金森病

juvenile-onset Parkinson's disease(JOPD)

氢质子磁共振波谱

hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy(¹H-MRS)

全基因组测序 whole genome sequencing(WGS)

全基因组关联分析 genome-wide association study(GWAS)

全外显子组测序 whole exome sequencing(WES)

人类白细胞抗原 B51

human leukocyte antigen B51(HLA-B51)

人类代谢组数据库 Human Metabolome Database(HMDB)

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)

肉瘤融合蛋白基因 fused in sarcoma(FUS)

肉瘤融合/脂肪肉瘤转运蛋白

fused in sarcoma/translocated in sarcoma(FUS/TLS)

乳酸脱氢酶 lactate dehydrogenase(LDH)

散发性包涵体肌炎 sporadic inclusion body myositis(sIBM)

散发性肌萎缩侧索硬化症

sporadic amyotrophic lateral sclerosis(sALS)

上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)

少突胶质细胞转录因子 2

oligodendrocytes transcription factor-2(Olig-2)

神经白塞病 neuro-Behcet's disease(NBD)

神经损伤评分 Neuropathy Impairment Score(NIS)

神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)

神经纤维瘤病 2 型 neurofibroma 2(NF2)

生长抑素受体 2 somatostatin receptor 2(SSTR2)

十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)