

短串联重复序列相关神经肌肉病临床及机制研究进展

万雅兰 于佳希 邓健文 洪道俊 王朝霞

【摘要】 短串联重复序列 (STR) 是人类基因组的构成部分, 其重复次数易在 DNA 复制过程中发生变化, 当重复次数超过一定阈值时可导致疾病的发生, 其中大多数累及神经系统。随着第三代长读长测序技术的迅速发展和广泛应用, 越来越多的神经肌肉病被证实与 STR 异常扩增有关。本文综述 STR 相关神经肌肉病的临床和机制研究进展, 以为临床研究提供指导。

【关键词】 神经肌肉疾病; 微卫星重复; 综述

Clinical and mechanism research progress on short tandem repeat - related neuromuscular diseases

WAN Ya-lan¹, YU Jia-xi¹, DENG Jian-wen¹, HONG Dao-jun², WANG Zhao-xia¹

¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

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

HONG Dao-jun (Email: hongdaojun@hotmail.com)

【Abstract】 Short tandem repeat (STR) is a component of the human genome, the number of repeats of STR is prone to change during DNA replication, and when it exceeds a certain threshold, it will lead to the occurrence of diseases, most of which involve the nervous system. With the rapid development and wide application of the third generation long read long sequencing technology, more and more neuromuscular diseases have been confirmed to be related to STR variation. This article reviews the clinical and mechanism research progress on STR-related neuromuscular diseases, so as to provide guidance for clinical research.

【Key words】 Neuromuscular diseases; Microsatellite repeats; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071409, U20A20356, 82171846), Beijing Science and Technology New Star Program (No. 2022018), and Capital Health Development Research Special Youth Talent Project (No. 2022-4-40716).

Conflicts of interest: none declared

短串联重复序列 (STR) 又称微卫星 DNA, 是广

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.002

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 82071409); 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: U20A20356); 国家自然科学基金资助项目 (项目编号: 82171846); 北京市科技新星计划 (项目编号: 2022018); 首都卫生发展科研专项青年优才项目 (项目编号: 首发 2022-4-40716)

作者单位: 100034 北京大学第一医院神经内科 (万雅兰, 于佳希, 邓健文, 王朝霞); 330006 南昌大学附属第一医院神经内科 (洪道俊)

通讯作者: 王朝霞, Email: drwangzx@163.com; 洪道俊, Email: hongdaojun@hotmail.com

泛存在于真核生物基因组中具有高度多态性的短 DNA 重复序列, 长度 2~6 个核苷酸, 占人类基因组的 6.77%^[1]。目前, 人类基因组已鉴定出逾 150 万个 STR, 其重复次数在不同物种间、人类种群内及不同个体间均存在变异, 从而构成 STR 基因座的遗传多态性^[2]。STR 长度在 DNA 复制过程中易发生变化, 这是由于链滑动 (strand slippage)、修复错误及二级发夹结构形成所致^[3]。故 STR 长度相对不稳定, 其频繁突变为人类群体的遗传变异提供了来源。但是, 当某些 STR 重复次数超过一定阈值时即可导致疾病发生。迄今全球已报道近 60 种 STR 相关疾病,

表 1 STR 相关神经肌肉病

Table 1. STR-related neuromuscular diseases

疾病名称	致病基因	重复序列区域	重复序列	发病年龄	临床特征
OPDM	<i>LRP12</i>	5'UTR	CGG	成年早期发病	慢性进行性双侧上睑下垂、眼外肌麻痹、面肌无力、咽喉部症状以及远端肢体受累
	<i>GIPC1</i>	5'UTR	CGG		
	<i>NOTCH2NLC</i>	5'UTR	CGG		
	<i>RILPL1</i>	5'UTR 或外显子区	CGG		
NIID-M	<i>NIOTCH2NLC</i>	5'UTR	CGG	成年期发病	成年期发病的肢体肌无力, 伴或不伴眼外肌、面肌、咽喉肌无力, 可伴脑白质病变
OPML	<i>LOC6423</i>	5'UTR	CGG	青少年至成年早期发病	上睑下垂、眼球活动受限、吞咽困难、构音障碍、四肢肌无力, 大脑萎缩以及皮髓质交界处白质高信号
KD	<i>AR</i>	外显子区	CAG	中年期发病	肢体近端骨骼肌和舌肌慢性进行性无力、肌萎缩, 常伴姿势性震颤、感觉异常、自主神经损害及内分泌异常(男性乳房发育、睾丸萎缩、生殖能力下降)
OPMD	<i>PABPN1</i>	外显子区	GCN	中年期发病	缓慢进行性上睑下垂、吞咽困难、构音障碍和肢体近端肌无力
ALS/FTD	<i>HTT</i>	外显子区	CAG	中老年期发病	上下运动神经元损伤, 常伴痴呆
	<i>NIPA1</i>	外显子区	GCG	中老年期发病	
	<i>ATXN2</i>	5'UTR	CAG	中老年期发病	
	<i>C9orf72</i>	内含子区	GGGGCC	中年期发病	
CANVAS	<i>RFC1</i>	内含子区	AAGGG	中老年期发病	小脑性共济失调、前庭功能减退和非长度依赖性感觉神经病, 病情进展缓慢, 可伴自主神经病变、慢性咳嗽
DM2 型	<i>CNBP</i>	内含子区	CCTG	成年期发病	主要以肌强直及肌无力为主, 肌肉受累以肢体近端显著, 常伴弥漫性肌肉疼痛
DM1 型	<i>DMPK</i>	3'UTR	CTG	各年龄段均可发病	肌强直、肌无力和早发白内障(三联征), 肢体远端、面肌、咀嚼肌受累, 可合并心脏、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、中枢神经系统受累

OPDM, oculopharyngodistal myopathy, 眼咽远端型肌病; NIID-M, neuronal intranuclear inclusion disease muscle weakness-dominant type, 神经元核内包涵体病-肌无力型; OPML, oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy, 伴脑白质病变的眼咽肌病; KD, Kennedy's disease, 肯尼迪病; OPMD, oculopharyngeal muscular dystroph, 眼咽型肌营养不良; ALS/FTD, amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia, 肌萎缩侧索硬化和额颞叶痴呆; CANVAS, cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome, 小脑性共济失调、神经病变、前庭功能障碍综合征; DM, myotonic dystrophy, 强直性肌营养不良; UTR, untranslated region, 非翻译区

其中大多数累及神经系统^[4-5], 发病特点包括致病性重复扩增分布区域广泛; 重复次数从数十次增至数千次不等; 遗传模式多样; 部分疾病种类存在遗传早现现象; STR 体细胞不稳定^[4-5]。随着第二代测序技术(NGS)和第三代长读长测序技术的应用, STR 相关神经肌肉病谱系也在不断扩大, 基于此, 本文拟从临床表型、遗传诊断、治疗与管理等方面对 STR 异常扩增引起的主要神经肌肉病进行综述, 以期为临床诊断及基因报告解读提供指导。

一、STR 相关神经肌肉病临床表型

目前, STR 相关神经肌肉病可达数十种, 包括眼咽远端型肌病(OPDM), 神经元核内包涵体病-肌无力型(NIID-M), 伴脑白质病变的眼咽肌病(OPML), 肯尼迪病(KD), 眼咽型肌营养不良(OPMD), 小脑性共济失调、神经病变、前庭功能障碍综合征(CANVAS), C9orf72 相关肌萎缩侧索硬化和额颞叶痴呆(ALS/FTD), 以及强直性肌营养不良(DM)1 型和 2 型等。近年有研究显示, 亨廷顿病(HD)、脊髓

小脑性共济失调(SCA)2 型或 3 型、*NIPA1* 等基因动态变异患者同样可以表现为典型的神经肌肉病^[6-7]。笔者根据致病基因 STR 异常扩增所在区域[5'非翻译区(5'UTR)、外显子区、内含子区和 3'非翻译区(3'UTR)], 重点阐述上述十数种典型 STR 相关神经肌肉病之表型特点(表 1)。

1. 致病基因 STR 异常扩增位于 5'UTR 区域

(1) 眼咽远端型肌病: 是一种罕见的成年早期发病的遗传性神经肌肉病, 临床表现以慢性进行性双侧上睑下垂、眼外肌麻痹、面肌无力、咽喉部症状、肢体远端肌无力为主要特征, 病理改变呈肌纤维内镶边空泡和核内包涵体形成。自 1977 年日本 Satoyoshi 和 Kinoshita^[8]首次报告眼咽远端型肌病以来, 日本、中国、韩国、泰国、土耳其、美国、荷兰、英国、意大利等国家陆续报道 300 余例患者^[9-13], 遗传模式包括常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传及散发^[14-15]。2019 年, Ishiura 等^[16]通过全基因组测序(WGS)数据分析首次确定 *LRP12* 基因(MIM:

618299)5'UTR 区 CGG 重复扩增是眼咽远端型肌病的致病基因;此后 3 年中,研究者通过第三代长读长测序技术又相继发现 *GIPC1* (MIM: 6605072)、*NOTCH2NLC* (MIM: 618025) 和 *RILPL1* (MIM: 614092) 基因 5'UTR 区或启动子区 CGG 重复扩增亦参与致病,并被视作第 2、第 3 和第 4 个遗传性致病基因^[9,11-13,17-18]。根据基因类型不同,可以将眼咽远端型肌病分为 4 种亚型,即 OPDM1 型 (MIM: 164310)、OPDM2 型 (MIM: 618940)、OPDM3 型 (MIM: 619473) 和 OPDM4 型 (MIM: 619790)。尽管遗传方式不同,但目前报道的致病基因均为杂合突变。目前,眼咽远端型肌病致病基因相关研究主要基于东亚人群。日本 OPDM1 型、OPDM2 型和 OPDM3 型患者分别占基因检测确诊眼咽远端型肌病患者的 78.31%、13.25% 和 8.43%^[9,11,13],然而中国队列研究发现,OPDM1 型、OPDM2 型、OPDM3 型和 OPDM4 型患者分别占 3.9%、37.3%、13.7% 和 21.6%,仍有约 20% 患者致病基因不明^[13,17]。对不同研究的分析表明,OPDM1 型常见于日本,但其在我国却是发病率最低的亚型;而 OPDM2 型则在中国人所占比例最高,日本较为少见,提示 CGG 重复扩增相关基因可能具有奠基者效应。目前,有限的研究表明,OPDM2 型重复次数与发病年龄呈负相关关系,但在其他亚型的研究中并未观察到明显相关性^[9]。不同亚型致病基因的正常重复次数(患者重复次数)分别为,OPDM1 型 13~45 次(患者 85~289 次)、OPDM2 型 12~32 次(患者 73~164 次)、OPDM3 型 6~26 次(患者 128~198 次)、OPDM4 型 9~16 次(患者 139~197 次)^[14]。有研究发现,不同致病基因可以导致相同的临床表型^[14],因此推测致病范围内 CGG 重复扩增在眼咽远端型肌病的发病机制中发挥关键作用,重复扩增在 RNA 和(或)蛋白质水平上具有功能获得(GOF)机制,而超过阈值的重复扩增可导致致病基因高甲基化修饰,引起扩增的等位基因中 CGG 重复转录沉默,因此出现轻度表型或无症状携带者。(2)伴脑白质病变的眼咽肌病:是 Ishiura 等^[16]于 2019 年首次报告的一种新型以眼咽肌病、四肢无力和白质脑病为特征的遗传性疾病。目前全球仅日本报道一家系 4 代伴脑白质病变系谱,该家系中 7 例患者出现上睑下垂、眼动受限、吞咽困难、构音障碍和四肢无力症状,部分患者同时伴有其他系统的临床表型,包括严重胃肠道运动障碍、呼吸衰竭、共济失调、膀胱功能障碍、震颤和扩

张型心肌病;头部 MRI 可见脑萎缩、皮髓质交界处白质高信号;部分患者骨骼肌组织活检呈非特异性肌病样改变^[16]。此外,该研究团队通过 WGS 数据分析,确定定位于染色体 10q22 的 *LOC642361/ NUTM2B-AS1* 基因 5'UTR 区 CGG 重复扩增是伴脑白质病变的眼咽肌病致病基因^[16]。(3)NIID-M:神经元核内包涵体病于 1968 年首次报道^[19];由于当时诊断手段主要依靠尸检,因此在随后 40 余年里全球仅报道 40 余例患者^[20]。至 2011 年,皮肤组织活检的应用使该疾病的诊断更加方便^[21];但直到 2019 年,4 个不同研究团队分别独立鉴定出人类特异性 *NOTCH2NLC* 基因在 5'UTR 区的 GCG 重复扩增,方才明确神经元核内包涵体病的遗传病因^[16,22-23]。此后对该病的报道逐渐增多,其临床表型也从以发作性脑病为代表的中枢神经系统受累伴周围神经病及自主神经功能损害,扩展至帕金森病(PD)、原发性震颤(ET)、多系统萎缩(MSA)、阿尔茨海默病(AD)、额颞叶痴呆(FTD)、肌萎缩侧索硬化(ALS)和 NIID-M 型^[24]。其中 NIID-M 型主要表现为周围神经病导致的面部、咽喉部、四肢肌力减弱症状,但也有少数患者为肌肉原发病导致的肌无力症状,包括 OPDM3 型,其临床特征为成年期发病的进行性肢体肌无力,伴或不伴眼部、面部、咽喉部肌无力^[12]。上述肌病型患者一般无典型神经元核内包涵体病表现,对一 NIID-M 型家系 4 名成员进行头部 MRI 检查的研究中,仅 1 例患者存在脑白质病变;可能的致病机制包括毒性多肽功能获得机制和毒性 RNA 功能获得机制^[12]。

2. 致病基因 STR 异常扩增位于外显子区域

(1)肯尼迪病:亦称脊髓和延髓肌萎缩症(OMIM: 313200),是一种罕见的 X 连锁遗传性下运动神经疾病,选择性累及脊髓前角细胞和脑干运动神经核;临床以渐进性肌无力、痛性痉挛、震颤等症状首发,逐渐出现肢体及面部肌萎缩、延髓麻痹,可伴有男性乳房发育或生殖能力下降等雄激素不敏感表现^[25]。*AR* 基因中编码谷氨酰胺的 CAG 重复扩增 > 37 次是该病的致病变异^[26],这种变异蛋白质的毒性可影响运动神经元和肌肉功能。1968 年, Kennedy 等^[27]描述两家系 11 例肯尼迪病患者临床特征,发现其遗传方式为 X 连锁隐性遗传。除运动神经元丢失外,患者还伴感觉神经病变^[28]。研究显示,肯尼迪病与 *AR* 基因外显子 1 的 CAG 重复扩增有关^[29];突变蛋白质的毒性主要源于雄激素依赖性功能获得

或功能丧失,上述机制或可解释此类患者出现的男性乳房发育、生育能力下降等内分泌症状^[26]。(2)眼咽型肌营养不良:是一种晚发型遗传性肌病,以缓慢进行性上睑下垂、吞咽困难和肢体近端肌无力为特征,聚腺苷 *PABPN1* 基因外显子 1 丙氨酸编码 (GCN)_n 重复扩增(患者重复次数为 11~18 次,正常人为 10 次)是其致病原因^[30],随着病情进展,患者可逐渐出现窒息感、食物反流甚至吸入性肺炎。研究显示,发生突变的蛋白质可形成具有细胞毒性的核内聚集体,后者则可抑制各种转录因子、分子伴侣和 RNA 结合蛋白的功能,继而使野生型细胞核型多聚腺嘌呤核糖核苷酸结合蛋白(PABPN1)表达水平降低,最终影响该蛋白质发挥正常功能^[31]。

3. 致病基因 STR 异常扩增位于内含子区域

(1)CANVAS:躯体感觉异常是许多小脑性共济失调合并双侧前庭病变个体的特征,故有学者将这种临床综合征定义为 CANVAS;临床表现为中老年发病的慢性咳嗽、感觉障碍、感觉共济失调、前庭病变或这些症状的组合^[32],*RFC1* 基因 AAGGG 重复扩增纯合突变是其病因^[33]。目前对于 *RFC1* 基因重复扩增的致病机制尚不十分清楚,病理学研究提示,CANVAS 典型脑部病理改变为神经元丢失,尤以小脑、黑质和蓝斑最为显著;若腓肠神经也出现此种病理改变,则提示无论大直径还是小直径有髓纤维数量均有所减少,但缺乏明显的轴突再生证据^[34-35]。(2)*C9orf72* 相关肌萎缩侧索硬化和额颞叶痴呆:肌萎缩侧索硬化是发生于成人的神经系统变性疾病,病死率极高^[36],主要表现为上下运动神经元损伤共存^[37]。绝大多数(90%)肌萎缩侧索硬化病例均呈散发,仅小部分(10%)病例由 *C9orf72*、*FUS*、*SOD1* 等基因变异引起^[38],*C9orf72* 基因 GGGGCC 六核苷酸重复扩增为致病变异^[39],与健康对照者的 2~30 个六核苷酸重复序列相比,肌萎缩侧索硬化患者可有 100~1600 个重复序列^[40]。肌萎缩侧索硬化是一种复杂疾病,发病机制尚未阐明,RNA 代谢异常、线粒体功能改变,氧化应激,神经元兴奋性调节、轴突运输、炎症反应控制障碍,蛋白质折叠降解等均参与疾病的发生发展^[41]。(3)DM2 型:DM1 型和 DM2 型是常染色体显性遗传性多系统疾病,分别由 *DMPK* 和 *CNBP*(既往称为 *ZNF9* 基因)基因中不稳定的重复扩增引起,其中,定位于染色体 3q21 的 *CNBP* 基因内含子 1 CCTG 重复扩增是其致病原因^[42]。强直性肌营养不良是成人最常见肌营养不良亚型,不同

人群发病率存在较大差异,DM2 型(1/10 万)发病率远低于 DM1 型[(8~11)/10 万]^[43],在临床表现、分子机制、病理改变等方面二者也有所不同,DM2 型主要表现为缓慢进行性四肢近端肌无力,患者可终身保持行走能力,病程中以肌张力障碍和典型肌肉疼痛为主征,同时伴有心脏传导功能异常、早发白内障(50 岁以下)或内分泌异常^[44]。虽然两种类型均以肌无力伴肌强直为特征,但 DM2 型的表型和临床过程比 DM1 型更轻,肌电图观察到的典型“肌强直电位”也更少,且 DM2 型患者均于成年期发病,肌肉受累以近端显著,伴弥漫性肌肉疼痛。发病机制上,DM1 型与 DM2 型类似,均因扩增重复序列转录本形成的核病灶对 RNA 结合蛋白形成“阻隔”,尤其是肌盲蛋白(MBNL)家族中 RNA 结合蛋白,导致功能性 MBNL 蛋白耗损和一些 MBNL 依赖性转录本发生剪接错误^[45]。

4. 致病基因 STR 异常扩增位于 3' UTR 区域

DM1 型由 *DMPK* 基因 3' UTR 区 CTG 重复扩增所致^[46],与 DM2 型相比,受累肌肉主要分布于四肢远端,并伴上睑下垂,眼咽部、颈屈肌无力^[45]。DM1 型临床表现复杂多样,根据发病年龄可分为先天型、儿童期发病型、成年期发病型(典型)和晚发型(轻型)共 4 种亚型^[47];典型患者临床表现为肌强直、肌无力、肌萎缩、晶状体浑浊,而且心脏传导系统、中枢神经系统、消化系统、内分泌系统、呼吸系统、皮肤均可受累,同时还可以出现精神心理问题^[45,48]。虽然 DM1 型与 DM2 型基因突变位点不同,但发病机制相似,均以 RNA 毒性作用为主,主要通过以下机制发挥致病作用:(1)3' UTR 区 CTG 重复扩增影响多种剪切因子,如 CUG 结合蛋白 1 (CELF1) 和 MBNL1 在细胞核中的水平^[48]。(2)影响转录或转录后调节网络^[49]。(3)形成具有毒性的多聚谷氨酰胺多肽聚合物^[50]。

二、STR 相关神经肌肉病遗传诊断

对神经肌肉病患者进行诊断之前,应详细询问病史,并通过体格检查和实验室检查排除获得性病因,因 STR 相关神经肌肉病往往具有典型临床特征,如眼咽远端型肌病患者眼肌、面肌、咽喉肌、四肢远端受累重于近端;伴脑白质病变的眼咽肌病患者眼肌、咽喉肌受累,MRI 显示皮髓质交界处高信号;肯尼迪病患者除肌无力症状多伴有内分泌症状;CANVAS 除周围神经病外,尚有小脑性共济失调及前庭受累;DM1 型有早发白内障、胰岛素抵抗等

特征性临床症状。由于绝大多数 STR 相关神经肌肉病患者均呈显性遗传,可溯及阳性家族史,因此仔细询问家族史、绘制家系图对疾病诊断也有重要提示意义。值得注意的是,由于遗传早现现象,一些患者在初诊时看似家族史阴性,如果此时进行基因连锁分析,有可能错将重复扩增突变携带者当作健康家系成员,从而影响对致病基因的研究。因此,对于动态突变的患者及家系成员,需长期随访。

经病史询问、体格检查及家系分析高度怀疑某种 STR 相关神经肌肉病时,应通过重复引物聚合酶链反应(RP-PCR)检测相应基因,对于临床表型明确,但对已知基因筛查未明确病因的患者,可考虑第三代长读长测序技术以检出新基因变异。值得注意的是,虽然目前已进入依赖基因检测诊断的时代,但仍不可忽略病理学检查在疾病诊断中的作用,如神经元核内包涵体病中的核内包涵体、眼咽远端型肌病中的镶边空泡和核内包涵体、DM1 型中的大量肌纤维核内移现象和肌膜下肌浆块结构,均对疾病诊断有较大提示意义。

三、STR 相关神经肌肉病治疗与管理

1. 治疗 由于对 STR 相关神经肌肉病认识较晚,大多数疾病缺乏特效治疗,仅可通过康复训练、家庭护理及少数非特异性药物在一定程度上延长患者生存期。由于致病基因功能较为明确,肯尼迪病的药物治疗进展稍快,2017 年日本批准上市首个治疗肯尼迪病的药物醋酸亮丙瑞林(leuprorelin acetate),作为一种促性腺激素释放激素(GnRH)激动药,醋酸亮丙瑞林可竞争垂体 GnRH 受体,减少雄激素受体(AR)^[51]。STR 相关神经肌肉病的治疗前景与其他遗传性神经肌肉病一样,有前景的方向为基因替代治疗、反义寡核酸药物、靶向蛋白降解技术、小分子药物筛选和基因组编辑技术等^[52]。

2. 管理 与其他病因造成的神经肌肉病的管理类似,STR 相关神经肌肉病的管理对患者生活质量及生存期延长均至关重要,主要以呼吸道管理、消化道管理、心脏管理为主。呼吸道管理需监测肺功能及多导睡眠图监测,必要时可辅助人工通气;消化道管理主要监测指标为体重,体重过轻可能意味着营养缺乏,必要时需鼻胃管辅助^[53];心脏管理以监测心电图、超声心动图、动态心电图为主,必要时药物对症治疗及手术治疗。

随着第三代长读长测序技术的发展及广泛应用,STR 相关神经肌肉病逐渐引起重视,使得 NGS 测

序无法找出病因的神经肌肉病得以明确诊断;此外,RP-PCR 可降低筛选成本,使快速拓宽已知基因的新表型成为可能。值得注意的是,只有全面进行临床资料收集、家系分析、基因检测、病理研究,才能进行准确诊断,不能过度依赖基因检测结果。未来的研究方向,首先需借助第三代长读长测序技术继续发现新的致病基因,同时要求临床医师具备生物信息分析能力及进行功能验证的能力;对于已鉴定出的致病基因,借助软件分析、细胞模型、动物模型等多种方法,研究致病机制;针对疾病的治疗方面,对于致病机制相对明确的疾病,可基于相应病因设计药物,而对于一时难以明确致病机制的疾病,可借助高通量小分子药物筛选及靶向蛋白降解方法设计相应药物。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chintalaphani SR, Pineda SS, Deveson IW, Kumar KR. An update on the neurological short tandem repeat expansion disorders and the emergence of long-read sequencing diagnostics [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9:98.
- [2] Shi Y, Niu Y, Zhang P, Luo H, Liu S, Zhang S, Wang J, Li Y, Liu X, Song T, Xu T, He S. Characterization of genome-wide STR variation in 6487 human genomes [J]. *Nat Commun*, 2023, 14:2092.
- [3] Verbiest M, Maksimov M, Jin Y, Anisimova M, Gymrek M, Bilgin Sonay T. Mutation and selection processes regulating short tandem repeats give rise to genetic and phenotypic diversity across species [J]. *J Evol Biol*, 2023, 36:321-336.
- [4] Malik I, Kelley CP, Wang ET, Todd PK. Molecular mechanisms underlying nucleotide repeat expansion disorders [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22:589-607.
- [5] Depienne C, Mandel JL. 30 years of repeat expansion disorders: what have we learned and what are the remaining challenges [J]? *Am J Hum Genet*, 2021, 108:764-785.
- [6] Dewan R, Chia R, Ding J, Hickman RA, Stein TD, Abramzon Y, Ahmed S, Sabir MS, Portley MK, Tucci A, Ibáñez K, Shankaracharya FNU, Keagle P, Rossi G, Caroppo P, Tagliavini F, Waldo ML, Johansson PM, Nilsson CF, Rowe JB, Benussi L, Binetti G, Ghidoni R, Jabbari E, Viollet C, Glass JD, Singleton AB, Silani V, Ross OA, Ryten M, Torkamani A, Tanaka T, Ferrucci L, Resnick SM, Pickering-Brown S, Brady CB, Kowal N, Hardy JA, Van Deerlin V, Vonsattel JP, Harms MB, Morris HR, Ferrari R, Landers JE, Chiò A, Gibbs JR, Dalgard CL, Scholz SW, Traynor BJ; American Genome Center (TAGC), FALS Sequencing Consortium, Genomics England Research Consortium, International ALS/FTD Genomics Consortium (iAFGC), International FTD Genetics Consortium (IFGC), International LBD Genomics Consortium (iLBDGC), NYGC ALS Consortium, PROSPECT Consortium. Pathogenic huntingtin repeat expansions in patients with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neuron*, 2021, 109:448-460.e4.
- [7] Park YW, Joers JM, Guo B, Hutter D, Bushara K, Adanyeguh IM, Eberly LE, Öz G, Lenglet C. Corrigendum: assessment of cerebral and cerebellar white matter microstructure in spinocerebellar ataxias 1, 2, 3, and 6 using diffusion MRI [J].

- Front Neurol, 2022, 13:1038298.
- [8] Satoyoshi E, Kinoshita M. Oculopharyngodistal myopathy [J]. Arch Neurol, 1977, 34:89-92.
- [9] 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.
- [10] Kumutpongpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, Ishiura H, Tsuji S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Ono K, Shimizu T, Kawata A, Shimohama S, Toyooka K, Endo K, Toru S, Sasaki O, Isahaya K, Takahashi MP, Iwasa K, Kira JI, Yamamoto T, Kawamoto M, Hamano T, Sugie K, Eura N, Shiota T, Koide M, Sekiya K, Kishi H, Hideyama T, Kawai S, Yanagimoto S, Sato H, Arahata H, Murayama S, Saito K, Hara H, Kanda T, Yaguchi H, Imai N, Kawagashira Y, Sanada M, Obara K, Kaido M, Furuta M, Kurashige T, Hara W, Kuzume D, Yamamoto M, Tsugawa J, Kishida H, Ishizuka N, Morimoto K, Tsuji Y, Tsuneyama A, Matsuno A, Sasaki R, Tamakoshi D, Abe E, Yamada S, Uzawa A; OPDM_LRP12 Study Group. Clinicopathologic features of oculopharyngodistal myopathy with LRP12 CGG repeat expansions compared with other oculopharyngodistal myopathy subtypes[J]. JAMA Neurol, 2021, 78:853-863.
- [11] Ogasawara M, Iida A, Kumutpongpanich T, Ozaki A, Oya Y, Konishi H, Nakamura A, Abe R, Takai H, Hanajima R, Doi H, Tanaka F, Nakamura H, Nonaka I, Wang Z, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. CGG expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8:204.
- [12] Yu J, Deng J, Guo X, Shan J, 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, Zhou B, Li P, Liu Y, Wang Y, Yan C, Hong D, Yuan Y, Wang Z. The GGC repeat expansion in NOTCH2NLC is associated with oculopharyngodistal myopathy type 3[J]. Brain, 2021, 144:1819-1832.
- [13] Yu J, Shan J, Yu M, Di L, Xie Z, Zhang W, Lv H, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Guo X, Wang Y, Xi J, Zhu W, Da Y, Hong D, Yuan Y, Yan C, Wang Z, Deng J. The CGG repeat expansion in RILPL1 is associated with oculopharyngodistal myopathy type 4[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109:533-541.
- [14] Yu J, Deng J, Wang Z. Oculopharyngodistal myopathy [J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35:637-644.
- [15] Eura N, Noguchi S, Ogasawara M, Kumutpongpanich T, Hayashi S, Nishino I; OPDM/OPMD Image Study Group. Characteristics of the muscle involvement along the disease progression in a large cohort of oculopharyngodistal myopathy compared to oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. J Neurol, 2023.[Epub ahead of print]
- [16] Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shiota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shii Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease[J]. Nat Genet, 2019, 51:1222-1232.
- [17] Xi J, Wang X, Yue D, Dou T, Wu Q, Lu J, Liu Y, Yu W, Qiao K, Lin J, Luo S, Li J, Du A, Dong J, Chen Y, Luo L, Yang J, Niu Z, Liang Z, Zhao C, Lu J, Zhu W, Zhou Y. 5' UTR CGG repeat expansion in GIPC1 is associated with oculopharyngodistal myopathy[J]. Brain, 2021, 144:601-614.
- [18] Zeng YH, Yang K, Du GQ, Chen YK, Cao CY, Qiu YS, He J, Lv HD, Qu QQ, Chen JN, Xu GR, Chen L, Zheng FZ, Zhao M, Lin MT, Chen WJ, Hu J, Wang ZQ, Wang N. GGC repeat expansion of RILPL1 is associated with oculopharyngodistal myopathy[J]. Ann Neurol, 2022, 92:512-526.
- [19] Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, Haydon GB. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease: a possible residuum of an old herpesvirus infection[J]. Acta Neuropathol, 1968, 10:54-73.
- [20] Lu X, Hong D. Neuronal intranuclear inclusion disease: recognition and update [J]. J Neural Transm (Vienna), 2021, 128:295-303.
- [21] Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Neurology, 2011, 76:1372-1376.
- [22] Boivin M, Charlet-Berguerand N. Trinucleotide CGG repeat diseases: an expanding field of polyglycine proteins [J]? Front Genet, 2022, 13:843014.
- [23] Deng J, Gu M, Miao Y, Yao S, Zhu M, Fang P, Yu X, Li P, Su Y, Huang J, Zhang J, Yu J, Li F, Bai J, Sun W, Huang Y, Yuan Y, Hong D, Wang Z. Long-read sequencing identified repeat expansions in the 5'UTR of the NOTCH2NLC gene from Chinese patients with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. J Med Genet, 2019, 56:758-764.
- [24] Cao L, Yan Y, Zhao G. NOTCH2NLC-related repeat expansion disorders: an expanding group of neurodegenerative disorders [J]. Neurol Sci, 2021, 42:4055-4062.
- [25] Liu AH, Liu Z, Chang LL, Xu Y. Research progress on the pathogenesis of Kennedy's disease [J]. Guo Ji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi, 2014, 41:284-288.[刘爱华, 刘卓, 常蕾蕾, 徐运. 肯尼迪病发病机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41:284-288.]
- [26] Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease [J]. J Neurol, 2019, 266:565-573.
- [27] Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait[J]. Neurology, 1968, 18:671-680.
- [28] Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1982, 45:1012-1019.
- [29] La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy[J]. Nature, 1991, 352:77-79.
- [30] Yamashita S. Recent progress in oculopharyngeal muscular dystrophy[J]. J Clin Med, 2021, 10:1375.
- [31] Jordan DR, Klapper SR, Farmer J. Oculopharyngeal muscular dystrophy ptosis, Mueller's muscle involvement, and a review of management over 34 years[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2022, 38:535-542.
- [32] Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM, Mossman S, Chancellor AM, McLean CA, Storey E. Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome[J]. Neurology, 2011, 76:1903-1910.
- [33] Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, Sobreira NLM, Pope K, Smith KR, Gillies G, Diakumis P, Dolzhenko E, Eberle MA,

- Barcina MG, Breen DP, Chancellor AM, Cremer PD, Delatycki MB, Fogel BL, Hackett A, Halmagyi GM, Kapetanovic S, Lang A, Mossman S, Mu W, Patrikios P, Perlman SL, Rosemergy I, Storey E, Watson SRD, Wilson MA, Zee DS, Valle D, Amor DJ, Bahlo M, Lockhart PJ. Bioinformatics - based identification of expanded repeats: a non-reference intronic pentamer expansion in RFC1 causes CANVAS[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105:151-165.
- [34] Khurana V, de Gusmao CM, Glover M, Helgager J. Case 20-2021: a 69-year-old man with ataxia[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385:165-175.
- [35] Tagliapietra M, Incensi A, Ferrarini M, Mesiano N, Furia A, Rizzo G, Liguori R, Cavallaro T, Monaco S, Fabrizi GM, Donadio V. Clinical and pathology characterization of small nerve fiber neuro (no) pathy in cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2023.[Epub ahead of print]
- [36] Chang C, Zhao Q, Liu P, Yuan Y, Liu Z, Hu Y, Li W, Hou X, Tang X, Jiao B, Guo J, Shen L, Jiang H, Tang B, Zhang X, Wang J. ALS-plus related clinical and genetic study from China [J]. *Neurol Sci*, 2023.[Epub ahead of print]
- [37] Jiang Z, Wang Z, Wei X, Yu XF. Inflammatory checkpoints in amyotrophic lateral sclerosis: from biomarkers to therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1059994.
- [38] Chakraborty A, Diwan A. Biomarkers and molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *AIMS Neurosci*, 2022, 9:423-443.
- [39] DeJesus - Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS [J]. *Neuron*, 2011, 72:245-256.
- [40] Morón-Oset J, Fischer LKS, Jauré N, Zhang P, Jahn AJ, Supèr T, Pahl A, Isaacs AM, Grönke S, Partridge L. Repeat length of C9orf72 - associated glycine - alanine polypeptides affects their toxicity[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11:140.
- [41] Zhou W, Xu R. Current insights in the molecular genetic pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1189470.
- [42] Liguori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9[J]. *Science*, 2001, 293:864-867.
- [43] Rastelli E, Montagnese F, Massa R, Schoser B. Towards clinical outcome measures in myotonic dystrophy type 2: a systematic review[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31:599-609.
- [44] Gonzalez-Perez P, D'Ambrosio ES, Picher-Martel V, Chuang K, David WS, Amato AA. Parent - of - origin effect on the age at symptom onset in myotonic dystrophy type 2[J]. *Neurol Genet*, 2023, 9:e200073.
- [45] Hamel JI. Myotonic dystrophy[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2022, 28:1715-1734.
- [46] Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member [J]. *Cell*, 1992, 68:799-808.
- [47] Visconti VV, Macrì E, D'Apice MR, Centofanti F, Massa R, Novelli G, Botta A. In cis effect of DMPK expanded alleles in myotonic dystrophy type 1 patients carrying variant repeats at 5' and 3' ends of the CTG array[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:10129.
- [48] Ozimski LL, Sabater - Arcis M, Bargiela A, Artero R. The hallmarks of myotonic dystrophy type 1 muscle dysfunction[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, 96:716-730.
- [49] López-Martínez A, Soblechero-Martín P, de-la-Puente-Ovejero L, Nogales - Gadea G, Arechavala - Gomeza V. An overview of alternative splicing defects implicated in myotonic dystrophy type I [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11:1109.
- [50] Castelli LM, Huang WP, Lin YH, Chang KY, Hautbergue GM. Mechanisms of repeat - associated non - AUG translation in neurological microsatellite expansion disorders[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49:775-792.
- [51] Ma Z, Zhao HH, Luo MT, Cheng X, Niu Q. Research progress on pathogenesis and drug treatment of Kennedy's disease [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2022, 30:350-356.[马志, 赵慧慧, 罗茂涛, 程曦, 牛琦. 肯尼迪病的发病机制和药物治疗研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30:350-356.]
- [52] Wei CJ, Xiong H. Progress on the treatment of hereditary neuromuscular diseases[J]. *Beijing Yi Xue*, 2018, 40:390-392. [魏翠洁, 熊晖. 遗传性神经肌肉病治疗进展[J]. *北京医学*, 2018, 40:390-392.]
- [53] Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: diagnosis and management[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2018, 104(1S): S89-S95.

(收稿日期:2023-08-09)

(本文编辑:袁云)

下期内容预告 本刊 2023 年第 10 期报道专题为颅脑创伤,重点内容包括:应重视低资源配置条件下颅脑创伤救治;脑损伤后意识障碍神经电生理监测方法研究进展;颅脑创伤脑脊液生物学标志物研究进展;颅脑创伤后泛素-蛋白酶体系统和自噬系统机制研究进展;中型和重型颅脑创伤小鼠模型骨窗封闭影响研究;多学科诊疗模式下重型颅脑创伤合并严重多发伤预后影响因素分析;颅脑创伤后脑瘤患者去骨瓣减压术后脑积水危险因素分析及贝叶斯网络模型构建;特重型颅脑创伤患者预后不良影响因素分析;高龄肺癌患者颅脑创伤后脑出血合并下肢深静脉血栓抗凝药物治疗一例