

RFC1 基因动态突变相关多系统萎缩一例

姜季季 蒋施瑞 李文逸 赵敏 张慧颖 徐俊

【关键词】 多系统萎缩； 三核苷酸重复扩增； 基因； 突变； 病例报告

【Key words】 Multiple system atrophy; Trinucleotide repeat expansion; Genes; Mutation; Case reports

Dynamic mutations of RFC1-related to multiple system atrophy: one case report

JIANG Ji-wei, JIANG Shi-rui, LI Wen-yi, ZHAO Min, ZHANG Hui-ying, XU Jun

Center of Neurology, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases; Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: XU Jun (Email: neurojun@126.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071187, 81870821).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 48 岁, 因行走不稳 2 年, 加重伴言语笨拙、尿频 1 年, 于 2021 年 5 月 20 日入院。患者入院前 2 年(2019 年 3 月)无明显诱因出现行走不稳, 直线行走不能, 伴踩棉花感, 此后症状呈进行性加重, 伴右手笨拙, 书写困难, 当地医院头部 MRI 提示“腔隙性梗死”, 予以阿司匹林 100 mg/d 口服, 未见明显好转。1 年前(2020 年 5 月)逐渐出现言语笨拙, 语言含糊, 无饮水呛咳、吞咽困难, 伴尿频、尿急, 久站后心慌、头晕, 晕厥 1 次, 伴性功能障碍, 当地医院 MRI 检查显示脑干和小脑萎缩; 直立倾斜试验卧位血压 130/95 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 站立 3 分钟后血压 98/75 mm Hg, 提示直立性低血压, 考虑不排除多系统萎缩(MSA), 予以维生素 B₁ 10 mg/次(3 次/d)和甲钴胺 5 mg/d(3 次/d)口服营养支持并避免直立性低血压等, 但行走不稳和语言含糊症状进一步加重, 遂至我院神经内科门诊就诊, 门诊以“行走不稳待查”收入院。患者自发病以来, 无意识障碍, 无抽搐发作和肢体不灵活, 无视物不清和复视, 精神良好, 睡眠、饮食尚可, 尿频、尿急, 大便正常, 体重无明显减轻。否认高血压、糖尿病及冠心病病史, 否认颅脑创伤、癫痫病史, 否认家族

遗传性疾病病史; 否认吸烟、饮酒史, 否认药物滥用或毒物接触史; 父亲因脑梗死死亡, 母亲因颅脑创伤死亡, 已婚, 育有 1 女, 身体健康, 否认家族中有类似疾病病史。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 卧位血压 120/80 mm Hg, 心率 84 次/min, 站立 1 分钟后血压 96/55 mm Hg, 站立 3 分钟后血压 95/56 mm Hg, 心率 82 次/min, 提示直立性低血压。神经系统查体: 神志清楚, 轻度小脑性构音障碍, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约为 3 mm, 对光反射灵敏, 双眼各向眼动充分, 无眼震、复视和偏盲; 伸舌居中, 无舌肌萎缩、纤颤; 双侧额纹和鼻唇沟对称, 软腭和悬雍垂居中, 咽反射正常; 耸肩、转颈正常; 四肢肌力正常, 右侧肢体肌张力稍高, 四肢腱反射对称, 双侧深浅感觉未见异常, 双侧指鼻试验稳准, 双手快复轮替动作、双侧跟-膝-胫试验笨拙, Romberg 征阳性, 双侧 Babinski 征阴性, 脑膜刺激征阴性。神经耳科检查: 前庭反射未见异常。实验室检查: 各项指标均于正常值范围。辅助检查: 心电图呈窦性心律, 无房颤、房室传导阻滞等心律失常; 超声心动图未见明显异常。双肾彩色多普勒超声+残余尿量测定双肾大小、形态正常, 排尿后膀胱内可见尿液回声, 容量约 160 ml。头部 MRI 显示小脑、双侧桥臂、脑桥萎缩, 脑桥呈“十字征”(图 1a~1d); 三维伪连续动脉自旋标记(3D-pCASL)显示脑干和双侧小脑半球低灌注(图 1e, 1f), 小脑皮质轻度代偿性高灌注。基因检测: 采集患者肘静脉血 2 ml, 送检北京希望组生物科技有

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.09.013

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82071187); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81870821)

作者单位: 100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心

通讯作者: 徐俊, Email: neurojun@126.com

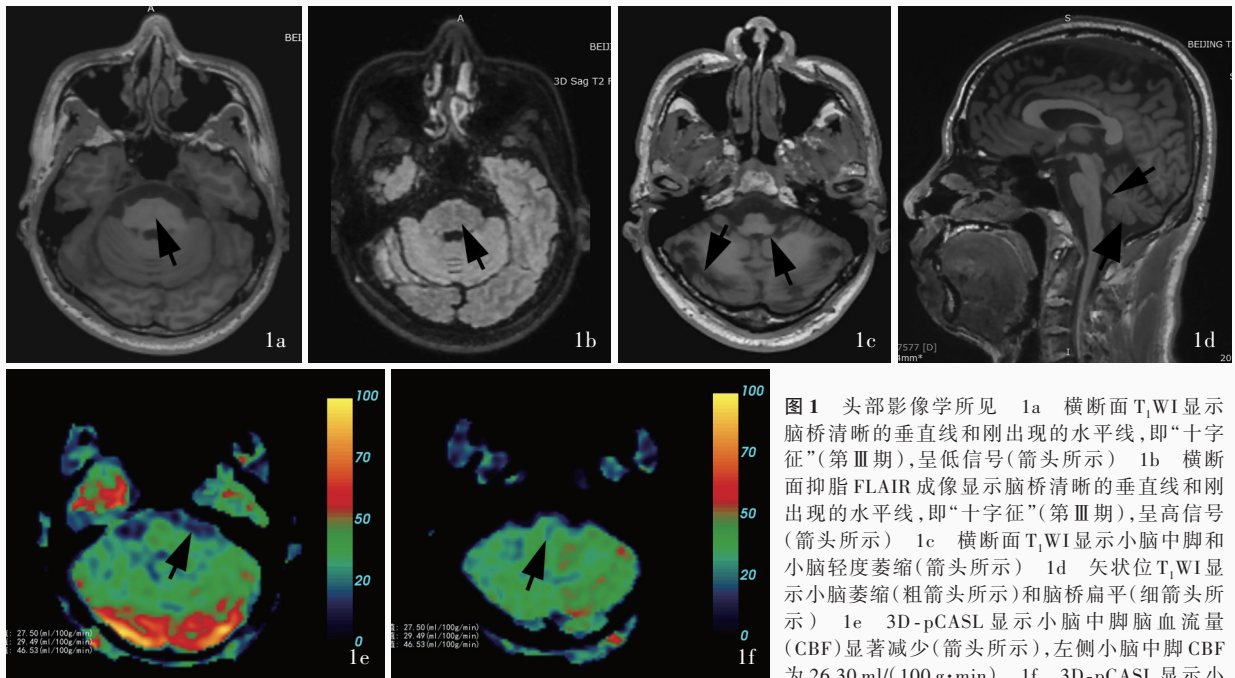


图1 头部影像学所见 1a 横断面T₁WI显示脑桥清晰的垂直线和刚出现的水平线,即“十字征”(第Ⅲ期),呈低信号(箭头所示) 1b 横断面抑脂FLAIR成像显示脑桥清晰的垂直线和刚出现的水平线,即“十字征”(第Ⅲ期),呈高信号(箭头所示) 1c 横断面T₁WI显示小脑中脚和小脑轻度萎缩(箭头所示) 1d 矢状位T₁WI显示小脑萎缩(粗箭头所示)和脑桥扁平(细箭头所示) 1e 3D-pCASL显示小脑中脚脑血流量(CBF)显著减少(箭头所示),左侧小脑中脚CBF为26.30 ml/(100 g·min) 1f 3D-pCASL显示小

脑CBF显著减少(箭头所示),脑干CBF为31.80 ml/(100 g·min)

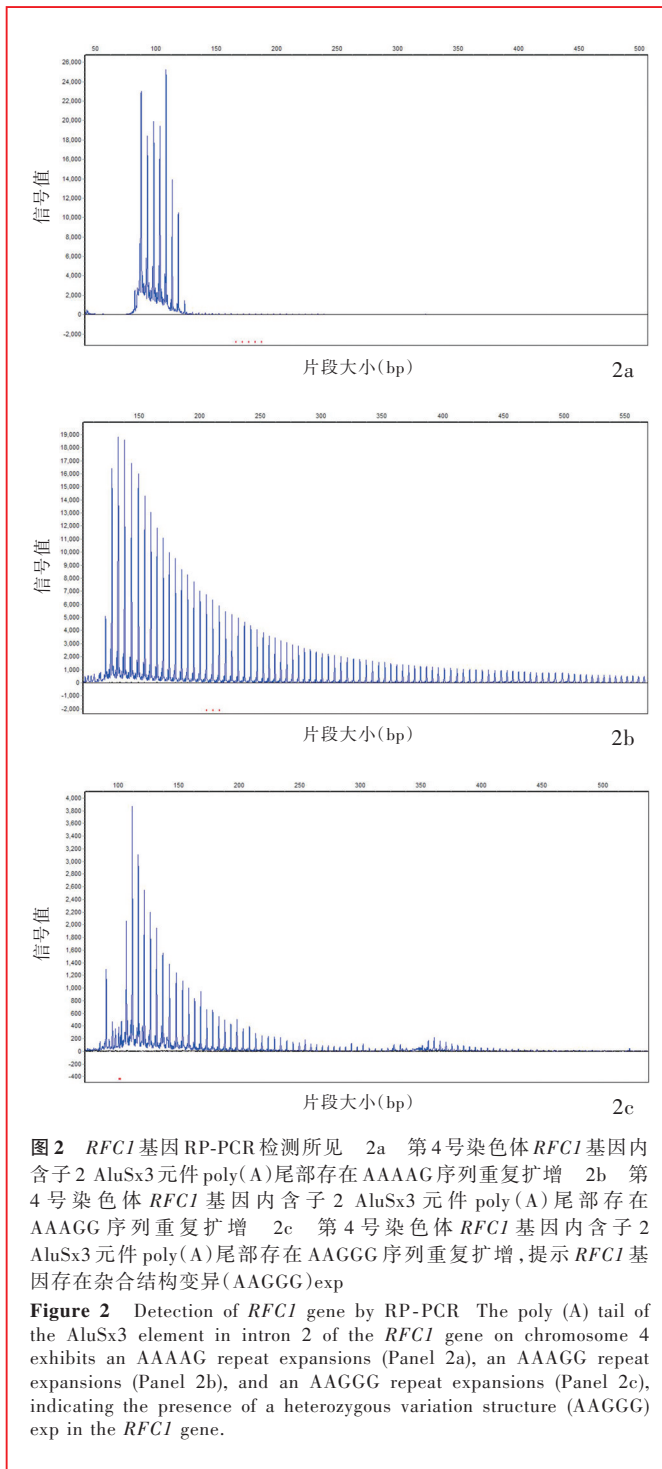
Figure 1 Brain imaging findings Axial T₁WI showed a pons hypointensity of horizontal line began to appear following a vertical line appearance "hot cross bun sign" with stage III (arrow indicates, Panel 1a). Axial fat suppression FLAIR showed a pons hyperintensity of horizontal line began to appear following a vertical line appearance "hot cross bun sign" with stage III (arrow indicates, Panel 1b). Axial T₁WI showed mild atrophy of middle cerebellar peduncle (MCP) and cerebellum (arrows indicate, Panel 1c). Sagittal T₁WI showed cerebellar atrophy (thick arrow indicates) and pons planus (thin arrow indicates, Panel 1d). 3D-pCASL showed the decline of cerebral blood flow (CBF) in the MCP and cerebellum (arrows indicate). The CBF value of the left MCP (Panel 1e) was 26.30 ml/(100 g·min), while the CBF value of the brain stem (Panel 1f) was 31.80 ml/(100 g·min).

限公司行全外显子组测序(WES),无共济失调或痉挛性截瘫相关单核苷酸突变、插入、缺失等致病性变异。重复引物聚合酶链反应(RP-PCR)检测脊髓小脑性共济失调(SCA)亚型,包括SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA8、SCA10、SCA12、SCA17和SCA36,以及Friedreich共济失调和齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)均未见明显异常;进一步对*RFC1*基因行RP-PCR检测发现,*RFC1*基因内含子存在大片段AAGGG序列重复扩增(图2)。遗憾的是,患者父母均已经死亡,无法完善家系验证。结合临床特征和辅助检查结果,最终明确诊断为临床确定的(definite)以小脑性共济失调为主要表现的多系统萎缩(MSA-C)。患者共住院10天,住院期间嘱高钠饮食,予以生理盐水500 ml/d静脉滴注、腺苷钴胺0.50 mg/d和维生素B₁ 100 mg/d肌肉注射、金刚烷胺50 mg/次(2次/d)口服,出院时症状未见明显改善。出院后嘱避免快速改变体位、过饱或暴露于过热环境中,予以甲钴胺0.50 mg/d和维生素B₁ 5 mg/d口服营养神经。1年后(2022年8月)随访,行走不

稳和言语笨拙较前明显加重,很少出行。因家属拒绝随访,目前已失访。

讨论

多系统萎缩是一种快速进展的、罕见的,以自主神经功能紊乱、帕金森综合征、小脑性共济失调和锥体束征不同组合为主要表现的神经系统变性疾病^[1]。本文患者存在无明显诱因所致排尿困难伴残余尿量≥100 ml,神经源性直立性低血压,伴小脑性共济失调步态和构音障碍,符合2022版《多系统萎缩诊断标准》^[2]的临床确定的多系统萎缩,结合患者临床表现和影像学检查结果,最终明确诊断为MSA-C型。多系统萎缩因临床表现多样,缺乏特异性诊断标志物,与帕金森病(PD)、特发性迟发性小脑性共济失调(ILOCA)、进行性核上性麻痹(PSP)等症重叠,其诊断一直是临床的巨大挑战^[3-4]。普遍公认的2008年《第二版多系统萎缩诊断共识》^[4-5]以左旋多巴反应不良性帕金森综合征或小脑性运动障碍、自主神经功能障碍等临床症状为诊断依据,



缺乏敏感性和特异性,尤其是疾病早期。2022 版《多系统萎缩诊断标准》^[2]新增支持性特征和 MRI 特点,提高了多系统萎缩早期诊断的准确性,但仍需前瞻性临床研究和病理学研究的验证。多系统萎缩的诊断延迟或不准确,使得迄今尚无确切疗效药物,严重影响患者预后。因此,积极探究病因和发病机制,提高早期诊断率,对前移干预窗口、研发靶

向药物、延缓疾病进展具有重要意义。

最新研究显示,脑脊液神经丝轻链(NFL)和 α -突触核蛋白(α -Syn)寡聚体可以作为区分多系统萎缩、突触核蛋白病与健康对照者的早期生物学标志物^[6],但是由于腰椎穿刺的有创性及医疗设备等的限制使其并未在临床普及。既往认为,某些基因多态性可能与多系统萎缩有关,如 *ZIC1* 和 *ZIC4* 基因变异^[7]、*SNCA* 基因多态性^[8]以及家族性多系统萎缩 *COQ2* 基因杂合无义突变(R387X)和错义突变(V393A)^[9]。然而一项针对 907 例临床诊断为多系统萎缩患者的全基因组关联分析(GWAS)并未识别出增加疾病易感性的遗传变异^[10]。多系统萎缩遗传背景相关证据的局限性提示,该病可能是一种主要由遗传因素和环境因素相互作用、共同引起的散发性疾病。本文患者 *RFC1* 基因内含子存在 AAGGG 序列重复扩增,与 Cortese 等^[11]和 Zhang 等^[12]发现的 *RFC1* 基因内含子 AAGGG 序列纯合重复扩增与多系统萎缩有关相一致,扩展了多系统萎缩的遗传谱,强调了人类基因组非编码区基因检测对疾病诊断的重要性。

既往研究显示,位于 *RFC1* 基因内含子的 AAGGG 序列纯合重复扩增是特发性迟发性小脑性共济失调的常见原因,尤其是伴周围神经病和前庭反射消失的小脑性共济失调综合征(CANVAS)^[13-14]。亦有研究显示,*RFC1* 双等位基因 AAGGG 序列重复扩增并未见于病理确诊的多系统萎缩^[15-16]。上述研究提示,*RFC1* 基因变异具有多表型异质性,且对于多系统萎缩而言,*RFC1* 基因内含子 AAGGG 序列重复扩增是致病因素,还是仅为危险因素,尚待进一步探究。既往报道的多系统萎缩患者 *RFC1* 基因内含子 AAGGG 序列致病性重复扩增多为双侧纯合突变^[12];本文患者基因检测显示,*RFC1* 基因内含子出现 AAAAG 序列、AAAG 序列和 AAGGG 序列 3 种重复形式,即 AAAGG 序列杂合重复扩增也可能与疾病发生、发展相关,与 Zhang 等^[12]的研究结果相似。亦有证据显示,*RFC1* 基因 ACAGG 或 AAGGG 序列杂合重复扩增患者的临床特征与 AAGGG 序列纯合重复扩增相似^[17]。上述研究提示,*RFC1* 基因杂合结构变异(AAGGG)exp 可能仅为多系统萎缩的遗传危险因素,而非显性致病因素,类似 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因之于阿尔茨海默病^[18]。未来

期待大样本多中心全基因组关联分析进一步证实这一假设。

RFC1 基因编码复制因子 C 的一个包含 5 种亚基的 DNA 聚合酶辅助蛋白,在 DNA 损伤识别和 DNA 修复酶募集中起关键作用^[19]。*RFC1* 基因重复扩增干扰基因序列,破坏 AluSx3 元件功能。Alu 元件在整个中枢神经系统的神经网络形成和生化过程的表观遗传调控中起关键作用^[20]。有趣的是,多系统萎缩亚型也观察到特异性脑区 DNA 甲基化改变,提示表观遗传调控可能增加多系统萎缩特异性细胞或区域易感性^[21-22]。有文献报道,Alu 元件表观遗传失调是至少 37 种神经系统变性疾病如阿尔茨海默病和运动神经元病等的危险因素,且这种活性多作用于线粒体功能和 DNA 修复过程相关基因^[23]。既往病例对照研究表明,线粒体单倍体 H3、T1 和 T2 与多系统萎缩风险增加相关^[24]。此外,队列研究显示,*RFC1* 基因相关疾病以广泛性、对称性小脑、脑干和基底节萎缩为特征,很少累及大脑皮质^[25],与多系统萎缩的脑结构变化相似,即广泛的脑白质微结构异常,包括基底节和橄榄-脑桥-小脑系统在内的深部和浅部白质平均扩散率(MD)增加^[26]。然而,一项初步研究显示,迟发性共济失调(包括多系统萎缩)患者来源的纤维母细胞并未出现 DNA 损伤应答^[16]。提示 *RFC1* 基因 AAGGG 序列重复扩增可能仅是产生轻微影响的遗传危险因素,并不导致变异基因功能丧失。

综上所述,临床高度怀疑或诊断多系统萎缩的患者应常规检测 *RFC1* 基因 AAGGG 序列重复扩增,进一步明确多系统萎缩病因。未来尚待进一步建立 *RFC1* 基因杂合结构变异(AAGGG)exp 的多系统萎缩细胞模型或动物模型以进一步验证 *RFC1* 基因动态突变的致病性;同时需要前瞻性大样本全基因组关联分析的队列研究以揭示 *RFC1* 基因内含子 AAGGG 序列重复扩增与多系统萎缩的关系。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Poewe W, Stankovic I, Halliday G, Meissner WG, Wenning GK, Pellecchia MT, Seppi K, Palma JA, Kaufmann H. Multiple system atrophy[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8:56.
- [2] Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, Palma JA, Meissner WG, Krismer F, Berg D, Cortelli P, Freeman R, Halliday G, Höglinger G, Lang A, Ling H, Litvan I, Low P, Miki Y, Panicker J, Pellecchia MT, Quinn N, Sakakibara R, Stamelou M, Tolosa E, Tsuji S, Warner T, Poewe W, Kaufmann H. The Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy [J]. Mov Disord, 2022, 37:1131-1148.
- [3] Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients[J]. Neurology, 2015, 85:404-412.
- [4] Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Wenning GK, Quinn NP. A validation exercise on the new consensus criteria for multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2009, 24:2272-2276.
- [5] Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Neurology, 2008, 71:670-676.
- [6] Singer W, Schmeichel AM, Shah Nawaz M, Schmelzer JD, Boeve BF, Sletten DM, Gehrking TL, Gehrking JA, Olson AD, Savica R, Suarez MD, Soto C, Low PA. Alpha-synuclein oligomers and neurofilament light chain in spinal fluid differentiate multiple system atrophy from Lewy body synucleinopathies [J]. Ann Neurol, 2020, 88:503-512.
- [7] Hopfner F, Tietz AK, Ruf VC, Ross OA, Koga S, Dickson D, Aguzzi A, Attems J, Beach T, Beller A, Cheshire WP, van Deerlin V, Desplats P, Deuschl G, Duyckaerts C, Ellinghaus D, Evsyukov V, Flanagan ME, Franke A, Frosch MP, Gearing M, Gelpi E, van Gerpen JA, Ghetti B, Glass JD, Grinberg LT, Halliday G, Helbig I, Höllerhage M, Huitinga I, Irwin DJ, Keene DC, Kovacs GG, Lee EB, Levin J, Martí MJ, Mackenzie I, McKeith I, Mclean C, Mollenhauer B, Neumann M, Newell KL, Panteliat A, Pendziwiat M, Peters A, Molina Porcel L, Rabano A, Matěj R, Rajput A, Rajput A, Reimann R, Scott WK, Seeley W, Selvakadunco S, Simuni T, Stadelmann C, Svenningsson P, Thomas A, Trenkwalder C, Troakes C, Trojanowski JQ, Uitti RJ, White CL, Wszolek ZK, Xie T, Ximelis T, Yebenes J; Alzheimer's Disease Genetics Consortium; Müller U, Schellenberg GD, Herms J, Kuhlenbäumer G, Höglinger G. Common variants near ZIC1 and ZIC4 in autopsy-confirmed multiple system atrophy [J]. Mov Disord, 2022, 37:2110-2121.
- [8] Mokretar K, Pease D, Taanman JW, Soenmez A, Ejaz A, Lashley T, Ling H, Gentleman S, Houlden H, Holton JL, Schapira AHV, Nacheva E, Proukakis C. Somatic copy number gains of α -synuclein (SNCA) in Parkinson's disease and multiple system atrophy brains[J]. Brain, 2018, 141:2419-2431.
- [9] Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, Tokushige SI, Ishiura H, Goto J, Nakazaki S, Kondo T, Ito H, Yamamoto Y, Tsuji S. Three-year follow-up of high-dose ubiquinol supplementation in a case of familial multiple system atrophy with compound heterozygous COQ2 mutations [J]. Cerebellum, 2017, 16:664-672.
- [10] Federoff M, Price TR, Sailer A, Scholz S, Hernandez D, Nicolas A, Singleton AB, Nalls M, Houlden H. Genome-wide estimate of the heritability of multiple system atrophy [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22:35-41.
- [11] Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovceva J, Tariq H, Yau WY, Humphrey J, Jaunmuktane Z, Sivakumar P, Polke J, Ilyas M, Tribollet E, Tomaselli PJ, Devigili G, Callegari I, Versino M, Salpietro V, Efthymiou S, Kaski D, Wood NW, Andrade NS, Buglo E, Rebelo A, Rossor AM, Bronstein A, Fratta P, Marques WJ, Züchner S, Reilly MM, Houlden H. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia[J]. Nat Genet, 2019, 51:649-658.

- [12] Zhang Y, Peng Y, Tang Z, Gong Y, Yuan H, Wang S, Deng Q, Hou X, Wang C, Peng H, Shi Y, Peng L, Lei L, Duan R, Xia K, Qiu R, Shen L, Tang B, Ashizawa T, Jiang H. Biallelic intronic AAGGG expansion of RFC1 is related to multiple system atrophy[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88:1132-1143.
- [13] Träschütz A, Cortese A, Reich S, Dominik N, Faber J, Jacobi H, Hartmann AM, Rujescu D, Montaut S, Echaniz-Laguna A, Erer S, Schütz VC, Tarnutzer AA, Sturm M, Haack TB, Vaucamps-Diedhiou N, Puccio H, Schöls L, Klockgether T, van de Warrenburg BP, Paucar M, Timmann D, Hilgers RD, Gazulla J, Strupp M, Moris G, Filla A, Houlden H, Anheim M, Infante J, Basak AN, Synofzik M; RFC1 Study Group. Natural history, phenotypic spectrum, and discriminative features of multisystemic RFC1 disease [J]. *Neurology*, 2021, 96: e1369 - e1382.
- [14] Fu JY, Liu XX, Fu Y, He J, Zhang S, Wu JY, Fan DS. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome with replication factor C subunit 1 gene mutation: a case report and literature review[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:690-698.[付佳钰, 刘小璇, 傅瑜, 何及, 张朔, 吴捷颖, 樊东升. RFC1 基因突变导致伴周围神经病和前庭反射消失的小脑性共济失调综合征 1 例并文献复习[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55:690-698.]
- [15] Sullivan R, Yau WY, Chelban V, Rossi S, O'Connor E, Wood NW, Cortese A, Houlden H. RFC1 intronic repeat expansions absent in pathologically confirmed multiple systems atrophy[J]. *Mov Disord*, 2020, 35:1277-1279.
- [16] Fan Y, Zhang S, Yang J, Mao CY, Yang ZH, Hu ZW, Wang YL, Liu YT, Liu H, Yuan YP, Shi CH, Xu YM. No biallelic intronic AAGGG repeat expansion in RFC1 was found in patients with late-onset ataxia and MSA[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 73:1-2.
- [17] Miyatake S, Yoshida K, Koshimizu E, Doi H, Yamada M, Miyaji Y, Ueda N, Tsuyuzaki J, Kodaira M, Onoue H, Taguri M, Imamura S, Fukuda H, Hamanaka K, Fujita A, Satoh M, Miyama T, Watanabe N, Kurita Y, Okubo M, Tanaka K, Kishida H, Koyano S, Takahashi T, Ono Y, Higashida K, Yoshikura N, Ogata K, Kato R, Tsuchida N, Uchiyama Y, Miyake N, Shimohata T, Tanaka F, Mizuguchi T, Matsumoto N. Repeat conformation heterogeneity in cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome[J]. *Brain*, 2022, 145: 1139-1150.
- [18] Safieh M, Korczyn AD, Michaelson DM. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. *BMC Med*, 2019, 17:64.
- [19] Majka J, Burgers PM. The PCNA-RFC families of DNA clamps and clamp loaders[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2004, 78:227-260.
- [20] Paisán - Ruiz C, Jen JC. CANVAS with cerebellar, sensory, vestibular dysfunction from RFC1 intronic pentanucleotide expansion[J]. *Brain*, 2020, 143:386-390.
- [21] Rydbirk R, Folke J, Busato F, Roché E, Chauhan AS, Løkkegaard A, Hejl AM, Bode M, Blaabjerg M, Møller M, Danielsen EH, Brudek T, Pakkenberg B, Tost J, Aznar S. Epigenetic modulation of AREL1 and increased HLA expression in brains of multiple system atrophy patients [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8:29.
- [22] Bettencourt C, Foti SC, Miki Y, Botia J, Chatterjee A, Warner TT, Revesz T, Lashley T, Balazs R, Viré E, Holton JL. White matter DNA methylation profiling reveals deregulation of HIP1, LMAN2, MOBP, and other loci in multiple system atrophy[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139:135-156.
- [23] Larsen PA, Hunnicutt KE, Larsen RJ, Yoder AD, Saunders AM. Warning SINEs: Alu elements, evolution of the human brain, and the spectrum of neurological disease[J]. *Chromosome Res*, 2018, 26:93-111.
- [24] Valentino RR, Heckman MG, Johnson PW, Soto - Beasley AI, Walton RL, Koga S, Uitti RJ, Wszolek ZK, Dickson DW, Ross OA. Association of mitochondrial genomic background with risk of multiple system atrophy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 81:200-204.
- [25] Matos PCAAP, Rezende TJR, Schmitt GS, Bonadia LC, Reis F, Martinez ARM, de Lima FD, Bueno MGA, Tomaselli PJ, Cendes F, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Marques W Jr, França M Jr. Brain structural signature of RFC1-related disorder[J]. *Mov Disord*, 2021, 36:2634-2641.
- [26] Del Campo N, Phillips O, Ory - Magne F, Brefel - Courbon C, Galitzky M, Thalamas C, Narr KL, Joshi S, Singh MK, Péran P, Pavy - LeTraon A, Rascol O. Broad white matter impairment in multiple system atrophy [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42: 357-366.

(收稿日期:2023-08-31)

(本文编辑:袁云)

欢迎订阅 2024 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)、2020 年版(即第 9 版)和 2023 年版(即第 10 版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行人。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2024 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjenn.org(英文)。