

常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症一家系致病基因分析

孙顺昌 陈卫东 林志坚 贺敬波 彭运生

【摘要】 目的 定位分析一常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系的致病基因。方法 依据家系图、临床表现、神经肌肉电生理学及实验室检查结果,明确诊断一常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系。采用 16 个基因位点的 37 个短串联重复序列(STR)标记方法进行连锁分析,以覆盖目前已经发现的 20 种常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症亚型的 16 个致病基因位点。结果 所选择的 37 个 STR 标记均发生扩增反应,每一基因位点均呈现多态性。受检腓骨肌萎缩症家系呈常染色体显性遗传,其中 3 例患者在 17p11.2-p12、1q22、16p12.3-p13.1、10q21.1、1p36.2、3q21、12q23、7p15、8p21、7q11-q21、12q12-q13、8q13-q21、12q24.3、10q24、19p12-p13 及 1p34-p35 共 16 个基因位点的单倍体型均不存在等位基因共享,且家系所有成员致病基因均与 16 个已知常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症致病基因位点不连锁。结论 研究过程中每一基因位点所用 STR 标记为 2~3 个,基本可以排除染色体互换,常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系诊断依据充分;根据欧洲神经肌肉病中心制订的确诊标准,可排除为已知类型的常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系。推测为一新型腓骨肌萎缩症致病基因所引起的常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系。

【关键词】 遗传性疾病,先天性; 基因,显性; 夏科-马里-图斯病; 系谱; 聚合酶链反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.018

Pathogenic genes of autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease in a Chinese pedigree SUN Shun-chang, CHEN Wei-dong, LIN Zhi-jian, HE Jing-bo, PENG Yun-sheng. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Bao'an, Shenzhen 518101, Guangdong, China
Corresponding author: SUN Shun-chang (Email: shunchangsun@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To analyse the location of pathogenic genes of autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMT, peroneal atrophy) in a Chinese pedigree. **Methods** The pedigree of autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease was confirmed by genetic pattern, clinical manifestation and neuromuscular electrophysiological and laboratory examinations. Linkage analysis was performed by using 37 microsatellite genetic markers for the autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease pedigree. Thirty-seven microsatellite genetic markers covering 16 genetic loci were linked to 20 kinds of known autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. The 16 genetic loci were 17p11.2-p12 (D17S839, D17S122, D17S793), 1q22 (D1S426, D1S2771), 16p12.3-p13.1 (D16S764, D16S3137), 10q21.1 (D10S546, D10S561, D10S581), 1p36.2 (D1S2845, D1S2893, D1S2660), 3q21 (D3S1273, D3S1292), 12q23 (D12S1329, D12S105), 7p15 (D7S2562, D7S516), 8p21 (D8S552, D8S265), 7q11-q21 (D7S634, D7S669), 12q12-q13 (D12S1663, D12S368, D12S1632), 8q13-q21 (D8S286, D8S548), 12q24.3 (D12S1679, D12S86), 10q24 (D10S554, D10S571, D10S1863), 19p12-p13 (D19S916, D19S433) and 1p34-p35 (D1S489, D1S432).

Results All microsatellite genetic markers were amplified successfully, and polymorphisms were presented on every genetic loci. The examined pedigree of Charcot-Marie-Tooth disease was autosomal dominant inheritance. Three patients did not present the same allele on the 16 genetic loci. Linkage analysis

indicated that the pathogenic genes in all the members of this pedigree did not link with the 16 known pathogenic genetic loci in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease.

Conclusion The diagnosis of autosomal dominant Charcot-

基金项目:广东省医学科研基金资助项目(项目编号:A2009629)

作者单位:518101 广东省深圳市宝安区人民医院检验科(孙顺昌,贺敬波,彭运生);北京大学深圳医院检验科(陈卫东),神经内科(林志坚)

通信作者:孙顺昌(Email:shunchangsun@yahoo.com.cn)

Marie-Tooth disease in this pedigree is confirmed, but do not coincide with the diagnostic criteria of the known types of this disease recommended by European Neuromuscular Center (ENMC). It is suggested that autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease in this Chinese pedigree may be a new type caused by other pathogenic genes.

【Key words】 Genetic diseases, inborn; Genes, dominant; Charcot - Marie - Tooth disease; Pedigree; Polymerase chain reaction

腓骨肌萎缩症由法国学者 Charcot 和 Marie, 以及英国学者 Tooth 于 1886 年同时报道, 故又称为 Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)^[1]。该病是临床较为常见的遗传性周围神经病, 发病率约为 1/2500^[2]。腓骨肌萎缩症为一类由不同致病基因突变引起的临床表型相似的遗传性疾病, 但其临床表现和遗传模式仍具有异质性。依据腓骨肌萎缩症之遗传模式, 最初将其分为 4 种类型, 即 CMT1 型、CMT2 型、CMTX 型和 CMT4 型, 其中 CMT1 型和 CMT2 型为常染色体显性遗传, CMTX 型为 X-连锁显性遗传, CMT4 型为常染色体隐性遗传^[3]。近年研究又发现, 少数特殊常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症患者的神经病理学改变同时兼具 CMT1 型和 CMT2 型的特征, 因此被命名为中间型常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症 (DI-CMT)^[4]。每一类型的腓骨肌萎缩症又可因致病基因的不同而细分为不同亚型, 在目前已发现的 32 种腓骨肌萎缩症亚型中, 有 20 种亚型为常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症。短串联重复序列 (STR) 又名微卫星 DNA, 广泛存在于真核生物基因组的间隔序列和内含子等非编码区, 可用于基因定位^[5]。在本研究中, 我们对临床拟诊为常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症一家系共 3 例患者 (例 4 未获得患者同意, 故未列入本研究) 采用 37 个 STR 标记进行连锁分析, 覆盖了目前已发现的 16 个基因位点, 共 20 种常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症亚型的致病基因位点。

对象与方法

一、研究对象

根据遗传模式, 本研究家系为常染色体显性遗传, 其家系图见图 1。一家系 4 例患者发病年龄为 16~28 岁, 平均 22 岁, 病程进展十分缓慢, 自足和下肢开始, 表现为肢体远端对称性肌萎缩、无力, 走路呈跨阈步态, 垂足, 严重程度不同, 3~5 年分别累及手和前臂肌肉; 均伴肢体远端感觉减退, 腱反射减弱, 以腓骨肌萎缩最为典型, 呈“鹤腿”, 例 1 和例 4

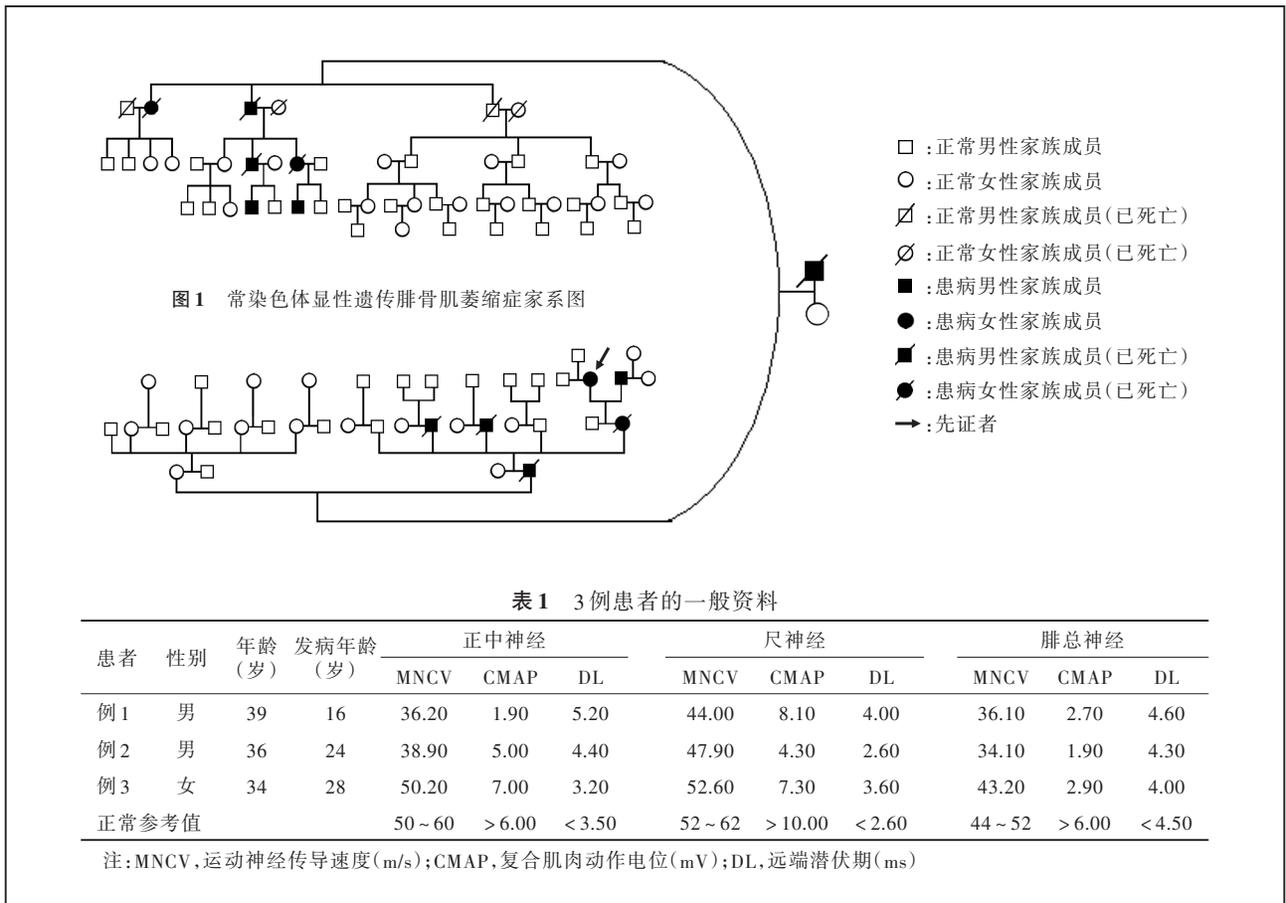
为“鹰爪手”。血清肌酸激酶水平均于正常值范围。例 1 脑脊液呈无色水样, 蛋白定量为 0.24 g/L (0.20~0.45 g/L), 葡萄糖 3.20 mmol/L (2.50~4.50 mmol/L), 氯化物 128 mmol/L (120~130 mmol/L); 其余 3 例未行脑脊液检测。由于未获得本组患者的许可, 故所有患者均未行肌肉活检, 3 例患者 (例 4 不愿参与本研究) 发病年龄和运动神经电生理学检查结果参见表 1。根据患者家系图、临床表现、神经肌肉电生理学及实验室检查结果, 该家系临床诊断为常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系。

二、研究方法

共采集该家系 3 例患者和 14 例正常对照者的外周血标本 9 ml, 加入含 1 ml 质量分数为 5% 的乙二胺四乙酸 (EDTA)-K2 抗凝试管, 采用苯酚-氯仿提取法^[6]制备基因组 DNA, 检测 DNA 浓度及纯度。

1. STR 标记的选择 选择与 16 个基因位点共 20 种常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症亚型致病基因连锁的 37 个 STR 标记进行致病基因定位, 每一类型腓骨肌萎缩症所应用的 STR 标记参见表 2。

2. 聚合酶链反应及扩增产物电泳分析 37 对 STR 引物均由上海基康生物技术有限公司合成并标记, 其碱基序列引自 Genethon 网 (<http://www.genethon.fr>), 参见表 3。引物扩增反应采用多重聚合酶链反应 (PCR) 体系, 依据引物标记荧光素的不同和 PCR 产物片段大小, 将上述引物配伍组成若干组, 若其中一对引物在一组中未被扩增, 再将其配伍到其他多重 PCR 体系中重新扩增, 直至所有引物对均得到适当地扩增。于 96 孔微量板、5 μ l 总反应体系中进行 PCR 反应, 每组为 3 或 4 对 STR 引物, 反应体系为: 0.50 μ l 10 \times PCR Buffer [含 10 mmol/L Tris-HCl (pH 值 8.30)、50 mmol/L 氯化钾、0.10 mg/ml 明胶], 0.60 μ l 25 mmol/L 氯化镁 (终浓度 3 mmol/L), 0.10 μ l 10 mmol/L 脱氧核苷三磷酸 (dNTP, 终浓度 200 μ mol/L), 0.02 μ l 10 μ mol/L 引物 (每条引物终浓度 0.50 μ mol/L), 0.04 μ l 5 U/ μ l Taq 聚合酶 (终浓度 0.04 U/ μ l), 然后加水至反应总体积 4 μ l, 以及 1 μ l



50 ng/μl 基因组 DNA (终浓度 10 ng/μl)。PCR 反应条件为: 94℃ 变性 30 s, 72℃ 延伸 90 s, 初始 15 个循环退火温度为 63~56℃, 即每次循环递减 0.50℃, 退火时间 60 s; 后 20 个循环退火温度固定于 56℃, 退火时间 60 s。35 个循环后, 于 72℃ 延伸 10 min。取 0.50 μl PCR 扩增产物与 1.00 μl 上样液 (75 μl 甲酰胺, 25 μl 上样缓冲液, 26 μl GS-350 TAMRA 片段长度标准) 混和, 94℃ 变性 2 min, 冰浴骤冷, ABI Prism-377 型 DNA 测序仪 (美国应用生物系统公司) 行聚丙烯酰胺凝胶电泳分离片段; Genescan 3.0 软件进行数据收集, 经校正泳道线, 测量迁移片段大小和校正内在片段长度标准, 再以 Genetyper 2.0 软件进行基因分型。

3. 连锁分析 该家系呈常染色体显性遗传, 因此利用等位基因共享方法, 进行简单的致病基因连锁分析。

结 果

所选择的 37 个 STR 标记均发生扩增反应, 每一基因位点均呈现多态性。该家系呈常染色体显性

遗传, 其中 3 例患者在 17p11.2-p12、1q22、16p12.3-p13.1、10q21.1、1p36.2、3q21、12q23、7p15、8p21、7q11-q21、12q12-q13、8q13-q21、12q24.3、10q24、19p12-p13 及 1p34-p35 共计 16 个基因位点的 STR 标记分型结果参见表 2, 此 16 个基因位点的单倍体型均不存在等位基因共享。因此, 该家系致病基因与 16 个已知常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症致病基因位点不连锁。

讨 论

腓骨肌萎缩症为临床常见遗传性周围神经病, 大多数患者于 10 岁前发病, 少数成年发病, 病程进展较为缓慢^[7]。1995 年, 欧洲神经肌肉病中心 (ENMC) 制订了遗传性神经肌肉病的确诊标准: 检测到某种类型的神经肌肉病致病基因表达产物缺陷, 或通过家系连锁分析明确致病基因与某已知神经肌肉病致病基因位点连锁均可明确诊断^[8]。

CMT1 型、CMT2 型和 DI-CMT 型虽具有相同的遗传模式, 但其病理学特征各异。CMT1 型主要表现为神经脱髓鞘, 依据致病基因位点的不同, 又可

表 2 3 例患者 STR 标记及致病基因定位扫描结果

致病基因位点	STR 标记	基因型(bp)					
		例 1		例 2		例 3	
17p11.2-p12(CMT1A)	D17S839	156	154	154	170	154	154
	D17S122	158	160	158	162	160	158
	D17S793	85	85	89	85	89	85
1q22(CMT1B、CMT2I、CMT2J、DI-CMTD)	D1S426	136	138	136	138	136	138
	D1S2771	253	247	253	247	247	253
16p12.3-p13.1(CMT1C)	D16S764	104	104	104	104	100	104
	D16S3137	223	223	221	221	223	223
10q21.1(CMT1D)	D10S546	150	156	146	146	146	150
	D10S561	264	288	288	266	288	264
	D10S581	139	137	135	139	135	139
1p36.2(CMT2A)	D1S2845	191	205	199	205	199	191
	D1S2893	215	215	213	215	213	215
	D1S2660	257	257	253	257	253	257
3q21(CMT2B)	D3S1273	104	110	104	110	108	110
	D3S1292	125	141	133	129	127	129
12q23(CMT2C)	D12S1329	157	151	141	141	141	141
	D12S105	139	149	139	139	139	153
7p15(CMT2D)	D7S2562	192	200	206	206	206	206
	D7S516	320	318	320	324	320	324
8p21(CMT2E)	D8S552	170	172	168	172	172	176
	D8S265	218	216	214	214	214	214
7q11-q21(CMT2F)	D7S634	140	140	140	142	140	142
	D7S669	184	186	190	176	190	176
12q12-q13(CMT2G)	D12S1663	241	243	241	243	241	243
	D12S368	198	198	202	198	202	202
	D12S1632	218	218	212	214	212	202
8q13-q21(CMT2H、CMT2K)	D8S286	218	236	228	230	228	232
	D8S548	228	228	228	232	228	242
12q24.3(CMT2L)	D12S1679	194	200	196	198	196	198
	D12S86	146	158	146	146	146	146
10q24(DI-CMTA)	D10S554	150	150	150	150	150	150
	D10S571	189	209	193	209	185	209
	D10S1863	117	119	117	115	117	115
19p12-p13(DI-CMTB)	D19S916	244	246	238	238	246	248
	D19S433	209	207	207	211	207	209
1p34-p35(DI-CMTC)	D1S489	136	138	138	138	138	144
	D1S432	247	247	249	255	257	245

以进一步分为 CMT1A、CMT1B、CMT1C 和 CMT1D 共 4 种亚型^[9]。CMT2 型的病理学特征为神经元轴突变性,依据致病基因位点的不同,亦可进一步分为 12 种亚型,分别为 CMT2A、CMT2B、CMT2C、CMT2D、CMT2E、CMT2F、CMT2G、CMT2H、CMT2I、CMT2J、CMT2K 和 CMT2L,除 CMT2C 型和 CMT2G 型,其余 CMT2 亚型致病基因均已被克隆,它们的基因位点及致病基因参见表 4^[10-14]。DI-CMT 型兼具 CMT1 型和 CMT2 型的病理变化特征,其病变的神经纤维既有神经脱髓鞘同时又有神经元轴突变性,依据致病基因位点的不同,也同样可以细分为 4 种亚型,即 DI-CMTA、DI-CMTB、DI-CMTC 和 DI-CMTD,除 DI-CMTA 亚型基因尚未被克隆,其余 3 种亚型的

基因位点及致病基因已在表 4 中列示^[15]。本研究由于未获得患者许可,未行神经肌肉活检,因此不能明确诊断该家系即为 CMT1 型、CMT2 型或 DI-CMT 型^[16]。同一致病基因突变可引起不同类型的腓骨肌萎缩症,如 *MPZ* 基因突变可引起 CMT1B 型、CMT2I 型、CMT2J 型和 DI-CMTD 型病变,*GDAP1* 基因突变则能够引起 CMT2H 型和 CMT2K 型病变,因此,20 种常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症亚型实际是由 16 个基因位点的致病基因所导致的^[7]。鉴于此,在本研究中,我们虽然采用了 37 个 STR 标记进行致病基因的定位,但实际仅涵盖了 16 个常染色体显性遗传性致病基因位点。

该家系 4 例患者于青春期或成年期发病,首先

表 3 STR 引物序列

STR 标记	上游引物序列(5'→3')	下游引物序列(5'→3')	产物(bp)
D17S839	GCCGAGATCGTGCCAT	AGACCCTGGAAGATCAACTACCTTA	154~175
D17S122	CAGAACCACAAAATGTCTTGCATTG	GGCCAGACAGACCAGGCTCTGC	154~164
D17S793	TGTTGGAGTTAATGTGCCAT	TCTTTGACCCAGACCTCTAA	85~98
D1S426	ACTTTGAGTTGCCGTTTCTG	GACCTTGCCCACTGACC	132~158
D1S2771	TCAGTTCCATAGGCTGACG	CATTGCTGATGCTGGAGG	243~259
D16S764	TTGTAAAGTGAGGCATGATG	CTGTGCTTGGACCTGAAGAT	96~116
D16S3137	GCAAAGAATAATTGCACATATACG	AGTACAAAAGATCCCCTGTAAC	217~237
D10S546	TGTGATGACTAGAAATTCAGTTCA	ACTTCTCAATTACAGGCCCA	146~158
D10S561	ATAGCAATATCCCTTTGAGA	CTACACTCCAGCCTGGTTGA	264~314
D10S581	GCTGTCAAATGCAACCAT	ACAACCTCTCCACTCAACCC	129~155
D1S2845	CCAAAGGGTGCTTCTC	GTGGCATTCCAACCTC	171~223
D1S2893	AAAACATCAACTCTCCCCTG	CTCAAACCCCAATAAGCCTT	185~223
D1S2660	CACACATGCACATGCAC	AGTGACACCAGCAGGG	221~261
D3S1273	TCTGTGTTTGGCTGAAATGT	GAGGCAAATCTGTGGGTTAC	100~122
D3S1292	TGGCTTCAACACAGACC	CAGATTCAAGAGGCACTCCA	121~145
D12S1329	CCTATCCCACCCAGGC	AGTCTGCCCCAGGCAC	141~151
D12S105	TTTACCTAAGGCTGGATCTG	CAAAGTTGACACTGATTATAGCA	137~155
D7S2562	CACTAAGTATGCACACACCA	GCAAGAGTTTGATACATCAGA	195~217
D7S516	GACCTCTCAAACTTGCTTG	CTACTGCCTCCATTACGTTG	304~326
D8S552	AGGATTGTAATTTCTTGC	GGGACTTTTTGAAGGTTTG	168~182
D8S265	ACCTCTTCCAGATAAGCCC	CCAATGGTTTTCGGTTACTGT	208~231
D7S634	AATCCTCCAAATGAAACAGA	CTCAGTACACGTGCTGGTA	136~148
D7S669	ATGCAACCTACCCTCAAATG	TACGGNTTACCACATTGCTAT	168~194
D12S1663	GCCCATGATACTAAGTGAGAAATAC	GTAACACGTGAAACAATCCTAAGA	209~253
D12S368	GCAACACCTTTGTGATGAAAAT	AGTCTGCACAGCCTGTCC	200~216
D12S1632	GCCTAATCAAGATGTCACCA	GCTAGGGAGCCAATTCA	216~226
D8S286	GCTGTTTATTTGCCATGT	GCATGAAACTGTCACTGAGA	220~238
D8S548	CTACCTCATGCAAGGCCA	CATTGAGCACACCCTCAGT	228~248
D12S1679	CCAATTTGTAAATCTCACCC	ATTCACAGAGGCAAGAAGC	171~207
D12S86	AGCTAGTCTGGCATGAGCAG	CTATCCCTGATGATCTCCC	124~160
D10S554	GGAGGACTCATGTCAGACTT	CCTACCTTTAATTCAGCCCT	150~162
D10S571	CAGTCCTTGCTTTGTGAGAA	ATGTACACTGTGTCTGTAATCCCT	187~213
D10S1863	TTAAGTGCCAATGCCAATC	TGCTAACACGACAGTATCCCAGAC	120~130
D19S916	CCACTACACTTCAGCCTGGG	GCAGAAAGGTTTGCTTACTGTTCC	232~260
D19S433	CCTGGGCAACAGAATAAGAT	TAGGTTTTTAAGGAACAGGTGG	199~221
D1S489	AGCCAGACCAAGTCTCAACA	ACAAAATGATGGGTTATGG	141~153
D1S432	GGCATGAGAATTACTGAACCC	TCCCTGGGAGATGAACAGAC	246~268

累及下肢,之后对称性向上肢发展,逐渐出现“鹤腿”和“鹰爪手”,腱反射减弱,远端感觉减退,运动神经传导速度降低,有家族史。虽然,本组患者神经肌肉电生理学检查呈现神经源性损伤,运动神经传导速度降低,但血清肌酸激酶水平正常,故可排除远端型肌营养不良;肌电图检查运动神经传导速

度降低,提示受累肌肉呈非前角细胞损害的运动神经元肌电表现,由于无纤颤波,可排除远端型脊肌萎缩症;而4例患者均无站立不稳、手震颤等症状与体征,亦可排除遗传性共济失调伴肌萎缩。鉴于上述诊断与鉴别诊断特点,并依据家系图、临床表现、神经肌肉电生理学及实验室检查,该家系被诊断为

表 4 常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症患者基因型及致病基因

基因型	基因位点	致病基因	致病基因表达产物的功能
CMT1A	17p11.2-p12	<i>PMP22</i>	控制髓鞘厚度和稳定性
CMT1B	1q22	<i>MPZ</i>	髓鞘结构蛋白
CMT1C	16p12.3-p13.1	<i>LITAF</i>	泛素介导的蛋白溶解途径
CMT1D	10q21.1	<i>EGR2</i>	转录因子
CMT2A	1p36.2	<i>MFN2</i>	线粒体膜融合
CMT2B	3q21	<i>RAB7</i>	体内运输
CMT2C	12q23	未知	未知
CMT2D	7p15	<i>GARS</i>	tRNA 加工
CMT2E	8p21	<i>NEFL</i>	神经元骨架
CMT2F	7q11-q21	<i>HSPB1</i>	线粒体分子伴侣
CMT2G	12q12-q13	未知	未知
CMT2H	8q13-q21	<i>GDAP1</i>	线粒体谷胱甘肽转移酶
CMT2I	1q22	<i>MPZ</i>	髓鞘结构蛋白
CMT2J	1q22	<i>MPZ</i>	髓鞘结构蛋白
CMT2K	8q13-q21	<i>GDAP1</i>	线粒体谷胱甘肽转移酶
CMT2L	12q24.3	<i>HSP22</i>	线粒体分子伴侣
DI-CMTA	10q24	未知	未知
DI-CMTB	19p12-p13	<i>DNM2</i>	小凹介导的细胞胞吞
DI-CMTC	1p34-p35	<i>YARS</i>	GTP 酶
DI-CMTD	1q22	<i>MPZ</i>	髓鞘结构蛋白

常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系。在研究过程中,我们采用 37 个 STR 标记对共计 20 种常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症亚型致病基因位点进行扫描,未发现该家系与任何已知腓骨肌萎缩症致病基因位点连锁,每一基因位点所用的 STR 标记均达到 2~3 个,基本可排除染色体互换。基因检测过程中,所有 STR 标记位点扩增片段均呈现多态性,信息量丰富,故认为,该家系诊断为常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系依据充分。根据欧洲神经肌肉病中心制订的确诊标准,可排除该家系为已知类型的常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系,我们推测该家系有可能为一新型腓骨肌萎缩症致病基因所引起的常染色体显性遗传腓骨肌萎缩症家系。下一步我们将对该家系进行全基因组扫描,定位致

病基因,进而克隆腓骨肌萎缩症致病基因。

参 考 文 献

- [1] Martínez-Rubio D, Millán JM, Palau F, et al. Gene symbol: SH3TC2. Disease: Charcot-Marie-Tooth type 4C. Hum Genet, 2008, 124:320.
- [2] Kaya F, Belin S, Micallef J, et al. Analysis of the benefits of vitamin cocktails in treating Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Muscle Nerve, 2008, 38:1052-1054.
- [3] Shin JS, Chung KW, Cho SY, et al. NEFL Pro22Arg mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. J Hum Genet, 2008, 53: 936-940.
- [4] Sabet A, Li J, Ghandour K, et al. Skin biopsies demonstrate MPZ splicing abnormalities in Charcot-Marie-Tooth neuropathy 1B. Neurology, 2006, 67:1141-1146.
- [5] Udd B, Vihola A, Sarparanta J, et al. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. Neurology, 2005, 64:636-642.
- [6] Vermeer S, Verrips A, Willemsen MA, et al. Novel mutations in three patients with LGMD2C with phenotypic differences. Pediatr Neurol, 2004, 30:291-294.
- [7] Jani-Acsadi A, Krajewski K, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: diagnosis and management. Semin Neurol, 2008, 28:185-194.
- [8] Bushby KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies. Neuromuscul Disord, 1995, 5:71-74.
- [9] Al-Thihli K, Rudkin T, Carson N, et al. Compound heterozygous deletions of PMP22 causing severe Charcot-Marie-Tooth disease of the Dejerine-Sottas disease phenotype. Am J Med Genet A, 2008, 146A:2412-2416.
- [10] Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2E, a disorder of the cytoskeleton. Brain, 2007, 130 (Pt 2):394-403.
- [11] Loiseau D, Chevrollier A, Verny C, et al. Mitochondrial coupling defect in Charcot-Marie-Tooth type 2A disease. Ann Neurol, 2007, 61:315-323.
- [12] Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. Neuromolecular Med, 2006, 8(1/2): 123-130.
- [13] Antonellis A, Lee-Lin SQ, Wasterlain A, et al. Functional analyses of glycyl-tRNA synthetase mutations suggest a key role for tRNA-charging enzymes in peripheral axons. J Neurosci, 2006, 26:10397-10406.
- [14] 张如旭, 唐北沙, 资晓宏, 等. 定位于 12q24 的腓骨肌萎缩症 2L 型 10 个候选基因的排除克隆. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23:189-191.
- [15] Houlden H, Reilly MM. Molecular genetics of autosomal dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromolecular Med, 2006, 8(1/2):43-62.
- [16] 郭鹏, 唐北沙, 赵国华, 等. 腓骨肌萎缩症的病理学特点和基因突变. 中华医学杂志, 2005, 85:2382-2385.

(收稿日期:2010-01-07)

· 读者·作者·编者·

关于作者工作单位著录格式的说明

作者应注明其工作单位全称(具体到科室)、所在省市名称和邮政编码。论著类论文英文摘要中的作者单位须与中文一致,应著录正式对外交流的单位名称。第一作者单位变动或作者中有研究生、进修医师等情况,均应在括号内标注,必要时用中括号套小括号。