

· 病例报告 ·

*FTKN*变异所致的肢带型肌营养不良症1例报道并文献复习

田兰 吴菁 钟莉莉 田田

550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院神经内科

通信作者: 田田, Email: hisweety@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.012

【关键词】肢带型肌营养不良; *FTKN*基因; 基因突变

基金项目: 贵州省高层次创新型人才项目(千层次)(gzwjrs-021)

A case report of limb-girdle muscular dystrophy caused by a novel *FTKN* mutation and literature review Tian Lan, Wu Jing, Zhong Lili, Tian Tian

Department of Neurology, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Tian Tian, Email: hisweety@126.com

【Key words】Limb-girdle muscular dystrophy; *FTKN* gene; Genetic mutation

Fund program: The Guizhou Province High-level Innovative Talent Project (Thousand-Level)(gzwjrs-021)

肢带型肌营养不良症(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)是一组遗传性肌肉疾病,其遗传模式及临床表现具有异质性,发病率约为1/20 000,主要表现为四肢近端(髋/肩带)肌张力降低、肌无力、不同程度的挛缩以及骨骼肌活检营养不良改变等。目前,确定与LGMD相关的致病基因约有三十几种^[1-2]。

*FTKN*基因编码的蛋白质是假定的跨膜蛋白,定位于顺式-高尔基体区室,与 α -肌营养不良聚糖(α -dystroglycan, α -DG)糖基化功能有关,该基因是福山型先天性肌营养不良症(Fukuyama congenital muscular dystrophy, FCMD)、Walker-Warburg综合征(Walker-Warburg syndrome, WWS)、肢带肌营养不良症2M型(limb-girdle muscular dystrophy type 2M, LGMD2M)和扩张型心肌病1X(dilated cardiomyopathy type 1X, DCM1X)的致病基因^[3]。LGMD2M作为Fukutin相关肌营养不良的临床表型,患者通常无智力低下,在世界范围内较少见^[4]。根据遗传模式,1995年欧洲神经肌肉中心主持的第一次联盟会议将LGMD分为两大类,分别为常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传^[5]。目前,随着外显子组和基因组测序等诸多新技术的更新,LGMD亚型不断增加,已确定30多种LGMD亚型^[6-7]。但*FTKN*基因变异引起的LGMD2M相对罕见。本文报道了1例由*FTKN*基因变异导致的LGMD2M患者,并报道1个新的变异位点,补充了LGMD2M基因的致病变异数据库,旨在

探讨该疾病的临床特点,以期为该类疾病的早期诊断提供参考及借鉴。

临床资料 患者女,28岁。因“四肢无力18年,进行性加重2年”入院。患者10岁时运动后出现双下肢无力,无肌肉酸痛、茶色尿等,能直立行走,但容易疲乏。否认药物、毒物服用史。既往体健,生长发育史正常。患者系第一胎第一产,足月顺产,智力发育无异常。父母体健,近亲结婚,爷爷、奶奶、外公、外婆、父母均无明显四肢无力、肌肉疼痛等不适;其弟从16岁时开始出现走路异常,为足尖走路,跑步较慢,其双下肢肌肉萎缩;其妹无明显异常。家系图见图1。专科查体:神清语利,言语清楚,高级活动正常。双瞳等大等圆,直径3 mm,双眼各方向运动可,无眼震,视力正常。颅神经查体未见明显异常。双上肢近端肌力4级,远端肌力5级;双下肢近端肌力3级,远端肌力5级。四肢肌肉轻度萎缩,肌张力适中,腱反射迟钝,共济运动正常,无自主运动,鸭病步态。双侧痛温觉、位置觉、振动觉对称存在。四肢病理征阴性,脑膜刺激征阴性。辅助检查:入院后积极完善相关检查,其中实验室相关检查中的血常规、肝肾功能、凝血功能、传染病指标、甲状腺功能未见异常,甲功相关抗体、免疫五项、血管炎抗体、抗核抗体及抗核抗体谱均正常、肌酸激酶28 151 U/L(正常值25~190 U/L)。心电图示窦性心动过速(108次/min);心脏超声未

见异常。肌肉MRI示双侧大腿肌群体积缩小,其内见片状短T1、长T2信号,压脂像上呈低信号,肌肉边缘见条带状稍长T2信号,以股外侧肌、半肌、股二头肌、大收肌显著。见图2。肌电图示肌源性损害。综合以上检查结果,考虑肌营养不良,与患者及家属沟通同意后行左上肢肱二头肌肌肉活检,苏木精-伊红染色(hematoxylin and eosin staining, HE染色)示肌束内纤维组织轻度增生,部分肌纤维肥大、萎缩、坏死、再生、核内移。改良Gomori三色染色(modified Gomori trichrome staining, MGT染色)未见典型的不整边红纤维(ragged red fiber, RRF)。油红O染色、前列腺特异抗原染色(prostate specific antigen staining, PAS染色)、酶组织化学检查未见异常,见图3。根据患者临床表现、实验室检查结果及治疗效果,考虑肌营养不良或先天性肌病的可能性较大。为进一步明确病因,根据患者家属意愿要求完善全外显子基因检测。在签署知情同意书后,采集先证者及其父母、其弟、其妹的外周静脉血5 ml,提取基因组DNA,并测定浓度。利用多重连接探针扩增检测后,行二代测序技术检测包括LGMD已知基因在内的61个遗传性肌肉病基因。见表1。检测到患者的

致病突变后对先证者及其父母进行突变位点的一代测序及家系验证,靶向捕获和高通量测序结果提示该受检者*FKTN*基因外显子区域存在*c.T116A*纯合突变,其弟在相同位点存在同样突变,患者父亲、母亲、胞妹存在*c.T116A*杂合子变异。见图4。同源序列保守性分析发现,在不同物种中,Fukutin蛋白显示高度同源性,表明其在进化中高度保守。见图5。

讨论 LGMD是一组具有遗传和临床异质性的疾病,于1884年由Erb首先报道,1954年Walton和Nattrass将其概念化,用以描述以肢带肌无力为主要临床表现的肌肉疾病^[8]。临床中,其病变主要累及肩胛带肌及盆骨带肌等肢带肌,或以肢带肌首先受累,逐渐出现全身肌肉的无力和萎缩,是进行性肌营养不良中除Duchenne和Becker肌营养不良外的最常见类型。目前,根据在线人类孟德尔遗传数据库检索,可分为常染色体显性(1型)、隐性(2型)遗传。此外,还有其他基因鉴定的肌营养不良症,其表现为LGMD,但尚未归类为LGMD,即LGMD代表着一个不断扩大的谱系疾病^[1,9]。本文报道的病例是1例由*FKTN*基因变异导致的LGMD患者,结合患者

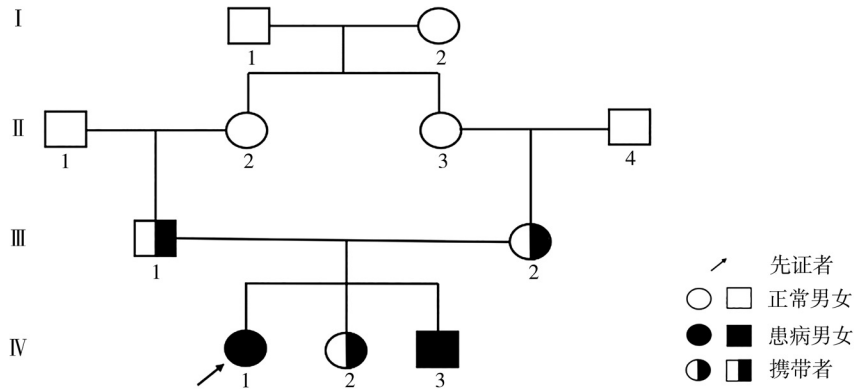
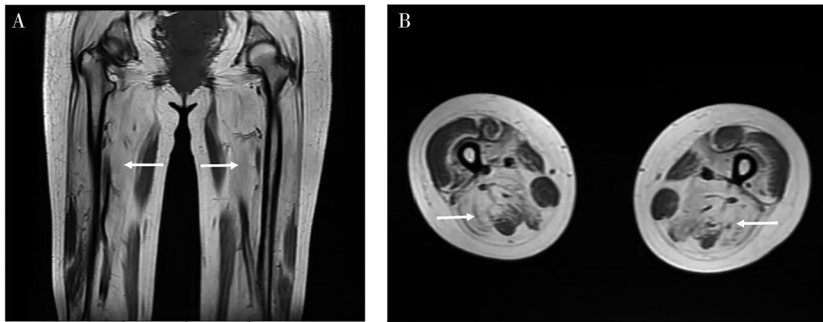
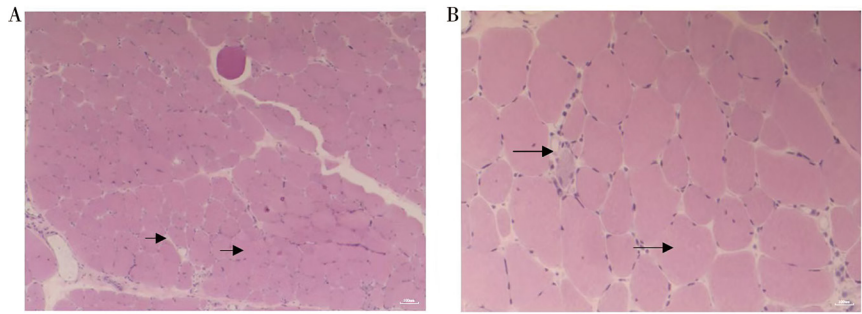


图1 患者肢带型肌营养不良2M型的家系系谱图



注:A为下肢肌肉MRI冠状位;B为下肢肌肉MRI横断面;箭头所指为体积缩小脂肪化的股二头肌;MRI 磁共振成像

图2 患者下肢肌肉MRI图像

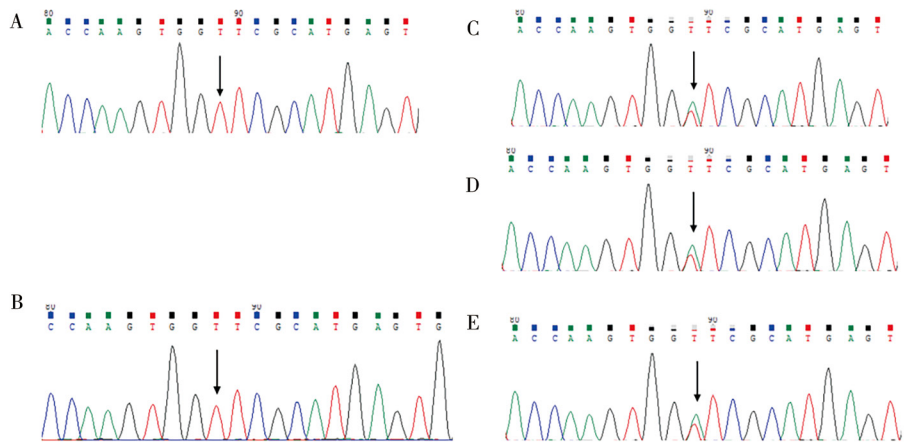


注: A(×20);箭头所指为肌束纤维组织轻度增生,肌纤维肥大;B(×40);箭头所指为肌束萎缩、坏死、再生、核内移;标尺为100 μm

图3 患者左上肢肱二头肌苏木精-伊红染色图像

表1 肌营养不良基因检测结果

<i>DMD</i>	<i>FRG1</i>	<i>SMCHD1</i>	<i>MYOT</i>	<i>CAV3</i>	<i>DNAJB6</i>	<i>TNPO3</i>	<i>HNRPDL</i>	<i>COL6A2</i>
<i>SGCA</i>	<i>SGCB</i>	<i>SGCD</i>	<i>TCAP</i>	<i>TRIM32</i>	<i>DES</i>	<i>TRAPPC11</i>	<i>GAA</i>	<i>POMT2</i>
<i>SYNE1</i>	<i>SYNE2</i>	<i>FHL1</i>	<i>TMEM43</i>	<i>SLC25A4</i>	<i>C10orf2</i>	<i>POLG2</i>	<i>RRM2B</i>	<i>DMPK</i>
<i>RNASEH1</i>	<i>PABPN1</i>	<i>TTN</i>	<i>DYSF</i>	<i>ANO5</i>	<i>LAMA2</i>	<i>COL6A3</i>	<i>COL6A1</i>	<i>COL12A1</i>
<i>ISPD</i>	<i>POMGNT2</i>	<i>DAG1</i>	<i>TMEM5</i>	<i>B3GALNT2</i>	<i>POMK</i>	<i>B3GNT1</i>	<i>POMT1</i>	<i>POMGNT1</i>
<i>FKRP</i>	<i>LARGE</i>	<i>GMPPB</i>	<i>ITGA7</i>	<i>SEPN1</i>	<i>CHKB</i>	<i>PLEC</i>	<i>LMNA</i>	<i>GNE</i>
<i>FKTN</i>	<i>CAPN3</i>	<i>SGCG</i>	<i>LIMS2</i>	<i>EMD</i>	<i>DNA2</i>	<i>POLG</i>		



注:患者及其胞弟存在*FKTN*基因纯合突变c.T116A;患者父亲、母亲、妹妹存在杂合子变异c.T116A;A为先证者;B为先证者弟弟;C为先证者父亲;D为先证者母亲;E为先证者妹妹;箭头所指为基因突变位置

图4 家系Sanger测序结果

	1	10	20	30	40																																												
人类	M	G	F	Q	C	L	K	T	E	S	K	D	P	R	L	D	G	I	D	S	L	S	G	T	E	I	P	L	H	Y	I	C	K	L	A	T	H	A	I	H	L	V	V	F	H	E	R	S	
马	M	G	F	Q	C	L	K	T	E	S	K	D	P	R	L	D	G	I	D	S	L	S	G	T	E	I	P	L	H	Y	I	C	K	L	A	A	T	H	A	I	H	L	V	V	F	H	E	R	S
黑猩猩	M	G	F	Q	C	L	K	T	E	S	K	D	P	R	L	D	G	I	D	S	L	S	G	T	E	I	P	L	H	Y	I	C	K	L	A	T	H	A	I	H	L	V	V	F	H	E	R	S	
恒河猴	M	G	F	Q	C	L	K	T	E	S	K	D	P	R	L	D	G	I	D	S	L	S	G	T	E	I	P	L	H	Y	I	C	K	L	A	T	H	A	I	H	L	V	V	F	H	E	R	S	
大鼠	M	G	F	Q	C	L	K	T	E	S	K	D	P	R	L	D	G	I	D	S	L	S	G	T	E	I	P	L	H	Y	V	C	K	L	A	T	H	A	I	H	L	V	V	F	H	E	R	S	
小鼠	M	G	F	Q	C	L	K	T	E	S	K	D	P	R	L	D	G	I	D	S	L	S	G	T	E	I	P	L	H	Y	V	C	K	L	T	H	A	I	H	L	V	V	F	H	E	R	S		

注:在不同物种的序列,若一列为同一种氨基酸,则表示高度保守;箭头所指为39位氨基酸为异亮氨酸

图5 不同物种的Fukutin蛋白保守性分析

临床症状、相关辅助检查、遗传检测结果将其临床表型诊断为LGMD2M。

*FTKN*基因的突变可导致经典的FCMD、WWS以及LGMD2M。FCMD是日本第2种最常见的肌营

养不良症,主要伴发精神发育迟滞和结构性脑缺陷。截至2013年9月底,日本肌肉营养不良协会共登记了207例FCMD患者,80%的注册者中出现*FKTN*基因的纯合子3-kb插入突变,而20%的注册者有复

合杂合子突变^[10]。WWS是一种罕见的先天性肌营养不良症(congenital muscular dystrophy, CMD),临床特征包括先天性肌营养不良、Ⅱ型无脑畸形、脑积水、眼部异常,是最严重的CMD形式,大多数儿童在3岁之前死亡,大部分患者出生时或婴儿早期就出现全身性肌张力减退、精神发育迟滞、癫痫发作和面部畸形等^[11]。临床中LGMD2M相对罕见,目前查阅国内外文献只报告了10例,临床症状相对较轻,多表现为幼年起病的肌张力降低、运动发育迟滞、近端肌无力;部分患者经激素治疗后可改善;血肌酸激酶可显著升高,肌肉活检提示肌营养不良样改变^[12-16],见表2。既往*FKTN*基因突变导致的LGMD2M病例大多在幼儿期(4个月~7岁)出现症状,肌肉无力和血清肌酸激酶水平升高是所有病例就医的原因,其他症状包括小腿肥大、腰椎前凸、挛缩等;患者的血清肌酸激酶水平普遍较高,为1 500~60 000 U/L。目前报道的*FKTN*基因突变表现为LGMD2M的患者的突变类型主要为点突变,也有插入和缺失。所有病例均未出现认知功能损害,仅有1例患者出现了心脏受累^[12-16]。本研究患者及其弟弟是LGMD2M中报告发病年龄较大的病例,患者及其弟弟在10岁和16岁时开始出现临床症状,具有典型的肢带营养不良症表现。

Fukutin蛋白相关疾病的临床症状也存在部分重叠。在实践中,患者可能表现出介于CMD和LGMD之间的表型,这表明按照临床症状严格分类存在局限性。因此Liewluck等^[9]则从潜在缺陷蛋白质和功能受损方面对LGMD进行分组,分为 α -肌营养不良(α -dystroglycanopathies, α -DGP)、钙蛋白酶病、Caveolae相关肌营养不良、膜修复缺陷的肌营养不良、肌聚糖病等相关亚型。

*FKTN*基因则与肌萎缩蛋白聚糖(α -dystroglycan, α -DG)有关,*FKTN*基因位于染色体9q31.2,编码一种糖基转移酶其突变导致Fukutin蛋白功能异常,影响 α -DG的糖基化;而糖基化是肌膜和细胞外基质之间结构完整性的关键过程,这种糖基化缺陷会导致肌肉细胞膜的稳定性降低,进而引发肌肉纤维的损伤和坏死^[17]。肌纤维损伤引发局部炎症反应,进一步加剧肌肉组织的损伤。因此患者的血肌酸激酶可显著升高。 α -DG的糖基化是一个复杂的多步骤过程,涉及多种酶的协同作用。Fukutin蛋白通过转移磷酸化的O-甘露糖结构到 α -DG上,进而起到稳定肌膜的关键作用。Foltz等^[18]的实验表明,

*FKTN*缺陷型dystroglycan病小鼠出现中度至重度肌营养不良,伴有骨骼肌发育和再生缺陷,提示糖基化的 α -DG在肌肉再生中具有独特的作用,并且可能影响损伤后的肌纤维细胞。

LGMD的患病率为(2.27~10.00)/10万人,但目前暂无LGMD2M亚型流行病学资料^[1]。LGMD患者初诊时往往表现为四肢近端无力,需进行充分的临床评估、血生化检测、电生理检查及肌肉活体组织检查才能得出初步诊断,最终确诊依赖于基因检测。该患者表现为近端肢体带型无力,临床需要与其他肌肉疾病相鉴别。LGMD2M为常染色体隐性遗传疾病,家族成员可能无类似病患,常被误诊为获得性炎性肌病,但该患者父母为近亲结婚,其弟有类似临床表现,免疫相关抗体阴性,对激素治疗无效,结合后续检查,最终诊断为LGMD2M。部分LGMD2M患者对激素治疗是有效的^[19]。LGMD的MRI表现具有特征性,其共同分布特点为以近端肢体受累为主,大腿肌肉受累早,肌肉萎缩及脂肪沉积重,且以后部肌群受累明显^[20]。该例患者在未行病理活检及基因检测之前,其股骨MRI提示股外侧肌、半腱肌、股二头肌、大收肌在T1W像上呈短T1、长T2信号影,提示该肌群的慢性脂肪变性。累及部位符合LGMD典型表现,故肌肉MRI的一些改变在某些意义上已经可以替代肌肉活检,但确诊具体分型仍依赖于基因检测。肌电图由于检查方便、快速及相对痛苦较小,特别是在肌酶检查结果正常,肌活检取材困难的情况下,对LGMD的诊断具有重要作用。但目前关于LGMD家系临床电生理的研究较少,燕铁斌团队^[21]统计调查一个包含4代共35人的LGMD家系电生理检查结果,发现患者的MCV和SCV均正常,常规肌电图静息状态下无异常自发电位,轻收缩状态下运动单位的时限、波幅正常,重度肌收缩状态呈干扰相,这与本例患者的肌电图改变相符。LGMD2M肌肉活检提示肌营养不良样改变,糖基化 α -DG染色可接近完全缺失,该患者肌肉活检可见肌束纤维组织轻度增生,部分肌纤维肥大、萎缩、坏死、再生、核内移,符合肌营养不良样改变,NADH-TR(nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase staining)、SDH(succinate dehydrogenase)及NSE(neuron-specific enolase)染色结果显示均未见深染肌纤维,不符合线粒体疾病改变。肌肉组织ORO染色及PAS染色阴性,基本除外脂质沉积性肌病或糖原累积病(如庞贝病)。但未做特异性 α -DG染色,

表2 LGMD2M患者的临床总结

特征	患者1 ^[14]	患者2 ^[14]	患者3 ^[14]	患者4 ^[12]	患者5 ^[15]	患者6 ^[12]
发病年龄	4个月	4个月	10个月	15个月	21个月	2岁
性别	男	女	男	男	男	男
智力	正常	正常	正常	正常	正常	正常
运动功能	能站立,不能行走	正常	可行走 20 m	正常	正常	进行性运动障碍
小腿肥大	+	+	+	+	+	未说明
腰椎前凸	未说明	未说明	未说明	未说明	未说明	未说明
挛缩	未说明	未说明	未说明	未说明	未说明	+
扩张型心脏病	未说明	未说明	未说明	-	-	-
血清CK(U/L)	13 000	9 951	60 000	1 500	1 865 ~ 12 131	4 940
突变位点	c.920G > A; c.1167dupA	c.920G > A; c.1167dupA	c.1167dupA; c.1363delG	c.736A > G; c.139C > T	c.340G > A; c.527T > C	c.920G > A; c.920G > A

特征	患者7 ^[13]	患者8 ^[15]	患者9 ^[14]	患者10 ^[16]	患者11	患者12
发病年龄	3岁	4岁	7岁	14岁	10岁	16岁
性别	男	男	男	女	女	男
智力	正常	正常	正常	正常	正常	正常
运动功能	行走笨拙	步态蹒跚	进行性运动障碍	运动障碍	能直立行走,但容易疲乏	步态异常(足尖行走)
小腿肥大	未说明	+	+	-	-	--
腰椎前凸	未说明	+	未说明	+	-	-
挛缩	未说明	未说明	+	+	+	+
扩张型心脏病	未说明	-	未说明	+	-	未检查
血清CK(U/L)	1 608	4 608 ~ 9 955	未说明	2 294	2 815	未检查
突变位点	c.842T > C; c.1045-22A > G	c.340G > A; c.527T > C	c.895A.C; p.Ser299Arg; c.1325A.G	c.917A > G	c.T116A	c.T116A

注: 患者11、12为先证者及其弟弟; LGMD2M 肢带肌营养不良症2M型; CK 肌酸激酶

这可能与技术成本、水平相关,同时临床医生应与病理医生加强沟通合作,提高肌肉活检准确率。鉴于目前基因检测成本的下降、二代测序及全外显子测序技术的成熟,Johnson和Statland^[22]认为一旦临床怀疑患有遗传性肌肉疾病,就应该进行全面的基因检测,而辅助检查(如肌电图、实验室检查、肌肉影像学检查、肌肉活检)可用于明确未确诊病例和意义不明的变异。此外,建议基因检测范围应包含对免疫调节疗法反应欠佳的肌炎患者、出现横纹肌溶解症且肌酸激酶水平持续升高的患者,都应充分评估其是否患有LGMD。

本例患者的*FKTN*基因是位于Chr9: 108366638位置上发生碱基T>A的纯合变异,导致编码的第39号氨基酸由异亮氨酸变异为天冬酰胺。在Varcard数据库中检索,该位点的非同义突变具有高度致病性(PM2),同样SIFT、LRT、Polyphen2、MutationTaster、FATHMM、PROVEAN、MetaSVM、MetaLR、M-CAP和fathmm-MKL等多个蛋白功能预

测算法分析该位点变异可能有害(PP3),但该位点变异频率在1000g_esa、ExAC以及gnomAD等数据库中未收录(PS4)。同时经homologenne中下载物种保守性并在Clustal Omega数据库进行分析,发现该点在各物种中高度保守,提示该点突变更可靠。家系验证结果显示,受检者及其弟弟该基因位点发生了纯合型变异,其父母及其妹妹的该位点为杂合型变异(PS2)。经ACMG标准判断为致病性(PS2+PS4+PP3+PM2)变异。总之,本研究利用全外显子测序技术发现了一个新的LGMD2M病的致病突变(*FKTN*基因的c.T116A),并通过生物信息学软件预测分析、保守性分析确定了该突变的可能致病性,应进一步采用基因的功能验证进一步明确该突变的致病性,丰富*FKTN*基因突变谱。

目前, LGMD2M尚无特效治疗手段,主要依赖于支持性治疗和康复训练,心脏受累的患者需要定期进行心电图和心脏超声检查,严重心律失常的患者可能需要安装起搏器,部分经激素治疗后可改善^[23]。

基因治疗和新药研究为LGMD2M的治疗带来了新的希望,例如核糖醇在FKRP突变小鼠中被发现可以提高糖基化 α -DGP蛋白的表达,从而改善肌力。目前,已有口服核糖补充剂治疗肌营养不良糖蛋白病的案例报告^[24]。同时Foltz等^[25]发现西罗莫司可改善Fukutin缺陷型肌营养不良糖蛋白病小鼠的肌肉纤维化程度,且未观察到肝肾功能损伤的不良反应,提示西罗莫司可以作为潜在的LGMD2M治疗药物。近年来,基因治疗技术的发展为LGMD2M的治疗提供了新的思路。通过将正常的*FKTN*基因序列导入患者的细胞中,有望恢复Fukutin蛋白的正常功能,从而改善症状。一些研究团队已经成功将*FKTN*基因导入患者的细胞中,并观察到良好的治疗效果,例如Enkhjargal等^[26]、Ohara等^[27]通过反义寡核苷酸治疗恢复了FKTN蛋白的产生和糖基化功能。目前,这些治疗方案大多是临床前研究,需要进一步的临床试验证明治疗的有效性及其安全性。

综上所述, LGMD2M在临床中相对少见,本研究利用全外显子测序技术发现了一个新的LGMD2M病(FKTN c.T116A)的致病突变,拓宽了FKTN基因突变谱,丰富了基因表型相关数据库,为今后的遗传咨询和产前诊断提供了依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为田兰、吴菁, 论文撰写为田兰, 论文修订为钟莉莉、田田

参 考 文 献

- [1] Taghizadeh E, Rezaee M, Barreto GE, et al. Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: a review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 7874-7884. DOI: 10.1002/jcp.27907.
- [2] 罗苏珊, 卢家红. 肢带型肌营养不良[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(7): 573-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.07.011.
Luo SS, Lu JH. Limb-girdle muscular dystrophy[J]. Chin J Neurol, 2019, 52(7): 573-581.
- [3] Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan[J]. Brain, 2007, 130(Pt 10): 2725-2735. DOI: 10.1093/brain/awm212.
- [4] Saredi S, Ruggieri A, Mottarelli E, et al. Fukutin gene mutations in an Italian patient with early onset muscular dystrophy but no central nervous system involvement[J]. Muscle Nerve, 2009, 39(6): 845-848. DOI: 10.1002/mus.21271.
- [5] Bushby KM. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC Consortium on Limb-Girdle Dystrophies[J]. Neuromuscul Disord, 1995, 5(1): 71-74. DOI: 10.1016/0960-8966(93)e0006-g.
- [6] Straub V, Murphy A, Udd B, et al. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies - nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017 [J]. Neuromuscul Disord. 2018. 28(8): 702-710. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.007.
- [7] Angelini C. LGMD. Identification, description and classification[J]. Acta Myol, 2020, 39(4): 207-217. DOI: 10.36185/2532-1900-024.
- [8] Mahmood OA, Jiang XM. Limb-girdle muscular dystrophies: where next after six decades from the first proposal (Review) [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5): 1515-1532. DOI: 10.3892/mmr.2014.2048.
- [9] Liewluck T, Milone M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies[J]. Muscle Nerve, 2018, 58(2): 167-177. DOI: 10.1002/mus.26077.
- [10] Ishigaki K, Ihara C, Nakamura H, et al. National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan[J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(10): 885-893. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.08.001.
- [11] Vajsa J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1: 29. DOI: 10.1186/1750-1172-1-29.
- [12] Vuillaumier-Barrot S, Quijano-Roy S, Bouchet-Seraphin C, et al. Four Caucasian patients with mutations in the fukutin gene and variable clinical phenotype[J]. Neuromuscul Disord, 2009, 19(3): 182-188. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.12.005.
- [13] Yis U, Uyanik G, Heck PB, et al. Fukutin mutations in non-Japanese patients with congenital muscular dystrophy: less severe mutations predominate in patients with a non-Walker-Warburg phenotype[J]. Neuromuscul Disord, 2011, 21(1): 20-30. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.08.007.
- [14] Smogavec M, Zschüntzsch J, Kress W, et al. Novel fukutin mutations in limb-girdle muscular dystrophy type 2M with childhood onset[J]. Neurol Genet, 2017, 3(4): e167. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000167.
- [15] Puckett RL, Moore SA, Winder TL, et al. Further evidence of Fukutin mutations as a cause of childhood onset limb-girdle muscular dystrophy without mental retardation[J]. Neuromuscul Disord, 2009, 19(5): 352-356. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.03.001.
- [16] Riisager M, Duno M, Hansen FJ, et al. A new mutation of the fukutin gene causing late-onset limb girdle muscular dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2013, 23(7): 562-567. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.04.006.
- [17] Kondo Y, Okajima T. Inhibitory machinery for the functional dystroglycan glycosylation[J]. J Biochem, 2023, 173(5): 333-335. DOI: 10.1093/jb/mvad003.
- [18] Foltz SJ, Modi JN, Melick GA, et al. Abnormal skeletal muscle regeneration plus mild alterations in mature fiber type specification in fktm-deficient dystroglycanopathy muscular dystrophy mice[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147049. DOI: 10.1371/journal.pone.0147049.
- [19] Godfrey C, Escolar D, Brockington M, et al. Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy[J]. Ann Neurol, 2006, 60(5): 603-610. DOI: 10.1002/ana.21006.
- [20] Paoletti M, Pichiecchio A, Cotti Piccinelli S, et al. Advances in quantitative imaging of genetic and acquired myopathies: clinical

applications and perspectives[J]. Front Neurol, 2019, 10: 78. DOI: 10.3389/fneur.2019.00078.

[21] 陈月桂, 燕铁斌, 袁沃亮, 等. 肢带型肌营养不良家系的临床及电生理分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(8): 543-545. DOI: 10.3321/j.issn: 0254-1424.2008.08.010. Chen YG, Yan TB, Yuan WL, et al. Clinical and electrophysiological analysis of limb-girdle muscular dystrophy: a geneological report[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2008, 30(8): 543-545.

[22] Johnson NE, Statland JM. The limb-girdle muscular dystrophies[J]. Continuum (Minneapolis, Minn), 2022, 28(6): 1698-1714. DOI: 10.1212/CON.0000000000001178.

[23] Gaertner A, Burr L, Klauke B, et al. Compound heterozygous FKTN variants in a patient with dilated cardiomyopathy led to an aberrant α -dystroglycan pattern[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): . DOI: 10.3390/ijms23126685.

[24] Thewissen R, Post M, Maas D, et al. Oral ribose supplementation in dystroglycanopathy: a single case study[J]. JIMD Rep, 2024, 65(3): 171-181. DOI: 10.1002/jmd2.12394.

[25] Foltz SJ, Luan J, Call JA, et al. Four-week rapamycin treatment improves muscular dystrophy in a fukutin-deficient mouse model of dystroglycanopathy[J]. Skelet Muscle, 2016, 6: 20. DOI: 10.1186/s13395-016-0091-9.

[26] Enkhjargal S, Sugahara K, Khaledian B, et al. Antisense oligonucleotide induced pseudoexon skipping and restoration of functional protein for Fukuyama muscular dystrophy caused by a deep-intronic variant[J]. Hum Mol Genet, 2023, 32(8): 1301-1312. DOI: 10.1093/hmg/ddac286.

[27] Ohara H, Hosokawa M, Awaya T, et al. Branchpoints as potential targets of exon-skipping therapies for genetic disorders[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 33: 404-412. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.07.011.

(收稿日期: 2024-09-19)
(本文编辑: 王影)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中, 已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1); 不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第1次出现时写明全称, 在圆括号内写出缩略语, 如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑); 若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知, 也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ -氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册