

肌张力障碍遗传学发病机制及诊断策略

吴逸雯 陈生弟

【摘要】 肌张力障碍是一种不自主性主动肌和拮抗肌不协调持续性收缩引起的扭转、重复运动或异常姿势的综合征,遗传因素在其发病中起重要作用。在迄今已知的 20 种肌张力障碍亚型(*DYT1*~*21* 基因型,除外 *DYT14* 基因型)中共有 10 种亚型的致病基因已经明确。近年的遗传学研究发现,转录因子 *THAPI* 和 DNA 复制因子 *CIZI* 突变与成人起病的原发性肌张力障碍相关;*PRRT2* 基因突变可导致发作性运动诱导性运动障碍; 早先报道的 *DYT14* 基因型是由 *GCH1* 基因缺失突变所致,属 *DYT5* 基因型亚型。目前肌张力障碍综合征的诊断尚缺乏高效且实用的方法,对于快速诊断、于分子学水平明确病因仍存在较大困难。本文聚焦于肌张力障碍的遗传学新进展,并提出与肌张力障碍临床诊断相关的问题,供临床医师参考。

【关键词】 张力失调; 遗传学研究; 综述

Research progress and diagnostic strategy of genetic pathogenesis of dystonia

WU Yi-wen, CHEN Sheng-di

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: CHEN Sheng-di (Email: chen_sd@medmail.com.cn)

【Abstract】 Dystonia is a syndrome of abnormal involuntary movements that are repetitive, twisting or patterned, and can result in abnormal postures. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of dystonia. To date, at least 20 dystonic syndromes have been distinguished on a genetic basis (*DYT1-21*, except *DYT14*), 10 of which have had clear causing genes. Recently, major discoveries have appeared in the genetic field: mutations in the transcription factor *THAPI* and DNA replication factor CIP1-interacting zinc finger protein 1 (*CIZI*) have been linked to adult-onset primary dystonia; proline-rich transmembrane protein 2 (*PRRT2*) has been tied to paroxysmal kinesigenic dyskinesia; *DYT14* has been redefined as *DYT5* due to a deletion mutation in guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (*GCH1*). In addition, the existing diagnostic algorithms for dystonic syndromes rely on the clinicians' experience, without a streamlined diagnostic pathway. Non-specialist clinicians and neurologists may, therefore, find diagnosis of dystonic syndromes difficult. This review focuses on the molecular and phenotypic features of the hereditary dystonias, with emphasis on recent advances. Also an eight-question approach is proposed in this review to inform specialists and general neurologists on the appropriate diagnostic test for each patient with a possible dystonic syndrome.

【Key words】 Dystonia; Genetic research; Review

This study was supported by Program of National Natural Science Foundation for Young Scientists (No. 81200981) and Scientific Research Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission (No. 13YZ026).

1911 年,德国医学家 Oppenheim 首次用

“Dystonia(肌张力障碍)”一词描述家族遗传性运动障碍性疾病,并提出“变形性肌张力障碍(*dystonia musculorum deformans*)”和“进行性脊柱前凸步行困难(*dysbasia lordotica progressive*)”的概念。近一个世纪以来,对于这一疾病本质的探索从未间断,新的研究结果不断挑战传统观念,诊断与治疗方法不断取得进展。因此,本文希望通过总结国外最新研究进展并结合我国《肌张力障碍诊断与治疗指南》^[1]

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.07.004

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200981);上海市教育委员会科研创新项目(项目编号:13YZ026)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:陈生弟(Email:chen_sd@medmail.com.cn)

及我们研究小组的经验,为临床工作者拓宽视野、回答临床问题、提供实用的诊断策略。

一、肌张力障碍遗传学发病机制

1. 致病基因分类及其与临床亚型的关联 肌张力障碍是一种不自主性主动肌和拮抗肌不协调、持续性收缩引起的扭转、重复运动或异常姿势的综合征。其临床分类方法较多,但主要包括三大类,即发病年龄(早发型、晚发型)、症状分布(局灶性、节段性、全身性、多灶性、偏身性)、病因分类(单纯性肌张力障碍、肌张力障碍叠加综合征、发作性肌张力障碍、遗传变异性肌张力障碍、继发性肌张力障碍)。除此之外,以致病基因为依据的疾病分类方法越来越受到关注,以此为基础的研究也持续升温。目前,许多类型的肌张力障碍的致病基因已被发现、定位和克隆。致病基因的确定,毋庸置疑对认识不同类型肌张力障碍的发病机制、临床诊断和治疗具有非同寻常的意义。在当前已知的 20 种肌张力障碍亚型(根据年代命名为 *DYT1* ~ *21* 基因型,除外 *DYT14* 基因型)中有 10 种亚型的致病基因已经明确(表 1)^[2]。其中 *DYT1*、2、4、6、7、13、17、21 基因型归类于原发性肌张力障碍;*DYT5*(*DYT5a* 和 *5b*)、11、12、15、16 基因型归类于肌张力障碍叠加综合征;*DYT8* ~ *10* 基因型归类于发作性肌张力障碍;*DYT18* ~ *20* 基因型更适宜归类于发作性运动障碍;*DYT3* 基因型归类于遗传变异性肌张力障碍。值得一提的是,2008 年 Wider 等^[3]对瑞士一多巴反应性肌张力障碍(DRD)家系的 32 名成员进行遗传学分析后排除早先定位的 *DYT14* 基因位点,确定该家系实际是三磷酸鸟苷环化水解酶 1(*GCH1*)基因杂合外显子缺失。

2. 新发现的致病基因及相关蛋白质功能 近两年来陆续有新的肌张力障碍致病基因被报道,而发作性肌张力障碍新的致病基因的发现和克隆无疑是最振奋人心的。2011 年,我国学者首先在 8 个家族性发作性运动诱发性运动障碍(PKD)家系中发现 *PRRT2* 基因存在 3 种截短突变,并最终成功克隆了首个致病基因 *PRRT2*^[4],来自国内的另外两个研究小组也几乎在同一时间报告了这一结果^[5-6]。此外,成人起病的原发性肌张力障碍(AOPD)相关致病基因的研究也有所突破:2012 年 Xiao 等^[7]首次报告,*CIP1* 相互作用锌指蛋白 1(*CIZ1*)基因的杂合突变与成人起病的原发性肌张力障碍相关,该基因的编码产物属于锌指蛋白,是参与 DNA 合成和细胞周期蛋

白调控元件;Charlesworth 等^[8]在一英国颅颈段肌张力障碍家系和 188 例成人起病原发性肌张力障碍患者中发现了 *ANO3* 基因的 6 种突变,其编码产物在纹状体呈高表达,是钙离子门控氯离子通道蛋白;Fuchs 等^[9]首先在两个痉挛性斜颈家系中确定了 *GNAL* 基因突变,并在 39 个以颈部受累为主的局灶性或节段性肌张力障碍家系中发现 6 个家系存在上述基因突变,该基因的编码产物可激活 G 蛋白 α 亚基 *Gaolf*,与纹状体通路中腺苷酸环化酶 5 型的激活相关^[9]。虽然,上述研究结果仍有待在大样本人群中加以验证,但 *CIZ1*、*ANO3* 和 *GNAL* 基因与成人起病的原发性肌张力障碍发病相关性的建立,有助于进一步探究其分子学发病机制。现有证据表明,*GNAL* 和 *ANO3* 蛋白均在纹状体呈高表达,提示纹状体神经元多巴胺能和(或)腺苷能受体信号转导通路异常或氯离子通道兴奋异常可能是肌张力障碍发病的病理生理学基础^[10]。

3. 原发性肌张力障碍可能的共同分子学发病机制 近一个世纪以来,对于肌张力障碍发病机制的探究始终在困难中缓慢前行,随着越来越多致病基因的发现,以及相关蛋白质功能研究的深入,已经可以部分解释某些肌张力障碍亚型(如 *DYT1*、5 基因型等)的发病原因。例如肌张力障碍叠加综合征中的多巴反应性肌张力障碍(*DYT5* 基因型)即是由 2 个基因 [*GCH1* 或酪氨酸羟化酶(*TH*)] 突变引起 *GCH1* 蛋白和酪氨酸羟化酶缺乏,最终导致多巴胺合成障碍而发病。但是许多已知的致病基因及编码的蛋白质功能在肌张力障碍发病机制中的作用尚不十分清楚,尤其是对共同致病通路的研究少之又少。2010 年, Gavarini 等^[11]应用电泳迁移率变动实验(EMSA)和染色质免疫沉淀(ChIP)技术,首次发现基因突变可破坏 *TOR1A* 基因启动子区与死亡相关蛋白(*THAP*)基因某区域的相互作用,提示不同亚型原发性肌张力障碍可能存在共同致病通路。此后,一些聚焦于 *DYT1*、6、16 基因型的分子学致病机制的研究发现,这些肌张力障碍亚型的发病可能均与多巴胺信号转导通路、转录调控、内质网应激相关^[12],为探索肌张力障碍的共同致病通路和治疗靶点提供了新的思路。

二、诊断策略

随着对肌张力障碍认识的不断提高,对神经科医师而言,从症状学上诊断此类疾病已非难事。目前被普遍接受的定义即是从肌张力障碍症状学出

表 1 遗传性肌张力障碍分类^[2]Table 1. Hereditary dystonias with Mendelian inheritance patterns^[2]

Genotype	OMIM	Common name	Locus	Gene	Mode	Mutant protein
<i>DYT1</i>	128100	Oppenheim's dystonia	9q34.11	<i>TOR1A</i>	AD	TorsinA
<i>DYT2</i>	224500	Autosomal recessive dystonia	Unknown	Unknown	AR	Unknown
<i>DYT3</i>	314250	Lubag (X-linked dystonia parkinsonism)	Xq13.1	<i>TAF1</i>	XR	Reduced TAF1 expression
<i>DYT4</i>	128101	Australian whispering dysphonia family	Unknown	Unknown	AD	Unknown
<i>DYT5a</i>	128230	Dopa-responsive dystonia	14q22.2	<i>GCH1</i>	AD	GTP cyclohydrolase 1
<i>DYT5b</i>	128230	Dopa-responsive dystonia	11p.15.5	<i>TH</i>	AR	Tyrosine hydroxylase
<i>DYT5b</i>	128230	Dopa-responsive dystonia	2q13.2	<i>SPR</i>	AR	Sepiapterin reductase
<i>DYT6</i>	602629	Mixed-type dystonia	8p11.21	<i>THAP1</i>	AD	Thanatos-associated protein
<i>DYT7</i>	602124	Familial torticollis	18p	Unknown	AD	Unknown
<i>DYT8</i>	118800	Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia	2q35	<i>PNKD</i>	AD	Paroxysmal nonkinesigenic protein
<i>DYT9</i>	601042	Paroxysmal choreoathetosis/spasticity	1p34.2	<i>SLC2A1</i>	AD	Glucose transporter 1
<i>DYT10</i>	128200	Paroxysmal kinesigenic dyskinesia	16p11.2	<i>PRRT2</i>	AD	Proline-rich transmembrane protein 2
<i>DYT11</i>	159900	Myoclonus-dystonia syndrome	7q21.3	<i>SGCE</i>	AD	ϵ -sarcoglycan
<i>DYT12</i>	128235	Rapid-onset dystonia parkinsonism	19q13.2	<i>ATPIA3</i>	AD	Na ⁺ /K ⁺ ATPase α -3 subunit
<i>DYT13</i>	607671	Italian family-primary torsion dystonia	1p36.32-p36.13	Unknown	AD	Unknown
<i>DYT15</i>	607488	Myoclonus dystonia, Canadian family	18p11	Unknown	AD	Unknown
<i>DYT16</i>	612067	Young-onset dystonia parkinsonism	2q31.2	<i>PRKRA</i>	AR	Stress-response protein PRKRA
<i>DYT17</i>	612406	Generalized dystonia with dysarthria and dysphonia	20p11.2-q13.12	Unknown	AR	Unknown
<i>DYT18</i>	612126	Paroxysmal exertional dyskinesia associated with hemolytic anemia	1p34.2	<i>SLC2A1</i>	AR	Glucose transporter 1
<i>DYT19</i>	611031	Paroxysmal kinesigenic dyskinesia	16q13-q22.1	Unknown	AD	Unknown
<i>DYT20</i>	611147	Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia	2q31	Unknown	AD	Unknown
<i>DYT21</i>	Unknown	Adult-onset mixed dystonia	2q14.3-q21.3	Unknown	AD	Unknown

OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, 在线人类孟德尔遗传数据库; AD, autosomal dominant, 常染色体显性遗传; AR, autosomal recessive, 常染色体隐性遗传; XR, X-linked recessive, X 连锁隐性遗传

发的一种描述,一种不自主性持续性肌肉收缩引起的扭曲、重复运动或姿势异常的综合征。在 2008 年中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制定的《肌张力障碍诊断与治疗指南》中即明确提出了肌张力障碍的临床诊断步骤:首先明确是否为肌张力障碍,其次判断肌张力障碍是原发性还是继发性,最后明确肌张力障碍病因,为临床医师建立清晰正确的诊断思路提供了指导。此外,我们也可以在临床中开展 *DYT1/TOR1A* 基因检测以明确诊断 Oppenheim 肌张力障碍, *DYT5/GCH1* 基因和 *DYT5/TH* 基因检测以明确诊断多巴反应性肌张力障碍, *DYT8/肌原纤维生成调节因子 1 (MR1)* 基因和 *DYT10/PRRT2* 基因检测以诊断发作性肌张力障碍, *DYT11/ε-基糖 (SGCE)* 基因检测以排除肌阵挛性肌张力障碍等。

尽管我们对于肌张力障碍的认知已经达到一定的高度,基因组学、蛋白质组学、遗传学与临床的

紧密结合使我们可以明确部分肌张力障碍的病因,但神经科专科医师仍然困惑于如何制定合理有效的诊断策略、精确建立不同表型与基因型的联系以明确病因。我们认为,将症状学、基因组学、影像学和分子生物学等临床检查方法和技术紧密结合有助于提高病因诊断的效率和准确性。结合国外文献^[13-14]、我国《肌张力障碍诊断与治疗指南》^[15]及我们研究小组的临床体会,可将肌张力障碍的诊断归为下述八大核心问题。

1. 不自主运动是否为肌张力障碍 肌张力障碍时不自主运动的速度可快可慢,可不规则或有节律,但在收缩的顶峰状态有短时持续,表现为一种奇异动作或特殊姿势。这种奇异动作的固定模式及重复性使得肌张力障碍从症状学上又有别于其他运动障碍性疾病,如舞蹈症、肌阵挛、抽动症、震颤等。较之肌张力障碍,舞蹈症往往表现为复杂多变的扭动样动作,无刻板固定模式;抽动症则更为

快速、随意,且可短时压抑不自主动作;肌阵挛表现为电击样抽动样收缩,可有重复性,但不会有短时持续和固定姿势;震颤具有节奏性、呈现一种“正弦曲线”样振动;而肌张力障碍性震颤并非真正意义上的震颤,因其“震颤”频率、方向有较多变化,不具正弦曲线模式。此外,原发性肌张力障碍可具有“泛化(overflow)”、“镜像运动(mirror movements)”、“感觉诡计(sensory trick)”或“手势拮抗(gesture antagonist)”等特征,有助于鉴别诊断。有研究报道,约 84% 的原发性肌张力障碍患者有“感觉诡计”,但可能随病程的延长而逐步减退^[16]。

2. 肌张力障碍是否为心因性病变 临床工作中心因性运动障碍性疾病并不少见。与运动相关的线索可以帮助鉴别诊断。例如突然发病,动作特点随时间而改变,动作和姿势不协调,节律性摇摆,奇特步态,故意缓慢执行所要求的随意运动,突然爆发无意义词语和过度惊跳,未经治疗的自愈,注意力分散时动作消失,安慰剂、暗示或心理治疗有效,间歇性发作,肌张力障碍开始时表现为固定姿势,面部扭曲动作使嘴歪向一侧等。由于肌张力障碍的临床表现复杂多变,对于心因性疾病的诊断应极其慎重。

3. 肌张力障碍是否为发作性 一部分肌张力障碍具有短暂发作、间歇期正常的特点。导致发作性肌张力障碍的病因主要包括发作性运动诱发性肌张力障碍(PKD)、发作性非运动诱发性肌张力障碍(PNKD)、发作性姿势任务诱发性肌张力障碍、葡萄糖转运体 1 缺乏综合征(GLUT1-DS)、有机酸尿症、甲状旁腺功能减退、脑卒中、神经系统结节病。紧扣“发作性”这一特点,有助于在冗长的病因谱中锚定原因。临床上符合复杂性发作性运动诱发性肌张力障碍或常染色体显性遗传模式,需检测 *PRRT2* 基因突变,结合我们研究小组的结果,认为 C649dupC 及第 2、3 外显子区可能是中国人群的基因突变热点^[5]。*PRRT2* 基因检测可能还有助于选择治疗药物和筛选剂量,2013 年,国内学者首先报告了 *PRRT2* 基因突变与抗癫痫药物卡马西平治疗反应的相关性^[17]。此外,伴脑脊液/血浆葡萄糖比例下降、癫痫发作或溶血性贫血,往往提示葡萄糖转运体 1 缺乏综合征,需行 *GLUT1* 基因检测。

4. 肌张力障碍的发病年龄是否早于 30 岁 首先,确定发病年龄有助于预判症状将要累及的范围。研究发现,儿童期或青少年期起病的肌张力障

碍往往会逐步累及全身,而成年起病者则多局限于局部,此外,发病年龄越早越有可能累及下肢,越晚越可能仅累及上肢和头面部。例如,以下肢发病的肌张力障碍患者平均年龄约 11.30 岁,书写痉挛和痉挛性斜颈约 40 岁,眼睑痉挛和口下颌肌张力障碍约 55 岁^[18]。其次,发病年龄的分界对诊断原发性扭转痉挛(PTD)及其相关基因检测极为重要。Bressman 等^[19]认为,26 岁以下的原发性扭转痉挛患者应行 *TOR1A* 基因检测和遗传咨询,26 岁以上者若有早发型亲属也应考虑行基因学检测。我国《肌张力障碍诊断与治疗指南》给出了一致的基因学检测和遗传咨询指导,即年龄 < 30 岁、单侧肢体发病、阳性家族史是原发性扭转痉挛患者 *TOR1A* 基因检测的 3 项重要预测指标。此外,与 *TOR1A* 基因突变相关的肌张力障碍也可在 30 岁后发病,但一般认为,30 岁以上发病的肌张力障碍患者行 *TOR1A* 基因检测的意义不大。这是由于此类患者的症状多呈局灶性,基因学检测对治疗方案的制定无帮助,仅建议在遗传咨询中进行基因学检测^[20]。

5. 肌张力障碍症状累及哪些部位 肌张力障碍症状累及的部位是临床医师寻找病因的又一重要线索。眼睑痉挛、书写痉挛、痉挛性斜颈等局灶性肌张力障碍无需进行过多的辅助检查,但是严重的痉挛性斜颈需排除颈部器质性病变。发病数年后症状一般趋于稳定,若有突发的急速恶化或症状波及非常规部位,则需进行重新评价,积极寻找继发因素。成人起病的口下颌肌张力障碍多与抗精神病药物有关,亦可由脑组织严重缺氧引起。青少年起病的口下颌肌张力障碍需排除神经棘红细胞增多症、泛酸激酶相关性神经退行性疾病(PKAN)、Lesch-Nyhan 综合征等^[21]。偏身肌张力障碍提示对侧基底节病变,有必要行影像学检查。疾病累及部位也同样有助于基因学检测的决策。青年起病的全身性肌张力障碍大多以累及下肢首发,随着疾病的进展可累及躯干,导致扭转姿势,*TOR1A* 基因检测即显得十分必要。成人起病的颅颈段肌张力障碍,尤其是有发展至全身其他部位倾向的患者,可考虑行 *THAP1* 基因检测。成人起病的下肢远端局灶性肌张力障碍(如足内翻、任务诱发性下肢肌张力障碍)需排除帕金森病,尤其是 *PARK2* 相关性帕金森病^[22]。

6. 是否伴有其他运动障碍症状 进一步分析肌张力障碍以外的其他运动障碍症状同样有助于寻

找病因。仅伴肌阵挛样抽动而无其他神经系统体征的肌张力障碍,首先考虑肌阵挛性肌张力障碍(*DYT11* 基因型)。约 60% 的患者由 *SGCE* 基因突变所致,且为常染色体显性遗传。若患者表现为肌阵挛样抽动(以上肢为主),叠加局灶性肌张力障碍,且饮酒后可缓解则应进行基因学检测^[23]。有研究发现,遗传性或散发性帕金森病可在疾病早期表现为局灶性肌张力障碍,因此对于伴帕金森样症状的患者可行 *PARK6*、*PARK7*、*PARK9*、*PARK12*、*PARK14* 等基因检测。

7. 是否需进行影像学检查 与脑血管病不同,影像学检查对肌张力障碍的诊断并不是必需的,影像学检查仅在需要排除器质性病变或可疑遗传性代谢障碍等情况下才有应用的必要。如儿童起病的口舌性肌张力障碍(oro-lingual dystonia)伴肌强直、构音障碍和视神经萎缩,则有必要行头部 MRI 检查,以排除脑组织铁质沉积性神经变性疾病(NBIA),影像学呈现特征性“虎眼征”。虽然在疾病早期,并不是所有脑组织铁质沉积均有此特征,但其 MRI 影像均有异常表现。“虎眼征”同样可以在神经铁蛋白病患者的 MRI 影像中观察到,但是如果怀疑此类疾病则应辅助进行特异性更高的 T₂*-梯度回波序列(GRE)^[24]。头部 MRI 检查同样有助于了解基底节区是否有铜离子沉积,有助于与肝豆状核变性(HLD)的鉴别诊断。

8. 是否要进行罕见疾病的筛查,从何入手?

已知可导致肌张力障碍的疾病有百余种,其中许多疾病更是罕见疾病。在排除常见病后,是否需要筛查罕见疾病且需行何种检查。首先,对病情呈进展且在发病后数年症状呈持续加重,同时合并其他神经系统阳性体征或认知损害者进行筛查。一般而言,首先应将筛查目标聚焦于遗传代谢性疾病,如甲状腺功能亢进、高半胱氨酸血症、Lesch-Nyan 综合征、氨基酸和有机酸尿症。常规串联质谱分析有助于筛查戊二酸尿症、丙酸尿症、甲基丙二酸尿症、高半胱氨酸尿症等代谢性疾病。这些临床罕见疾病具有可治愈性,早期诊断和恰当的治疗可以避免进展为不可逆性脑损伤。如果患者伴有认知功能障碍、自伤行为、高尿酸症,则需行 *HPRT1* 基因检测以排除 Lesch-Nyan 综合征。另外,外周血涂片检查操作简便易行,许多医院均可开展,有助于在口面部肌张力障碍患者中排除神经棘红细胞增多症。

肌张力障碍是一种涵盖了许多疾病的疾病谱系,是位于帕金森病、原发性震颤之后的第三大运动障碍性疾病,遗传因素在该病的发生中扮演重要角色。目前,基础与临床研究的紧密结合使肌张力障碍的诊断提高到基因学和分子学水平。然而值得指出的是,对于临床医师而言,首先应立足于疾病的症状学,从症状学出发寻找诊断突破点,这才是肌张力障碍诊断与治疗的关键。盲目地大规模地筛查致病基因,无助于作出高效、准确的诊断和制定合理的治疗方案。唯有紧扣症状学和病史特点,才不致于迷失在茫茫基因学诊断中。

此外,对 *DYT1* 基因 10 余年基础研究成果的积累,为探寻肌张力障碍分子学发病机制奠定了坚实的基础,未来的研究应不单纯聚焦于一个基因、一种蛋白质、一条通路,而是应更侧重于多个基因在共同致病通路中的作用机制的研究。如果真能找到这种共同致病通路,那无疑对探索共同治疗途径具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Wang L, Wan XH. Interpretation on "Guidelines for diagnosis and treatment of myodystonia". Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:216-220. [王琳, 万新华. 对《肌张力障碍诊断与治疗指南》的解读. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9: 216-220.]
- [2] LeDoux MS. The genetics of dystonias. Adv Genet, 2012, 79:35-85.
- [3] Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM, Gass J, Coon KD, Baker M, Cannon A, Stephan DA, Schorderet DF, Ghika J, Burkhard PR, Kapatos G, Hutton M, Farrer MJ, Wszolek ZK, Vingerhoets FJ. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in *GCH1*: redefining *DYT14* as *DYT5*. Neurology, 2008, 70:1377-1383.
- [4] Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, Guo SL, He J, Chen YF, Zhang QJ, Li HF, Lin Y, Murong SX, Xu J, Wang N, Wu ZY. Exome sequencing identifies truncating mutations in *PRRT2* that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nat Genet, 2011, 43:1252-1255.
- [5] Wang JL, Cao L, Li XH, Hu ZM, Li JD, Zhang JG, Liang Y, San-A, Li N, Chen SQ, Guo JF, Jiang H, Shen L, Zheng L, Mao X, Yan WQ, Zhou Y, Shi YT, Ai SX, Dai MZ, Zhang P, Xia K, Chen SD, Tang BS. Identification of *PRRT2* as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias. Brain, 2011, 134:3493-3501.
- [6] Liu Q, Qi Z, Wan XH, Li JY, Shi L, Lu Q, Zhou XQ, Qiao L, Wu LW, Liu XQ, Yang W, Liu Y, Cui LY, Zhang X. Mutations in *PRRT2* result in paroxysmal dyskinesias with marked variability in clinical expression. J Med Genet, 2012, 49:79-82.
- [7] Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmuter JS, Wszolek ZK, Maraganore DM, Auburger G, Leube B, Lehnhoff K, LeDoux MS. Mutations in *CIZ1* cause adult onset primary cervical dystonia. Ann Neurol, 2012, 71:458-469.
- [8] Charlesworth G, Plagnol V, Holmström KM, Bras J, Sheerin UM, Preza E, Rubio - Agusti I, Ryten M, Schneider SA, Stamelou M, Trabzuni D, Abramov AY, Bhatia KP, Wood NW.

- Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet*, 2012, 91: 1041-1050.
- [9] Fuchs T, Saunders - Pullman R, Masuho I, Luciano MS, Raymond D, Factor S, Lang AE, Liang TW, Trosch RM, White S, Ainehsazan E, Hervé D, Sharma N, Ehrlich ME, Martemyanov KA, Bressman SB, Ozelius LJ. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet*, 2012, 45:88-92.
- [10] Petrucci S, Valente EM. Novel genes and novel pathogenetic mechanisms in adult-onset primary dystonia. *Mov Disord*, 2013, 28:440.
- [11] Gavarini S, Cayrol C, Fuchs T, Lyons N, Ehrlich ME, Girard JP, Ozelius LJ. Direct interaction between causative genes of DYT1 and DYT6 primary dystonia. *Ann Neurol*, 2010, 68:549-553.
- [12] Bragg DC, Armata IA, Nery FC, Breakefield XO, Sharma N. Molecular pathways in dystonia. *Neurobiol Dis*, 2011, 42:136-147.
- [13] Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*, 2011, 18:5-18.
- [14] Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS - ES Task Force. *Eur J Neurol*, 2006, 13:433-444.
- [15] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary dystonia. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2008, 41:570-573. [中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南. *中华神经科杂志*, 2008, 41:570-573.]
- [16] Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, Aniello MS, Livrea P, Defazio G. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord*, 2010, 25:407-412.
- [17] Li HF, Chen WJ, Ni W, Wang KY, Liu GL, Wang N, Xiong ZQ, Xu J, Wu ZY. PRRT2 mutation correlated with phenotype of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and drug response. *Neurology*, 2013, 80:1534-1535.
- [18] O'Riordan S, Raymond D, Lynch T, Saunders - Pullman R, Bressman SB, Daly L, Hutchinson M. Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. *Neurology*, 2004, 63:1423-1426.
- [19] Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, Brin MF, Fahn S, Breakefield X, Ozelius LJ, Risch NJ. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology*, 2000, 54:1746-1752.
- [20] Schwarz CS, Bressman SB. Genetics and treatment of dystonia. *Neurol Clin*, 2009, 27:697-718.
- [21] Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, Dupont E, Tisch S, Limousin P, Lee P, Quinn N, Bhatia KP. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology*, 2006, 67:940-943.
- [22] Schneider SA, Bhatia KP, Hardy J. Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes. *Mov Disord*, 2009, 24:490-499.
- [23] Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord*, 2009, 24:479-489.
- [24] Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombès A, Quinn N, Wills A, Fletcher N, Mottershead JP, Cooper P, Kellett M, Bates D, Burn J. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain*, 2007, 130:110-119.

(收稿日期:2013-06-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

美国睡眠医学会

American Academy of Sleep Medicine(AASM)

美国卫生保健研究和质量机构

Agency for Healthcare Research and Quality(AHRQ)

嘧啶结合蛋白相关剪接因子

pyrimidine tract-binding protein-associated splicing factor (PSF)

脑深部电刺激术 deep brain stimulation(DBS)

脑组织铁质沉积性神经变性疾病

neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)

内嗅皮质 entorhinal cortex(EC)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

牛血清白蛋白 Bovine serum albumin(BSA)

胚胎干细胞 embryonic stem cells(ESCs)

葡萄糖转运体 1 缺乏综合征

glucose transporter type 1 deficiency syndrome(GLUT1-DS)

前列腺特异抗原 prostate-specific antigen(PSA)

5-羟甲基胞嘧啶 5-hydroxymethylcytosine(5-hmC)

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

轻度胃肠炎伴良性婴幼儿惊厥

benign infantile convulsions with mild gastroenteritis(BICG)

丘脑底核 subthalamic nucleus(STN)

染色质免疫沉淀 chromatin immunoprecipitation(ChIP)

热性惊厥 febrile convulsion(FC)

热休克蛋白 70 heat shock protein 70(hsp70)

人类白细胞抗原组织相容性 DR 抗原

human leukocyte antigen histocompatibility-DR antigen (HLA-DR)

人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)

人胚肾细胞 293

human embryonic kidney cell 293(HEK293)

人脐带间充质干细胞

human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs)

三磷酸鸟苷环化水解酶 1

guanosine triphosphate cyclohydrolase 1(GCH1)

上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)