

- RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43 [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(4): 452-458.
- [14] Ling JP, Pletnikova O, Troncoso JC, et al. TDP-43 repression of nonconserved cryptic exons is compromised in ALS-FTD [J]. *Science*, 2015, 349(6248): 650-655.
- [15] Mackenzie IR, Nicholson AM, Sarkar M, et al. TIA1 Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Promote Phase Separation and Alter Stress Granule Dynamics [J]. *Neuron*, 2017, 95(4): 808-816; e809.
- [16] McDonald KK, Aulas A, Destroismaisons L, et al. TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) regulates stress granule dynamics via differential regulation of G3BP and TIA-1 [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(7): 1400-1410.
- [17] Wang W, Arakawa H, Wang L, et al. Motor-Coordination and Cognitive Dysfunction Caused by Mutant TDP-43 Could Be Reversed by Inhibiting Its Mitochondrial Localization [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1): 127-139.
- [18] Magrane J, Cortez C, Gan WB, et al. Abnormal mitochondrial transport and morphology are common pathological denominators in SOD1 and TDP43 ALS mouse models [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(6): 1413-1424.
- [19] Stoica R, De Vos KJ, Paillussou S, et al. ER-mitochondria associations are regulated by the VAPB-PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43 [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3996.
- [20] Park SK, Park S, Liebman SW. Respiration Enhances TDP-43 Toxicity, but TDP-43 Retains Some Toxicity in the Absence of Respiration [J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(10): 2050-2059.
- [21] Tripathi VB, Baskaran P, Shaw CE, et al. Tar DNA-binding protein-43 (TDP-43) regulates axon growth in vitro and in vivo [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 65: 25-34.
- [22] Floeter MK, Gendron TF. Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Associated With Hexanucleotide Expansion Mutations in C9orf72 [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1063.
- [23] Poesen K, Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1167.
- [24] Chand KK, Lee KM, Lee JD, et al. Defects in synaptic transmission at the neuromuscular junction precede motor deficits in a TDP-43 (Q331K) transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2676-2689.
- [25] Geevasinga N, Menon P, Ozdinler PH, et al. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(11): 651-661.
- [26] Iguchi Y, Eid L, Parent M, et al. Exosome secretion is a key pathway for clearance of pathological TDP-43 [J]. *Brain*, 2016, 139(12): 3187-3201.
- [27] Maniecka Z, Polymenidou M. From nucleation to widespread propagation: A prion-like concept for ALS [J]. *Virus Res*, 2015, 207: 94-105.

## 遗传性包涵体肌病的基因研究进展

张羽彤<sup>1,2</sup> 综述 蒲传强<sup>1</sup> 审校

1. 解放军总医院第一医学中心神经内科, 北京市 100853

2. 航天中心医院神经内科, 北京市 100049

**摘要:** 遗传性包涵体肌病 (h-IBM) 是一组病理表现类似散发性包涵体肌炎的遗传性骨骼肌疾病的总称, 呈常染色体显性或隐性遗传, 临床表现有明显的异质性。目前 h-IBM 根据基因型共分为 7 类, 但仍有基因不明的表型存在。本文就目前已知的致病基因及类型进行综述。

**关键词:** 遗传性包涵体肌病; 镶边空泡; 远端型肌病; 分子遗传学; GNE 肌病

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.025

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81671236)

收稿日期: 2019-05-05; 修回日期: 2019-09-25

作者简介: 张羽彤 (1991-), 女, 医师, 博士研究生, 主要从事神经肌肉病方面的研究。

通信作者: 蒲传强 (1958-), 男, 主任医师, 医学博士, 博士研究生导师, 主要从事神经肌肉病方面的研究。E-mail: pucq30128@sina.cn。

遗传性包涵体肌病 (hereditary inclusion body myopathy, h-IBM) 是 Askanas 和 Engel<sup>[1]</sup> 于 1993 年对一组病理表现类似于散发性包涵体肌炎 (sporadic inclusion body myositis, s-IBM) 的遗传性肌病提出的统一病理学术语,二者的主要鉴别点为 h-IBM 有遗传背景且病理表现缺少炎症细胞浸润。h-IBM 包含的肌病分型较多,临床表现各异,目前报道的患者涉及亚、欧、拉美及波斯犹太人群<sup>[2]</sup>。h-IBM 具有常染色体显性及隐性的遗传方式,但由于仍有未知表型存在,其分类还未完全明确。本文对目前已发现的 h-IBM 致病基因及表型进行综述,以期为该病的诊断提供更多的参考。根据致病基因, h-IBM 目前主要分为以下 7 种类型。

## 1 GNE 肌病

GNE (UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase, GNE) 肌病是 h-IBM 中最早命名且最常见的类型,呈常染色体隐性遗传,又称伴镶边空泡的远端肌病 (distal myopathy with rimmed vacuoles, DMRV) 或股四头肌不受累的空泡肌病 (vacuolar myopathy sparing quadriceps, VMSQ), 1981 年日本的 Nonaka 教授报道了首例患者<sup>[3]</sup>。目前该病在许多国外文献中被习惯性称为 HIBM 或 IBM2 型。

GNE 肌病患者多于成年早期发病<sup>[4]</sup>,以进行性远端肢体无力及萎缩为特点,主要累及胫前肌,疾病后期也可逐渐累及近端肌群。股四头肌相对保留。上肢多于发病 5~10 年后受累<sup>[4]</sup>,主要表现为肩胛带肌、腕部及手部肌群无力萎缩<sup>[5]</sup>。

GNE 基因定位于 9p13.3,编码含有 722 个氨基酸的 GNE 酶,该酶同时具有差向异构酶和激酶活性,在唾液酸的生物合成途径中起重要作用。GNE 基因突变可导致两种不同的疾病,GNE 肌病以及唾液酸尿症 (sialuria),后者病因为基因突变导致唾液酸产生过量,而 GNE 肌病可能的发病机制之一为突变引起唾液酸的生物合成减少,肌细胞表面的糖蛋白唾液酸化受到影响,从而导致肌肉组织变性及萎缩<sup>[6]</sup>。

目前已报道 200 余种与 GNE 肌病相关的突变,包括错义突变、无义突变、剪切突变以及插入缺失突变,其中绝大部分为错义突变。这些突变在编码差向异构酶和激酶的区域均有报道,但靠近 N 端的 1 号和 2 号外显子区未见致病突变报道<sup>[7]</sup>。GNE 双等位基因无义突变的病例未见报道,此类型的基因敲除鼠模型有胚胎致死性,可能与唾液酸

参与生命个体早期发育有关<sup>[8]</sup>。不同人群报道的热点突变不完全相同,中东人群中 p. M712T 最为常见<sup>[9]</sup>;日本人群中为 p. C13S、p. D176V 和 p. V572L<sup>[10]</sup>;罗马人群中为 p. I618T<sup>[11]</sup>;印度人群中为 p. V727M<sup>[12]</sup>;韩国人群中为 p. V572L 和 p. C13S<sup>[13]</sup>;中国人群中则为 p. D207V<sup>[14]</sup>、p. A631V、p. D176V 以及 p. L508S<sup>[15]</sup>。在世界范围来看,被报道较频繁的突变包括 p. I272S、p. A555V、p. I329T、p. D409Y、p. V727M、p. R277W、p. I618T、p. R277Q 以及 p. A662V 等。随着基因检测技术的进步,近年来国内也报道了一些 GNE 基因的新发突变,包括 p. P542S<sup>[16]</sup>、p. G395R、p. G237D<sup>[17]</sup>、p. G576R、p. A669P<sup>[18]</sup> 以及 p. I106T<sup>[19]</sup> 等。

GNE 肌病具有明显的临床异质性,即使是同一家系携带相同突变位点的患者,其发病年龄和临床症状也可有明显差异<sup>[20]</sup>,说明表观遗传或环境因素对 GNE 肌病的临床表型有显著影响。日本的一项研究发现,p. V572L 纯合突变的患者发病早、病程进展快,而 p. D176V 突变的患者则发病较晚,临床表现相对而言较轻<sup>[10,21]</sup>。近期的一项荟萃分析表明,携带 p. A207V 突变的患者发病年龄比未携带该突变的患者晚 8 年,并且这些患者在 40 岁时仍能独立行走的概率为 0.98 (95% CI 0.96 - 1);而携带 p. L539S 突变的患者发病年龄比未携带该突变的患者早 7.2 年;携带 p. V603L 突变的患者 40 岁时仍能独立行走的概率为 0.61 (95% CI 0.50 - 0.74),提示该突变与发病年龄无明显相关性。GNE 基因突变本身只能解释约 20% 的临床异质性<sup>[22]</sup>。

## 2 肌球蛋白重链 II $\alpha$ 病

该病也称 IBM3 型,呈常染色体显性遗传,临床表现为可缓解的先天性关节挛缩,青少年期发病的眼外肌麻痹以及进行性近端肌无力。骨骼肌病理表现为肌营养不良样改变,伴镶边空泡和较多的核内移肌纤维,电镜下肌纤维胞浆和肌核内可见管丝状包涵体<sup>[23]</sup>。

瑞典 Sahlgrenska 大学医院<sup>[24]</sup>发现该病由定位于 17p13.1 的 2Mb 区的肌球蛋白重链 II $\alpha$  (MYH2) 基因第 17 号外显子的错义突变引起。Martinsson 等<sup>[24]</sup>于 2000 年首次报道了 MYH2 错义突变 p. E706K 导致的肌球蛋白重链 II $\alpha$  病,该病目前已报道的相关致病突变较少,包括 Tajsharghi 等<sup>[25]</sup>报道的 p. V970I 和 p. L1061V、Cabrera-Serrano 等<sup>[26]</sup>报道的 p. L1870P

以及 D'Amico 等<sup>[27]</sup>报道的 p. L1877P。MYH2 基因常染色体隐性遗传突变也可导致眼外肌麻痹和肢体无力,但骨骼肌病理中一般无镶边空泡,目前多认为是另外一种独立的疾病。

### 3 伴 Paget 骨病和额颞叶痴呆的包涵体肌病

伴 Paget 骨病和额颞叶痴呆的包涵体肌病 (inclusion body myopathy associated with Paget disease of the bone and frontotemporal dementia, IBMPFD) 分为 3 型,均为常染色体显性遗传,是 h-IBM 中唯一有中枢神经系统受累的分型。该病表现为成人起病的多系统退行性病变,主要临床表现包括肌无力 (90%),早期起病的 Paget 骨病 (51%) 及额颞叶痴呆 (32%)。

IBMPFD1 型由定位于 9p13.3-p12 的 Valosin 包含蛋白基因 (Valosin-containing protein, VCP) 突变导致。VCP 蛋白是泛素-蛋白酶体系统的一部分,该系统通过处理受损、畸形和过量的蛋白质来进行异常蛋白的识别和降解,基因突变可使 VCP 蛋白酶结构发生改变,从而削弱其分解其他蛋白的能力,使过量和异常的蛋白在肌肉、骨骼和脑组织中堆积,干扰细胞的正常功能<sup>[28]</sup>。目前已报道 30 余种与 IBMPFD1 型相关的 VCP 基因突变,其中大部分突变发生在 VCP 蛋白的 N 端, p. R155? 为热点突变。近期的一项研究表明,与携带 p. L198W (平均 37 岁)、p. R155H (平均 43 岁)、p. R155P (平均 43 岁)、p. R155C (平均 38 岁) 突变的患者相比,携带 p. R159C 的患者 (平均 57 岁) 发病年龄更晚,差异有统计学意义<sup>[29]</sup>。

IBMPFD2 型由 hnRNPA2B1 基因突变导致,多于青年时期发病,表现为足下垂、骨损伤、认知功能减退,可伴有运动神经元病,骨骼肌 TDP-43 免疫组化染色阳性。IBMPFD3 型由 hnRNPA1 基因突变导致,多于儿童期发病,以肌无力为主要表现,一般不伴有认知功能减退。Kim 等<sup>[30]</sup>在对两个神经退行性变家系进行遗传分析后提出了这两种类型,家系 1 患者 hnRNPA2B1 基因存在 p. D290V/D302V 突变,家系 2 患者 hnRNPA1 基因存在 p. D262V/D314V 突变,这些突变可以影响固有无序蛋白质片段,从而导致 RNA 颗粒损伤,更进一步的发病机制仍待研究。

### 4 Welander 远端肌病

Welander 远端肌病 (Welander distal myopathy, WDM) 呈常染色体显性遗传,患者主要分布于瑞典

和芬兰等地区。患者多于中老年起病,进展缓慢,以四肢远端伸肌受累为主,可逐渐累及近端,部分患者伴有四肢远端痛温觉减退等周围神经受损的表现。

该病由定位于 2p13 的 TIA1 基因突变导致,该基因编码的 TIA1 蛋白与程序性细胞凋亡相关,并调控 Fas 受体 (一种促凋亡蛋白) 基因的选择性剪接。TIA1 蛋白作为一种 RNA 结合蛋白,是 RNA 转录后调控所必须的<sup>[31]</sup>。目前为止仅报道了一个 (p. E384K) 与 WDM 相关的致病突变<sup>[32]</sup>,可能的发病机制为基因突变后导致 RNA 剪接紊乱、细胞应激、线粒体功能障碍及自噬。

### 5 胫前肌营养不良

胫前肌营养不良 (tibial muscular dystrophy, TMD) 呈常染色体显性遗传,患者多于 35 岁以后起病,主要表现为肢体远端无力、萎缩,但通常不会对正常行走造成明显干扰,上肢受累者罕见。该病多进展缓慢,不危及生命,发病 10~20 年后可出现足下垂。

该病是由位于 2q31 编码 Titin 蛋白的 TTN 基因最后两个外显子 Mex5 和 Mex6 突变所导致的一种表型, Titin 蛋白是人体中最大的蛋白质,在维持骨骼肌和心肌肌原纤维结构和功能方面起重要作用<sup>[33]</sup>。2002 年, Hackman 等<sup>[34]</sup>报道了第一个与 TMD 相关的突变,该突变发生在 Mex6,为 11-bp 的插入缺失突变,被称为 FINmaj,为芬兰人 TMD 的热点突变。目前,共有 6 个 TMD 相关的 TTN 突变被报道,除 FINmaj 外,还包括 p. L35956P、p. G35964\*、p. L35963Afs\*9、p. I35947A 以及 p. H35946P<sup>[35]</sup>。

### 6 Markesbery-Griggs 远端肌病

Markesbery-Griggs 远端肌病 (Markesbery-Griggs distal myopathy) 同样呈常染色体显性遗传,也被认为是 TMD 的另一种分型,称为 TMD2b,发病年龄一般大于 30 岁,以下肢远端肌无力起病,逐渐向上肢及近端发展。血清肌酸激酶多轻度升高,肌活检可发现镶边空泡或伴有肌原纤维肌病的表现。

该病由定位于 10q22.3 的 LDB3 基因突变导致,该基因也称 ZASP 基因,其编码的 ZASP 蛋白属于 Enigma 蛋白超家族,其通过与心肌和骨骼肌中肌动蛋白的相互作用,在肌肉收缩过程中稳定肌小节。目前,共有 6 个与 Markesbery-Griggs 远端肌病相关的 LDB3 突变被报道,包括 p. A165V、p. A147T、p. R268C、p. D117N、p. V566M 和 p. N155H<sup>[36]</sup>。

## 7 眼咽型远端肌病

眼咽型远端肌病 (oculopharyngodistal myopathy, OPDM) 致病基因尚不明确, 诊断首先需排除眼咽型肌营养不良与慢性进行性眼外肌麻痹。该病以进行性眼外肌麻痹、面部和咽喉肌无力为主要特征, 可导致不同程度的上睑下垂、眼肌麻痹、面部肌肉萎缩、构音障碍、吞咽困难以及肢体远端无力, 常伴有呼吸肌受累<sup>[37]</sup>。OPDM 较为罕见, 但常染色体显性遗传、不完全常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传家系均有报道, 其致病基因仍在进一步探索中。

## 8 小结

h-IBM 是一组复杂的遗传性骨骼肌疾病, 其中 GNE 肌病最为常见, 研究发现的突变位点众多, 其余类型相对少见或罕见, 确切的发病机制仍在进一步探索中。截至目前, h-IBM 尚无有效的治疗方法, 主要以对症支持治疗为主, 对基因型与临床表型关系的深入研究或可为该病的治疗带来新的可能。

### 参 考 文 献

- [1] Askanas V, Engel WK. New advances in the understanding of sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1995, 7(6): 486-496.
- [2] 鲁向辉, 蒲传强. 遗传性包涵体肌病研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(1): 73-76.
- [3] Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation [J]. *J Neurol Sci*, 1981, 51(1): 141-155.
- [4] Pogoryelova O, Cammish P, Mansbach H, et al. Phenotypic stratification and genotype-phenotype correlation in a heterogeneous, international cohort of GNE myopathy patients: First report from the GNE myopathy Disease Monitoring Program, registry portion [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(2): 158-168.
- [5] Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, et al. GNE myopathy: a prospective natural history study of disease progression [J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(5): 380-386.
- [6] Carrillo N, Malicdan MC, Huizing M. GNE Myopathy: Etiology, Diagnosis, and Therapeutic Challenges [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4): 900-914.
- [7] Celeste FV, Vilboux T, Ciccone C, et al. Mutation update for GNE gene variants associated with GNE myopathy [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(8): 915-926.
- [8] Schwarzkopf M, Knobloch KP, Rohde E, et al. Sialylation is essential for early development in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(8): 5267-5270.
- [9] Alrohaif H, Pogoryelova O, Al-Ajmi A, et al. GNE myopathy in the bedouin population of Kuwait: Genetics, prevalence, and clinical description [J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58(5): 700-707.
- [10] Cho A, Hayashi YK, Monma K, et al. Mutation profile of the GNE gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy) [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(8): 914-917.
- [11] Chamova T, Guergueltcheva V, Gospodinova M, et al. GNE myopathy in Roma patients homozygous for the p. I618T founder mutation [J]. *Neuromuscul Disord*, 2015, 25(9): 713-718.
- [12] Bhattacharya S, Khadilkar SV, Nalini A, et al. Mutation Spectrum of GNE Myopathy in the Indian Sub-Continent [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2018, 5(1): 85-92.
- [13] Sim JE, Park HJ, Shin HY, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of Korean patients with GNE myopathy [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(3): 578-582.
- [14] Chen Y, Xi J, Zhu W, et al. GNE myopathy in Chinese population: hotspot and novel mutations [J]. *J Hum Genet*, 2019, 64(1): 11-16.
- [15] Lu X, Pu C, Huang X, et al. Distal myopathy with rimmed vacuoles: clinical and muscle morphological characteristics and spectrum of GNE gene mutations in 53 Chinese patients [J]. *Neurol Res*, 2011, 33(10): 1025-1031.
- [16] 王惊, 李亚勤, 张惠丽, 等. GNE 基因新发突变致 GNE 肌病一例临床表型及生物信息学分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(8): 49-55.
- [17] 宋佳, 张杰文, 庞咪, 等. GNE 肌病的临床、病理特点及基因分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(6): 610-614.
- [18] 刘楠, 张颖, 苗晶, 等. 伴镶边空泡远端肌病患者 GNE 基因突变分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(1): 32-35.
- [19] 鲁向辉, 蒲传强, 石强, 等. 伴镶边空泡远端肌病患者 GNE 基因突变分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(8): 1421-1424.
- [20] Boyden SE, Duncan AR, Estrella EA, et al. Molecular diagnosis of hereditary inclusion body myopathy by linkage analysis and identification of a novel splice site mutation in GNE [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 87.
- [21] Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, et al. Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 318(1-2): 100-105.
- [22] Pogoryelova O, Wilson IJ, Mansbach H, et al. GNE geno-

- type explains 20% of phenotypic variability in GNE myopathy [J]. *Neurol Genet*, 2019, 5(1): e308.
- [23] Findlay AR, Harms MB, Pestronk A, et al. Homozygous recessive MYH2 mutation mimicking dominant MYH2 associated myopathy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(8): 675-679.
- [24] Martinsson T, Oldfors A, Darin N, et al. Autosomal dominant myopathy: missense mutation (Glu-706 --> Lys) in the myosin heavy chain IIa gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14614-14619.
- [25] Tajsharghi H, Darin N, Rekabdar E, et al. Mutations and sequence variation in the human myosin heavy chain IIa gene (MYH2) [J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(5): 617-622.
- [26] Cabrera-Serrano M, Fabian VA, Boutilier J, et al. Adult onset distal and proximal myopathy with complete ophthalmoplegia associated with a novel de novo p. (Leu1877Pro) mutation in MYH2 [J]. *Clin Genet*, 2015, 88(6): 573-578.
- [27] D'Amico A, Fattori F, Bellacchio E, et al. A new de novo missense mutation in MYH2 expands clinical and genetic findings in hereditary myosin myopathies [J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(5): 437-440.
- [28] van den Boom J, Meyer H. VCP/p97-Mediated Unfolding as a Principle in Protein Homeostasis and Signaling [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 182-194.
- [29] Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, et al. Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy [J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 119-125.
- [30] Kim HJ, Kim NC, Wang YD, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS [J]. *Nature*, 2013, 495(7442): 467-473.
- [31] Carrascoso I, Sanchez-Jimenez C, Silion E, et al. A Heterologous Cell Model for Studying the Role of T-Cell Intracellular Antigen 1 in Welander Distal Myopathy [J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(1). pii: e00299-18.
- [32] Klar J, Sobol M, Melberg A, et al. Welander distal myopathy caused by an ancient founder mutation in TIA1 associated with perturbed splicing [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(4): 572-577.
- [33] Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: Urinary titin as a novel marker [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 123-128.
- [34] Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin [J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(3): 492-500.
- [35] Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, et al. Increasing Role of Titin Mutations in Neuromuscular Disorders [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2016, 3(3): 293-308.
- [36] Zheng J, Chen S, Chen Y, et al. A novel mutation in the PDZ-like motif of ZASP causes distal ZASP-related myofibrillar myopathy [J]. *Neuropathology*, 2017, 37(1): 45-51.
- [37] Zhao J, Liu J, Xiao J, et al. Clinical and muscle imaging findings in 14 mainland chinese patients with oculopharyngodistal myopathy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128629.

## 卵圆孔未闭与偏头痛关系的研究现状

凌演演<sup>1</sup> 综述 赵洪芹<sup>2</sup> 审校

1. 青岛大学医学院, 山东省青岛市 266100

2. 青岛大学附属医院神经内科, 山东省青岛市 266100

**摘要:**近年来,越来越多研究表明,卵圆孔未闭(PFO)与偏头痛有着密切的关系。本文总结了PFO与偏头痛相关性研究、探讨两者之间可能存在的共同发病机制、评价了卵圆孔未闭封堵术及抗血小板药物治疗对偏头痛的影响,为治疗和预防伴有PFO的偏头痛患者提供有力的理论依据。

**关键词:**偏头痛;卵圆孔未闭

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.026

收稿日期:2019-01-12;修回日期:2019-09-19

作者简介:凌演演(1990-),女,硕士,主要从事偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究。

通信作者:赵洪芹(1971-),女,主任医师,博士,主要从事偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究。E-mail:zhaohongq@126.com。