



电子、语音版

·指南·共识·规范·

X 连锁肾上腺脑白质营养不良携带者筛查遗传咨询专家共识

《X 连锁肾上腺脑白质营养不良携带者筛查遗传咨询专家共识》制订组

摘要: X 连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD)是一种 X 连锁隐性遗传疾病。男性多见,临床症状及预后差异显著。主要临床表现包括肾上腺皮质功能不全、肾上腺脊髓病及脑白质病。女性携带者可出现不同程度的临床症状。因此,X-ALD 携带者筛查是降低出生缺陷及患儿早期治疗的关键。该共识参考国内外的相关研究、指南和共识,从筛查方法、适用人群、筛查流程、筛查前后咨询等方面进行阐述,以规范其临床应用。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 23-29]

关键词: 肾上腺脑白质营养不良;携带者筛查;遗传咨询;共识

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.003

Expert consensus on genetic counselling of carrier screening for X-linked adrenoleukodystrophy

Work Group on Expert Consensus on Genetic Counseling of Carrier Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an X-linked recessive genetic disorder and primarily affects male individuals, with significant differences in clinical symptoms and prognosis. The main clinical manifestations of X-ALD include adrenocortical insufficiency, adrenomyeloneuropathy, and leukoencephalopathy, and female carriers may have varying degrees of clinical symptoms. Therefore, X-ALD carrier screening is essential for reducing birth defects and providing early treatment. Based on related studies, guidelines, and consensus statements in China and globally, this consensus elaborates on screening methods, target populations, screening processes, and genetic counseling before and after screening, in order to standardize the clinical application of carrier screening.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 23-29]

Keywords: adrenoleukodystrophy; carrier screening; genetic counseling; consensus

X 连锁肾上腺脑白质营养不良(X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD, OMIM: 300100)是由 *ABCD1* 基因突变导致的 X 连锁隐性遗传疾病,其特征是极长链脂肪酸(very long-chain fatty acids, VLCFA)在过氧化物酶体中的 β 氧化障碍,造成 VLCFA 在患者血浆、组织(脑白质、肾上腺等)及 X-ALD 胎儿羊水细胞中过度蓄积^[1-3]。在新生儿筛查中,男性半合子患者和女性杂合子携带者约为 1/17 000^[4]。2018 年,X-ALD 被列入中国第一批罕见病目录,其临床表型主要包括原发性肾上腺皮质功能不全(primary adrenal insufficiency, PAI)、成年缓慢进展的脊

髓病伴或不伴周围神经病(肾上腺脊髓病, adrenomyeloneuropathy, AMN)及快速进展的脑白质脱髓鞘(脑型 ALD, cerebral ALD, CALD)^[2]。由于 X 失活现象,女性携带者也可出现临床症状^[1]。基因造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)仅可缓解早期脑型 ALD 的进展^[3]。其他类型的 X-ALD 仅能予以替代治疗及对症治疗。

X-ALD 携带者筛查是控制出生缺陷、降低患儿出生率的关键。当前国内缺乏 X-ALD 携带者筛查的临床实施、数据分析解读及遗传咨询等相应共识。因此,单基因

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)。

收稿日期:2024-06-18;修回日期:2024-09-29

通信作者:肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院,博士,教授,博士生导师,主要从事癫痫及罕见病的科研及临床诊疗。Email:xiaobo_xy@126.com。

病携带者筛查共识专家组在收集意见、查阅文献、多次讨论的基础上达成本共识。本共识重点关注X-ALD携带者筛查的筛查方法、筛查流程、筛查前后咨询等内容,旨在提高我国医务人员对于X-ALD携带者筛查的遗传咨询能力。

1 X-ALD概述

1.1 致病基因

X-ALD是由位于Xq28上的*ABCD1*基因突变引起的单基因疾病。*ABCD1*基因位于X染色体的长臂上,包含10个外显子,编码由745个氨基酸组成的肾上腺脑白质营养不良蛋白(adrenoleukodystrophy protein, ALDP)^[1,3]。*ABCD1*基因突变导致ALDP活性降低、VLCFA在血浆和组织中(脑、脊髓、肾上腺、睾丸等)异常聚集^[5-10]。ALD数据库报道的突变已超3000种(<https://adrenoleukodystrophy.info/>),其中以错义突变最为常见,其他类型包括移码突变、无义突变、剪接位点突变、框内插入/缺失,极少数患者为外显子缺失或影响基因翻译起始的突变。中国人群突变主要位于1号和6号外显子。缺失突变c.1415_1416delAG(p.Gln472fsX83)是国外的热点突变,在中国人群中也有较多报道^[11-12]。极少数女性存在*ABCD1*双等位基因突变或完全X染色体失活^[10]。

1.2 临床表型

男性X-ALD患者的临床表型以PAI、AMN及CALD最为常见^[13]。大部分男性患者在病程中首先出现PAI, PAI可为唯一症状,终生患病率可超过80%^[14-15];部分患者进展成AMN甚至CALD^[16-19]。AMN通常在20~40岁发病,部分AMN患者向脑型转换^[13]。约1/3的男性出现儿童期(4~12岁)起病的CALD,早期仅表现为影像学改变,后迅速致残并最终死亡^[7-8]。女性携带者大多在30岁后出现较轻的AMN症状^[1,20-21],感觉性共济失调、大小便失禁和疼痛等症状更突出,而脑型和PAI的发生率分别为2%和1%^[1,20]。极端情况下,*ABCD1*双等位基因突变或完全性X染色体失活的女性也会出现CALD^[22-24]。

1.3 流行病学

X-ALD全球范围发病率约1/17 000^[4]。随着新生儿筛查的推广,新近研究认为,X-ALD的实际发病率可达到1/10 500以上^[24-25]。在中国台湾地区的人群数据中,男性半合子发病率为1/13 825,女性杂合子携带率为1/15 463,总发病率为1/14 569^[26]。目前,中国X-ALD携带率仍需进一步研究。

1.4 诊断及治疗现状

临床诊断X-ALD可遵循2012遗传诊断指南^[1]。当临床表现疑似为X-ALD时,需检测血VLCFA水平,并对*ABCD1*基因进行分子检测。

HSCT可缓解CALD早期疾病进展,显著提高患者总生存率及无重大功能障碍生存率,但HSCT不适用于

AMN及PAI^[3,17-18]。洛伦佐油可有效降低血浆中的VLCFA水平^[27]。体外基因治疗(自体CD34⁺造血干细胞)存在诱发恶性血液系统肿瘤的风险^[28]。用以治疗AMN的小分子药物莱格列酮尚处于临床试验阶段^[29]。其他治疗主要为对症治疗及激素替代治疗。

2 X-ALD携带者筛查

作为X连锁隐性遗传疾病,约95%的X-ALD患者的致病性突变来自父母中的一方;另有4.1%的病例是由新生突变所致。男性患者的致病突变源自母亲,婚育后所有女儿均成为携带者。携带*ABCD1*致病性突变的女性,生育中将致病基因传递给儿子或女儿的概率是50%。不到1%的患者存在生殖腺嵌合,额外增加后代的致病风险^[30-31]。在我国最大规模的多中心单基因病携带者筛查中,在874对高风险夫妇中检测出1例*ABCD1*致病突变^[32]。

女性携带者可表现为成年缓慢进展的伴或不伴周围神经病的脊髓病变,以及神经痛。极少数出现CALD的症状,如认知障碍、痫性发作、视力下降等。X-ALD携带者及高风险人群的筛查实践,一方面建议临床科室医师熟悉X-ALD携带者可能出现的临床表型及相应机制,在日常病患诊疗过程中如果识别到高危人群,建议进一步进行神经科评估(包括肌力、痛温觉、腱反射、病理征、高级认知功能的检查),以寻找痉挛性截瘫、神经痛及脑白质病的证据,针对性的头部/脊髓磁共振成像及肌电图检查可进一步证实脊髓萎缩、周围神经病、脑白质病变及脑电图/诱发电位异常。同时建议在符合卫生经济学的前提下,展开人群中的普遍筛查(无家族史/症状但主动要求检测的女性),寻找最优方案。

推荐意见:建议对高危人群进行神经科评估,头部/脊髓磁共振成像及肌电图检查。

2.1 基因型与表型的相关性

X-ALD的基因型与临床表型缺乏相关性,不能通过突变基因来预测疾病进展。大片段缺失或移码突变的患者可出现较轻的AMN表型,携带相同致病突变的同卵双生子临床表现迥异,目前认为修饰基因和环境因素共同参与临床异质性^[33-36]。

2.2 筛查方法

2.2.1 生化检测 绝大多数男性患者空腹C26:0水平及C26:0/C22:0比值升高。约15%的女性携带者C26:0水平以及C26:0/C22:0比值处于正常参考值区间,排查X-ALD还需进一步完善基因检测^[22,36]。使用液相色谱-串联质谱法检测C26:0-溶血磷脂酰胆碱水平(C26:0-LPC),比传统检测指标(C26:0水平、C26:0/C22:0比值)具有更高敏感性,已被推荐为X-ALD的一线生化指标,用于新生儿筛查及疾病诊断^[37]。需注意C26:0水平、C2:0/C22:0比值,以及C26:0-LPC测定值增高仅反映体内VLCFA代

谢障碍,其他过氧化物酶体病同样可出现上述指标升高。假阳性结果还见于生酮饮食、肝功能不全、糖尿病酮症酸中毒、标本溶血及非空腹状态;假阴性结果可见于进食菜籽油、芥子油后。

2.2.2 基因检测 Sanger测序:在X-ALD中发现的大多数变异为*ABCD1*基因单核苷酸变异(single nucleotide variant, SNV)和插入/缺失^[21],可采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)产物进行Sanger测序,因此Sanger测序适合大多数X-ALD患者的分子诊断^[38],可作为*ABCD1*基因检测的首选方法。缺点在于无法检测到大片段缺失。

多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA):部分*ABCD1*致病变异为拷贝数变异,通过Sanger测序无法检测,而MLPA技术可快速、准确地检测出*ABCD1*基因拷贝数变异(缺失/重复)。MLPA结合Sanger测序可基本覆盖*ABCD1*基因的致病变异。目前MLPA基本以试剂盒的形式检测,费用偏高。

实时荧光定量PCR(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)及高分辨熔解曲线(high resolution melting, HRM):也可检测*ABCD1*基因拷贝数变异,操作简便且检测周期短,成本低,适用于人群筛查,但特异性偏低。

二代测序(next-generation sequencing, NGS)是一种检测单基因疾病的有效方法,可检测*ABCD1*基因内部的SNV及插入/缺失变异。基于NGS的基因检测策略包括扩展性携带者筛查(expanded carrier screening, ECS)、靶向基因捕获测序(panel sequencing)、全外显子组测序(whole-exome sequencing, WES)及全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)。NGS检测出的SNV及插入/缺失变异需结合Sanger测序验证,提示大片段缺失时需结合MLPA验证。另NGS检测需要排除假基因干扰^[39],存在技术局限性,因此并非*ABCD1*基因突变的首选检测方法。

三代测序(third generation sequencing, TGS):无需PCR扩增,对每条DNA单独测序,可更准确地检测串联重复扩增,并对基因全长测序,有效避免同源系列干扰,但尚未在临床常规应用。

推荐意见:Sanger测序可作为*ABCD1*基因检测的首选方法,如为拷贝数变异建议采用MLPA技术。NGS检测出的SNV及插入/缺失变异需结合Sanger测序验证,提示大片段缺失时需结合MLPA验证。

2.2.3 检测结果分析 家族内已发现明确的*ABCD1*致病/疑似致病突变,被检者检测到相同的致病/疑似致病突变,可明确为携带者。

家族内无明确的*ABCD1*致病/疑似致病突变,被检者检测到已知的致病/疑似致病突变,可确诊为携带者。

家族内无明确的*ABCD1*致病/疑似致病突变,被检者检测到符合家系共分离的*ABCD1*基因意义未明突变,生化检测明确C26:0水平、C26:0/C22:0比值或C26:0-LPC升高,并达到X-ALD诊断标准,可确诊为携带者。

家族有/无明确的*ABCD1*致病/疑似致病突变,但被检者检测到*ABCD1*基因意义未明突变,且生化检测未达到X-ALD诊断标准,检测结果为阴性,建议临床随访观察。

无家族史及相应临床表型,以及主动要求检测的女性,如检测到已知的致病/疑似致病突变,可确诊为携带者。

被检者生化检测C26:0水平、C26:0/C22:0比值或C26:0-LPC升高,但未检测到已知的*ABCD1*致病/疑似致病突变或符合家系共分离的*ABCD1*基因意义未明突变,需考虑其他过氧化物酶体病及其他假阳性可能。

2.3 适用人群

已生育过明确为*ABCD1*基因变异所致的X-ALD患儿的女性。

女性所生的患儿已夭折但未行基因检测和(或)生化检测,临床疑诊为X-ALD患儿。

X-ALD孕妇携带者。

父母或其他亲属明确为*ABCD1*基因变异所致的X-ALD患者或携带者。

父母或其他亲属有疑似X-ALD临床表型,尚未进行基因检测和(或)生化检测。

出现可疑AMN表型的女性。

无X-ALD患儿生育史及相关家族史,但要求检测的女性。

推荐意见:X-ALD携带者筛查适用于家族中有不明原因的认知障碍、痫性发作、视力下降、痉挛性截瘫、肾上腺皮质功能不全、小脑共济失调患者的孕妇,以及有生育意愿的女性。

2.4 筛查流程

携带者筛查遗传咨询需遵循自主原则、知情同意原则、无倾向性原则、守密和隐私原则及公平原则。建议所有受检者(有家族史、疑似临床表型或无家族史的健康女性)在进行X-ALD携带者筛查前,由具备遗传咨询资质的人员进行遗传咨询。受检者需充分知情且自愿,并签署知情同意书。筛查过程中,需对受检者及其家属提供必要的心理支持^[40]。

咨询人员需详细采集就诊者临床资料,根据受检者有无明确X-ALD家族史、先证者是否完善生化/基因检测明确为X-ALD患者,以及受检者有/无疑似临床表型,分为下列情况。

(1)家族史明确且先证者(受检者父母、子女或同胞)已通过生化/基因检测明确诊断为X-ALD患者,受检者应根据已明确的*ABCD1*基因变异类型选择检测方法:如点

突变、小插入/缺失可选择Sanger测序,大片段缺失则选择MLPA检测。

(2)家族中有疑似X-ALD临床表型患者,但先证者未行基因检测和(或)生化检测,应先明确先证者诊断,进行生化检测及针对 $ABCD1$ 基因的遗传检测,如先证者检测结果阳性,受检者筛查流程同(1);如先证者生化检测提示阳性,但基因检测结果为阴性,则需进一步进行WES,必要时进行WGS,筛查其他遗传性疾病;如先证者无法进行上述检测,受检者可选择接受包括 $ABCD1$ 基因在内的ECS或WES,必要时进行WGS,同时筛查其他遗传性

疾病。

(3)无相关家族史,但受检者有疑似X-ALD表型,应进行生化检测及 $ABCD1$ 基因检测,检测结果阴性者可选择WES,必要时进行WGS,同时筛查其他遗传性疾病。

(4)无相关家族史/症状的受检者,或主动要求检测的女性,可选择 $ABCD1$ 单基因检测,也可选择包括 $ABCD1$ 基因在内的ECS,同时筛查其他隐性遗传病。

推荐意见:推荐受检者在孕前进行X-ALD筛查,妊娠期筛查建议在孕前、孕早期进行,以预留充足时间进行产前诊断及生育决策。

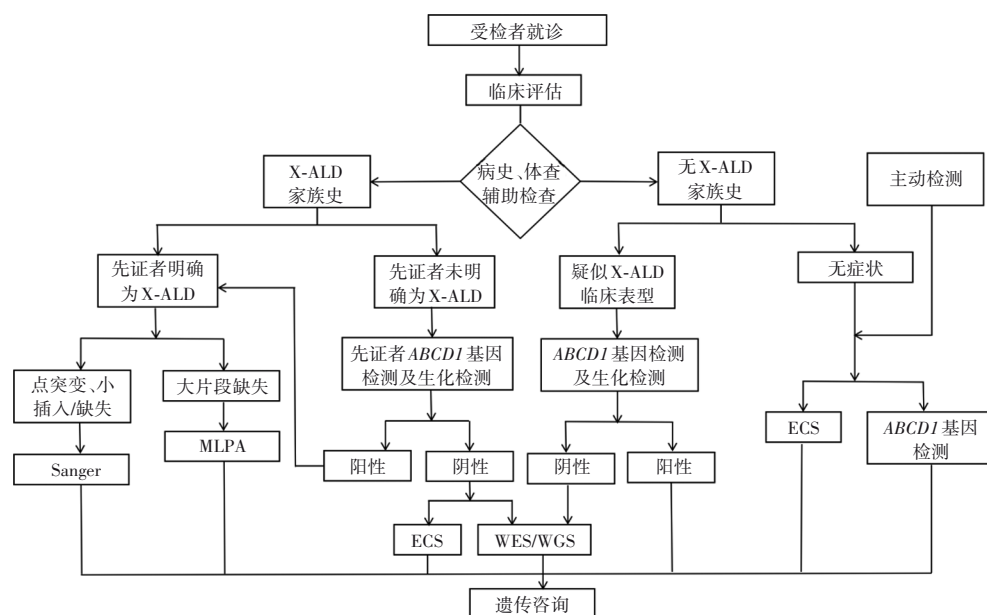


图1 X-ALD携带者筛查流程图

2.5 检测前遗传咨询

(1)说明X-ALD概况及携带者筛查目的:X-ALD为性染色体连锁隐性遗传疾病,是最常见的过氧化物酶体病,主要累及脑白质、脊髓及肾上腺皮质,临床症状存在显著差异性,治疗效果差。筛查目的是评估受检者生育X-ALD患儿风险,并指导生育选择。携带 $ABCD1$ 致病性突变基因的女性,每次生育将致病基因传递给儿子或女儿的概率均为50%。约95%患者的致病性变异来自父母中一方,少数病例由新生突变所致。接受遗传咨询后,受检者有权拒绝携带者筛查,或要求采取建议之外的其他筛查策略^[41]。

(2)详细询问家族史,包括家族中3代之内是否有不明原因的脑白质病变、脊髓病及肾上腺皮质功能减退患者,临床症状应纳入认知障碍、痫性发作、视力下降、伴或不伴周围神经病的脊髓病变及皮肤色素沉着,并绘制家系图。

(3)说明检测可能提示受检者本人的健康状况,并告知基于目前技术可选择的检测方法、检测费用、检测时

限、筛查流程及报告结果的方式。

(4)残余风险的告知:当前检测技术存在适用范围及局限性;因生殖嵌合的可能导致受检者筛查结果阴性;胎儿存在新发突变致病的可能;筛查结果阴性无法排除所有的遗传学异常,不应作为胎儿正常的保证。

2.6 检测后遗传咨询

检测结果由受过专业培训的专业遗传咨询师解读,并在此基础上提供遗传咨询。咨询内容需包括患病概率、疾病严重程度及剩余风险告知。所有受检者资料均需建档并妥善保存。

受检女性如检测出 $ABCD1$ 致病基因突变即为女性携带者,其男性后代均有50%概率患病,女性后代均有50%概率为携带者。遗传咨询需根据筛查方式进一步验证:NGS检出的 $ABCD1$ 基因突变需进行Sanger测序验证,qPCR、NGS检出的 $ABCD1$ 基因拷贝数变异需通过MLPA验证。受检女性为携带者即为高风险夫妇,遗传咨询时需告知有生育需求的高风险夫妇有针对性产前诊断和(或)胚胎植入前遗传学检测(pre-implantation genetic

testing, PGT)的必要性,也可选择自然妊娠,妊娠后行产前诊断评估胎儿情况。对于已妊娠的女性携带者,应向本人告知检测结果,并建议通过羊膜腔穿刺进行产前诊断。如胎儿携带 $ABCD1$ 基因突变,需告知受检者,并进行生育选择(引产或继续妊娠)。除此之外,还需告知携带者的女性亲属同样存在致病基因携带的可能,对有生育需求者 also 需进行携带者筛查。

未生育过X-ALD患儿的受检女性,如检测结果阴性,受检者生育检测范围内的X-ALD患儿的风险较低,不建议为其提供产前诊断。但需告知检测无法完全覆盖所有致病突变,且有基因突变导致受检者后代患病概率,仍存在剩余风险。既往生育过X-ALD患儿但检测结果为阴性的受检女性,还需考虑生殖嵌合可能,再生育过程中存在较高风险,仍需告知产前诊断或PGT必要性。

推荐意见:建议携带者的女性亲属进行X-ALD携带者筛查。

2.7 产前诊断及PGT

女性携带者在自然怀孕后均需接受产前诊断,可采集胎儿绒毛组织或羊水细胞(孕早、中期)及脐血(孕晚期)进行针对性检测。根据先证者 $ABCD1$ 基因的变异类型选择产前诊断技术,短串联重复序列分析等方法可排除母体细胞污染、明确其亲缘关系。高风险夫妇可选择PGT技术,针对已明确的 $ABCD1$ 基因变异进行胚胎筛选,当前普遍采用的策略是直接位点检测联合连锁分析。通过PGT实现妊娠的孕妇,均应在孕早期或中期接受介入性产前诊断,以评估胎儿情况。

推荐意见:携带 $ABCD1$ 致病性基因突变的受检女性,无论是否进行过PGT,妊娠早、中期应进行介入性产前诊断,以评估胎儿情况。

3 小结

X-ALD是一种X连锁隐性遗传的过氧化物酶体病,女性携带者起病隐匿、症状不典型,且该病治疗手段有限。因此,开展X-ALD携带者筛查和遗传咨询,是控制出生缺陷的关键。本共识提出的携带者筛查方案将推进X-ALD携带者的早期识别及遗传咨询,有效减少X-ALD患儿的出生,有助于尽早识别家族中其他携带者和患者,以早期采用HSCT及替代治疗,达到减轻疾病程度、延缓疾病进展的目的,可减轻个人、家庭及社会的负担,对国民卫生健康及科学研究意义深远。

利益冲突声明:专家组所有成员均声明不存在利益冲突

执笔人:吴小妹(中南大学湘雅二医院)、陈启华(中南大学湘雅二医院)

专家组名单(按专家姓名汉语排序):

曹秉振(解放军总医院第一医学中心)、柴文(中南大学湘雅医院江西医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、李卓(中南大学医学遗传学研究中心)、梁德生(中南大学医学遗传学研究中心)、刘洁(四川省人民医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢彦平(解放军总医院第一医学中心)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、舒怡(中南大学湘雅二医院)、王春喻(中南大学湘雅二医院)、王华(湖南省儿童医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、杨飞(解放军总医院第一医学中心)、尹炜凡(中南大学湘雅二医院)、詹琼(中南大学湘雅二医院)张如旭(中南大学湘雅三医院)、张在强(首都医科大学北京天坛医院)、周世豪(湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

参 考 文 献

- [1] ENGELEN M, KEMP S, DE VISSER M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 51.
- [2] SINGH I, MOSER AE, MOSER HW, et al. Adrenoleukodystrophy: impaired oxidation of very long chain fatty acids in white blood cells, cultured skin fibroblasts, and amniocytes[J]. Pediatr Res, 1984, 18(3): 286-290.
- [3] KEMP S, VALIANPOUR F, MOOYER PAW, et al. Method for measurement of peroxisomal very-long-chain fatty acid beta-oxidation in human skin fibroblasts using stable-isotope-labeled tetracosanoic acid[J]. Clin Chem, 2004, 50(10): 1824-1826.
- [4] DUBEY P, RAYMOND GV, MOSER AB, et al. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening[J]. J Pediatr, 2005, 146(4): 528-532.
- [5] HEIN S, SCHÖNFELD P, KAHLERT S, et al. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(12): 1750-1761.
- [6] KRUSKA N, SCHÖNFELD P, PUJOL A, et al. Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(5): 925-936.
- [7] GALEA E, LAUNAY N, PORTERO-OTIN M, et al. Oxidative stress underlying axonal degeneration in adrenoleukodystrophy: a paradigm for multifactorial neurodegenerative diseases? [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(9): 1475-1488.
- [8] FOURCADE S, LÓPEZ-ERAUSKIN J, GALINO J, et al. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-linked adrenoleukodystrophy[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(12): 1762-1773.

- [9] ZARROUK A, VEJUX A, NURY T, et al. Induction of mitochondrial changes associated with oxidative stress on very long chain fatty acids (C22:0, C24:0, or C26:0)-treated human neuronal cells (SK-NB-E)[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 623257.
- [10] POWERS JM, PEI ZT, HEINZER AK, et al. Adrenoleukodystrophy: oxidative stress of mice and men[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(12): 1067-1079.
- [11] MALLACK EJ, GAO K, ENGELEN M, et al. Structure and function of the *ABCD1* variant database: 20 years, 940 pathogenic variants, and 3 400 cases of adrenoleukodystrophy [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 283.
- [12] NIU YF, NI W, WU ZY. *ABCD1* mutations and phenotype distribution in Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Gene*, 2013, 522(1): 117-120.
- [13] ZHU J, EICHLER F, BIFFI A, et al. The changing face of adrenoleukodystrophy[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): 577-593.
- [14] LAURETI S, CASUCCI G, SANTEUSANIO F, et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(2): 470-474.
- [15] HSIEH S, WHITE PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): E925-E928.
- [16] MOSER HW, MAHMOOD A, RAYMOND GV. X-linked adrenoleukodystrophy[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(3): 140-151.
- [17] VAN GEEL BM, KOELMAN JH, BARTH PG, et al. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study[J]. *Neurology*, 1996, 46(1): 112-118.
- [18] ENGELEN M, VAN DER KOOIJ AJ, KEMP S, et al. X-linked adrenomyeloneuropathy due to a novel missense mutation in the *ABCD1* start codon presenting as demyelinating neuropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2011, 16(4): 353-355.
- [19] KARARIZOU E, KARANDREAS N, DAVAKI P, et al. Polyneuropathies in teenagers: a clinicopathological study of 45 cases[J]. *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(5): 304-307.
- [20] ENGELEN M, BARBIER M, DIJKSTRA IME, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 3): 693-706.
- [21] HABEKOST CT, SCHESTATSKY P, TORRES VF, et al. Neurological impairment among heterozygote women for X-linked adrenoleukodystrophy: a case control study on a clinical, neurophysiological and biochemical characteristics[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 6.
- [22] HUFFNAGEL IC, DIJKGRAAF MGW, JANSSENS GE, et al. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 30.
- [23] FINSTERER J, LÄSSER S, STÖPHASIUS E. Dementia from the *ABCD1* mutation c.1415-1416delAG in a female carrier[J]. *Gene*, 2013, 530(1): 155-157.
- [24] PRINZI J, PASQUALI M, HOBERT JA, et al. Diagnosing X-Linked adrenoleukodystrophy after implementation of newborn screening: a reference laboratory perspective[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2023, 9(4): 64.
- [25] PRIESTLEY JRC, ADANG LA, DREWES WILLIAMS S, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: review of data and outcomes in Pennsylvania[J]. *Int J Neonatal Screen*, 2022, 8(2): 24.
- [26] CHEN HA, HSU RH, CHEN PW, et al. High incidence of null variants identified from newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy in Taiwan[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2022, 32: 100902.
- [27] VLACHOU S, KANAKIS G, KALTSAS G. Adrenal insufficiency due to X-linked adrenoleukodystrophy[M]//FEINGOLD KR, ANAWALT B, BLACKMAN MR, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
- [28] EICHLER F, DUNCAN C, MUSOLINO PL, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1630-1638.
- [29] KÖHLER W, ENGELEN M, EICHLER F, et al. Safety and efficacy of leriglitazone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2-3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(2): 127-136.
- [30] MOSSER J, DOUAR AM, SARDE CO, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters[J]. *Nature*, 1993, 361(6414): 726-730.
- [31] WANG Y, BUSIN R, REEVES C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: *ABCD1* de novo mutations and mosaicism [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 104(1/2): 160-166.
- [32] 侯伟,付晓琳,谢潇潇,等. 中国人群33 104例单基因携带者筛查的多中心研究[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(6): 1015-1023.
- [33] SMITH KD, KEMP S, BRAITERMAN LT, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: genes, mutations, and phenotypes[J]. *Neurochem Res*, 1999, 24(4): 521-535.
- [34] BERGER J, MOLZER B, FAÉ I, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (ALD): a novel mutation of the ALD gene in 6 members of a family presenting with 5 different phenotypes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 205(3): 1638-1643.
- [35] GUIMARÃES CP, LEMOS M, SÁ - MIRANDA C, et al. Molecular characterization of 21 X-ALD portuguese families: identification of eight novel mutations in the *ABCD1* gene[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 76(1): 62-67.
- [36] KORENKE GC, FUCHS S, KRASEMANN E, et al. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype[J]. *Ann Neurol*, 1996, 40(2): 254-257.
- [37] JASPERS YRJ, FERDINANDUSSE S, DIJKSTRA IME, et al. Comparison of the diagnostic performance of C26:0 -

- Lysophosphatidylcholine and very long - chain fatty acids analysis for peroxisomal disorders[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 690.
- [38] LIU SW, LI L, WU HR, et al. Genetic analysis and prenatal diagnosis of 76 Chinese families with X - linked adrenoleukodystrophy[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2022, 10(1): e1844.
- [39] CLAES KBM, DE LEENEER K. Dealing with pseudogenes in molecular diagnostics in the next-generation sequencing era[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1167: 303-315.
- [40] JACKSON JL, KORTH CX, LESLIE CE, et al. Health-related quality of life and emotional distress among mothers of sons with muscular dystrophy as compared to sex- and age group-matched controls[J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(3): 177-185.
- [41] Committee on Genetics. Committee Opinion No. 691: carrier screening for genetic conditions[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): e41-e55.

责任编辑:龚学民