

单纯性和联合性肌张力障碍的基因和临床表型的最新进展

彭彬 张申起 董红娟 罗瑛 卢祖能

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)03-0265-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.028

单纯性肌张力障碍为指肌张力障碍为唯一的运动症状(除了震颤以外)。如果伴随有其他的运动障碍,就称为联合性肌张力障碍。随着遗传技术的发展,例如外显子组和全基因组测序发现了越来越多与单纯性和联合性肌张力障碍相关的基因。新基因的发现将有利于阐明肌张力障碍的发病机制和找到可能的治疗方法。本研究就近年来单纯性和联合性肌张力障碍的基因学最新进展作一综述。

1 前 言

术语“肌张力障碍”(dystonia)的历史可追溯到 1911 年,Oppenheim 首义描述其临床表现和症状,即为不自主的肌肉收缩导致了异常的运动或姿势。此后,肌张力障碍被用来描述 2 个方面,其一是多动类型的运动障碍病变;其二是表现为一组症状,肌张力障碍可能是其唯一的特征或综合征中的一部分。因此,肌张力障碍可以发生在没有神经变性或其它继发因素的疾病(以前称为特发性)或继发于遗传变性疾病以及还可以表现为阵发性肌张力障碍。2013 年国际专家共识委员会更新了肌张力障碍的定义。即肌张力障碍是一种运动障碍病变,其特征是持续性或间歇性肌肉收缩,可引起异常运动和(或)姿势,常常重复出现^[1]。相应地其病因也随之变化。

由于肌张力障碍综合征的表现多种多样,这种分类是根据临床症状而不是病因。从病因学的角度肌张力障碍可能是遗传性、遗传变性、获得性和特发性^[2]。根据肌张力障碍的临床伴随表现,即是否伴有其他运动障碍性病变,将肌张力障碍分为单纯性(isolated)肌张力障碍和联合性(combined)肌张力障碍。如果除了震颤以外肌张力障碍是唯一的运动症状,被称之为“单纯性肌张力障碍”,而不是以前的“原发性肌张力障碍”,其包括特发性和遗传性原因;另一方面如果伴随有其他的运动障碍,就称为“联合性肌张力障碍”,包括遗传变性性肌张力障碍和以前分类提到的“肌张力障碍叠加综合征”(如肌阵挛性肌张力障碍)。

在过去的数年里遗传学的迅速发展也拓宽了我们的知识领域。一些新的肌张力障碍相关的基因也被发现,如 CIZ1、ANO3、TUBB4A、GNAL 和 PRRT2 等以及其相应的

新的表型也被认识到。本研究就单纯性和联合性肌张力障碍常见临床类型的相关基因学研究进展作一概述(参见图 1、表 1、2)。这篇综述会讲到前面提及的基因,将着重讲述最新进展。本研究将回顾共识上更新的肌张力障碍定义、现象学和分类,着重讨论症状和综合征,用来指导肌张力障碍的诊断和治疗。本研究也将讨论新的基因在临床症状和表型之间的相关性以及在以前已报道过的一些遗传性肌张力障碍的基因型和表型的基础上的新的认识。

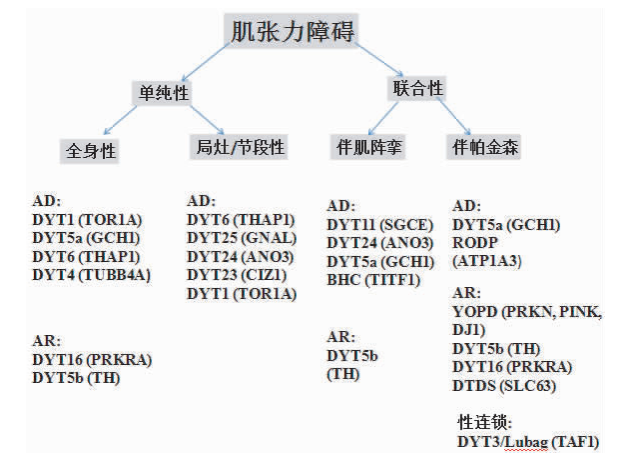


图 1 肌张力障碍的常见遗传方式 括号里为潜在的基因名称。AD 为常染色体显性遗传;AR 为常染色体隐性遗传;BHC 为良性遗传性舞蹈病;DTDS 为多巴胺转运体缺乏症;RODP 为快发性肌张力障碍-帕金森病;YOPD 为青年型帕金森病

2 单纯的肌张力障碍

与单纯的遗传性肌张力障碍相关的最常见的基因是 DYT1 和 DYT6 基因,分别是由于 TOR1A 和 THAP1 基因突变。二者均是常染色体显性遗传,伴不完全外显。二者均可以引起广泛性肌张力障碍。但 DYT1 通常儿童期起病,症状自下肢开始逐渐发展为全身。DYT6 是成人起病,多累及头颈肌肉,常伴喉肌受累。

在 2012 年晚发性肌张力障碍又发现了 3 个致病基因,并被列入肌张力障碍的分类命名,分别为 CIZ1(Cip1-相互作用的锌指蛋白, DYT23)、ANO3 (anoctamin3, DYT24) 和 GNAL(鸟嘌呤核苷酸结合蛋白, α -激活活性的多肽,嗅觉型, DYT25)^[3-5]。

基金项目:湖北省卫计委重点项目(WJ2015MA007);武汉市科技局 2015 年应用基础研究计划项目(2015060101010047)
作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[彭彬 董红娟 罗瑛 卢祖能(通信作者)];武汉大学人民医院神经外科(张申起)

表 1 单纯性肌张力障碍的基因型及临床表现

名称(基因)	遗传方式	起病年龄	分布	临床特征
DYT1(TOR1A)	AD	童年	全身、很少局部	症状自下肢开始并逐渐扩展,喉肌和颈肌常不受累
DYT4(TUBB4A)	AD	青春期~成年早期	局灶、节段、全身	单纯的肌张力障碍的罕见病因,喉肌受累明显(痉挛性发音困难),口下颌常受累;TUBB4A 突变更常出现在 H-ABC 综合征
DYT6(THAP1)	AD	青春期~成年早期	全身多于节段	喉肌受累明显
DYT23(CIZ1)	AD	青春期~成年	局灶	(震颤)颈肌张力障碍;较少见
DYT24(ANO3)	AD	童年~成年	局灶、节段	震颤,颈肌张力障碍;面部、喉肌及上肢受累;可只表现为单纯上肢震颤
DYT25(GNAL)	AD	童年~成年	局灶、节段、很少全身	颈肌张力障碍;头部震颤;喉肌张力障碍;约 10%表现全身受累;有些患者嗅觉减退

AD 为常染色体显性遗传;AR 为常染色体隐性遗传;H-ABC 综合征为伴基底节及小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良症

表 2 联合性肌张力障碍的基因型及临床表现

名称(基因)	遗传方式	起病年龄	分布	临床特征
伴肌阵挛 DYT11(SCGE)	AD	童年~青春期	局灶、节段、全身	颈部和上肢像休克样肌张力障碍,快速抽搐;一般不累及下肢;对酒精有反应;伴精神症状
DYT5a(GCH1)	AD	童年	全身	症状在日间恶化,对左旋多巴敏感
DYT5b(TH)	AR	婴儿期~童年		帕金森症状和肌阵挛均有可能
良性遗传性舞蹈病(TITF1)	AD	婴儿期	全身	以舞蹈样动作发病,随时疾病发展可表现为肌阵挛-肌张力障碍;常伴有甲状腺和呼吸系统疾病
肌阵挛-肌张力障碍(CAC-NA1B)	AD	童年~成年	局灶、节段、全身	与 DYT11 部分相似;独特的下肢肌阵挛动作
伴帕金森症 DYT3(TAF1)	性连锁	成年	局灶、节段、多灶性、全身	报道见于菲律宾男子;口下颌受累明显,可能伴吞咽困难
DYT16(PRKRA)	AR	童年~青春期	全身	症状起自下肢或上肢,喉肌或口下颌明显受累;可伴斜颈或角弓反张;可伴帕金森症状
RODP(ATP1A3)	AD	童年~成年	局灶、节段、全身	一旦症状触发后迅速进展,以后进展缓慢;对左旋多巴无反应
DTDS(SLC63)	AR	童年~成年	局灶、节段、全身	对左旋多巴无反应
青年型帕金森病(PARKIN、PINK1、DJ-1)	AR	童年~成年	肢体	肌张力障碍症状可能出现在帕金森症状之前

CIZ1 为错义突变,是常染色体显性遗传,表现多为颈肌张力障碍,有些伴有震颤。发病年龄为 20~70 岁^[3]。尚未在其他的人群中发现这一突变,需要做更进一步的研究来证实 CIZ1 在单纯的肌张力障碍中的作用^[6]。

ANO3 突变主要表现为颈肌张力障碍伴震颤。可能累及面部、喉部或上肢轻微受累^[5,7]。通常不发展为全身性肌张力障碍。震颤是其典型特征,多见于头及上肢,有时发生在运动障碍之前。值得注意的是,有 2 例患者伴头及上肢肌阵挛,与 DYT11 突变休克样表现是不同的。其中 1 例患者的电生理研究提示,这种肌阵挛起源于皮层下;发病年龄为 3~40 岁。因此,DYT24 突变在早发性和晚发性肌张力障碍中均可出现,而且也要和肌阵挛性肌张力障碍综合征鉴别。

目前为止除了有 3 个家系发现 ANO3 突变,为常染色体显性遗传,在德国还发现 2 例散发的颈肌张力障碍患者存在 ANO3 突变^[8]。然而,这些新的错义突变的致病相关性仍然是不清楚的。ANO3 在纹状体中高表达,是编码钙激活氯离子通道的蛋白质基因成员之一,用以调节神经元的兴奋性。体外试验显示,ANO3 突变与内质-网状结构依赖的钙信号受损有关。有研究显示 ANO3 基因突变患者的皮肤纤维母细胞存在内质网相关性钙离子信号异常,与正常对照组相比,患者细胞中 ATP 诱导的钙离子信号明显降低^[5]。需

要做进一步的研究,以阐明 ANO3 突变在肌张力障碍中的作用。

GNAL 突变也是常染色体突变,主要表现为颈肌张力障碍,部分患者伴头部震颤^[4,8-14]。有时也包括上肢震颤,可累及喉肌或在疾病发展过程中伴有痉挛性发音困难,大约 10%患者发展为广泛性。发病年龄为 7~63 岁。GNAL 基因突变患者无上肢发病,随着病情的进展仅有 32%的患者累及上肢。

GNAL 突变最初在 2 个家系中被发现,Fuchs 等^[4]通过对 2 个原发性扭转型肌张力障碍家系进行全外显子测序,将其致病基因定位于 GNAL 基因,位于 18p11. 22-p11. 21,共 12 个外显子,编码兴奋性 G 蛋白 α 亚单位。GNAL 基因突变可导致 Ga(olf)亚单位合成受阻,出现功能障碍。随后不同的肌张力障碍家系或散发病例中筛查,最终 GNAL 基因突变被确定为肌张力障碍的病因。在所有的肌张力障碍病例中约 0. 4%~1. 7%发现 GNAL 突变^[8-14]。从目前所发现的结果来看,GNAL 突变可能是肌张力障碍的 1 个重要的罕见原因^[15]。GNAL 参与编码嗅觉信号转导和多巴胺信号的蛋白质。GNAL 缺陷的小鼠表现为反常和多动^[16]。嗅觉减退在临床上可能是诊断的 1 个线索,虽然目前相关报道很少,大约有 0~36%肌张力障碍患者存在嗅觉减退^[9,11]。

在 1 个痉挛性发音困难家系的 2 组人群中均发现 TUBB4A 错义突变。典型的临床表现为常染色体显性遗传,喉部发声困难,伴头颈、节段性或全身性肌张力障碍以及伴有奇特的“玩具马”步态^[17-19]。发病时间为 20~30 岁。在 1 个包含 575 例喉肌张力障碍、节段性肌张力障碍和全身性肌张力障碍的患者中筛选 TUBB4A 突变,结果是阴性的,似乎这种突变并不是单纯性肌张力障碍的常见病因^[20]。

然而,越来越多的报道指出 TUBB4A 基因突变与伴基底节及小脑萎缩的低髓鞘化脑白质营养不良症(H-ABC 综合征)有关^[21-30]。这是一种罕见的脑白质营养不良症,婴儿或儿童期起病,主要临床特征是发育迟滞、锥体外运动障碍(如肌张力障碍、舞蹈样动作、肌强直等)、共济失调、痉挛性瘫痪,偶有痫性发作。这些患者头颅 MRI 示脑白质病或轻度脱髓鞘,不伴基底节萎缩,伴或不伴轻度小脑萎缩。TUBB4A 基因编码 b 微管蛋白家族成员之一,其构成微管的 1 个重要成分,微管是细胞骨架的组成部分。

DYT16 是 PRKRA 突变(蛋白激酶,干扰素诱导双链 RNA 依赖性激活剂,1 种应激反应蛋白),属于隐性遗传。其突变可引起全身性单纯性肌张力障碍,发病年龄早,症状起自下肢、下肢或喉肌。DYT16 在肌张力障碍帕金森症中似乎更常见,在后面还会再详细分析。

3 联合性肌张力障碍

3.1 肌阵挛性肌张力障碍

肌阵挛性肌张力障碍是一种常染色体显性遗传病,同时有肌张力障碍和肌阵挛,累及颈部和上肢。SCGE 基因(DYT11)突变在家系中最常见,大约 20%~30%^[31-33]。抽搐主要累及颈部和上肢,抽搐很快速(肌肉急跳动作),类似休克状,往往对酒精有反应。文献报道的 SCGE 突变患者基本都在 10 岁内发病^[33]。

还有一些不伴 SCGE 突变的患者可能是由于其它基因突变,如 ANO3 或 TOR1A 突变,而且也可能是目前尚未发现的新基因。最近在 1 个常染色体遗传的肌阵挛性肌张力障碍家系中发现了 CACNA1B 突变^[35-36]。在 DYT11 突变中其特点为颈肌和轴性肌张力障碍,对酒精有反应,伴有精神症状。但 CACNA1B 突变的特点有所不同,其肌阵挛累及下肢和上肢,运动后加重,站立时下肢持续的肌阵挛会导致站立不稳。其它的区别包括有些患者会出现心律失常和肢体痛性痉挛发作。CACNA1B 基因编码突触前电压门控钙通道。

在良性遗传性舞蹈病患者的病程中舞蹈样动作可能会演变为肌阵挛性肌张力障碍。良性遗传性舞蹈病是 1 种常染色体显性遗传病,是由于甲状腺转录因子 1(thyroid transcription factor1, TITF1)基因突变^[37-39]。TITF1 对于基底节、甲状腺和肺的形成很重要。因此,婴儿舞蹈病、甲状腺或肺部疾病应考虑该突变。

肌张力障碍在儿童期起病,伴有显著的肌阵挛以及阳性

的家族史,这些特点在多巴胺反应性肌张力障碍中也存在。其已报道有 GCH-1 突变^[40]以及目前有报道在 1 个家系中发现酪氨酸羟化酶缺乏^[41]。DYT5a 伴 GCH-1 突变是常染色体显性遗传,而 DYT5b 伴 TH 缺乏是常染色体隐性遗传。酪氨酸羟化酶和 GCH-1 都是多巴胺途径的关键酶,患者早期用左旋多巴治疗效果良好。

3.2 肌张力障碍-帕金森病

由于 PARKIN、PINK1 或 DJ-1 基因突变引起的青年帕金森病和多巴胺反应性肌张力障碍(DYT5a/ GCH1 突变, DYT5b/TH 缺乏)的特点是既有肌张力障碍又有帕金森症状。

在菲律宾已确认 1 例男性患者患了一种 X-连锁肌张力障碍-帕金森病,是由于 TAF1 突变(DYT3)引起。也有报道存在于倾斜的 X 染色体失活的杂合子女性或不典型 Turner 综合征^[42-43]。

编码蛋白激酶、干扰素诱导的双链 RNA 依赖性激活剂的基因(DYT 16)突变可能仍然是肌张力障碍-帕金森病的原因之一。其最初在巴西的 2 个家系中被报道,而目前已经在波兰的 1 个家系中被发现^[44-46]。症状通常早发,中至重度的肌张力障碍,部分患者伴有明显的喉肌张力障碍。吐舌、口下颌明显受累,吞咽困难、颈后倾和角弓反张,类似于神经元脑铁累积综合征中看到的情况。但是在目前 DYT16 突变患者脑影像学检查中没有看到铁沉积^[45-47]。如果存在帕金森病的症状,大多数较轻微,而且对左旋多巴治疗效果欠佳;有些患者还伴有锥体束受累。在 1 篇文献中描述了 1 例 13 个月的男孩,发病与以前所描述的类似,可能有新的致病基因。他首先表现为肌张力低下、运动迟缓、锥体束征和发育倒退,后来发展为全身性肌张力障碍,躯干、四肢及口下颌肌肉均受累^[48];对左旋多巴治疗有轻微的反应,对生物素有明确的但不持久的反应。MRI 显示基底节 T₂ 高信号和萎缩。临床表现与快发性肌张力障碍-帕金森症(rapid-onset dystonia-parkinsonism, RODP)或硫胺素转运缺陷相似,但基因检测结果二者都不是。

RODP 是由 ATP1A3(DYT12)基因突变所致。发病年龄为 14~45 岁,多数患者的症状是在几个小时内发生,部分患者则在数日至数周进展;但是一旦症状完全出现,则无进展或进展极缓慢。患者发病前可正常,在酗酒、头外伤、情感应激以及发热性疾病等诱因下突然发病,主要表现出肌张力障碍和帕金森综合征的症状^[49-51]。左旋多巴对 RODP 患者无效,其影像学与正常对照者相似,并无多巴胺摄取部位变性或功能异常征象。

目前已明确的是,儿童交替性偏瘫(alternating hemiplegia of childhood, AHC)也是由 ATP1A3 基因杂合突变引起,约 74% AHC 患者如此^[51,54-60];并有推断认为 AHC 与 RODP 为 ATP1A3 基因突变疾病的连续表型谱(continuous phenotypic spectrum)。但也有研究提出,RODP 是由于突变基因致 ATP1A3 酶活性或稳定性异常^[54-57];与之不同的是

AHC 则更可能是由于突变基因在不影响蛋白产物表达量时引起酶活性降低所致^[58-60]。

在 1 个 CAPOS 综合征 (cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineural hearing loss syndrome, CAPOS syndrome) 的家系中发现了 ATP1A3 基因杂合错义突变, 表现为显性遗传, 临床表现为小脑性共济失调、反射消失、弓形足、视神经萎缩和感音神经性听力损失。最近的 1 个报道也强调了 CAPOS、AHC 和 RODP 有相似的特点^[61-62]。对于 AHC 和中间表型来说, 氟桂利嗪治疗有益, 它可以防止突发性恶化和运动恶化。也有一些患者生酮饮食可以使症状改善^[63-65]。

ATP1A3 突变使 Na^+/K^+ -ATP 酶泵的 α -3 亚单位酶活性或稳定性异常, 其在基底节、小脑、丘脑、海马和脑桥这些部位高表达, 引起小脑与基底节间功能协调异常^[66-67]。在小鼠实验中用乌巴箭毒阻滞造成小脑异常活动和改变基底节的功能, 导致肌张力障碍, 从而支持小脑参与肌张力障碍的假说^[68-69]。ATP1A3 也在心肌细胞和房室结细胞中表达, 这可能解释了 AHC 有心跳骤停这一显著特点^[66]。

多巴胺转运体缺陷综合征 (dopamine transporter deficiency syndrome, DTDS) 患者可表现为婴幼儿发病帕金森病-肌张力障碍, 症状和体征在数小时、数日或数周中快速发展^[70-71]; 首次出现症状可能在儿童期或成年, 以后进展缓慢。对于多巴胺反应性肌张力障碍患者, 由于多巴胺合成途径出错, 患者可能出现动眼危象。然而, DTDS 患者对左旋多巴几乎无效。DTDS 患者 DAT SPECT 扫描异常。脑脊液的特征性改变是其 1 个重要的诊断线索, 脑脊液内高香草酸与 5-羟酸的比值通常超过 4.0。DTDS 患者可以通过测定隐性遗传 SLC63 基因突变确诊。

肌张力障碍和帕金森病还存在于很多遗传疾病中, 伴有其它的神经系统症状和更复杂的表型如 Wilson 病、神经性脑铁沉积症、脊髓小脑共济失调等。这些疾病需要做更详细更进一步的论述。

4 小 结

虽然目前已经发现了很多与肌张力障碍相关的基因, 但仍有很多与单纯性或联合性肌张力障碍疾病相关的潜在的基因存在。随着基因技术的进步如外显子组和全基因组测序, 在不久的将来肯定会有新的发现。对于识别特定形式的肌张力障碍和相关综合征, 表型分类仍然十分重要。新基因的识别将有助力更好地阐明疾病的发病机制以及发现可能的治疗方法, 从而使患者得到更好的治疗。

参 考 文 献

- [1] Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update[J]. Movement Disorders, 2013, 28(7): 863-873.
- [2] Fung VS, Jinnah H, Bhatia K, et al. Assessment of patients with isolated or combined dystonia: an update on dystonia syndromes[J]. Mov Disord, 2013, 28(7): 889-898.
- [3] Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia[J]. Ann Neurol, 2012, 71(3): 458-469.
- [4] Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia[J]. Nat Genet, 2013, 45(1): 88-U128.
- [5] Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom KM, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion Channel implicated in pathogenesis[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(6): 1041-1050.
- [6] Ma L, Chen R, Wang L, et al. No mutations in CIZ1 in twelve adult-onset primary cervical dystonia families[J]. Mov Disord, 2013, 28(2): 1899-1901.
- [7] Stamelou M, Charlesworth G, Cordivari C, et al. The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations[J]. Mov Disord, 2014, 29(7): 928-934.
- [8] Zech M, Gross N, Jochim A, et al. Rare sequence variants in ANO(3) and GNAL in a primary torsion dystonia series and controls[J]. Movement Disorders, 2014, 29(1): 143-147.
- [9] Vemula SR, Puschmann A, Xiao J, et al. Role of Ga(olf) in familial and sporadic adult-onset primary dystonia[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(1): 2510-2519.
- [10] Dufke C, Sturm M, Schroeder C, et al. Screening of mutations in GNAL in sporadic dystonia patients[J]. Movement Disorders, 2014, 29(9): 1193-1196.
- [11] Kumar KR, Lohmann K, Masuho I, et al. Mutations in GNAL: a novel cause of craniocervical dystonia[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 490-494.
- [12] Dobricic V, Kresojevic N, Westenberger AA, et al. De Novo mutation in the GNAL gene causing seemingly sporadic dystonia in a serbian patient[J]. Movement Disorders, 2014, 29(9): 1190-1193.
- [13] Miao J, Wan XH, Sun Y, et al. Mutation screening of GNAL gene in patients with primary dystonia from Northeast China [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(10): 910-912.
- [14] Saunders-Pullman R, Fuchs T, San Luciano MA, et al. Heterogeneity in primary dystonia: lessons from THAP1, GNAL, and TOR1A in Amish-Mennonites[J]. Movement Disorders, 2014, 29(6): 812-818.
- [15] Charlesworth G, Bhatia KP, Wood NW. No pathogenic GNAL mutations in 192 sporadic and familial cases of cervical dystonia [J]. Movement Disorders, 2014, 29(1): 154-155.
- [16] Belluscio L, Gold GH, Nemes A, et al. Mice deficient in G(olf) are anosmic[J]. Neuron, 1998, 20(1): 69-81.
- [17] Wilcox RA, Winkler S, Lohmann K, et al. Whispering dysphonia in an Australian family (DYT4): A clinical and genetic re-appraisal[J]. Movement Disorders, 2011, 26(13): 2404-2408.
- [18] Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, et al. Mutations in the autoregulatory domain of β -tubulin 4a cause hereditary dystonia [J]. Ann Neurol, 2013, 73(4): 546-553.
- [19] Lohmann K, Wilcox RA, Winkler S, et al. Whispering dysphonia (DYT4 dystonia) is caused by a mutation in the TUBB4 gene[J]. Ann Neurol, 2013, 73(4): 537-545.
- [20] Vemula SR, Xiao J, Bastian RW. Mom_cilovi_c D, Blitzer A,

- Ledoux MS. Pathogenic variants in TUBB4A are not found in primary dystonia[J]. *Neurology*, 2014, 82(5): 1227-1230.
- [21] Simons C, Wolf NI, Mcneil N, et al. A de novo mutation in the β -tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(5): 767-773.
- [22] Blumkin L, Halevy A, Ben-Ami-Raichman DA, et al. Expansion of the spectrum of TUBB4A-related disorders: a new phenotype associated with a novel mutation in the TUBB4A gene[J]. *Neurogenetics*, 2014, 15(2): 107-113.
- [23] Hamilton EM, Polder E, Vanderver A, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: further delineation of the phenotype and genotype-phenotype correlation[J]. *Brain*, 2014, 137(7): 1921-1930.
- [24] Ferreira C, Poretti A, Cohen J, et al. Novel TUBB4A mutations and expansion of the neuroimaging phenotype of hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)[J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164(7): 1802-1807.
- [25] Carvalho D, Santos S, Martins B, et al. TUBB4A novel mutation reinforces the genotype-phenotype correlation of hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum[J]. *Brain*, 2015, 138(2): e327.
- [26] Shimojima K, Okumura A, Ikeno M, et al. A de novo TUBB4A mutation in a patient with hypomyelination mimicking Pelizaeus-Merzbacher disease[J]. *Brain Dev*, 2015, 37(2): 281-285.
- [27] Purnell SM, Bleyl SB, Bonkowsky JL. Clinical exome sequencing identifies a novel TUBB4A mutation in a child with static hypomyelinating leukodystrophy[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(6): 608-611.
- [28] Pizzino A, Pierson TM, Guo Y, et al. TUBB4A de novo mutations cause isolated hypomyelination[J]. *Neurology*, 2014, 83(6): 898-902.
- [29] Miyatake S, Osaka H, Shiina M, et al. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies[J]. *Neurology*, 2014, 82(24): 2230-2237.
- [30] Erro R, Hersheson J, Ganos C, et al. H-ABC syndrome and DYT4: Variable expressivity or pleiotropy of TUBB4 mutations? [J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(6): 828-833.
- [31] Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(1): 66-69.
- [32] Carecchio M, Magliozzi M, Copetti M, et al. Defining the epsilon-sarcoglycan (SGCE) gene phenotypic signature in myoclonus-dystonia: a reappraisal of genetic testing criteria[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(6): 787-794.
- [33] Peall KJ, Kurian MA, Wardle M, et al. SGCE and myoclonus dystonia: motor characteristics, diagnostic criteria and clinical predictors of genotype[J]. *J Neurol*, 2014, 261(12): 2296-2304.
- [34] Grimes DA, Han F, Lang AE, et al. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11 [J]. *Neurology*, 2002, 59(8): 1183-1186.
- [35] Groen J, Van RA, Van Der Salm SM, et al. A new familial syndrome with dystonia and lower limb action myoclonus[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(6): 896-900.
- [36] Groen JL, Andrade A, Ritz K, et al. CACNA1B mutation is linked to unique myoclonus-dystonia syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(4): 987-993.
- [37] Breedveld GJ, Van Dongen J, Van Der Linde H, et al. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea[J]. *Movement Disorders*, 2002, 17(5): S321.
- [38] Armstrong MJ, Shah BB, Chen R, et al. Expanding the phenomenology of benign hereditary chorea: evolution from chorea to myoclonus and dystonia[J]. *Movement Disorders*, 2011, 26(12): 2296-2297.
- [39] Gras D, Jonard L, Roze E, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(12): 956-962.
- [40] Leuzzi V, Carducci C, Carducci C, et al. Autosomal dominant GTP-CH deficiency presenting as a dopa-responsive myoclonus-dystonia syndrome [J]. *Neurology*, 2002, 59(8): 1241-1243.
- [41] Stamelou M, Mencacci NE, Cordivari C, et al. Myoclonus-dystonia syndrome due to tyrosine hydroxylase deficiency [J]. *Neurology*, 2012, 79(5): 435-441.
- [42] Westenberger A, Rosales RL, Heintz SA, et al. X-linked Dystonia-Parkinsonism manifesting in a female patient due to atypical turner syndrome[J]. *Movement Disorders*, 2013, 28(5): 675-678.
- [43] Domingo A, Lee LV, Brueggemann NA, et al. Woman with X-Linked recessive Dystonia-Parkinsonism Clue to the epidemiology of parkinsonism in filipino women? [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(9): 1177-1180.
- [44] Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez JA, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(3): 207-215.
- [45] Camargos S, Lees AJ, Singleton A, et al. DYT16: the original cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(10): 1012-1014.
- [46] Zech M, Castrop F, Schormair B, et al. DYT16 revisited: exome sequencing identifies PRKRA mutations in a European dystonia family[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(12): 1504-1510.
- [47] Stamelou M, Lai SC, Aggarwal A, et al. Dystonic opisthotonus: a 'red flag' for neurodegeneration with brain Iron accumulation syndromes? [J]. *Movement Disorders*, 2013, 28(10): 1325-1329.
- [48] Lemmon ME, Lavenstein B, Applegate CD, et al. A novel presentation of DYT 16: acute onset in infancy and association with MRI abnormalities [J]. *Movement Disorders*, 2013, 28(14): 1937-1938.
- [49] Aguiar PD, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na⁺/K⁺-ATPase alpha 3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism[J]. *Neuron*, 2004, 43(2): 169-175.
- [50] Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(9): 1030.
- [51] Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch AA, et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating

- hemiplegia of childhood; a whole-exome sequencing gene-identification study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(9):764-773.
- [52] Brashear A, Mulholland GK, Zheng QH, et al. PET imaging of the presynaptic dopamine uptake sites in rapid-onset dystonia-parkinsonism(RDP)[J]. *Mov Disord*, 1999, 14(1):132-137.
- [53] Zanotti-Fregonara P, Vidailhet M, Kas A, et al. -FP-CIT and [^{99m}Tc]-HMPAO single photon emission computed tomography in a new sporadic case of rapidonset dystonia-parkinsonism[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 273(1/2):148-151.
- [54] Rosewich H, Ohlenbusch A, Huppke PA, et al. The expanding clinical and genetic spectrum of ATP1A3-related disorders[J]. *Neurology*, 2014, 82(11):945-955.
- [55] Fornarino S, Stagnaro M, Rinelli M, et al. Paroxysmal features responding to flunarizine in a child with rapidonset dystonia-parkinsonism[J]. *Neurology*, 2014, 82(22):2037-2038.
- [56] Brashear A, Mink JW, Hill DF, et al. ATP1A3 mutations in infants; a new rapid-onset dystonia-Parkinsonism phenotype characterized by motor delay and ataxia[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(11):1065-1067.
- [57] Roubergue A, Roze E, Vuillaumier-Barrot S, et al. The multiple faces of the ATP1A3-related dystonic movement disorder[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10):1457-1459.
- [58] Cook JF, Hill DF, Snively BM, et al. Cognitive impairment in Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism[J]. *Movement Disorders*, 2014, 29(3):344-350.
- [59] Brashear A, Cook JF, Hill DF, et al. Psychiatric disorders in rapid-onset dystonia-parkinsonism [J]. *Neurology*, 2012, 79(11):1168-1173.
- [60] Barbano RL, Hill DF, Snively BM, et al. New triggers and non-motor findings in a family with rapid-onset dystonia-parkinsonism[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(6):737-741.
- [61] Demos MK, Van Karnebeek CD, Ross CJ, et al. A novel recurrent mutation in ATP1A3 causes CAPOS syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(15):1-9.
- [62] Rosewich H, Weise D, Ohlenbusch AA, et al. PHENOTYPIC OVERLAP OF ALTERNATING HEMIPLEGIA OF CHILDHOOD AND CAPOS SYNDROME[J]. *Neurology*, 2014, 83(9):861-863.
- [63] Sasaki M, Ishii A, Saito Y, et al. Genotype-phenotype correlations in alternating hemiplegia of childhood [J]. *Neurology*, 2014, 82(6):482-490.
- [64] Ulate-Campos A, Fons C, Artuch R, et al. Alternating hemiplegia of childhood with a de Novo mutation in ATP1A3 and changes in SLC2A1 responsive to a ketogenic Diet[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 50(4):377-379.
- [65] Roubergue A, Philibert B, Gautier A, et al. Excellent response to a ketogenic diet in a patient with alternating hemiplegia of childhood[J]. *JIMD Rep*, 2015, 15(1):7-12.
- [66] Novy J, McWilliams E, Sisodiya SM. Asystole in alternating hemiplegia with de novo ATP1A3 mutation [J]. *Eur J Med Genet*, 2014, 57(1):37-39.
- [67] Bottger P, Tracz Z, Heuck A, et al. Distribution of Na/K-ATPase alpha 3 isoform, a Sodium-Potassium P-Type pump associated with Rapid-Onset of dystonia parkinsonism (RDP) in the adult mouse brain[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2011, 519(2):376-404.
- [68] Calderon DP, Fremont R, Kraenzlin FA. The neural substrates of rapid-onset Dystonia-Parkinsonism[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(3):357-365.
- [69] Fremont R, Calderon DP, Maleki S, et al. Abnormal High-Frequency burst firing of cerebellar neurons in Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism[J]. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(35):11723-11732.
- [70] Kurian MA, Zhen J, Cheng SY, et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(6):1595-1603.
- [71] Ng J, Zhen J, Meyer E, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome; phenotypic spectrum from infancy to adulthood[J]. *Brain*, 2014, 137(4):1107-1119.

(2016-09-01 收稿)