

儿童 COL4A1 基因变异相关脑病

1 例报道并文献复习

杨莹 陈丽卿 刘艳

【摘要】 目的 探讨Ⅳ型胶原蛋白基因 $\alpha 1(\alpha 1 \text{ type IV collagen, COL4A1})$ 基因变异相关脑病的临床、影像学表现及基因型特点。**方法** 收集 1 例 COL4A1 基因变异相关脑病患儿的临床资料,并进行全外显子测序,以“COL4A1”、“脑病”为检索词,搜索 Pubmed 数据库、人类基因组突变数据库(The human gene mutation database, HGMD)检索建库、中国知网及万方医学相关文献,结合既往文献病例总结分析。**结果** 先证者,女,5 岁 3 月,表现为运动发育迟缓、左侧肢体运动障碍、姿势异常,肌酸肌酶水平增高,头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示双侧小脑形态失常、下蚓部缺如、双侧脑室旁白质病变、基底节软化灶,全外显子测序发现患儿 COL4A1 基因(NM_001845.5)c. 2086G>A(p. Gly696Ser)新生杂合致病性突变。文献检索到 87 个家庭共 152 例 COL4A1 基因变异相关脑病患者,与已报道病例比较,该患儿出现罕见的小脑下蚓部缺如、肢体运动障碍及姿势异常。**结论** 本例扩大了 COL4A1 基因变异脑病的临床表现内容,对出现发育迟缓、脑白质病变,尤其是合并眼部、肾脏、肌肉或心脏损害者,应尽早完善 COL4A1 基因检测。

【关键词】 COL4A1 基因 脑病 小脑蚓部 全外显子测序

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)03-0257-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.03.013

COL4A1 基因变异所致疾病临床异质性高,广泛累及全身多系统,其中该基因变异相关脑病临床表型最复杂,可导致脑白质病、脑孔洞畸形、脑穿通或脑裂畸形、脑小血管病伴出血、遗传性血管病、肾病、动脉瘤和肌肉痉挛(Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysm and cramps, HANAC)综合征、先天性白内障等^[1-3]。COL4A1 基因变异相关性脑病目前国内报道少,尚无系统性总结。本研究报道华中科技大学同济医学院附属同济医院 2019 年 5 月确诊的 1 例 COL4A1 基因变异相关脑病患儿的临床资料,结合以往已报道的病例,分析该病临床表现、影像学表现及基因型特点。

1 临床资料

1.1 病例

先证者,女,5 岁 3 月,第 1 胎第 1 产,足月顺产,出生体重 3.41 kg,运动发育迟缓:5 月竖头,7 月翻身,10 月独坐,1 岁 6 月独站,叫“爸爸妈妈”,2 岁独走、常摔跤,未诊治。

现 5 岁 3 月,能独走、完成简单指令。母孕史、

生产史、家族史无特殊。左侧尖足,左侧肢体活动较差,左侧肢体肌力 4 级⁺、肌张力偏高、踝阵挛阳性,右侧正常。心肌酶:乳酸脱氢酶 208 U/L(参考值 120~300 U/L),肌酸激酶 262 U/L(参考值 ≤ 170 U/L),肌酸激酶同工酶 28.5 U/L(参考值 < 47 U/L),其余生化检查、心脏彩超、泌尿系彩超未见异常。头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)示双侧小脑形态失常、下蚓部缺如、双侧脑室旁白质病变、基底节软化灶(图 1);眼科检查双眼弱视,眼底检查未见明显异常(图 2)。经患儿父母知情同意及医院医学伦理委员会批准,分别收集父母及患儿乙二胺四乙酸(Ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝血各 3 mL,使用安捷伦捕获试剂盒、Illumina Cluster 和边合成边测序(Sequencing by synthesis, SBS)试剂盒(美国安捷伦公司)提取基因组 DNA。采用 Illumina HiSeq 高通量测序平台进行全外显子组测序,应用明码生物科技(WuXi NextCODE)临床序列分析软件(Clinic sequence analyzer, CSA)获取原始数据后进行基因序列生物信息学分析。二代测序检测结果采用 Sentieon 软件套装进行数据分析。测序片段通过 Sentieon(Burrows-Wheeler-Alignment, BWA)与加利福尼亚大学,圣克鲁斯(University of California,

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科[杨莹(厦门大学附属妇女儿童医院、厦门市妇幼保健院儿科)

陈丽卿 刘艳(通信作者)]

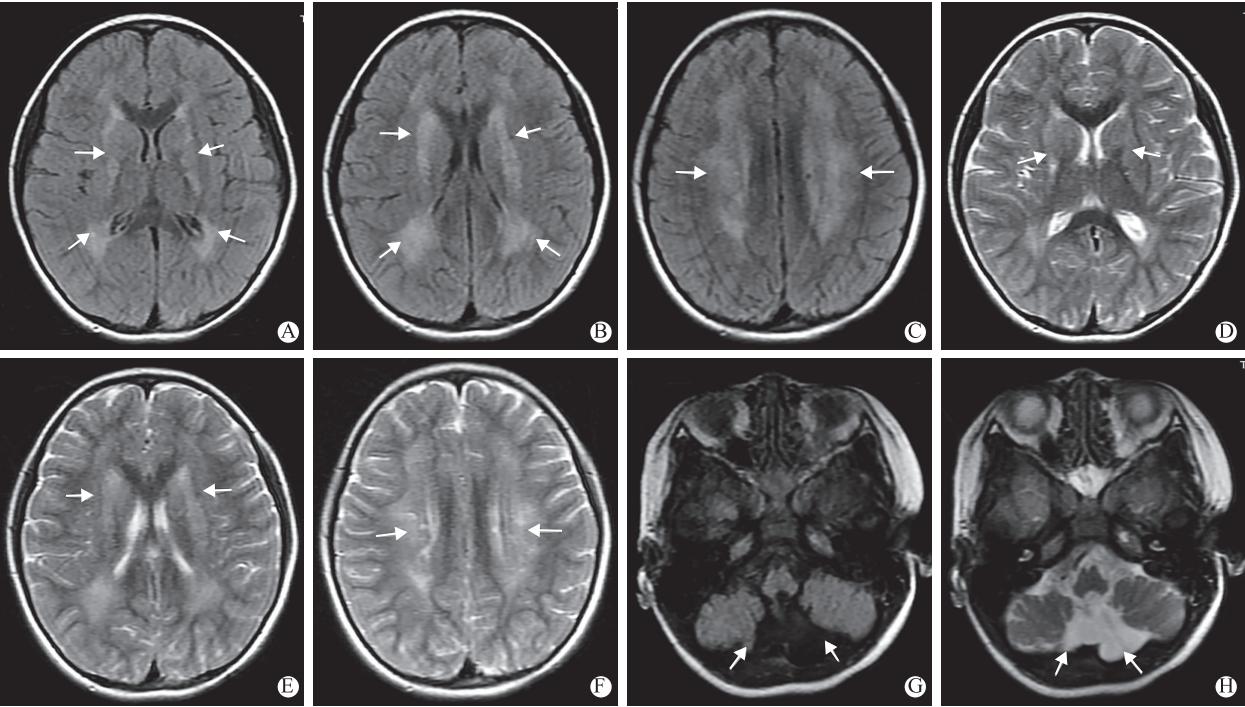


图1 患儿头颅MRI平扫 A-F为经侧脑室横断面的T₂液体衰减反转恢复(Fluidattenuated inversion recovery,FLAIR)及T₂加权成像(Weighted imaging,WD),白色箭头示双侧侧脑室旁白质及基底节对称性信号改变;G-H为经小脑横断面的T₂Flair及T₂WI,白色箭头示双侧小脑形态失常,下蚓部缺如

Santa cruz,UCSC)hg19 参考基因组进行比对,对患儿及其父母进行一代(Sanger)测序并验证可疑变异。以上测序由上海明码生物科技有限公司完成。全外显子组测序显示患儿 COL4A1 基因 c. 2086G>A(p. Gly696Ser) 杂合突变,COL4A1 基因第 28 号外显子鸟嘌呤突变为腺嘌呤的错义突变,经 Sanger 验证该突变为新发突变,目前未见大规模人群频率数据库报道,父母双方均未携带该突变(图 3)。

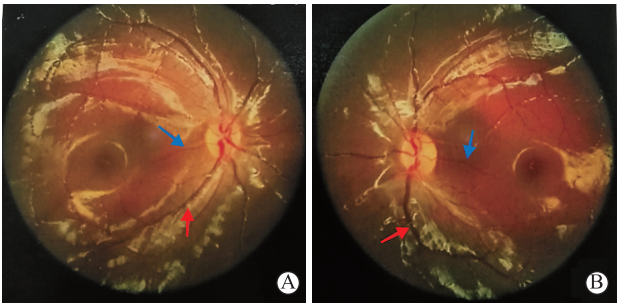


图2 患儿双眼眼底像 A为右眼;B为左眼;视网膜动脉、视网膜静脉均未见迂曲扩张

1.2 文献复习

以“COL4A1”、“脑病”等为关键词,检索搜索 Pubmed 数据库、人类基因组突变数据库(HGMD)检索建库、中国知网及万方医学,剔除无神经系统临

床或影像学表现的病例以及基因检测结果不详者,迄今为止全球报道 87 个家庭共 152 例 COL4A1 基因变异相关脑病患者^[1-36],其中国内仅 5 例^[3,20,34](表 1~3)。

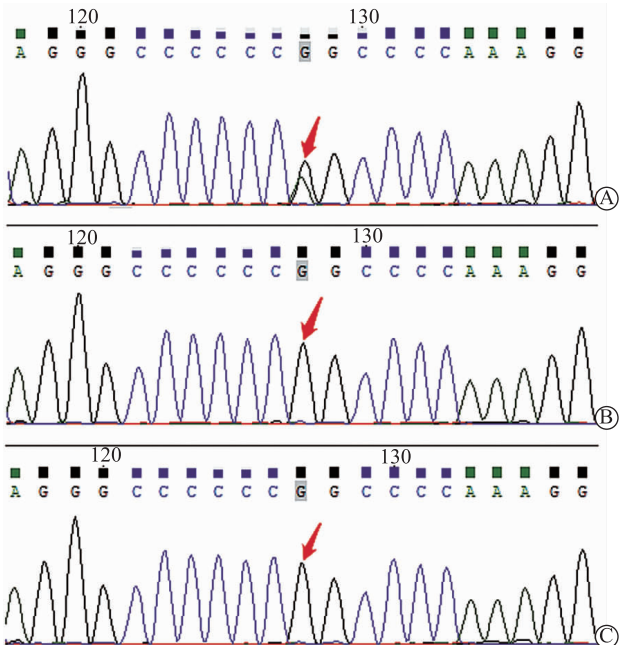


图3 患儿及其父母 COL4A1 基因 Sanger 测序 A为患儿该位点杂合突变;B为患儿父亲该位点野生型;C为患儿母亲该位点野生型

COL4A1 基因变异相关脑病中有 63.2%(96/152)合并神经系统以外损害,合并 1 个其他系统损害者 36.2%(55/152),合并 2 个以上其他系统损害者 27.0%(41/152)。神经系统外眼部受累最常见,占 55.9%(85/152),其他常见系统损害依次为肾脏 11.2%(17/152),肌肉 8.6%(13/152)及心脏 2.6%(4/152)(表 1~3)。

表 1 COL4A1 基因变异相关脑病的神经表型、影像学表现

神经系统表型	已报道 的患者 [例(%)]	本研究 患者 (+/-)	影像学表现	已报道 的患者 [例(%)]	本研究 患者 (+/-)
癫痫	50(32.9)	-	脑白质病变	84(55.3)	+
偏瘫	38(25.0)	-	脑孔洞	33(21.7)	-
四肢瘫	21(13.8)	-	脑室扩张	19(12.5)	-
发育迟缓	21(13.8)	+	脑钙化	17(11.2)	-
智力障碍	18(11.8)	-	脑出血	14(9.2)	-
偏头痛	17(11.2)	-	脑梗死	12(7.9)	-
脑卒中	10(6.6)	-	颈动脉瘤	11(7.2)	-
小头畸形	10(6.6)	-	颅内动脉瘤	10(6.6)	-
认知障碍	8(5.3)	-	脑微出血	9(5.9)	-
运动障碍	7(4.6)	-	基底神经节异常	9(5.9)	-
婴儿痉挛症	5(3.3)	-	含铁血黄素沉积	9(5.9)	-
构音障碍	4(2.6)	-	脑裂畸形	8(5.3)	-
肢体运动障碍	3(2.0)	+	脑小血管病	7(4.6)	-
姿势异常	3(2.0)	+	胼胝体异常	7(4.6)	-
面瘫	2(1.3)	-	脑穿通畸形	6(3.9)	-
小脑共济失调	2(1.3)	-	脑软化	6(3.9)	+
精神发育迟滞	2(1.3)	-	脑室出血	6(3.9)	-
失语	2(1.3)	-	小脑萎缩	6(3.9)	-
小脑性震颤	1(0.7)	-	脑积水	5(3.3)	-
肌阵挛	1(0.7)	-	小脑体积小	3(2.0)	-
			小脑发育不良	3(2.0)	+

2 讨 论

COL4A1 基因位于 13q34,编码Ⅳ型胶原 α1 链,mRNA 全长达 6549 bp,由 N 端 7S、三螺旋及 C

端球形非胶原蛋白区(Non-collagenous C-terminal region,NC1)3 个蛋白结构域构成,共 52 个外显子。当三螺旋结构域甘氨酸-X 氨基酸-Y 氨基酸(Glu-cine-Xamino acid-Yamino acid, Gly-Xaa-Yaa)重复序列中甘氨酸残基变异时Ⅳ型胶原蛋白折叠及分泌受影响,血管基底膜失去稳定性,引起小血管畸形、血管脆性增加及出血^[3-4]。2004 年 Breedveld 等在脑穿通畸形、脑白质病变的荷兰家庭中首次发现 COL4A1 基因变异^[4]。2007 年 Plaisier 等^[2]在颅内动脉瘤、血尿、肌肉痉挛的法国家庭中证实 HANAC 综合征,扩充了 COL4A1 突变表型。现已有 4 种 COL4A1 基因相关脑小血管病被命名为先天性脑穿通畸形Ⅰ型、HANAC 综合征、出血性脑小血管病、脑小血管病伴阿克森费尔德-里格尔综合征(Axenfeld-Rieger syndrome)^[37],它们可单一或重叠出现,但仅占 COL4A1 基因变异相关脑病一小部分,绝大多数未被命名。

COL4A1 基因变异相关脑病临床及影像学表现复杂多变。本研究对该患儿与已报道病例的神经系统受累表现及影像学特征进行比较,结果发现本例患儿具有 COL4A1 基因变异相关脑病最常见的临床表现及影像学特征,即发育迟缓及脑白质病变,但未出现脑孔洞畸形及其他常见表型如癫痫、瘫痪,可能与患儿年龄小、其他表现尚未出现有关。从表 1 观察到本例患儿还出现肢体运动障碍和姿势异常,这两种表现在报道文献中不多见^[13,15,22,26-27],应注意与其他脑病鉴别。另外,本例患儿 MRI 出现小脑发育不良、蚓部缺失的罕见表现^[13,18,35],在报道的文献中仅占 2%(3/152),并且各病例突变位点均不同。与之相反地,还有一些文献报道患者突变位点和突变类型虽与本例相同^[23,27,31],但他们的临床及

表 2 COL4A1 c. 2086G>A 突变患者临床及影像学表现

家庭	患者	国家	性别	年龄	起病年龄	临床表现	头颅 MRI 表现
A	1	美国	女	61 岁	26 岁	持续癫痫发作、复发性缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作、偏头痛、慢性肾病、抑郁症	弥漫性白质病变、多个腔隙性脑梗死及皮层下微出血
B	2	日本	男	17 岁	1 月	复杂型癫痫、认知、运动障碍、左侧痉挛性偏瘫、左侧面瘫、构音障碍	右侧基底节延伸至白质放射冠急性出血、血管造影无动脉瘤
C	3	西班牙	男	48 岁	26 岁	右眼白内障、左视网膜血管迂曲	左基底节出血、含铁血黄素沉积、脑室周围白质 T ₂ 高信号
C	4	西班牙	男	48 岁	-	-	放射冠、半卵圆中心微出血
C	5	西班牙	女	52 岁	46 岁	出血性脑卒中	左侧脑孔洞畸形、右侧脑白质弥漫性病变
D*	6	中国	女	5 岁 3 月	2 岁	左侧肢体运动障碍、双眼弱视、肌酸激酶水平增高	双侧小脑形态失常、下蚓部缺如、双侧脑室旁白质病变、基底节软化灶

注: * 为本研究患者

表3 COL4A1 基因变异所致小脑发育不全的临床、影像学表现及基因检测

家庭	患者	国家	报道时间	临床表现	头颅 MRI 表现	核苷酸和氨基酸变异
E	7	美国	2011 年 5 月	Dandy-Walker 综合征	无脑回畸形、脑积水、弥漫性白质异常、脑干薄、小脑发育不良	c. 3046A>G p. Met1016Val
F	8	英国	2011 年 12 月	发育迟缓、小头畸形、小眼、先天性白内障	不规则脑室周围白质缺失、左侧小脑半球发育不良、T ₁ 钙化呈高信号	c. 2078G>A p. Gly693Clu
G	9	日本	2013 年 1 月	三瘫、癫痫、智力障碍	单侧脑裂、双侧脑孔洞畸形、脑钙化、小脑发育不良	c. 3245G>A p. Gly1082Glu

影像学表现各不相同。通过文献复习发现以下结论:①COL4A1 基因变异相关脑病可能在外显不全现象,且 COL4A1 基因突变位点与患者的临床表现及神经系统损害部位无对应的关系;②癫痫、瘫痪、发育迟缓为最常见的临床表现,脑白质病变、脑孔洞畸形为最常见的影像学表现,但鉴于该病临床异质性高,对出现神经系统其他损害如肢体运动障碍、小脑病变者均应提高警惕;③COL4A1 基因变异相关脑病除神经系统损害外,还容易合并其他系统损害,以眼部、肾脏、肌肉及心脏损害最常见,对于此类患者需积极完善基因检测明确。

综上所述,COL4A1 基因变异相关脑病发病年龄广、从胎儿至老年期,起病隐匿、相当一部分起初症状轻微,危害大,累及全身多器官系统。通过 1 例 COL4A1 基因变异相关脑病患儿报道,展开该病临床、影像学表现及基因型研究,进一步提升对该病的认识,并证实运动障碍、姿势异常、小脑蚓部缺如为本病罕见表现,丰富了 COL4A1 临床表现内容。对疑似患者应尽早行 COL4A1 基因检测,开展家系筛查发现无症状者及携带者,在机体尤其神经系统发生不可逆损害前进行二级预防,并有望通过产前咨询、诊断、治疗,实现本病一级预防。

参 考 文 献

[1] Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, et al. The expanding phenotype of COL4A1 andCOL4A2 mutations:clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature[J]. Genet Med, 2015, 17(11): 843-853.

[2] Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps[J]. N Engl J Med, 2007, 357(26): 2687-2695.

[3] 单丽丹,彭镜,肖慧,等. 1 例遗传性血管病、肾病、动脉瘤和肌肉痉挛综合征幼儿的临床特征及 COL4A1 基因型研究[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(8):754-760.

[4] Breedveld G, Coo ID, Lequin MH, et al. Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly[J]. J Med Genet, 2006, 43(6): 490-495.

[5] Sibon I, Coupry I, Menegon P, et al. COL4A1 mutation in

Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke [J]. Ann Neurol, 2007, 62(2): 177-184.

[6] Bilguvar K, Diluna ML, Bizzarro MJ, et al. Pacifier and breastfeeding trial group. COL4A1 mutation in preterm intraventricular hemorrhage [J]. J Pediatr, 2009, 155 (5): 743-745.

[7] De Vries LS, Koopman C, Groenendaal F, et al. COL4A1 mutation in two preterm siblings with antenatal onset of parenchymal hemorrhage[J]. Ann Neurol, 2009, 65(1): 12-18.

[8] Shah S, Kumar Y, Mclean B, et al. A dominantly inherited mutation in collagen IV A1 (COL4A1) causing childhood onset stroke without porencephaly[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14(2): 182-187.

[9] Alamowitch S, Plaisier E, Favrole P, et al. Cerebrovascular disease related to COL4A1 mutations in HANAC syndrome [J]. Neurology, 2009, 73(22): 1873-1882.

[10] Coupry I, Sibon I, Mortemousque B, et al. Ophthalmological features associated with COL4A1 mutations[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(4): 483-489.

[11] Rouaud T, Labauge P, Tournier LE, et al. Acute urinary retention due to a novel collagen COL4A1 mutation[J]. Neurology, 2010, 75(8): 747-749.

[12] Plaisier E, Chen Z, Gekeler F, et al. Novel COL4A1 mutations associated with HANAC syndrome: a role for the triple helical CB3[IV] domain[J]. Am J Med Genet A, 2010, 152A (10): 2550-2555.

[13] Livingston J, Doherty D, Orcesi S, et al. COL4A1 mutations associated with a characteristic pattern of intracranial calcification[J]. Neuropediatrics, 2011, 42(6): 227-233.

[14] Meuwissen ME, De Vries LS, Verbeek H, et al. Sporadic COL4A1 mutations with extensive prenatal porencephaly resembling hydranencephaly[J]. Neurology, 2011, 76(9): 844-846.

[15] Shah S, Ellard S, Kneen R, et al. Childhood presentation of COL4A1 mutations[J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54(6): 569-574.

[16] Tonduti D, Pichiecchio A, La Piana R, et al. COL4A1-related disease: raised creatine kinase and cerebral calcification as useful pointers[J]. Neuropediatrics, 2012, 43(5): 283-288.

[17] Lemmens R, Maugeri A, Niessen HW, et al. Novel COL4A1 mutations cause cerebral small vessel disease by haploinsufficiency[J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(2): 391-397.

[18] Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly [J]. Ann Neurol, 2013, 73(1): 48-57.

[19] Røahl E, Knappskog PM, Majewski J, et al. Variants of anterior segment dysgenesis and cerebral involvement in a large

- family with a novel COL4A1 mutation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(5): 946-953.
- [20] 魏娜,牛松涛,李伟,等. 遗传性血管病、肾病、动脉瘤和肌肉痉挛综合征临床、影像学、病理和基因分析[J]. *中国卒中杂志*, 2013,8(6):426-431.
- [21] Zenteno JC, Crespi J, Buentello-Volante B, et al. Next Generation sequencing uncovers a missense mutation in COL4A1 as the cause of familial retinal arteriolar tortuosity[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(11): 1789-1794.
- [22] Giorgio E, Vaula G, Bosco G, et al. Next Generation sequencing uncovers a missense mutation in COL4A1 as the cause of familial retinal arteriolar tortuosity[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 352(1/2): 99-104.
- [23] John S, Jehi L, Manno EM, et al. COL4A1 gene mutation – beyond a vascular syndrome[J]. *Seizure*, 2015, 31(9): 19-21.
- [24] Abe Y, Matsuduka A, Okanari K, et al. A severe pulmonary complication in a patient with COL4A1-related disorder: A case report[J]. *Eur J Med Genet*, 2017, 60(3): 169-171.
- [25] Smigiel R, Cabala M, Jakubiak A, et al. Novel COL4A1 mutation in an infant with severe dysmorphic syndrome with schizencephaly, periventricular calcifications, and cataract resembling congenital infection[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2016, 106(4): 304-307.
- [26] Hatano T, Daida K, Hoshino Y, et al. Dystonia due to bilateral caudate hemorrhage associated with a COL4A1 mutation[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 40(7): 80-82.
- [27] Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, et al. De novo p. G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature[J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63(4): 103825.
- [28] Nau S, Mccourt EA, Maloney JA, et al. COL4A1 mutations in two infants with congenital cataracts and porencephaly: an ophthalmologic perspective[J]. *J AAPOS*, 2019, 23(4): 246-248.
- [29] Okano S, Shimada S, Tanaka R, et al. Life-threatening muscle complications of COL4A1-related disorder[J]. *Brain Dev*, 2020, 42(1): 93-97.
- [30] Wang QH, Zou LP, Zhang MN, et al. Phenotypic characterization of COL4A1-related West syndrome[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 164(8): 106349.
- [31] Campo-Caballero D, Rodriguez-Antigüedad J, Ekiza-Bazan J, et al. COL4A1 mutation as a cause of familial recurrent intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(4): 104652.
- [32] Nandeesh BN, Bindu PS, Narayanappa G, et al. Cerebral small vessel disease with hemorrhagic stroke related to COL4A1 mutation; A case report[J]. *Neuropathology*, 2020, 40(1): 93-98.
- [33] Yaramis A, Lochmüller H, Töpf A, et al. COL4A1-related autosomal recessive encephalopathy in 2 Turkish children[J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(1): e392.
- [34] 许愿愿,段袁园,童文佳,等. COL4A1 基因突变相关儿童脑病的特征分析:附 3 例病例报告[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2020,33(2):99-103, 121.
- [35] Labelle-Dumais C, Dilworth DJ, Harrington EP, et al. COL4A1 mutations cause ocular dysgenesis, neuronal localization defects, and myopathy in mice and Walker-Warburg syndrome in humans[J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(5): 1-14.
- [36] Durrani-Kolarik S, Manickam K, Chen B, et al. COL4A1 mutation in a neonate with intrauterine stroke and anterior segment dysgenesis[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 66(1):100-103.
- [37] 白秋菊,迟丽屹,亢恺雯,等. 基因突变相关的脑小血管病研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2020,15(4):376-381.

(2021-09-26 收稿)

(上接第 256 页)

- [13] Takahashi H, Noto YI, Makita N, et al. Myasthenic symptoms in anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis: two case reports[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 229.
- [14] Restivo DA, Bianconi C, Ravenni R, et al. ALS and myasthenia: an unusual association in a patient treated with riluzole[J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23(2): 294-295.
- [15] 涂柳,曾文双,肖海兵,等. 重症肌无力合并肌萎缩侧索硬化 1 例报告 %J[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019,36(3):262-263.
- [16] Gotaas HT, Skeie GO, Gilhus NE. Myasthenia gravis and amyotrophic lateral sclerosis: A pathogenic overlap[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(6): 337-341.
- [17] Bajpai S, Bhasin N, Joshi K, et al. Myasthenia gravis with amyotrophic lateral sclerosis: a rare co-existence[J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(3): 75-77.
- [18] Pinto S, De Carvalho M. Amyotrophic lateral sclerosis patients and ocular ptosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(2): 168-170.
- [19] Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(5): 517-525.
- [20] Rivner MH, Liu S, Quarles B, et al. Agrin and low-density lipoprotein-related receptor protein 4 antibodies in amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55(3): 430-432.
- [21] Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(2): 80-87.
- [22] Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopercolo D, et al. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(11): 3060-3065.
- [23] Mandrioli J, Biguzzi S, Guidi C, et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Emilia Romagna Region (Italy): A population based study[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2014, 15(3-4): 262-268.
- [24] Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis—a model of corticofugal axonal spread[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(12): 708-714.
- [25] Cappello V, Francolini M. Neuromuscular junction dismantling in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2092.

(2021-10-25 收稿)