

·综述·

肌萎缩侧索硬化基因型和表型研究进展[☆]王诗婵* 商慧芳[✉]

【摘要】肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种累及上下运动神经元系统的致残性致死性神经系统变性疾病。目前,ALS发病机制不明。虽然大部分是散发病例,但10%~15%的患者具有家族史,已有超过40个基因被认为与ALS发病相关,针对致病基因进行靶向治疗的临床试验,为ALS患者的治疗带来了极大希望,也强调了临床实践中识别遗传性ALS的必要性,因此本文将重点介绍遗传性ALS基因型与表型特征,从而为ALS的临床诊疗提供参考。

【关键词】运动神经元病 肌萎缩侧索硬化 遗传病 基因型 临床表型 常染色体显性遗传 常染色体隐性遗传 X-连锁遗传

【中图分类号】R746.4

【文献标识码】A

Genotype-phenotype correlations in amyotrophic lateral sclerosis. WANG Shichan, SHANG Huifang. West China Hospital, Chengdu 610041, China. Tel: 028-85164197.

【Abstract】Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating and incurable disease characterized by the progressive degeneration of upper and lower motor neurons. The etiology of ALS remains unclear. While the majority of ALS cases occur sporadically, approximately 10% to 15% of patients have a familial history of the disease. More than 40 genes have been identified to be associated with ALS, presenting plausible mechanisms and potential therapeutic targets for ALS. This emphasizes the crucial importance of recognizing and understanding familial ALS in clinical practice. Accordingly, this article will focus on elucidating the genetic and phenotypic characteristics of ALS, providing valuable insights for the clinical diagnosis and treatment of this condition.

【Key words】Motor neuron disease Amyotrophic lateral sclerosis Genetic disease Phenotype Genotype Autosomal dominant inheritance Autosomal recessive inheritance X-linked inheritance

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)作为运动神经元病(motor neuron disease, MND)中最常见的类型,同时累及上下运动神经元系统,是严重致残和致死性神经系统变性疾病。目前,ALS发病机制不明。虽然大部分患者为散发病例,但有10%~15%患者具有家族史^[1]。随着遗传学检测技术发展,超过40个基因被认为与ALS发病相关,针对致病基因进行靶向治疗的临床试验,为ALS患者治疗带来了极大希望,也对临床医生识别遗传性ALS提出新

的要求。以下按照常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和X-连锁遗传模式对ALS进行介绍。

1 常染色体显性遗传ALS

1.1 超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1)基因 SOD1基因是第一个发现的ALS致病基因,编码超氧化物歧化酶1,是细胞内清除自由基和抗氧化的重要酶。目前报告引起ALS的致病性变异位点已超过200种,分布于基因的整个编码区。在我国,约25%的家族性ALS(familial ALS, fALS)由SOD1基因变异所致。同时,SOD1也是我国散发性ALS(sporadic ALS, sALS)人群最常见的致病基因(变异频率为1.6%)^[2]。因此,临床上遇到不论是fALS患者还是sALS患者,均应首先要考虑SOD1基因变异^[3]。当然,不同人种间SOD1变异位点类型存在异质性,如p.A4V是北美地区最常

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.05.008

[☆] 先进前沿技术在重大疾病和罕见病中的应用研究(编号:2022ZDZX0023)

* 四川大学华西医院神经内科(成都 610041)

[✉] 通信作者(E-mail: hfshang2002@126.com)

见变异位点,而该位点在亚洲人群十分罕见^[4]。不同 *SOD1* 基因变异位点相关的临床表型也有一定程度的差异,如携带 p.A4V、p.H43R、p.L84V、p.G85R、p.N86S 和 p.G93A 等变异的 ALS 患者平均生存期不超过 3 年,疾病进展迅速;携带 p.E100K、p.E100G、p.A89V、p.L84F、p.L84V、p.D76V、p.H46R、p.G37R 和 p.G10V 等变异的 ALS 患者,表现为典型的 ALS;携带 p.G93C、p.D90A 或 p.H46R 等变异的 ALS 患者,以下运动神经元损害为突出表现,疾病进展缓慢,生存期可超过 10 年^[4]。不典型患者常易导致误诊,行基因检测可以协助诊断。绝大多数 *SOD1* 变异是常染色体显性遗传模式,但在斯堪的纳维亚人群中 p.D90A 变异呈常染色体隐性致病^[5]。目前针对 *SOD1* 基因设计的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)疾病修饰治疗的 III 期临床试验(NCT04856982),尽管没有达到有效终点指标,多个次要及探索性终点显示出疾病进展减缓趋势^[6],于今年获得美国食品药品监督管理局加速批准。

1.2 囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B (vesicle associated membrane protein associated protein B, *VAPB*) 基因 *VAP* 蛋白是内质网上高度保守的蛋白质,参与脂质转运以及细胞代谢,对维持细胞内细胞器正常生理特征至关重要。在 fALS 患者中 5 个 *VAPB* 基因变异位点(p.P56S, p.T46I, p.V234I, p.P56H, p.S160Δ)被鉴定出, p.A145V 变异位点在一个 sALS 患者中被发现^[7-11]。其中, p.P56S 是目前最常见的 *VAPB* 基因变异位点^[7]。携带 *VAPB* 基因变异的 ALS 患者多以肢体起病,生存时间差异大,可伴有震颤与肢体疼痛^[12],出现轻度执行功能障碍以及焦虑和抑郁等精神障碍^[13]。此外,影像学研究发现,携带 *VAPB* 基因变异的 ALS 患者苍白球、脑干及脊髓萎缩,与 *VAPB* 蛋白分布高度一致^[14]。然而以上研究样本量小,仍需大样本研究以验证该基因变异类型与表型特征的关系。

1.3 RNA/DNA 解旋酶 (senataxin, *SETX*) 基因 *SETX* 基因编码 Senataxin 蛋白,该基因变异可出现 ALS 与共济失调表型,是青少年 ALS 发病的重要遗传因素。由于种族差异、样本量小,不同地区 *SETX* 基因变异频率差异大^[15-16]。一项纳入 31 例 *SETX* 基因变异患者的研究发现患者平均发病年龄为 17 岁,首发症状包括下肢无力与行走困难,半数患者合并共济失调,而延髓和呼吸系统通常不受累,病情进展缓慢^[17]。与女性相比,携带该基因变异的男性患者更易出现临床症状,血清肌酸激酶更高^[17]。国内一项研究显示, *SETX* 基因变异占早发型 ALS 患者的 7.7%,多以上肢起病,延髓起病的患者上运动神经元损害常见^[18]。在临床实践中,对于

青少年起病的 ALS 患者,应对该基因进行常规筛查。

1.4 TAR DNA 结合蛋白 (transactive response DNA-binding protein, *TARDBP*) 基因 编码 TAR DNA 结合蛋白 43 (transactive response DNA-binding protein 43, TDP-43) 的 *TARDBP* 基因变异是 ALS 致病因素,尸检发现 ALS 患者运动神经元内包涵体主要成分是 TDP-43 蛋白^[19]。目前,有 3.3% fALS 和 0.5% sALS 由 *TARDBP* 基因变异所致^[20],有 60 余种与 ALS 相关的致病位点被报道。该基因变异偶有隐性遗传模式。*TARDBP* 基因变异患者以上肢起病多见,不同变异位点病程长短不同, p.M337V 变异是中国 ALS 患者 *TARDBP* 基因中最常见的变异位点,多见于 fALS,中位生存时间长达 80 个月; p.G294V 变异是中国 sALS 患者中最常见的变异位点,患者发病年龄较大,生存时间较短(中位生存时间为 20.9 个月)^[21]。携带 *TARDBP* 基因变异的 ALS 患者既可表现为典型的 ALS,也可表现为 ALS 合并额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)或 ALS 伴运动障碍,如帕金森综合征、舞蹈症等。在临床上遇到 ALS 患者出现以上不典型临床症状,应考虑到 *TARDBP* 基因变异。

1.5 肉瘤融合 (fused in sarcoma, *FUS*) 基因 2009 年英国 ALS 家系中发现了致病基因 *FUS*。目前约 3% fALS 和 0.4% sALS 由 *FUS* 基因变异所致,已报告 120 余种 ALS 相关变异位点,是亚洲 ALS 人群中第二常见致病基因^[20],呈常染色体显性遗传,常染色体隐性遗传模式罕见(如 p.H517Q 及少数新生突变)。*FUS* 基因变异的 ALS 患者常于成年起病,也可早在青少年期起病,携带 p.P525R 变异位点患者的发病年龄明显低于平均起病年龄,而 p.P521H 变异位点与晚发相关^[22]。不同变异位点也与生存时间相关,可呈 ALS-FTD 表型,也可伴有运动障碍^[23]。因此,如果 ALS 患者出现了 FTD 或帕金森综合征,导致诊断困难,应该进行基因筛查协助诊断。针对 *FUS* 基因的 ASO (ION363) 能有效沉默 *FUS* 基因表达,延缓运动神经元的退化,针对该药物 I~III 期临床试验正在进行中(NCT04768972),其结果值得期待。

1.6 共济失调蛋白 2 (ataxin-2, *ATXN2*) 基因 *ATXN2* 基因编码 ataxin-2 蛋白,该基因 CAG 重复序列异常扩增是脊髓小脑性共济失调(spinocerebellar ataxia type, SCA) 2 型的致病原因,而重复次数≥31 增加 ALS 的发病风险^[24]。研究发现中等长度(27~33)的 *ATXN2* 重复扩增可导致 TDP-43 蛋白错误定位,影响蛋白毒性^[25]。尽管 *ATXN2* 基因错义变异(p.P954S)可能影响 ataxin-2 蛋白功能^[26],但其是否导致 ALS 尚需进一步研究证据。由于研究样本量的差异,ALS 患者 *ATXN2* 基因重复序列异常扩增的变异频率为 1.4%~

4.3%^[27-28]。伴 *ATXN2* 基因 CAG 序列异常扩增的 ALS 患者多以肢体起病,与无异常扩增的 ALS 患者相比,疾病进展更快,生存期更短。此外,该类患者可合并 FTD 和 SCA^[29-30]。针对 *ATXN2* 基因 CAG 序列异常扩增 ALS 患者 I 期 ASO 临床试验尚在招募中(NCT04494256),有望为该类患者治疗带来新的希望。

1.7 选择性自噬接头蛋白 1(sequestosome-1, *SQSTM1*) 基因和缬酪肽结合蛋白(valosin-containing protein, *VCP*) 基因 *SQSTM1* 基因编码 p62 蛋白,参与调控自噬及泛素-蛋白酶体系统,对维持细胞稳态和正常生理功能具有重要作用。*SQSTM1* 基因变异可造成 p62 蛋白功能受损,减少 TDP-43 蛋白的清除,介导 ALS 的发生发展,其中,错义变异是 *SQSTM1* 基因变异的主要类型。在高加索 ALS 人群,其变异频率为 7.0%~9.1%^[31-32],较亚洲人群(1.3%~3.3%)^[33-34] 高。携带该基因变异 ALS 患者的临床异质性大,即使携带同一变异位点,患者的发病部位、生存期亦可不同^[35-36]。此外,携带该基因变异 ALS 患者,可有 FTD、帕金森综合征和佩吉特骨病(Paget's disease of bone, PDB)的表现。*VCP* 基因变异最早发现于伴 PDB 和 FTD 的包涵体肌病患者中。与 *SQSTM1* 基因变异相似,*VCP* 基因变异同样可导致细胞内 TDP-43 蛋白异常沉积。在 fALS 患者中,*VCP* 变异频率约 1.5%^[37]。基因型与表型关系仍需大样本研究加以明确。

1.8 9 号染色体开放阅读框 72(chromosome 9 open reading frame 72, *C9orf72*) 基因 *C9orf72* 基因的重复扩增是 ALS 与 FTD 发病的常见遗传原因。位于 2 个转录起始位点之间的 GGGGCC(G4C2)六核苷酸序列在正常个体中大多重复 2~5 次,而在 ALS 患者中可达数百乃至数千次^[38]。该基因在 fALS 和 sALS 患者中的变异频率分别为 22.5% 和 3.1%,是高加索人群中最常见的 ALS 致病基因^[20],而其在我国 ALS 人群中变异频率极低(约 0.87%)^[39]。*C9orf72* 基因变异的 ALS 患者常以延髓起病,进展迅速,中位生存期相对较短;*C9orf72* 基因变异患者不仅可以发展为 ALS-FTD,也可单纯表现为 FTD,原发性侧索硬化、进行性肌萎缩及典型 ALS,其基因型与表型的关系有待进一步明确。虽然我国 ALS 患者 *C9orf72* 基因变异频率低,但 ALS 患者伴有认知功能损害时,应进行 *C9orf72* 变异的检测。目前,针对 *C9orf72* 基因变异设计的 ASO 临床试验仍在进行中(NCT04288856; NCT04931862),有望为该类进展迅速的患者带来福音。

1.9 卷曲螺旋螺旋卷曲螺旋螺旋结构域 10(coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10, *CHCHD10*) 基因 *CHCHD10* 基因编码线粒体蛋白,该基因变异会导致

腺嘌呤核苷三磷酸水平降低、线粒体功能障碍。首先在一个复杂表型的 ALS 大家系中发现了 *CHCHD10* 基因变异(p. S59L)^[40],随后,在不同的神经系统疾病中,包括 FTD、帕金森综合征、阿尔茨海默病、腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth, CMT)^[41-43],也发现了多个 *CHCHD10* 致病变异位点(p. S59L, p. R15L 和 p. G66V)。国外 ALS 研究发现,*CHCHD10* 的变异频率低,约为 0.68%~1.4%,澳大利亚的 fALS 人群甚至为阴性^[44],我国变异频率仅为 0.4%^[45],但在我国 FTD 患者中变异频率可高达 7.7%^[46]。携带 *CHCHD10* 基因变异的 ALS 患者常以肢体起病,进展缓慢,病程较长^[42-45]。未来更大样本 ALS 队列研究(包括不同种族 sALS 和 fALS 患者)对明确 *CHCHD10* 基因变异频率与表型具有重要意义。

1.10 NIMA 相关激酶 1(NIMA related kinase 1, *NEK1*) 基因 *NEK1* 基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶,参与调节线粒体通透性和 DNA 损伤的修复。该基因变异与 ALS 发病显著相关,在欧洲 ALS 人群中,其变异频率为 3.2%,在我国为 2.6%^[47-48]。既往文献已发现 167 种 *NEK1* 变异位点,包括功能丧失突变与错义突变,其中功能丧失突变患者的生存时间明显短于错义突变患者^[48]。目前报道,携带 *NEK1* 基因变异的 ALS 患者的中位生存时间为 60 个月,多以上肢起病,可表现为连枷臂综合征^[48-49]。携带 *NEK1* 错义突变的高加索 ALS 患者较携带 *NEK1* 错义突变亚洲患者更易出现认知障碍。此外,对于携带 *NEK1* 基因变异患者同时携带其他基因变异,如 *FUS* 和 *OPTN* 基因^[48],其致病性需进一步基础研究以阐明。

1.11 膜联蛋白 A11(annexin A11, *ANXA11*) 基因 *ANXA11* 基因是较新发现的 ALS 致病基因,该基因编码钙依赖性磷脂结合蛋白。*ANXA11* 基因变异频率为 1.7%,在亚洲 ALS 人群中高于欧洲人群,已有 30 余种变异位点,男性携带者多于女性^[50-51]。携带该基因变异的 ALS 患者平均发病年龄为 61 岁,中位生存时间为 46 个月,18% 患者出现以 FTD 为主的认知障碍^[50]。与携带 *ANXA11* 蛋白 C 端结构域变异的 ALS 患者相比,携带 N 端结构域变异的患者起病年龄更晚、疾病进展率更快,更易出现 FTD,提示不同结构域改变参与的发病机制不同^[50-51]。

1.12 其他常染色体显性遗传基因 *CHMP2B* 基因变异最初被认为与 FTD 发病相关,在 2006 年被发现与 ALS 相关^[52]。携带 *DCTN1*^[53]、*OPTN*^[54]、*SIGMAR1*^[55]、*MATR3*^[56]、*TUBA4A*^[57-58] 及 *TBKI*^[59] 基因变异的 ALS 患者亦可出现 FTD。常染色体显性遗传基因 *CCNF* 变异患者可出现认知障碍,尚未见 FTD 在亚洲人群中的报道,有待长期随访研究证实^[60]。携带

*PFN1*和*ERBB4*基因变异ALS患者均以肢体起病,尚无认知障碍的报道^[61-62]。*hnRNPA1*基因变异位点(p.P340S)分别在我国两个连枷臂综合征家系中被发现^[63-64]; *NEFH*基因变异患者的临床表型缺乏特异性,有研究提示其在中国ALS人群中的负荷较高加索人群更大^[65]。上述基因变异频率以及基因型与临床表型的关系有待更多不同种族人群研究。

2 常染色体隐性遗传性ALS

2.1 ALS2基因 *ALS2*基因编码alsin蛋白,在内膜传输和线粒体运输中发挥作用。*ALS2*基因变异导致青少年型ALS,平均发病年龄4.9岁,可伴有遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic paraplegia, HSP)和肌张力障碍^[66-69]。我国一项针对早发型ALS患者的研究发现,其突变频率高达7.7%^[67]。

2.2 痉挛性截瘫11型(spastic paraplegia, SPG11)基因 *SPG11*基因编码spatacsin蛋白,参与调节基因表达、细胞分

裂等过程,既往被认为是常染色体隐性HSP最常见的发病原因。针对早发型ALS患者的研究发现,*SPG11*基因变异频率与*ALS2*基因类似。*SPG11*基因变异患者可表现出HSP和ALS重叠的临床特征,包括认知障碍、薄胼胝体、上和下运动神经元受损^[70-71]。既往对存在HSP和ALS相关临床表现的患者常诊断为单一疾病,未进行充分的鉴别诊断。因此,对于早发型ALS以及HSP患者,应进行详细的体格检查与辅助检查,以明确诊断。

2.3 其他常染色体隐性遗传基因 2018年在一个土耳其近亲ALS家系中鉴定出*ERLIN1*基因变异^[72]。该基因既往被认为是青少年型HSP的致病原因。携带该基因变异的ALS患者,在青年时期表现为痉挛性步态,但疾病进展缓慢,中老年期才出现球部症状。此外,在上述常染色体显性遗传基因中,*SOD1*、*TARDBP*、*OPTN*和*SIGMAR1*罕见有隐性遗传模式的报道(表1)。

表1 肌萎缩侧索硬化的相关致病基因主要致病机制

年份	基因名称	染色体位置	遗传方式	主要致病机制
1993 ^[73]	<i>SOD1</i>	21q22.1	AD; AR; De novo	氧化应激; 兴奋性氨基酸毒性; 线粒体功能异常; 轴突运输功能异常
1994 ^[74]	<i>NEFH</i>	22q12.2	AD	轴突运输功能异常
2001 ^[75]	<i>ALS2</i>	2q33.1	AR	囊泡运输异常
2003 ^[76]	<i>DCTN1</i>	2p13.1	AD	轴突运输功能异常
2004 ^[7]	<i>VAPB</i>	20q13.32	AD	蛋白稳态失常
2004 ^[77]	<i>SETX</i>	9q34.13	AD	RNA功能异常
2006 ^[52]	<i>CHMP2B</i>	3p11.2	AD	蛋白稳态失常; 囊泡运输异常
2006 ^[78]	<i>ANG</i>	14q11.2	Risk factor	RNA功能异常
2008 ^[19]	<i>TARDBP</i>	1p36.22	AD; AR; De novo	RNA功能异常; 核质转运异常
2008 ^[79]	<i>FIG4</i>	6q21	AD	囊泡运输异常; 蛋白稳态失常
2009 ^[80]	<i>FUS</i>	16p11.2	AD; AR; De novo	RNA功能异常; 核质转运异常
2009 ^[81]	<i>ELP3</i>	8q21	NA	RNA功能异常; 细胞骨架紊乱
2010 ^[82]	<i>VCP</i>	9p13.3	AD	蛋白稳态失常
2010 ^[83]	<i>SPG11</i>	15q21.1	AR	DNA损伤
2010 ^[84]	<i>ATXN2</i>	12q24	AR	RNA功能异常
2010 ^[85]	<i>OPTN</i>	10p13	AD; AR	细胞自噬异常; 神经炎症过度活化
2011 ^[86]	<i>SIGMAR1</i>	9p13.3	AD; AR	蛋白稳态失常; 内质网应激
2011 ^[87]	<i>UBQLN2</i>	Xp11.21	XD	蛋白稳态失常
2011 ^[35]	<i>SQSTM1</i>	5q35.3	AD	细胞自噬异常; 神经炎症过度活化
2011 ^[38]	<i>C9orf72</i>	9p21.2	AD	细胞自噬异常; RNA功能异常; 细胞内运输功能异常; 核质转运异常; 蛋白稳态失常
2012 ^[88]	<i>PFN1</i>	17p13.2	AD	轴突生长和细胞骨架受损
2013 ^[62]	<i>ERBB4</i>	2q34	AD	神经调节功能异常
2013 ^[89]	<i>HNRNPA2B1</i>	7p15.2	AD	RNA功能异常
2013 ^[89]	<i>HNRNPA1</i>	12q13.1	AD; De novo	RNA功能异常
2014 ^[58]	<i>TUBA4A</i>	2q35	AD	轴突生长和细胞骨架受损

续表

年份	基因名称	染色体位置	遗传方式	主要致病机制
2014 ^[90]	<i>MATR3</i>	5q31.2	AD	RNA 功能异常
2014 ^[40]	<i>CHCHD10</i>	22q11.23	AD	线粒体功能异常
2015 ^[91]	<i>TBK1</i>	12q14.2	AD	细胞自噬异常;神经炎症过度活化
2016 ^[92]	<i>NEK1</i>	4q33	AD	DNA 损伤;细胞骨架和细胞周期受损
2016 ^[93]	<i>CCNF</i>	16p13.3	AD	蛋白稳态失常
2016 ^[94]	<i>C21orf2/</i> <i>CFAP410</i>	21q22.3	NA	细胞骨架受损
2017 ^[95]	<i>ANXA11</i>	10q22.3	AD	钙稳态紊乱;应激颗粒转运失调
2018 ^[96]	<i>KIF5A</i>	12q13.3	AD	细胞骨架受损;轴突运输功能异常
2018 ^[72]	<i>ERLIN1</i>	10q24.31	AR	离子通道功能失调
2019 ^[97]	<i>GLT8D1</i>	3p21.1	AD	神经节苷脂合成受损
2019 ^[98]	<i>DNAJC7</i>	17q21.2	NA	尚不明确
2021 ^[99]	<i>HTT</i>	4p16.3	AD	核质转运异常
2022 ^[100]	<i>SPTLC1</i>	9q22.31	De novo	鞘脂代谢紊乱

注:AD,常染色体显性遗传;AR,常染色体隐性遗传;XD,X染色体显性遗传;ALS,肌萎缩侧索硬化;FTD,额颞叶痴呆;CMT,腓骨肌萎缩症;PLS,原发性侧索硬化;HSP,遗传性痉挛性截瘫;SMA,脊髓性肌萎缩症;SCA,脊髓小脑性共济失调;PMA,进行性肌萎缩;PD,帕金森病;PDB,佩吉特骨病;NA,不可获得。

3 X-连锁遗传性 ALS

泛素样蛋白 2(ubiquilin 2, *UBQLN2*)基因位于 X 染色体,编码泛素样蛋白,该基因变异可导致蛋白稳态失常。*UBQLN2* 基因是 ALS 和 ALS-FTD 的罕见致病基因,在 fALS 患者中变异频率 1%~2%,sALS 患者中不足 1%^[87]。研究^[101]发现携带该基因变异的 ALS 患者可于 24 岁前起病,平均生存时间也可长达 40 年。携带该基因变异的患者延髓起病的发生率更高^[102]。值得注意的是,携带该基因致病变异的男性患者的发病时间更早,女性患者可不完全外显^[87]。目前由于报道的病例数有限,携带该基因变异 ALS 患者的基因型与表型的关系需更多样本研究阐明。在临床工作中,对具有伴 X 染色体遗传特点的 ALS 患者,应考虑到 *UBQLN2* 基因变异存在的可能性。

随着基因测序技术和全基因组关联分析的不断发展,越来越多的 ALS 相关致病基因被发现,还包括 *ELP3*、*C21orf2* 和 *DNAJC7* 等基因,但上述基因遗传模式尚不明确,基因型与表型关联分析还缺乏大样本、多中心研究,部分基因致病机制也不明确,有待基础研究进一步证实,本综述不进行描述。大量研究已表明,遗传背景在 ALS 发生发展中具有重要作用,不仅有助于 ALS 患者的早期诊断与预后判断,也为 ALS 患者接受靶向基因治疗奠定基础。因此,在临床工作中,应进一步推广 ALS 患者的基因检测,为患者早期筛查和精准诊疗提供切实帮助。

参 考 文 献

[1] GOUTMAN S A, HARDIMAN O, AL-CHALABI A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(5): 465-479.

[2] WEI Q, CHEN X, CHEN Y, et al. Unique characteristics of the genetics epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in China [J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(4): 517-525.

[3] CHEN Y P, YU S H, WEI Q Q, et al. Role of genetics in amyotrophic lateral sclerosis: a large cohort study in Chinese mainland population[J]. J Med Genet, 2022, 59(9): 840-849.

[4] GOUTMAN S A, CHEN K S, PAEZ-COLASANTE X, et al. Emerging understanding of the genotype-phenotype relationship in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 148: 603-623.

[5] HAND C K, MAYEUX-PORTAS V, KHORIS J, et al. Compound heterozygous D90A and D96N SOD1 mutations in a recessive amyotrophic lateral sclerosis family[J]. Ann Neurol, 2001, 49 (2): 267-271.

[6] MILLER T M, CUDKOWICZ M E, GENCE A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12): 1099-1110.

[7] NISHIMURA A L, MITNE-NETO M, SILVA H C, et al. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset

- spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(5): 822–831.
- [8] LANDERS J E, LECLERC A L, SHI L, et al. New VAPB deletion variant and exclusion of VAPB mutations in familial ALS[J]. *Neurology*, 2008, 70(14): 1179–1185.
- [9] CHEN H J, ANAGNOSTOU G, CHAI A, et al. Characterization of the properties of a novel mutation in VAPB in familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 40266–40281.
- [10] van BLITTERSWIJK M, van ES M A, KOPPERS M, et al. VAPB and C9orf72 mutations in 1 familial amyotrophic lateral sclerosis patient[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(12): 2950.e2951–2954.
- [11] SUN Y M, DONG Y, WANG J, et al. A novel mutation of VAPB in one Chinese familial amyotrophic lateral sclerosis pedigree and its clinical characteristics[J]. *J Neurol*, 2017, 264(12): 2387–2393.
- [12] TRILICO M L C, LORENZONI P J, KAY C S K, et al. Characterization of the amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of the VAPB gene in Southern Brazil[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2020, 21(3–4): 286–290.
- [13] de ALCÁNTARA C, CRUZEIRO M M, FRANÇA M C Jr, et al. Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study[J]. *J Neurol*, 2019, 266(8): 1980–1987.
- [14] LEONI T B, REZENDE T J R, PELUZZO T M, et al. Structural brain and spinal cord damage in symptomatic and pre-symptomatic VAPB-related ALS[J]. *J Neurol Sci*, 2022, 434: 120126.
- [15] NAKAMURA R, SONE J, ATSUTA N, et al. Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 39(219): e211–218.
- [16] CADY J, ALLRED P, BALI T, et al. Amyotrophic lateral sclerosis onset is influenced by the burden of rare variants in known amyotrophic lateral sclerosis genes[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(1): 100–113.
- [17] GRUNSEICH C, PATANKAR A, AMAYA J, et al. Clinical and Molecular Aspects of Senataxin Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis 4[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(4): 547–555.
- [18] LIN J, CHEN W, HUANG P, et al. The distinct manifestation of young-onset amyotrophic lateral sclerosis in China[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2021, 22(1–2): 30–37.
- [19] KABASHI E, VALDMANIS P N, DION P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(5): 572–574.
- [20] ZOU Z Y, ZHOU Z R, CHE C H, et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(7): 540–549.
- [21] LI J, LIU Q, SUN X, et al. Genotype-phenotype association of TARDBP mutations in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis: a single-center study and systematic review of published literature[J]. *J Neurol*, 2022, 269(8): 4204–4212.
- [22] LU T, YANG J, LUO L, et al. FUS mutations in Asian amyotrophic lateral sclerosis patients: a case report and literature review of genotype-phenotype correlations[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2022, 23(7–8): 580–584.
- [23] NAUMANN M, PEIKERT K, GÜNTHER R, et al. Phenotypes and malignancy risk of different FUS mutations in genetic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(12): 2384–2394.
- [24] GLASS J D, DEWAN R, DING J, et al. ATXN2 intermediate expansions in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2022, 145(8): 2671–2676.
- [25] TAZELAAR G H P, BOEYNAEMS S, DE DECKER M, et al. ATXN1 repeat expansions confer risk for amyotrophic lateral sclerosis and contribute to TDP-43 mislocalization[J]. *Brain Commun*, 2020, 2(2): fcaa064.
- [26] GHEZZI A, MARTINELLI I, CARRA S, et al. Missense mutation in ATXN2 gene (c.2860C > T) in an amyotrophic lateral sclerosis patient with aggressive disease phenotype[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(10): 6087–6090.
- [27] van LANGENHOVE T, van der ZEE J, ENGELBORGH S, et al. Ataxin-2 polyQ expansions in FTL-ALS spectrum disorders in Flanders-Belgian cohorts[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(5): 1004.e1017–1020.
- [28] CHEN Y, HUANG R, YANG Y, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine: a possible risk factor for Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(10): 1925.e1921–1925.
- [29] CHIO A, MOGLIA C, CANOSA A, et al. Exploring the phenotype of Italian patients with ALS with intermediate ATXN2 polyQ repeats[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(11): 1216–1220.
- [30] GHahremani NEZHAD H, FRANKLIN J P, ALIX J J P, et al. Simultaneous ALS and SCA2 associated with an intermediate-length ATXN2 CAG-repeat expansion[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2021, 22(7–8): 579–582.

- [31] van der ZEE J, van LANGENHOVE T, KOVACS G G, et al. Rare mutations in SQSTM1 modify susceptibility to frontotemporal lobar degeneration[J]. *Acta Neuropathologica*, 2014, 128(3): 397–410.
- [32] MCCANN E P, HENDEN L, FIFITA J A, et al. Evidence for polygenic and oligogenic basis of Australian sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Med Genet*, 2021, 58(2): 87–95.
- [33] HIRANO M, NAKAMURA Y, SAIGOH K, et al. Mutations in the gene encoding p62 in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurology*, 2013, 80(5): 458–463.
- [34] CHEN Y P, ZHENG Z Z, CHEN X P, et al. SQSTM1 mutations in Han Chinese populations with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(3): 726.
- [35] FECTO F, YAN J, VEMULA S P, et al. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(11): 1440–1446.
- [36] TEYSSOU E, TAKEDA T, LEBON V, et al. Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: genetics and neuropathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(4): 511–522.
- [37] GONZÁLEZ-PÉREZ P, CIRULLI E T, DRORY V E, et al. Novel mutation in VCP gene causes atypical amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurology*, 2012, 79(22): 2201–2208.
- [38] DEJESUS-HERNANDEZ M, MACKENZIE I R, BOEVE B F, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS [J]. *Neuron*, 2011, 72(2): 245–256.
- [39] CHEN Y, LIN Z, CHEN X, et al. Large C9orf72 repeat expansions are seen in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 38(217): e215–217, e222.
- [40] BANNWARTH S, AIT-EL-MKADEM S, CHAUSSENOT A, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2329–2345.
- [41] PERRONE F, NGUYEN H P, van MOSSEVELDE S, et al. Investigating the role of ALS genes CHCHD10 and TUBA4A in Belgian FTD–ALS spectrum patients[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 51: 177.e9–177.e16.
- [42] MÜLLER K, ANDERSEN P M, HÜBERS A, et al. Two novel mutations in conserved codons indicate that CHCHD10 is a gene associated with motor neuron disease[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 12): e309.
- [43] XIAO T, JIAO B, ZHANG W, et al. Identification of CHCHD10 Mutation in Chinese Patients with Alzheimer Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7): 5243–5247.
- [44] MCCANN E P, FIFITA J A, GRIMA N, et al. Genetic and immunopathological analysis of CHCHD10 in Australian amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia and transgenic TDP–43 mice[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2): 162–171.
- [45] ZHOU Q, CHEN Y, WEI Q, et al. Mutation Screening of the CHCHD10 Gene in Chinese Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3189–3194.
- [46] JIAO B, XIAO T, HOU L, et al. High prevalence of CHCHD10 mutation in patients with frontotemporal dementia from China[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): e21.
- [47] YAO L, HE X, CUI B, et al. NEK1 mutations and the risk of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(4): 1277–1285.
- [48] JIANG Q, LIN J, WEI Q, et al. Genetic and clinical characteristics of ALS patients with NEK1 gene variants[J]. *Neurobiol Aging*, 2023, 123: 191–199.
- [49] RIVA N, POZZI L, RUSSO T, et al. NEK1 Variants in a Cohort of Italian Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 833051.
- [50] JIANG Q, LIN J, WEI Q, et al. Genetic analysis of and clinical characteristics associated with ANXA11 variants in a Chinese cohort with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 175: 105907.
- [51] SUNG W, NAHM M, LIM S M, et al. Clinical and genetic characteristics of amyotrophic lateral sclerosis patients with ANXA11 variants[J]. *Brain Commun*, 2022, 4(6): fcac299.
- [52] PARKINSON N, INCE P G, SMITH M O, et al. ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B)[J]. *Neurology*, 2006, 67(6): 1074–1077.
- [53] MÜNCH C, ROSENBOHM A, SPERFELD A D, et al. Heterozygous R1101K mutation of the DCTN1 gene in a family with ALS and FTD[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(5): 777–780.
- [54] MARKOVINOVIC A, CIMBRO R, LJUTIC T, et al. Optineurin in amyotrophic lateral sclerosis: Multifunctional adaptor protein at the crossroads of different neuroprotective mechanisms[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 154: 1–20.
- [55] BELZIL VV, DAOUD H, CAMU W, et al. Genetic analysis of SIGMAR1 as a cause of familial ALS with dementia[J]. *Eur J Hum Genet*, 2013, 21(2): 237–239.
- [56] MARANGI G, LATTANTE S, DORONZIO P N, et al. Matrin 3 variants are frequent in Italian ALS patients[J]. *Neurobiol Aging*,

- 2017, 49(218): e211–218, e217.
- [57] PENSATO V, TILOCA C, CORRADO L, et al. TUBA4A gene analysis in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: identification of novel mutations[J]. *J Neurol*, 2015, 262(5): 1376–1378.
- [58] SMITH B N, TICOZZI N, FALLINI C, et al. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS[J]. *Neuron*, 2014, 84(2): 324–331.
- [59] GURFINKEL Y, POLAIN N, SONAR K, et al. Functional and structural consequences of TBK1 missense variants in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 174: 105859.
- [60] ZHAO B, JIANG Q, LIN J, et al. Genetic and Phenotypic Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients with CCNF Variants from a Large Chinese Cohort[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(7): 4150–4160.
- [61] ANGELOV T, CHAMOVA T, ATEMIN S, et al. Novel variant c.92T > G (p.Val31Gly) in the PFN1 gene (ALS18) responsible for a specific phenotype in a large Bulgarian amyotrophic lateral sclerosis pedigree[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1094234.
- [62] TAKAHASHI Y, FUKUDA Y, YOSHIMURA J, et al. ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19[J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93(5): 900–905.
- [63] LIU Q, SHU S, WANG R, et al. Whole-exome sequencing identifies a missense mutation in hnRNPA1 in a family with flail arm ALS[J]. *Neurology*, 2016, 87(17): 1763–1769.
- [64] HAN X, ZHAN F, YAO Y, et al. Clinical heterogeneity in a family with flail arm syndrome and review of hnRNPA1-related spectrum[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(12): 1910–1917.
- [65] LIN F, LIN W, ZHU C, et al. Sequencing of neurofilament genes identified NEFH Ser787Arg as a novel risk variant of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Chinese subjects[J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 222.
- [66] MICELI M, EXERTIER C, CAVAGLIÀ M, et al. ALS2-Related Motor Neuron Diseases: From Symptoms to Molecules[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1): 77.
- [67] SPRUTE R, JERGAS H, ÖLMEZ A, et al. Genotype-phenotype correlation in seven motor neuron disease families with novel ALS2 mutations[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(2): 344–354.
- [68] SHEERIN U M, SCHNEIDER S A, CARR L, et al. ALS2 mutations: juvenile amyotrophic lateral sclerosis and generalized dystonia[J]. *Neurology*, 2014, 82(12): 1065–1067.
- [69] SIDDIQI S, FOO J N, VU A, et al. A novel splice-site mutation in ALS2 establishes the diagnosis of juvenile amyotrophic lateral sclerosis in a family with early onset anarthria and generalized dystonias[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113258.
- [70] KHANI M, SHAMSHIRI H, FATEHI F, et al. Description of combined ARHSP/JALS phenotype in some patients with SPG11 mutations[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(7): e1240.
- [71] SANTOS SILVA C, OLIVEIRA SANTOS M, MADUREIRA J, et al. Novel compound heterozygous variants of SPG11 gene associated with young-adult amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022.
- [72] TUNCA C, AKÇIMEN F, COŞKUN C, et al. ERLIN1 mutations cause teenage-onset slowly progressive ALS in a large Turkish pedigree[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(5): 745–748.
- [73] ROSEN D R. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nature*, 1993, 364(6435): 362.
- [74] FIGLEWICZ D A, KRIZUS A, MARTINOLI M G, et al. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(10): 1757–1761.
- [75] YANG Y, HENTATI A, DENG H X, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(2): 160–165.
- [76] PULS I, JONNAKUTY C, LAMONTE B H, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(4): 455–456.
- [77] CHEN Y Z, BENNETT C L, HUYNH H M, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4)[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(6): 1128–1135.
- [78] GREENWAY M J, ANDERSEN P M, RUSS C, et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(4): 411–413.
- [79] CHOW C Y, LANDERS J E, BERGREN S K, et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(1): 85–88.
- [80] KWIATKOWSKI T J, BOSCO D A, LECLERC A L, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1205–1208.
- [81] SIMPSON C L, LEMMENS R, MISKIEWICZ K, et al. Variants of the elongator protein 3 (ELP3) gene are associated with motor neuron degeneration[J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(3): 472–481.
- [82] JOHNSON J O, MANDRIOLI J, BENATAR M, et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS[J]. *Neuron*, 2010, 68(5): 857–864.

- [83] ORLACCHIO A, BABALINI C, BORRECA A, et al. SPATACSIN mutations cause autosomal recessive juvenile amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 2): 591–598.
- [84] ELDEN A C, KIM H J, HART M P, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS[J]. *Nature*, 2010, 466(7310): 1069–1075.
- [85] MARUYAMA H, MORINO H, ITO H, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 223–226.
- [86] AL-SAIF A, AL-MOHANNA F, BOHLEGA S. A mutation in sigma-1 receptor causes juvenile amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 913–919.
- [87] DENG H X, CHEN W, HONG S T, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia[J]. *Nature*, 2011, 477(7363): 211–215.
- [88] WU C H, FALLINI C, TICOZZI N, et al. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nature*, 2012, 488(7412): 499–503.
- [89] KIM H J, KIM N C, WANG Y D, et al. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS[J]. *Nature*, 2013, 495(7442): 467–473.
- [90] JOHNSON J O, PIORO E P, BOEHRINGER A, et al. Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(5): 664–666.
- [91] CIRULLI E T, LASSEIGNE B N, PETROVSKI S, et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways[J]. *Science*, 2015, 347(6229): 1436–1441.
- [92] BRENNER D, MÜLLER K, WIELAND T, et al. NEK1 mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 5): e28.
- [93] WILLIAMS K L, TOPP S, YANG S, et al. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11253.
- [94] van RHEENEN W, SHATUNOV A, DEKKER A M, et al. Genome-wide association analyses identify new risk variants and the genetic architecture of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(9): 1043–1048.
- [95] SMITH B N, TOPP S D, FALLINI C, et al. Mutations in the vesicular trafficking protein annexin A11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(388): eaad9157.
- [96] BRENNER D, YILMAZ R, MÜLLER K, et al. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS[J]. *Brain*, 2018, 141(3): 688–697.
- [97] COOPER-KNOCK J, MOLL T, RAMESH T, et al. Mutations in the Glycosyltransferase Domain of GLT8D1 Are Associated with Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(9): 2298–2306, e2295.
- [98] FARHAN S M K, HOWRIGAN D P, ABBOTT L E, et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis implicates a novel gene, DNAJC7, encoding a heat-shock protein[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(12): 1966–1974.
- [99] DEWAN R, CHIA R, DING J, et al. Pathogenic Huntingtin Repeat Expansions in Patients with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Neuron*, 2021, 109(3): 448–460, e444.
- [100] JOHNSON J O, CHIA R, MILLER D E, et al. Association of Variants in the SPTLC1 Gene With Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(10): 1236–1248.
- [101] LEHKY T, GRUNSEICH C. Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(12): 1935.
- [102] 陈君逸, 刘向一, 徐迎胜, 等. UBQLN2 基因罕见变异与肌萎缩侧索硬化发病的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(12): 846–850.

(收稿日期: 2023-03-10)

(责任编辑: 甘章平)

本刊对病例报告摘要的要求: 病例报告的摘要为报道性摘要, 300 字以内为宜。可参考以下 6 个要素: 简要病史, 主要症状体征, 诊断, 治疗, 临床转归, 以及明本报告的意义或者特殊性。突出中心内容; 不得简单重复题名、引言、结论, 不宜有大量关于研究背景的描述, 应避免出现主观性极强的描述; 不使用非公知公用的符号和术语, 不能用引文、缩略语、简称、代号在首次出现时必须加以说明, 不用图表、公式、化学结构等。