

国际帕金森和运动障碍学会关于 遗传性运动障碍术语的建议 (2022)

Lara M. Lange, 医学博士, ¹ Paulina Gonzalez-Latapi, 医学博士, 理学硕士, ^{2,3} Rajasumi Rajalingam, 医学博士, ² Marina A.J. Tijssen, 医学博士, 博士, ⁴ Darius Ebrahimi-Fakhari, 医学博士, 博士 ^{5,6} Carolin Gabbert, 理学硕士, ¹ Christos Ganos, MD, ⁷

Rhia Ghosh, MD, ⁸ Kishore R. Kumar, MBBS, 博士, FRACP, ^{9,10} Anthony E. Lang, MD, ² Malco Rossi, 医学博士, ¹¹ Sterre van der Veen, MD, ⁴ Bart van de Warrenburg, 医学博士, 博士 ¹² 汤姆·华纳, 医学博士, 博士, ¹³ Katja

Christine Klein, MD, ^{1#} **Connie Marras**, 医学博士, 博士, ^{2#} *并代表运动障碍
遗传命名工作组

¹ 德国 Lübeck 大学神经遗传学研究所, Lübeck

² Edmond J. Safra 项目在帕金森病和莫顿和格洛丽亚舒尔曼运动障碍诊所, 多伦多西部医院, 多伦多大学, 加拿大多伦多

³ Ken and Ruth Davee 神经内科, 西北大学范伯格医学院, 美国伊利诺伊州芝加哥市

⁴ 荷兰格罗宁根大学格罗宁根大学医学中心神经内科运动障碍专家中心

⁵ 美国马萨诸塞州波士顿市哈佛医学院波士顿儿童医院神经内科

⁶ 美国马萨诸塞州波士顿市波士顿儿童医院曼顿孤儿病研究中心

⁷ 神经内科, Charité 柏林大学医院, 德国柏林

⁸ 亨廷顿氏病中心, 神经退行性疾病系, UCL 皇后广场神经学研究所, 伦敦大学学院, 英国伦敦

⁹ 澳大利亚新南威尔士州悉尼大学医学与健康学院康科德遣返综合医院分子医学实验室和神经内科

¹⁰ 澳大利亚新南威尔士州达林赫斯特加文医学研究所临床基因组学金霍恩中心

¹¹ 运动障碍科, 神经科学部门, 劳尔 Carrea 神经研究所(FLENI), 布宜诺斯艾利斯, 阿根廷

¹² 荷兰奈梅亨内梅亨大学医学中心, 唐德斯脑、认知和行为研究所神经内科, 帕金森和运动障碍专家中心

¹³ 英国伦敦大学学院, UCL 皇后广场神经学研究所临床与运动神经科学系

摘要:2016 年, 运动障碍学会遗传运动障碍命名工作组提出了一种新的命名系统, 并提供了一份基于标准的单基因运动障碍确诊列表。此后, 大量的新型致病基因被描述, 有必要使用该系统进行分类。此外, 随着这次更新, 我们进一步完善了该系统, 并提出解散成像-

基于脑铁积累的原发性家族性脑钙化和神经退行性疾病的分类, 并根据其主要表型重新分类这些遗传疾病。我们还介绍了混合运动障碍(MxMD)的新类别, 其中包括与多个同样突出的运动障碍表型相关的疾病。在本文中, 我们介绍了新确认的运动障碍单基因病因的更新列表。我们一共发现了 89 种不同的新

----- 这是一个开放的文章根据创意 Com -

mons 署名许可, 允许使用、分发和复制

*与:Connie Marras 博士、The Morton 和 Gloria 的通信

Shulman 运动障碍中心和 Edmond J. Safra 帕金森病项目, 多伦多西部医院, McLaughlin Pavilion, 399 Bathurst Street, 加拿大 M5T 2S8;电子邮件:康妮。

maras@uhnresearch.ca

Christine Klein 博士, 神经遗传学研究所, BMF, Building 67, University of Lübeck and 大学医院 Schleswig-Holstein, Ratzeburger Allee

160, 23538 Lübeck, 德国;电子邮件:christine.klein@neuro.uni-luebeck.de

#

相关利益冲突/财务披露:不存在财务利益冲突。

这些作者是共享的最后一个作者。他们对这项工作的贡献相同。

资助机构:本研究由运动障碍学会(Movement Disorder Society)资助,C.和 K.L.), 由德意志银行发行

Forschungsgemeinschaft (FOR2488)(致 C.K.和 K.L.), 以及 Damp 基金会(致 K.L.)。

收稿日期:2021 年 11 月 25 日;修订:2022 年 1 月 28 日;录用:2022 年 2 月 14 日

在线发表于 Wiley 在线图书馆
(wileyonlinelibrary.com)。DOI: 10.1002 / mds.28982

根据我们的标准确定的保证前缀的基因;帕金森病 6 个基因,肌张力障碍 21 个基因,显性和隐性共济失调 38 个基因,舞蹈病 5 个基因,肌阵挛 7 个基因,痉挛性截瘫 13 个基因,阵发性运动障碍 3 个基因,混合运动障碍表型 6 个基因;10 个基因与组合表型相关,并被赋予了两个新的前缀。更新后的列表对临床医师和研究人员来说都是一种资源,它们也已发布在美国遗传运动障碍命名法工作组 (Task Force for The naming of Genetic Movement Disorders)的网站上

国际帕金森和运动障碍学会的主页(<https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees-Other-Groups/MDS-task-forces/task-force-on-nomenclature-in-motion-disorders>)。©2022 作者。运动障碍由威利期刊有限责任公司代表国际帕金森运动障碍学会出版。

关键词:遗传学;运动障碍;命名法

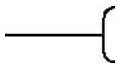
最初,位点符号(如 DYT1)被用于指定与家族性疾病或与未知基因相关的特定表型的染色体区域。¹ 这些符号以数字顺序系统地分配(如 PARK1、PARK2 等),临床医师和研究人员经常使用这些符号来代替疾病的名称(如 DYT1 肌张力障碍),即使在致病基因(如 DYT1 的 TOR1A)已经确定的情况下也是如此。这个系统有许多弱点,使得它不适合用作参考。^{2,3} 因此,国际帕金森和运动障碍学会(International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS)发起了遗传运动障碍命名法工作组,以修复这一“破碎的系统”。于是,基于这些建议的新的建议和单基因运动障碍的清单在 2016 年发布了。³ 从那时起,我们的基因发现知识和技术都有了巨大的发展。新一代测序技术已经进入临床和研究领域,在文献中报道了大量新发现的(潜在的)致病基因和遗传变异。这些基因和新型基因变异的解释,特别是其致病性,仍然具有挑战性。一些新发现的基因只是在少数个体或小家庭中报道,有时在对照组的健康的家庭成员中也发现了相同的变异,尽管频率较低,而具有令人信服的分离性的大家庭往往缺失。进一步,外显率降低和表型复制被用来解释不完美的分离。另一个挑战与致病变异与增加风险的变异之间的区别有关,因为边界通常是模糊的。未确认的基因可能会迅速被包括在给定表型的多基因组中,这带来了诊断结果往往难以解释的风险。因此,基于我们的标准化标准,系统地评估新报道的基因和更新的单基因运动障碍列表似乎是有必要的。

知道是什么? 遗传运动障碍命名法和 its 的 MDS 工作组 授权

当 MDS 工作组第一次召开会议时,其最初的任务是修订遗传运动障碍的命名系统。为此,一个由运动障碍领域的临床神经学家和遗传专家组成的团队在期刊编辑、已有命名系统领域的医学专家、GeneReviews 的代表和 MDS 成员的支持下,为新的命名系统制定了规则,并创建了已知导致几种运动障碍表型的单基因疾病列表。本文扩展了这些先前创建的列表,并进一步改进了命名系统。为了实现这一点,对新发表的文献进行了系统的筛选和策划。我们将这些建议应用于新报告的基因疾病关联,仔细评估,并在必要时由工作组成员和外部专家进行广泛讨论。最终,有令人信服证据的基因被一致加入到各自的表型列表中。尚未确认的基因则列在补充表中。

的规则和建议 遗传运动障碍的命名法

MDS 工作小组(MDS Task Force)对遗传运动障碍的修订版命名系统提出的建议之前已发表。³ 简而言之:(1)该列表仅包括已确定致病基因的疾病。(2)如果在大多数病例中,表型(如 PARK 的帕金森症)是与该基因的致病性变异体(也称为突变)相关的疾病的突出特征,则基因将被分配一个运动障碍前缀。如果两种不同的运动障碍通常同时存在且显著性相同,或者如果一个基因导致两种不同的运动障碍表型不一定同时存在,但在大约一半的患者中都是显著特征,则应使用双前缀(如 DYT/PARK-)



ATP1A3)。如果存在额外的运动障碍但不太普遍，则不分配额外的前缀，而是在列表之间进行交叉引用。(3)除了表型驱动的前缀外，每种列出的遗传疾病的命名系统都需要突变基因的名称(例如，**DYT-TOR1A** 表示由 **TOR1A** 基因突变引起的肌张力障碍)。(4)前缀只会被分配给致病基因(如单基因疾病)，而不会分配给遗传风险因素。(5)在将一个基因列入列表并分配前缀之前，必须满足一定程度的基因型-表型关联的证据(详情见方法部分)。

有什么新鲜事吗?

本次更新，我们重点介绍了这三个方面

下面所列

(1)我们更新了之前发布的内容³⁻⁵单基因运动障碍的列表。通过广泛的文献检索，我们确定了新发现的致病基因，并将其添加到本工作小组涵盖的所有运动障碍表型中。我们鉴定了帕金森病的 6 个基因(表 1)，肌张力障碍的 21 个基因(表 2)，显性和隐性共济失调的 38 个基因(表 3)，舞蹈病的 5 个基因(表 4)，肌阵挛的 7 个基因(表 5)，痉挛性截瘫的 13 个基因(表 6)，阵发性运动障碍的 3 个基因(表 7)，混合运动障碍的 6 个基因(表 8)。如前所述，当一个基因导致两种不同类型的运动障碍且发病率相似时，就会分配一个双前缀。然而，当一个基因引起两种以上不同的运动障碍，并且无法确定一致的“核心表型”时，我们将该基因置于新添加的混合运动障碍组(MxMD)中。

(2)即使应用了之前制定的标准，³评估支持因果基因-疾病关联的证据具有挑战性，特别是对于帕金森病(PD)等更常见的疾病。因此，我们试点了临床基因组资源(ClinGen)开发的循证框架的应用，^{6,7}以 PD 为例评估基因-疾病关联(详细信息参见方法部分)。

(3)我们最初的建议将伴有脑铁积累的神经退行性变的 NBIA(NBIA)和原发性家族性脑钙化(PFBC)的 PFBC 前缀分配给与运动障碍表型和特征性影像学表现(NBIA 的脑铁积累证据和 PFBC 的脑钙化证据)相关的基因。在这次更新中，我们决定仅根据其临床表现对基因和表型进行分类，并避免使用辅助检测，如影像学发现。这导致了对基因的重新分类

既往根据 NBIA 或 PFBC 的主要运动障碍表型进行分组。尽管如此，由于我们承认影像学检查可能是这些实体的一个区分因素，因此我们添加了后缀 NBIA 或 PFBC，并在临床特征栏中酌情强调影像学检查结果(如 **DYT-PANK2-(NBIA)**、**PARK- SLC20A2-(PFBC)**)。

方法

文献检索

我们使用标准化检索词(表 S1)和国家生物技术信息中心(PubMed)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)进行了系统的文献检索。我们搜索了截至 2020 年 8 月 31 日发表的不同运动障碍患者携带新发现的潜在致病基因遗传变异的文章。我们还对收录文章中引用的相关论文进行了评估。所有列出的文章都按标题、摘要和全文逐级筛选。所有报道了至少一名携带新发现基因潜在致病性变异的运动障碍患者的文章都进行了详细评估。另一项针对未确认候选基因的简要文献搜索于 2021 年 5 月进行(搜索词: “[基因名称]和[相关疾病]”), 并于 2021 年 9 月再次进行，以更新先前的筛选列表。

数据收集过程

我们收集了每个已识别基因的受影响和未受影响突变携带者数量的信息。对于受影响的个体，我们进一步提取了主要表型以及相关运动障碍或其他非运动障碍特征的数据。为了评估基因变异的致病性，我们额外收集了分离的证据，以及额外的分子和功能证据(见下文)。

致病性和基因-疾病关联的评估

为了评估基因在引起运动障碍中的参与，我们评估了先前描述的标准³:(1)在多个不相关的受影响个体中存在一个基因变异，至少有两个独立的小组报告;(2)通过全基因组负担分析证明该基因与疾病分离或统计关联的证据;(3)通过计算机预测改变基因产物正常生化效应的变异，并进一步得到人类组织、成熟的细胞或动物模型或其他生化或组织学异常的功能证据的支持。一旦这些信息被提取出来，所有可用的数据都由 Task 进行讨论和评估

表 1 最近发现或确认的遗传性帕金森病形式

临床特征	OMIM MOI
古典震颤麻痹	
PARK-CHCHD218-25 典型左旋多巴反应性帕金森症	616710 常
非典型帕金森氏症或复杂表型	
伴抑郁或情感淡漠的成人发病(非典型)帕金森综合征, 随后出现体重减轻和呼吸低通气/衰竭 168605 AD (简称 Pety 综合征); 一些病例报告具有类似 psp 的表型	
PARK-RAB39B30-32 早发型(非典型)帕金森综合征, 精神运动发育迟缓, 智力发育受损(简称 3111510 XLR 魏斯曼综合征)	
早发型帕金森综合征, 病程中通常快速、严重进展, 且对左旋多巴无应答, 早期 616840 AR 可能导致痴呆的认知障碍	
重新分类的主要家族性脑钙化基因	
PARK-JAM2-(PFBC)38-40 伴认知障碍的非典型帕金森病, 脑影像学:基底节区、小脑和白质钙化	618824 AR
PARK-SLC20A2-(PFBC)40,41 非典型帕金森综合征, 通常伴有认知障碍和头痛, 较少出现的肌张力障碍、舞蹈症和共济失调, 脑影像学:基底节区、丘脑、小脑和白质钙化	213600 AD
通常表现为其他表型的疾病, 但可表现为(突发的)帕金森病	
遗传性肌阵挛性帕金森病	
DYT-DNAJC1242, 43 岁 Hyperphenylalaninemia	617384 血清苯丙氨酸升高, AR 变异性高 神经系统缺陷, 包括运动 疾病表型;多例伴有肌张力障碍 以及可变的智力障碍 发育方面, 表型也可包括非 进行性或轻度左旋多巴反应 帕金森症 早发型进行性神经变性伴 AR
MYC / ATX 进行性肌阵挛性癫痫(Lafora 病)	254780
-	
EPM2A44, 额颞叶痴呆(FTD)和/或肌萎缩性侧索硬化症(ALS)	105550 肌阵挛, 全身痉挛, 常可见 幻觉和认知能力下降, 表型 还可能包括共济失调或很少出现的帕金森症 广泛的表型谱包括 AD、重复扩展

(继续)

表 1 续

通常表现为其他表型的疾病，但可能有突出的帕金森病			
遗传性			
gn48,49 原发性进行性失语 (PPA) 607485 607485, 614706 表型谱包括非典型帕金森综合征 AD 或 AR			
额颞叶变性(esp 样、CBS 和 DLB)			
泛素阳性夹杂物，和			
47 岁起 MAPT23 50 -	11 型神经元蜡样脂沉着症		
	额颞叶痴呆，包括 or 600274、172700、601104，表型谱广泛，主要包括 AD 或 AR		
PDE8B56- 60	无帕金森病，Pick 病，260540 例非典型帕金森病(esp 样，CBS)，但也		
	进行性核上性麻痹，运动神经元病(如渐冻症)的特征；		
	进行性 PD 非典型核上性麻痹易感位点(OMIM 166600)		
	常染色体显性纹状体 600161 例伴有可变运动 AD 的神经疾病		
纹状体功能紊乱导致的纹状体异常；			
表型谱包括缓慢进展			
PDGFRB- 600000 60	特发性基底神经节钙化-4 (JBGC4)	615007	帕金森症(主要是运动迟缓和僵硬，通常无震颤)对左旋多巴无反应，以及构音障碍、步态障碍和轻快(下肢)反射
			多为无症状携带者，以晚发型 AD 为主
XPR1- 600000 60	特发性基底节区钙化-6 (JBGC6)	616413	帕金森氏症和认知障碍中的 a
			少数患者，脑影像:钙化
多见于基底神经节			
成人 AD 的神经退行性疾病			
神经精神和运动障碍			
包括帕金森病、肌张力障碍、步态			

表 2

最近发现或证实的遗传性肌张力障碍不常见

运动				
指 定	表 型	临 床 线 索	O M I M M O I	
孤 立 的 肌 张 力 障 碍				
DYT-ANO363 64	(头)地震, 肌阵挛	颅颈肌张力障碍, 起病年龄不一	615034	AD
DYT-EIF2AK2 ⁸³⁻⁸⁷		早发性, 多为全身性肌张力障碍包括 喉部受累, 可伴有 脑白质病、痉挛和 发育迟缓	618877	AD, AR
DYT-HPCA64、 68、69		儿童期发病的广泛性肌张力障碍和 青少年期发病的节段性肌张力障碍;第一个 影响远端肢体, 后来累及 颈部, 口面和颅颈区域, 构音障碍, 发热性癫痫和发育性 1 例迟发	224500	AR
DYT-KMT2B64、 70、71		儿童期发病, 通常为全身性肌张力障碍 首先影响下肢, 可变的附加症状包括发育 发育迟缓, 小头畸形, 智力障碍, 面部 变形	617284	AD
DYT-VPS16 ⁷²⁻⁷³		早发性全身性肌张力障碍, 轻度到 中度智力残疾和 神经精神症状的子集 病人	619291	AD
结 合 肌 张 力 障 碍				
DYT-COX20 ⁷⁶⁻⁷⁸	共 济 失 调	线粒体复合物 IV 缺乏核 类型 11; 低张力、步态共济失调、构音障碍、感觉 神经病变	619054	AR
DYT-DNAJC1242、 79、80	帕 金 森 症	高苯丙氨酸血症和发育迟缓。 表型也可以包括非进展性或 轻度左旋多巴反应性帕金森症	617384	AR
DYT-SLC39A14 ⁸¹⁻⁸⁴	帕 金 森 症	高镁血症、构音障碍和全身性 肌张力障碍, MRI:T1 高信号, 弥漫性, 非 基底神经节信号增强	617013	AR
DYT / CHOR-GNAO1 ^{85,86}	肌阵挛	张力减退和运动迟缓, 因 发热性疾病, 压力大, 环境温度高	617493	AD
MYC / DYT-KCTD17 ⁸⁷⁻⁹⁰		发作轻度肌阵挛症状在第一次或 第二个十年的生命, 随后发病较晚	616398	AD

进行性肌张力障碍
累及颅部和喉部
肌肉;肌张力障碍在临床表现中占主导地位

复杂的肌张力障碍

DYT-MECR91
92

肌张力障碍，儿童期发病，伴有视神经萎缩
617282 AR

和基底神经节异常(DYTOABG);
MRI:基底节信号异常，T2
壳核、球部信号高
苍白球，壳核囊性改变

(继续)

表 2

指定	不常见的运动 表型	临床线索	OMIM MOI	
DYT-OPA193 94	共济失调	视神经萎缩、周围神经病变、肌病、 以及进行性外眼肌麻痹	AD	
DYT / CHOR-ADAR ^{95,96}	痉挛状态	Aicardi-Goutières 综合征，包括肌张力障碍 而痉挛性麻痹，MRI 可显示孤立性 双侧纹状体坏死，成人发病 心理困难，与性格有关 干扰素特征(干扰素上调- 刺激基因)	615010	AR 很少，AD 很少
ATX / DYT-SQSTM1 ^{97,98}	舞蹈病	伴有共济失调、肌张力障碍的神经退行性疾病 凝视麻痹(NADGP):步态共济失调，认知 视力下降，动眼力异常包括 垂直凝视麻痹、眼震、构音障碍 以及高促性腺功能减退症	617145	AR
伴有耳聋的肌张力障碍				
DYT-ACTBa, 99 - 102		感音神经性听力丧失，全身性肌张力障碍， 骨骼畸形	607371	AD
dyt - bcap31103 - 109		耳聋、中枢性低髓鞘、小头畸形、 眼肌麻痹，智力障碍	300475	XLD
dyt - fitm2110 - 112		全面发育迟缓，感音神经性听力 损失，生长不良，身体质量指数低	618635	AR
dyt - serac1113 - 115		3-甲基谷氨酸酸尿伴耳聋， 脑病和利氏样综合征 (MEGDEL); 感音神经性听力丧失，迟发性精神运动 发育，排泄增加 3-甲基谷氨酸，短暂性肝 新生儿期功能障碍，MRI: 双侧基底节区高强度	614739	AR
伴有发育迟缓的肌张力障碍				
dyt - irf2bpl116 - 119		发育迟缓，张力减退，癫痫， 金字塔征，构音障碍	618088	AD
dyt - vac14120 - 123	共济失调	神经退行性变、共济失调、构音障碍、张力减退	617054	AR
DYT / CHOR- FOXG1	^{124 - 126} 运动障碍	雷特样表型(伴先天性	613454	AD

OMIM，在线孟德尔遗传在人类([https:// www.omim.org/about](https://www.omim.org/about));MOI，继承模式;AD，常染色体显性;AR，常染色体隐性遗传;MRI，磁共振成像;XLD、x 联占优势。

个

该基因还与 Baraitser-Winter 综合征 1(OMIM 243310)相关。

小组成员。在少数存在不确定性的情况下，会咨询外部专家。

最近，美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)支持的 ClinGen 项目(ClinGen program)开发了一个基于证据的基因-疾病关联评估框架。^{6,7} 我们决定使用这些之前发表的标准来评估新报告的不明确的 PD 基因，因为在这里，由于经常观察到外显率降低，解读致病性特别困难^{8,9} 表型复制率高(5%)。¹⁰ 被提议的

该框架是基于对支持或反对基因-疾病关系的相关遗传和实验证据的评估，从而得出定性分类:”明确证据”、”强有力证据”、”中度证据”、”有限证据”、”无报告证据”或”冲突证据”(详见 ClinGen 的标准操作程序(Standard Operating Procedure, SOP) [https:// clinicalgenome.org/site/assets /files/5391/gene_curation_sop_pdf-1.pdf](https://clinicalgenome.org/site/assets/files/5391/gene_curation_sop_pdf-1.pdf))。我们的 PD 致病基因列表中只包括与基因-疾病有强烈或明确关联的基因。

表 3 最近发现或确认的遗传性共济失调
不太常见

运 动		疾 病 实 体 和 临 床 特 征		OMIM	MOI
基因	表型				
常 染 色 体 显 性 型					
ATX-CACNA1G127,128	痉挛状态	伴有步态不稳的共济失调，发病年龄不同，其他体征包括构音障碍，眼球震颤，以及不常见的锥体体征和认知障碍障碍； 神经发育缺陷的表现型也会更严重		604065 (SCA42)	AD
ATX-	震颤、帕金森病	早发型共济失调(和 OMIM 618087)129		616053 (SCA40)	AD
CCDC88C130,131		成年性小脑性共济失调伴动作性震颤、帕金森病、锥体体征和较少出现垂直凝视障碍和认知障碍		615945 (SCA37)	AD
atx - dab1132 - 134		成人发病，缓慢进展，相对纯粹的小脑性共济失调伴步态不稳，频繁跌倒，构音障碍，眼部异常		617330	AD
ATX-ELOVL4138		张力低下、共济失调和发育迟缓综合征(HADDS); 神经发育综合征的特点是先天性低张力，发育迟缓 精神运动发育，可智力障碍伴语言迟缓， 可面部特征畸形，共济失调(常与小脑有关发育不全)		133190 (SCA34)	AD
139		相对纯粹的共济失调，进展缓慢，通常青壮年发病，较少见其他征象包括眼部异常、锥体束征象，或		605259 (SCA13)	AD
ATX-KCNC3140		自主症状，一个家族有皮肤异常(红角化症) 缓慢进行性小脑性共济失调，发病年龄不同，附加变量也不同 特征包括认知障碍和发育迟缓		169500	AD
ATX-PUM1143 144	舞蹈病,痉挛状态	常染色体显性，成人发病的脱髓鞘性白质营养不良(ADLD);慢慢地进行性和致命的疾病，临床表现为早期自主神经紊乱 异常，锥体和小脑功能障碍，对称 中枢神经系统脱髓鞘		617931 (SCA47)	AD
ATX-		不同的表型表现，从成人发病，缓慢进展		159550	AD
SAMD9L145,146	地震	无附加体征的小脑性共济失调，到早发性共济失调伴变量 其他体征包括发育迟缓、舞蹈病、痉挛、癫痫和		616330	AD

777 577 1456 577 1456 577

777 307 444 577 m k 172

(继续)

表 3 续

不太常见运动		疾病实体和临床特征		OMIM	莫伊
指定	表型	广泛型谱包	包括共济失调，痉挛，发育迟缓，癫痫发作，远端肌萎缩和罕见的视神经萎缩		广泛型
常染色体隐性型					
ATX-TUBB2A, a 150,151				618808	基于
智力发育障碍，发育不良，伴或不伴癫痫发作或共济失调(IDPOGSA):高度可变的表型，包括发育迟缓，智力障碍，低张力，整体发育不良，智力障碍，有时会出现边缘性小头畸形，癫痫发作。已有病例报告以共济失调为主要表现					
ATX-ANDBT 2154,155	震颤、肌张力障碍	压力诱发的儿童期神经退行性变，伴有不同类型的共济失调和癫痫发作(CONDSIAS):高度可变的表型，包括周期性发作性恶化对压力的反应，发育迟缓，智力障碍，共济失调，肌肉虚弱，癫痫，神经病，很少有震颤，肌张力障碍，斜视，眼球震颤、听力丧失、小头畸形		618170	基于
ATX-DDAT1b, 156,157		伴有小脑萎缩的神经发育障碍，伴有或不伴有癫痫发作(NEDCAS):张力减退、发育迟缓、智力障碍、动眼症失用症，眼跳平滑追逐，凝视诱发眼球震颤。案例有报道以共济失调为主要表现		618056	基于
ATX-CACNA2D2156	震颤、肌阵挛、舞蹈病	伴有癫痫和变性性发育迟缓的小脑萎缩(CASVDD):伴有变性性癫痫发作和/或发育迟缓的共济失调(癫痫性脑病)，震颤，还有肌阵挛和舞蹈动作		618501	基于
158159		共济失调，远端肌肉无力和萎缩，周围神经病变，震颤，发育迟缓，智力障碍		618387 (SCAN3)	基于
ATX-COA7160,161		先天性糖基化障碍，III型(CDG III):可变表型		613612	基于
ATX-DOCK3164-166	舞蹈病、震颤	包括发育迟缓、智力障碍、张力减退、癫痫、小头畸形，以及张力减退。病例报告以共济失调为主要症状主要表现		618292	基于
		神经发育障碍，智力发育受损，张力减退，和共济失调		278760	基于

(继续)

表 3 续

指定	不太常见 运动 表型	疾病实体和临床特征	人类	莫伊
ATX-GDAP2171- 173	痉挛状态,肌张力 增高	成人发病小脑性共济失调,构音障碍,认知障碍,金字塔征 一名患者报告有痉挛、颈椎肌张力障碍 缓慢进行性小脑性共济失调,发育迟缓,智力障碍, 癫痫发作、眼球震颤、眼跳性慢动、构音障碍、反射亢进、 痉挛、震颤 伴有中枢和外周运动功能障碍的神经发育障碍 (NEDCPMD): 高度可变的严重程度和表型谱,包括低张力, 发育迟缓,共济失调,锥体体征,和脱髓鞘外周 神经病变。一些患者报告震颤和肌阵挛 Joubert 综合征 33 型:低张力、共济失调和发育迟缓。额外的 视网膜营养不良、囊性肾病、肝纤维化和 一部分患者的畸形。1 例报告痉挛性四肢屈伸 病人	618369 (SCAR27) 615766 618356 617767	基 于 基 基
ATX-PNKd,182- 186	肌张力	小脑性共济失调、神经病变和前庭反射综合征(CANVAS):成人 起病,进展缓慢。除了三大基本特征(小脑 损害,双侧前庭病,和躯体感觉缺陷),患者可能 有自主神经功能障碍、慢性痉挛性干咳和运动性震颤。 较少见:运动迟缓、口面运动障碍或肌张力障碍及肢体舞蹈病 复发性代谢性脑肌病危象伴横纹肌溶解症,心脏 心律失常和神经退行性变(MECRCN): 发育迟缓伴急性脑肌病特征,包括 横纹肌溶解、肌张力降低和神经功能退化;病程中 进行性神经退行性疾病伴癫痫,智力障碍,锥体, 共济失调,丧失表达性语言,以及严重的心脏受累	616267 614575 616878 617695 608755	基 于 基 基 基
ATX-TANGO2192- 104	痉挛状			
ATX-TBC1D23195- 107	思维定势			
ATX-TCF11100- 100				

增

表 3 续

不太常见运动障碍		疾病实体和临床特征		人类	莫伊
指定	基因				基
ATX-XRCC1 200,201		共济失调伴构音障碍，智力障碍，眼跳慢而低运动、眼球震颤、动眼性失用症和周围神经病变		617633 (SCAR26)	基
显性和/或隐性形式					
ATX-MSTO1202-204		线粒体肌病和共济失调(MM YAT);复杂神经系统疾病与多种表现包括早发性全面发育迟缓，线粒体肌病，共济失调和其他可变特征，如生长损伤，认知障碍，肌肉无力，肌酸激酶升高，以及精神疾病并存		617675	基于
ATX-STUB1f,g,205-212		帕金森症，舞蹈病、肌张力障碍、震颤、	共济失调伴认知情感症状，如抑郁、焦虑或冷漠，还有各种各样的附加症状，比如帕金森症，震颤，舞蹈症，肌张力障碍，	618093 (SCA48), 615768	AD与AR
线粒体					
ATX-MT-ATP6213-222		肌阵挛	mt - atp6 -线粒体疾病;神经病变、共济失调和色素性视网膜炎 (NARP);利综合征;线粒体 encephalomyopathy;变量	551500	太
表型包括共济失调、认知功能障碍、神经病变、癫痫和周围神经病变					
x 连锁					
ATX-AIFM1217-220		共济失调，周围神经病变，听力丧失，锥体体征，行为障碍和智力障碍			XL
联合表型:其中共济失调与另一种运动障碍共存，作为一个突出的一致特征					
ATX/HSP-KCNA2221-224		震颤、发育性和癫痫性脑病-32 (DEE32);可变速型肌阵挛，包括(肌阵挛)发作的谱系，(发作性)共济失调，HSP，动作性震颤，肌张力障碍，舞蹈病肌阵挛，肌张力障碍，舞蹈病，构音障碍，发育迟缓，智力障碍残疾		616366	广
ATX/HSP-VPS13D225-226		肌张力障碍，可变速型，包括共济失调，HSP，其他锥体特征，肌张力障碍，肌阵挛、肌阵挛、舞蹈病、震颤、构音障碍、动眼肌异常、远端感觉舞蹈病、震颤障碍、肌张力减退，有时为全身性发育迟缓或轻度智力障碍		607317 (SCAR4)	基
HSP/ atx - 226,227,228,229		单纯或复杂 HSP，小脑性共济失调，构音障碍，足部畸形，眼运动异常，周围神经病变，肌萎缩		616907	基

(继续)

与运动障碍-显性表型相关但不符合确认基因型-表型关系的标准的基因被列为未确认的候选基因(补充材料)。

结果

应用建议

所有基因的完整列表，包括之前包含的基因³ (<https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees-Other-Groups/MDS-Task-Forces/task-force-on-nomenclating-in-movement-disorders.htm>)以及尚未确认的候选基因可以在补充材料中找到(表 S2-S7)。在这里，我们描述了新确认的导致运动障碍的基因。

基因决定的帕金森症

遗传性帕金森病的文献检索共获得了>5000 篇文章，其中遗传变异

已经在 80 多个基因中报道了与单基因 PD 潜在相关的基因。这些基因中的大多数只被报道过一次，通常是在单一的零星病例中，因此仍有待证实(见补充材料)。已有 20 个基因是其他非帕金森病实体的已知病因;然而，已经在几例患者中描述了典型或非典型帕金森病的主要特征，这表明这些实体的表型谱应该扩大到包括帕金森病。基于我们的标准，这些基因并不需要 PARK 前缀;然而，对于其中的 6 个基因，典型或非典型帕金森病已被反复报道为一个患者子集的主要特征。因此，我们将 C9orf72、DNAJC12、EPM2A、GRN、MAPT 和 PDE8B 列为通常表现出不同表型，但在患者子集中可能具有显性帕金森病的基因类别。最后，有 18 个基因(表 1 和表 S2)在几个不相关的患者或家族中，或由独立的研究小组反复报道，因此被归类为帕金森病潜在的新型单基因病因。

表 4 最近发现或确认的遗传性舞蹈病形式

不太常见		OMIM	MOI
指定运动障碍临床表现			
CHOR-PDE10A242,243	隐性形式:儿童期发病轴向	616921(AR),	AR 和 AD,
	低张力、舞蹈病、弹道症、变数口面运动障碍, 可变	616922(AD)	经常新创
	认知功能和正常的大脑 MRI		
	主导形式:缓慢进展		
	认知正常的舞蹈病, 脑		
	双侧纹状体 T2 MRI		
	hyperintensity		
联合表型:舞蹈病			
与 (一)其他运动障碍作为一个突出和一致的特征共存			
DYT / CHOR-ADAR ^{95,96}	痉挛状态	Aicardi-Goutières 综合征, 包括肌张力障碍和痉挛性麻痹, MRI 可能显示孤立的双侧纹状体坏死, 成人发病心理困难, 与性格有关干扰素信号(上调干扰素刺激基因)	615010 AR 很少, AD 很少
DYT / CHOR-FOXG1 ¹²⁴⁻¹²⁶	运动障碍	雷特样表型(伴先天性脑病)	613454 AD
DYT / CHOR-GNAO1 ^{244,245}	肌阵挛	张力减退, 运动迟缓。加剧了由发热病, 压力大, 环境温度	617493 AD
ATX/CHOR-RNF216 ²⁴⁶⁻²⁴⁸		亨廷顿样障碍, chorea 在第二个或第三个十年发展, 步态共济失调, 眼球震颤, 构音障碍和	212840 AR

测距不准。
Hypogonadotropic
性腺机能减退

OMIM，在线孟德尔遗传在人类([https:// www.omim.org/about](https://www.omim.org/about));MOI，继承模式;AD，常染色体显性;AR，常染色体隐性遗传;MRI，磁共振成像。

TABLE5 近期发现或确诊的遗传性肌阵挛形式

不太常见

新发及运动亚型临床特征和遗传学

突出的肌阵挛综合征	
MYC-DHDDS231,249 共济失调、肌张力障碍、震颤、发育迟缓和伴或不伴运动的癫痫发作	AD
异常 (DEDSM); 全局性发育迟缓、可变智力残疾、 早发性癫痫和肌阵挛成分(可 突出)	
MYC-GRIA3250-252 Choreaa 综合征智力残疾障碍(MRXSW); 广泛的表型谱，包括智力迟缓和 癫痫发作，肌阵挛，以及可变的运动和 行为障碍	XLR
MYC-MFSD8253,254 神经元蜡样脂褐质沉积症 7 (CLN7);神经退行性 具有不同表型特征的疾病，包括癫痫发作， 肌阵挛，智力退化，语言障碍，丧失 视力和人格障碍	AR
MYC- SEMA6B255-259 进行性肌阵挛癫痫-11 (EPM11); 婴儿期发病的神经退行性疾病 发育退化和癫痫发作，然后是其 其他神经系统症状，如痉挛，丧失独立性 行走不便，肌阵挛，震颤，共济失调，严重认知障碍 前十年和后十年有损伤	AD
MYC/PxMD-儿童期发病的共济失调家族性肌阵挛 SCN8Ab,260-262 诱导的影响上肢的非癫痫性肌阵挛， nonprogressive;亦为癫痫或发育性癫痫 脑病表型	AD
联合表型:肌阵挛与另一种运动障碍作为突出的一致特征共存	
MYC/DYT-KCTD1787-90 起病的轻度肌阵挛症状在第一或第二	AD

继续

不太常见
名运动表型疾病实体和临床特征
表现为其他表型，但可表现为显性肌阵挛的疾病

OMIM	MOI
基因疾病 OMIM	临床表型及评价
2xMD-发作性共济失调 2 型 108500	基因与 EA2 有关，但最近的出版物报道
CNA1A c.263,264(EA2)	表型包括进行性肌阵挛性癫痫
3(ATX 列表)551500	可变的表型主要包括共济失调
	多数，但肌阵挛也在少数，为
	详情见表 3。
LA2266+268 发展型和 616409,616393	癫痫表型以各种类型的癫痫发作为主
癫痫	出生第一个月和严重的全身性发育
脑病 33	智力发育迟缓和
(DEE33)、精神	语言障碍;语言能力差或缺失，有时突出
缺陷(MRD38)	肌阵挛性癫痫
发性 618357 易感性	癫痫表型以各种类型的癫痫发作为主
	前十年(最常见的是失神发作)，
广泛性癫痫 15 例	多数为发育迟缓伴受损
(EIG15)	智力发育迟缓，以眼睑为主
	肌阵挛
2A271-274 发育和 613721、618924、607745	与多种疾病相关的基因
癫痫	广泛而重叠的表型谱包括
脑病 11	发育迟缓，癫痫和各种运动
(DEE11),	疾病方面，肌阵挛可为显性特征
9 型发作性共济失调	

OMIM. 在线孟德尔遗传在人类([https:// www.omim.org/about](https://www.omim.org/about)):MOI, 继承模式;AD, 常染色体显性;XLR, x 连锁隐性;AR, 常染色体隐性遗传;太,线粒体。

^a Oatx4 在杂合的情况下被发现，但这一发现需要独立证实。该基因目前在遗传性舞蹈病的未确认候选基因名单中(表 55)。

^b 该基因的突变也可导致常染色体显性认知障碍伴或不伴小脑共济失调(OMIM 614306)、常染色体显性发育性和癫痫性脑病 13 (DEE13, OMIM 614558)和/或常染色体显性良性家族性婴儿痉挛 5 型(OMIM 617080)。

TABLE6 近期发现或确诊的遗传性痉挛性截瘫形式

新名称	不太常见运动表型	临床线索/临床表型和评论	OMIM	MOI
常染色体显性型				
HSP-CPT1C277,278		单纯 HSP，发病年龄不等(婴儿至成年期)，病程缓慢进展	616282	AD
HSP-UBAP1279-283		典型的纯 HSP，青少年发病，足趾行走，有时因小脑体征或轻度认知损害，最终与帕金森症和学习困难(需要待确认)	618418	AD
常染色体隐性形式				
HSP-ENTPD1284,285		复杂 HSP，婴儿期或儿童期起病伴有白质变化，智力低下功能障碍，构音障碍，步态共济失调	615683	AR
HSP-ENTPD1286,287		(1)单纯 HSP，多为青少年发病；有时有肌痛或轻度构音障碍 (2)伴有严重神经发育障碍进行性痉挛和脑白质异常(NEDSWMA;OMIM 618076)	619027	AR
HSP-MAC1288		复合型 HSP，婴儿起病的盆腔综合征默兹巴赫病样表型，精神发育迟缓，构音障碍，视神经萎缩，周围神经病变、脱髓鞘脑白质营养不良	616680	AR
hsp-ENTPD1289,290		复杂 HSP，婴儿期起病的全面性发育迟缓，运动障碍，而进行性痉挛性为主的较低四肢，严重步态障碍或无力步行(从未实现或失去)，另功能包括智力受损发育有语言障碍，眼部异常，癫痫发作;经常脑成像异常(脑和小脑萎缩和白质hyperintensities)	618770	AR
HSP-RNF170h 291,292		复杂型 HSP，以下肢为主痉挛性肢体麻痹伴轻度上肢受累，发病年龄在 5 岁前，视神经萎缩，可变特征包括小脑受累，轻度颈椎肌张力障碍，轴突感觉运动多神经病		AR
常染色体显性或隐性形式				
HSP-ALDH18A1c,293,294		显性形式:单纯或复杂 HSP，认知障碍、先天性白内障、构音障碍，小脑体征，神经性疼痛，癫痫，婴儿精神病，感音神经性听力丧失，呕吐，生化特征 δ -1-吡咯-5-羧酸合成酶缺乏	601162(AD)， 616586(AR)	AD 或 AR

(继续)

表 6

继续

新名称	不太常见运动表型	临床线索/临床表型和评论	OMIM	MOI
x连锁形式				
HSP-SLC16A2295-	肌张力	复 HSP;Allan-Hemdon-Dudley 综合征(抗利尿激素);不正常的甲状腺功能异常(T3 升高, T4 水平低), 智力严重受损, 迟发育里程碑, 畸形相, 构音障碍, 运动迟缓, 肌肉发育不全, 痉挛性截瘫	300523	XL
联合表型:HSP 与另一种运动障碍共存, 是一个显著的一致特征				
HSP/ATX-CAPN1 ^{229,230}		单纯或复杂 HSP, 小脑共济失调, 616907		AR
运动异常, 外周				
HSP/ATX-UCHL1 ²⁹⁹⁻³⁰¹		复杂性 HSP, 进行性视力丧失 视神经萎缩可能是早期和表现突出, 可变附加特点为周围神经病变, 小脑共济失调, 认知障碍, 轴突感觉运动多发性神经病, 面部畸形, 小头畸形, 束状神经(舌头和肢体肌肉), 以及异常 MRI 表现包括小脑和轻度脑萎缩	615491	AR
ATX/HSP-KCNA2 ^{4, 222, 302}	肌阵挛	可变表型谱包括 复杂 HSP, 共济失调, 智力和学习障碍, 发育迟缓, 构音障碍, 感觉-运动外周神经病变, EEG 异常, 无临床表现 癫痫发作		AD
ATX/HSP-VPS13D ²²⁷	肌张力障碍, 肌阵挛, 舞蹈病	可变表型谱范围从 成人起病的单纯型 HSP 至儿童期-发病复杂形式的 HSP 伴 伴有小脑性共济失调, 肌张力障碍, 白内障, 脉络视网膜营养不良		AR

OMIM, 在线孟德尔遗传在人类([https:// www.omim.org/about](https://www.omim.org/about));MOI, 继承模式;HSP, 遗传性痉挛性截瘫;AD, 常染色体显性;AR, 常染色体隐性遗传;XL, x 连锁;MRI, 磁共振成像;EEG, 脑电图。

一个 Pelizaeus-Merzbacher 病的等位基因。

^b该基因突变也可导致常染色体显性感性共济失调 (OMIM 608984)。

^c该基因突变也可导致常染色体显性遗传性皮肤松弛症 3 型(OMIM 616603)和常染色体隐性遗传性皮肤松弛症 IIIA 型(OMIM 219150)。

^d该基因突变也可导致发育性和癫痫性脑病 32 (DEE32, OMIM 616366)。

值得注意的是, 这些基因中有几个已经被指定为 PARK 位点(由之前的特殊位点系统指定)。然而, 随着

时间的推移, 后续研究和专家评审提出了质疑, 其中许多基因的 证据也受到了质疑。¹¹⁻¹³ 对于这些基因中的大多数来说, 其中一些最初是

几年前的报道，证据仍然不能完全令人信服，甚至变得相互矛盾。在补充材料 (Supplementary

material)(表 S2)中可以找到仍在争论中的完整基因列表。基于我们的解读，在 ClinGen 基因-疾病策展标准的支持下，我们在确认的单基因列表中增加了 4 个基因

帕金森病的病因。其中一个基因 CHCHD2 可引起与特发性 PD 非常相似的典型左旋多巴反应性帕金森综合征，而其他三个基因 DCTN1、RAB39B 和 VPS13C 可引起具有其他临床特征的相当不典型的帕金森表型(表 1)。有趣的是，VPS13C 基因的双等位基因变异体也见于早发型和尸检证实的路易体痴呆(DLB)患者，但需要进一步研究来证实这一关联。¹⁴

此外，在之前被列为主要家族性脑钙化基因的 6 个基因中，有 4 个被重新分类，现在被纳入我们更新的遗传性帕金森病列表(表 1)。其中 2 个基因 JAM2 和 SLC20A2 在大多数病例中导致了以非典型帕金森病为主的表型，因此被分配了 PARK 前缀，而另外 2 个基因 PDGFRB 和 XPR1，可以包括帕金森特征，但不够突出，不足以保证 PARK 前缀。

遗传性肌张力障碍

我们确定了 21 个新基因，这些基因值得归类为引起肌张力障碍(DYT)的基因。根据最新的指南，这些基因被分为孤立性肌张力障碍、联合性肌张力障碍和复杂肌张力障碍³(表 2)在复杂肌张力障碍中，我们强调了那些与肌张力障碍-耳聋和发育迟缓性肌张力障碍相关的基因，因为这些组合可能有助于在评估患者时考虑基因型-表型关系

诊断的角度来看。肌张力障碍和神经发育障碍的频繁关联反映了其中几个基因在中枢神经系统发育中的作用，在伴有发育迟缓和/或智力障碍的神经发育障碍的背景下，是否指定 DYT 前缀(强调肌张力障碍是一个突出特征)仍有争议。我们建议对肌张力障碍为主要征象的三种形式进行 DYT 分类(IRF2BPL、VAC14 和 FOXG1;表 2)。在几种遗传条件下，在显性发育障碍或癫痫性脑病的背景下，可能会遇到不太突出的肌张力障碍。这种组合在诊断上是有帮助的，我们将这些形式指定为“伴有肌张力障碍的神经发育障碍”(表 S3A)。

最后，文献中报道了另外 6 个基因作为潜在的肌张力障碍基因，即 TOMM70、COL6A3、NR4A2、POLR1C、NUBPL 和 DEGS1;然而，它们目前缺乏独立的证实，因此(尚未)被列入我们最新的基因决定的肌张力障碍列表(表 S3B)。

遗传性共济失调

共济失调是一种临床和遗传异质性的运动障碍。他们可以表现为单纯的小脑性共济失调，以共济失调为唯一或主要特征，也可以伴有不同的其他体征和症状。我们总共确定了 38 个已知会导致单基因共济失调的新基因，因此分配了一个 ATX 前缀。我们对它们进行了分类

表 7 最近发现或确认的阵发性运动障碍形式

指定	不常见的运动表型	临床线索	OMIM	MOI
主要的运动障碍				
PxMD-KCNMA1303304		阵发性非运动性运动障碍包括肌张力障碍和嘴、舌和四肢的舞蹈动作由酒精，疲劳或压力引起，虽然没有明确的诱因一些人。发育迟缓，广泛性癫痫	609446	AD
主要的肌张力障碍				
pxmd - echs117,305 - 308	共济失调、痉挛状态	利综合征;10 岁前发病，阵发性肌张力障碍由高代谢需求(运动、发烧、低热量)触发摄入)、发育迟缓、脑病急性发作、血浆乳酸增多，尿中有机酸排泄增多	616277	AR
通常表现为其他表型的疾病，但可表现为主要的阵发性运动障碍				
MYC / PxMD-SCN8A ^{a,309}	共济失调	阵发性运动产生性运动障碍，癫痫发作障碍(广谱有的伴有良性婴儿癫痫发作和癫痫性脑病其他人)，智力障碍	617080	AD

OMIM，在线孟德尔遗传在人类([https:// www.omim.org/about](https://www.omim.org/about));MOI，继承模式;AD，常染色体显性;AR，常染色体隐性遗传。

^a该基因的突变也可导致家族性肌阵挛 2 型(OMIM 618364;表 5)、常染色体显性认知障碍伴或不伴小脑共济失调(OMIM 614306)和/或常染色体显性发育性和癫痫性脑病 13 (DEE13，OMIM 614558)。

表 8 确认的混合运动障碍形式

指定	临床线索	OMIM	MOI
MxMD-ADCY5 ³¹⁰	多发性运动障碍(舞蹈性、肌阵挛性、肌张力障碍)主要累及四肢、颈部和/或面部，由焦虑或引起的阵发性恶化嗜睡，轴性肌张力减退，发育迟缓，异常眼跳、痉挛	600293	AD
MxMD-ATP13A2 ^a	广泛而多变的临床谱系，包括几种运动障碍:(1)Kufoer-Rakeb 并发症状 ³¹¹⁻³¹³ :青少年发病的非典型肌张力障碍-帕金森病，核上凝视麻痹，锥体体征，痴呆，吞咽困难，构音障碍和嗅觉障碍功能障碍;(2)HSP ³¹⁴⁻³¹⁷ :成人，以痉挛、下肢无力为特征，认知障碍，精神症状，轴索神经病，胼胝体薄和“耳朵”MRI上的山猫征;(3)成人进行性运动失调 ³¹⁸⁻³²⁰ 和行动myoclonus ^{318 - 323}	606695 (PARK), 617225(HSP)AR	
MxMD-MYORG-(PFBC) ³²⁴⁻³²⁷	构音障碍、认知缺陷和抑郁，头痛和精神病的比例较低，影像学异常包括基底神经节和小脑钙化	618317	AR
mxmd - opa3328 - ³²²	3-甲基谷氨酸尿症 3 型(MGCA3;许多选择名称);neuro-ophthalmological 伴有早发型双侧视神经萎缩的综合征伴有视力进行性下降和水平眼震，舞蹈样运动在 10 岁之前，会限制行动，二十年痉挛性肢体麻痹，锥体功能障碍，共济失调，认知变化障碍	258501	AR
MxMD-PDGFB-(PFBC) ^{334,335}	帕金森病，共济失调，或舞蹈病可能额外头痛和认知障碍，影像学异常包括丘脑、小脑、白色物质，基底节区钙化	615483	AD
mxmd - polg336 - ³³⁸	多综合征常伴进行性外眼瘫及可变的其他神经表现;极少突出的帕金森症	174763	AD 或 AR

OMIM，在线孟德尔遗传在人类([https:// www.omim.org/about](https://www.omim.org/about));MOI，继承模式;MxMD，混合性运动障碍;AD，常染色体显性;HSP，遗传性痉挛性截瘫;MRI，磁共振成像;AR，常染色体隐性遗传;PFBC，原发性家族性脑钙化

^a该基因突变也会引起神经元性蜡样脂褐沉着病(CLN12)。³¹¹

根据其遗传模式:11 个基因以常染色体显性方式遗传，18 个基因以常染色体隐性方式遗传，各有一个基因显示线粒体和 x 连锁遗传。此外，另一个已知会导致常染色体隐性共济失调的基因(ATX-STUB1，也称为 SCAR16)已经被赋予了前缀，⁴ 现在也被确认为显性共济失调基因(也称为 SCA48)。最后，在 ATX-MSTO1 中也有常染色体显性遗传和隐性遗传的报道。表 3 突出显示了所列基因的可变表型谱。对于 5 个基因，分配了双前缀。

除了这些确认的基因外，还有 95 个基因被报道为潜在的新型共济失调基因或导致可能包括共济失调在内的表型的基因。这些有待进一步确认(表 S4)。

基因决定舞蹈病 (genetic Determined Chorea)

我们通过添加五个基因来扩大基因决定舞蹈病的列表。值得注意的是，其中 4 种与组合表型相关，特别是 DYT 和 ATX(表 4)。我们的文献综述的一个突出方面是舞蹈症和发育迟缓的组合。事实上，以运动、语言、

全身性迟发或癫痫性脑病也与舞蹈病有关，尽管在某些情况下不太明显。这与我们对肌张力障碍基因的发现相似，并强调了癫痫-运动障碍综合征的演变谱。¹⁵表 S5A 列出了与神经发育障碍相关的基因，这些基因可以将舞蹈症作为其表型的一部分。最后，有三个基因在文献中被报道为潜在的舞蹈病基因，PDE2A、GRIA3 和 MRPL24;然而，它们缺乏独立的证实(表 S5)。

基因决定的肌阵挛

肌阵挛是一种多动力运动障碍，其特征是单个或多个肌肉突然、短暂、不自主地抽搐。^{5,16}此外，还有遗传性肌阵挛性癫痫综合征，具体为进行性癫痫肌阵挛和癫痫性脑病 - *lopathies*，即肌阵挛性抽搐与癫痫同时发生。有许多遗传性疾病包括肌阵挛，但不是唯一或最突出的特征。

我们的文献综述导致我们将 myc 前缀分配给另外 7 个基因(表 5)，DHDDS、GRIA3、MFSD8、SEMA6B、SCN8A 和 NUS1，其中 3 个基因(SCN8A、KCTD17 和 NUS1)被分配给联合前缀，因为这些疾病中阵发性运动、肌张力障碍和共济失调经常与肌阵挛并存。值得注意的是，所有这些基因都能引起广泛的临床表型谱。表 5 列出了与其他表型一起更常见且不需要使用 myc 前缀的遗传病列表。在补充材料(表 S6A)中可以找到我们鉴定的所有基因的列表，这些基因的肌阵挛已被反复报道，但既不是大多数患者的突出特征，也不是少数患者的唯一特征。最后，另外 5 个基因在文献中被报道为潜在的新鉴定的肌阵挛基因，分别是 BOLA3、HCN4、KCNN2、MT-TN 和 NUP214;然而，它们缺乏独立的确认(表 S6B)。

遗传性痉挛性截瘫(HSP)

遗传性痉挛性截瘫(遗传性痉挛性截瘫，HSP)可表现为单纯或复杂的形式，并伴有多种其他相关特征，如小脑体征、神经病变、认知障碍、癫痫发作、视神经萎缩或眼肌麻痹。我们的文献综述添加了 13 个新确认的 HSP 基因(表 6)。其中两个基因(CPT1C 和 UBAP1)以常染色体显性方式遗传，并以纯形式存在，而其他基因(除一个 x 连锁基因(SLC16A2)外)以常染色体隐性方式遗传，并具有复杂表型(ENTPD1、HPDL、MAG、PCYT2 和

RNF170)。一种形式 ALDH18A1 同时具有常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传。进一步，四个基因被赋予了一个组合前缀，所有这些基因都可以导致广泛而多变的表型谱，包括各两种主要的运动障碍表型;特别是 HSP/ATX- capn1、HSP/ATX- uchl1、ATX/HSP- kcna2 和 ATX/HSP- vps13d 的共济失调和痉挛性截瘫。另有 20 个基因被文献报道为潜在的 HSP 基因;然而，它们缺乏独立的确认，因此(尚未)被列入我们更新的列表。未确认的候选基因列表可在补充材料(表 S7)中找到。

遗传决定的阵发性运动障碍

在 2016 年的综述中，我们介绍了阵发性运动障碍(Paroxysmal Movement Disorders, PxMD)的类别，该类别描述了以发作性方式发生的运动障碍病例。这些障碍通常包括混合和重叠的现象学。表 7 显示了拟议的其他遗传性阵发性运动障碍列表。我们将一个 PxMD 前缀赋予了 KCNMA1 基因，该基因可导致张力障碍和舞蹈样运动。在一些个体中，发作没有明确的触发因素。我们还纳入了 ECHS1 基因，据报道该基因可引起由发烧、压力和体育活动引发的发作性肌张力障碍。¹⁷此外，SCN8A 的一个双前缀已被确定，因为该基因的突变可以在广泛的癫痫发发表型谱系中引起阵发性运动，也可以引起家族性肌阵挛(表 5 和 7)。

遗传决定的神经退行性变伴脑铁蓄积(NBIA)和

原发性家族性脑钙化(PFBC)

如上所述，我们决定根据最显著的运动障碍表型，对之前被分配 NBIA 或 PFBC 前缀的基因进行重新分类。其中两个基因，XPR1 和 PDGFRB，已经失去了它们之前的前缀，因为目前的证据表明运动障碍只存在于少数个体中。然而，对于这两种基因，帕金森病被描述为部分患者的显著特征(见表 1)。表 S8 列出了所有重新分类实体的完整列表，并分别总结了带有 PFBC 和 NBIA 后缀的所有基因。

遗传决定的混合运动障碍

一些基因表现出混合和重叠的现象，没有明确的特定运动障碍的优势。鉴于此，我们提出了一种新的

混合运动障碍(MxMD)分类。该列表包括 ATP13A2, OPA3, 以及 POLG, 进一步还有 PDGFB 和 MYORG, 这两者都属于先前存在的原发性家族性脑钙化类别。最后, ADCY5 被移到这一类别;它之前被列为有三个前缀(CHOR/DYT/PxMD-ADCY5;<https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/MDS-Task-Forces/task-force-on-nomenclature-in-movement-disorders.htm>)。

讨论

我们遵循 MDS 任务组遗传运动障碍命名的既定程序, 在此提供最新的遗传性运动障碍列表。我们的更新涵盖了过去 5 年, 我们已经确定了 89 个与运动障碍相关的前缀的新基因。我们相信这对临床医生和研究人员是一个有用的资源, 我们鼓励该领域继续采用和使用这个命名系统。沿着这些思路, 这个项目仍然是一个移动的目标, 需要不断更新。我们预计, 将会有更多的致病基因被发现, 并需要进行评估。我们还预计, 已经被分配了前缀的基因将需要重新评估, 并可能随着时间的推移重新分类。随着任务组继续其指定任务, 我们将努力继续扩大和改进我们的建议, 每年的更新将在 MDS 任务组网站 (<https://www.movementdisorders.org/MDS/about/>)上提供

——[Committees-Other-Groups MDS-Task-Forces / 任务](#)
[Force-on-Nomenclature-in-Movement-Disorders.htm](#)) 。

挑战和限制

在准备这些更新的列表时, 我们遇到的主要挑战之一是确定给定条件下的主要表型。在具有广泛表型谱的非常复杂的遗传综合征和疾病中, 例如神经发育障碍或显着的表型变异性(变色龙样基因-疾病关系)的情况下, 这变得尤其具有挑战性。从临床角度来看, 有人可能会说, 只有当各自的运动障碍是最突出的表型时, 基因才应该被包括在内。否则, 列表可能会变得过于广泛, 然后无法有效地突出任何特定的障碍。然而, 从遗传学的角度来看, 在更广泛的基因检测工作中包括所有可能表现为运动障碍的基因可能是有意义的, 即使它不是主要的表型, 或者只是在少数情况下。这将确保医生了解突变基因的表型谱, 并将更有实际用途

医生第一次看到出现运动障碍的患者, 而不考虑这是该障碍的常见表现还是罕见表现。认识到这两种方法的优点, 我们提供了一个简明的列表, 突出了那些运动障碍占主导地位的疾病, 以及一个更全面的基因列表, 这些基因通常与其他表型一起出现, 甚至是被证实为不同疾病实体的基因, 但其中已经描述了运动障碍。为了区分两者, 后一种基因没有被赋予前缀。我们承认, 其中一些“不太突出”的病例可能是需要转介给运动障碍专家的病例。尽管如此, 我们相信将它们作为补充材料的一部分仍然为临床医生提供了有用的资源。在当前的更新中, 我们首先强调了主要表现为神经发育障碍, 但也可能有显性肌张力障碍和舞蹈病的情况。在未来的更新中, 将这种分类也应用于其他运动障碍, 例如共济失调和热休克症, 可能是有用的。此外, 在未来, 我们可能会考虑为这些基因分配一个特殊的前缀。例如, 为了区分在 50%以上和 50%以下的病例中发生的表型呈现, 考虑中的一种选择是, 对于前一种情况(如目前的分类), 保留大写的表型名称(如 PARK, DYT, ATX 等), 然后是基因名称, 而对于后者则使用小写的符号(如 park, dyt, atx)。

此外, 特别是对于新鉴定的基因, 最初发表的文献往往包括具有广泛表型的患者, 只有随着时间的推移, “纯运动障碍表型”或“核心表型”才会变得明显。在某些情况下, 最初的出版物可能会报告一个纯粹的运动障碍表型, 只有随着时间的推移和其他病例复发的额外特征才可能被识别出来。最后, 即使有相当多的进一步经验, 对于一些遗传疾病, 如果仍然存在很大的异质性, 可能仍然不可能仅定义一个单一(核心)表型。

在准备这次更新的过程中出现的另一个挑战是致病性的评估, 以及应该考虑哪些有说服力的证据来证明基因与疾病之间的因果关系。我们对致病性的评估基于许多标准, 其中最重要的是独立确认一个基因在多个不相关的患者或家庭中的因果作用, 此外, 缺乏证据来反驳基因-疾病的因果关系。一般来说, 这种方法适用于罕见疾病, 其中包括本文所述的大多数遗传运动障碍。然而, 一个特别的挑战是对新发现的导致帕金森病的基因的评估。PD 是一种常见的神经退行性疾病。因此, 即使是两个独立的小组也报告了同一基因的变异

在单一(ton)的典型 PD 病例中，缺乏特异性的其他特征并不一定构成足够的证据来令人信服地作为 PD 的单基因病因。另一方面，在大家庭中分离的证据和基因特异性功能研究可以帮助支持因果关系。

为了克服这一障碍，我们采用了标准化的、以前发表过的标准。⁶这些标准在基于当前可用数据的基因-疾病关联证据的解释中充当了想必客观的指导;然而，仍有主观解释的空间。值得注意的是，这些标准为确认因果关系设定了很高的门槛，特别是在报告的突变携带者数量方面。鉴于此，我们的未确认基因列表(表 S2)可作为重要的辅助资源。之前的 ad hoc 基因座系统已经指定为 PARK 的几个基因，例如 UCHL1、GIGYF2、HTRA2、EIF4G1 和 DNAJC13(分别称为 PARK5、PARK11、PARK13、PARK18 和 PARK21)无法得到确认。值得注意的是，这些基因已经在文献中被广泛讨论，而且大多是有争议的讨论。^{11,12}在最初将这些基因命名为“新型 PD 基因”后，其他研究未能证实其致病作用，并指出现有证据相互矛盾(详见表 S2)。甚至有人建议取消这些基因的 PARK 名称。¹³这一经验加强了列入 PARK 名单的标准标准的重要性。根据这些标准，CHCHD2 和 VPS13C(也分别称为 PARK22 和 PARK23)现在被列为单基因帕金森病的确诊原因，原因是报告的数例患者，通常有明显的截短变体，特别是 VPS13C 变体(见表 1)。

在美国帕金森基金会的支持下，由 PD 临床和分子遗传学专家组成的 PD 基因管理专家小组(GCEP)已正式作为 ClinGen 临床领域工作组召集 (<https://clinicalgenomics.org/affiliation/40079/>)。PD GCEP 已经开始使用 ClinGen 框架来管理已建立的 PD 基因，如 LRRK2 和 VPS35，并将进一步评估基因-疾病关联的置信度较低的基因。随着 PD GCEP 工作的继续，以及文献中出现的更多数据，我们将与我们的决心一起评估 PD GCEP 内部的任何潜在差异，并共同解决这些差异，然后将其列入工作队的主页。事实上，我们的几个工作队成员也是 PD GCEP 的成员，这将促进这一对话。对于特别关注罕见运动障碍的其他运动障碍，使用 ClinGen 框架的效用和可行性仍然需要确定。如果认为有帮助，我们可能会寻求为这些疾病建立新的 gcep。

接下来是什么？

我们预计，新发现的与运动障碍表型相关的基因列表将继续扩大，同时也希望我们对基因与疾病关联的理解。因此，定期重新评估文献并更新(已确认的)运动障碍单基因原因的列表仍然很重要。这些更新后的名单将在 MDS 工作队网站上发布(<https://www.movementdisorders.org/MDS/about/Committees-Other-Groups/MDS-Task-forces/Task-Force-on-nomenclaturing-in-moving-disorders.htm>)。为了方便，我们已经开始为未来准备尚未确认的候选基因列表。

为了进一步明确这些运动障碍基因的表型谱和基因型-表型相关性，运动障碍学会基因突变数据库(MDSGene;<https://www.mdsgene.org>)提供了对表型和基因型数据进行系统收集、管理和描述性分析的基础设施。这些新定义的运动障碍基因中的每一个都是 MDSGene 中包含的候选基因，并且可以通过数据收集的全面个体水平为表型提供新的见解。我们的目标是扩大 MDSGene 数据库中包含的基因数量，并将通过确定优先级来开始这项工作

帕金森症和肌张力障碍的新型单基因原因。 ■

感谢:Lara M. Lange、Carolyn Gabbert、Katja Lohmann、Christine Klein 和 Connie Marras 是 ClinGen 帕金森病基因管理专家小组(GCEP)的成员，并得到帕金森基金会 PD GCEP 基因管理工作的支持。Lara M. Lange 得到了巴赫曼-施特劳斯肌张力障碍和帕金森基金会的支持。由 Projekt DEAL 启用和组织的开放获取资金。

运动障碍遗传命名工作组

成员

	波士顿神经内科
大流士 Ebrahimi - Fakhari	美国马萨诸塞州波士顿儿童医院；曼顿孤儿病中心
	研究，波士顿，马萨诸塞州，美国
弗拉基米尔·S·科斯蒂克(Vladimir S. Kostic)	神经病学诊所，医学院，贝尔格莱德大学，塞尔维亚贝尔格莱德
Christine Klein (椅子)	神经遗传学研究所，University of Lübeck, Lübeck, 德国
安东尼·e·Lang	埃德蒙·j·萨夫拉(Edmond J. Safra)项目治疗帕金森症疾病和莫顿和格洛丽亚舒尔曼运动障碍诊所，多伦多西部医院，多伦多大学多伦多，加拿大多伦多
Katja Lohmann	神经遗传学研究所，University of Lübeck, Lübeck, 德国

	Nomenclature of	Genetic	Movement	Disorders - an	Update
Connie Marras(联合、)	Edmond J. Safra 项目在帕金森病和莫顿和格洛丽亚舒尔曼运动障碍诊所，多伦多西部医院，多伦多大学，加拿大多伦多			5.刘志强，刘志强，李志强，等。Klein。遗传决定的肌阵挛综合征的命名:国际帕金森和运动障碍学会工作组的建议 Mov Disord 2019;34(11): 1602-1613。	
Malco 罗西	Secci 吗?论《反常电影》，阿根廷布宜诺斯艾利斯佛莱尼《神经科学部》;阿根廷国家科学和技术研究理事会，阿根廷			6.Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, 等。评估基因-疾病关联的临床有效性:由临床基因组资源(clinical Genome Resource)开发的循证框架。Am J Hum Genet 2017;100(6): 895-906。	
卡罗琳·m·苏	澳大利亚新南威尔士州悉尼皇家北岸医院神经内科;澳大利亚新南威尔士州悉尼，悉尼大学科林研究所和北悉尼地方卫生区神经遗传学科			7.Rehm HL, Berg JS, Brooks LD, 等。ClinGen-临床基因组资源。N Engl J Med 2015;372(23): 2235-2242。	
Sara J. Tabrizi	亨廷顿氏病中心，神经退行性疾病系，UCL 皇后广场神经学研究所，伦敦大学学院，英国伦敦			8.Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, kehher - sawatzki H. 基因型不能预测表型的地方:了解人类遗传性疾病外显率降低的分子基础。北京大学学报(自然科学版)2013;	
Marina A.J. Tijssen	大学神经内科 荷兰格罗宁根大学格罗宁根医学中心			9.Zanon A, Pramstaller PP, Hicks AA, Pichler I.影响线粒体健康和帕金森病外显率的环境和遗传变量。帕金森病 Dis 2018;2018:8684906。	
巴特·范德华伦堡	唐德斯大脑、认知和行为研究所，神经内科，帕金森和运动障碍专家中心，内梅亨大学医学中心，奈梅亨，荷兰			10.Klein C, 庄 R, 马拉斯 C, 朗爱。遗传性帕金森病家系的奇怪表型病例。中国生物医学工程学报 2011;26(10):1793 - 1702。	
汤姆·沃纳	伦敦大学学院 Queen Square 神经学研究所临床与运动神经科学系，英国伦敦			11.Lunati A, Lesage S, Brice A.帕金森病的基因图谱。Rev Neurol (Paris) 2018;174(9): 628-643。	
				12.Blauwendraat C, Nalls MA, 单胎 AB.帕金森病的基因结构。Lancet Neurol 2020;19(2): 170-178。	
				13.P Saini, U Rudakou, E Yu, 等。DNAJC13、UCHL1、HTRA2、GIGYF2 和 EIF4G1 与帕金森病的关联研究神经生物学衰老 2021;100:119 e117-119 e113。	
				14.Smolders S, Philtjens S, Crosiers D, 等。罕见纯合和复合杂合 VPS13C 错义突变在路易体痴呆和帕金森病中的作用《神经病理学报》2021;9(1):25。	
				15.帕潘德里欧 A, Danti FR, spaul R, Leuzzi V, McTague A, Kurian MA。遗传性癫痫中运动障碍谱系的扩展。Dev Med Child Neurol 2020;62(2): 178-191。	
				16.Caviness 约。肌阵挛。Mayo clinin Proc 1996;71(7): 679-688。	
				17.L . Marti-Sanchez, H . Baide-Mairena, A . Marce-Grau 等。描述 ECHS1 或 HIBCH 基因缺陷儿童的神经表型。链接本文:J Inherit Metab Dis 2021a;44(2): 401-414。	
				18.Funayama M, Ohe K, Amo T, 等。常染色体显性晚发型帕金森病的 CHCHD2 突变:全基因组连锁和测序研究 Lancet Neurol 2015;14(3): 274-282。	
				19.Jansen IE, Bras JM, Lesage S 等。CHCHD2 与帕金森病的关系。Lancet Neurol 2015;14(7): 678-679。	
				20.史畅，毛赛英，张思，等。家族性和散发性帕金森病 CHCHD2 基因突变分析神经生物学衰老 2016;38:17 e219-217 e213。	
				21.Koschmidder E, Weissbach A, Bruggemann N, Kasten M, Klein C, Lohmann K. 帕金森病患者 CHCHD2 无义突变。神经学 2016;86(6):577 - 579。	
				22.张志强，张志强，张志强，等。CHCHD2 基因的新突变。R8H 在帕金森病的散发性病例。帕金森病相关疾病 2017;34:66-68。	
				23.李宁，王磊，张军，等。全外显子组测序在华人早发帕金森病中的应用神经生物学衰老 2020a;90:150 e155-150 e111。	
				24.郑锐，金 CY, 陈燕，等。中国散发性帕金森病患者常染色体显性基因罕见变异分析 Mol 基因 et 基因组 Med 2020;8(10):e1449。	
				25.杨娜，赵毅，刘智，等。系统分析散发性帕金森病常染色体显性基因的罕见变异。神经生物学衰老 2019;76:215 e211-215 e217。	
				26.Farrer MJ, Hulihan MM, Kachergus JM 等。Perry 综合征的 DCTN1 突变。中国生物医学工程学报，2009;21(2):329 - 331。	
				27.Konno T, Ross OA, Teive HAG, Slawek J, Dickson DW, Wszolek ZK. dctn1 相关神经变性:Perry 综合征及以上。帕金森病相关疾病 2017;41:14-24。	

数据可用性声明

数据共享不适用于本文，因为在当前研究期间没有生成或分析数据集。

参考文献

1.Kramer PL, de Leon D, Ozelius L, 等。德系犹太人肌张力障碍基因位于染色体 9q32-34。Ann Neurol 1990;27(2): 114-120。

2.Marras C, Lohmann K, Lang A, Klein C.修复破碎的遗传位点符号系统:以帕金森病和肌张力障碍为例。神经学 2012;78(13):1016 - 1024。

3.Marras C, Lang A, van de 华伦堡 BP, 等。遗传运动障碍的命名:国际帕金森和运动障碍学会工作组的建议 Mov Dis- ord 2016;31(4): 436-457。

4.Rossi M, Anheim M, Durr A, 等。隐性小脑性共济失调的遗传命名法。Mov Disord 2018a;33(7): 1056-1076。

27.Konno T, Ross OA, Teive HAG, Slawek J, Dickson DW, Wszolek ZK. dctn1 相关神经变性:Perry 综合征及以上。帕金森病相关疾病 2017;41:14-24。

28.三岛 T, 藤冈 S, 富山 H, 等。建立 Perry 综合征的诊断标准。J Neurol 神经外科精神病学 2018;89(5): 482 - 487。

29.Wittke C, Petkovic S, Dobricic V, 等。非典型帕金森病基因的基因型-表型关系:MDSGene 系统综述。Mov Disord 2021;36(7): 1499-1510。

30.Wilson GR, Sim JC, McLean C, 等。RAB39B 突变可导致 x 连锁智力障碍和早发型帕金森病, 病理类型为 α -突触核蛋白。中国生物医学杂志 2014;34(6):729-735。

31.Puschmann A.导致遗传性帕金森病或帕金森症的新基因。Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(9):66。

32.唐 bl . Rabs、膜动力学与帕金森病。《J Cell Physiol 2017;232(7): 1626-1633》。

33.Lesage S, Drouet V, Majounie E, 等。在常染色体隐性遗传帕金森病中, VPS13C 功能的丧失导致线粒体功能障碍, 并增加 PINK1/parkin 依赖的线粒体自噬。基因 et2016;98(3):500-513。

34.Schormair B, Kemlink D, Mollenhauer B, 等。早发型帕金森病的诊断外显子组测序证实, VPS13C 是常染色体隐性帕金森病的一种罕见病因。Clin 基因 et 2018;93(3):603-612。

35.Darvish H, Bravo P, Tafakhori A 等。早发型帕金森病患者 VPS13C 大纯合缺失的鉴定 Mov Disord 2018;33(12): 1968-1970。

36.Smaili I, Tesson C, Regragui W, 等。基因面板测序确定了摩洛哥家族性帕金森病患者的新致病性突变。《分子神经科学》2021;71(1):142-152。

37.赵颖, 秦丽, 潘浩, 等。遗传学在帕金森病中的作用:中国大陆人群的大型队列研究大脑 2020;143(7):2220 - 2234。

38.岑岑, 陈英, 陈森, 等。JAM2 的双等位基因功能丧失突变可导致原发性家族性脑钙化。大脑 2020;143(2): 491 - 502。

39.Schottlaender LV, Abeti R, Jaunmuktane Z, 等。双等位基因 JAM2 变异导致早发型隐性原发性家族性脑钙化。Genet2020;106(3):412-421。

40.Balck A, Schaake S, Kuhnke NS, 等。原发性家族性脑钙化的基因型-表型关系:系统的 MDSGene 综述。Mov Disord 2021;36(11): 2468-2480。

41.王超, 李阳, 石磊, 等。SLC20A2 突变与家族性特发性基底节区钙化与磷酸盐稳态相关。Genet2012;44(3):254-256。

42.Anikster Y, Haack TB, Vilboux T, 等。DNAJC12 的双等位基因突变可导致高苯丙氨酸血症、肌张力障碍和智力障碍。北京大学学报(自然科学版)2016;

43.Straniero L, Guella I, Cilia R, 等。DNAJC12 和多巴反应性非进行性帕金森病。Ann Neurol 2017;82(4): 640-646。

44.Lynch DS, Wood NW, Houlden H.迟发性 Lafora 病, 以帕金森综合征为主, 由 EPM2A 罕见突变引起。Neurol Genet 2016;2(5):e101。

45.Yildiz EP, Yesil G, Ozkan MU, Bektas G, Caliskan M, Ozmen M.EPM2A 新突变致儿童早期帕金森病 Lafora 病 1 例。夺取 2017;51:77 - 79。

46.Wilke C、Pomper JK、Biskup S、Puskas C、Berg D、Synofzik M.C9orf72 扩增的非典型帕金森病一例报告, 并对 45 例文献进行系统回顾。J Neurol 2016;263(3): 558 - 574。

47.林 CH, 陈 PL, 泰 CH, 等。台湾早发性和家族性帕金森病的临床和遗传学研究:结合基因剂量分析和下一代测序的综合方法。Mov Disord 2019a;34(4): 506-515。

48.Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, 等。家族性和散发性进行性核上性麻痹样综合征个体的巴松管突变。中国生物医学杂志 2018;8(1):819。

49.Chang KH, Lee GC, Huang CC, 等。GRN p.的遗传和功能性状。台湾非典型帕金森病患者的 T4871 突变。parkinson Relat Disord 2018;51: 61-66。

50.张志强, 张志强, 张志强, 等。李阳。日本 FTLTD、PSP 和 CBS 患者的 MAPT、PGRN 和 C9orf72 突变分析。parkinson Relat Disord 2013;19(1): 15-20。

51.Strafela P, Plesko J, Magdic J, 等。伴 P364S MAPT 突变的家族性 tau 蛋白病:临床病程、神经病理学及神经元 tau 蛋白包涵体超微结构神经病理学应用神经生物学 2018;44(6):550-562。

52.Mazzon G, Menichelli A, Fabretto A, Cattaruzza T, Manganotti P.一个新的 MAPT 缺失导致语言失用致皮质基底皮质综合征病例。编号 2018;24(3):140 - 144。

53.日本首例 MAPT 基因第 10 内含子+3 突变的 FTDP-17 患者的临床及遗传学研究实习医学 2019b;58(16): 2397-2400。

54.中山, 马文忠, 李志强, 等。在运动神经元病和进行性帕金森综合征患者中发现的两种新的 MAPT 变异体的 Tau 聚集和播种分析。神经生物学老化 2019;84:240 e213-240 e222。

55.Tipton PW, Jaramillo-Koupermann G, Soto-Beasley AI, 等。厄瓜多尔和哥伦比亚帕金森病患者的基因特征帕金森病 Relat Disord 2020; 75:27-29。

56.阿彭德勒 S, Schimacher A, Halfier H, 等。常染色体显性纹状体变性是由磷酸二酯酶 8B 基因突变引起的。中国生物医学杂志 2010;20(1):1 - 3。

57.Bollen E, Prickaerts J.神经退行性疾病中的磷酸二酯酶。IUBMB Life 2012;64(12): 965-970。

58.张志强, 张志强, 张志强, 等。家族性纹状体变性:新的突变和神经影像学线索。神经学 2015;85(20):1816 - 1818。

59.Azuma R, 石川 K, 平田 K, 等。日本常染色体显性纹状体变性家系 PDE8B 基因新突变 Mov Disord 2015;30(14): 1964-1967。

60.倪杰, 易 X, 刘震, 等。常染色体显性纹状体变性和 PDE8B 突变筛查在帕金森病及相关疾病中的临床表现帕金森病相关疾病 2019;69:94-98。

61.Nicolas G, Pottier C, Maltete D, 等。PDGFRB 基因突变是特发性基底节区钙化的原因。神经学 2013;80(2):181 - 187。

62.Legati A, Giovannini D, Nicolas G, 等。XPR1 突变导致与磷酸盐输出改变相关原发性家族性脑钙化。Nat Genet 2015;47(6):579-581。

63.Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom KM, 等。ANO3 突变导致显性颅颈肌张力障碍:与发病机制有关的离子通道。中国生物医学工程学报(英文版)2012;

64.Lange LM, Junker J, Loens S, 等。分离肌张力障碍基因的基因型-表型关系:MDSGene 系统综述。Mov Dis- ord 2021;36(5): 1086-1103。

65.毛 D, 路透社 CM, 鲁日尼科夫 MRZ, 等。新生 EIF2AK1 和 EIF2AK2 变异体与发育迟缓、白质脑病和神经功能失代偿相关。中国生物医学工程学报(英文版)2020;

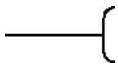
66.Kuipers DJS, Mandemakers W, Lu CS 等。与早发型全身性肌张力障碍相关的 EIF2AK2 错义变异体 Ann Neurol 2021;89(3): 485-497。

67.Musacchio T, 泽米, Reich MM, Winkelman J, Volkmann J.一个复发性 EIF2AK2 错义变异导致常染色体显性孤立性肌张力障碍。Ann Neurol 2021;89(6): 1257-1258。

68.Charlesworth G, Angelova PR, Bartolome-Robledo F, 等。HPCA 突变导致常染色体隐性原发性孤立性肌张力障碍。中国生物医学杂志 2015;26(4):657-665。

69.Atasu B, Hanagasi H, Bilgic B, 等。HPCA 是 dyt2 样肌张力障碍表型的遗传学原因。Mov Disord 2018;33(8): 1354-1358。

70.泽米, Boesch S, Maier EM, 等。编码赖氨酸特异性组蛋白甲基转移酶 2B 的 KMT2B 单倍不足可导致早发型全身型肌张力障碍。中国生物医学杂志 2016;35(6):377 - 387。



71. Meyer E, Carss KJ, Rankin J, 等。组蛋白甲基转移酶基因 KMT2B 突变可导致复杂早发性肌张力障碍。Nat Genet 2017;49(2):223-237。
72. 蔡 X, 陈 X, 吴 s, 等。VPS16 基因纯合突变导致常染色体隐性遗传的青少年原发性肌张力障碍。Sci Rep 2016;6:25834。
73. 钢 D, 泽米, 赵聪, 等。HOPS 复杂基因 VPS16 和 VPS41 的功能丧失变异体可导致与溶酶体异常相关的早发型肌张力障碍。Ann Neurol 2020;88(5): 867-877。
74. 李晓霞, 王磊, 郭勇, 万晓华。56 例早发性肌张力障碍患者 VPS16 基因突变分析 Mov Disord 2021a;36(3): 780-781。
75. 张志强, 张志强, 张志强, 等。钢 D。复发性 VPS16 型 p.Arg187* 无义变异在早发性全身性肌张力障碍。Mov Disord 2021;36(8): 1984-1985。
76. Doss S, Lohmann K, Seibler P, 等。COX20(FAM36A) 突变导致的土耳其家系隐性肌张力障碍-共济失调综合征中华神经科学杂志 2014;26(1):207-212。
77. Otero MG, Tiongson E, Diaz F, 等。导致构音障碍、共济失调和感觉神经病的新型致病性 COX20 变异体。中国神经医学杂志 2019;6(1):154-160。
78. Ozcanyuz DG、Incecik F、Herguner OM、Mungan NO、Bozdogan ST。COX20 相关构音障碍、共济失调和肌张力障碍 (FAM36A) 基因突变: 一例土耳其儿童报告。安印度神经学院 2020;23(3):399-401。
79. van Spronsen FJ, Himmelreich N, Rüfenacht V, 等。dnajc12 缺乏性高苯丙氨酸血症的异质性临床谱系: 从注意力缺陷到严重肌张力障碍和智力残疾。J 医学 Genet 2017 Aug 9;jmedgenet- 2017-104875。 <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104875>。
80. Veenma D, Cordeiro D, Sondheimer N, Mercimek-Andrews S。通过全外显子组测序重新分析确定 dnajc12 相关发育迟缓、运动障碍和轻度高苯丙氨酸血症。Genet 杂志 2018;26(12):1867-1870。
81. 张志强, 张志强, 李志强, 等。SLC39A14 突变破坏锰稳态, 导致儿童期发病的帕金森-肌张力障碍。Nat Commun 2016;7:11601。
82. Juneja M, Shamim U, Joshi A, 等。SLC39A14 新突变导致婴儿期起病的肌张力障碍相关的高高锰酸钾血症。中华基因医学杂志 2018;20(4):e3012。
83. Rodan LH, Hauptman M, D 'Gama AM, 等。SLC39A14 在两个导致锰中毒家系中的新创始人内含子变异及潜在的治疗策略。Mol Genet Metab 2018;124(2): 161-167。
84. Namnah M, Bauer M, or- shaked H, 等。继发于遗传性锰蓄积的肌张力障碍-帕金森综合征的良性 SLC39A14 病程 Mov Disord Clin Pract 2020;7(5): 569-570。
85. Kelly M, Park M, Mihalek I, 等。与 GNAO1 鸟苷三磷酸结合区相关的神经发育疾病谱系。Epilepsia 60 2019;(3): 406 - 418。
86. Wirth T, Tranchant C, Drouot N, 等。通过外显子组测序提高了对复杂肌张力障碍的诊断率。帕金森综合征 Relat Disord 2020a; 74:50-56。
87. Mencacci NE, Rubio-Agusti I, Zdebik A, 等。KCTD17 的错义突变导致常染色体显性肌阵挛-肌张力障碍。中国生物医学杂志 2015;12(6):938-947。
88. Marce-Grau A, Correa M, Vanegas MI, 等。KCTD17 新生剪接突变导致儿童期起病的进行性肌阵挛肌张力障碍。帕金森综合征 Relat Disord 2019a; 61:7-9。
89. Graziola F, Stregapede F, Travaglini L, 等。一个新的 KCTD17 突变与儿童早发型多动运动障碍相关。Parkinsonism Relat Disord 2019a; 61:4-6。
90. Todisco M, Gana S, Cosentino G, 等。kctd17 相关肌阵挛-肌张力障碍综合征: 一例不典型晚发型患者的临床和电生理表现 parkinson Relat Disord 2020a; 78:129-133。
91. Heimer G, Keratar JM, Riley LG, 等。MECR 突变可导致儿童期发病的肌张力障碍和视神经萎缩, 这是一种线粒体脂肪酸合成障碍。中国生物医学杂志 2016;35(6):329 - 331。
92. Gorukmez O, Gorukmez O, Havalı C。新型 MECP2 突变在儿童期起病的肌张力障碍、视神经萎缩和基底节信号异常。Neuropediatrics 2019;(5): 336 - 337。
93. Liskova P, Ulmanova O, Tesina P, 等。视神经萎缩伴严重广泛性神经疾病一家系 OPA1 新错义突变眼科杂志 2013;91(3):e225-e231。
94. Ortega-Suero G, Fernandez-Matarubia M, Lopez-Valdes E, Arpa J。显性视神经萎缩合并颈肌张力障碍患者的 OPA1 新错义突变。Mov Disord Clin Pract 2019;6(2): 171-173。
95. Livingston JH, Lin JP, Dale RC, 等。I 型干扰素标记可识别由于 ADAR1 突变导致的双侧纹状体坏死。医学杂志 Genet 2014a;51(2): 76-82。
96. Rice GI, Kitabayashi N, Barth M, 等。adar1 相关神经疾病的遗传、表型和干扰素生物标志物状态。Neuropediatrics 2017; 48(3): 166 - 184。
97. 武藤 V, Flex E, 库普钦斯基 Z, 等。早发型、不同程度进行性神经退行性变的双等位基因 SQSTM1 突变神经学 2018;91 (4):e319-e330。
98. Haack TB, Ignatius E, Calvo-Garrido J, 等。自噬适配器 SQSTM1/p62 缺失可导致儿童期发病的神经退行性变, 并伴有共济失调、肌张力障碍和凝视麻痹。中国生物医学杂志 2016(3):342 - 342。
99. Verloes A, Di Donato N, Masliah-Planchon J, 等。Baraitser-冬季脑额面综合征:42 例谱系的勾画。Genet 2015;23(3):292-301。
- One hundred. Conboy E, Vairo F, Waggoner D, 等。ACTB 的致病性变异; Arg183Trp, 导致青少年发病肌张力障碍、听力损失和发育迟缓, 但无中线畸形。案例代表 Genet 2017;2017:9184265。
101. Zech M, Jech R, Wagner M, 等。合并和复杂肌张力障碍的分子多样性: 来自诊断外显子组测序的见解。神经遗传学 2017;18(4):195 - 205。
102. Freitas JL, Vale TC, Barsottini OGP, Pedrosa JL。扩大了 ACTB 基因突变所致肌张力障碍-耳聋综合征的表型。Mov Disord Clin Pract 2020;7(1): 86-87。
103. Cacciagli P, Sutura-Sardo J, Borges-Correia A, 等。BCAP31 突变可导致严重的 x 连锁表型, 包括耳聋、肌张力障碍、中枢性髓鞘化低下和高尔基体紊乱。中国生物医学杂志 2013(3):579-586。
104. Albanyan S, Al Teneiji A, monn, Mercimek-Mahmutoglu S. bcap31 相关脑病和类似线粒体脑病的复杂运动障碍。Am 医学杂志 Genet A 2017;173(6): 1640-1643。
105. Mov Disord Clin Pract 2016;3(2): 197-199。
106. Rinaldi B、Van Hoof E、Corveleyn A、Van Cauter A、de Ravel T。bcap31 相关综合征: 第一份新生报告。欧洲医学杂志 Genet 2020;63(2):103732。
107. 清水 K, 欧巴 D, 南部 R, 等。BCAP31 突变导致的耳聋、肌张力障碍和脑 hyp-髓鞘化 (DDCH) 患者的可能线粒体功能障碍 Mol Genet 基因组医学 2020;8(3):e1129。
108. 高海杰, 蒋海林, 陈海辉, 等。女童 bcap31 相关综合征的新生突变和偏斜 x 失活分析 Hum Mutat 2020; 41:1775-1782。
109. Louie RJ, Collins DL, Friez MJ, Skinner C, Schwartz CE, Stevenson RE. Schimke XLID 综合征是由 BCAP31 缺失引起的。美国医学杂志 Genet A 2020;182(9): 2168-2174。
110. Zazo Seco C, Castells-Nobau A, Joo SH, 等。纯合 FITM2 突变导致耳聋-肌张力障碍综合征, 伴有运动退缩以及鱼鳞病和感觉神经病体征。疾病 Model Mech 2017;10(2): 105-118。
111. Shakir A, Wadley AF, Purcarin G, Wierenga KJ。首例 FITM2 复合杂合变异体导致的耳聋-肌张力障碍综合征。Clin Case Rep 2018;6(9): 1815-1817。
112. Riedhammer KM、Leszinski GS、Andres S、stobll - wildemann G、Wagner M。FITM2 双等位基因变异体导致的第一次复制

一种复杂的耳聋-肌张力障碍综合征。Mov Disord 2018;33(10): 1665-1666。

113.Wortmann SB, de Brouwer APM, Wevers RA, Morava E.SERAC1 缺陷症。In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA 等, eds. GeneReviews (R)). 西雅图(WA);华盛顿大学;1993。

114.Maas RR, Iwanicka-Pronicka K, Kalkan Ucar S, 等。SERAC1 突变所致进行性耳聋-肌张力障碍 67 例临床分析 Ann Neurol 2017;82(6): 1004-1015。

115.Giron C, Roze E, Degos B, 等。以成人发病的全身性肌张力障碍为 MEGDEL 综合征的主要表现。震颤其他 Hyperkinet Mov (N Y) 2018;8:554。

116.Skorvanek M, Dusek P, Rydzanicz M, 等。IRF2BPL 基因突变相关神经发育障碍:表型扩展?帕金森相关性障碍 2019;62:239-241。

117.Ginevrino M, Battini R, Nuovo S, 等。一种新的 IRF2BPL 截短变异与内溶酶体储存有关。Mol Biol Rep 2020;47(1): 711-714。

118.Ganos C, Zittel S, Hidding U, Funke C, Biskup S, Bhatia KP。IRF2BPL 突变可导致常染色体显性肌张力障碍伴构音不全、慢扫视和癫痫发作。帕金森相关障碍 2019;68:57-59。

119.Prilop L, Buchert R, Woerz S, Gerloff C, Haack TB, Zittel S,IRF2BPL 突变导致黑质纹状体变性,表现为肌张力障碍、痉挛和圆锥角膜。帕金森相关疾病 2020;79:141-143。

120.Stutterd C, Diakumis P, Bahlö M, 等。VAC14 基因突变致儿童基底节变性的神经病理学研究。Ann Clin Transl Neurol 2017;4(12): 859-864。

121.de Gusmao CM, Stone S, Waugh JL, Yang E, Lenk GM, Rodan LH。对脑深部电刺激有反应的 VAC14 基因相关帕金森-肌张力障碍 Mov Disord Clin Pract 2019;6(6): 494 - 497。

122.Kaur P, Bhavani GS, Raj A, Girisha KM, Shukla A.VAC14 纯合变异体 P . (Arg643Trp)导致纹状体黑质变性:一种新变异体报告和 VAC14 相关疾病综述。J Hum Genet 2019;64(12): 1237-1242。

123.Baumann H, Tunc S, Gunther A, Munchau A, Lohmann K, Bruggemann N.在 VAC14 相关疾病中改变同型二聚体形成并增加铁蓄积:病例报告并文献复习。帕金森相关障碍 2020;80:41-46。

124.Kortum F, Das S, Flindt M, 等。核心 FOXP1 综合征表型包括出生后小头畸形、严重智力发育迟缓、语言障碍、运动障碍和肝胚体发育不良。J Med Genet 2011a;48(6): 396-406。

125.切利尼 E, Vignoli A, 皮萨诺 T, 等。foxp1 相关癫痫性运动障碍的多动障碍。Dev Med Child Neurol 2016a;58(1): 93-97。

126.帕潘德里欧 A, 施奈德 RB, 奥古斯丁 EF, 等。描述与 FOXP1 突变相关的运动障碍。神经学 2016;86(19):1794 - 1800。

127.Coutelier M, Blesneac I, Monteil A, 等。CACNA1G 的一个反复突变改变了 Cav3.1 t 型钙通道传导,并导致常染色体显性小脑共济失调。Am J Hum Genet 2015a;97(5): 726-737。

128.Morino H, Matsuda Y, Mugunuma K, 等。低电压门控钙通道 CACNA1G 的突变改变了该通道的生理特性,导致脊髓小脑共济失调。Mol Brain 2015;8:89。

129.Chemin J, Siquier-Pernet K, Nicouleau M, 等。儿童期起病的小脑萎缩的新生突变筛查发现了 CACNA1G 钙通道基因的功能获得性突变。大脑 2018;141(7):1998 - 2013。

130.蔡浩, 余 AC, 陈志生, 等。CCDC88C 的一个新错义突变激活了 JNK 通路,并导致脊髓小脑共济失调的主要形式。J Med Genet 2014;51(9): 590-595。

131.Lenska-Mieciek M, Charzewska A, Krollicki L, 等。CCDC88C 基因新突变的波兰一家系的家族性共济失调、震颤和痴呆 Mov Disord 2019;34(1): 142-144。

132.Serrano-Munuera C, Corral-Juan M, Stevanin G, 等。脊柱小脑性共济失调伴垂直眼运动改变的新亚型映射到染色体 1p32。JAMA Neurol 2013;70(6): 764-771。

133.Seixas AI, Loureiro JR, Costa C, 等。Pentanucleotide ATTTTC 重复插入 DAB1 的非编码区,映射到 SCA37,导致脊髓小脑性共济失调。Am J Hum Genet 2017;101(1): 87 - 103。

134.Corral-Juan M, Serrano-Munuera C, Rabano A, 等。37 型脊髓小脑性共济失调的临床、遗传和神经病理学特征。大脑 2018;141(7):1981 - 1997。

135.Chao HT, Davids M, Burke E, 等。一种由 EBF3 新生变异引起的综合征性神经发育障碍。Am J Hum Genet 2017;100(1): 128-137。

136.Harms FL, Girisha KM, Hardigan AA, 等。EBF3 突变会干扰转录谱,并导致智力障碍、共济失调和面部畸形。Am J Hum Genet 2017;100(1): 117-127。

137.Sleven H, Welsh SJ, Yu J, 等。EBF3 新生突变可导致神经发育综合征。Am J Hum Genet 2017;100(1): 138-150。

138.Cadieux-Dion M, turcote - gauthier M, Noreau A, 等。扩大与 ELOVL4 突变相关的临床表型:常染色体显性遗传脊髓小脑性共济失调和角化红病的一个法国-加拿大大家系的研究 JAMA Neurol 2014;71(4): 470-475。

139.尾崎 K, Doi H, 三井 J, 等。ELOVL4 的一个新突变导致脊髓小脑性共济失调(SCA)伴热十字包征但无红角化性皮炎:SCA34 的频谱拓宽。JAMA Neurol 2015;72(7): 797-805。

140.Waters MF, Minassian NA, Stevanin G, 等。电压门控钾通道 KCNC3 突变导致退行性和发育性中枢神经系统表型。Nat Genet 2006;38(4): 447-451。

141.Finnsson J, Sundblom J, Dahl N, Melberg A, Raininko R.lmnbl 相关常染色体显性脑白质营养不良:临床和影像学病程。Ann Neurol 2015;78(3): 412-425。

142.张勇, 李军, 白锐, 等。以运动障碍为表现的 lmnbl 相关成人起病常染色体显性遗传性脑白质营养不良一例并文献复习前沿神经科学 2019;13:1030。

143.Gennarino VA, Palmer EE, McDonell LM, 等。轻度 PUM1 突变与成年起病的共济失调相关,而单倍功能不全可导致发育迟缓和癫痫发作。Cell 2018;172(5): 924-936 e911。

144.赖 kl, 廖永昌, 蔡 pc, 萧 CT, 宋 bw, 李永昌。在台湾小脑性共济失调队列中研究 PUM1 突变。parkinson Relat Disord 2019; 66:220-223。

145.陈 dh, JE 以下, 岛村 A, 等。共济失调-全血细胞减少综合征由 SAMD9L 错义突变引起。Am J Hum Genet 2016;98(6): 1146-1158。

146.Tesi B, Davidsson J, Voss M, 等。功能获得性 SAMD9L 突变可导致血细胞减少、免疫缺陷、MDS 和神经症状综合征。血液 2017;129(16):2266 - 2279。

147.沈 xm, Selcen D, Brengman J, Engel AG。突变体 SNAP25B 会导致肌无力、皮质过度兴奋性、共济失调和智力障碍。神经学 2014;83(24):2247 - 2255。

148.福田 H, Imagawa E, 滨中 K, 等。来自以色列家庭的两个患病兄弟姐妹出现了一种新的错义 SNAP25b 突变,表现为癫痫发作和小脑性共济失调。J Hum Genet 2018;63(5): 673-676。

149.Heyne HO, Singh T, Stamberger H, 等。神经发育障碍合并癫痫的新生变异 Nat Genet 2018;50(7): 1048-1053。

150.Serra A, Fattori F, Rizza T, 等。TUBB2A 的驱动蛋白结合缺陷导致类似于 saccinopathy 的进行性痉挛性共济失调综合征。Hum Mol Genet 2018;27(11): 1892-1904。

151.蔡帅, 李军, 吴燕, 蒋燕。TUBB2A 新生突变导致婴儿期起病的癫痫和发育迟缓。J Hum Genet 2020;65(7): 601-608。

152.Hu H, Kahrizi K, Musante L, 等。近亲家庭中智力残疾的遗传学研究。Mol Psychiatry 2019;24(7):1027 - 1039。

153.Aslam F, Naz S.由于 ABCA2 变异引起的共济失调和构音障碍:表型谱的延伸。帕金森病(parkinson) Relat Disord 2019; 64:328-331。

154.Ghosh SG, Becker K, Huang H, 等。编码 adp 核糖基水解酶 3 的 ADPRHL2 双等位基因突变导致退行性儿童应激性癫痫性共济失调综合征。中国医学杂志, 2018;103(3):431 -439。

155. Danhauser K, Alhaddad B, Makowski C, 等。双等位基因 ADPRHL2 突变可导致神经退行性变伴发育迟缓、共济失调和轴索神经病。Am J Hum Genet 2018;103(5): 817 - 825。

156.Valence S, Cochet E, Rougeot C, 等。先天性共济失调的外显子组测序发现了两个新的候选基因, 并强调了一些先天性共济失调与早期婴儿癫痫性脑病之间的病理生理联系。Genet Med 2019;21(3): 553-563。

157.Mahjoub A, Cihlarova Z, Tetreault M, 等。BRAT1 中与非进行性小脑性共济失调相关的纯合子致病性变异。Neurol Genet 2019;5(5):e359。

158.Butler KM, Holt PJ, Milla SS, da Silva C, Alexander JJ, Escayg A.CACNA2D2 复合杂合变异导致的癫痫性脑病和小脑萎缩。案例代表 Genet 2018;2018:6308283。

159.Punetha J, Karaca E, Gezdirici A, 等。癫痫性脑病和小脑萎缩中的双等位基因 CACNA2D2 变异体 Ann Clin Neurol 杂志 2019;6(8):1395-1406。

160. Martinez Lyons A, Ardissonne A, Reyes A, 等。COA7(C1orf163/RESA1)突变与线粒体白质脑病和细胞色素 c 氧化酶缺乏症相关。中华医学杂志 Genet 2016;53(12):846-849。

161.Higuchi Y, Okunushi R, Hara T, 等。COA7 突变可导致脊髓小脑性共济失调伴轴索神经病。Brain 2018;141(6): 1622-1636。

162.Paesold-Burda P, Maag C, Troxler H, 等。COG5 缺乏可导致中度先天性糖基化障碍。中国生物医学杂志 2009;18(22):438 - 438。

163.王新, 韩磊, 王新, 等。鉴定两个引起先天性糖基化障碍的 COG5 新突变。Front Genet 2020;11:168。

164.Wilstrout K, Ferrer A, van de Laar I 等。DOCK3 变异可导致发育迟缓和肌张力低下。Eur J Hum Genet 2019;27 (8):1225 - 1234。

165.Helbig KL, mroskc, Moorthy D, Sajan SA, Velinov M.DOCK3 的双等位基因功能丧失变异体可导致肌张力低下、共济失调和智力障碍。Clin Genet 2017;92(4):430-433。

166.Iwata-Otsubo A, Ritter AL, Weckselbatt B, 等。DOCK3 相关神经发育综合征:DOCK3 基因双等位基因缺失伴发育迟缓和肌张力低下男重一例。Am J Med Genet A 2018;176(1): 241-245。

167.Marelli C, Guissart C, Hubsch C, 等。在遗传性共济失调患者中, Mini-exome 耦合到基于读取深度的拷贝数变异分析。Hum Mutat 2016;37(12): 1340-1353。

168.张海峰, 张海峰, 张海峰, 等。着色性干皮病互补组 F:伴有舞蹈病的小脑性共济失调的罕见病因。中国 Neurol 杂志 2017;376:198-201。

169.Doi H, Koyano S, Miyatake S 等。ERCC4 突变患者的小脑性共济失调显性表型。J Hum Genet 2018;63(4): 417 - 423。

170.Shanbhag NM, Geschwind MD, DiGiovanna JJ, 等。以神经变性为首发症状的 2 例成人着色性干皮病 f 组 Neurol Genet 2018;4(3):e240。

171.Eidhof I, Baets J, Kamsteeg EJ, 等。GDAP2 突变意味着一种新的小脑共济失调对细胞应激的易感性。大脑 2018;141(9):2592 - 2604。

172.Breza M, Bourinaris T, Efthymiou S, 等。成人起病的小脑共济失调患者的纯合 GDAP2 功能丧失变异型。大脑 2020;143 (6):e49。

173.董海林, 程海林, 白刚, 沈勇, 吴志智。新 GDAP2 致病变异导致常染色体隐性遗传脊髓小脑共济失调 -27 (SCAR27) 家系。大脑 2020;143 (6):e50。

174.Krygier M, Kwarciany M, Wasilewska K, 等。波兰共济失调队列的一项研究表明遗传异质性, 并指出 MTCL1 是一种新的候选基因。Clin Genet 2019;95(3):415-419。

175.焦 B, 周 Z, 胡 Z, 等。同源家系遗传性共济失调和痉挛性截瘫遗传诊断的纯合子作图和下一代测序。parkinson Relat Disord 2020; 80:65-72。

176.Anazi S, Maddirevula S, Salpietro V, 等。扩大智障的遗传异质性。中国生物医学杂志 2017;36(11 - 12):1419-1429。

177.Monfrini E, Straniero L, Bonato S, 等。神经筋膜蛋白(Neurofascin, NFASC)基因突变导致常染色体隐性共济失调伴脱髓鞘神经病。parkinson Relat Disord 2019; 63:66-72。

178.Kvamung M, Shahsavani M, Taylan F, 等。双等位基因 NFASC 突变和全长 NF186 缺失患者的共济失调。Genet2019;10:896。

179.Wheway G, Schmidts M, Mans DA, 等。一种基于 sirna 的功能基因组学筛选, 用于鉴定纤毛发生和纤毛病基因的调控因子。《Nat Cell Biol 2015;17(8):1074 - 1087》。

180.Hebbar M, Kanthi A, Shukla A, Bielas S, Girisha KM. PIBF1 的双等位基因 36-bp 插入与 Joubert 综合征相关。中国生物医学杂志 2018;35(8):935-939。

181.Ott T, Kaufmann L, Granzow M, 等。非洲蛙作为研究 Joubert 综合征的模型:PIBF1 复合杂合变异体的人类患者的病例。Front Physiol 2019;10:134。

182.布拉斯 J, 阿隆索 I, 巴博特 C, 等。PNKP 突变导致隐性共济失调伴动眼肌失用症 4 型。中国生物医学工程学报, 2015(3):474-479。

183.Tzoulis C, Sztromwasser P, Johansson S, Gjerde IO, Knappskog P, Bindoff LA. 通过全外显子组测序在一例散发性共济失调和水肿的挪威患者中发现 PNKP 突变。小脑 2017;16(1):272 - 275。

184.Schiess N, Zee DS, Siddiqui KA, Szolics M, El-Hattab AW. 共济失调-动眼肌失用症 4 型同胞的新 PNKP 突变《神经基因学报》2017;31(1-2):23-25。

185.Rudenskaya GE, Marakhonov AV, Shchagina OA, 等。共济失调伴动眼肌失用症 4 型伴 PNKP 的两个白俄罗斯家系的常见“葡萄牙”突变和新突变。儿科学杂志 2019;8(2):58-62。

186.Gatti M, Magri S, Nanetti L, 等。从先天性小头畸形到成人发病的小脑性共济失调:PNKP 基因突变患者的不同表型和重叠表型。中国医学杂志 2019;179(11):2277-2283。

187.Cortese A, Simone R, Sullivan R, 等。RFC1 内含子重复序列的双等位基因扩增是迟发性共济失调的常见原因。Nat Genet 2019;51(4): 649-658。

188.Rafehi H, Szmulewicz DJ, Bennett MF, 等。基于生物信息学的扩增重复序列鉴定:RFC1 的非参考内含子五聚体扩增导致 CANVAS。Am J Hum Genet 2019;105(1): 151-165。

189.Akcimen F, Ross JP, Bourassa CV, 等。加拿大和巴西共济失调队列中 RFC1 重复扩增的研究:识别新的构象 Front Genet 2019;10:1219。

190.Cortese A, 刘志强, 王志强, 等。小脑共济失调, 神经病变, RFC1 重复扩张所致前庭反射综合征大脑 2020;143(2):480 - 490。

191.Traschütz A, Cortese A, Reich S 等。多系统 RFC1 疾病的自然史、表型谱和鉴别特征。神经学 2021;96 (9):e1369-e1382。

192.Lalani SR, Liu P, Rosenfeld JA, 等。复发性肌无力伴横纹肌溶解, 代谢危机, 并发心律失常

运动障碍, 2022 年27

到双等位基因 TANGO2 突变。Am J Hum Genet 2016;98(2): 347-357。

193.Kremer LS, Distelmaier F, Alhaddad B, 等。TANGO2 的双等位基因截短突变可导致婴儿期起病的反复代谢危象伴脑心肌病。Am J Hum Genet 2016;98(2): 358-362。

194.Jennions E, Hedberg-Oldfors C, Berglund AK, 等。TANGO2 缺乏症是神经发育迟缓的原因, 对线粒体能量代谢有间接影响。J Inherit Metab Dis 2019;42(5): 898-908。

195.Marin-Valencia I, Gerondopoulos A, Zaki MS, 等。TBC1D23 纯合突变可导致非退行性脑桥小脑发育不全。Am J Hum Genet 2017;101(3): 441-450。

196.Ivanova EL, mao - them FT, Riazuddin S, 等。TBC1D23 的纯合截短变异体可导致脑桥小脑发育不全并改变皮质发育。中国生物医学工程杂志 2017;101(3):428-440。

197.Laugwitz L, Buchert R, Groeschel S, 等。ponto 小脑发育不全 11 型:遗传缺陷是否决定了小脑病理的时机?Eur J Med Genet 2020;63(7):103938。

198.钱燕, 王浩, 金涛, 等。一种新型 TSEN54 突变引起的家族性迟发性遗传性共济失调, 类似脑桥小脑发育不全。Mol Med Rep 2014;10(3): 1423-1425。

199.Arslan EA, Oncel I, Ceylan AC, Topcu M, Topaloglu H.下一代测序基因面板诊断儿童共济失调患者的遗传和表型特征。Brain Dev 2020;42(1): 6- 18。

200.Hoch NC, Hanzlikova H, Rulten SL, 等。XRCC1 突变与 PARP1 过度激活和小脑共济失调相关。自然 2017;541(7635):87 - 91。

201.O 'Connor E, Vandrovцова J, Bugiardini E, 等。XRCC1 突变可导致小脑共济失调和周围神经病变。J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89(11): 1230-1232。

202.Gal A, Balicza P, Weaver D, 等。MSTO1 是一种细胞质前线粒体融合蛋白, 其突变可导致人类肌病和共济失调。EMBO Mol Med 2017;9(7): 967-984。

203.Li K, 金 R, Wu X.全外显子组测序发现与小脑共济失调和肌病相关的 MSTO1 基因罕见复合杂合突变。Eur J Med Genet 2020b;63(1): 103623。

204.纳斯卡 A、斯科顿 C、扎哈里耶娃 I 等。MSTO1 的隐性突变可导致线粒体动力学障碍, 导致肌病和共济失调。Hum Mutat 2017;38(8): 970-977。

205.Genis D, Ortega-Cubero S, San Nicolas H, 等。杂合子 STUB1 突变导致家族性共济失调伴认知情感综合征(SCA48)。神经学 2018;91(21):e1988-e1998。

206.De Michele G, Lieto M, Galatolo D, 等。脊髓小脑性共济失调 48 例, 表现为与认知、精神和锥体外系特征相关的共济失调:来自两个意大利家庭的报告。帕金森病相关失调 2019;65:91-96。

207.Lieto M, Riso V, Galatolo D, 等。8 个无关的意大利家族中 48 型脊髓小脑性共济失调的复杂表型。Eur J Neurol 2020;27(3): 498-505。

208.陈 dh, Latimer C, Yagi M, 等。杂合 STUB1 错义变异体可导致共济失调、认知功能下降和 STUB1 错定位。Neurol Genet 2020a;6(2): 1-13。

209.Capitanio GL, Leone M, Croce S, Schiapparelli P.用细胞荧光法评价人子宫内膜上皮培养中的孕激素受体。Boll Soc Ital Biol Sper 1988;64(7): 671 - 676。

210.Mol MO, van Rooij JGJ, Brusse E, 等。一个 STUB1 杂合突变家系的临床和病理表型分析。Neurol Genet 2020;6(3):e417。

211.Roux T, Barbier M, Papin M, 等。小脑共济失调 STUB1 变异的临床、神经病理学和遗传学特征:主要认知障碍的常见原因 Genet Med 2020;22(11):1851-1862。

212.拉威尔 JM, Benkirane M, 卡尔梅尔斯 N, 等。扩大 STIP1 同源性和 U-box 含蛋白 1 相关共济失调的临床谱。中华神经科学杂志 2021;268(5):1927-1937。

213.陈志强, 陈志强, 陈志强, 等。MT-ATP6 线粒体病变异体:218 例已发表病例和 14 例新发病例队列的表型和生化特征分析 Hum Mutat 2019;40(5): 499-515。

214.Ng YS, Martikainen MH, Gorman GS, 等。MT-ATP6 的致病变异体:一项基于英国的线粒体疾病队列研究 Ann Neurol 2019;86(2): 310-315。

215.Bugiardini E, Bottani E, Marchet S, 等。扩大 MT-ATP6 截短突变的分子和表型谱。Neurol Genet 2020a;6(1):e381。

216.Strendel C, Neuhofer C, Floride E, 等。描述 MT- atp6 相关疾病:从孤立性神经病变到早发性神经退行性变。Neurol Genet 2020;6(1):e393。

217.Pandolfo M、Rai M、Remiche G、Desmyter L、Vandermoot I.小脑性共济失调、神经病变、听力损失和 AIFM1 突变导致的智力障碍。Neurol Genet 2020;6(3):e420。

218.Bogdanova-Mihaylova P, Alexander MD, Murphy RP, 等。爱尔兰一家系 aifm1 相关疾病的临床谱系, 从轻度神经病变到重度小脑共济失调伴色盲 J Peripher Nerv Syst 2019;24(4): 348-353。

219.川井 T, 山崎 H, 山上 K, 等。日本共济失调感觉神经病变听力障碍患者的 AIFM1 新错义突变。中华神经科学杂志 2020;409:116584。

220.王 q, 星星 L, 丁 z, 齐 Y, 刘毅。全外显子组测序在中国一个家族中发现了与 x 连锁隐性听力损失相关的凋亡诱导因子基因的新变体。Genet Mol Biol 2019;42(3): 543-548。

221.sybe S, Hedrich UBS, Riesch E 等。KCNA2 新发的功能丧失或获得性突变可导致癫痫性脑病。Genet2015;47(4):393-399。

222.王海峰, 王海峰, 王海峰, 等。KCNA2 反复突变是遗传性痉挛性截瘫和共济失调的新病因。安神经杂志 2016a;80(4): 638-642。

223.Corbett MA, Bellows ST, Li M, 等。显性 KCNA2 突变可导致发作性共济失调和药物反应性癫痫。神经学 2016;87(19):1975 - 1984。

224.Masnada S, Hedrich UBS, Gardella E 等。kcn2 相关性脑病的临床谱和基因型-表型关联。大脑 2017;140(9):2337 - 2354。

225.Seong E, Insolera R, Dulovic M, 等。VPS13D 突变可导致一种新的隐性共济失调伴痉挛和线粒体缺陷。Ann Neurol 2018;83(6): 1075-1088。

226.Gauthier J, Meijer IA, Lessel D, 等。VPS13D 隐性突变可导致儿童期起病的运动障碍。Ann Neurol 2018;83(6): 1089-1095。

227.Koh K, Ishiura H, Shimazaki H 等。vps13d 相关疾病表现为纯粹和复杂的遗传性痉挛性截瘫。Mol Genet Genomic Med 2020a;8(3):e1108。

228.Dziurdzik SK, Bean BDM, Davey M, Conibear E.VPS13D 痉挛性共济失调突变破坏了酵母 Vps13 中保守的接头结合位点。Genet 2020;29(4):635-648。

229.Gan-Or Z, Bouslam N, Birouk N, 等。CAPN1 基因突变可导致常染色体隐性遗传性痉挛性截瘫。北京大学学报(自然科学版)2016;

230.Wang Y, Hersheson J, Lopez D, 等。CAPN1 基因缺陷导致小鼠和人类小脑发育和小脑共济失调的改变。Cell Rep 2016a;16(1): 79-91。

231.Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, 等。发育性和癫痫性脑病中复发性的从头突变的高发生率。中国生物医学杂志 201701(5):624 - 624。

232.Den K, 工藤 Y, 加藤 M, 等。复发性 NUS1 经典剪接供区突变致癫痫、肌阵挛、共济失调和脊柱侧凸二例 BMC Neurol 2019;19(1): 253。

233.荒木 K, 中村 R, 伊藤 D, 等。癫痫、小脑共济失调和震颤一家系的 NUS1 突变癫痫 Res 2020;164:106371。

234.Gunzler SA, DeBrosse SD。以全身型肌张力障碍为主要特征的 NUS1 基因突变病例。Can J Neurol Sci 2021a;48(3): 433 - 434。

235.Zuniga-Ramirez C, de Oliveira LM, Kramis-Hollands M, 等。•肌张力障碍和共济失调之外:扩大 SQSTM1 突变的表型。parkinson Relat Disord 2019; 62:192-195。

236.Vedartham V, Sundaram S, Nair SS, Ganapathy A, Mannan A、Menon R.纯合子 sequestosome 1(SQSTM1)突变:儿童期起病的进行性小脑共济失调伴垂直凝视麻痹的罕见病因。Ophthalmic Genet 2019;40(4): 376-379。

237.Appel-Cresswell S, Guella I, Lehman A, Foti D, Farrer MJ 。PSEN1;Met233Val 在复杂的神经退行性运动和神经精神障碍。J Mov Disord 2018;11(1): 45-48。

238.Ryan NS, Nicholas JM, Weston PSJ, 等。常染色体显性遗传性阿尔茨海默病的临床表型和遗传关联:一个病例系列 Lancet Neurol 2016;15(13): 1326-1335。

239.Seliverstov Y, Kanivets I, Illarioshkin S.脊髓小脑共济失调样表现的 M233V PSEN1 突变。小脑 2020;19(5): 744 - 747。

240.Testi S, Peluso S, Fabrizio GM, 等。散发性早发型阿尔茨海默病伴明显小脑共济失调患者的新 PSEN1 突变中华老年痴呆症杂志 2014;41(3):709-714。

241.Hayer SN, Deconinck T, Bender B, 等。STUB1/CHIP 突变导致 Gordon Holmes 综合征, 是广泛的多系统神经退行性变的一部分:来自四种新型突变的证据。Orphanet J Rare Dis 2017;12(1):31。

242.Diggle CP, Sukoff Rizzo SJ, Popielek M, 等。PDE10A 双等位基因突变可导致纹状体 PDE10A 缺失和婴儿期起病的多动运动障碍。Am J Hum Genet 2016;98(4): 735 - 743。

243.Mencacci NE, Kamsteeg EJ, Nakashima K, 等。PDE10A 新生突变可导致儿童期起病的舞蹈症伴双侧纹状体病变。Am J Hum Genet 2016;98(4): 763-771。

244.Schirrinzi T, Garone G, Travaglini L, 等。GNAO1 变异体中运动障碍的现象学和临床病程:来自分析性综述的结果。Parkinsonism Relat Disord 2019;61: 19-25。

245.山下 Y, 小川 T, 大垣 K, 等。gnao1 相关运动障碍患者使用定向脑深部刺激和左旋多巴的神经影像学评估和成功治疗:一例报告。中国神经科学杂志 2020;411:116710。

246.Santens P, Van Damme T, Steyaert W, 等。RNF216 突变是常染色体隐性遗传亨廷顿样病的新病因。神经学 2015;84(17):1760 - 1766。

247.Lieto M, Galatolo D, Roca A, 等。明显的性腺功能减退症可能不是无名指蛋白 216 的哨兵信号:两种与共济失调、舞蹈病和生育能力相关的新突变。Mov Disord Clin Pract 2019;6(8): 724-726。

248.陈 kl, 赵广旭, 王宏, 等。一种与常染色体隐性亨廷顿样病相关的新发 RNF216 突变。Ann Clin Transl Neurol 2020b;7(5): 860-864。

249.Togashi N, Fujita A, 涩谷 M, 等。伴有非进展性早发肌阵挛性震颤和罕见广泛性癫痫的 DHDDS 变异患者 15 年随访。Brain Dev 2020;42(9): 696 - 699。

250.吴 y, Arai AC, Rumbaugh G, 等。嗜离子型 AMPA 受体 3 突变改变通道特性, 与人类中度认知障碍相关。中国生物医学工程学报 2007;104(46):18163-18168。

251.Piard J, Bereau M, XiangWei W, 等。GRIA3;2477G > A 型会引起夸张的惊跳反射、舞蹈病和多灶性肌阵挛。Mov Disord 2020;35(7): 1224-1232。

252.Trivisano M, Santarone ME, Micalizzi A, 等。GRIA3 错义突变是导致 x 连锁发育性和癫痫性脑病的原因。夺取 2020;82:1-6。

253.Patino LC, Battu R, Ortega-Recalde O, 等。外显子组测序是变异性晚期婴儿神经元蜡样脂褐沉着病分子诊断的有效工具。PLoS One 2014;9(10):e109576。

254.科吉娜 AA, 奥库涅娃 EG, 巴瑞什尼科娃 NV 等。俄罗斯 1 例 7 型神经元性蜡样脂褐沉着患者中出现一种新型 MFSD8 突变:1 例报告。BMC Med Genet 2018;19(1): 151。

255.滨中 K, Imagawa E, Koshimizu E, 等。SEMA6B 最后一个外显子的新截短变异体可导致进行性肌阵挛性癫痫。Am J Hum Genet 2020;106(4): 549-558。

256.Herzog R, Hellenbroich Y, Bruggemann N, 等。与 sema6b 相关的进行性肌阵挛癫痫的唑尼沙胺反应性肌阵挛。Ann Clin Transl Neurol 2021;8(7): 1524-1527。

257.李强, 刘明, 黄 DP, 等。SEMA6B 新发变异致进行性肌阵挛性癫痫 -11 一例并文献复习。J Mol Neurosci 2021b;71(9): 1944-1950。

258.小珍 S, 范 Y, 方 Y, 等。早发型癫痫患者 SEMA6B 的新截短和错义变异体 Front Cell Dev Biol 2021;9:633819。

259.Courage C, Oliver KL, Park EJ, 等。进行性癫痫肌阵挛-残余未解病例具有显著的遗传异质性, 包括多利可依赖蛋白糖基化途径基因。Am J Hum Genet 2021;108(4): 722-738。

260.Wagnon JL, Mencacci NE, Barker BS, 等。钠通道 SCN8A 在家族性孤立性肌阵挛中的部分功能丧失中国生物医学杂志 2018;39(7):965-969。

261.Gardella E, Marini C, Trivisano M, 等。SCN8A 发育性癫痫性脑病表型。神经学 2018;91 (12):e1112-e1124。

262.Denis J, Villeneuve N, Cacciagli P, 等。19 例 scn8a 相关性癫痫患者的临床研究:EEG 和癫痫发作的两种起病模式。Epilepsia 60 2019;(5): 845 - 856。

263.林田 T, 斋藤 Y, 石井 A, 等。cacna1a 相关早发型脑病伴肌阵挛癫痫一例 Brain Dev 2018;40(2): 130-133。

264.吕燕, 王铮, 刘超, 崔玲。常染色体隐性遗传进行性肌阵挛癫痫家系 CACNA1A 新突变的鉴定。神经精神科疾病治疗 2017;13:2631 - 2636。

265.Mordel P, Schaeffer S, Dupas Q 等。导致 NARP(神经病、共济失调和色素性视网膜炎)综合征的线粒体 ATP 6 基因 2 bp 缺失。Biochem Biophys Res Commun 2017;494(1-2): 133-137。

266.Inui T, Kobayashi S, Ashikari Y, 等。EEF1A2 基因突变所致伴持续顶叶 δ 活动的早发型肌阵挛发作 2 例。Brain Dev 2016;38(5): 520-524。

267.Lam WW, Millichap JJ, Soares DC, 等。新发 EEF1A2 错义突变导致癫痫和智力障碍。Mol Genet Genomic Med 2016;4(4): 465-474。

268.De Rinaldis M, Giorda R, Trabacca A.轻度癫痫表型与从头 eef1a2 突变相关:病例报告和回顾。Brain Dev 2020;42(1): 77-82。

269.Rudolf G, Lesca G, Mehrjouy MM, 等。维甲酸相关核受体(retinoid-related nuclear receptor, ROR β)基因功能丧失与癫痫。Eur J Hum Genet 2016;24(12): 1761-1770。

270.Sadleir LG, de Valles-Ibanez G, King C, 等。遗传性 ROR β 致病变异:光敏遗传性广泛性癫痫和枕叶癫痫的重叠。癫痫 2020;61(4):e23 - e29。

271.廖 y, Anttonen AK, Liukkonen E, 等。SCN2A 突变与新生儿癫痫、晚发型发作性共济失调、肌阵挛和疼痛相关。神经学 2010;75(16):1454 - 1458。

272.黄强, 于磊, 马敏, 祁辉, 吴颖。SCN2A 新突变致青少年起病的肌阵挛家系一例。医学(Baltimore) 2019;98(8):e14698。

273.李金生, 金 SH, 金 B, 等。爆发抑制型早发癫痫性脑病病因分类的遗传诊断和临床特征。癫痫 Res 2020;163: 106323。

274.Tang S, Addis L, Smith A, 等。伴有肌阵挛性弛缓性癫痫的表型和遗传谱。癫痫病 2020;61(5):995-1007。

275.平莱德 T, 服部 A, idea D, 等。SETD1B 中的 De novo 变异可导致智力残疾、自闭症谱系障碍和伴有肌阵挛缺失的癫痫。癫痫病公开 2019;4(3):476-481。

276.Indelicato E, Boesch S.从基因型到表型:在下一代测序时代扩大 CACNA1A 变异的临床谱。Front Neurol 2021;12:639994。

277.Rinaldi C, Schmidt T, Situ AJ, 等。CPT1C 突变与纯常染色体显性痉挛性截瘫相关。JAMA Neurol 2015;72(5): 561-570。

278.洪 D, 从丽, 钟松, 刘丽, 徐勇, 张军。一种新的 CPT1C 变异导致纯遗传性痉挛性截瘫, 临床病程良性。中华神经医学杂志 2019;6(3):610-614。

279.Farazi Fard MA, Rebelo AP, Buglo E, 等。UBAP1 截短突变可导致遗传性痉挛性截瘫。Am J Hum Genet 2019;104(4): 767-773。

280.林 X, 苏 HZ, 董艾尔, 等。UBAP1 的 Stop-gain 突变可导致纯常染色体显性痉挛性截瘫。大脑 2019 b;142(8): 2238 - 2252。

281.Nan H, Ichinose Y, Tanaka M, 等。UBAP1 突变可导致幼年发病的遗传性痉挛性截瘫(SPG80), 并损害 UBAP1 靶向核内体。J Hum Genet 2019a;64(11):1055 - 1065。

282.顾 S, 陈 ca, Rosenfeld JA, 等。UBAP1 截短变异体与儿童期发病的非综合征型遗传性痉挛性截瘫相关 Hum Mutat 2020;41(3): 632-640。

283.Bourinaris T, Smedley D, Cipriani V, 等。100,000 基因组计划中青少年遗传性痉挛性截瘫的 UBAP1 突变鉴定 Eur J Hum Genet 2020;28(12): 1763-1768。

284.Novarino G, Fenstermaker AG, Zaki MS, 等。外显子组测序将皮质脊髓运动神经元疾病与常见的神经退行性疾病联系起来。科学 2014;343(6170):506 - 511。

285.Mamelona J, Crapoulet N, Marrero A. ENTPD1 基因错义突变所致 64 型痉挛性截瘫新发病例。Hum Genome Var 2019;6:5。

286.侯赛因 RA, 格里梅尔, Wagner M, 等。双等位基因 HPDL 变异体可导致从新生儿脑病到青少年发作的痉挛性截瘫等神经退行性疾病。Am J Hum Genet 2020;107(2): 364-373。

287.Wiessner M, Maroofian R, Ni MY, 等。HPDL 双等位基因变异可导致单纯性和复杂性遗传性痉挛性截瘫。大脑 2021;144(5):1422 - 1434。

288.Lossos A, Elazar N, Lerer I, 等。髓磷脂相关糖蛋白基因突变导致 Pelizaeus-Merzbacher 病样障碍。脑 2015;138(Pt 9):2521-2536。

289.张志强, 张志强, 张志强, 等。PCYT2 突变破坏髓脂生物合成, 引起复杂的遗传性痉挛性截瘫。大脑 2019;142(11):3382 - 3397。

290.Velez-Santamaria V, Verdura E, Macmurdo C, 等。扩大 pcyt2 相关疾病的临床和遗传谱。大脑 2020;143 (9):e76。

291.Wagner M, Osbom DPS, Gehweiler I 等。RNF170 中的双等位变异与遗传性痉挛性截瘫有关。Nat Commun 2019;10(1):4790。

292.de saint Agathe JM, Mercier S, Mahe JY, 等。mf170 相关的遗传性痉挛性截瘫:一种新型突变的证实。Mov Disord 2021;36(3): 771-774。

293.郭志强, 张志强, 张志强, 等。鸟氨酸代谢的改变导致显性和隐性遗传性痉挛性截瘫。脑 2015b;138(Pt 8):2191-2205。

294. 潘莎 E, Escamilla-Honrubia JM, Marco-Marin C, 等。ALDH18A1 基因突变导致显性痉挛性截瘫 SPG9:功能效应丧失和显性负性机制的合理性。139(Pt 1):e3。

295.Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, 等。Allan-Hemdon- Dudley 综合征和单羧酸转运蛋白 8 (MCT8) 基因。Am J Hum Genet 2005;77(1): 41-53。

296.Namba N, Etani Y, Kitaoka T, 等。MCT8 甲状腺激素转运体突变患者的临床表型和内分泌学研究欧洲儿科杂志 2008;167(7):785-791。

297.Hedera P.遗传性痉挛性截瘫概述。In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA 等, eds. GeneReviews (R)。西雅图(WA);华盛顿大学;1993。

298.金 JH, 金 YM, Yum MS, 等。2 例单羧酸转运体 8 突变的 allen - hemdon - dudley 综合征患者的临床和内分泌特征。中华儿科杂志 2015;83(4):288-292。

299.Bilguvar K, Tyagi NK, Ozkara C, 等。神经元泛素水解酶 UCHL1 功能的隐性丧失导致早发型进行性神经变性。Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110(9): 3489 - 3494。

300.Rydning SL, backke PH, Sousa MML, 等。新的 UCHL1 突变揭示了泛素加工的新见解。Hum Mol Genet 2017;26(6): 1031-1040。

301.Das Bhowmik A, Patil SJ, Deshpande DV, Bhat V, Dalal A.印度常染色体隐性遗传性痉挛性截瘫-79 家系中 UCHL1 的新剪接位点变异。J Hum Genet 2018;63(8): 927-933。

302.Manole A、Mannikko R、Hanna MG、SYNAPS 研究组、Kullmann DM、Houlden H. KCNA2 新生突变可引起遗传性痉挛性截瘫。Ann Neurol 2017;81(2): 326-328。

303.杜 W, Bautista JF, 杨 H, 等。人癫痫和阵发性运动障碍中的钙敏感钾通道病。Nat Genet 2005;37(7): 733-738。

304.张志波, 田 MQ, 高凯, 蒋元伟, 吴勇。新生 KCNMA1 基因突变在早发型阵发性运动障碍伴发育迟缓患儿中的应用。Mov Disord 2015;30(9):1290 - 1292。

305.Oligati S, Skorvanek M, Quadri M, 等。属于 ECHS1 缺陷表型谱的阵发性运动诱发的肌张力障碍 Mov Disord 2016;31(7): 1041-1048。

306.Mahajan A, Constantinou J, Sidiropoulos C.ECHS1 缺陷相关的阵发性运动诱发的运动障碍:病例表现和干预的初步获益中华神经科学杂志 2017;64(1):185-187。

307.Masnada S, Parazzini C, Bini P, 等。短链烯酰辅酶 a 水合酶-1 (ECHS1) 缺乏症的表型谱。Eur J pediatric Neurol 2020; 28:151-158。

308.Illsinger S, Korenke GC, Boesch S, 等。3 例双等位基因 ECHS1 变异体患者的阵发性和非阵发性肌张力障碍:扩展神经疾病谱和治疗方法欧洲医学杂志 Genet 2020;63(11):104046。

309.田文涛, 黄新军, 毛晓霞, 等。富脯氨酸跨膜蛋白 2 阴性阵发性运动发育障碍:163 例患者的临床和遗传分析。Mov Disord 2018;33(3): 459-467。

310.陈雅姿, 松下敏, 陈志强, 等。常染色体显性家族性运动障碍和面肌无力:单外显子组测序发现腺苷酸环化酶 5 突变。Arch Neurol 2012;69(5): 630-635。

311.Najim al-Din AS, wrikat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M.苍白球锥体变性, 核上性上视性麻痹和痴呆:Kufor-Rakeb 综合征。《神经学报》1994;89(5):347-352。

312.MI Behrens, Bruggemann N, Chana P, 等。ATP13A2 突变致 Kufor-Rakeb 综合征智利家系的临床谱分析 Mov Disord 2010;25(12): 1929-1937。

313.Balint B, Damasio J, Magrinelli F, Guerreiro R, Bras J, Bhatia KP。ATP13A2 突变的精神病学表现。Mov Disord Clin Pract 2020;7(7): 838-841。

314.Estrada-Cuzcano A, Martin S, Chamova T, 等。ATP13A2/PARK9 基因失活突变可导致复杂遗传性痉挛性截瘫 (SPG78)。大脑 2017;140(2):287 - 305。

315.de Bot S, Kamsteeg EJ, Van deWarrenburg BPC。ATP13A2 突变导致的复杂遗传性痉挛性截瘫:名字里有什么?大脑 2017;140(12):药剂。

316.魏 Q, 董海林, 潘丽丽, 等。中国隐性遗传性痉挛性截瘫患者的临床特征及遗传谱。Transl Neurodegener 2019;8:19。

317.Estiar MA, Leveille E, Spiegelman D, 等。遗传性痉挛性截瘫 ATP13A2 的临床和遗传学分析扩大了表型。Mol Genet Genomic Med 2020;8(3):e1052。

318.Pietrzak A, Badura-Stronka M, Kangas-Kontio T, 等。共济失调变异型 Kufor-Rakeb 综合征的临床和超微结构表现 Folia Neuropathol 2019;57(3): 285-294。

319.De Michele G, Galatolo D, Lieto M, 等。ATP13A2 新纯合突变所致共济失调-肌阵挛综合征。Parkinsonism Relat Disord 2020; 76:42-43。

320.Miranda M, Harmuth F, Bustamante ML, 等。两名智利同胞的 ATP13A2 突变中间表型:走向帕金森综合征和遗传性痉挛性截瘫之间的连续。帕金森病相关性失调 2020;81:45-47。

321.Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro RJ。帕金森病基因 ATP13A2 突变导致神经元蜡样脂褐质沉积症。Genet 2012;21(12):2646-2650。

322.Montaut S, Tranchant C, Drouot N, 等。鉴定运动障碍相关基因的目标基因组评估。JAMA Neurol 2018;75(10): 1234-1245。

323.Rohani M, Lang AE, Sina F, 等。Kufor-Rakeb 综合征的动作性肌阵挛和癫痫发作。Mov Disord Clin Pract 2018;5(2): 195-199。

324.姚晓平, 程旭, 王超, 等。MYORG 双等位基因突变可导致常染色体隐性遗传性原发性家族性脑钙化。Neuron 2018;98(6): 1116-1123 e1115。

325.彭颖, 王平, 陈智, 蒋华。MYORG 基因新突变导致原发性家族性脑钙化伴中枢神经病理性疼痛。Clin Genet 2019;95(3):433-435。

326.Forouhideh Y, Muller K, Ruf W, 等。双等位基因突变将 MYORG 与常染色体隐性遗传性原发性家族性脑钙化联系起来。大脑 2019;142 (2):e4。

327.Arkadir D, Lossos A, Rahat D, 等。MYORG 与隐性原发性家族性脑钙化相关。Ann Clin Transl Neurol 2019;6(1): 106-113。

328.Anikster 科斯特夫综合征。见:Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds。GeneReviews ((R))。西雅图(WA); 华盛顿大学;1993。

329.Anikster Y, Kleta R, Shaag A, Gahl WA, Elpeleg O.iii 型 3-甲基戊二烯酸尿症(视神经萎缩合并综合征, 或 Cos- teff 视神经萎缩综合征);鉴定 OPA3 基因和其在伊拉克犹太人中的始祖突变。中国生物医学杂志, 2001(6):1218-1224。

330.张志强, 张志强, 张志强, 等。Anikster Y, Huna-Baron R。科斯特夫综合征:临床特征和自然史。中华神经科学杂志 2014;261(12):2275 - 2282。

331.何 g, Walter JH, Christodoulou J. J.科斯特夫视神经萎缩综合征:新的临床病例和新的分子发现。J Inherit Metab Dis 2008;31(Suppl 2): S419-S423。

332.Anif B, Kumar KR, Seibler P, 等。外显子组测序发现一个新的 OPA3 突变:一个反向表型的例子。JAMA Neurol 2013;70(6): 783-787。

333.Gaier ED, Sahai I, Wiggs JL, McGeeney B, Hoffman J, Peeler CE。3-甲基戊二烯酸尿症 iii 型伴视神经萎缩阿富汗尼家系 OPA3 新纯合突变眼科基因学报 2019;40(6):570-573。

334.Kostic VS, Lukic-Jecmenica M, Novakovic I, 等。特发性基底节区钙化的塞尔维亚家族中染色体 14q、2q37 和 8p21.1-q11.23 连锁的排除。中华神经科学杂志 2011;28(9):1637-1642。

335.Keller A, Westenerberger A, Sobrido MJ, 等。编码 PDGF-B 的基因突变会导致人类和小鼠的大脑钙化。Nat Genet 2013;45(9): 1077-1082。

336.Van Goethem G、Dermaut B、Lofgren A、Martin JJ、Van Broeckhoven C.POLG 突变与以 mtDNA 缺失为特征的进行性眼外肌麻痹相关。Nat Genet 2001;28(3): 211-212。

337.潘德里欧, 拉赫曼, Fratter C, 等。儿童 POLG 病的运动障碍和神经递质异常谱 J Inherit Metab Dis 2018;41(6): 1275-1283。

338.Batla A, Erro R, Ganos C, Stamelou M, Bhatia KP。与 SANDO 综合征相关的左旋多巴反应性帕金森症, 伴有突出的冻结和异常多巴胺转运体扫描。Mov Disord Clin Pract 2015;2(3): 304-307。

支持数据

额外的支持信息可以在出版商的网站上找到本文的在线版本。

SGML 和 CITI 仅使用不打印

作者的角色

1.研究项目:A.构思, B.组织, C.执行;(2)统计分析:A.设计, B.执行, C.审查和评论;(3)稿件准备:A.初稿写作, B. Review and Critique L.M.L.: 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b

P.G.-L.: 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, 3B

水银血压计: 1b, 1c, 2b, 2c, 3b M.A.J.T.: 1c, 2c, 3b d.e。 -F: 1C、2C、3B c、G。 : 1C, 2C, 3B c。 : 1c, 2c, 3b rg。 : 1c, 2c, 3b

K.R.K.: 1c, 2c, 3b ae。 L: 1c, 2c, 3b m.r。 : 1c, 2c, 3b。 S.v.d.V。 : 1c, 2c, 3b。 B.v.d.W。 : 1c, 2c, 3b t.w。 : 1c, 2c, 3b

K.L.: 1a, 1b, 1c, 2c, 3a, 3b ck。 : 1a, 1b, 1c, 2c, 3a, 3b c.m。 : 1a, 1b, 1c, 2c, 3a, 3b

所有作者的财务披露(针对上述

12 个月)

Lara M. Lange

医疗相关领域咨询的股票所有权	无无无无无
顾问委员会	UKSH Lübeck 无
合作伙伴关系	无无
谢礼	
奖助金	
知识产权	
专家证词	
就业	
合同	
版税	
其他	

Paulina Gonzalez-Latapi

医疗相关领域咨询的股票所有权

其他

顾问委员会

合作伙伴关系

谢礼

奖助金

知识产权

专家证词

就业

合同

版税

其他

Rajasumi Rajalingam

医疗相关领域咨询的股票所有权

顾问委员会

合作伙伴关系

谢礼

奖助金

知识产权

专家证词

就业

合同

版税

其他

Marina A.J. Tijssen

医疗相关领域咨询的股票所有权

顾问委员会

合作伙伴关系

谢礼

奖助金

知识产权专家证词雇佣

合同

版税

没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个

加拿大帕金森临床奖学金无

没有一个
没有一个
西北大学
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个

没有一个
没有一个
没有一个
没有一个

大流士 Ebrahimi-Fakhari

没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
大学卫生网无
没有一个
没有一个

没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个

荷兰卫生研究与发展组织 ZonMW
topsubdie(91218013)，来自欧盟(01492947)和弗里斯兰省的欧洲区域发展基金，来自 Sti- chting
Wetenschapsfonds Dystonie Vereniging 的肌张力障碍
医学研究基金会，以及来自 Merz 的无限制赠款

没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个
没有一个

医疗相关领域咨询的股票所有权	没有一个
顾问委员会	Alcimed Inc.
合作伙伴关系	没有一个
谢礼拨款	波士顿儿童医院与 Astellas Pharmaceuticals Inc.和 mitbridge Inc.之间的联合研究协议。
	没有一个
知识产权专家证词雇佣合同	CureAP4 基金会、CureSPG50 基金会、痉挛性截瘫基金会、曼顿孤儿病研究中心、汤姆·瓦利格基金会、BPAN 勇士基金会、美国国立卫生研究院/美国国立神经疾病与中风研究所
版税	没有一个
其他	没有一个
卡罗琳 Gabbert	波士顿儿童医院
医疗相关领域咨询的股票所有权	没有一个
顾问委员会	剑桥大学出版社
合作伙伴关系	没有一个
谢礼	
奖助金	
知识产权	无无无无无
专家证词	UKSH Lübeck 无
就业	无无
合同	
版税	
其他	
克里斯托当天	
医疗相关领域咨询的股票所有权	没有一个
顾问委员会	没有一个
合作伙伴关系	为 Biomarin 制药公司特设
谢礼	没有一个
奖助金	运动障碍学会教育活动
合同版税	没有一个
其他	没有一个

Rhia Ghosh

医疗相关领域咨询的股票所有权	没有 一个
顾问委员会	
合作伙伴关系	没有 一个
谢礼	没有 一个
奖助金	没有 一个
知识产权	没有 一个
专家证词	
就业	没有 一个
合同	没有 一个
版税	
其他	没有 一个
	国王学院医院，伦敦，英国

Kishore R. Kumar。

医疗相关领域咨询的股票所有权	没有 一个
顾问委员会	
合作伙伴关系	
谢礼	
奖助金	没有 一个
	没有 一个
知识产权专家证词雇佣	
合同	没有 一个
版税	没有 一个
其他	
	Seqirus, AbbVie Pty Ltd, Research Review Australia Pty Limited

Anthony E. Lang

医疗相关领域咨询的股票所有权	没有 一个
	没有 一个
咨询委员会伙伴关系荣誉奖助金	新南威尔士 州卫生
	没有 一个
	神经遗传学(我现在做什么)第一版无
知识产权专家证词	
	没有 一个

Abbvie, Acorda, affirm, Biogen, Denali, Janssen, Lilly, Lundbeck, malight, Paladin, Retrophin, Roche, Sun Pharma, Theravance 和 Corticobasal Degeneration Solutions

S
u
n
o
v
i
o
n

没有
一个

太阳制药、艾伯维和苏诺维昂

加拿大大脑、加拿大卫生研究院、皮质基底变性解决方案、埃德蒙德 J. Safra 慈善基金会、迈克尔 J.福克斯基金会、安大略大脑研究所、帕金森基金会、加拿大帕金森基金会和 W. Garfield Weston 基金会

没有
一个

雇佣合同版
税

大学卫生网;多伦多大学无

运动障碍 4,Elsevier, Saunders;帕金森病:非运动非多巴胺能特征, Wiley-Blackwell;《帕金森病:患者和家庭完整指南》, 约翰·霍普金斯出版社;《神经退行性疾病, 常见运动障碍陷阱》, 剑桥大学出版社

其他

没有
一个

Malco 罗西

医疗相关领域咨询的股票所有权

没有
一个

顾问委员会

没有
一个

合作伙伴关
系

没有
一个

谢礼

奖助
金

没有
一个

知识产权

没有
一个

专家证词

没有
一个

就业

没有
一个

合同

没有
一个

版税

劳尔·卡雷亚神经研究所(FLENI)无

其他

没有
一个

没有
一个

斯特雷·范德维恩

医疗相关领域咨询的股票所有权

没有
一个

顾问委员会

没有
一个

合作伙伴关
系

没有
一个

谢礼

奖助
金

没有
一个

知识产权

没有
一个

专家证词

就业

Stichting Beatrixoord Noord-Nederland

合同版税

没有

其他

Bart van de Warrenburg

医疗相关领域咨询的股票所有权

没有
一个

顾问委员会

没有
一个

合作伙伴关系

独特的维科治疗学

奖助

没有
一个

知识产权专家证词雇佣	dation
合同	没有一个
版税	没有一个
其他	没有一个
汤姆·沃纳	没有一个
医疗相关领域咨询的股票所有权	施普林格自然- BSL 无
顾问委员会	
合作伙伴关系	
谢礼	没有一个
奖助金	没有一个
知识产权	没有一个
专家证词	没有一个
就业	没有一个
合同	没有一个
版税	医学研究委员会，威康信托，Reta Lila Weston 医疗信托，Rosetrees 基金会，MSA 信托无
其他	没有一个
卡佳罗曼	伦敦大学学院
医疗相关领域咨询的股票所有权	没有一个
顾问委员会	没有一个
合作伙伴关系	没有一个
谢礼	没有一个
奖助金	
知识产权专家证词雇佣	没有一个
合同	没有一个
版税	没有一个
其他	没有一个
	没有一个
	没有一个
	德国研究基金会、运动障碍学会、Damp 基金会、迈克尔 J.福克斯基金会 (GP2 项目)
	没有一个
	没有一个
	Lübeck 大学

没有
一个

没有
一个
没有
一个

克 里 斯 汀 • 克 莱
因

医疗相关领域咨询的股票所有权

没有
一个

Centogene 的医学顾问，用于运动障碍(不包括帕金森病)的基因检测

顾问委员会合作
伙伴荣誉

Retromer 治疗学科学咨询委员会无

没有
一个

奖助

Ella Kmanor Foundation 基金会科学顾问委员会

man 研究基金会;迈克尔 J.福克斯基金会、国际帕金森和运动障碍协会、欧洲共同体;Lübeck 大学的校内基金

没有
一个

没有
一个

Lübeck 大学

没有
一个

牛津大学出版社

没有
一个

知识产权专家证词雇佣

合同

版税

其他

康妮马拉斯

医疗相关领域的股权咨询

顾问委员会

合作伙伴关系

谢礼

奖助
金

没有
一个

神经内分
泌的

没有
一个

没有
一个

马拉斯博士是灰质技术的顾问，并作为迈克尔 J. 福克斯基金会和帕金森基金会(美国)的指导委员会成员获得经济补偿。

迈克尔 J.福克斯基金会、加拿大卫生研究所、帕金森基金会(美国)、国际帕金森和运动障碍学会、韦斯顿大脑研究所、Theravance 公司、Centogene

没有
一个

没有
一个

大学卫生网

没有
一个

没有
一个

没有
一个

知识产权专家证词雇佣

合同

版税

其他