

脊髓性肌萎缩症表型及相关基因的研究进展

吴 霞(综述), 李 梅(审校)

作者单位: 400000 重庆,重庆医科大学附属儿童医院神经内科,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室
作者简介: 吴 霞(1994-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:脊髓性肌萎缩症的临床及基因特征相关研究。E-mail:821577480@qq.com
通讯作者: 李 梅(1965-),女,医学硕士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:神经肌肉疾病相关研究。E-mail:joylm99@sina.com

[摘要] 脊髓性肌萎缩症(SMA)是常见的神经肌肉系统常染色体隐性遗传病,运动神经元存活基因 1 (SMN1)为其致病基因。目前多项研究表明该病为多系统受累疾病,除了神经肌肉系统外,还包括心血管系统、消化系统、代谢系统、泌尿生殖系统等。患者临床表现多样,致病突变相同表明其存在遗传及环境修饰因子等因素影响,如运动神经元存活基因 2 拷贝数、神经细胞凋亡抑制蛋白基因拷贝数、锌指蛋白 1 及网质 3 蛋白过度表达、神经钙蛋白 δ 表达下调均能修饰表型。可为遗传咨询和预后评估提供参考,可以作为新的治疗靶点。该文将对 SMA 多系统受累情况及修饰基因研究进展作一综述。

[关键词] 脊髓性肌萎缩症; 表型; 修饰基因
[中图分类号] R 74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)07-0725-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.21

Research progress in phenotypes and related genes of spinal muscular atrophy WU Xia, LI Mei. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400000, China

[Abstract] Spinal muscular atrophy(SMA) is a common autosomal recessive hereditary disease of the neuromuscular system, and the survival motor neuron 1(SMN1) gene is its pathogenic gene. At present, a number of studies have shown that SMA is a disease involving multiple systems, including the cardiovascular system, the digestive system, the metabolic system and the genitourinary system besides the neuromuscular system. The fact that the patients with the diversity of clinical manifestations and the same pathogenic mutations indicates that there were genetic and environmental modifying factors, such as the copy number of survival motor neuron 2, the copy number of neuronal apoptosis inhibitory protein, the over expressions of zinc finger protein 1 and platin 3 protein, and down-regulation of neurocalcin delta protein, which all can modify the phenotypes. It can provide reference for genetic counseling and prognosis evaluation, and can be used as new therapeutic targets. In this paper, the research progress of the multi-system involvement of SMA and modifier genes is reviewed.

[Key words] Spinal muscular atrophy(SMA); Phenotype; Modifier genes

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy,SMA)是一种神经肌肉受累的常染色体隐性遗传病,其特征是下运动神经元变性,主要症状为进行性对称性肌无力、肌肉萎缩、肌张力降低。病情轻者仅表现为轻度肌无力,预期寿命不受影响,严重者可并发危及生命的呼吸衰竭。发病年龄范围跨度大,从出生至成人阶段均可出现。该病在欧美活婴中发病率为 1/10 000,携带率为 1/40~1/50,中国暂缺人群发病

率相关报道,人群携带率约为 1/42^[1],是婴儿死亡的主要遗传原因。本文对该病主要系统受累情况及基因相关研究这两方面进行综述。

1 表型分型与主要系统受累情况

1.1 表型分型 该病是由运动神经元存活基因 1 (survival motor neuron 1,SMN1)突变所导致的常染色体隐性疾病。最初根据发病年龄及能达成的最大运动里程碑主要分为四种类型(1~4 型):1 型,生

后6个月内发病,所获得最大运动能力不能独坐,存活年龄一般不超过2岁;2型,生后6~18个月发病,最大运动能力能独坐,多数可活到成年期;3型,生后18个月~21岁发病,可独坐,部分早期运动发育正常,后逐渐丧失独走能力,预期寿命轻度缩短或正常;4型,21岁后发病,即成人型,早期运动发育正常,病情进展缓慢,预期寿命不受影响^[1]。有研究^[2]将产前发病,病情最严重的这一类患者归为0型。部分患儿在产前可表现为孕晚期胎动减少或者消失,胎儿颈后透明带厚度增加,羊水异常,生后不久即需要机械通气支持。

1.2 主要系统受累情况 传统观念认为该病仅累及下运动神经元。近年来,越来越多研究表明 SMA 是一种多系统受累疾病,主要包括心血管、消化、代谢、内分泌等系统^[3]。

1.2.1 心血管系统 这是 SMA 除神经肌肉系统外最常累及的系统。心脏受累主要表现在结构异常、心律失常。心脏结构异常以房间隔缺损、室间隔缺损多见,此外还有主动脉缩窄、动脉导管未闭等。在0型和1型 SMA 患者中多种心脏结构异常可同时存在^[2,4]。SMA 患者最常见缓慢性心律失常,其中1型患儿可能出现严重症状性心动过缓,有的甚至发展为心脏停跳^[2,4,5]。另外,2型、3型 SMA 患者可能出现 PR 间期和 QRS 波时限延长,且 P 波、QRS 波振幅降低^[5]; SMA 3 型患者出现右束支传导阻滞、房室传导阻滞等情况^[4]。有报道^[6]发现了部分 SMA 0 型患者有肢端坏死,这可能与血管功能障碍有关。有研究^[7]报道, SMA 1 型、2 型患者和严重型 SMA 小鼠出生时与正常对照没有明显差别,但随着时间延长均出现骨骼肌毛细血管与脊髓毛细血管明显减少。血管分布数量减少可能导致肌肉纤维、运动神经末梢和脊髓缺血缺氧性损伤。这些均提示该病存在血管功能及分布数量改变。

1.2.2 消化系统 有研究关于 SMA 的多学科管理中均强调了需对 SMA 患者胃肠道症状进行记录,包括胃排空延迟、胃食管反流、便秘等情况^[1,8]。其中,便秘与 SMA 患者运动减少(如长时间坐轮椅、卧床)有一定关系。而 SMA 动物研究^[9]显示在控制运动量、摄入食物和水这些可能影响胃肠道功能的变量下, SMA 仍有胃肠道受累。SMA 小鼠胃肠道长度与正常无明显差异,主要不同在于肠神经系统缺陷、消化道 cajal 间质细胞减少。在严重型 SMA 小鼠中,还存在小肠绒毛数量减少情况^[10]。有研究^[11]报道,严重型 SMA 小鼠存在肝发育不全,通过基因治疗恢复

SMN 蛋白水平后可获得恢复。SMA 患者尸检报告和 小鼠组织学研究^[12]均显示了肝脂肪变性。另外,主要由肝脏合成的血浆蛋白,包括血清蛋白、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), 在 SMA 患者或小鼠中亦有减少^[12]。

1.2.3 代谢系统 有研究^[12]报道, SMA 小鼠存在脂肪酸代谢异常, SMA 患者及动物存在血脂异常和肝脂肪变性,血糖和糖化血红蛋白水平降低。另一项研究^[13]报道,严重型 SMA 小鼠胰腺缺陷和葡萄糖耐受不良,即胰腺 α 细胞增多, β 细胞减少,临床表现为空腹高血糖、高胰高血糖素血症、胰岛素敏感。这两项研究关于血糖部分存在差异,可能因为 SMA 患者体重过低、肌肉含量减少、分解代谢不足而出现低血糖。另外,部分 SMA 患者家庭发现“氨基酸饮食”(即减少脂肪摄入、使用氨基酸和其他成分)对患者有一定益处。最近, SMA 小鼠代谢研究^[14]报道了低脂饮食能延长 SMA 小鼠的生存时间。作者推测可能与高碳水化合物、低脂饮食可控制游离脂肪酸水平,减少二羧酸循环因子产生(这对 SMA 患者有潜在毒性作用)有关。结果提示了饮食结构也可能影响该病预后,但目前尚缺乏调整 SMA 患者饮食结构的相关研究。

1.2.4 泌尿生殖系统 SMA 1 型患者尸检报告发现肾管状结构异常,包括刷状缘消失、上皮细胞扁平及脱落等。另外,研究发现患者死亡前,出现血清肌酐、半胱氨酸蛋白酶抑制物 C、钠和钙离子浓度等异常,以及颗粒管型尿^[15]。但肾脏改变是继发于肌肉萎缩、骨代谢异常还是由运动神经无存活(survival motor neuron protein, SMN)蛋白缺乏直接所致目前尚无定论。除肾脏外, SMA 1 型和 2 型患者尿失禁发生率较高,通常被认为是骨盆底肌肉和尿道外括约肌无力引起。但也有研究^[15]报道 SMA 小鼠存在膀胱平滑肌纤维减少,继而出现“溢出性尿失禁”。神经肌肉电刺激可有效改善盆底肌无力情况^[16]。这提示我们可使用这技术治疗 SMA 患者尿失禁,结合上述提及存在膀胱肌纤维减少情况,神经肌肉电刺激效果可能不佳。有研究^[17]报道 SMN 蛋白对维持精原细胞存活有重要作用, SMA 小鼠出现了性腺质量下降,伴精原细胞特异性标记丢失情况。但 SMA 患者是否存在性腺功能异常尚缺乏相关报道。

1.3 辅助检查所见

1.3.1 神经电生理 由于 SMA 主要累及脊髓下运动神经元,故肌电图表现为神经源性损害(自发放电增多、去神经支配),典型者可有下肢重于上肢,近端

重于远端特征。其中,纤颤电位和正相尖波多见于 SMA 1 型,束颤电位多见于 SMA 3 型。严重型 SMA 患者在症状前的复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)和健康儿相似,出现运动功能丧失后可表现为 CMAP 波幅下降^[18]。恢复 SMN 后,CMAP 也逐渐纠正^[18]。这些提示 CMAP 波幅可作为评估病情、进展及疗效的生物标志物。

1.3.2 影像学 有研究^[19]报道 SMA 0 型患者头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)变化情况,随着病情进展,患者幕上脑萎缩(皮质下脑萎缩,胼胝体变细,脑沟、脑室增宽)进行性加重,主要是白质减少,海马严重萎缩。另外,在 T2 加权图像上显示了丘脑和基底节高信号。这种改变主要发生在严重缺血缺氧性脑病中。虽然 SMA 患者的脑组织病理报告了丘脑受累情况,但目前尚无更多证据证明患者早期无缺血缺氧事件参与。最近有研究^[20]报道 SMA 2 型和 3 型患者肌肉 MRI 脂肪浸润分数、肌肉萎缩分数与运动功能评分呈负相关。但目前尚缺乏正常人年龄相关肌肉 MRI 变化数据作为对照,评估肌肉 MRI 成为该病敏感性检查手段。

2 相关基因

2.1 SMN1 基因 SMA 是单基因遗传病,SMN1 基因为致病基因,与其高度同源的运动神经元存活基因 2(survival motor neuron 2, SMN2)基因为疾病修饰基因。所有 SMA 患者均存在 SMN1 双等位基因突变,突变形式主要为第 7 或第 7、8 外显子纯合缺失突变,约占 96%。在 SMA 1 型患者中多为真正的 SMN1 基因纯合缺失, SMA 2 型或 3 型中可出现 SMN1 基因转化为 SMN2 基因,使 SMN2 基因拷贝数增多。另外,若发生不完全转换,会出现 SMN1/SMN2 融合基因。另一种突变为复合杂合突变,约占 4%,即 1 个 SMN1 基因缺失伴随另 1 个 SMN1 基因内的微小突变。微小突变包括错义突变、无义突变、移码突变和剪接位点突变。国内学者通过改良反转录-聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术识别 SMN1 微小突变,中国人群最常见的 SMN1 基因微小突变形式为发生在 1 号外显子 c. 22dupA (p. Ser8Lysfs * 23)^[21]。另外, SMN1 基因常见突变位点具有种族差异^[22-23],在波兰最常见为 p. Thr274Ile1,德国是 p. Tyr272Cys,在高加索人还包括发生于 6 号外显子 c. 770_780dup11 (p. Gly261Leufs * 8)、c. 815A > G (p. Try272Cys) 和 c. 821C > T (p. Thr274Ile)。还有一种突变方式较为罕见,即 2 个 SMN1 基因均发生微小突变。此种突变目前仅在近亲婚配家庭中发

现过,国内尚无报道。除此之外, SMN1 基因 c. 885 + 83T > G 和 c. 885 + 667delAT 这两种突变与 SMN1 基因“2 + 0”型(一条 5 号染色体 SMN1 基因拷贝数为 2,另一条缺少 SMN1 基因)有关,这有助于更好地筛出“2 + 0”型携带者^[24]。另外, SMN1 基因、SMN2 基因拷贝数在不同种族人群中也有明显差异^[25]。相比其他种族人群,非裔 SMN1 基因拷贝数更多, SMN2 拷贝数更少,且缺失 7 号和 8 号外显子 SMN1 或 SMN2 基因这一变异体的拷贝数与 SMN2 拷贝数呈负相关。亚裔 SMN 基因拷贝数情况与其他种族相似。

2.2 表型修饰基因 随着近些年对其表型修饰基因的不断研究,发现可能的表型修饰基因主要有以下几类。

2.2.1 SMN2 基因 SMN2 基因拷贝数与 SMA 病情严重程度呈负相关。SMA 0 型中 SMN2 拷贝数多为 1^[2], 1 型拷贝数多为 2, 2 型拷贝数多为 3, 3 型多为 3~4, 4 型多为 4^[26]。最近国内关于 SMA 患儿家庭 SMN1 和 SMN2 拷贝数的家系研究发现,父母双方 SMN2 基因平均拷贝数可在一定程度上预测其子代病情严重程度,若亲代 SMN2 平均拷贝数为 3,则其患病子代均为 SMA 2 型或 3 型^[27]。值得一提的是, SMN2 拷贝数与临床分型并非完全对应。一些研究对 SMN2 基因进行测序分析发现, SMN2 内 c. 859G > C 突变与较轻病情相关。可能由于该变异体增加了 SMN2 外显子 7 被包含的可能性,使其能产生更多的全长 SMN 蛋白,出现 SMN2 拷贝数少但临床表现高于预期的情况,若该变异体为纯合,病情可能更轻^[26]。c. 859G > C 突变几乎没有发生在 SMA 1 型患者中。另外有研究发现 SMN2 内含子 6 中 A-44G、A-549G 和 C-1897T 突变也有一定疾病修饰作用^[28]。若 SMN2 基因出现甲基化也会使病情比预期更严重^[29],用 DNA 去甲基化剂处理成纤维细胞后 SMN2 基因表达升高。

2.2.2 锌指蛋白 1(zinc finger protein 1, ZPR1)基因 该基因表达 ZPR1 蛋白,其存在于细胞质和细胞核中,参与细胞周期调控、pre-mRNA 剪接、髓鞘形成和轴突形成等过程。该蛋白是 SMN2 基因转录调节因子,能够增加 SMN 蛋白表达水平。有研究报道^[29], SMA 患者和老鼠模型 ZPR1 蛋白表达有下调现象,会导致膈神经的髓鞘增生和轴突变性,加重了 SMA 的呼吸功能障碍。通过 SMA 小鼠过度表达 ZPR1 蛋白,能增加 SMN 蛋白水平,延长小鼠寿命,能让其从严重型转变为较轻型^[30]。

2.2.3 神经细胞凋亡抑制蛋白(neuronal apoptosis

inhibitory protein, NAIP) 基因 同样位于 5q13, 与 SMN1 相邻, 是运动神经元凋亡的负调控因子, 亦被认为是 SMA 表型修饰基因。全长约 70 kb, 有 16 个外显子, 多数为外显子 5 或 6 缺失, 其编码的 NAIP 蛋白可抑制细胞凋亡, 功能缺失可使前角运动细胞过度凋亡, 导致运动神经元受损, 引起继发性肌肉萎缩, 加重 SMA 病情。研究^[31]发现同一类型 SMA 患者中, 相比无 NAIP 缺失, 有该基因缺失发病时间提前, 常出现呼吸困难等严重症状, 死亡风险更高。总之, NAIP 拷贝数与 SMA 表型严重程度呈负相关。进行遗传咨询和预后评估时, 可以结合 SMN2 拷贝数和 NAIP 拷贝数。

2.2.4 网质 3(plastin 3, PLS3) 基因 其定位于 X 染色体 q23, 是 SMA 正向调控基因。PLS3 蛋白过度表达能增加运动轴突稳定性, 改善内吞作用, 改善神经肌肉连接, 延长生存^[32]。通过对年龄大于 3 岁的女性 SMA 患者外周血 PLS3 表达水平的研究^[33]发现, 表型较轻者该蛋白水平较高, 在男性患者中无明显差异。有两种与 PLS3 蛋白相互作用, 同样具有 SMA 修饰作用的蛋白: 一种是与 PLS3 相互作用的冠蛋白 1C(CORO1C), 其与 PLS3 的直接结合依赖于钙, 其修饰作用与 PLS3 相似, 过度表达能挽救 SMA 斑马鱼模型中截断的轴突^[32]; 另一种是作为 PLS3 的直接相互作用钙调磷酸酶 B 同源蛋白 1(CHP1)^[34], 在神经元组织中表达尤其丰富, 包括海马、皮质、小脑和脊髓, SMA 小鼠模型研究显示该蛋白表达水平下调可以改善内吞作用, 恢复轴突生长, 延长寿命。

2.2.5 神经钙蛋白 δ (neurocalcin delta, NCALD) 基因 该基因表达的 NCALD 蛋白是钙依赖性内吞负调控因子, 表达下调对 SMA 表型具有保护作用; 通过敲除包括蠕虫、斑马鱼和小鼠 SMA 动物模型 NCALD 基因证实其表达下调能改善轴突发育、神经肌肉接头突触功能^[35]。最近通过小剂量 SMN-反义寡核苷酸(SMN-antisense oligonucleotide, SMN-ASO)皮下注射和 NCALD-ASO 单次脑室内注射联合治疗 SMA 小鼠表明, 其显著改善了神经肌肉连接和肌肉的生理特征^[36]。这为联合 SMN 依赖性治疗和非 SMN 依赖性治疗方案提供了一定参考。

3 结语

SMA 是多系统受累疾病, 目前靶向治疗如诺西那生、索伐瑞韦主要针对运动神经元, 患者后期是否会出现其他系统表现尚需继续观察。患者临床表型差异大, 与 SMN2 基因、ZPR1 基因、NAIP 基因、PLS3 基因等多个修饰基因密切相关, 但通过基因型精确

预测临床表型仍存在困难, 需要进一步研究。通过对发病机制、修饰基因的研究, 新的治疗方案如 SMN 依赖性和非 SMN 依赖性联合治疗在 SMA 动物模型中也取得了一定效益。但目前治疗方案远期疗效及不良反应仍需继续评估。

参考文献

- [1] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会医学遗传学分会, 北京医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 等. 脊髓性肌萎缩症多学科管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(19): 1460-1467.
- [2] Grotto S, Cuisset JM, Marret S, et al. Type 0 spinal muscular atrophy: further delineation of prenatal and postnatal features in 16 patients[J]. J Neuromuscul Dis, 2016, 3(4): 487-495.
- [3] Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the paradigm of spinal muscular atrophy as just a motor neuron disease[J]. Pediatr Neurol, 2020, 109: 12-19.
- [4] Wijngaarde CA, Blank AC, Stam M, et al. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 67.
- [5] Falsaperla R, Vitaliti G, Collotta AD, et al. Electrocardiographic evaluation in patients with spinal muscular atrophy: a case-control study[J]. J Child Neurol, 2018, 33(7): 487-492.
- [6] Maeda K, Chong PF, Yamashita F, et al. Global central nervous system atrophy in spinal muscular atrophy type 0[J]. Ann Neurol, 2019, 86(5): 801-802.
- [7] Somers E, Lees RD, Hoban K, et al. Vascular defects and spinal cord hypoxia in spinal muscular atrophy[J]. Ann Neurol, 2016, 79(2): 217-230.
- [8] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care[J]. Neuro-muscul Disord, 2018, 28(2): 103-115.
- [9] Gombash SE, Cowley CJ, Fitzgerald JA, et al. SMN deficiency disrupts gastrointestinal and enteric nervous system function in mice[J]. Hum Mol Genet, 2015, 24(13): 3847-3860.
- [10] Sintusek P, Catapano F, Angkathunkayul N, et al. Histopathological defects in intestine in severe spinal muscular atrophy mice are improved by systemic antisense oligonucleotide treatment[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155032.
- [11] Szunyogova E, Zhou H, Maxwell GK, et al. Survival motor neuron (SMN) protein is required for normal mouse liver development[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34635.
- [12] Deguise MO, Baranello G, Mastella C, et al. Abnormal fatty acid metabolism is a core component of spinal muscular atrophy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(8): 1519-1532.
- [13] Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy[J]. Ann Neurol, 2012, 72(2): 256-268.
- [14] Deguise MO, Chehade L, Tierney A, et al. Low fat diets increase survival of a mouse model of spinal muscular atrophy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(11): 2340-2346.

- [15] Nery FC, Siranosian JJ, Rosales I, et al. Impaired kidney structure and function in spinal muscular atrophy[J]. *Neurol Genet*, 2019,5(5):e353.
- [16] 韦小珍. 神经肌肉电刺激治疗产后盆底功能障碍 195 例效果观察[J]. *中国临床新医学*, 2015,8(5):448-450.
- [17] Chang WF, Xu J, Lin TY, et al. Survival motor neuron protein participates in mouse germ cell development and spermatogonium maintenance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(3):794.
- [18] Arnold WD, Porensky PN, McGovern VL, et al. Electrophysiological biomarkers in spinal muscular atrophy: preclinical proof of concept[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014,1(1):34-44.
- [19] Mendonça RH, Rocha AJ, Lozano-Arango A, et al. Severe brain involvement in 5q spinal muscular atrophy type 0[J]. *Ann Neurol*, 2019,86(3):458-462.
- [20] Brogna C, Cristiano L, Verdolotti T, et al. MRI patterns of muscle involvement in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients[J]. *J Neurol*, 2020,267(4):898-912.
- [21] Xu Y, Xiao B, Liu Y, et al. Erratum to “Identification of novel SMN1 subtle mutations using an allelic-specific RT-PCR” [*Neuromuscular Disorders*, 30(3) 2020, 219-226][J]. *Neuromuscul Disord*, 2021,31(1):e1.
- [22] Qu YJ, Bai JL, Cao YY, et al. Mutation spectrum of the survival of motor neuron 1 and functional analysis of variants in Chinese spinal muscular atrophy[J]. *J Mol Diagn*, 2016,18(5):741-752.
- [23] Jędrzejowska M, Gos M, Zimowski JG, et al. Novel point mutations in survival motor neuron 1 gene expand the spectrum of phenotypes observed in spinal muscular atrophy patients[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014,24(7):617-623.
- [24] Luo M, Liu L, Peter I, et al. An Ashkenazi Jewish SMN1 haplotype specific to duplication alleles improves pan-ethnic carrier screening for spinal muscular atrophy[J]. *Genet Med*, 2014,16(2):149-156.
- [25] Vijzelaar R, Snetselaar R, Clausen M, et al. The frequency of SMN gene variants lacking exon 7 and 8 is highly population dependent[J]. *PLoS One*, 2019,14(7):e0220211.
- [26] Calucho M, Bernal S, Alfás L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018,28(3):208-215.
- [27] Cao Y, Qu Y, Bai J, et al. Transmission characteristics of SMN from 227 spinal muscular atrophy core families in China[J]. *J Hum Genet*, 2020,65(5):469-473.
- [28] Ruhno C, McGovern VL, Avenarius MR, et al. Complete sequencing of the SMN2 gene in SMA patients detects SMN gene deletion junctions and variants in SMN2 that modify the SMA phenotype[J]. *Hum Genet*, 2019,138(3):241-256.
- [29] Ahmad S, Wang Y, Shaik GM, et al. The zinc finger protein ZPR1 is a potential modifier of spinal muscular atrophy[J]. *Hum Mol Genet*, 2012,21(12):2745-2758.
- [30] Kannan A, Jiang X, He L, et al. ZPR1 prevents R-loop accumulation, upregulates SMN2 expression and rescues spinal muscular atrophy[J]. *Brain*, 2020,143(1):69-93.
- [31] Ahn EJ, Yum MS, Kim EH, et al. Genotype-phenotype correlation of SMN1 and NAIP deletions in Korean patients with spinal muscular atrophy[J]. *J Clin Neurol*, 2017,13(1):27-31.
- [32] Hosseinibarkooie S, Peters M, Torres-Benito L, et al. The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype[J]. *Am J Hum Genet*, 2016,99(3):647-665.
- [33] Ackermann B, Kröber S, Torres-Benito L, et al. Plastin 3 ameliorates spinal muscular atrophy via delayed axon pruning and improves neuromuscular junction functionality[J]. *Hum Mol Genet*, 2013,22(7):1328-1347.
- [34] Janzen E, Mendoza-Ferreira N, Hosseinibarkooie S, et al. CHP1 reduction ameliorates spinal muscular atrophy pathology by restoring calcineurin activity and endocytosis[J]. *Brain*, 2018,141(8):2343-2361.
- [35] Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, et al. Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2017,100(2):297-315.
- [36] Torres-Benito L, Schneider S, Rombo R, et al. NCALD antisense oligonucleotide therapy in addition to nusinersen further ameliorates spinal muscular atrophy in mice[J]. *Am J Hum Genet*, 2019,105(1):221-230.
- [收稿日期 2021-03-01][本文编辑 韦颖 韦所芬]

本文引用格式

吴霞,李梅. 脊髓性肌萎缩症表型及相关基因的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021,14(7):725-729.