doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2001102

论著·临床研究

先天性肌营养不良 1A 型患儿临床特征及 LAMA2 变异分析：病例报告 1 例及文献复习

郭丽　汤雯敏　宋元宗

（暨南大学附属第一医院儿科，广东 广州　510630）

［摘要］ LAMA2 双等位基因致病性变异导致先天性肌营养不良 1A 型（CMD1A）。该研究患儿为 19 月龄男孩，临床表现为运动发育落后，伴血清肌酸激酶、转氨酶及乳酸脱氢酶升高。遗传学分析发现患儿 LAMA2 基因存在复合杂合变异，其中母源性 c.7147C>T(p.Ala2383Ter) 为已报道的无义变异，而父源性 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2) 为未报道的移码变异，且根据 ACMG 指南确定为致病性变异。该患儿最终确诊为 CMD1A。国内外文献复习发现：该病患儿多在生后 6 个月内起病，以严重的运动发育落后为特点，伴有血清肌酸激酶升高，可有脑白质受累的影像学改变；LAMA2 基因变异具有明显的异质性，且绝大部分属于零效变异；目前 CMD1A 患儿无特异性治疗，远期预后不良。［中国当代儿科杂志，2020，22（6）：608-613］

［关键词］ 先天性肌营养不良 1A 型；LAMA2 基因；变异；儿童

Clinical features and LAMA2 mutations of patients with congenital muscular dystrophy type 1A: a case report and literature review

GUO Li, TANG Wen-Min, SONG Yuan-Zong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China (Song Y-Z, Email: songyuanzong@vip.tom.com)

Abstract: Biallelic pathogenic mutations of the LAMA2 gene result in congenital muscular dystrophy type 1A (CMD1A). The patient in this study was a boy aged 19 months, with the clinical manifestations of motor development delay and increases in the serum levels of creatine kinase, aminotransferases, and lactate dehydrogenase. Genetic analysis showed that the patient had compound heterozygous mutations in the LAMA2 gene, among which c.7147C>T (p.Ala2383Ter) from his mother was a known nonsense mutation, and c.8551_8552insAA (p.Ile2852ArgfsTer2) from his father was a frameshift mutation which had never been reported before and was identified as a pathogenic mutation based on the ACMG guideline. The boy was confirmed with CMD1A. A literature review of related articles in China and overseas revealed that most children with CMD1A have disease onset within 6 months after birth, with the features of motor developmental delay, elevated serum creatine kinase, and white matter impairment on imaging examination. The mutations of the LAMA2 gene have remarkable heterogeneity, the majority of which are null mutations. There are no specific treatment methods for CMD1A currently, and children with CMD1A usually have a poor long-term prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(6): 608-613]

Key words: Congenital muscular dystrophy type 1A; LAMA2 gene; Mutation; Child

先天性肌营养不良（congenital muscular dystrophy, CMD）是一类早发性遗传性肌肉病，主要临床表现为生后早期出现的肌张力低下、运动发育落后、关节挛缩并伴血清肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）等酶学指标升高[1]。根据致病基因性质，该病可分为不同临床类型[2]。而根据层黏连蛋白 α2 染色结果，可将 CMD 分为层黏连蛋白 α2 阴性和阳性两种，其中层黏连蛋白 α2 阴性 CMD 又称层黏连蛋白 α2 缺乏症，或者先天性肌营养不良 1A 型（congenital muscular dystrophy

［收稿日期］2020-01-19；［接受日期］2020-05-11
［基金项目］国家自然科学基金（81974057）。
［作者简介］郭丽，女，博士，主治医师。
［通信作者］宋元宗，男，主任医师，教授。Email：songyuanzong@vip.tom.com。

type 1A, CMD1A）[3]。CMD1A 致病基因 LAMA2 定位于 6q22-23，全长 260 kb，含有 65 个外显子，其编码产物层黏连蛋白 α2 包含 3 122 个氨基酸残基，由 8 个结构域组成，位于骨骼肌细胞外基质，通过肌膜蛋白复合物 dystroglycan 与肌细胞骨架成分 dystrophin 相互作用，稳定肌膜和保护肌膜免受肌肉收缩过程中产生的压力 [4-5]。

国外文献中 CMD1A 的研究报道已不罕见，尤其是关于欧美国家患者的研究报道 [6-7]。近年来国内文献中已有应用遗传学分析确诊本病的报道 [8-13]，但涉及病例数还比较有限，无论是 CMD1A 患者临床特征还是 LAMA2 基因变异特点均需系统分析总结。本研究报道 1 例 CMD1A 患儿的临床及遗传学特点，并对国内外报道的经基因分析确诊 CMD1A 患儿的临床资料进行回顾性分析，旨在加深对 CMD1A 的临床、实验室、影像学及遗传学特征的科学认识，为本病早期诊断和管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

患儿，男，19 月龄，因发现运动发育落后 1 年余就诊。患儿出生后运动发育落后，3.7 月龄时因不能抬头于某医院查血生化指标示 CK、CK-MB、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）均升高（表 1），疑诊 CMD，行脊髓性肌萎缩症（SMA）SMN1、SMN2 基因检测未发现变异，未予特殊治疗。6 月龄时不能坐，9 月龄时不能独站，于另一医院查血生化指标，发现 CK、CK-MB、ALT、AST 仍高（表 1）。1 岁时仍不能独立行走，为明确病因来我院就诊。自起病以来，患儿精神反应可，食欲正常，大小便无特殊。

患儿系第 3 胎第 3 产，胎龄 39 周，自然分娩出生，否认出生窒息史。出生体重 3 400 g，身长 50 cm。其父母体健，非近亲婚配，否认遗传病家族史。两位哥哥现分别为 12 岁和 4 岁，生长发育和智力正常。

体格检查：体重 9.0 kg，身高 81 cm，头围 47.5 cm，前囟 0.5 cm×0.5 cm。神志清楚，反应可，全身浅表淋巴结未及肿大。头颅五官无畸形，乳牙 8 颗，咬合及眼球活动正常。双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心音有力，律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软，肝脾肋下未及。双下肢肌张力低，双侧膝腱反射和跟腱反射弱，克氏、布氏和巴氏征均阴性。

辅助检查：血生化检查结果示血清 CK、CK-MB、ALT、AST、乳酸脱氢酶（LDH）和 α- 羟基丁酸脱氢酶（HBDH）水平明显升高（表 1）。

表 1 患儿历次实验室检查结果

生化指标（参考值）	年龄（月）		
	3.7	9	19
ALT (9~50 U/L)	159	70	56
AST (5~60 U/L)	164	63	70
CK (45~390 U/L)	5 538	1 777	1 484
CK-MB (0~37 U/L)	236	111	92
LDH (159~322 U/L)	628	432	459
HBDH (239~288 U/L)	518	378	314

注：[ALT] 丙氨酸氨基转移酶；[AST] 天冬氨酸氨基转移酶；[CK] 肌酸激酶；[CK-MB] 肌酸激酶同工酶；[LDH] 乳酸脱氢酶；[HBDH] α- 羟基丁酸脱氢酶。

1.2 遗传学分析

采集患儿外周血 2 mL（EDTA 抗凝），用试剂盒（杭州新景生物试剂开发有限公司）提取基因组 DNA，建立与神经肌肉病相关基因的基因组文库（包含 233 个基因）。用液相捕获试剂盒（北京迈基诺基因科技有限公司）捕获目标基因，采用新一代测序仪 Illumina HiSeq2000（美国 Illumina 公司）进行高通量测序。根据二代测序结果，提取患儿及其父母、两个兄长的外周血 DNA，对发现的 LAMA2 基因可能致病性变异进行 Sanger 测序验证。具体流程和技术细节参照文献 [14-16]。患儿无义变异和移码变异 PCR 扩增所需引物对序列分别为：正向 5'-AGGGTATTTCCTGCCCTACAAC-3'，反向 5'-GTATCACCCATTCTTGGCTGC-3'；正向 5'-CCGAGGAGACTTCGACCTAAA-3'，反向 5'-TGGGCCCATGTGACCTAATA-3'。

1.3 蛋白结构预测

使用 SWISS-MODEL 蛋白质建模服务器（https://swissmodel.expasy.org/）构建野生型与变异后的层黏连蛋白 α2 蛋白分子，并通过 SWISS-Pdb Viewer 4.1.0（http://www.expasy.org/spdbv/）进行比对，根据两者构象差异，判断 LAMA2 基因变异对层黏连蛋白 α2 的影响，从而推断新变异的致病性。

1.4 文献复习

以“先天性肌营养不良 1A 型”、“LAMA2 基因”及“层黏连蛋白 α2”为关键词，在中国知网、万方数据库、中国科技期刊数据库（维普）检索 2010 年 1 月至 2019 年 5 月于国内发表的基因确诊病例报道；以“congenital muscular dystrophy type 1 A（CMD1A）”“LAMA2 gene”“merosin”为关键词，在 PubMed 等外文数据库中检索 2010 年 1 月至 2019 年 5 月于国外发表的文献，筛选出具有完整临床资料并经基因诊断为 LAMA2 基因变异所致 CMD1A 的病例。系统总结分析所有检索到的病例的临床和遗传学特征。

本研究经暨南大学附属第一医院医学伦理委员会批准（批件号：KY-2019-048），并由患儿父母签署知情同意书。

2 结果

2.1 遗传学分析结果

二代测序结果显示，本例患儿 LAMA2 基因检出无义变异 c.7147C>T(p.Ala2383Ter) 和移码变异 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2)。Sanger 测序证实，患儿为以上 LAMA2 基因变异的复合杂合子，前者来自其母亲，而后者来自其父亲（图 1）。无义变异 c.7147C>T(p.Ala2383Ter) 已于 2000 年被报道[17]。经检索中国知网、万方数据库、中国科技期刊数据库（维普）和 PubMed 等文献数据库，以及人类基因突变数据库（http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php）和千人基因组计划人群数据库（https://www.internationalgenome.org/），均未发现与 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2) 相关的报道，该变异为新变异。

利用 SWISS-MODEL 构建野生型与 LAMA2 基因新变异 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2) 相应的层黏连蛋白 α2 分子结构飘带图，并通过 SWISS-Pdb Viewer 4.1.0 对比发现该变异使层黏连蛋白 α2 第 2852 位氨基酸由异亮氨酸变为精氨酸，并在第 2853 位氨基酸提前终止翻译，使变异后的蛋白质的肽链被截断，丢失蛋白结构域 G 的大部分氨基酸残基，使层黏连蛋白 α2 不能与肌膜蛋白结合，从而影响该蛋白的功能，见图 2。

根据 2015 年美国医学遗传学与基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG）标准和指南[18]，本例患儿检测出的移码变异属于功能缺失型变异，具有极强的致病性（PVS1）；在各大数据库中均未检索到该变异，符合中等致病性证据 2（PM2）；该患儿为复合杂合变异，另一变异为致病性无义变异，可作为中等致病性证据 3（PM3）；此外，多种生物信息学工具预测均提示该变异具有致病性（PP3）。该患儿移码变异同时具有 PVS1+PM2+PM3+PP3 证据，可确定 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2) 为致病性 LAMA2 变异。

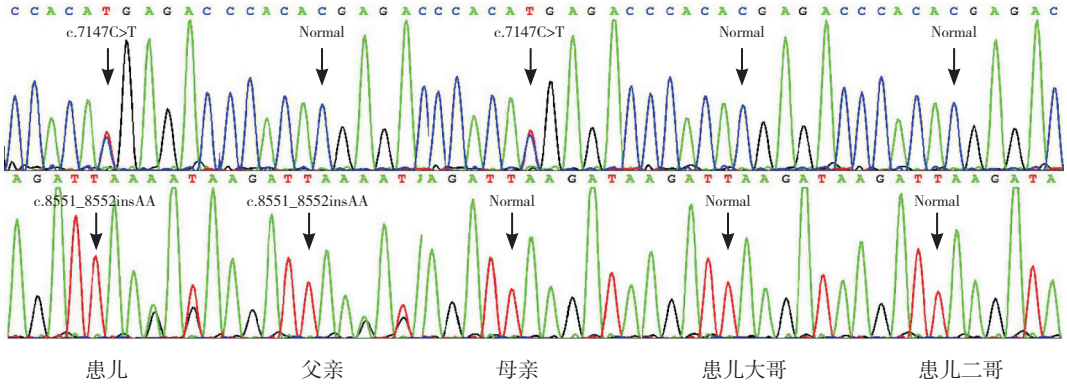

图 1 患儿及其家庭成员 LAMA2 基因 Sanger 测序结果 患儿为 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2) 和 c.7147C>T(p.Ala2383Ter) 的复合杂合子，前 1 个变异来自父亲，后 1 个变异来自母亲，两兄长均无变异。箭头所示为变异位点。

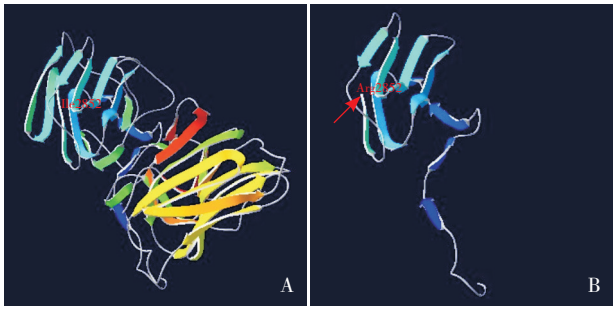

图 2　野生型和变异后的层黏连蛋白 α2 三维结构模型

A：野生型层黏连蛋白 α2 结构模型；B：c.8551_8552insAA（p.Ile2852ArgfsTer2）变异后的蛋白结构模型。第 2852 位氨基酸由异亮氨酸变成精氨酸且第 2853 位氨基酸变为终止信号后，层黏连蛋白 α2 空间结构发生改变。图 B 中箭头所示为蛋白质空间结构改变起始位置，与野生型（图 A）相比，变异型（图 B）肽链明显截短。

2.2　治疗与结局

本例研究对象因其临床表现、血清酶学特点曾于外院疑诊为 CMD；19 月龄时，为明确病因就诊于我院。经高通量测序及一代测序验证，最终确诊为 LAMA2 基因变异引起的 CMD1A。确诊后未予特殊治疗，现门诊随访中，运动发育落后未见明显改善，远期预后需继续观察。

2.3　文献复习结果

经检索国内外文献，发现临床资料完整且最终通过遗传学分析确诊的 CMD1A 患儿共 46 例，其中男 26 例，女 20 例；国内报道 23 例 [8-13,19-21]，国外 23 例 [22-27]。患儿多为生后 6 个月内起病（43/46，93%），主要表现为抬头、独坐、站立、走路等运动发育里程碑落后；43 例患儿行血清 CK 检测，发现所有患儿 CK 水平呈数倍甚至数十倍的升高（491~6 304 U/L，参考值范围 40~175 U/L），但 ALT 和 LDH 具体未描述；32 例患儿行头颅 MRI 检查，均发现脑白质异常信号，主要累及侧脑室前后角，多为弥漫性病变；报道中均未提及癫痫史，42 例患儿行智力检测，均基本正常；23 例患儿行肌肉穿刺活检提示肌营养不良改变，肌肉组织染色后可见肌纤维大小不等，免疫组化染色结果显示层黏连蛋白 α2 阴性。本研究纳入的 46 例患儿中，仅 14 例患儿的临床资料中明确提及其预后情况。这 14 例患儿的运动发育落后和实验室异常在随访过程中均无明显改善，其中 1 例患儿于 10 岁时死于重症肺炎导致的呼吸衰竭，提示本病远期预后不良。

46 例患儿中有 13 例为 LAMA2 基因纯合变异，其余 33 例为复合杂合变异。这些患儿共检出 LAMA2 基因变异 65 种（图 3）。其中无义变异、移码变异、外显子缺失和剪接位点变异分别占 31%（20/65）、22%（14/65）、20%（13/65）和 17%（11/65），而错义变异仅占 8%（5/65），另外缺失变异及外显子重复各占 2%（1/65）。这些变异类型中，无义变异、移码变异、外显子缺失及经典剪接位点变异均属于零效（null）变异，占全部变异类型的 89%。

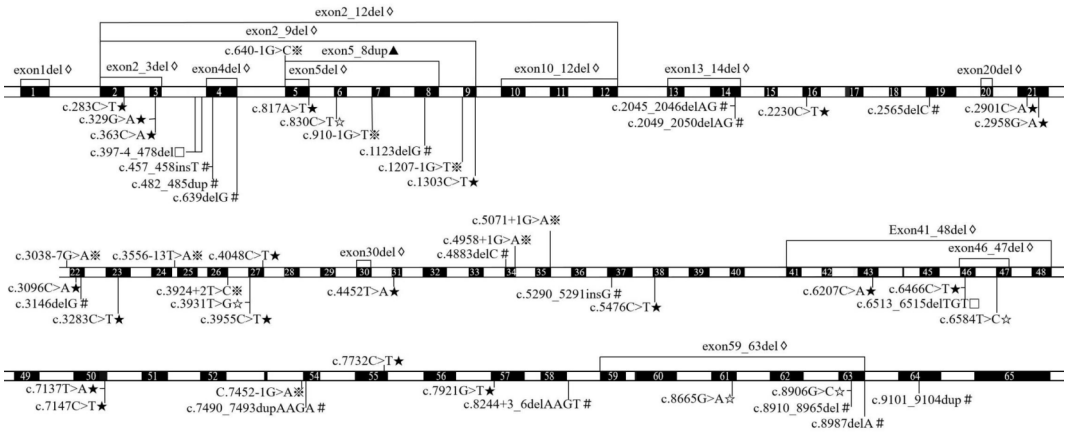

图 3　文献报道的 LAMA2 基因变异和变异类型　其中黑框为外显子，白框为内含子，黑框上的白色数字为对应的外显子排序，其中外显子 44 和 53 长度较短，分别为 6 bp 和 12 bp，编号未在图中标记。※ 剪接位点变异；# 移码变异；★无义变异；☆错义变异；◊ 外显子缺失；▲外显子重复；□缺失变异。

3 讨论

该患儿出生后即出现运动发育迟缓，双下肢肌张力低，双侧膝腱反射和跟腱反射弱，且多次生化检查结果提示肌酶明显升高，符合遗传性肌病的临床表现。通过高通量测序及 Sanger 测序验证，证实患儿为 LAMA2 基因变异 c.7147C>T(p.Ala2383Ter) 和 c.8551_8552insAA(p.Ile2852ArgfsTer2) 的复合杂合子，后者为未见文献报道的移码变异，且根据 ACMG 指南确认为致病变异，故 CMD1A 诊断明确。

根据 2015 版 ACMG 指南 [18]，无义变异、移码变异、外显子缺失和剪接位点变异严重影响编码蛋白质功能，属于公认的零效变异。文献回顾发现 46 名 CMDA1 患儿存在 LAMA2 基因变异 65 种，具有明显的异质性。这 65 种 LAMA2 基因变异中，零效变异所占比例为 89%，仅有 5 个错义变异、1 个缺失变异及 1 个外显子重复不属于零效变异类型。由于 LAMA2 基因零效变异引起层黏连蛋白功能完全缺失，此类 CMDA1 临床表现严重而容易被发现和诊断，而非零效变异可能保留部分层黏连蛋白功能，致使患者临床表现相对较轻而不容易被发现和确诊，这可能是造成 CMD1A 患者 LAMA2 变异以零效变异为主的原因。

CMD1A 患儿主要表现为婴儿早期或出生后即出现运动发育落后，血清 CK 显著升高，这可用本病主要累及骨骼肌来解释，因为 CK 作为主要存在于骨骼肌中的肌肉特异性酶，是检测肌肉相关性疾病的重要指标 [28]。本病患儿颅脑 MRI 检查存在脑白质弥漫性异常信号，但智力基本正常，无明显的认知功能障碍及癫痫发作病史。此特点可能与层黏连蛋白 α2 蛋白缺失导致的少突胶质细胞形成髓鞘障碍有关 [29]，也可能是层黏连蛋白 α2 缺陷使得血脑屏障功能障碍，从而脑白质内水分分布异常所致 [30]。因此，对于存在运动发育落后、CK 值显著升高的患儿，若颅脑 MRI 提示脑白质受损但智力和认知功能无异常，同时无癫痫发作，则高度提示 CMD1A 诊断 [31]。本例患儿除 CK 升高外，ALT、AST 及 LDH 亦有升高，但该患儿并无肝炎或肝功能损害等临床表现。这可能与 ALT、AST 和 LDH 除存在于肝脏外，也存在于骨骼肌等组织有关 [32-33]。因此，对于除 CK 值外，ALT、AST 及 LDH 也明显而持续升高的患者，需要高度警惕遗传性肌病，应及时行遗传学分析等相关检查确诊。

CMD1A 需与脊髓性肌萎缩和假性肥大性肌营养不良等神经肌肉病相鉴别。SMA 是异质性神经遗传病，以脊髓前角的 α 运动神经元退化变性为共同特征，表现为进行性、对称性肢体近端和躯干肌肉无力、瘫痪和萎缩 [34]。假性肥大性肌营养不良（DMD）作为一种遗传性骨骼肌疾病，表现为进行性无力和肌肉萎缩最终完全丧失运动功能 [35]。SMA 的血清 CK 一般正常，且受累肌群腱反射减弱或消失，而 DMD 和 CMD1A 的血清 CK 均显著升高；SMA 和 CMD1A 多在生后早期发病，但 DMD 在婴儿期罕见；遗传学分析可为三者鉴别提供可靠依据。

目前 CMD1A 缺乏特异而有效的治疗方案，治疗以对症支持措施为主，如长期随访、加强关节功能锻炼、外科矫形手术矫正脊柱侧凸和给予呼吸支持等来改善症状，延缓病情发展 [1]。由于 CMD1A 会导致周围神经损害及肌肉病理结构改变 [22]，治疗上可从缓解神经功能障碍及改善肌肉病理结构着手。目前 BAX 基因调控、强力霉素治疗、层黏连蛋白 111 的应用及细胞移植等方法均在动物实验中观察到效果 [36-37]，这为本病的治疗提供了研究方向。根据遗传学分析结果，在受累家庭中开展遗传咨询并对高风险胎儿进行产前诊断，是避免本病患儿出生的有效手段。

总之，本研究确诊了 1 例 CMD1A 患儿，发现 LAMA2 基因新变异 c.8551_8552insAA(p.Ileu2852ArgfsTer2)，并进一步系统总结了本病患儿的临床、实验室、影像学和遗传学特征。研究发现对于深入认识 CMD1A 的临床和实验室特征，提高本病患者的早期诊断和临床管理水平具有一定的参考价值。

[参 考 文 献]

[1] 葛琳，熊晖 . Merosin 蛋白缺陷型先天性肌营养不良研究进展 [J]. 中华儿科杂志 , 2018, 56(3): 234-236.

[2] Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies[J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24(4): 289-311.

[3] Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42(1): 78.

[4] Zhang X, Vuolteenaho R, Tryggvason K. Structure of the human laminin alpha2-chain gene (LAMA2), which is affected in congenital muscular dystrophy[J]. J Biol Chem, 1996, 271(44): 27664-27669.
[5] Campbell KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage[J]. Cell, 1995, 80(5): 675-679.
[6] Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress[J]. Neuromuscul Disord, 2004, 14(10): 635-649.
[7] Sparks SE, Quijano-Roy S, Harper A, et al. Congenital muscular dystrophy overview - archived chapter, for historical reference only[EB/OL]. GeneReviews®. (2012-08-23)[2020-01-18]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1291/pdf/Bookshelf_NBK1291.pdf.
[8] 王硕 , 熊晖 , 罗静 , 等 . 一个先天性肌营养不良 1A 型家系的临床、分子病理及遗传学研究 [J]. 中华医学遗传学杂志 , 2010, 27(1): 13-17.
[9] 张晓莉 , 牛国辉 , 杜开先 , 等 . 先天性肌营养不良 1A 型颅脑磁共振成像和基因检测诊断分析: 附两例报道及文献复习 [J]. 中国全科医学 , 2014, 17(24): 2847-2850.
[10] 杨璐 , 王爽 , 熊晖 , 等 . 基因检测诊断 LAMA2 基因突变所致先天性肌营养不良 1 例 [J]. 中华实用儿科临床杂志 , 2015, 30(12): 952-953.
[11] 范燕彬 , 傅晓娜 , 葛琳 , 等 . 先天性肌营养不良的临床表现和产前诊断 [J]. 中华围产医学杂志 , 2017, 20(9): 669-678.
[12] 江士远 , 向娜 . 先天性肌营养不良 1A 型 1 例临床与基因分析 [J]. 临床儿科杂志 , 2017, 35(5): 369-371.
[13] 朱艳慧 , 喻长顺 , 王晓春 , 等 . 层黏连蛋白 α2 缺失型先天性肌营养不良患儿一例 LAMA2 基因突变分析 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7(13): 5871-5874.
[14] 程映 , 梁红 , 蔡娜莉 , 等 . 微绒毛包涵体病一家系临床特点和 MYO5B 基因突变分析 [J]. 中国当代儿科杂志 , 2017, 19(9): 968-974.
[15] 邓梅 , 林伟霞 , 郭丽 , 等 . 线粒体 DNA 耗竭综合征 1 例临床特点和 DGUOK 基因突变分析 [J]. 中国当代儿科杂志 , 2016, 18(6): 545-550.
[16] 黄大桂 , 刘佳佳 , 郭丽 , 等 . 关节挛缩、肾功能不全和胆汁淤积综合征一家系临床特点及 VPS33B 基因突变分析 [J]. 中国当代儿科杂志 , 2017, 19(10): 1077-1082.
[17] Pegoraro E, Fanin M, Trevisan CP, et al. A novel laminin alpha2 isoform in severe laminin alpha2 deficient congenital muscular dystrophy[J]. Neurology, 2000, 55(8): 1128-1134.
[18] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
[19] He Z, Luo X, Liang L, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy type 1A: a case report[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(5): 1233-1236.
[20] Ge L, Liu A, Gao K, et al. Deletion of exon 4 in LAMA2 is the most frequent mutation in Chinese patients with laminin α2-related muscular dystrophy[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 14989.
[21] 梁晓平 , 王爽 , 张巍 , 等 . LAMA2 基因突变致先天性肌营养不良的周围神经损害研究 [J]. 中华儿科杂志 , 2017, 55(2): 95-99.
[22] Hashemi-Gorji F, Yassaee VR, Dashti P, et al. Novel LAMA2 gene mutations associated with merosin-deficient congenital muscular dystrophy[J]. Iran Biomed J, 2018, 22(6): 408-414.
[23] Incecik F, Herguner OM, Ceylaner S, et al. Merosin-negative congenital muscular dystrophy: report of five cases[J]. J Pediatr Neurosci, 2015, 10(4): 346-349.
[24] Dimova I, Kremensky I. LAMA2 congenital muscle dystrophy: a novel pathogenic mutation in bulgarian patient[J]. Case Rep Genet, 2018, 2018: 3028145.
[25] Di Blasi C, Bellafiore E, Salih MA, et al. Variable disease severity in Saudi Arabian and Sudanese families with c.3924+2T>C mutation of LAMA2[J]. BMC Res Notes, 2011, 4: 534.
[26] Andrade RC, Nevado J, de Faria Domingues de Lima MA, et al. Segmental uniparental isodisomy of chromosome 6 causing transient diabetes mellitus and merosin-deficient congenital muscular dystrophy[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164A(11): 2908-2913.
[27] Beytía Mde L, Dekomien G, Hoffjan S, et al. High creatine kinase levels and white matter changes: clinical and genetic spectrum of congenital muscular dystrophies with laminin alpha-2 deficiency[J]. Mol Cell Probes, 2014, 28(4): 118-122.
[28] Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(6): 757-767.
[29] Jones KJ, Morgan G, Johnston H, et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review[J]. J Med Genet, 2001, 38(10): 649-657.
[30] Taratuto AL, Lubieniecki F, Díaz D, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with abnormal cerebral cortical gyration: an autopsy study[J]. Neuromuscul Disord, 1999, 9(2): 86-94.
[31] Farina L, Morandi L, Milanesi I, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: MRI findings in five patients[J]. Neuroradiology, 1998, 40(12): 807-811.
[32] Korones DN, Brown MR, Palis J. “Liver function tests” are not always tests of liver function[J]. Am J Hematol, 2001, 66(1): 46-48.
[33] 常杏芝 , 袁云 , 秦炯 . 以转氨酶升高为主要临床表现的隐匿性肌肉病分析 [J]. 中国医刊 , 2006, 41(4): 42-44.
[34] Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges[J]. Neurotherapeutics, 2015, 12(2): 290-302.
[35] Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: a practice update[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(4): 276-281.
[36] Rooney JE, Knapp JR, Hodges BL, et al. Laminin-111 protein therapy reduces muscle pathology and improves viability of a mouse model of merosin-deficient congenital muscular dystrophy[J]. Am J Pathol, 2012, 180(4): 1593-1602.
[37] Gawlik KI, Durbeej M. Skeletal muscle laminin and MDC1A: pathogenesis and treatment strategies[J]. Skelet Muscle, 2011, 1(1): 9.

（本文编辑：万静）