

综述

## 先天性肌无力综合征的诊治进展

肖婷 综述 吴丽文 审校

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

**[摘要]** 先天性肌无力综合征(CMS)是由于基因缺陷导致神经肌肉传导受损所引起的一组临床和遗传异质性疾病。目前,已报道可导致CMS的致病基因达30余个。所有CMS亚型都具有易疲劳和肌无力的临床特征,但发病年龄、症状和治疗反应因潜在遗传缺陷的分子机制而异。现CMS患者的治疗常采用药物治疗和对症支持治疗等方法,在动物中,反义寡核苷酸技术已被证明对CHRNA1相关的CMS是有益的。CMS作为一组日益被认可的临床和遗传异质性疾病,揭示其临床特点、基因研究和治疗等方面的最新知识和最新进展,不仅有助于对该病进行早期诊断与治疗,还将有助于对CMS发病机制的进一步深入了解,从而有望在CMS的治疗上取得新的突破。  
**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(6): 672-676]**

**[关键词]** 先天性肌无力综合征; 临床特征; 基因功能; 治疗

### Advances in the diagnosis and treatment of congenital myasthenic syndrome

XIAO Ting, WU Li-Wen. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Wu L-W, Email: 271417152@qq.com)

**Abstract:** Congenital myasthenic syndrome (CMS) is a group of clinical and genetic heterogeneous diseases caused by impaired neuromuscular transmission due to genetic defects. At present, it has been reported that more than 30 genes can cause CMS. All CMS subtypes have the clinical features of fatigue and muscle weakness, but age of onset, symptoms, and treatment response vary with the molecular mechanisms underlying genetic defects. Pharmacotherapy and symptomatic/supportive treatment are the main methods for the treatment of CMS, and antisense oligonucleotide technology has been proven to be beneficial for CHRNA1-related CMS in animals. Since CMS is a group of increasingly recognized clinical and genetic heterogeneous diseases, an understanding of the latest knowledge and research advances in its clinical features, genetic research, and treatment helps to give early diagnosis and treatment as well as gain a deeper understanding of the pathogenesis of CMS, so as to make new breakthroughs in the treatment of CMS.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(6): 672-676]**

**Key words:** Congenital myasthenic syndrome; Clinical feature; Gene function; Treatment

先天性肌无力综合征(congenital myasthenic syndromes, CMS)是一组由于基因缺陷影响神经肌肉接头形成、维持与功能的罕见遗传性疾病。因发病率低,临床表现异质性大,临床很容易被漏诊和误诊。但总体而言,CMS是一组早期诊断和针对性治疗可以明显改善预后的遗传性疾病,系统学习、了解该病的临床特点,对于这类患者能得到及时有效的治疗相当重要。

神经肌肉接头依赖突触前膜、突触间隙和

突触后膜的众多蛋白相互协调来共同完成信号传递,所以相关编码基因出现的影响功能的致病突变,都可能导致CMS<sup>[1]</sup>。目前,已报道30余个可导致CMS的致病基因中,最常见的是CHRNE、RAPSN、COLQ、DOK7、CHAT和GFPT1。CMS可分为常染色体显性遗传(autosomal dominant, AD)和常染色体隐性遗传(autosomal recessive, AR)两种遗传方式<sup>[2]</sup>。

**[收稿日期]** 2019-12-18; **[接受日期]** 2020-04-24

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81671297)。

**[作者简介]** 肖婷,女,硕士研究生。

**[通信作者]** 吴丽文,女,副教授。Email: 271417152@qq.com。

## 1 分类

CMS 根据损害部位分类, 可分为突触前膜缺

陷、突触间隙缺陷、突触后膜缺陷和糖基化缺陷; 又因其相关的 32 个编码基因可分为 32 个 CMS 亚型<sup>[2-5]</sup>, 如表 1 所示。

表 1 CMS 的病因分类

| 项目    | 机制和基因                                                                                                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 突触前膜  | 轴突运输障碍 (SLC5A7); 乙酰胆碱合成和再循环障碍 (CHAT、SLC18A3); 突触囊泡胞吐作用功能障碍 (SNAP25、VAMP1、SYB1、SYT2、MUNC13-1)                                                               |
| 突触间隙  | 乙酰胆碱酯酶缺乏症 (COLQ)、突触基底膜缺损 (LAMB2、LAMA5、COL13A1)                                                                                                             |
| 突触后膜  | 原发性 AChR 缺乏症 (CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1); AChR 动力学异常 (快通道综合征、慢通道综合征); AChR 聚集信号通路中的缺陷 (AGRN、LRP4、DOK7、MUSK、RAPSN、PREPL、MYO9A、SCN4A、PLEC1、SLC25A1) |
| 糖基化缺陷 | GFPT1、GMPPB、ALG2、ALG14、DPAGT1                                                                                                                              |

注: [AChR] 乙酰胆碱受体。

## 2 CMS 致病基因

### 2.1 突触前膜

突触前膜缺陷中以 CHAT 基因突变引起的最多见, 占 CMS 病例的 4%~5%<sup>[2]</sup>。CHAT 基因编码的胆碱乙酰基转移酶是一种在神经元胞体内合成的酶, 随轴浆顺向转运到神经末梢, 其功能是催化乙酰辅酶 A 和胆碱合成乙酰胆碱<sup>[2-3]</sup>。SLC18A3 蛋白能将新合成的乙酰胆碱从神经元胞浆转入突触囊泡, SLC5A7 蛋白参与轴突运输。SNAP25 编码的可溶性 N- 乙基 - 马来酰亚胺敏感融合 (NSF) 附着蛋白, VAMP1/SYB1 编码的囊泡相关膜蛋白-1, SYT2 编码的突触素-2 和 MUNC13-1 蛋白在突触小泡的贴靠、膜融合及胞吐作用中起重要作用<sup>[6-14]</sup>。

### 2.2 突触间隙

突触间隙缺陷中以 COLQ 基因突变引起的最多见, 占 10%~15%<sup>[2]</sup>。COLQ 基因编码乙酰胆碱酯酶的胶原尾亚基, 能将乙酰胆碱酯酶锚定在基底板上。所以 COLQ 基因突变胆碱酯酶将无法锚定在突触间隙, 乙酰胆碱无法被正常水解, 造成突触后膜乙酰胆碱受体的过度激活, 影响正常信号传递, 导致 CMS<sup>[1-2,4,15]</sup>。LAMB 2、LAMA 5 和 COL13A1 基因分别编码层黏连蛋白  $\beta$ 2、层黏连蛋白  $\alpha$ 5 和 X Ⅲ型胶原蛋白  $\alpha$ 1, 突变可导致突触基底膜缺损<sup>[2-3,16-18]</sup>。

### 2.3 突触后膜

CMS 亚型中以突触后蛋白编码基因最常见, 据报道已有 15 种, 其中以 CHRNE 最常见,

RAPSN 和 DOK7 次之, 分别占 30%~50%、15%、10%。突触后 CMS 可分为三类: 原发性乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR) 缺乏症、AChR 动力学异常、AChR 聚集信号通路中的缺陷<sup>[2]</sup>。

CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1、CHRNA1 和 CHRNA1 分别编码烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 的  $\alpha$  亚基、 $\beta$  亚基、 $\delta$  亚基、 $\epsilon$  亚基和  $\gamma$  亚基, 这 5 个亚基组成五聚体离子通道。这 5 个基因突变可导致 AChR 离子通道的表达丧失, 减少突触后膜中乙酰胆碱受体的数量从而导致原发性 AChR 缺乏症。也可以使离子通道功能发生变化, 导致通道开放时间延长 (慢通道综合征) 或通道开放时间缩短 (快通道综合征), 即 AChR 动力学异常<sup>[19-21]</sup>。

AChR 聚集信号通路: 神经末梢释放聚集蛋白 (Agrin) —Agrin 与 LRP4 蛋白结合—骨骼肌受体酪氨酸激酶 (MuSK) 激活并与 LRP4 蛋白形成 Agrin 的共同受体—蛋白质 DOK7 二聚化完全激活 MuSK—AChR  $\beta$  亚基磷酸化—与细胞质锚定蛋白 Rapsyn 结合—AChR 聚集并锚定在突触后膜上—AChR 簇最终稳定。AGRN 基因编码聚集蛋白 (Agrin), LRP4 基因编码作为 Agrin 的受体的 LRP4 蛋白, MUSK 基因编码 MuSK, DOK7 基因编码的 Dok7 蛋白充当 MuSK 的激活剂和 MuSK 下游信号传导的衔接蛋白, RAPSN 基因编码细胞质锚定蛋白 Rapsyn<sup>[2,6,22-23]</sup>。

MYO9A 基因编码的蛋白已知在轴突运输中起重要作用<sup>[24]</sup>。PREPL 基因编码的 PREPL 蛋白是网

格蛋白相关的衔接蛋白-1 (AP-1) 的必需活化剂, 参与囊泡乙酰胆碱的运输和填充<sup>[25]</sup>。SCN4A 基因编码突触后钠通道, 负责膜动作电位的生成<sup>[26]</sup>。SLC25A1 编码跨内线粒体膜的线粒体柠檬酸盐载体, 是脂肪酸和固醇生物合成, 染色体完整性和自噬调节的关键参与者<sup>[27]</sup>。

## 2.4 糖基化缺陷

糖基化对神经肌肉接头的正常运作是必不可少的, 它发生在内质网中<sup>[2]</sup>。由于 AChR 糖基化缺陷, 导致终板区域 AChR 的缺失, 进而引起突触后膜乙酰胆碱的反性下降, 临床上表现为 CMS<sup>[28]</sup>。已知有 5 个参与 AChR 糖基化的基因, 以 GFPT1 最多见, 占 2%。GFPT1 基因编码谷氨酰胺果糖-6-磷酸转氨酶 1, 它是控制氨基己糖生物合成途径的关键限速酶<sup>[2,29]</sup>。GMPPB 基因编码催化酶 GMPPB, 将甘露糖-1-磷酸和 GTP 转化为 GDP-甘露糖, GDP-甘露糖作为糖供体<sup>[30]</sup>。ALG2、ALG14 和 DPAGT1 编码的酶催化天冬酰胺连接糖基化的早期步骤<sup>[31]</sup>。

## 3 临床特点

CMS 具有一些共同的临床表现: (1) CMS 起病早, 常在出生后或婴幼儿期发病, 缓慢进展。(2) 临床主要表现为眼部、躯干、肢体肌肉力弱。常有喂养困难、哭声低、眼睑下垂、吞咽呛咳和运动发育迟滞等症状。(3) 不耐受疲劳, 症状可能在发热、感染等诱因下突然加重。(4) 心肌和平滑肌通常不受累<sup>[1-2,15]</sup>。因为遗传机制的不同, 各 CMS 亚型可具有相对特异的临床表现 (表 2)<sup>[1-3,7-42]</sup>。

## 4 诊断

诊断 CMS 依赖于详细病史和体格检查, 全面血液检测、电生理检查、肌肉病理及基因检测等检查。如果有以下症状, 一般应怀疑 CMS: (1) 临床表现: 肌无力和易疲劳。(2) 家族病史阳性。(3) 重症肌无力抗体检测为阴性。(4) 重复神经电刺激示低频刺激波幅递减, 神经传导测定可见重复的复合肌肉动作电位 (RCMP) 波, 或单纤维肌电图出现颤抖值增宽或传导阻滞。

(5) 乙酰胆碱酯酶抑制剂 (acetylcholine-esterase inhibitors, AChEI) 治疗有效; 新斯的明试验阳性。

(6) 经免疫抑制疗法无改善。(7) 肌酸激酶、肌电图、肌肉活检等不支持其他神经肌肉接头疾病。(8) 基因测序检测到致病基因突变<sup>[1-6,15]</sup>。

## 5 治疗

药物治疗: 现在用于 CMS 的药物主要有 4 类, 包括 AChEI (溴吡斯的明、新斯的明)、钾通道阻滞剂 (3,4-二氨基吡啶)、 $\beta_2$ -肾上腺素能受体激动剂 (麻黄碱、沙丁胺醇) 和 AChR 的通道阻滞剂 (氟西汀、奎尼丁)<sup>[3]</sup>。大多数 CMS (约 2/3) 对 AChEI、3,4-二氨基吡啶有较好的反应, 而 AChEI 无效的 CMS (COLQ/DOK7, 占 1/5~1/4 左右) 大多可选择沙丁胺醇、麻黄碱治疗; 慢通道综合征通常用奎尼丁和氟西汀治疗; 而 COLQ、LAMB2、DOK7、MUSK 和 LRP4 基因相关 CMS 和慢通道综合征用溴吡斯的明病情会加重<sup>[2-5]</sup>。各 CMS 亚型的治疗见表 2。

其他治疗: 对症支持治疗: 包括理疗、言语治疗; 矫形器、步行器或轮椅; 呼吸支持等<sup>[2,31-32]</sup>。动物中, 反义寡核苷酸技术 (antisense oligonucleotides, AONs) 已被证明对 CHRNA1 相关的 CMS 是有益的<sup>[20]</sup>。

## 6 总结和展望

因 CMS 发病率低, 临床表现异质性大, 可以很容易地与其他神经肌肉疾病 (尤其是肢带型肌营养不良和线粒体疾病) 混合在一起, 很容易被误诊和漏诊。如果临床出现波动性肌无力症状、家族史阳性、起病年龄早且治疗效果不好反复复发的重症肌无力患者, 均需考虑 CMS 可能, 可尝试早期遗传学检测, 并尝试性使用 AChEI 或  $\beta_2$ -肾上腺素能受体激动剂治疗。CMS 的诊断和治疗尚未标准化, 但通过早期诊断和早期针对性用药, 许多患者可以得到明显改善。而且近年来, 已经提出了许多有前途的建议来治疗某些 CMS 亚型, 比如在动物中, AONs 已被证明对 CHRNA1 相关的 CMS 是有益的。

表 2 不同基因所致 CMS 临床特点和治疗选择

| 基因       | 定位       | 遗传方式  | 临床表现                                                              | 药物治疗                           |
|----------|----------|-------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| SLC5A7   | 2q12.3   | AD    | 肌无力,肌张力低下,伴间歇性呼吸暂停,可有神经发育迟缓、脑萎缩                                   | AChEI 或沙丁胺醇                    |
| CHAT     | 10q11.23 | AR    | 肢体肌肉无力,上睑下垂,易疲劳,发作性呼吸暂停                                           | AChEI                          |
| SLC18A3  | 10q11.23 | AR    | 肌无力,上睑下垂,眼球麻痹,呼吸暂停危象,易疲劳,可有先天性副肌强直症样表现(冷水症状加重)                    | AChEI                          |
| SNAP25   | 20p12.2  | AD    | 肌无力,关节挛缩,大脑皮质过度兴奋,小脑共济失调和严重智力障碍                                   | 3,4-DAP                        |
| VAMP1    | 12p13.21 | AR    | 肌无力,肌张力低下,喂养困难,运动发育迟缓,眼球麻痹,可有关节挛缩和呼吸功能不全                          | AChEI                          |
| SYB1     | 12p      | -     | 肌无力,肌张力低下,喂养困难,眼球麻痹,感染可出现呼吸衰竭                                     | AChEI                          |
| SYT2     | 1q32.1   | AD    | 下肢肌肉明显无力,膝反射减弱,上睑下垂,脚畸形,关节松弛,运动神经元病                               | 3,4-DAP                        |
| MUNC13-1 | 19       | AR    | 肌无力,肌张力低下,进食困难,呼吸功能不全,小头畸形,面部畸形,脊柱侧弯                              | 溴吡斯的明和 3,4-DAP 部分有效            |
| COLQ     | 3p24.2   | AR    | 近端为主肌无力,眼睑下垂,眼球活动障碍,肢带型肌无力表现                                      | 沙丁胺醇或麻黄碱                       |
| LAMB2    | 3p21.31  | AR    | 肌无力,运动里程碑延迟, Pierson 综合征(表现为先天性肾病综合征和眼部畸形)                        | 麻黄碱                            |
| LAMA5    | 20q13.33 | -     | 肌无力,近视,面部抽搐                                                       | AChEI 或 3,4-DAP                |
| COL13A1  | 10q22.1  | AR    | 肢体无力,进食困难,上睑下垂,呼吸功能不全,关节松弛                                        | 沙丁胺醇或 3,4-DAP                  |
| CHRNA1   | 2q31.1   | AD/AR | 呼吸困难,吞咽困难,上睑下垂,眼球麻痹,肌肉萎缩,发育迟缓                                     | AChEI                          |
| CHRNA1   | 17p13.1  | AD/AR | 近端为主肌无力,上睑下垂,眼球麻痹,吞咽困难,翼状肩,脊柱侧凸                                   | 氟西汀                            |
| CHRND    | 2q37.1   | AD/AR | 肌无力,喂养困难,感染引起的反复发作的呼吸功能不全                                         | AChEI 或 3,4-DAP                |
| CHRNE    | 17p13.2  | AD/AR | 近端为主肌无力,易疲劳                                                       | AChEI 或沙丁胺醇单独使用,或氟西汀与沙丁胺醇联合使用  |
| CHRNA1   | 2q37.1   | AR    | 可出现胎动减少,呼吸窘迫,关节挛缩,身材矮小,脊柱侧弯,多发畸形:高腭弓、腭裂、蛛网膜畸形或隐睾,可伴非致死性多发性翼状胬肉综合征 | -                              |
| DOK7     | 4p16.3   | AR    | 近端为主肌无力,肢带型肌无力表现                                                  | 麻黄碱或沙丁胺醇                       |
| MUSK     | 9q31.3   | AR    | 近端肢体肌无力及延髓、面部和眼部肌无力,呼吸功能不全,上睑下垂,肢带型肌无力表现                          | 沙丁胺醇                           |
| MYO9A    | 15q23    | AR    | 肢体肌肉无力,吞咽困难,阵发性呼吸暂停,呼吸衰竭和上睑下垂                                     | AChEI 单用或 AChEI 和 3,4-DAP 联合应用 |
| AGRN     | 1p36.33  | AR    | 婴儿型的特点是下肢无力和消瘦,迟发型的特点是上睑下垂、眼球麻痹及轻度的面部、延髓肌无力                       | 麻黄碱或沙丁胺醇                       |
| LRP4     | 11p11.2  | AR    | 呼吸无力,近端肌和眼外肌受累                                                    | 沙丁胺醇                           |
| PREPL    | 2p21     | AR    | 近端肢体肌无力,肌张力低下,进食困难,上睑下垂                                           | AChEI                          |
| SCN4A    | 17q23.3  | AR    | 婴儿期表现为全身性肌张力减退、吸吮功能受损、吞咽困难、运动发育迟缓,后可出现发作性、波动性肌无力,老年患者中可能仅出现易疲劳    | AChEI 部分有效                     |
| RAPSN    | 11p13-q1 | AR    | 上睑下垂,偶有延髓症状,颈部肌肉和轻度近端肢体肌无力,感染可加剧临床症状恶化                            | AChEI 单用通常有效,加用 3,4-DAP 可以明显改善 |
| PLEC1    | 8q24.3   | AR    | 肌无力,大疱性表皮松懈症与肌营养不良样表现                                             | AChEI                          |
| SLC25A1  | 22q11.21 | AR    | 易疲劳,可出现肌张力低下、呼吸暂停、视神经萎缩、癫痫、智力障碍、延髓功能障碍、羟基戊二酸尿症                    | 3,4-DAP                        |
| GFPT1    | 2p13.3   | AR    | 以波动性肌无力、肢带型肌无力为主要表现,可出现线粒体疾病特征                                    | AChEI                          |

表2(续)

| 基因     | 定位      | 遗传方式 | 临床表现                              | 药物治疗                             |
|--------|---------|------|-----------------------------------|----------------------------------|
| GMPPB  | 3p21.31 | AR   | 四肢近端肌无力, 且具有日间波动性, 晨轻暮重           | AChEI 单独或与 3,4-DAP 和 / 或沙丁胺醇联合使用 |
| ALG2   | 9q22.33 | AR   | 婴儿期起始的近端肌无力, 肌张力减退, 运动里程碑延迟和关节挛缩  | AChEI                            |
| ALG14  | 1p21.3  | AR   | 肌无力, 严重的肌张力低下, 进行性脑萎缩, 难治性癫痫和关节挛缩 | AChEI 能带来暂时的改善                   |
| DPAGT1 | 11q23.3 | AR   | 肢带型肌无力表现, 可有智力障碍和自闭症              | AChEI 或 3,4-DAP                  |

注: [AD] 常染色体显性遗传; [AR] 常染色体隐性遗传; [AChEI] 乙酰胆碱酯酶抑制剂; [3,4-DAP] 3,4-二氨基吡啶。- 示未见报道。

# 参考文献

- [1] 戴毅, 丁青云, 何腾龙, 等. 终板胆碱酯酶缺失型先天性肌无力综合征一家系的临床、电生理、肌肉病理和基因研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(8): 604-609.
- [2] Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 57.
- [3] Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(5): 696-703.
- [4] Engel AG. Congenital myasthenic syndromes in 2018[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(8): 46.
- [5] Engel AG, Shen XM, Selcen D, et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4): 420-434.
- [6] Souza PV, Batistella GN, Lino VC, et al. Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74(9): 750-760.
- [7] Bauché S, O'regan S, Azuma Y, et al. Impaired presynaptic high-affinity choline transporter causes a congenital myasthenic syndrome with episodic apnea[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(3): 753-761.
- [8] Arican P, Gencpinar P, Cavusoglu D, et al. Clinical and genetic features of congenital myasthenic syndromes due to CHAT mutations: case report and literature review[J]. Neuropediatrics, 2018, 49(4): 283-288.
- [9] O'Grady GL, Verschuuren C, Yuen M, et al. Variants in SLC18A3, vesicular acetylcholine transporter, cause congenital myasthenic syndrome[J]. Neurology, 2016, 87(14): 1442-1448.
- [10] Shen XM, Selcen D, Brengman J, et al. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability[J]. Neurology, 2014, 83(24): 2247-2255.
- [11] Salpietro V, Lin W, Delle Vedove A, et al. Homozygous mutations in VAMP1 cause a presynaptic congenital myasthenic syndrome[J]. Ann Neurol, 2017, 81(4): 597-603.
- [12] Shen XM, Scola RH, Lorenzoni PJ, et al. Novel synaptobrevin-1 mutation causes fatal congenital myasthenic syndrome[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4(2): 130-138.
- [13] Whittaker RG, Herrmann DN, Bansagi B, et al. Electrophysiologic features of SYT2 mutations causing a treatable neuromuscular syndrome[J]. Neurology, 2015, 85(22): 1964-1971.
- [14] Xu J, Camacho M, Xu Y, et al. Mechanistic insights into neurotransmitter release and presynaptic plasticity from the crystal structure of munc13-1 C<sub>1</sub>C<sub>2</sub>BMUN[J]. Elife, 2017, 6: e22567.
- [15] 孔维泽, 刘明生, 关鸿志, 等. COLQ 基因突变致先天性肌无力综合征一例[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(2): 127-128.
- [16] Maselli RA, Ng JJ, Anderson JA, et al. Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome[J]. J Med Genet, 2009, 46(3): 203-208.
- [17] Maselli RA, Arredondo J, Vázquez J, et al. Presynaptic congenital myasthenic syndrome with a homozygous sequence variant in LAMA5 combines myopia, facial tics, and failure of neuromuscular transmission[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(8): 2240-2245.
- [18] Logan CV, Cossins J, Rodríguez CP, et al. Congenital myasthenic syndrome type 19 is caused by mutations in COL13A1, encoding the atypical non-fibrillar collagen type XIII α1 chain[J]. Am J Hum Genet, 2015, 97(6): 878-885.
- [19] Brugnoli R, Maggi L, Canioni E, et al. Identification of previously unreported mutations in CHRNA1, CHRNE and RAPSN genes in three unrelated Italian patients with congenital myasthenic syndromes[J]. J Neurol, 2010, 257(7): 1119-1123.
- [20] Tei S, Ishii HT, Mitsuhashi H, et al. Antisense oligonucleotide-mediated exon skipping of CHRNA1 pre-mRNA as potential therapy for congenital myasthenic syndromes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 461(3): 481-486.
- [21] Webster R, Liu WW, Chaouch A, et al. Fast-channel congenital myasthenic syndrome with a novel acetylcholine receptor mutation at the α-ε subunit interface[J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24(2): 143-147.
- [22] Huzé C, Bauché S, Richard P, et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function[J]. Am J Hum Genet, 2009, 85(2): 155-167.
- [23] Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Recent advances in congenital myasthenic syndromes[J]. Clin Exp Neuroimmunol, 2016, 7(3): 246-259.
- [24] O'Connor E, Töpf A, Müller JS, et al. Identification of mutations in the MYO9A gene in patients with congenital myasthenic syndrome[J]. Brain, 2016, 139(Pt 8): 2143-2153.
- [25] Régat L, Shen XM, Selcen D, et al. PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome[J]. Neurology, 2014, 82(14): 1254-1260.
- [26] Habbout K, Poulin H, Rivier F, et al. A recessive Nav1.4

- mutation underlies congenital myasthenic syndrome with periodic paralysis[J]. *Neurology*, 2016, 86(2): 161-169.
- [27] Chaouch A, Porcelli V, Cox D, et al. Mutations in the mitochondrial citrate carrier SLC25A1 are associated with impaired neuromuscular transmission[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2014, 1(1): 75-90.
- [28] 戴廷军, 赵冰, 温冰, 等. 鸟苷二磷酸甘露糖焦磷酸化酶 $\beta$ 亚基基因突变致肢带型肌营养不良合并先天性肌无力综合征[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(6): 412-418.
- [29] Helman G, Sharma S, Crawford J, et al. Leukoencephalopathy due to variants in GFPT1-associated congenital myasthenic syndrome[J]. *Neurology*, 2019, 92(6): e587-e593.
- [30] Jensen BS, Willer T, Saade DN, et al. GMPPB-associated dystroglycanopathy: emerging common variants with phenotype correlation[J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(12): 1159-1163.
- [31] Cossins J, Belaya K, Hicks D, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3): 944-956.
- [32] 刘志梅, 方方, 丁昌红, 等. CHAT 基因突变导致的先天性肌无力综合征伴发作性呼吸暂停二例[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(3): 216-220.
- [33] Schara U, Christen HJ, Durmus H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14(4): 326-333.
- [34] Liewluck T, Selcen D, Engel AG. Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and DOK-7 myasthenia[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(5): 789-794.
- [35] Shen XM, Okuno T, Milone M, et al. Mutations causing slow-channel myasthenia reveal that a valine ring in the channel pore of muscle AChR is optimized for stabilizing channel gating[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(10): 1051-1059.
- [36] Tan JS, Ambang T, Ahmad-Annur A, et al. Congenital myasthenic syndrome due to novel CHAT mutations in an ethnic kadazandusun family[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(5): 822-826.
- [37] 苏净, 李传芬, 陶珍, 等. CHRNE 基因突变导致的先天性肌无力综合征的临床和电生理分析[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(12): 847-851.
- [38] Bevilacqua JA, Lara M, Diaz J, et al. Congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations in a family from Chile[J]. *Eur J Transl Myol*, 2017, 27(3): 6832.
- [39] Giarrana ML, Joset P, Sticht H, et al. A severe congenital myasthenic syndrome with "dropped head" caused by novel MUSK mutations[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(4): 668-673.
- [40] Nicole S, Chaouch A, Torbergsten T, et al. Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 9): 2429-2443.
- [41] Natera-de Benito D, Bestué M, Vilchez JJ, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to RAPSN mutations[J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(2): 153-159.
- [42] 张巍, 徐春晓, 孟令超, 等. 谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转氨酶1相关性肢带型先天性肌无力综合征二例临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(7): 580-584.

( 本文编辑: 万静 )