



电子、语音版

·指南·共识·规范·

中国肢带型肌营养不良携带者筛查专家共识

《中国肢带型肌营养不良携带者筛查专家共识》制订组

摘要:肢带型肌营养不良(LGMD)是一组以近端肌(骨盆带肌和肩胛带肌)肌无力为主要表现的遗传性肌病,有常染色体显性、常染色体隐性和X连锁3种遗传方式。LGMD具有高度遗传和临床异质性,极易漏诊误诊。LGMD至今仍缺乏特效的治疗药物,其预后较差,给家庭及社会均带来巨大负担。为指导LGMD携带者高风险人群的筛查,并提供生育相关遗传咨询,在综合考虑国内外相关研究和指南基础上,特制定适合我国现状的LGMD携带者筛查的中国专家共识,以期进一步促进LGMD的规范化防控。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 61-67]

关键词:肢带型肌营养不良;常染色体隐性遗传;X连锁遗传;携带者筛查;专家共识

中图分类号:R746.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.008

Expert consensus on carrier screening for limb-girdle muscular dystrophy in China

Work Group on Expert Consensus on Carrier Screening for Limb-Girdle Muscular Dystrophy in China

Corresponding author: XIAO Bo, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) is a group of hereditary myopathies characterized by weakness of proximal muscles (pelvic and scapular muscles) and has three inheritance patterns of autosomal dominant inheritance, autosomal recessive inheritance, and X-linked inheritance. LGMD is highly inheritable and has high clinical heterogeneity, which often leads to missed diagnosis and misdiagnosis. At present, there is still a lack of effective drugs for LGMD, leading to poor prognosis and bringing huge burdens to the family and society. In order to guide the screening for high-risk LGMD carriers and provide related genetic counseling, the Chinese expert consensus on LGMD carrier screening suitable for the situations in China has been formulated based on related studies and guidelines in China and globally, so as to further promote the standardized prevention and control of LGMD.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 61-67]

Keywords: limb-girdle muscular dystrophy; autosomal recessive inheritance; X-linked inheritance; carrier screening; expert consensus

肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)是一组以近端肌(骨盆带肌和肩胛带肌)肌无力为主要表现的遗传性肌病,1954年首次纳入肌病分类系统^[1-2]。发病率排名遗传性肌肉疾病第4位,为1/10万~6/10万^[3]。

1991年,Beckmann等^[4]首次将LGMD的突变位点定位于15号染色体上。之后该突变基因逐渐被定位并分离出相关缺陷蛋白质。随着分子生物学技术的发展,致病

基因不断被发现,LGMD亚型也不断在增加。目前可分为常染色体显性遗传(LGMDD)、常染色体隐性遗传(LGMDR)和X连锁等遗传类型。LGMDD相对LGMDR患者发病年龄较晚,病情进展相对较慢^[5]。LGMDR发病率最高,患病率占有所有LGMD患者的90%,LGMDR的基因携带率为1/72^[2, 6]。迄今为止,LGMD仍缺少特效的治疗药物,其预后较差。LGMDR及X连锁LGMD携带者筛查是控制出生缺陷的重要预防措施之一。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC1005305)。

收稿日期:2024-06-10;修回日期:2024-10-04

通信作者:肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院神经内科,医学博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事癫痫和周围神经病等疾病的临床、基础与转化研究。Email: xiaobo_xy@126.com。

因 LGMD 疾病具有高度遗传和临床异质性,极易漏诊误诊,且中国目前尚无相关指导携带者筛查的共识,为快速明确 LGMD 的基因突变类型,及早干预,并指导家系成员再生育,综合考虑国内外相关研究和指南基础上,特制定适合我国现状的 LGMD 携带者的中国专家共识,以期进一步促进 LGMD 的规范化防控。

1 LGMD的基因突变概况

根据美国华盛顿神经肌肉疾病中心网站最新数据(更新至2024年4月),LGMD 基因突变目前有10余种,X连锁LGMD较为少见,LGMDR 基因突变共有约29种亚型^[7-14],见表1。

表1 LGMDR的致病基因亚型^[7-14]

基因亚型	基因	染色体	蛋白	定位	蛋白功能
R1 (2A)	CAPN3	15q15	Calpain 3	肌原纤维	半胱氨酸蛋白酶
R2 (2B)	DYSF	2p13	Dysferlin	肌纤维膜	胞膜的重封
R3 (2D)	SGCA	17q21	α-肌糖蛋白	肌纤维膜	机械感受器
R4 (2E)	SGCB	4q12	β-肌糖蛋白	肌纤维膜	机械感受器
R5 (2C)	SGCG	13q12	γ-肌糖蛋白	肌纤维膜	机械感受器
R6 (2F)	SGCD	5q33	δ-肌糖蛋白	肌纤维膜	机械感受器
R7 (2G)	TCAP	17q12	Telethonin	肌原纤维节	肌节的组装和维护
R8 (2H)	TRIM32	9q33	Tripartite motif containing protein 32	肌原纤维	E3 泛素连接酶
R9 (2I)	FKRP	19q13	Fukutin-related protein	高尔基氏体	糖基化反应
R10 (2 J)	TTN	2q24	Titin	肌原纤维节	作用广泛
R11 (2 K)	POMT1	9q34	Protein O-mannosyltransferase 1	内质网	糖基化反应
R12 (2L)	ANO5	11p14	Anoctamin5	肌纤维膜	胞膜的重封
R13 (2 M)	FKTN	9q31	Fukutin	高尔基氏体	糖基化反应
R14 (2 N)	POMT2	14q24	Protein O-mannosyltransferase 2	内质网	糖基化反应
R15 (2O)	POMGnT1	1p32	Protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 1	高尔基氏体和内质网	糖基化反应
R16 (2P)	DAG1	3p21	肌萎缩蛋白1	细胞外基质	稳定肌细胞骨架
R17 (2Q)	PLEC	8q24	网蛋白	细胞质	稳定中间丝
R18 (2S)	TRAPPC11	4q35	转运蛋白颗粒复合体11	高尔基氏体	胞内囊泡运输
R19 (2T)	GMPPB	3p21	GDP-mannose pyrophosphorylase B	细胞质	糖基化反应
R20 (2U)	ISPD/CRPPA	7p21	CDL-L-ribitolpyrophosphorylase A	细胞质	糖基化反应
R21 (2Z)	POGLUT1	3q13	Protein O-glucosyltransferase 1	内质网	Notch 信号传导
R22	COL6A1 (6A2/6A 3)	21q22	胶原蛋白 6α1 (6α2/6α3)	细胞外基质	调节肌卫星细胞自我更新和肌肉再生
R23	LAMA2	6q22	层连蛋白 α2	细胞外基质	调控自噬溶酶体途径
R24	POMGnT2	3p22	Protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase 2	内质网	糖基化反应
R25/R26	POPDC1/POPDC3	6q21	Popeye domain-containing gene 3 protein	肌纤维膜	膜转运途径
R27	JAG2	14q32	吡啶核苷酸-二硫化物还原酶主要蛋白1	细胞核	吡啶核苷酸-二硫化物还原酶途径
R28	HMGCR	5q13	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase protein	内质网	胆固醇生物合成及免疫作用
R29	SNUPN	15q24	Snurportin-1 protein	细胞核	核糖核酸蛋白转运

除以上常染色体隐性遗传致病基因外,还有其他如微囊蛋白3^[15]、扭转A交互蛋白^[16]等相关常染色体基因隐性遗传均可导致LGMDR的发生。

2 LGMD的致病机制

LGMD 由编码蛋白的常染色体基因突变引起肌肉功能障碍,根据突变类型不同,累及的蛋白可位于肌原纤维、肌纤维膜、高尔基体、内质网、细胞外基质、细胞核等部位(表1),LGMD 根据累及蛋白不同,可影响半胱氨酸蛋白酶^[17]、肌节的组装和维护^[18]、胞内囊泡运输^[19]、糖基化反应及胆固醇生物合成及免疫功能、核糖核酸蛋白核

转运等功能,影响肌肉的结构及功能障碍,从而导致 LGMD 的发生。

3 LGMD患者的临床表现

LGMD 各亚型在遗传方式、起病年龄、病情进展、肌无力程度及预后等方面既有共性又有特征性表现^[6, 20]。不同民族其临床特征可能不同^[21],在亚洲 LGMD 人群中甚至可发现视网膜血管病变^[22]。

临床上 LGMDR 型占 LGMD 所有患者的 90% 左右^[5]。

LGMDR1 临床上以鸭步和脊柱过度前凸为主要特点。除此之外还包括踝关节挛缩、翼状肩等。患者常常

在儿童时期起病,随着病程的进展,患者出现步态异常、上楼困难、举物费力、站立困难。一般在无力症状出现后平均(20±10)年丧失步行能力。腓肠肌肥大比较少见的;面肌和颈肌通常不受累;关节挛缩,尤其是跟腱挛缩,心肌受累少见^[23-26]。LGMDR12以肌肉受累呈不对称性为特征^[27]。临床特点包括成年晚发的慢性进展性肢体近端肌无力及萎缩,通常女性LGMDR12患者肌肉症状较男性轻微。患者在肌无力症状前可表现为无症状或仅出现肌肉僵硬、肌肉痛性痉挛、运动不耐受、运动后肌痛等^[28-30]。而LGMDR9和LGMDR2则一般均有心肌受累^[31]。LGMDR5的肌肉无力萎缩进展较快。

LGMDR具有高度遗传和临床异质性,故需要有经验的临床医生做出正确评估^[1, 3, 32-33]。

推荐意见1:无论患者的肌肉受累是否对称,心肌是否受累,均建议由有LGMD诊断经验的临床医生进行诊断评估。

4 LGMD携带者筛查的意义

由于LGMD的疾病谱复杂,需要结合患者的临床表现及家族史,再结合血清肌酸激酶值、肌肉病理及基因检测等做出最终诊断^[5, 34-35]。携带者筛查涉及到LGMDR及X连锁LGMD携带者,基因检测提高了携带者的诊断率,并给予出了精准的分型诊断。明确LGMD患者及其携带者的遗传学病因,对指导个性化诊疗、评估预后及预警下一代患病风险有着重要的意义。

推荐意见2:临床上考虑为遗传性肌病时,建议尽早进行肌肉活检,进行免疫组织化学染色,诊断过程中肌炎抗体谱的检查是必要的。

推荐意见3:建议医疗机构和专业人员向患者及其亲属、LGMD高危人群受检者告知其携带者筛查的相关益处、局限和替代方案,提供个性化的标准筛查策略,在接受咨询后,受检者有权力拒绝携带者筛查。

5 LGMD携带者筛查实践指南

发现LGMD患者,则需要对患者的直系亲属进行高风险筛查。同时,对近亲结婚的普遍筛查也是早期发现该疾病基因突变的最优筛查方案。

5.1 筛查目标人员

发现有进展性的四肢近端肌肉无力和萎缩患者,考虑为遗传因素所致,则需考虑LGMD携带者筛查。若筛查确诊为LGMDR患者,因患者是致病基因的纯合体,其父母不一定发病,但都是致病基因的携带者,患者的兄弟姐妹中,约有1/4的人患病,男女发病的机会均等。

若筛查发现为X连锁LGMD女性携带者,则其女儿有1/2风险携带致病基因,其儿子有1/2为LGMD患者;若为X连锁LGMD男性,则其很有可能为患者,其生育的女儿则一定携带有致病基因,其儿子则正常。

同时,对近亲结婚的夫妻,则无论是否有相关临床症状,均建议常规、尽早进行携带者筛查,以便早期诊断并提前干预。

推荐意见4:LGMD患者的直系亲属,以及近亲结婚的夫妻及子女,推荐进行LGMD携带者筛查。

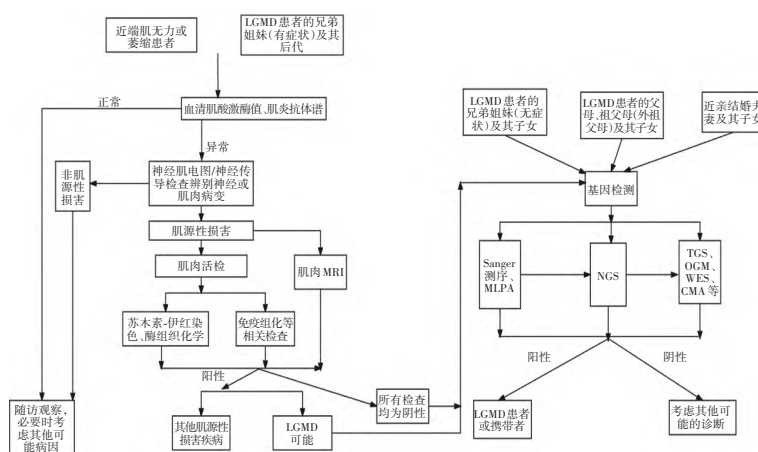
5.2 筛查内容

推荐意见5:LGMD患者的直系亲属,若有相关近端肌无力萎缩症状,推荐进行所有的肌酸激酶、肌炎抗体、肌肉活检及肌肉MRI等检查,并结合基因检测,以便早期筛查出患者及携带者。对于无症状的直系亲属,推荐可根据情况直接完善基因检测,以筛查出潜在的致病基因突变,指导择偶、生育等选择;对于近亲结婚夫妻及其子女,推荐常规予以基因筛查,以便早期发现及诊断患者及携带者。

以下是推荐的筛查诊断流程^[5](图1)。

5.3 LGMD携带者筛查流程及方法

LGMDR携带者筛查应由具备资质的技术人员在相应实验室开展。其流程如图1。



Sanger: 一代测序; MLPA: 多重连接探针扩增技术; NGS: 二代测序; CMA: 染色体芯片; WES: 全外显子测序; WGS: 全基因组测序; TGS: 三代测序技术; OGM: 基因组光学图谱技术。

图1 LGMD携带者筛查流程图

具体方法如下。①样本采集:首选采集外周血,也可采用组织、脱落细胞等,方便核酸提取。可以选择多种组织样本以提高检出率。②病史采集:进行基因诊断前,完整病史的采集非常重要,包括起病年龄、临床表现等,同时应非常详细地询问其家族史。③遗传学检测方法:包括一代测序(Sanger 测序法)、二代基因测序(next generation sequencing, NGS)、全外显子组(whole-exome sequencing, WES)测序及三代测序技术(third generation sequencing, TGS)等方法对LGMD致病基因进行筛查。

推荐意见6:采集病史同时建议应完善患者相关临床检查,包括神经系统体格检查、肌酶、肌炎抗体、肌肉活检及神经影像学检查等以明确临床诊断。

推荐意见7:对于家族中有确诊的LGMD患者,根据其表型和基因型,可以采用Sanger测序法或多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)检测特定致病基因,进行携带者验证。

推荐意见8:对于无法从表型推断基因型的LGMD患者,可以进行常见遗传性LGMD基因panel检测或WES测序,对结果阳性的患者建议进一步行家系成员验证,明确致病基因变异。

推荐意见9:当NGS未检测出致病基因或检测出的致病基因,无法解释表型或遗传规律时,应酌情采用其他方法,例如TGS、基因组光学图谱技术(optical genome mapping, OGM)、染色体芯片(chromosome-microarray analysis, CMA)等以检测基因变异的复杂变异情况。其基因检测报告仅供临床遗传医师资质的专业人员进行遗传咨询或下一步临床决策时参考。

推荐意见10:进行基因筛查的实验室应重视筛查的质量控制,在采集样本、DNA提取、检测系统性能等环节均予以严格质量保障。

5.4 LGMD携带者遗传学筛查的局限性

任何遗传学检测方案都有一定的局限性,主要包括检测基因的多少、针对的变异类型、涉及检测基因的位置、假阳性及假阴性,以及生物信息学分析的局限性。建议根据检测情况详细向筛查者及其家属予以解释。

6 LGMD携带者筛查前后的遗传学咨询

6.1 LGMD携带者基因检测前咨询

检测前咨询的主要内容包括收集和分析LGMD高危人群的临床资料及家族史。充分告知患者及家属基因检

测的项目、意义、机构和费用,征求患者或其监护人的知情同意。应说明基因检测存在的风险,即可能检测结果为阳性,即找到致病基因;可能检测结果为阴性,即未发现致病基因;可能结果不确定,即找到意义不明的变异。

推荐意见11:基因检测前咨询建议充分告知筛查的意义及可能的风险,同时说明检测方法的局限性,以及进一步检测的可能。并积极帮助患者寻求可替代方案。同时告知样本处理规定。

6.2 LGMD携带者基因检测后咨询

基因检测后建议由具备临床遗传医师资质的专业人员进行解读及咨询。

推荐意见12:基因检测后咨询应向患者告知是否有明确致病基因及携带变异情况。同时针对意义不明变异的进一步意见。告知其家庭成员是否需要基因检测,以及是否存在精准治疗方案,有无药物禁忌等。同时,可根据患者病情及基因检测结果预估病情发展及预后等,指导其生育及下一代风险评估。同时,建议为减少对“遗传性”一词的片面理解,可解释为“基因突变相关性”病因。

7 LGMD高风险人群再生育咨询的必要性与可行性

若一对无临床症状的夫妻所生育的子女中已经有一个LGMD患者,则夫妻均为LGMDR携带者,其后代有1/4为正常,1/2为携带者,1/4为LGMDR患者,存在较高的再生育LGMDR患者的风险;其子女均建议行LGMDR携带者筛查,以明确致病基因携带情况。

若夫妻一方为LGMDR患者,则其子女均为LGMDR携带者,其子女在择偶时则建议慎重选择LGMDR患者和携带者。

若夫妻双方均为LGMDR患者,则其生育子女有较高概率为LGMDR患者。

若已知家族中存在LGMDR致病基因时,生育前夫妻双方均进行LGMDR携带者检测和产前基因检测是必要的。充分筛查危险因素,能够帮助家庭成员了解其健康风险对未来孩子的影响,以及计划生育的选择。

8 LGMD的治疗及预后

迄今为止对于LGMD尚无有效的根治措施,整体预后较差。目前,美国食品药品监督管理局批准可用于LGMD的基因治疗方案有7种^[8, 36-37](表2)。随着这些方案的实施及各种靶向药物的研发,LGMD病情的进展可能被延缓,整个预后将有可能较目前有改善^[12, 36-41]。

表2 LGMD的基因治疗方案 ^[8, 36-37]						
治疗方案	批准年份	作用机制	患者年龄分布	方案实施途径	方案实施频率	主要不良反应
Eteplirsen(艾特普利森)	2016	外显子51跳读	所有年龄段	静脉滴注	每周	过敏反应、平衡困难、呕吐、皮肤刺激、头痛、咳嗽、流涕
Deflazacort(地夫可特)	2017	皮质激素	5岁以上	口服	每日	骨质疏松、白内障、线性生长减慢
Golodirsen(戈洛迪尔森)	2019	外显子53跳读	所有年龄段	静脉滴注	每周	过敏反应、发热、腹痛、咳嗽、头晕、头痛、呕吐、流涕
Viltolarsen(维特塞波)	2020	外显子53跳读	所有年龄段	静脉滴注	每周	过敏反应、发热、咳嗽、流涕、腹痛
Casimersen	2021	外显子45跳读	所有年龄段	静脉滴注	每周	过敏反应、头痛、发热、关节痛、咳嗽、流涕
Delandistrogenemoxeparovec	2023	腺相关病毒(AAV)载体的基因疗法	4~5岁	静脉滴注	单次注射	血小板减少、肝毒性、恶心、呕吐、发热
Vamorolone(瓦莫洛龙)	2023	解离性类固醇	2岁以上	口服	每日	肾上腺抑制、精神反应、库欣样特征、呕吐、体重增加、维生素D缺乏

9 结语

LGMD临床表现多样,预后差,严重影响个人生活质量,增加家庭和社会负担。因此,加强LGMD携带者的诊断和筛查,并对高风险人群进行科学的生育咨询,有利于通过优生优育降低LGMDR患者的出生率,从而提高国民身体素质。

本LGMD携带者筛查的专家共识是根据国内外最新发表的文献、作者团队在实践中积累的经验,以及结合美国华盛顿神经肌肉疾病中心网站等公共数据库,就LGMD的基因诊断和携带者遗传咨询达成共识。但本共识也有一定局限性,随着相关领域的发展和实践经验的积累,可能会不断更新。

利益冲突声明:专家组所有成员均声明不存在利益冲突

执笔人:周小良(中南大学湘雅医院)、肖波(中南大学湘雅医院)

专家组成员名单(按专家姓名汉语拼音排序):

毕方方(中山大学附属第五医院)、卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、柴文(中南大学湘雅医院江西医院/江西省人民医院)、陈万金(福建医科大学附属第一医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、洪道俊(南昌大学第一附属医院)、洪桢(四川大学华西医院)、胡静(河北医科大学第三医院)、蒋海山(南方医科大学南方医院)、李静(中南大学湘雅医院)、李蜀渝(中南大学湘雅医院)、龙泓羽(中南大学湘雅医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、卢彦平(解放军总医院)、罗蓉(四川大学华西第二医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、彭莹(湖南省妇幼保健院)、谈颂(四川省人民医院)、王朝霞(北京

大学第一医院)、王华(湖南省儿童医院)、王康(浙江大学医学院附属第一医院)、王天成(兰州大学第二医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、解媛媛(中南大学湘雅医院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、杨飞(解放军总医院)、姚晓黎(中山大学附属第一医院)、于生元(解放军总医院)、张成(中山大学附属第一医院)、张鸿(中国医科大学附属盛京医院)、张如旭(中南大学湘雅三医院)、邹卉(济南市妇幼保健院)

参 考 文 献

[1] ZATZ M, VAINZOF M, PASSOS - BUENO MR. Limb - girdle muscular dystrophy: one gene with different phenotypes, one phenotype with different genes[J]. Curr Opin Neurol, 2000, 13 (5): 511-517.

[2] LGMDANGELINI C. Identification, description and classification[J]. Acta Myol, 2020, 39(4): 207-217.

[3] THOMPSON R, STRAUB V. Limb-girdle muscular dystrophies: international collaborations for translational research[J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(5): 294-309.

[4] BECKMANN JS, RICHARD I, HILLAIRES D, et al. A gene for limb - girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage[J]. C R Acad Sci III, 1991, 312(4): 141-148.

[5] JOHNSON NE, STATLANDJM. The limb - girdle muscular dystrophies[J]. Continuum (Minneapolis), 2022, 28(6): 1698-1714.

[6] TAGHIZADEH E, REZAEI M, BARRETO GE, et al. Prevalence, pathological mechanisms, and genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: a review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 7874-7884.

[7] GEORGANOPOULOU DG, MOISIADIS VG, MALIK FA, et al. A journey with LGMD: from protein abnormalities to patient impact[J]. Protein J, 2021, 40(4): 466-488.

[8] YOGEV Y, SHORER Z, KOIFMAN A, et al. Limb girdle

- muscular disease caused by HMGCR mutation and statin myopathy treatable with mevalonolactone[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(7): e2217831120.
- [9] IRUZUBIETA P, DAMBORENEA A, IOGHEN M, et al. Biallelic variants in SNUPN cause a limb girdle muscular dystrophy with myofibrillar-like features[J]. *Brain*, 2024, 147(8): 2867-2883.
- [10] VISSING J, JOHNSON K, TÖPF A, et al. *POPDC3* gene variants associate with a new form of limb girdle muscular dystrophy[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 832-843.
- [11] LI CC, HALLER G, WEIHL CC. Current and future approaches to classify VUSs in LGMD-related genes[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(2): 382.
- [12] BOUCHARD C, TREMBLAY JP. Limb - girdle muscular dystrophies classification and therapies[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(14): 4769.
- [13] MORALES-ROSADO JA, SCHWAB TL, MACKLIN-MANTIA SK, et al. Bi-allelic variants in HMGCR cause an autosomal-recessive progressive limb-girdle muscular dystrophy[J]. *Am J Hum Genet*, 2023, 110(6): 989-997.
- [14] LI CC, WILBORN J, PITTMAN S, et al. Comprehensive functional characterization of SGCB coding variants predicts pathogenicity in limb-girdle muscular dystrophy type R4/2E[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(12): e168156.
- [15] MÜLLER JS, PIKO H, SCHOSER BGH, et al. Novel splice site mutation in the caveolin-3 gene leading to autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2006, 16(7): 432-436.
- [16] BHATIA A, MOBLEY BC, COGAN J, et al. Magnetic resonance imaging characteristics in case of TOR1AIP1 muscular dystrophy[J]. *Clin Imaging*, 2019, 58: 108-113.
- [17] CHEN L, TANG FJ, GAO H, et al. CAPN3: a muscle-specific calpain with an important role in the pathogenesis of diseases (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(5): 203.
- [18] LV XQ, LIN F, WU WJ, et al. The clinical features and TCAP mutation spectrum in a Chinese cohort of patients with limb-girdle muscular dystrophy R7[J]. *Hum Mol Genet*, 2023, 32(15): 2502-2510.
- [19] MUNOT P, MCCREA N, TORELLI S, et al. TRAPPC11-related muscular dystrophy with hypoglycosylation of alpha -dystroglycan in skeletal muscle and brain[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(2): e12771.
- [20] LEWIS S, WOROCH A, HATCH MK, et al. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy-3: a case report of a patient with autism spectrum disorder[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(8): 1587.
- [21] MIANESAZ H, GHALAMKARI S, SALEHI M, et al. Causative variants linked with limb girdle muscular dystrophy in an Iranian population: 6 novel variants[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2023, 11(2): e2101.
- [22] SHAHEEN AR, YANNUZZI NA, KENNEDY T, et al. Retinal vascular disease in limb - girdle muscular dystrophy[J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2024, 18(1): 39-42.
- [23] RICHARD I, BRENGUIER L, DINÇER P, et al. Multiple independent molecular etiology for limb - girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(5): 1128-1138.
- [24] FANIN M, PEGORARO E, MATSUDA-ASADA C, et al. Calpain -3 and dysferlin protein screening in patients with limb-girdle dystrophy and myopathy[J]. *Neurology*, 2001, 56(5): 660-665.
- [25] VISSING J, BARRESI R, WITTING N, et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 8): 2154-2163.
- [26] LOSTAL W, ROUDAUT C, FAIVRE M, et al. Titin splicing regulates cardiotoxicity associated with calpain 3 gene therapy for limb-girdle muscular dystrophy type 2A[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(520): eaat6072.
- [27] COSTA R, RODIA MT, PACILIO S, et al. LGMD D2TNPO3-related: from clinical spectrum to pathogenetic mechanism[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 840683.
- [28] SCHNEIDER I, STOLTENBURG G, DESCHAUER M, et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2L presenting as necrotizing myopathy[J]. *Acta Myol*, 2014, 33(1): 19-21.
- [29] BLACKBURN PR, SELCEN D, JACKSON JL, et al. Early-onset limb - girdle muscular dystrophy - 2L in a female athlete[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55(5): E19-E21.
- [30] SUI TT, XU L, LAU YS, et al. Development of muscular dystrophy in a CRISPR-engineered mutant rabbit model with frame-disrupting *ANO5* mutations[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 609.
- [31] ROSALES XQ, MOSER SJ, TRAN T, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiomyopathy in limb girdle muscular dystrophy 2B and 2I[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2011, 13(1): 39.
- [32] LIU W, PAJUSALU S, LAKE NJ, et al. Estimating prevalence for limb-girdle muscular dystrophy based on public sequencing databases[J]. *Genet Med*, 2019, 21(11): 2512-2520.
- [33] FOLLAND C, JOHNSEN R, BOTERO GOMEZ A, et al. Identification of a novel heterozygous DYSF variant in a large family with a dominantly - inherited dysferlinopathy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(7): e12846.
- [34] MOORE U, FERNANDEZ -TORRON R, JACOBS M, et al. Cardiac and pulmonary findings in dysferlinopathy: a 3-year, longitudinal study[J]. *Muscle Nerve*, 2022, 65(5): 531-540.
- [35] NALLAMILI BRR, PAN YH, SNIDERMAN KING L, et al. Combined sequence and copy number analysis improves diagnosis of limb girdle and other myopathies[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(11): 2092-2104.
- [36] KANG PB. Skipping, steroids, and genes: the first 7 therapies for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neurology*, 2024, 102(5): e209210.
- [37] MENDELL JR, POZSGAI ER, LEWIS S, et al. Gene therapy

- with bidridistrogene xeboparvovec for limb - girdle muscular dystrophy type 2E/R4: phase 1/2 trial results[J]. Nat Med, 2024, 30(1): 199-206.
- [38] HEYDEMANN A. Severe murine limb - girdle muscular dystrophy type 2C pathology is diminished by FTY720 treatment [J]. Muscle Nerve, 2017, 56(3): 486-494.
- [39] GARCÍA-GIMÉNEZ JL, GARCÍA-TREVIJANO ER, AVILÉS-ALÍ A, et al. Identification of circulating miRNAs differentially expressed in patients with limb-girdle, Duchenne or facioscapulohumeral muscular dystrophies[J]. Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 450.
- [40] LI HW, WANG PP, HSU E, et al. Systemic AAV9. BVES delivery ameliorates muscular dystrophy in a mouse model of LGMDR25[J]. Mol Ther, 2023, 31(2): 398-408.
- [41] TAVASOLI M, LAHIRE S, SOKOLENKO S, et al. Mechanism of action and therapeutic route for a muscular dystrophy caused by a genetic defect in lipid metabolism[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1559.

责任编辑:龚学民