

# GJB1 基因突变致 CMTX1 型一家系临床和电生理特征分析

张彬彬<sup>1</sup>, 李建军<sup>2</sup>, 邸 丽<sup>3</sup>

**摘要:** **目的** 分析缝隙连接蛋白基因(*GJB1*)突变相关的 X 连锁显性遗传腓骨肌萎缩症 1 型(CMTX1)家系的临床表型、电生理及家系特点。**方法** 收集 CMTX1 家系四代 10 例患者的临床资料,其中 3 例患者行电生理神经传导检测,先证者进行高通量全外显子测序,家系其他患者进行 Sanger 测序验证。**结果** 本家系中共有 10 例发病,其中男性 4 例,女性 6 例。临床表现为不同程度的对称性肢体远端无力和萎缩,手部震颤,高弓足、锤状趾,针刺觉、振动觉减退,家系中女性患者临床表型较重,电生理提示周围神经髓鞘合并轴索损害,基因检测显示先证者在 *GJB1* 基因存在 1 个杂合突变:c.43C>T (p. Arg15Trp),为致病性变异。先证者两个哥哥及侄女均携带相同突变位点。**结论** CMTX1 具有明显的临床异质性,提高 *GJB1* 基因杂合突变相关的 CMTX1 型临床表型、电生理及遗传特点的认识具有重要意义。

**关键词:** 腓骨肌萎缩症; *GJB1* 基因; 临床表型; 电生理

**中图分类号:**R746.4 **文献标识码:**A

**Clinical and electrophysiological features of Charcot-Marie-Tooth disease type 1 caused by *GJB1* gene mutation: A pedigree analysis** ZHANG Binbin, LI Jianjun, DI Li. (Department of Neurology, The Third People's Hospital of Dalian, Dalian 116033, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical phenotype, electrophysiological features, and family characteristics of a family with X-linked dominant hereditary Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMTX1) associated with *GJB1* gene mutation. **Methods** Related clinical data were collected from ten patients in the four generations of a family with CMTX1, among whom three patients underwent electrophysiological nerve conduction detection, and the proband underwent high-throughput whole-exome sequencing, while the other patients in the family underwent Sanger sequencing. **Results** There were a total of ten patients in this family, with four male patients and six female patients, and their clinical manifestations included varying degrees of symmetrical distal limb weakness and atrophy, hand tremor, pes cavus, hammer toes, and reductions in acupuncture and vibration sensations. The female patients in this family tended to have severe clinical phenotypes, and electrophysiological results showed peripheral nerve myelin sheath and axonal damage. Genetic testing showed that the proband had a heterozygous mutation of c.43C > T (p. Arg15Trp) in the *GJB1* gene, which was a pathogenic mutation. The proband's two brothers and niece all carried this mutation at the same site. **Conclusion** CMTX1 has obvious clinical heterogeneity, and it is of great significance to fully understand the clinical phenotype, electrophysiological features, and genetic characteristics of CMTX1 associated with heterozygous mutations in the *GJB1* gene.

**Key words:** Charcot-Marie-Tooth disease; *GJB1* gene; Clinical phenotype; Electrophysiology

腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)是遗传性周围神经病中最常见的类型。根据遗传方式主要分为常染色体显性遗传(CMT1型和CMT2型)、常染色体隐性遗传(CMT4型)及X染色体连锁遗传(CMTX型)。其中X连锁显性遗传腓骨肌萎缩症1型(CMTX1)致病基因定位于Xq13的缝隙连接蛋白基因(gap junction protein  $\beta$  1, *GJB1*),主要临床表现为进行性对称性远端肌肉无力/萎缩,可伴有手部畸形及弓形足,无/仅有轻微的感觉障碍,可合并中枢神经系统受累<sup>[1]</sup>。CMTX1占CMTX的90%左右<sup>[2]</sup>。CMTX1男性患者临床表现明显,而女性患者多数症状轻微甚至无症状,女性患者症状轻可能

与X染色体失活偏移有关<sup>[3,4]</sup>。本研究报道中国地区一女性患者症状重于男性的*GJB1*基因突变CMTX1家系,旨在提高对此基因相关的临床表型、电生理及基因型特点的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集首都医科大学宣武医院确诊CMTX1型家系的起病年龄、临床表现、神经系

收稿日期:2024-05-20;修订日期:2024-06-30

作者单位:(1. 大连市第三人民医院神经内科,辽宁 大连 116033; 2. 榆林市星元医院神经内科,陕西 榆林 719000; 3. 首都医科大学宣武医院神经内科,北京 100053)

通信作者:邸 丽, E-mail: lidi@xwhosp.org

统查体特征。本CMTX1家系4代共10例患病(见图1),I代先证者母亲,II代5例(其中男3例,女2例),III代3例(其中男1例,女2例),IV代1女有类似症状。

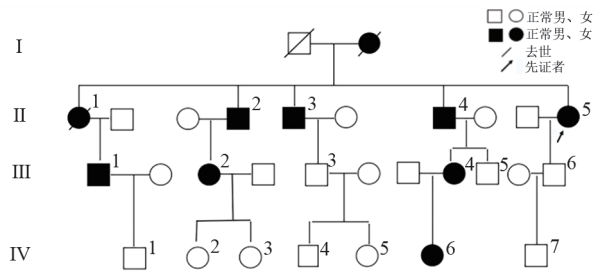


图1 CMTX1 型家系图

## 1.2 方法

1.2.1 电生理检测 对本家系中II5、II3、III2患者行电生理神经传导检测。

1.2.2 基因检测 先证者II5进行高通量全外显子基因测序(next generation sequencing technology, NGS)检测,家系中II3、II4、III2患者进行Sanger测序验证。

## 2 结果

2.1 临床资料 先证者II5,女,59岁。自幼运动发育正常。30岁发现运动能力下降,走路速度慢,追不上同行者,容易崴脚,双足上翘力弱,写字时发现右手不自主抖动,端杯子时发现左手轻微抖动,40岁不能跑,双手持物时不自主抖动加重,58岁发现双足下垂,行走易摔跤。查体:神清语利,高级皮质功能正常,脑神经(-),双上肢近端肌力V级,远端肌力IV级,双下肢近端肌力V级,足踝背屈左II级,右0级,足趾背屈双侧0级,足踝跖屈左IV级,右III级,足趾跖屈左IV级,右III级,肌张力正常,双手、双小腿肌肉萎缩,双手姿势性震颤,双上肢腱反射减低,双下肢膝腱反射减低,踝反射消失,下蹲不能,足跟行走不能,足尖行走费力,指鼻、跟-膝-胫试验稳准,Romberg征阴性,双上肢远端手套样针刺觉减退,双下肢膝关节以下音叉振动觉减退,双侧病理征阴性,双手畸形,高弓足,锤状趾。

先证者II2,男,70岁。55岁时发现容易崴脚,下蹲费力,需两腿分开较大距离。60岁时发现其走路姿势异常。65岁时崴脚次数明显增多,自觉行走时需高抬腿,查体:神清语利,高级皮质功能正常,脑神经(-),双上肢远端肌力V级,双下肢近端肌力V级,足踝背屈双侧IV,足趾背屈左IV级,右III级,足踝跖屈双侧V级,足趾跖屈双侧V级,肌张力正常,无明显肌肉萎缩,双手姿势性震颤,双上肢腱反射引出,

双下肢膝腱反射减低,踝反射消失,下蹲费力,足跟行走不能,足尖行走费力,指鼻、跟-膝-胫试验稳准,Romberg征阴性,深、浅感觉查体未见异常,双侧病理征阴性,高弓足,锤状趾。(2022年11月25日)无明显症状,体检发现头部MRI:胼胝体压部T<sub>2</sub>、FLAIR、DWI高信号,数月后复查头部MRI:胼胝体异常信号消失。

先证者II3,男,69岁。8岁左右出现持物时手抖,35岁因手抖无法写字,64岁出现双小腿发凉、胀、木,逐渐出现双踝发软,站立不稳,双足踩棉感,逐渐加重。65岁因手抖不能持筷。67岁自觉双小腿乏力、沉重。查体:神清语利,高级皮质功能正常,脑神经(-),双侧听力下降,双上肢近端肌力V级,远端分并指IV级,双下肢近端肌力V级,足踝背屈双侧V级,足趾背屈双侧IV级,足踝跖屈双侧V级,足趾跖屈双侧V级,肌张力正常,双手、双小腿肌肉萎缩,双手姿势性震颤,双上肢腱反射引出,双下肢膝腱反射引出,踝反射消失,下蹲费力,足跟行走差,足尖行走可,指鼻、跟-膝-胫试验稳准,Romberg征阳性,针刺觉未见异常,双下肢关节位置觉、振动觉减退,双侧病理征阳性,高弓足,锤状趾。未行头部MRI检查。

先证者II4,男,67岁。50岁左右别人发现其步态异常。62岁自觉双腿发沉,步距变小,站立不稳,下蹲费力,双手持物时不自主抖动。66岁不能下蹲,右小腿较左小腿细。查体:神清语利,高级皮质功能正常,脑神经(-),双上肢近端肌力V级,远端分并指左III级,右II级,双下肢近端肌力V级,足踝背屈双侧II级,足趾背屈双侧I级,足踝跖屈双侧V级,足趾跖屈双侧III级,肌张力正常,右小腿肌肉萎缩,双手姿势性震颤,双上肢腱反射引出,双下肢膝反射减弱,踝反射消失,下蹲不能,足跟行走不能,足尖行走费力,指鼻、跟-膝-胫试验稳准,Romberg征阳性,针刺觉查体未见异常,右下肢振动觉减退,双侧病理征阴性,高弓足,锤状趾。

III2,女,41岁。27岁易崴脚,别人发现其行走异常。36岁自己发现步态异常,行走时右脚尖外撇,双手力量差,下蹲费力。查体:神清语利,高级皮质功能正常,脑神经(-),双上肢近端肌力V级,远端分并指左III级,右II级,双下肢近端肌力V级,足踝背屈左II级,右0级,足趾背屈双侧0级,足踝跖屈左IV级,右III级,足趾跖屈左III级,右II级,肌张力偏低,双手、双小腿肌肉萎缩,双手姿势性震颤,双上肢腱反射减弱,双下肢膝反射消失,踝反射消失,下蹲不能,足跟行走不能,足尖行走不能,指鼻、跟-膝-胫试验稳准,Romberg征阳性,针刺觉查体未见异常,双下肢振动觉减退,双侧病理征阴性,爪形手,高弓足,

锤状趾(见表 1)。

表 1 CMTX1 型家系 II5、II2、II3、II4、III2 临床表型总结

| 病例        | II 5 | II 2 | II 3 | II 4 | III 2 |
|-----------|------|------|------|------|-------|
| 性别        | 女    | 男    | 男    | 男    | 女     |
| 四肢近端(级)   |      |      |      |      |       |
| 左         | V    | V    | V    | V    | V     |
| 右         | V    | V    | V    | V    | V     |
| 分并指(级)    |      |      |      |      |       |
| 左         | IV   | V    | IV   | III  | III   |
| 右         | IV   | V    | IV   | II   | II    |
| 足背屈(级)    |      |      |      |      |       |
| 左         | II   | IV   | V    | II   | II    |
| 右         | 0    | IV   | V    | II   | 0     |
| 趾背屈(级)    |      |      |      |      |       |
| 左         | 0    | IV   | IV   | 1    | 0     |
| 右         | 0    | III  | IV   | 1    | 0     |
| 足跖屈(级)    |      |      |      |      |       |
| 左         | IV   | V    | V    | V    | IV    |
| 右         | III  | V    | V    | V    | III   |
| 趾跖屈(级)    |      |      |      |      |       |
| 左         | IV   | V    | V    | III  | III   |
| 右         | III  | V    | V    | III  | II    |
| 病理征       | -    | -    | +    | -    | -     |
| 肌肉萎缩      | +    | -    | +    | +    | +     |
| 双手震颤      | +    | +    | +    | +    | +     |
| 膝反射       | +    | +    | ++   | +    | -     |
| 踝反射       | -    | -    | -    | -    | -     |
| 针刺觉       | 减退   | 正常   | 正常   | 正常   | 正常    |
| 振动觉       | 减退   | 正常   | 减退   | 减退   | 减退    |
| 足跟行走      | 不能   | 不能   | 费力   | 不能   | 不能    |
| 足尖行走      | 费力   | 费力   | 尚可   | 费力   | 不能    |
| 下蹲        | 不能   | 费力   | 费力   | 不能   | 不能    |
| Romberg 征 | -    | -    | +    | +    | +     |

II 由先证者及哥哥回忆有行走费力,足下垂症状,高弓足。

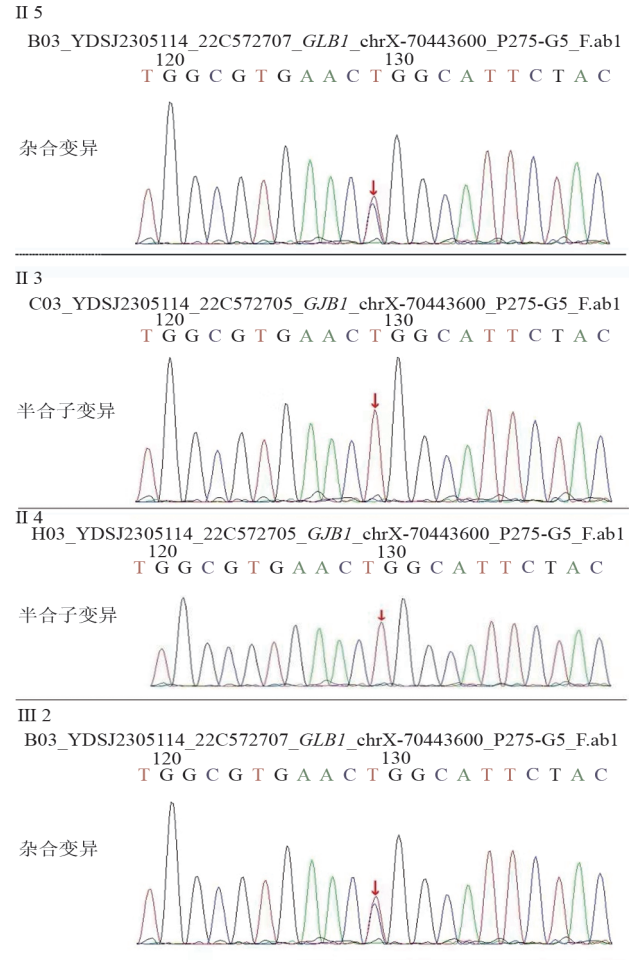
先证者 III1,男,48 岁。行走步态异常,查体发现足跟行走费力,高弓足,锤状趾。

先证者 III4,女,42 岁。行走步态异常,查体发现足跟行走费力,高弓足,锤状趾。

先证者 IV6,女,14 岁。行走步态异常,查体发现足跟行走费力,高弓足,锤状趾。

2.2 基因检测 II5 先证者基因组 DNA 进行全外显子组捕获和测序, *GJB1* 基因(NM\_000166.6)存在 1 个杂合突变:c. 43C>T(p. Arg15Trp)。根据 ACMG 指南,该变异初步判定为已报道的致病性变异(Pathogenic)。生物信息学蛋白功能综合性预测软件 REVEL、SIFT、PolyPhen2、MutationTaster、

GERP+预测结果均为有害;在正常人群数据库中的频率为 0。II3、II4、III2 患者样本 DNA 进行 Sanger 一代测序验证 II3 先证者二哥、II4 先证者三哥、III2 先证者大哥之女均存在相同位点杂合突变(见图 2)。



注: CMTX1 型家系 II5、III2 c. 43C>T 杂合突变, II3、II4 半合子突变。

图 2 基因检测

2.3 神经电生理检测结果 运动神经传导: II5、II3、III2 双侧正中神经传导速度减慢, II5 双侧正中神经波幅下降, II3、III2 双侧尺神经传导速度减慢, II5 左侧尺神经传导速度下降, 右侧尺神经未见异常, II5、III2 双侧胫神经、腓总神经未引出肯定波形, II3 双侧胫神经、腓总神经 CMAP 波幅减低, 神经传导速度减慢。

感觉神经传导: II5 双侧正中神经、尺神经未引出肯定波形, II3、III2 双侧正中神经、尺神经传导速度减慢, II5、III2 双侧腓浅神经、腓肠神经未引出肯定波形, II3 双侧腓肠神经未引出肯定波形, 腓浅神经传导速度减慢、波幅减低。提示: 周围神经髓鞘合并轴索损害(见表 2)。

表2 CMTX1型家系II5、II3、III2神经传导速度结果

| 神经检测   | II 5             |                            | II 3             |                            | III 2            |                            |
|--------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|
|        | MCV/SCV<br>(m/s) | CMAP/SNAP<br>(mV/ $\mu$ V) | MCV/SCV<br>(m/s) | CMAP/SNAP<br>(mV/ $\mu$ V) | MCV/SCV<br>(m/s) | CMAP/SNAP<br>(mV/ $\mu$ V) |
| 运动神经检测 |                  |                            |                  |                            |                  |                            |
| 左正中神经  | 38               | 4.8                        | 30               | 6.4                        | 27               | 3.6                        |
| 右正中神经  | 38               | 3.9                        | 36               | 6.8                        | 21.1             | 2.8                        |
| 左尺神经   | 43               | 7.6                        | 37               | 7.2                        | 23.3             | 2.4                        |
| 右尺神经   | 56               | 7.6                        | 34               | 7.7                        | 36.1             | 4.0                        |
| 左胫神经   | 未引出              | 未引出                        | 28               | 1.93                       | 未引出              | 未引出                        |
| 右胫神经   | 未引出              | 未引出                        | 31               | 1.24                       | 未引出              | 未引出                        |
| 左腓总神经  | 未引出              | 未引出                        | 30               | 0.37                       | 未引出              | 未引出                        |
| 右腓总神经  | 未引出              | 未引出                        | 32               | 0.69                       | 未引出              | 未引出                        |
| 感觉神经检测 |                  |                            |                  |                            |                  |                            |
| 左正中神经  | 未引出              | 未引出                        | 32               | 2                          | 35.1             | 3.9                        |
| 右正中神经  | 未引出              | 未引出                        | 36               | 8                          | 31               | 3.4                        |
| 左尺神经   | 未引出              | 未引出                        | 39               | 18                         | 32.8             | 16.5                       |
| 右尺神经   | 未引出              | 未引出                        | 42               | 23                         | 30.2             | 18.7                       |
| 左腓浅神经  | 未引出              | 未引出                        | 31               | 1                          | 未引出              | 未引出                        |
| 右腓浅神经  | 未引出              | 未引出                        | 29               | 4                          | 未引出              | 未引出                        |
| 左腓肠神经  | 未引出              | 未引出                        | 未引出              | 未引出                        | 未引出              | 未引出                        |
| 右腓肠神经  | 未引出              | 未引出                        | 未引出              | 未引出                        | 未引出              | 未引出                        |

注: MCV, 运动传导速度; SCV, 感觉传导速度; CMAP, 混合肌肉动作电位; SNAP, 感觉神经电位。

### 3 讨论

CMTX1 是 X 连锁显性遗传性周围神经病, *GJB1* 基因是其致病基因, 编码 1 种 283 个氨基酸的缝隙连接相关通道蛋白 Connexin32 (Cx32)。Cx32 主要在施万细胞膜和少突胶质细胞膜上表达, 是周围神经系统和中枢神经系统的髓鞘胶质细胞, 编码 20 个高度同源的蛋白。迄今为止, 已发现超过 400 个 *GJB1* 突变与 CMT1X 相关, 不同的 *GJB1* 突变, 会导致不同程度的 Cx32 蛋白功能障碍, 造成不同程度的神经病变<sup>[5]</sup>。在周围神经系统中, Cx32 存在于髓鞘的非致密部施万切迹及结侧区, 形成六聚体半通道。每个 Cx32 通道是由 2 个并列的连接蛋白半通道或连接子构成的, 中间孔道直径约 1.2 nm, 仅允许相对分子质量小于 1 000 的分子通过, 包括离子和第二信使如环磷酸腺苷、三磷酸肌醇和  $\text{Ca}^{2+}$  等<sup>[6]</sup>, 表明 CMTX1 的致病机制可能是调控轴索细胞骨架的信号传递功能障碍。同时, 该通道在向轴索运输葡萄糖中起重要作用, 也可能因能量供应障碍出现轴索损伤。此外, 施万细胞髓鞘层之间形成垂直路径比施万细胞细胞质内的轴向路径短 300 倍<sup>[7]</sup>, *GJB1* 突变干扰功能通道的形成并损害外周髓鞘磷脂的维持<sup>[8]</sup>, 髓鞘受损影响神经跳跃式传导功能, 导致神经病变。

本研究中, *GJB1* 基因 c. 43C > T (p. Arg15Trp) 错义突变既往文献已报道, Arg15 残基在许多物种中高度保守, 并且位于该蛋白的一个高度保守的结构域<sup>[9]</sup>。c. 43C > T (p. Arg15Trp) 错义突变的致病性被预测为可能致病。这种氨基酸的改变可能影响 Cx32 蛋白的缝隙连接功能, 导致轴突远端的物质输送、交换功能严重受损, 存在轴索受损<sup>[10]</sup>。研究表明, CMTX1 病理表现为有髓纤维减少, 再生簇和“洋葱球”样结构的形成, 电生理特征为脱髓鞘损害和轴索损害并存。因此, *GJB1* 基因突变可产生轴索损害及脱髓鞘混合性神经病变的表型<sup>[11]</sup>。本家系中 II5、II3、III2 患者神经传导检测运动及感觉神经传导速度减慢提示运动及感觉神经髓鞘病变; CMAP、SNAP 波幅显著降低提示运动、感觉神经轴索损害, 表明 CMTX1 为周围神经的髓鞘、轴索均受累。此点与文献报道一致。

除了表现为慢性进展性的肢体远端无力和萎缩、骨骼畸形、手套袜套样感觉减退及腱反射减退或消失等典型的 CMT 临床特征外, CMTX1 患者还可能有感音神经性听力损失、震颤、可逆性中枢神经系统功能障碍或短暂性白质病变<sup>[2]</sup>。*GJB1* 突变导致 CMTX1 中枢神经系统功能障碍的病理机制尚不明确, 可能涉及少突胶质细胞和星形胶质细胞之间功能间隙连

接数量的减少,中断缝隙连接通信,导致这些细胞调节离子和小分子的细胞间液体交换的能力异常<sup>[12]</sup>。推测 CMTX1 的短暂性中枢神经系统表现可能是由脑白质的可逆性轴突损伤引起的,这是由少突胶质细胞中突变的连接蛋白 32 的表达引起的<sup>[13]</sup>。磁共振成像常最先出现皮质下白质和胼胝体压部受累<sup>[11]</sup>。中枢神经系统功能障碍除表现为发作性或持续性偏瘫、四肢瘫、脑神经受损、构音障碍、吞咽困难等表现之外,共济失调、听力丧失、定向力障碍、震颤、痉挛状态等也有报道<sup>[6]</sup>。该家系中,10 例患者均出现不同程度远端肢体无力、高弓足、锤状趾、足跟行走费力,5 例双手震颤,5 例踝反射消失,4 例双手、小腿肌肉萎缩,4 例振动觉减退,1 例针刺觉减退,1 例锥体束征合并听力受损,1 例出现亚临床皮质下白质病变及一过性胼胝体压部异常信号。

通常 CMTX1 男性半合子突变通常比女性杂合突变临床症状更严重,发病更早,大多数 20 岁前发病,包括行走困难、缓慢进行性远端肌无力和感觉异常。研究报道,携带 *GJB1* 突变的女性具有可变的表型:约 2/3 的女性有轻度的非进行性表型,1/3 的女性有中度严重的表型,且随着年龄的增长而增加,还有一小部分女性处于亚临床状态<sup>[14]</sup>。本研究 CMTX1 家系中,男性发病年龄 48~64 岁,平均 54.24 岁,女性发病年龄 14~42 岁,平均 28.25 岁,女性发病年龄早于男性,收集的临床资料中(见表 1,女 2 例,男 3 例),2 例女性远端足、趾背屈肌力 0~II 级,跖屈肌力 II~IV 级,均下蹲不能,3 例男性远端足、趾背屈肌力 I~IV 级,跖屈肌力 III~V 级,其中 2 例下蹲费力,1 例下蹲不能,女性临床表型重于男性,为既往报道少见表型,机制可能是由于施万细胞中的 X 染色体选择性失活模式所致。

综上,CMTX1 具有高度临床异质性。本文总结了其临床表型、电生理及基因型特点。本研究 *GJB1* 基因 c. 43C > T(p. Arg15Trp)杂合突变致 CMTX1 型家系中我们发现女性发病早、临床症状重,为突出特点,其机制可能部分与周围神经髓鞘化施万细胞中的 X 染色体失活模式有关,具体机制有待进一步研究。

**伦理学声明:**本研究方案经首都医科大学宣武医院伦理委员会审批(批号:临研审[2023]235 号-003),患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**张彬彬负责论文设计、文献收

集、统计学分析、绘制图表、撰写论文;李建军负责实验操作、研究过程的实施、数据收集;邱丽负责拟定写作思路、指导撰写论文、论文修改并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Panosyan FB, Laura M, Rossor AM, et al. Cross-sectional analysis of a large cohort with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1)[J]. *Neurology*, 2017, 89(9): 927-935.
- [2] Wang Y, Yin F. A review of X-linked Charcot-Marie-tooth disease [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(6): 761-772.
- [3] Borgulová I, Putzová M, Soldatova I, et al. Preimplantation genetic diagnosis of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease by indirect linkage analysis[J]. *Med Clin*, 2018, 150(6): 215-219.
- [4] Murphy SM, Ovens R, Polke J, et al. X inactivation in females with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(7): 617-621.
- [5] Shy ME, Siskind C, Swan ER, et al. CMT1X phenotypes represent loss of *GJB1* gene function [J]. *Neurology*, 2007, 68 (11): 849-855.
- [6] 马晓宇,汪春娟,王宝洁,等.伴有可逆性脑白质受累的腓骨肌萎缩症 X1 型二例[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(8): 622-626.
- [7] Fridman V, Saporta MA. Mechanisms and treatments in demyelinating CMT [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4): 2236-2268.
- [8] Sun B, Chen ZH, Ling L, et al. Mutation analysis of gap junction protein beta 1 and genotype-phenotype correlation in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in Chinese patients [J]. *Chin Med J*, 2016, 129(9): 1011-1016.
- [9] Yalcouy A, Diallo SH, Cissé L, et al. *GJB1* variants in Charcot-Marie-Tooth disease X-linked type 1 in Mali [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2022, 27(2): 113-119.
- [10] Sevilla T, Cuesta A, Chumillas MJ, et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot-Marie-Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the *GDAP1* gene [J]. *Brain*, 2003, 126(pt 9): 2023-2033.
- [11] Kagiava A, Karaiskos C, Richter J, et al. Intrathecal gene therapy in mouse models expressing CMT1X mutations [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(8): 1460-1473.
- [12] Kleopa KA, Abrams CK, Scherer SS. How do mutations in *GJB1* cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? [J]. *Brain Res*, 2012, 1487: 198-205.
- [13] Sato K, Kubo S, Fujii H, et al. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy of transient cerebral white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 316(1-2): 178-180.
- [14] Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(1): 22-33.

引证本文:张彬彬,李建军,邱丽. *GJB1* 基因突变致 CMTX1 型一家系临床和电生理特征分析[J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(12): 1129-1133.