

文章编号:1003-2754(2023)11-1040-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2023.0224

SOD1 基因 *p. H44R* 罕见位点突变致肌萎缩侧索硬化症 1 例报告并文献复习

王雅欢, 杨 偲, 刘洪雨, 何金婷, 王姣琦

摘要: **目的** 探讨 *SOD1* 基因常见突变位点的临床特点,为肌萎缩侧索硬化症(ALS)的早期识别、诊断及病程评估提供帮助。**方法** 回顾性分析 1 例 *SOD1* 基因第二外显子 *c.131A>G;p.H44R* 突变致 ALS 患者的临床资料及基因检测结果,并结合文献讨论。**结果** 本例患者以右下肢疼痛、无力伴肌肉萎缩起病,感觉系统无阳性体征,肌电图提示未受累肢体出现亚临床的神经源性改变,经全外显子测序发现 *SOD1* 基因第二外显子 *c.131A>G;p.H44R* 突变,该变异为罕见变异。**结论** ALS 早期诊断困难,不同基因位点突变致 ALS 的临床表现存在差异。基因检测可辅助诊断,在疾病早期具有一定鉴别意义。

关键词: 肌萎缩侧索硬化; 运动神经元病; 临床分型; 基因型

中图分类号:R744.8

文献标识码:A

Amyotrophic lateral sclerosis caused by a rare mutation in the *SOD1* gene at *p. H44R* locus: a case report and literature review WANG Yahuan, YANG Si, LIU Hongyu, et al. (Fourth Inpatient Area of Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract: **Objective** This study aims to explore the clinical characteristics of common mutation sites in the *SOD1* gene and provide assistance for the early identification, diagnosis, and course evaluation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Methods** The clinical data and genetic testing results of a patient with ALS caused by the *c.131A>G;p.H44R* mutation in the second exon of the *SOD1* gene were retrospectively analyzed and discussed in conjunction with the literature. **Results** The patient presented with pain and weakness in the right lower limb accompanied by muscle atrophy. No positive signs were observed in the sensory system. The electromyogram revealed subclinical neurogenic changes in the unaffected limbs. Whole-exome sequencing identified a rare mutation in exon *c.131A>G;p.H44R* of the *SOD1* gene. **Conclusion** Early diagnosis of ALS is challenging, and the clinical manifestations vary depending on the gene site mutations. Genetic testing can assist in diagnosis and has significant identification value in the early stages of the disease.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis; Motor neuron disease; Clinical classification; Genotype

运动神经元病(motor neuron disease, MND)是一组起病隐匿的慢性进行性神经系统变性疾病,病因尚不十分清楚,可能与遗传或环境因素相关。该病主要侵犯大脑皮质锥体细胞、脑干运动神经核及脊髓前角运动神经元。肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是最常见的一种,根据是否有家族史分为家族性肌萎缩硬化症(familial amyotrophic lateral sclerosis, fALS)和散发性肌萎缩硬化症(sporadic amyotrophic lateral sclerosis, sALS)。该病的早期表现是进行性肌萎缩、肌无力和延髓麻痹,最终常累及呼吸肌导致呼吸衰竭死亡。5%~10%的患者有家族史,但大多数患者的病因仍不清楚^[1]。该病不可逆转,且缺乏有效治疗手段,其诊断为排除性诊断,需与表现相似的其他运动神经元病相鉴别^[2],早期诊断困难。现将吉林大学中日联谊医院神经内科收治的 1 例以右下肢疼痛、无力为首发症状,通过肌电图及全外显子测序诊断的 *SOD1* 罕见位点突变致 ALS 病例进行回顾分析及文献复习,希望对该病在临床上的早期诊断及预后评估有所帮助。

1 病例资料

患者,男,40岁,因右下肢疼痛5个月,无力4个月,于2022年2月入院,5个月前接种疫苗后出现右下肢肌肉酸痛,因未影响肢体活动而未在意,4个月前出现右下肢无力、肉跳,逐渐发展并出现臀部、大腿及小腿肌肉萎缩,服用B族维生素类药物后症状未见缓解,近期使用筋膜枪理疗,下肢无力的症状仍逐渐加重,入院前20d出现右腿上台阶费力,其余肢体无明显异常。病程中患者无头晕、无智能减退、无动作迟缓、无腰部疼痛、无舌肌萎缩、无吞咽及呼吸困难,体重未见明显变化。既往无基础疾病。家族史:患者堂哥及2个姑姑被诊断为“运动神经元病”,但均已过世,无法提供临床资料及相关检查结果。患者父亲因肺癌于48岁去世(患者家系图见图1)。

收稿日期:2023-05-16;修订日期:2023-09-12

基金项目:吉林省教育厅科学研究项目(JJKH20221081KJ)

作者单位:(吉林大学中日联谊医院神经内科四病区,吉林 长春 130033)

通信作者:王姣琦, E-mail: wangjiaoqi111@jlu.edu.cn

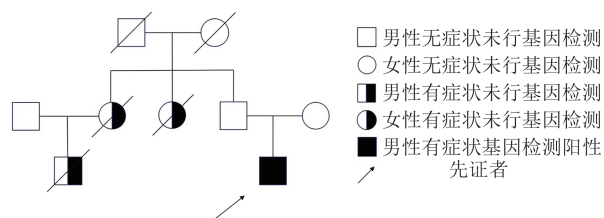


图1 患者家系图

入院后神经系统查体:意识清楚,颅神经查体未见明显异常,右下肢屈髋肌力2级,伸髋肌力3级,屈膝肌力3级,伸膝肌力4级,远端背屈肌力2级,跖屈肌力4级,余肢体肌力未见异常,右下肢肌张力减弱,肌容积减少,右下肢膝腱反射减弱,跟腱反射未引出,无感觉异常,双侧病理反射阴性,余查体未见异常。

实验室检查:肌酸激酶 600 U/L (正常值 < 164 U/L), 肌酸激酶同工酶 17.00 ng/ml (正常值 2.00~7.20 ng/ml), 肌红蛋白 149 ng/ml (正常值 23.00~112.00 ng/ml), D-二聚体 3 340.00 ng/ml (正常值 80~500 ng/ml)。甲功3项、降钙素原、C反应蛋白、常规免疫、肿瘤标志物、免疫球蛋白+补体、风湿免疫相关抗体未见明显异常。头部核磁未见异常。腰骶丛神经MR平扫+增强:左侧骶1、2神经根束膜囊肿可能性大,腰椎MR:腰5-骶1椎间盘轻度突出。肺部CT:左肺下叶外基底段结节,性质倾向良性。腹部超声:脂肪肝。肌电图示:右下肢呈神经源性改变(根或以上水平受损可能);左胫前肌、左腓肠肌可见神经源性改变(见图2)。进一步完善的腰穿脑脊液检查示脑脊液无色透明,细胞总数 $4 \times 10^6/L$, 白细胞数 $4 \times 10^6/L$, 血抗神经节苷脂抗体阴性。提检全外显子测序,结果回报前初步诊断为下运动神经元综合征,待除外肌萎缩侧索硬化症。给予患者营养神经、针灸、理疗、被动康复训练等对症治疗,患者自觉右脚趾背屈稍有改善后出院。

全外显子测序提示患者携带 *SOD1* 基因上的一个杂合错义变异:*c. 131A>G;p. H44R*。由于先证者父母未能配合验证,变异来源未知。该变异为cDNA的第131位碱基由A替换为G,导致 *SOD1* 基因第44位密码子由编码组氨酸变为编码精氨酸(见图3)。

获得全外显子测序结果后,从下运动神经元综合征入手剖析患者的诊断。患者无中毒、辐射,无脊髓灰质炎、艾滋病、肠道及水痘带状疱疹病毒感染史,无蜱叮咬史,脑脊液细胞数正常,可除外中毒、感染、辐射等病因,重点筛查免疫、变性及遗传方面。患者偏侧受累,抗神经节苷脂抗体阴性,不符合吉兰-巴雷综合征(guillain-barré syndrome, GBS);患者肿瘤标志物阴性,腹部超声、胸部CT筛查未见占位

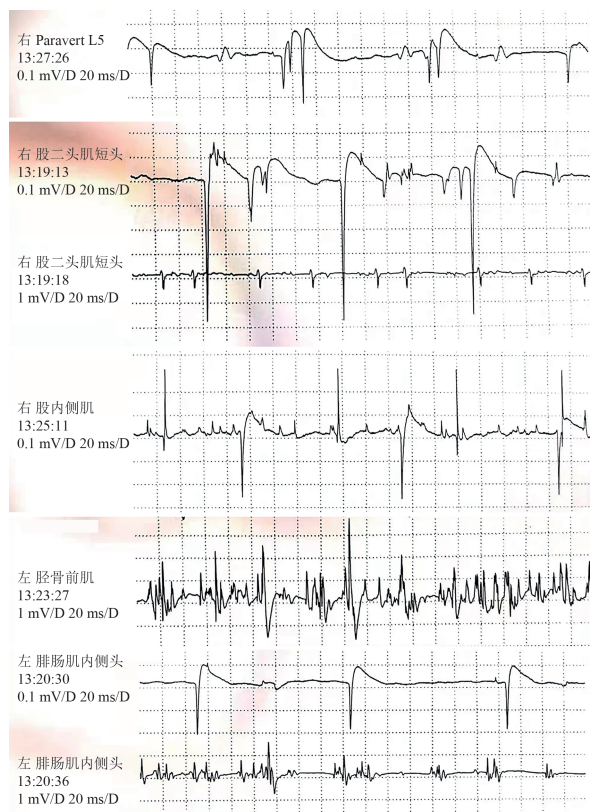


图2 患者的肌电图结果

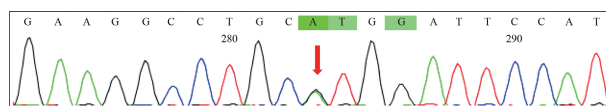


图3 患者的一代测序峰图

性病变,暂不支持副肿瘤性下运动神经元综合征;患者肌电图无局灶性运动传导阻滞,且早期出现的明显的肌肉萎缩也不支持多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN),故可除外免疫因素。变性方面,单肢肌萎缩(monomelic muscular atrophy, MMA)为自限性,多见于青少年,累及上肢时又称平山病,该病很少累及对侧肢体,与患者的发病年龄及肌电图上左下肢亚临床神经源性损害不符。遗传方面,遗传性远端运动神经病(distal hereditary motor neuropathy, dHMN)及脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy, SMA)为单基因病,全外显子测序结果不支持。最后,从遗传变性的角度需要鉴别ALS和进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy, PMA)。PMA主要表现为进行性肌无力或萎缩,不伴上运动神经元功能障碍,该病比其他类型运动神经元病的进展慢,暂不能完全除外。患者全外显子测序提示携带 *SOD1* 基因上的一个杂合错义变异。目前国内尚未将基因检测纳入ALS诊断标准,但是查阅文献发现

该突变是 ALS 已知的致病突变,呈常染色体显性遗传。2015 年修订的 E1 Escorial 诊断标准中提出,若基因检测发现患者携带已知的肌萎缩侧索硬化致病基因,且具有一个区域的上运动神经元或下运动神经元损害证据可诊断为 ALS,如果至少有一个一级或二级亲属患有 ALS 则考虑为遗传性 ALS^[3]。患者查体见下运动神经元损伤证据,并有基因检测支持,故排除 PMA,诊断为 ALS。嘱患者服用利鲁唑,随访。后患者就诊于北京大学第三医院,维持 ALS 诊断。2 个月后电话随访,患者出现了左下肢的无力。

2 讨论

ALS 常中年以后隐蔽起病,进展缓慢,是一种上、下运动神经元同时受累的中枢神经系统变性疾病,通常以肌无力、萎缩等为主要表现,受累部位常有肌束震颤,伴有腱反射亢进、病理反射阳性。大多数患者最终因呼吸衰竭死亡。目前国际公认的 ALS 诊断标准共有 3 种,依次为 E1 Escorial 诊断标准、Airlie House 诊断标准和 Awaji-shima 电生理诊断标准,目前临床上应用最广的是 Airlie House 诊断标准,该标准将 ALS 诊断等级分为确诊级肌萎缩侧索硬化、拟诊级肌萎缩侧索硬化、实验室支持拟诊级肌萎缩侧索硬化、可能级肌萎缩侧索硬化^[4]。基于以上诊断标准,极大地提高了 ALS 患者的诊断效率和病情评判。根据患者的临床表现,最新的 ALS 分型将肌萎缩侧索硬化分为 8 型^[5]:(1)经典型,以上肢或下肢肌无力为首发症状,锥体束征常不明显,是男性患者中最常见的类型,平均发病年龄在 62.8 岁,10 年生存率为 13%,伴发额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的占 4%;(2)延髓型,以构音障碍和(或)吞咽困难等延髓损害为特点,发病 6 个月内锥体束征可不明显,随着疾病发展,锥体束征可越来越明显,男性发病率略低于女性,10 年生存率仅为 3.4%,FTD 发生率最高为 9%;(3)连枷臂型,以上肢近端肌无力和萎缩起病,可伴有上肢的腱反射活跃及 Hoffman 征,肌张力正常,发病后,功能受累必须局限于连枷肢体至少 12 个月,男女发病比例为 4:1,10 年存活率为 17.4%,很少伴发 FTD,仅占 1.4%;(4)连枷腿型,主要为双下肢进行性肌无力和萎缩,病程中下肢可有腱反射活跃或 Babinski 征,肌张力正常。注意除外无远端受累的患者,这种情况常提示为经典型。男女发病比例为 1.03:1,10 年存活率为 12.8%,合并 FTD 的占 4.1%;(5)锥体束型,以锥体束征为主,如严重的痉挛性截瘫或四肢瘫,可出现在疾病早期或晚期,常累及至少两个不同区域,出现明显的下运动神经元损害的体征,如肌肉无力和萎缩。肌电图检查存在慢性和活动性的失神经损害。此种表型发

病较早,常于 58.3 岁左右,男女比例为 1.04:1,FTD 较少见,占 2.5%,10 年存活率为 31.9%;(6)呼吸型,此类型患者普遍存在呼吸障碍,表现为呼吸困难或端坐呼吸,发病半年内脊髓或球部受累症状较轻,可伴有上运动神经元损害迹象。该型为最罕见的表型,男性发病率 0.06/10 万,女性发病率 0.01/10 万,无 1 例患者存活 10 年以上;(7)纯下运动神经元综合征(pure lower motor neuron syndrome, PLMN),病变累及脑神经运动核和脊髓前角细胞,典型表现为肌无力或萎缩、腱反射减弱,但感觉不受累,男性发病率是女性 2 倍,不伴有 FTD,预后与其他表型相比较好,10 年生存率为 36.6%;(8)纯上运动神经元综合征(pure upper motor neuron syndrome, PUMN),临床表现包括痉挛性截瘫和(或)四肢瘫,病理反射亢进,腱反射活跃,言语障碍等,此种表型发病率较低(男女均为 0.12/10 万),存活时间最长(13.1 年),10 年生存率为 71.1%。此外还有学者认为原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis, PLS)和进行性肌萎缩(progressive muscular atrophy, PMA)为 ALS 的特殊类型,PLS 较为少见,一般中年起病,4 年内仅有上运动神经元受累表现;PMA 仅有下运动神经元受累表现,以男性患者多见,发病年龄晚,平均生存期比 ALS 显著延长。以上两种类型随着疾病的发展会出现上、下运动神经元同时受累的情况,与 ALS 表现相似,所以上述两种类型可以被归为 ALS 的特殊类型^[4]。ALS 复杂的临床分型不仅说明了该病在起病形式、受累模式、流行病学等方面的多样性,而且也提示了该病因的复杂性。

目前发现与 fALS 发病相关的基因约 30 多种,包括铜/锌超氧化物歧化酶(*SOD1*)基因、反式激活反应-DNA 结合蛋白(*TARDBP*)基因、肉瘤融合(*FUS*)基因等^[6]。其中,*SOD1* 基因突变是我国 sALS 和 fALS 最常见的突变类型,在 sALS 患者中占 1%~2%,fALS 占 25%^[7]。1993 年 Rosen 等首次发现 *SOD1* 突变引发 ALS^[8]。*SOD1* 是一种由 153 个氨基酸组成的酶,在神经系统、肝脏及红细胞中高表达,参与自由基清除。目前已知的与 ALS 相关的 *SOD1* 基因突变超过 150 个^[9]。本文列举了几种 *SOD1* 基因突变类型、遗传方式及临床表现(见表 1)。不同突变型引发的 ALS 在起病时间、受累部位、病程进展速度等方面都存在差异。其中 A4V 突变是最常见的 *SOD1* 基因突变,常表现为下运动神经元损伤,平均存活时间仅 1.5 年。D90A 突变提示上运动神经元损伤较下运动神经元损伤明显,且疾病进展较慢,患者存活时间相对较长。G37R、G41D、G93C 突变提示患者存活期较长,G37R、L38V、L106V 突变提示患者发病年龄较小。其中,L106V 基因突变患者的发病年龄是目

表 1 常见 SOD1 基因突变位点及其遗传方式、临床表现

突变位点	遗传方式	临床表现
A4T	AD	常以下肢无力起病,下运动神经元受累为主,所有患者均存在延髓及呼吸肌受累,平均生存时间为 14 个月 ^[11]
A4V	AD	最常见,下运动神经元受累为主,上运动神经元较少受累,生存期较短,平均生存时间仅 1.5 年 ^[12]
D90A	AD/AR	上运动神经元损伤较突出,进展缓慢 ^[12]
G12R	AD	中年发病,下肢无力起病,下运动神经元受累为主,病程进展慢,生存期约 3~10 年 ^[13]
C111T	AD	起病年龄较晚,以下肢无力起病,下运动神经元受损为主,病情进展较慢 ^[14]
G147A	AD	起病年龄较早,双上肢无力起病,上运动神经元或下运动神经元损伤表现,病情进展较快 ^[14]
G37R	AD	发病年龄较早,生存期较长,不同的家系临床表现差异很大,有很大的遗传异质性 ^[11]
G41S	AD	肢体起病,以下运动神经元受损为主,病情进展较快 ^[15]
G93C	AD	以腿部远端肌无力起病,仅导致下运动神经元损伤,延髓受累较少见,进展较缓慢,平均病程长于 12 年 ^[16]
H46R	AD	第二常见的基因,下运动神经元损伤起病,生存期较长 ^[17]
I113T	AD	发病时间较晚,生存期波动较大(2.5~20 年),不同的家系临床表现差异很大,有很大的遗传异质性 ^[18]
I149T	AD	以延髓受累或球部受累起病,病程进展较快 ^[19]
L106V	AD	多数以下肢远端无力和萎缩起病,该基因突变特征为半数患者伴有神经源性膀胱、感觉障碍和病理组织切片染色见下丘脑和丘脑弥漫性胶质细胞增生,疾病进展较快 ^[20]
L144F	AD	以下肢无力起病,病程进展较慢(20.4±14.6 年) ^[21]
L84F	AD	以下肢无力和肌萎缩起病,多为下运动神经元受累,病情进展较缓慢 ^[22]

AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传。

前已知最年轻的,为 35.5 岁,而 I113T 基因突变的发病年龄最晚,为 58.9 岁^[10]。大多数 ALS 患者在症状出现后 3~5 年内死亡,但变异性很大,有些患者在发病后几个月死亡,而有些患者甚至存活了 20 年。即使是来自于一个家族的不同个体,虽然具有完全相同的基因突变位点,但其生存期和发病年龄上也有很大的差异,这说明还存在其他改变表型的因素有待进一步发现^[9]。

本例患者以右下肢疼痛、无力伴肌肉萎缩起病,感觉系统无阳性体征,症状暂未累及其他肢体,且无球部损伤症状,定位在脊髓前角及前根。肌电图示右下肢神经源性改变(根或以上水平),左侧胫前肌、腓肠肌可见自发电。该肌电图结果一方面支持上述定位;另一方面也提示左下肢出现亚临床的急性神经源性损害。患者腰骶丛核磁、腰椎核磁未见明确的脊髓及神经根病变,故除外神经根损伤,定位在脊髓前角细胞。患者病前有疫苗接种史,有可疑 ALS 家族史,定性上应重点考虑免疫因素及遗传变性病。根据下运动神经元综合征的病因分析,患者免疫相关等实验室检查结果未见异常,影像学及脑脊液检查未见炎性改变,暂不支持免疫炎症,故遗传变性病的可能性大,不除外以下运动神经元损伤起病的 ALS。患者存在 ALS 家族史,虽然无法明确证实,但从一元论的角度考虑,基因测序有望为患者早期诊断提供依据。当患者出现下运动神经元综合征的表现并疑诊 ALS 时,完善非受累肢体或节段的肌电图

检查可提供临床前的下运动神经元损伤证据,为了解疾病全貌,对疾病进行早期诊断提供帮助。全外显子测序提示患者 SOD1 基因突变,最终诊断为 ALS。该患者为杂合子突变,文献报道 ALS 突变类型大多数是常染色体显性遗传,D90A、D96N 基因突变是常染色体隐性遗传或常染色体显性遗传^[23],基因检测结果提示患者为 SOD1 基因第二外显子 c. 131A>G:p. H44R 突变,该变异为罕见变异。关于 H44R 基因突变致 ALS 的报道最早可以追溯到 1995 年^[24]。2003 年首次对该突变致 ALS 的临床表现进行了详细的描述,该患者是名 58 岁的日本女性,因下肢单瘫就诊,有 ALS 家族史,发病 7 个月后死于呼吸衰竭。该患者家族系谱显示为常染色体显性遗传,具有完全外显率^[25]。2017 年,该基因突变位点在我国患者中首次报道,1 例 47 岁男性以上肢无力起病,9 个月后因呼吸衰竭死亡,不同的是此患者无家族史,该变异为 SOD1 基因上的一个杂合错义突变^[7]。本例患者的发病年龄较前 2 例更早,单肢瘫起病,临床症状虽然局限,但肌电图已提示其他肢体的早期受累。目前患者病程较短,还有待进一步随访以明确患者病情进展及预后情况。结合已报道的病例特点,推测 H44R 基因突变导致的 ALS 可能主要以下运动神经元损伤为主,可有球部受累症状,病情进展快,生存期可能较短。

尽管目前美国 FDA 已批准利鲁唑作为 ALS 的首选治疗药物,但其疗效一般,仅延长 2~3 个月的无气

管切开术生存期^[26],患者最终走向死亡。2022年我国ALS诊断和治疗专家共识提示基因检测阳性可加速ALS的诊断进程,使患者尽早开始接受药物治疗^[27]。随着测序技术的发展,基因检测的经济成本越来越低,该技术对广大民众的可及性也在提高。在使用该技术早期诊断治疗的同时,我们也要警惕技术滥用及随之而来的伦理问题。

伦理学声明:本研究经由吉林大学中日联谊医院伦理委员会审批(审批号:2023111001)。

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:王雅欢负责采集数据、数据整理及分析、论文撰写;杨偲、刘洪雨、何金婷负责采集数据、分析数据、研究指导;王姣琦负责研究指导、论文修改。

[参考文献]

- [1] 崔丽英. 专家讲座:肌萎缩侧索硬化的早期诊断和治疗[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(1): 3-5.
- [2] 廉 聆, 姚晓黎. 运动神经元病的鉴别诊断[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(10): 841-846.
- [3] Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria-2015[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2015, 16(5-6): 291-292.
- [4] 樊东升, 陈 璐. 运动神经元病的诊断和分类[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 1065-1067.
- [5] Chiò A, Calvo A, Moglia C, et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(7): 740-746.
- [6] Maurel C, Dangoumau A, Marouillat S, et al. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6480-6499.
- [7] Wei Q, Zhou Q, Chen Y, et al. Analysis of *SOD1* mutations in a Chinese population with amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study and literature review[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44606.
- [8] Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nature, 1993, 362(6415): 59-62.
- [9] Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(4): 248-264.
- [10] 张莉红, 李晓光, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化与超氧化物歧化酶1基因突变研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2007, 40(1): 65-67.
- [11] Aksoy H, Dean G, Elian M, et al. A4T mutation in the *SOD1* gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neuroepidemiology, 2003, 22(4): 235-238.
- [12] Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2006, 6(1): 37-46.
- [13] Gellera C, Castellotti B, Riggio MC, et al. Superoxide dismutase gene mutations in Italian patients with familial and sporadic amy-

trophic lateral sclerosis: identification of three novel missense mutations[J]. Neuromuscul Disord, 2001, 11(4): 404-410.

- [14] 牛艳芳. 中国人家族性肌萎缩侧索硬化患者 *SOD1* 基因突变的分子生物学研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2011.
- [15] Berdyński M, Kuźma-kożakiewicz M, Ricci C, et al. Recurrent G41S mutation in Cu/Zn superoxide dismutase gene (*SOD1*) causing familial amyotrophic lateral sclerosis in a large Polish family [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2012, 13(1): 132-136.
- [16] 李晓光. 基因检测在肌萎缩侧索硬化诊断中的意义[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(4): 387-390.
- [17] Arisato T, Okubo R, Arata H, et al. Clinical and pathological studies of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) with *SOD1* H46R mutation in large Japanese families [J]. Acta Neuropathol, 2003, 106(6): 561-568.
- [18] Nakamura S, Wate R, Kaneko S, et al. An autopsy case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with the I113T *SOD1* mutation[J]. Neuropathology, 2014, 34(1): 58-63.
- [19] Fong GCY, Kwok KHH, Song YQ, et al. Clinical phenotypes of a large Chinese multigenerational kindred with autosomal dominant familial ALS due to Ile149Thr *SOD1* gene mutation [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2006, 7(3): 142-149.
- [20] Hineno A, Nakamura A, Shimajima Y, et al. Distinctive clinicopathological features of 2 large families with amyotrophic lateral sclerosis having L106V mutation in *SOD1* gene [J]. J Neurol Sci, 2012, 319(1-2): 63-74.
- [21] Ferrera L, Caponnetto C, Marini V, et al. An Italian dominant FALS Leu144Phe *SOD1* mutation: genotype-phenotype correlation [J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2003, 4(3): 167-170.
- [22] Vats A, Gourie-devi M, Verma M, et al. Identification of L84F mutation with a novel nucleotide change c. 255G > T in the superoxide dismutase gene in a North Indian family with amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2016, 17(3-4): 253-259.
- [23] Majoor-kraakauer D, Willems PJ, Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Clin Genet, 2003, 63(2): 83-101.
- [24] Deng HX, Tainer JA, Mitsumoto H, et al. Two novel *SOD1* mutations in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis [J]. Hum Mol Genet, 1995, 4(6): 1113-1116.
- [25] Mochizuki Y, Mizutani T, Nakano R, et al. Clinical features and neuropathological findings of familial amyotrophic lateral sclerosis with an H43R mutation in Cu/Zn superoxide dismutase [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2003, 43(8): 491-495.
- [26] Saitoh Y, Takahashi Y. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Neurodegener Dis Manag, 2020, 10(6): 343-355.
- [27] 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(6): 581-588.

引证本文:王雅欢, 杨 偲, 刘洪雨, 等. *SOD1* 基因 *p. H44R* 罕见位点突变致肌萎缩侧索硬化症1例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(11): 1040-1044.