



樊东升, 北京大学第三医院神经内科主任, 北京大学医学部神经病学系主任, 神经退行性疾病生物标志物研究及转化北京市重点实验室主任, 国家卫生健康委员会神经科学重点实验室副主任及学术委员会副主任, 神经科学教育部重点实验室学术委员会副主任, 国家神经系统疾病医疗质量控制中心运动神经元疾病医疗质量工作组组长, 中国残疾人康复协会罕见病康复专业委员会主任委员, 《中华脑血管病杂志(电子版)》总编辑。

曾获教育部科技进步一等奖、自然科学二等奖等, 所承担北京大学《神经病学》获“国家精品课程”。发表论文 600 余篇, H 指数 46, 被引 9 321 次; 其中 SCI 论文总影响因子 1 010.5。2017 年当选第八届全国卫生和计划生育委员会(现为国家卫生健康委员会)突出贡献专家, 2022 年当选美国科学家荣誉学会(Sigma Xi)会员。荣获第四届“国之名医·卓越建树奖”(2020)、第六届“荣耀医者·人文情怀奖”(2021)、国家卫生健康委员会脑卒中防治工程委员会“杰出贡献奖”(2021)、中国微循环学会“中国神经变性病领域特殊贡献奖”(2021)等。

中国人群遗传性周围神经病的致病基因分布

刘小璇¹, 段晓慧², 张 朔¹, 孙阿萍¹, 张英爽¹, 樊东升^{1△}

(1. 北京大学第三医院神经内科, 北京 100191; 2. 中日友好医院神经内科, 北京 100029)

[摘 要] **目的:** 分析中国汉族人群遗传性周围神经病(hereditary peripheral neuropathy, HPN)致病基因的分布特点, 探讨 HPN 与相关疾病的潜在发病机制和治疗前景。**方法:** 收集 2007 年 1 月到 2022 年 5 月在北京大学第三医院和中日友好医院诊治的 HPN 先证者 666 个, 用多重连接探针扩增技术确定 *PMP22* 重复和缺失突变后, 用二代测序基因包或全外显子组测序, Sanger 法进行一代验证, 分析比较结果。**结果:** 腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth, CMT)在 HPN 中所占比例最高, 为 74.3% (495/666), 其中 69.1% (342/495) 的患者获得基因确诊。最常见的基因突变为 *PMP22* 重复、*MFN2* 和 *GJB1* 突变, 占 CMT 总体确诊患者的 71.3% (244/342)。遗传性运动神经病(hereditary motor neuropathy, HMN)所占比例为 16.1% (107/666), 43% (46/107) 为基因确诊, 最常见的基因突变为 *HSPB1*、t-RNA 合成酶相关基因(aminoacyl-tRNA synthetases)和 *SORD* 突变, 占 HMN 总体确诊患者的 50% (23/46)。HMN 的部分基因可以合并多种临床表型, 如 *HSPB1*、*GARS*、*IGHMBP2* 可同时引起 HMN 和 CMT, HMN 叠加综合征的患者与肌萎缩侧索硬化(*KIF5A*、*FIG4*、*DCTN1*、*SETX*、*VRK1*)、遗传性痉挛性截瘫(*KIF5A*、*ZFYVE26*、*BSCL2*)和脊肌萎缩症(*MORC2*、*IGHMBP2*、*DNAJB2*)有共同的致病基因。遗传性感觉自主神经病(hereditary sensory and autosomal neuropathy, HSAN)在 HPN 中所占的比例较小, 为 2.6% (17/666), 最常见的致病基因为 *SPTLC1* 突变。引起遗传性淀粉样周围神经病的基因主要是 *TTR*, 本研究中最常见的基因突变位点是 p. A117S 和 p. V50M, 表现为晚发和比较突出的自主神经受累。**结论:** CMT 和 HMN 是最常见的 HPN, HMN 与 CMT2 的致病基因有很多交叉, 部分 HMN 致病基因与肌萎缩侧索硬化、遗传性痉挛性截瘫和脊肌萎缩症有重叠, 提示不同疾病之间可能存在潜在的共同致病通路。

[关键词] 遗传性感觉和运动神经病; 基因; 中国

[中图分类号] R741 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2022)05-0874-10

doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.05.015

基金项目: 北京大学临床医学 + X 青年专项(PKU2021LCXQ019)和北京大学第三医院队列建设项目(BYSYDL2021007) Supported by Peking University Clinical Medicine Plus X-Youth Scholars Project (PKU2021LCXQ019) and Peking University Third Hospital Cohort Study Project (BYSYDL2021007)

△ Corresponding author's e-mail, dsfan@sina.com

网络出版时间:2022-9-14 10:51:07 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20220913.1557.002.html>

Genetic distribution in Chinese patients with hereditary peripheral neuropathy

LIU Xiao-xuan¹, DUAN Xiao-hui², ZHANG Shuo¹, SUN A-ping¹, ZHANG Ying-shuang¹, FAN Dong-sheng^{1,Δ}

(1. Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the distribution characteristics of hereditary peripheral neuropathy (HPN) pathogenic genes in Chinese Han population, and to explore the potential pathogenesis and treatment prospects of HPN and related diseases. **Methods:** Six hundred and fifty-six index patients with HPN were enrolled in Peking University Third Hospital and China-Japan Friendship Hospital from January 2007 to May 2022. The *PMP22* duplication and deletion mutations were screened and validated by multiplex ligation probe amplification technique. The next-generation sequencing gene panel or whole exome sequencing was used, and the suspected genes were validated by Sanger sequencing. **Results:** Charcot-Marie-Tooth (CMT) accounted for 74.3% (495/666) of the patients with HPN, of whom 69.1% (342/495) were genetically confirmed. The most common genes of CMT were *PMP22* duplication, *MFN2* and *GJB1* mutations, which accounted for 71.3% (244/342) of the patients with genetically confirmed CMT. Hereditary motor neuropathy (HMN) accounted for 16.1% (107/666) of HPN, and 43% (46/107) of HPN was genetically confirmed. The most common genes of HMN were *HSPB1*, aminoacyl tRNA synthetases and *SORD* mutations, which accounted for 56.5% (26/46) of the patients with genetically confirmed HMN. Most genes associated with HMN could cause different phenotypes. HMN and CMT shared many genes (*e.g.* *HSPB1*, *GARS*, *IGHMBP2*). Some genes associated with dHMN-plus shared genes associated with amyotrophic lateral sclerosis (*KIF5A*, *FIG4*, *DCTN1*, *SETX*, *VRK1*), hereditary spastic paraplegia (*KIF5A*, *ZFYVE26*, *BSCL2*) and spinal muscular atrophy (*MORC2*, *IGHMBP*, *DNAJB2*), suggesting that HMN was a continuum rather than a distinct entity. Hereditary sensor and autosomal neuropathy (HSAN) accounted for a small proportion of 2.6% (17/666) in HPN. The most common pathogenic gene was *SPTLC1* mutation. *TTR* was the main gene causing hereditary amyloid peripheral neuropathy. The most common types of gene mutations were p. A117S and p. V50M. The symptoms were characterized by late-onset and prominent autonomic nerve involvement. **Conclusion:** CMT and HMN are the most common diseases of HPN. There is a large overlap between HMN and motor-CMT2 pathogenic genes, and some HMN pathogenic genes overlap with amyotrophic lateral sclerosis, hereditary spastic hemiplegia and spinal muscular atrophy, suggesting that there may be a potential common pathogenic pathway between different diseases.

KEY WORDS Hereditary sensory and motor neuropathy; Genes; China

遗传性周围神经病(hereditary polyneuropathy, HPN)是一大类临床和遗传异质性很高的以远端周围神经受损为主要表现的疾病,包括腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth, CMT)、遗传性压迫易感性神经病(hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, HNPP)、遗传性运动神经病(hereditary motor neuropathy, HMN)、遗传性感觉自主神经病(hereditary sensory and autosomal neuropathy, HSAN)、家族性淀粉样周围神经病(familial amyloid neuropathy, FAP)、遗传性共济失调伴周围神经病(植烷酸贮积症, hereditary ataxia polyneuritis, Refsum's disease)等^[1]。HPN患者常常为儿童和青少年起病,表现为肢体远端的运动和/或感觉异常,伴有弓形足和锤状趾,复杂的临床表型还可以合并中枢神经系统损害,如锥体束征、小脑病变、认知功能障碍等^[2]。除*PMP22*基因重复突变外,大部分HPN是由单个基因错义、无义突变和小的缺失、插入突变引起。

随着基因检测技术的提高和新基因不断被发现,HPN的诊断日益受到重视。由于HPN临床表

现的复杂性和基因多效性,其分类标准和命名尚未完全统一,如CMT是最常见的HPN,有学者曾将HPN的不同类型如HNPP、HMN和HSAN都归为CMT及其相关疾病^[3]。但越来越多的研究表明,不同的HPN类型之间可以有广泛的联系和交叉,比如HMN与肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、遗传性痉挛性截瘫(hereditary spastic hemiplegia, HSP)存在共同的致病基因^[4-5],同时某些HPN也可能作为系统性遗传病的一部分共同构成复杂而多变的HPN疾病谱^[6],这些都增加了HPN基因诊断的复杂性。新的HPN命名系统建议将其命名为:不同的疾病名称(如CMT或HMN)+电生理分型[如脱髓鞘型(demyelinating, De)、轴索型(axonal, Ax)或中间型(intermediate, In)]+遗传方式[如常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance, AD)、常染色体隐性遗传(autosomal recessive inheritance, AR)或X连锁遗传(X-linkage inheritance, XL)]+基因名称^[7],如CMT-Ax-AD-*HSPB1*,遗传性共济失调也有类似的命名方式^[8]。因此,对于HPN的认识应突破既往观念,从不同基

因和发病机制的交叉和联系出发,进一步加深对 HPN 的了解。目前,关于 HPN 不同类型的分类、基因诊断和分布,在中国汉族人群中还未见系统报道,本文通过总结 HPN 较大队列的基因检测结果和临床-基因型相关性,分析基因的多效性和潜在致病机制,为基因治疗的研究和发展提供遗传学基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 1 月至 2022 年 5 月在北京大学第三医院和中日友好医院神经内科门诊及住院收治的 HPN 先证者,详细记录患者的起病形式、发病年龄、病情进展情况、家族史、康复治疗情况,以及每位患者的神经功能量表评分(第 2 版)(Charcot-Marie-Tooth neuropathy score version 2, CMTNS-v2)^[9]、总体神经功能限制评分(overall neuropathy limitation scale, ONLS)和四肢神经电图检查结果。本研究已通过北京大学第三医院医学科学研究伦理委员会评审(编号:2019-005-02)。

1.2 基因检测方法

1.2.1 基因检测策略 对脱髓鞘病变为主(上肢传导速度 < 38 m/s)的 HPN 型患者,首先采用多重连接依赖探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)检测,明确有无 *PMP22* 重复和缺失突变,之后进行包含 165 个 HPN 致病基因的基因包或全外显子组测序,如基因包未检出阳性致病突变,则进一步行全外显子组测序,最终结果由 Sanger 法进行一代验证。对轴索型为主(上肢传导速度 > 38 m/s)的 HPN 型患者,可直接进行基因包或全外显子组测序,方法同上。

1.2.2 检测方法 取受试者外周血 2 mL,常规提取 DNA 后,二代测序基因按照 Illumina 规范执行。DNA 库的准备工作采用 KAPA 库试剂盒(Kapa Biosystems, KR0453),使用美国 Agilent SureSelectXT2 进行目标基因富集杂交。采用覆盖 165 CMT 及其相关基因的定制基因包(gene panel)进行检测。二代测序使用 HiSeq2500 平台(200 bp)。全外显子组测序采用美国 Agilent 公司人全外显子 V6 试剂盒,在 HiSeq2500 平台上进行全外显子测序^[10]。二代测序结果经由 ABI 3730XL DNA 分析仪(Applied Biosystems, Waltham, MA, USA)进行 Sanger 一代测序验证。

1.2.3 致病性分析 患者的基因诊断是基于临床表型、遗传方式和电生理结果,参考人类基因遗传数据库(human gene mutation database, HGMD)报道过的已知致病基因突变和临床表型,进行家系验证后

得出的。如果是未报道的突变位点,则查询单核苷酸多态性数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>)、1000 基因组(<http://1000genomes.org/>)、GnomAD 数据库(<http://gnomad-public/realease/3.0>)的突变携带情况,并经 SIFT(http://sift.jcvi.org/www/SIFT_enst_submit.html)、Polyphen(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index>)及 Mutation taster(<http://www.mutationtaster.org/>)的软件预测后,根据 2015 年美国医学遗传学学会推荐的致病性评级^[11],将评级为致病(pathogenic)或很可能致病(likely pathogenic)的突变归于基因明确诊断的患者。

1.3 统计学方法

所有数据均由 SPSS 22.0 for Windows 软件包计算完成。计量资料符合正态分布者以均数 \pm 标准差表示,不符合正态分布者采用中位数(最小值 ~ 最大值)表示,计量资料符合正态分布者采用 *t* 检验,非正态分布者采用非参数检验的 Kruskal-Wallis *H* 检验;计数资料以例(%)表示,组间率的比较采用卡方检验,如四方格中任一数值的期望值 < 5 ,则采用精确概率法计算 *P* 值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学资料

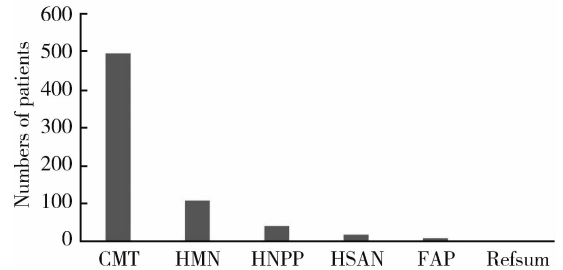
截至 2022 年 5 月,共有 HPN 家系 666 个,其中 CMT 家系占 74.3% (495/666),HMN 家系占 16.0% (107/666),HNPP 家系占 5.9% (39/666),HSAN 家系占 2.6% (17/666),FAP 家系占 1.1% (7/666),植烷酸贮积症家系 1 个(图 1),其他共济失调伴有周围神经病的患者暂未归入 HPN 队列。其中有家族史的家系为 388 个,包括常染色体显性遗传家系 202 个、常染色体隐性遗传家系 142 个、X 连锁显性遗传家系 44 个,余 278 例为散发患者。

HPN 患者的发病年龄(24.9 ± 17.6)岁(0 ~ 65)岁,就诊年龄(34.3 ± 17.8)岁,病程(9.0 ± 9.4)年(2 个月至 65 年),CMTNS-v2 为(11.3 ± 5.3)分(1 ~ 28 分)。CMT 和 HMN 是 HPN 的最常见的两个类型,其中 CMT 发病年龄(24.6 ± 18.0)岁(1 ~ 77 岁),就诊年龄(33.4 ± 17.2)岁(1 ~ 79 岁),病程(8.7 ± 9.0)年(2 个月至 65 年),CMTNS-v2 为(12.2 ± 5.6)分(1 ~ 36 分)。HMN 患者的发病年龄(25.6 ± 17.0)岁(1 ~ 70 岁),就诊年龄(35.4 ± 18.2)岁(2 ~ 73 岁),病程(9.4 ± 9.5)年(2 个月至 44 年),CMTNS-v2 为(8.9 ± 5.0)分(1 ~ 15 分)。

CMT 和 HMN 的发病年龄、就诊年龄和病程差异均无统计学意义(t 分别为 -1.638 、 -1.471 、 0.598 , P 均 >0.05),提示二者有很大的相似性。与 CMT 患者相比, HMN 患者 CMTNS-v2 评分明显偏低,差异有统计学意义($t = 4.909$, $P < 0.01$),当去除 CMTNS-v2 评分中的感觉评分,仅记录运动评分时,二者差异无统计学意义($t = -1.583$, $P > 0.05$)。

HNPP 患者平均发病年龄(23.3 ± 10.5)岁(7 ~ 37 岁),平均就诊年龄(26.1 ± 10.6)岁(11 ~ 38 岁),平均病程(2.9 ± 2.7)年(1 个月至 7 年),平均 CMTNS-v2 为(8.4 ± 2.9)分(4 ~ 13 分)。HSAN 患者平均发病年龄(31.5 ± 11.0)岁(11 ~ 78 岁),平均就诊年龄(38.4 ± 15.2)岁(2 ~ 63 岁),平均病程(10.4 ± 9.5)年(1 个月至 20 年),平均 CMTNS-v2 为(11.8 ± 9.4)分(4 ~ 24 分)。FAP 患者的发病年龄和就诊年龄普遍偏大,中位发病年龄 52 岁(11 ~ 78 岁),中位就诊年龄 55 岁(12 ~ 83 岁),平

均病程(5.4 ± 2.5)年(1 个月至 10 年),平均 CMTNS-v2 为(16.8 ± 9.5)分(5 ~ 28 分)。Refsum 病仅确诊 1 例患者,发病年龄为 25 岁,就诊年龄为 35 岁,病程为 10 年, CMTNS-v2 评分为 16 分。HPN 及其各亚类的流行病学资料详见表 1。



CMT, Charcot-Marie-Tooth; HMN, hereditary motor neuropathy; HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; HSAN, hereditary sensory and autosomal neuropathy; FAP, familial amyloid neuropathy.

图 1 遗传性周围神经病的疾病构成分布

Figure 1 Constitue distribution of different types of hereditary peripheral neuropathy

表 1 HPN 各临床类型的流行病学资料
Table 1 Epidemiological data of clinical types of HPN

Phenotype	n (%)	Age of onset/years	Age of examination/years	Disease course/years	CMTNS-v2
HPN	666 (100)	24.9 ± 17.6	34.3 ± 17.8	9.0 ± 9.4	11.3 ± 5.3
CMT	495 (74.3)	24.6 ± 18.0	33.4 ± 17.2	8.7 ± 9.0	12.2 ± 5.6
HMN	107 (16.1)	25.6 ± 17.0	35.4 ± 18.2	9.4 ± 9.5	8.9 ± 5.0
HNPP	39 (5.9)	27.6 ± 11.0	32.4 ± 12.2	4.4 ± 2.5	8.4 ± 2.9
HSAN	17 (2.6)	31.5 ± 11.0	38.4 ± 15.2	10.4 ± 9.5	11.8 ± 9.4
FAP	7 (1.1)	52 (11-78)	55 (12-83)	5.4 ± 2.5	16.8 ± 9.5
Refsum	1	25	35	10	16

HPN, hereditary polyneuropathy; CMTNS-v2, Charcot-Marie-Tooth neuropathy score version 2. Other abbreviations as in Figure 1. Data are shown as $\bar{x} \pm s$ or median (range).

2.2 基因检测结果

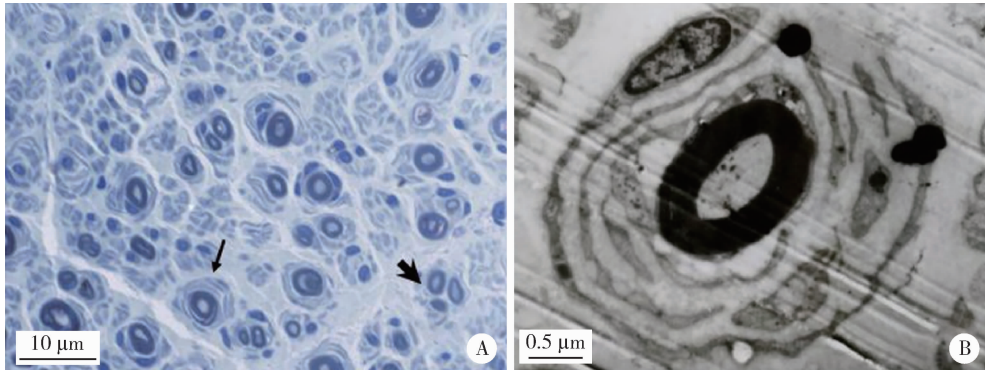
CMT、HMN、HNPP 患者的基因诊断确诊率分别为 69.1% (342/495)、43% (46/107) 和 77% (30/39); HSAN 由于家系较少,且临床症状比较复杂,基因确诊比例仅为 35.3% (6/17); FAP 均为 *TTR* 基因明确家系,基因确诊比例为 100% (7/7)。植烷酸贮积症的 1 个家系是由 *PHYH* 基因突变所致,患者周围神经病的症状比较突出,伴有共济失调和视网膜色素变性,因此归于 HPN。

2.2.1 CMT 495 个 CMT 先证者中, CMT1 型 291 个, CMT2 型 146 个, CMTX 型 58 个, 基因诊断确诊率分别为 75.3% (219/291)、50.7% (74/146) 和 84.5% (49/58)。最常见的致病基因依次为 *PMP22* 重复突变、*GJB1* 突变和 *MFN2* 突变, 这三种基因突变占 CMT 总体确诊患者的 71.3% (244/342), 其中

PMP22 重复突变家系 (CMT1A) 147 个, 占 CMT 的 29.7% (147/495) 和 CMT1 的 50.5% (147/291)。75% 的 CMT1A 患者临床表现符合经典型 CMT, 即长度依赖性周围神经病, 伴有弓形足, 电生理表现为均一的传导速度下降, 病理表现为典型的髓鞘再生, 呈洋葱头样表现 (图 2), 但不同患者之间在发病年龄、病情严重程度和进展速度等方面呈现很大差异。*GJB1* 是 CMT 第二常见的致病基因 (CMTX1), 占 CMT 的 9.9% (49/495) 和 CMTX 的 84.5% (49/58)。*GJB1* 最常见的是错义突变, 但也可以有 *GJB1* 基因的整体缺失突变和 5' UTR 区的突变 (-103 T > C), 临床表现均为经典型 CMT, 部分患者还可以有中轴神经系统的白质病变。*MFN2* 是 CMT2 最常见的致病基因 (CMT2A), 占 CMT 的 7% (35/495) 和 CMT2 的 24% (35/146), CMT2A 患者分为早发

型和晚发型,除典型周围神经病变外,还可以表现为视神经萎缩和锥体束征。如按 CMT 亚型分类,CMT1 最常见的基因突变依次为 *PMP22* 重复突变、

PMP22 点突变、*MPZ* 和 *SH3TC2* 突变等,而 CMT2 最常见的致病基因依次为 *MFN2*、*GDAP1* 和 *MORC2* 等,各个致病基因在全部 CMT 患者中的分布详见图 3A。



A, the number of normal myelinated nerve fibers is reduced, and some myelin are lost and regenerated, showing a typical “onion” like structure (thin arrow), and occasionally regenerative cluster like structure (thick arrow, semi-thin sections, toluidine blue staining $\times 200$); B, the concentric round collagen layer structure formed by Schwann cell proliferation, namely the “onion” structure (electron micrography). CMT, Charcot-Marie-Tooth.

图 2 CMT1A 患者的神经活检

Figure 2 Sural nerve biopsy in a patient with CMT1A

2.2.2 HMN 根据患者的临床表型分为纯 HMN、运动为主的 HMN(又称运动型 CMT2)和 HMN 叠加综合征(HMN 叠加认知功能障碍、锥体束征、小脑体征、胼胝体发育不良等)。HMN 在 HPN 中所占比例为 16.3% (107/656), 基因诊断确诊率为 43% (46/107), 最常见的突变基因为 *HSPB1* (10/107, 9.3%)、t-RNA 合成酶相关基因 (aminoacyl-tRNA synthetases) *GARS + MARS + AARS* (8/107, 7.5%) 和 *SORD* (5/107, 4.7%), 占 HMN 总体基因确诊患者的 50% (23/46) (图 3B)。HMN 患者在临床上可伴有轻微感觉受累,但电生理的感觉神经传导速度和波幅是正常的,腓肠神经活检也往往表现为正常,部分有髓纤维脱失,无明显炎性细胞浸润和淀粉样物质沉积(图 4)。我们把临床上轻微感觉障碍的患者归类为运动为主的 HMN,这部分患者中除已知的 HMN 和 CMT 重叠的基因(*HSPB1*、*HSPB8* 和 *GARS* 等)外,CMT 的其他基因(*MFN2*、*GDAP1*)也被发现与 HMN 相关。HMN 叠加患者的致病基因较为复杂,5 个基因(*KIF5A*、*FIG4*、*DCTN1*、*SETX*、*VRK1*)与 ALS 相关,3 个基因(*MORC2*、*IGHMBP2*、*DNAJB2*)与脊肌萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA) 相关,3 个基因 (*KIF5A*、*ZFYVE26*、*BSCL2*)与 HSP 为相关表型(图 3B)。

2.2.3 HNPP 30 例 HNPP 基因确诊患者中 90% (27/30) 由 *PMP22* 缺失突变引起,10% (3/30) 由 *PMP22* 点突变引起。HNPP 的临床症状为肢体受压部位反复出现麻木、无力,表现为腕管综合征、肘管综合征和腓骨小头腓神经受压后出现的足下垂等,电生理检查可见受压部位的运动和感觉传导速度改

变,病理表现为腊肠样神经增生(图 5)。

2.2.4 HSAN 本组引起 HSAN 的突变基因是 *SPTLC1* (3 例)、*SCN9A* (2 例) 和 *SCN11A* (1 例),临床表现为感觉丧失,容易被烫伤和自主神经功能障碍,尤其是疼痛是 *SCN9A* 突变患者的常见主诉。

2.2.5 FAP 神经疼痛是 FAP 的典型临床表现,本研究中 FAP 均是由 *TTR* 基因突变引起的,累及的基因类型包括 p. A117S 和 p. V50M。本研究 7 个家系的先证者均表现为晚发和比较突出的自主神经受累,腓肠神经活检可见淀粉样物质沉积(图 6)。

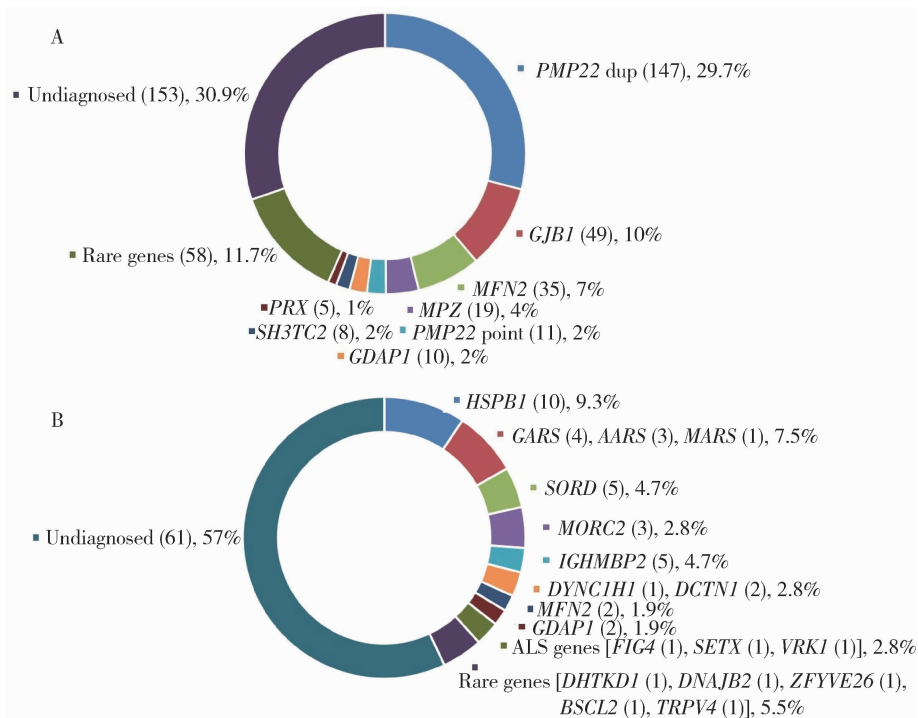
2.3 疾病之间的交叉和联系

2.3.1 CMT 疾病之间类型的交叉 本研究中 *PMP22* 重复突变可引起 CMT1A; *PMP22* 点突变可引起 CMT3(早期起病的严重脱髓鞘神经病,又称 Dejerine-Sottas neuropathies, 突变位点分别为 p. S72W、p. S79P、p. G150V 以及 *PMP22* 缺失与 p. R157W 复合杂合、*PMP22* 缺失与 c. 320-1 G > A 复合杂合)、CMT1E (p. W39C 和 p. G107V) 或 HNPP (c. 434del T); *MPZ* 突变可引起 CMT1B (p. H81Y、p. G93E、p. R98H、p. R98C、p. I135T、p. T143R、p. S233Rfs * 18)、CMT3 (p. I30N、p. R98C、c. 521_557 del37)、CMT2I (p. T124M、p. W101G、p. V102E)、CMT2J(伴有听觉障碍和瞳孔改变的 CMT2、A121N) 和 CMTDID (p. * 249Qext * 64)。

2.3.2 CMT 和 HMN 的交叉 *HSPB1* 突变可同时引起 CMT2F 和 HMN2B, 最常见的两个位点是 p. R127W 和 p. S135F, 患者的感觉障碍大多比较轻微; *GARS* 突变可引起 CMT2D (p. E333D) 和 HMN5A (c.

1809 + 2_1809 + 3 insT、p. S53G) 等;*IGHMBP2* 突变 (c. 1537 + 1 G > C、c. 1305 - 1310del) 可引起 CMT2S

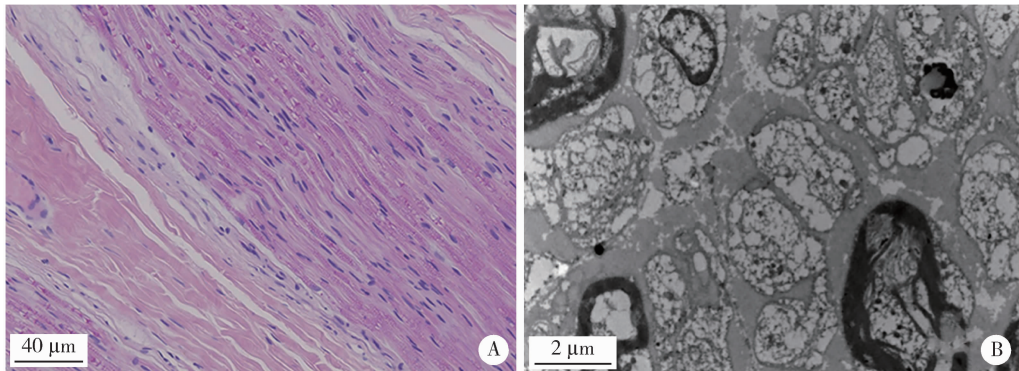
和 HMN6。文献报道 *HSPB8* 是 CMT2L 和 HMN2A 的致病基因,但本研究未发现 *HSPB8* 突变(表 2)。



The number of examples is in the bracket, followed by the percentage. CMT, Charcot-Marie-Tooth; HMN, hereditary motor neuropathy.

图3 CMT(A)和HMN(B)的基因分布图

Figure 3 Genetic distribution of CMT (A) and HMN (B)



A, mild loss of large myelinated fibers, unmyelinated nerves had thinned axons (HE $\times 40$); B, partial loss of large myelinated fibers, some Schwann cells showed swollen cytoplasm and degeneration (electron micrography). HMN, hereditary motor neuropathy.

图4 HMN患者的神经活检

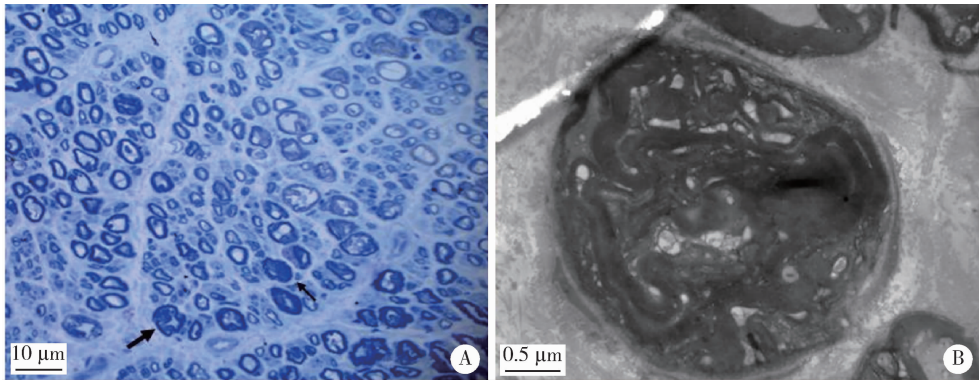
Figure 4 Sural nerve biopsy in a patient with HMN

2.3.3 CMT/HMN 和 ALS/HSP 的交叉 *KIF5A* 的 C 端剪切位点附近的突变 (c. 2993 - 1 G > A、c. 3020 + 1 G > A、c. 3020 + 2 T > C) 可引起 ALS;*KIF5A* 的 N 端错义突变可引起 HSP 或 CMT (p. L13P、p. S189P);*DCTN1* (p. G59R) 可引起 HMN 和 ALS;*FIG4* 杂合突变可引起 ALS,而纯合或复合杂合突变可引起 CMT4J。本研究 *SETX* (p. T952A) 和 *VRK1* (p. W375*) 的突变均表现为 HMN 叠加综合征,但

此两个基因同时也是 ALS 的致病基因。

2.3.4 CMT/HMN 和 SMA 的交叉 本研究 *MORC2* 突变可以引起 CMT2Z (p. R252W、p. D466G、p. C407Y) 和 SMA (p. S87L), *DYNC1H1* 突变可引起 SMA 和 CMT2O。

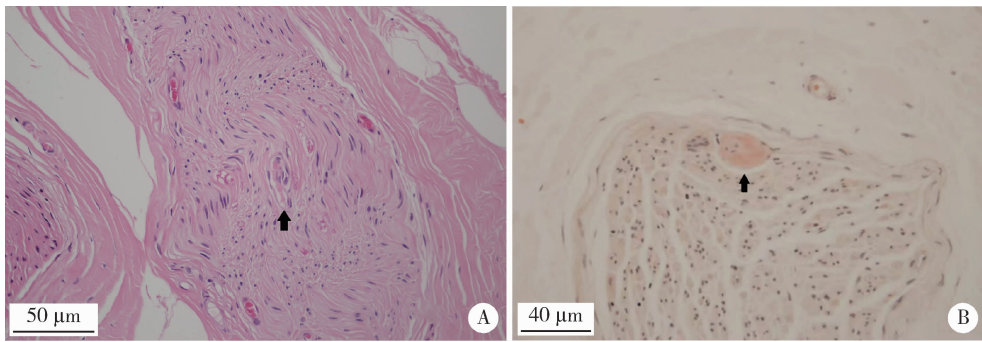
2.3.5 HSAN 和 ALS 的交叉 *SPTLC1* 突变可引起 HSAN1 (p. C133W 和 p. C133Y) 和青年型 ALS (p. L38R)。



A, Part of the fiber myelin sheath is folded and thickened (semi-thin sections, toluidine blue staining $\times 100$); B, Concentric myelin thickening formed a “sausage like” structure, named tomaculum (electron micrography). HMN, hereditary motor neuropathy.

图 5 HNPP 患者的神经活检

Figure 5 Sural nerve biopsy in a patient with HNPP



A, homogeneous eosinophilic deposit has been found in sural nerve (arrow, HE staining $\times 40$); B, amyloid deposition (arrow, Congo red staining $\times 100$). FAP, familiar amyloid neuropathy.

图 6 FAP 患者的神经活检

Figure 6 Sural nerve biopsy in a patient with FAP

表 2 可以引起多种临床表型的基因

Table 2 Multiple disease-causing gene with divergent phenotypes

Gene	CMT1	CMT2	HMN	ALS	HSP	SMA
<i>PMP22</i>	CMT1A, CMT1E, DSS, HNPP					
<i>MPZ</i>	CMT1B, DSS	CMT2J				
<i>HSPB1</i>		CMT2F	HMN2B			
<i>GARS</i>		CMT2D	HMN5A			
<i>IGHMBP2</i>		CMT2S	HMN6			
<i>HSPB8</i>		CMT2L	HMN2A			
<i>KIF5A</i>		✓		✓	✓	
<i>DCTN1</i>			✓	✓		
<i>FIG4</i>	CMT4J			✓		
<i>MORC2</i>		CMT2Z	✓			✓
<i>DYNC1HI</i>		CMT2O				✓
<i>SPTLC1</i>		HSAN1		✓		

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; HSP, hereditary spastic hemiplegia; SMA, spinal muscular atrophy; DSS, Dejerine-Sottas syndrome. Other abbreviations as in Figure 1. ✓ indicates that it can cause the disease phenotype, but there is no clear phenotype sequence number.

3 讨论

HPN 中 CMT 占比最大, 国外报道 CMT 的发病

率为每 10 万 9.7 ~ 84.0 人, 中国尚缺乏大规模的流行病学数据。在人类孟德尔遗传病在线 (online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库中的

853 个 HPN 中, CMT 占 118 个^[6]。本研究将 HMN、HSAN、HNPP 作为独立疾病从 CMT 分出后, 发现 CMT 仍是最常见的 HPN 类型(占 75.5%)。CMT 发病率较高的原因, 可能与基因外显率和新发突变(*de novo*)较高有关^[6]。CMT 中 69.5% 的患者获得基因确诊, 最常见的仍为 *PMP22* 重复突变及 *GJB1*、*MFN2* 和 *MPZ* 突变, 占 CMT 基因确诊患者的 73.1%, 其他的 CMT 致病基因各自所占比例不及 2%, 这与国内另一较大的 CMT 研究中心张如旭教授团队报道的 70.7% 的 CMT 基因诊断确诊率和基因分布频率相似^[12], 反映了我国 CMT 患者的基因频率分布状况。欧美国家报道的 *PMP22* 重复突变的比例相对较高, 占 CMT 的 50% ~ 65%, CMT1 型的 70%^[1, 13], 这种差异可能和遗传背景、地理因素、基因检测技术或患者的就诊意愿有关。另外, 既往报道的欧美国家这 4 种常见基因突变占基因诊断确诊患者的 90%, 这一比例在二代基因检测技术推出后有所下降, 说明虽然筛查常见基因可以对大部分患者做出基因诊断, 但也可能造成 10% ~ 20% 患者的某些少见致病基因被漏诊^[13]。本团队基于 14 年队列研究的数据表明, 基因检测技术提高后, 少见基因的确诊率提高了 16%^[14], 更多的新发基因(如 *SORD*、*MORC2*)^[15-16] 和常染色体隐性基因(如 *GDAP1*、*SH3TC2*、*IGHMBP2*) 的确诊患者被发现, 一定程度地改变了 CMT 基因确诊的构成比。

CMT 和 HMN 队列的发病年龄、就诊年龄和病程之间无显著差异, HMN 患者 CMTNS-v2 评分偏低是因为该评分包括了运动和感觉两部分内容, 其中感觉评分占量表总分的 16/36, 而 HMN 中的患者大多没有或仅有轻度的感觉障碍, 感觉神经传导检查往往是正常的, 因此造成了 HMN 患者的 CMTNS-v2 评分略低, 若仅就运动评分来说, 二者的程度是相似的, 提示 CMT 和 HMN 的临床特征有很大的相似性。同时, CMT 和 HMN 之间有很多共同致病基因, 如 *HSPB1*、*IGHMBP2*、*GARS* 等, 反映了 HMN 和 CMT 存在广泛的共同致病基础。但是, HMN 的基因诊断确诊率明显比 CMT 低(43.0% *vs.* 69.5%), 国外报道 HMN 的基因诊断确诊率大多在 30% ~ 40%^[1-2, 6], 说明 HMN 除了与 CMT 共享基因之外, 还有很大一部分的基因诊断不明确, 可能存在其他的发病机制。

HMN 的临床表现根据是否存在中枢神经系统损害分为纯 HMN、CMT2 运动为主型和 HMN 叠加综合征^[2, 17]。本研究发现 HMN 最常见的致病基因是 *HSPB1*, 该基因 2004 年于数名 CMT2 家族中首次

被发现, 作为一个重要的陪伴蛋白, 突变基因在轴浆转运、RNA 代谢、蛋白折叠和自噬方面均有影响^[1, 18]。RNA 合成酶相关基因(*GARS*、*MARS*、*AARS*)也是常见的 HMN 致病基因。目前已知有 6 个 RNA 合成酶相关基因可引起 CMT2/HMN, 分别为 *GARS*、*MARS*、*AARS*、*WARS1*、*HARS* 和 *YARS1*, 其各有各的临床特点, 如 *GARS* 突变患者更多表现为上肢起病的周围神经病, 伴或不伴有感觉障碍^[19]; *AARS* 突变患者可伴有不同程度的感觉神经性聋^[20]; *MARS* 和 *HARS* 突变患者大多表现为晚发性周围神经病^[21-22]; *WARS1* 突变可引起青春期发病的运动轴索性神经病^[23]。2020 年报道的常染色体隐性遗传的 *SORD* 基因^[15] 是 HMN 第三常见病因, 最常见的致病位点是 c. 757delG (p. Ala253fsTer27), 目前发现的与 *SORD* 突变相关的周围神经病均和该位点有关, 或者是纯合突变, 或者是该位点与另一条染色体上存在其他致病位点引起的复合杂合突变, 临床表现为经典的远端依赖性运动轴索病变, 如青春期起病、下肢受累为主、病情进展速度缓慢等, 部分可伴有植物神经受损^[24]。综上, HMN 最常见的致病基因均是与 CMT 共享的基因, 临床表现也更趋向于 CMT2/HMN 的表现, 这部分患者临床更容易识别, 基因诊断确诊率不低。但 HMN 叠加综合征患者的致病基因则更加复杂, 很多基因与 HSP 和 ALS 相关^[25-26], Bansagi 等^[2] 报道 HMN 叠加综合征的基因诊断确诊率仅为 26%, 直接影响到 HMN 的整体基因诊断确诊率。

HMN 的很多致病基因具有多效性, 即同一致病基因可以出现多种临床表型, 给基因诊断和基因型-临床型的相关分析带来很大困难, 而 HMN 的致病基因具有多效性的占比很大, 在已知的 32 个 HMN 致病基因中仅 3 个表现为纯 HMN 表型(*FBXO38*、*HSPB3*、*WARS*)^[5], 一定程度上说明 HMN 是独立性疾病还是一大类以运动轴索损害为主要表现的临床综合征还有待探讨。HMN 中部分基因与 ALS 有关, 如 *KIF5A*、*DCTN1*、*FIG4*、*SETX* 等; 与 SMA 有关的基因有 *MORC2*、*HSPB1*、*DYNCH1* 等; 与 HSP 相关的基因有 *ZFYVE26*、*SPG11* 和 *KIF5A* 等。虽然基因多效性的机制尚不完全清楚, 但已经明确的是, 基因突变的位置和种类可引起基因的功能获得或功能丧失, 从而出现完全不同的疾病表型, 如 *KIF5A* 作为驱动蛋白家族的重要成员, 其 N 端球状结构域(马达区, 氨基酸位置 9 ~ 327)和 α 螺旋卷曲螺旋结构域(氨基酸位置 331 ~ 906)的错义突变与 HPN 和 HSP 相关, 而 C 端货物结合区的 27 号外显子附近

缺失突变或剪切突变(c. 2993 - 1 G > A、c. 3020 + 1 G > A、c. 3020 + 2 T > C)与 ALS 密切相关^[27-28]。目前已知与 HMN 相关的 5 个机制分别为轴浆转运、tRNA 合成酶相关、DNA 和 RNA 代谢、离子通道和内质网功能。除 tRNA 合成酶相关基因大多引起 CMT2/HMN 外,其他大部分基因突变都可以有中枢神经系统的表现,如:轴浆转运的基因还可以分为陪伴蛋白为主的 *HSPB1* 和 *DNAJB2*,以顺向和逆向转运为主的 *KIF5A*、*DCTN1* 和 *DYNC1H1*,以分子骨架为主的 *SPTAN1* 及以囊泡吞吐为主的 *SYT2* 和 *PLEKHG5*,对上述基因下游的共同机制的探讨有助于 HPN 治疗的深入研究^[29]。

本研究 HSAN 的构成比仅占 HPN 的 2.6%,基因诊断确诊率也仅为 35.3%。HSAN 的临床表现除了感觉丧失,导致容易烫伤并引起截肢外,其自主神经功能障碍,尤其是疼痛是 HSAN 患者的常见主诉。文献报道 50% 的神经痛性周围神经病与糖尿病相关,其余与遗传相关。引起 HSAN 的基因很多,分为 HSAN I ~ VI 型,而且有部分基因与 HSP 的致病基因叠加,如 *ATLI* (痉挛性截瘫 3A 型, spastic paraplegia 3A, SPG3A)、*KIF1A* (SPG30)、*DNMT1* 和 *CCT5* 等。本研究发现的 *SPTLC1*、*SCN9A*、*SCN11A* 突变分属 HSAN 的 I 型,其中 *SPTLC1* 是 2003 年发现的最常见的 HSAN 致病基因^[30],该基因最常见的致病位点是 C133W 和 C133Y,由于它影响了丝氨酸棕榈酰转移酶 (serine palmitoyl-transferase, CPT),从而使酶的作用底物从丝氨酸变为甘氨酸或丙氨酸,导致脱氧鞘脂或脱氧甲基鞘脂等毒性代谢产物的堆积,出现感觉为主的周围神经病^[31]。目前,补充丝氨酸治疗 HSAN 已经进入三期临床试验^[32],但近期研究表明 *SPTLC1* 同样是青年型 ALS 的致病基因^[33],而且不同于 HSAN 的发病机制,是由于第 2 外显子区域功能障碍引起 CPT 酶活性的负反馈作用减弱,相应 CPT 酶作用增强,产生大量的神经酰胺,导致运动神经元病的发生^[33],这种情况补充丝氨酸可能进一步加重病情变化。

FAP 是一组常染色体显性遗传病,是淀粉样变性前体蛋白沉积导致的多系统疾病,致病基因包括转甲状腺素 (transthyroxine, *TTR*)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, *APOA1*) 和凝胶蛋白 (gel protein, *GSN*)。本研究中的所有 FAP 患者均携带 *TTR* 突变,突变位点是 V50M 和 A117S,其中 A117S 是亚洲比较常见的以晚发和进展缓慢为主要表现的基因类型^[34]。本组患者的发病年龄均明显晚于一样的 HPN 患者。*TTR* 突变引起的 FAP 的典型表现为长

度依赖性小纤维的对称性感觉运动性多发性神经病,可伴痛觉过敏,自主神经功能障碍可出现心力衰竭和心律失常。目前超过 100 个 *TTR* 基因突变位点已被报道。北欧血统患者 p. V30M 突变多在 60 岁左右发病,而在葡萄牙患者中,通常在 30 岁左右出现症状^[6]。口服氯苯唑酸 (tafamidis) 防止蛋白质的错误折叠和沉积已在欧洲和美国被批准用于治疗 *TTR* 相关周围神经病变和心肌病。基因疗法——小干扰 RNA (patisiran) 和反义寡核苷酸 (inotersen) 药物现已获得 FDA 批准^[35]。部分野生型 *TTR* 也可以出现淀粉样沉积,主要表现为心肌损害,伴有轻度的周围神经病变^[36]。

综上所述,HPN 的遗传型和临床型比较复杂, HMN 与 CMT2 型致病基因有很大交叉,部分 HMN 致病基因与 ALS、HSP 和 SMA 都有重叠, HSAN 与 HSP,甚至 ALS 基因也有部分重叠,对基因多效性的研究有助于理解不同疾病之间潜在的共同致病通路。

参考文献

- [1] Ghosh S, Tourtellotte WG. The complex clinical and genetic landscape of hereditary peripheral neuropathy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 487 - 509.
- [2] Bansagi B, Griffin H, Whittaker RG, et al. Genetic heterogeneity of motor neuropathies [J]. *Neurology*, 2017, 88(13): 1226 - 1234.
- [3] Rossor AM, Polke JM, Houlden H, et al. Clinical implications of genetic advances in Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(10): 562 - 571.
- [4] Previtali SC, Zhao E, Lazarevic D, et al. Expanding the spectrum of genes responsible for hereditary motor neuropathies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(10): 1171 - 1179.
- [5] Beijer D, Baets J. The expanding genetic landscape of hereditary motor neuropathies [J]. *Brain*, 2020, 143(12): 3540 - 3563.
- [6] Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth disease and other hereditary neuropathies [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(5): 1224 - 1256.
- [7] Magy L, Mathis S, Le Masson G, et al. Updating the classification of inherited neuropathies: Results of an international survey [J]. *Neurology*, 2018, 90(10): e870 - e876.
- [8] Beaudin M, Klein CJ, Rouleau GA, et al. Systematic review of autosomal recessive ataxias and proposal for a classification [J]. *Cerebellum Ataxias*, 2017, 4: 3.
- [9] Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2011, 16(3): 191 - 198.
- [10] Padilha JPD, Brasil CS, Hoefel AML, et al. Diagnostic yield of targeted sequential and massive panel approaches for inherited neuropathies [J]. *Clin Genet*, 2020, 98(2): 185 - 190.
- [11] 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.
- [12] Xie Y, Lin Z, Liu L, et al. Genotype and phenotype distribution of 435 patients with Charcot-Marie-Tooth from central south China [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(11): 3774–3783.
- [13] Vaeth S, Christensen R, Dunø M, et al. Genetic analysis of Charcot-Marie-Tooth disease in Denmark and the implementation of a next generation sequencing platform [J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(1): 1–8.
- [14] 刘小璇,孙阿萍,段晓慧,等. 中国人群腓骨肌萎缩症的致病基因分布对比研究——14 年队列观察[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(5): 481–489.
- [15] Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes [J]. *Nat Genet*, 2020, 2(5): 473–481.
- [16] Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, et al. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 62–72.
- [17] Liu X, Duan X, Zhang Y, et al. Molecular analysis and clinical diversity of distal hereditary motor neuropathy [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(7): 1319–1326.
- [18] Evgrafov OV, Mersyanova I, Irobi J, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(6): 602–606.
- [19] Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 72(5): 1293–1299.
- [20] Latour P, Thauvin-Robinet C, Baudalet-Mery C, et al. A major determinant for binding and aminoacylation of tRNA (Ala) in cytoplasmic Alanyl-tRNA synthetase is mutated in dominant axonal Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(1): 77–82.
- [21] Gonzalez M, McLaughlin H, Houlden H, et al. Exome sequencing identifies a significant variant in methionyl-tRNA synthetase (MARS) in a family with late-onset CMT2 [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11): 1247–1249.
- [22] Vester A, Velez-Ruiz G, McLaughlin HM, et al. A loss-of-function variant in the human histidyl-tRNA synthetase (HARS) gene is neurotoxic *in vivo* [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(1): 191–199.
- [23] Tsai PC, Soong BW, Mademan I, et al. A recurrent WARS mutation is a novel cause of autosomal dominant distal hereditary motor neuropathy [J]. *Brain*, 2017, 140(5): 1252–1266.
- [24] Yuan RY, Ye ZL, Zhang XR, et al. Evaluation of SORD mutations as a novel cause of Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(1): 266–270.
- [25] Scarlino S, Domi T, Pozzi L, et al. Burden of rare variants in ALS and axonal hereditary neuropathy genes influence survival in ALS: Insights from a next generation sequencing study of an Italian ALS cohort [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3346.
- [26] Montecchiani C, Pedace L, Giudice TL, et al. ALS5/SPG11/KIAA1840 mutations cause autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 73–85.
- [27] Brenner D, Yilmaz R, Muller K, et al. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS [J]. *Brain*, 2018, 141(3): 688–697.
- [28] He J, Liu X, Tang L, et al. Whole-exome sequencing identified novel KIF5A mutations in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis and Charcot-Marie-Tooth type 2 [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(3): 326–328.
- [29] Stavrou M, Sargiannidou I, Georgiou E, et al. Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6048.
- [30] Bejaoui K, Wu C, Scheffler MD, et al. SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1 [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(3): 261–262.
- [31] Eichler FS, Hornemann T, McCampbell A, et al. Overexpression of the wild-type SPT1 subunit lowers desoxysphingolipid levels and rescues the phenotype of HSAN1 [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(46): 14646–14651.
- [32] Fridman V, Suriyanarayanan S, Novak P, et al. Randomized trial of l-serine in patients with hereditary sensory and autonomic neuropathy type 1 [J]. *Neurology*, 2019, 92(4): e359–e370.
- [33] Mohassel P, Donkervoort S, Lone MA, et al. Childhood amyotrophic lateral sclerosis caused by excess sphingolipid synthesis [J]. *Nat Med* 2021, 27(7): 1197–1204.
- [34] Zhang Y, Liu Z, Zhang Y, et al. Corneal sub-basal whorl-like nerve plexus: A landmark for early and follow-up evaluation in transthyretin familial amyloid polyneuropathy [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(2): 630–638.
- [35] Buxbaum JN. Oligonucleotide drugs for transthyretin amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 82–85.
- [36] Visser AC, Klein CJ. Wild-type TTR neuropathy with cardiomyopathy presenting with burning feet [J]. *Neurology*, 2017, 88(11): 1101–1102.

(2022-07-02 收稿)

(本文编辑:赵 波)