

Emery-Dreifuss 肌营养不良症的研究进展

尚延昌 王淑辉 张成

【摘要】 Emery-Dreifuss 肌营养不良症是一种相对良性的肌营养不良类型。其遗传方式为 X-连锁隐性、常染色体显性和隐性遗传。EMD 基因和 LMNA 基因是引起 X-连锁 EDMD 和常染色体遗传 EDMD 的致病基因,编码产物分别为 emerin 蛋白和核纤层蛋白(lamin)A/C。该病确切的发病机制目前尚不清楚,临床特点表现为早期出现关节挛缩,受累肌肉呈肱-腓分布并伴有心脏受累。致病基因的研究使基因治疗该病成为可能。

【关键词】 Emery-Dreifuss 肌营养不良症; EMD 基因; LMNA 基因

Advances in the Study of Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy SHANG Yan-chang, WANG Shu-hui, ZHANG Cheng. (Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, P. R. China)

Corresponding author: ZHANG Cheng. E-mail: czym@gzsums.edu.cn

【Abstract】 Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy(EDMD) is a relatively benign pattern of muscular dystrophy. The inheritance pattern of EDMD includes X-linked recessive, autosomal dominant and recessive modes. The EMD gene for the X-linked EDMD encodes emerin protein and the LMNA gene for the autosomal EDMD encodes lamins A/C. The pathogenesis of the disease is not clear at present. The clinical features of EDMD are early contractures, humero-peroneal weakness, and cardiac conduction defects. The research of the gene makes it possible applying gene therapy of the disease.

【Key words】 Emery-Dreifuss muscular dystrophy; EMD gene; LMNA gene

Emery-Dreifuss 肌营养不良症(Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EDMD)是一种以早期出现肘部屈肌、颈部伸肌和小腿腓肠肌挛缩,伴有不同程度的心脏受累的疾病。EDMD 的 X-连锁隐性遗传型(XL-EDMD, OMIM 310300)在 1962 年首先由 Emery 和 Dreifuss 描述, Rowland 于 1979 年提议将该病命名为 EDMD。1941 年 Hauptmann 等报道在法裔加拿大人家族中发现 EDMD 常染色体显性遗传型(AD-EDMD, OMIM 181350)。Raffaele 等^[1]在 2000 年报道了 1 例 EDMD 常染色体隐性遗传(AR-EDMD, OMIM 604929)患者。现将该病的研究进展综述如下。

1 分子遗传学研究

绝大多数 EDMD 患者都为 X-连锁隐性遗传。女性携带者很少会出现肌无力表现,但部分携带者

可表现出不同程度的心脏传导阻滞,严重时可能需要心脏起搏器治疗。少数患者为常染色体显性遗传和隐性遗传。两者在临床表现上非常相似。研究发现,编码 emerin 蛋白的 EMD 基因(又名 STA 基因)和编码核纤层蛋白(lamin)A/C 的 LMNA 基因分别被确认为引起 XL-EDMD 和常染色体遗传 EDMD 的致病基因^[2]。

1.1 EMD 基因:能够引起 XL-EDMD 的 EMD 基因定位于 Xq28 区域,基因组跨度 2 100bp,含有 6 个外显子,编码由 254 个氨基酸组成 34kDa 的富含丝氨酸的 emerin 蛋白。除蛋白羧基端包含有 20 个疏水氨基酸序列外,其余部分均为亲水性。emerin 蛋白主要分布在骨骼肌、心肌和平滑肌的内核膜上,也可在其他组织,如,结肠、睾丸、卵巢、胎盘等细胞质内弥散分布。emerin 蛋白属于 II 型内在膜蛋白(integral membrane proteins)家族,该家族还包括核纤层蛋白相关蛋白-2(lamina-associated protein 2, LAP2)和核纤层蛋白 B 受体(lamin B receptor)。emerin 蛋白通过其疏水的羧基端区域与核膜相连,蛋白其余部分则位于核质内。在核膜中当 emerin 蛋白的 N 末端

基金项目:国家自然科学基金(No. 30370510);广东省自然科学基金(31693);卫生部临床重点项目基金(No. 2001321);高等学校博士学科重点专项科研基金(No. 20030558058)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科

通讯作者:张成(E-mail: czym@gzsums.edu.cn)

LEM 区(LAP2-emerin-MAN1 domain)和位于该蛋白中心的核纤层蛋白 A 结合区保持完整,emerin 蛋白能够与 BAF(Barrier-to-autointegration factor)及核纤层蛋白 A/C 相结合,参与维持细胞核结构和功能的稳定性^[3]。Haraguchi 等^[4]研究发现,在 HeLa 细胞有丝分裂末期,emerin 蛋白和 BAF 在分离染色体的中心区域相互结合,当 BAF 发生突变后,导致两者不能在染色体中心区域定位,在随后的细胞间期内 emerin 蛋白也不能参与核膜的形成。这种突变也导致核纤层蛋白 A 从核膜上脱离,从而证明 BAF 是 emerin 蛋白和核纤层蛋白 A 结合形成核膜所必需的,并可能在细胞各个时期都参与调节两者的稳定性。emerin 蛋白还能够与核肌动蛋白及肌浆球蛋白 I 结合,这种结合可能与转录过程调节有关。在心肌细胞闰盘也存在 emerin 蛋白,可能是 EDMD 患者心脏受累的原因^[5]。

目前报道 EMD 基因突变类型约有 100 余种。约 95% 的突变为无义突变,少数为错义突变和框架内缺失突变^[6]。无义突变导致病变基因在翻译过程中提前终止,没有相应的蛋白产物生成。少数患者基因突变导致异常蛋白表达,这些异常蛋白缺乏跨膜区域,不能与核膜结合,导致蛋白离开原来位置,出现在核浆内或细胞浆中。部分患者由于基因错义突变而导致蛋白数量下降,或产生的异常蛋白位于细胞核边缘,与核膜的相互作用减弱,从而出现较轻的临床表现^[7]。

1.2 LMNA 基因:常染色体显性遗传的 EDMD 的 LMNA 基因定位于 1q21,约 24kb,有 12 个外显子。正常情况下,通过选择性剪切拼接,LMNA 基因可以编码产生 4 种 A 型核纤层蛋白(A、AΔ10、C、C2),其中核纤层蛋白 A 和 C 是主要的异构体。在胚胎发育早期,核纤层蛋白 A 和 C 最初在躯干、头部和四肢的肌肉组织表达,随后在全身广泛表达。核纤层蛋白 C2 在鼠和人类精子细胞中表达。位于 LMNA 基因第 1 个内含子的启动子 C2 能够启动核纤层蛋白 C2 的转录。在癌细胞中表达的是核纤层蛋白 AΔ10,该蛋白是由于 LMNA 基因第 10 外显子缺失产生的。核纤层蛋白 A 和 C 相对分子质量分别为 74kDa 和 65kDa,其中有 566 个氨基酸为两者共有,核纤层蛋白 A 在羧基端比核纤层蛋白 C 多出 98 个氨基酸。在核纤层蛋白 A 和 C 的中部有一个 α-螺旋杆状区域,由 7 个重复的疏水氨基酸序列组成,两端则由球状的氨基端和羧基端组成。中部的杆状区域与核纤层蛋白二聚体的形成有关,累及该区域的

突变将影响核纤层蛋白的聚积,并可能削弱核纤层蛋白与 emerin 蛋白的相互作用^[8]。在球状羧基端区域第 428 ~ 552 氨基酸之间含有一段免疫球蛋白样结构,核纤层蛋白 A/C 可能通过该区域与其他类型的蛋白或细胞结构发生作用。累及该区域产生的突变,导致核纤层蛋白 A/C 的整个羧基端不稳定,使核纤层蛋白 A/C 与其他蛋白的相互作用发生障碍^[9]。核纤层蛋白 A 羧基端有 CaaX(cysteine-aliphatic-aliphatic-any amino acid)盒结构,CaaX 盒能够通过水解末位 3 个氨基酸,导致蛋白羧基端半胱氨酸残基甲基化,参与一系列翻译后修饰过程。这些翻译后修饰能够产生成熟的核纤层蛋白 A,使蛋白固定于核膜上。核纤层蛋白 A/C 通过不同的连接位点分别与核染色质和核膜上的其他蛋白质(核纤层连接蛋白和 emerin 蛋白)相互连接发挥作用。生理状态下,核纤层蛋白 A 的氨基端在成肌细胞分化和增殖过程中被磷酸化,这种磷酸化可能参与调节核纤层蛋白与核异染色质的相互作用。病理状态下,核纤层蛋白 A 的氨基端磷酸化显著减少,提示磷酸化异常可能与 EDMD 发病有关^[10]。

目前已知 180 多种 LMNA 基因突变,约 80% 突变是错义突变,少数为无义突变、框架缺失/插入突变、结合点突变等。大多数患者的错义突变导致编码蛋白产物中某一氨基酸发生改变而产生异常蛋白,但蛋白表达数量处于正常水平。无义突变则导致无编码产物生成或编码产物生成后出现降解。位于 LMNA 基因的氨基端和羧基端的错义突变能够导致 AD-EDMD,位于该基因中部杆状区域的突变则导致扩张性心肌病出现传导障碍,而没有骨骼肌病变的表现^[11]。相关研究表明,LMNA 基因突变还与肢带型肌营养不良症、Dunnigan 型家族性部分性脂肪营养不良、常染色体隐性 Charcot-Marie-Tooth 病、Mandibuloacral 发育不良等疾病发病有关。单一的 LMNA 基因突变也能够同时引起两种不同的疾病表现。Kirschner 等^[12]报道了 1 例女性病人,其 LMNA 基因的无义突变(S143F),导致病人出现 Hutchinson-Gilford 早老症和 EDMD 的表型,Walter 等^[13]在一个家系发现一个新的 LMNA 基因突变,该突变导致患病家族成员同时出现具有 EDMD 和 CMT2 的临床表现。

Raffaele 等^[1]在 2000 年报道了 1 例 EDMD 常染色体隐性遗传患者,该患者为 LMNA 基因突变导致发病的,与 AD-EDMD 患者为同一致病基因。患者父母为近亲结婚(堂兄妹),均为该突变基因的杂合

子携带者,未出现任何骨骼肌和心脏病变。患者出生后 14 个月出现走路异常,5 岁时由于关节挛缩不能站立,40 岁时出现广泛严重的骨骼肌受累,但无心脏受累表现,智力也未受影响。

2 发病机制

尽管已经明确 EDMD 致病基因突变的确切位置,但导致 EDMD 发病的病理生理机制还需要进一步研究。依据目前的研究,部分学者提出了一些有关 EDMD 发病机制的假说。

2.1 核膜蛋白调控基因表达假说:Wilson 等^[14]认为核膜蛋白(包括 emerin 蛋白和核纤层蛋白)可能参与调控基因表达过程。该假说认为,核膜蛋白能够与染色质蛋白发生作用,如,emerin 蛋白与 DNA 相关蛋白 BAF、核纤层蛋白 A 通过其羧基端与染色质发生相互作用,提示这些蛋白可能参与染色质的组成过程。核纤层蛋白 A/C 缺陷还使 NF-κB 介导的转录过程受到抑制^[15]。Lammerding 等^[16]新近应用 emerin 基因缺陷小鼠胚胎成纤维细胞研究表明,给予 emerin 基因缺陷细胞机械性刺激后,细胞不能够表达相关的基因来减轻损伤,提示 emerin 基因缺陷导致细胞转录调节障碍。相关研究表明 Dunningan 型家族性部分性脂肪营养不良和 EDMD 都是由于核纤层蛋白 A/C 基因突变导致发病的^[17]。由于肌肉和脂肪细胞前体都来源于骨髓间充质干细胞,LMNA 基因和 emerin 基因突变可能通过影响基因表达,作用于间充质干细胞的分化和发育过程,从而导致脂肪组织和肌肉组织发病。

2.2 机械应激假说:Morris 等^[18]认为由于核膜蛋白基因突变破坏了核膜结构的完整性而导致 EDMD 发病,称为机械应激假说,该假说能够解释 EDMD 病的选择性肌肉受累。由于基因突变产生的异常蛋白使核膜脆性增加,在肌肉收缩时,肌细胞核比其他组织类型的细胞核承受更大的刺激,而导致发病。但是该假说无法解释 EDMD 患者的心脏传导系统受累较其他心肌细胞受累更严重的现象。

2.3 其他可能的发病机制:Cohen 等^[19]研究发现,核纤层蛋白基因突变可导致细胞容易发生凋亡。由于核纤层蛋白和其他类型的核膜蛋白是 caspase 的重要底物,缺乏核纤层蛋白的细胞核形态与凋亡的细胞核形态非常类似,如,核孔复合体聚集、染色质分离等。目前尚不清楚这种形态学上的相似是否与 EDMD 发病有关,但是目前还没有充分的证据表明 EDMD 是由于细胞凋亡导致发病的。

最近 Arimura 等^[20]克隆出携带有 LMNAH222P 无义突变的小鼠动物模型。该模型鼠具有和人类 EDMD 相似的骨骼肌和心肌受累的行为和病理表现,为进一步深入研究 LMNA 基因突变在 EDMD 发病中的作用提供了一个很好的模型。

3 临床特征

XL-EDMD 的发生率约为 1/100 000,其中大约 1/10 的患者为新发突变导致发病。杂合子 LMNA 基因突变引起的 AD-EDMD 的发生率可能高于由于 EMD 基因突变引起的 XL-EDMD。致病基因的突变位置和类型与 EDMD 的临床表现之间的关系并不密切^[21]。该病是一种相对良性的肌营养不良类型,常在儿童早期发病,病情进展缓慢,其临床症状表现为三联征。

3.1 早期出现关节挛缩:XL-EDMD 和 AD-EDMD 患者通常在儿童早期出现关节挛缩。在 XL-EDMD 患者关节挛缩常是首发症状,而在 AD-EDMD 患者,关节挛缩常在肌无力之后出现。常见受累部位包括肘部屈肌、颈部伸肌和腓肠肌挛缩,导致颈部屈曲受限,在病程后期,严重挛缩可导致整个脊柱前屈受限。挛缩的程度和进展速度变化较大,并不是总与年龄相关。严重关节挛缩时,由于脊柱和下肢活动受限而导致患者丧失行走功能。

3.2 受累肌肉呈肱-腓分布:在疾病早期缓慢进展的肌肉无力分布呈肱-腓分布,即分别累及上肢的近端和下肢的远端,随病情进展,后期肌无力可扩展到肢带肌近端。肌无力进展在 30 岁之前通常是缓慢的,30 岁之后肌无力进展速度加快,在 AD 型患者丧失步行能力较常见,在 XL 型患者中少见。

3.3 心脏受累:心脏受累是该病最严重的并发症,通常随肌无力的进展而逐渐加重,部分患者心脏受累可在肌无力之前发生。患者可表现为心悸、晕厥、运动耐力差、充血性心力衰竭、程度不等的室上性心律失常、房室传导异常、室性心律失常、扩张性心肌病、限制性心肌病、以及猝死等^[22]。心脏传导缺陷包括窦性心动过缓、I 度房室传导阻滞、文氏现象、III 度房室传导阻滞以及束支传导阻滞等。与 XL-EDMD 患者相比,AD-EDMD 患者发生室性快速性心律失常和扩张性心肌病的机率较高。某些患者可见广泛性心肌病,导致患者猝死或发展为进行性心功能衰竭,后者可在患者为纠正心律失常而植入起搏器后发生。几乎所有患者都在 30 岁之前出现心脏受累,因此在确诊后,应尽早植入心脏起搏器以挽救

患者生命。对于高危家庭成员应该进行心功能检查以便早期发现心脏受累情况。

该病的发病年龄、肌肉和心脏受累的严重程度和进展程度变异很大,即使是相同的基因突变类型,在不同家族间或同一家族成员之间也存在着显著的差异^[23, 24]。目前对于这种变异还缺乏合理的解释。总的来说,患者通常在 20 岁之前出现关节挛缩,随后出现肌无力和萎缩。心脏受累通常在 10 岁之后出现。XL-EDMD 患者也可单独表现为心肌病,骨骼肌受累程度很轻^[25]。极少数患者以心源性猝死作为该病的首发临床表现。

4 辅助检查

4.1 血清肌酸肌酶浓度测定:多数患者血清肌酸肌酶含量中度升高,高于正常水平的 2~20 倍,少数患者可正常。肌酸肌酶浓度升高在发病早期比病程后期更多见。

4.2 肌电图检查:多数患者显示肌源性损害,神经传导速度正常。但在 XL-EDMD 和 AD-EDMD 患者中也有神经源性损害的报道,如 Witt 等^[26]报道的在 1 个 AD-EDMD 德国家系中,发现部分患者电生理检测显示为神经源性损害。

4.3 心脏超声检查:多数病人存在不同程度的心功能异常。Draminska 等^[27]对 XL-EDMD 患者心脏超声研究表明,在 XL-EDMD 患者存在有左室扩张,左室射血分数严重降低,左室等容舒张期延长,提示病人有左室舒张功能障碍。

4.4 肌肉病理检查:表现为非特异性改变,可见肌纤维大小不等、肌核增加、结缔组织增多、肌纤维坏死、巨噬细胞增多等。在 XL-EDMD 和 AD-EDMD 患者的电镜下超微结构有所不同,在 XL-EDMD 表现为核膜脆性增加,并出现瓦解、核浆外溢;在 AD-EDMD 则表现为染色质重组和核浆的减少^[28]。肌肉病理学检查缺乏诊断特异性改变。

4.5 免疫组化检测:在正常个体,emerin 蛋白广泛分布在核膜上。通过免疫荧光检查和免疫印迹检查可在颊黏膜细胞、淋巴细胞、淋巴母细胞、皮肤组织和肌肉组织中检测到 emerin 蛋白^[29]。在 XL-EDMD 患者,约有 95% emerin 蛋白缺失,在 XL-EDMD 女性携带者中,可见到 emerin 蛋白表达呈嵌合型。在 AD-EDMD 患者 emerin 蛋白正常表达。由于在 AD-EDMD 患者能够表达正常数量的核纤层蛋白 A/C,因此虽然能通过免疫学方法检测核纤层蛋白 A/C,但是结果并不能作为诊断依据。诊断必须依靠基因突变分析,可应用寡核苷酸微检测法等基因分析方

法可进行检测。

4.6 影像学检查:应用 MRI 检查可见 AD-EDMD 患者小腿后群肌特征性受累,比目鱼肌中部显著受累,而外侧部可不受累^[30]。这种受累形式在症状较轻的患者中更容易见到。在 XL-EDMD 患者中没有发现该现象。

5 鉴别诊断

EDMD 必须与其他一些能够引起选择性肌肉受累、关节挛缩或心脏受累的神肌肌肉病相鉴别。其他疾病中,可能只表现为该三联征的一项或两项,只有 EDMD、同时具备此这三联征。需要鉴别的疾病包括:

5.1 肩胛带肌-腓骨肌受累综合征:这类肌病通常选择性累及肩胛带肌群和腓骨肌群,某些类型还可合并存在关节挛缩或心脏受累的表现。无关节挛缩和心脏受累的肩胛带肌-腓骨肌受累综合征包括面肩肱型肌营养不良症、成人起病的肩胛带肌-腓骨肌性肌病、与 12 号染色体相关的肩胛带肌-腓骨肌性肌营养不良症、与 12 号染色体相关的肩胛带肌-腓骨肌性脊肌萎缩、Stark-Kaeser 型脊肌萎缩以及某些类型的玻璃体(hyaline body)肌病等。而常染色体显性遗传型肱-骨盆带肌-腓骨肌性肌病是一种合并有关节挛缩无心脏受累的肩胛带肌-腓骨肌受累综合征,该病早期即出现关节挛缩。合并有心肌病和智能障碍的肩胛带肌-腓骨肌性肌营养不良症则只有心脏受累而无关节挛缩表现。

5.2 其他需要鉴别的疾病:该病还应注意和 *FKRP* 基因相关性疾病、VI 胶原基因突变引起的 Bethlem 肌病、I 型和 II 型强直性肌营养不良症、Duchenne 型肌营养不良症、合并有心脏受累的肢带型肌营养不良症、Desmin 相关性肌病、Danon 病、强直性脊柱炎等疾病相鉴别。

6 治疗

目前对于该病没有特异性治疗措施。对于所有患者,通过锻炼减缓畸形发生、理疗、骨科矫形手术以及维持呼吸功能都是非常重要的方面。其支持治疗主要包括以下几个方面:

6.1 外科矫正跟腱和其他关节挛缩:由于 EDMD 患者的肢体挛缩早期发生,不同于其他类型由于长期不活动引起的肌营养不良症,因此应用手术矫正的治疗效果并不理想。

6.2 对症处理心脏症状:由于在 EDMD 患者心脏受累是一个非常重要的方面,应尽早发现患者心脏

传导功能缺陷。治疗包括抗心律失常药物、心脏起搏器、可植入性心脏复律器等,以尽量避免患者发生猝死。严重的心力衰竭可能需要心脏移植治疗。Kichuk 等^[31]在 2004 年成功为一对患有 AD-EDMD 的孪生兄弟进行了心脏移植手术治疗。

6.3 基因治疗:由于引起 X-连锁隐性遗传 EDMD 的致病基因编码区相对较小,一些常用的基因治疗载体均能够容纳该基因。在不久的将来,基因治疗 EDMD 将成为可能。

参 考 文 献

- Raffaele Di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, et al. Different mutations in the *LMNA* gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet*, 2000, 66 :1407 - 1412.
- Ostlund C, Worman HJ. Nuclear envelope proteins and neuromuscular diseases. *Muscle Nerve*, 2003, 27 :393 - 406.
- Bengtsson L, Wilson KL. Multiple and surprising new functions for emerin, a nuclear membrane protein. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16 :73 - 79.
- Haraguchi T, Koujin T, Segura-Totten M, et al. BAF is required for emerin assembly into the reforming nuclear envelope. *J Cell Sci*, 2001, 114 :4575 - 4585.
- Cartegni L, di Barletta MR, Barresi R, et al. Heart-specific localization of emerin: new insights into Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*, 1997, 6 :2257 - 2264.
- Yates JR, Wehnert M. The Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Mutation Database. *Neuromuscul Disord*, 1999, 9 :199.
- Yates JR, Bagshaw J, Aksmanovic VM, et al. Genotype-phenotype analysis in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy and identification of a missense mutation associated with a milder phenotype. *Neuromuscul Disord*, 1999, 9 :159 - 165.
- Holt I, Ostlund C, Stewart CL, et al. Effect of pathogenic mis-sense mutations in lamin A on its interaction with emerin in vivo. *J Cell Sci*, 2003, 116 :3027 - 3035.
- Krimm I, Ostlund C, Gilquin B, et al. The Ig-like structure of the C-terminal domain of lamin A/C, mutated in muscular dystrophies, cardiomyopathy, and partial lipodystrophy. *Structure(Camb)*, 2002, 10 :811 - 823.
- Cenni V, Sabatelli P, Mattioli E, et al. Lamin A N-terminal phosphorylation is associated with myoblast activation: impairment in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Med Genet*, 2005, 42 :214 - 220.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the *lamin A/C* gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med*, 1999, 341 :1715 - 1724.
- Kirschner J, Brune T, Wehnert M, et al. p.S143F mutation in *lamin A/C*: a new phenotype combining myopathy and progeria. *Ann Neurol*, 2005, 57 :148 - 151.
- Walter MC, Witt TN, Weigel BS, et al. Deletion of the *LMNA* initiator codon leading to a neurogenic variant of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15 :40 - 44.
- Wilson KL. The nuclear envelope, muscular dystrophy and gene expression. *Trends Cell Biol*, 2000, 10 :125 - 129.
- Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, et al. *Lamin A/C* deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest*, 2004, 113 :370 - 378.
- Lammerding J, Hsiao J, Schulze PC, et al. Abnormal nuclear shape and impaired mechano-transduction in emerin-deficient cells. *J Cell Biol*, 2005, 170 :781 - 791.
- Cao H, Hegele RA. Nuclear *lamin A/C* R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet*, 2000, 9 :109 - 112.
- Morris GE. Nuclear proteins and cell death in inherited neuromuscular disease. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10 :217 - 227.
- Cohen M, Lee KK, Wilson KL, et al. Transcriptional repression, apoptosis, human disease and the functional evolution of the nuclear lamina. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26 :41 - 47.
- Arimura T, Helbling-Leclerc A, Massart C, et al. Mouse model carrying H222P-Lmna mutation develops muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy similar to human striated muscle laminopathies. *Hum Mol Genet*, 2005, 14 :155 - 169.
- Ben Yaou R, Muchir A, Arimura T, et al. Genetics of laminopathies. *Novartis Found Symp*, 2005, 264 :81 - 90.
- Sanna T, Dello Russo A, Toniolo D, et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by *lamin A/C* gene mutations. *Eur Heart J*, 2003, 24 :2227 - 2236.
- Higuchi Y, Hongou M, Ozawa K, et al. A family of emery-dreifuss muscular dystrophy with extreme difference in severity. *Pediatr Neurol*, 2005, 32 :358 - 360.
- Mercuri E, Poppe M, Quinlivan R, et al. Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the *lamin A/C* gene: from congenital onset with severe phenotype to milder classic Emery-Dreifuss variant. *Arch Neurol*, 2004, 61 :690 - 694.
- Talkop UA, Talvik I, Sonajalg M, et al. Early onset of cardiomyopathy in two brothers with X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2002, 12 :878 - 881.
- Witt TN, Garner CG, Pongratz D, et al. Autosomal dominant Emery-Dreifuss syndrome: evidence of a neurogenic variant of the disease. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*, 1988, 237 :230 - 236.
- Draminska A, Kuch-Wocial A, Szule M, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular morphology and function in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Int J Cardiol*, 2005, 102 :207 - 210.
- Fidzianska A, Hausmanowa-Petrusewicz I. Architectural abnormalities in muscle nuclei. Ultrastructural differences between X-linked and autosomal dominant forms of EDMD. *J Neurol Sci*, 2003, 210 :47 - 51.
- Mora M, Cartegni L, Di Blasi C, et al. X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy can be diagnosed from skin biopsy or blood sample. *Ann Neurol*, 1997, 42 :249 - 253.
- Mercuri E, Counsell S, Allsop J, et al. Selective muscle involvement on magnetic resonance imaging in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuropediatrics*, 2002, 33 :10 - 14.
- Kichuk Chrisant MR, Drummond-Webb J, Hallowell S, et al. Cardiac transplantation in twins with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Heart Lung Transplant*, 2004, 23 :496 - 498.

(收稿日期 2005-03-17)

(本文编辑 孙岩伟)