

亚洲罕见伴VCP基因变异的肌病1例并文献复习

朱琳¹, 赵珺², 王爽¹, 邱峰², 陈娟^{2*}

¹解放军总医院第八医学中心神经内科, 北京 100091; ²解放军总医院第一医学中心神经内科, 北京 100853

[中图分类号] R749.16 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1944.2025.1205

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 朱琳, 赵珺, 王爽, 等. 亚洲罕见伴VCP基因变异的肌病1例并文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(1): 65-69.

[收稿日期] 2025-09-15 [录用日期] 2025-11-20 [上线日期] 2025-12-05

[摘要] **目的** 总结含缬酪蛋白(VCP)基因c.464G>A变异的临床特征并进行文献复习, 以提高对该突变相关疾病的认识。**方法** 回顾性分析1例随访7年仅表现为肌病的VCP基因c.464G>A变异病例的临床资料; 检索PubMed、万方数据和中国知网数据库截至2025年4月发表的病例文献, 总结同类型基因突变病例的临床特征。**结果** 患者女, 43岁, 病程7年, 无家族史和发育畸形, 隐袭缓慢进展四肢近端肌无力, 由腰部至双下肢、双上肢, 后期出现肉跳, 肌酸肌酶正常。MRI见双侧臀部及大腿肌肉脂肪浸润, 伴肌肉萎缩。组织病理学检查显示骨骼肌出现肌纤维内镶边空泡、肌纤维坏死、再生和肥大, 部分肌纤维可见胞浆体, 核内包涵体形成, 符合空泡肌病样病理改变。头颅MRI、认知功能筛查和骨密度未见异常。依据基因检测结果确诊为VCP基因c.464G>A(p.Arg155His)突变所致包涵体肌病。通过文献检索, 共收集8例携带VCP 155位点突变(R155H)的患者, 早期多表现为肌肉疾病或额颞叶痴呆。**结论** VCP基因c.464G>A变异临床表现具有高度异质性。VCP基因表型对相关包涵体肌病诊断起关键作用; 临床缺少特效治疗, 需长期随访观察。

[关键词] 肌肉病; R155H突变; 含缬酪蛋白; c.464G>A; 包涵体肌病

A case report and literature review of a rare VCP gene variant-associated myopathy in Asia

Zhu Lin¹, Zhao Jun², Wang Shuang¹, Qiu Feng², Chen Juan^{2*}

¹Department of Neurology, the Eighth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

²Department of Neurology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

*Corresponding author, E-mail: cj13691279129@163.com

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical characteristics of the patient with valosin-containing protein (VCP) gene c.464G>A variant, and to improve the understanding of this mutation-associated diseases through a literature review. **Methods** The clinical data of a case with the VCP gene c.464G>A variant who had only presented with myopathy for 7 years were retrospectively analyzed. Relevant case studies published in PubMed, Wanfang Data, and the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases up to April 2025 were retrieved to summarize the clinical characteristics of cases with the same type of gene mutation. **Results** The patient was a 43-year-old female with a 7-year disease duration, with a negative family history, and no developmental anomalies. The disease exhibited slow, progressive proximal limb muscle weakness, with initial symptoms originating in the lumbar region and subsequently extending to both lower and upper limbs. Later manifestations included muscle twitching, while serum muscle enzyme levels remained normal. Muscle magnetic resonance imaging (MRI) revealed fat infiltration and atrophy in the bilateral gluteal and thigh muscles. Histopathological examination of muscle tissue showed rimmed vacuoles, necrosis, regeneration, and hypertrophy within muscle fibers; some muscle fibers showed cytoplasmic bodies and intranuclear inclusion formation, consistent with pathological features of vacuolar myopathy. No abnormalities were detected on brain MRI, cognitive function screening, or bone mineral density assessment. Based on genetic testing results, the patient was diagnosed with inclusion body myopathy caused by VCP c.464G>A (p.Arg155His) mutation. Literature retrieval identified 8 patients carrying VCP R155H mutation (R155H), who predominantly presented with myopathy or frontotemporal dementia in the early disease stage. **Conclusions** The VCP gene c.464G>A variant exhibits marked clinical heterogeneity. Phenotyping of the VCP gene is critical for the diagnosis of related inclusion body

[作者简介] 朱琳, 医学硕士, 主要从事神经病学方面的研究。

[通信作者] 陈娟, E-mail: cj13691279129@163.com

myopathies. Currently, there is no specific treatment in clinical practice, requiring long-term close follow-up and observation of patients.

[Key words] myopathy; *R155H* mutation; valosin-containing protein; c.464G>A; inclusion body myopathy

含缬酪肽蛋白(valosin-containing protein, VCP)基因突变可导致一种复杂的多系统疾病;其特征性表现为包涵体肌病(inclusion body myopathy, IBM)、骨Paget病(Paget's disease of bone, PDB)和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的三联征,起初称为IBMPFD;后来,临床表现扩大到包括肌萎缩侧索硬化症(ALS)、遗传性运动感觉神经病[又称Charcot-Marie-Tooth(CMT)病]、遗传性痉挛性截瘫和帕金森病等;因此,国际联盟建议称为多系统蛋白病1(MSP-1)或VCP-MSP,以反映其全身性特征^[1]。然而,临床所见患者往往仅表现部分症状,其中单纯肌病表型约占30%,有全面症状表现的仅占12%^[2]。VCP作为AAA+ATP酶家族成员,可在蛋白质稳态维持、细胞器生成和蛋白质降解等细胞过程中发挥重要作用。研究显示,VCP突变可导致泛素化包涵体和蛋白质聚集物的异常积累,这可能通过干扰正常的蛋白质降解途径而对骨骼肌产生毒性作用^[3-5]。在已报道的VCP基因突变中,c.464G>A(p.Arg155His)是较为常见的致病突变^[6];本研究报道1例由该突变引起的单纯肌病,并通过文献复习分析其临床特征,以增进对这一罕见疾病的认识。

1 病例报告

1.1 病史 患者女,43岁,既往体健,发病隐匿,主诉进行性四肢近端无力7年余。无不适感觉或颅脑、骨骼、肠道、膀胱受累。无癫痫发作、呕吐、头痛、视线偏离、发热、背痛、小腿腓肠肌肥大等病史,家族史无类似病史。

1.2 体格检查 认知功能筛查未见明显异常,对称上、下肢近端肌及肢带肌无力,鸭步步态。腱反射减弱,未见感觉障碍、颅神经受累或自主神经功能障碍表现。

1.3 辅助检查及影像学检查 肌酸激酶(CK)正常(52 U/L)。发病2年时肌电图(EMG)见右正中神经运

动传导潜伏期延长、波幅降低,右正中神经感觉传导速度减慢,右腕管综合征可能性大;重复神经刺激试验(RNST)未见异常。发病第4年复查心电图无明显改变,颅脑磁共振(MRI)平扫、骨密度检查均未见明显异常。双侧股肌MRI显示,双侧臀部及大腿肌肉萎缩合并脂肪浸润(图1A-B)。右侧股内侧肌可疑轻度水肿,股方肌可见片状水肿。全脊柱X线片未见明确侧弯。

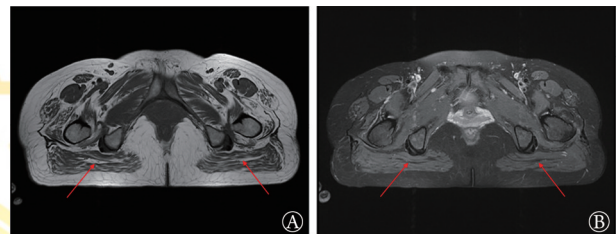


图1 1例含缬酪肽蛋白(VCP)基因突变患者臀大肌肌肉磁共振成像(MRI)结果

Fig.1 MRI of gluteus maximus muscle in a patient with valosin-containing protein (VCP) gene mutation

A. T₂加权像; B. T₂压脂像; 红色箭头示臀大肌肌肉萎缩伴脂肪浸润

对活检肌肉切片的组织化学检测结果显示,右股四头肌主要病理改变为出现肌纤维内镶边空泡,肌纤维坏死、再生、肥大,少数肌纤维可见胞浆体,肌纤维核内出现包涵体,符合空泡肌病样病理改变特点;免疫组织化学p62染色显示,许多肌纤维包浆出现p62阳性聚集及核内p62阳性包涵体。未见炎性肌病的典型病理改变(图2A-D)。

全外显子测序检出VCP基因c.464G>A杂合突变,导致第155位精氨酸被组氨酸取代(p.Arg155His),符合致病性VCP变异特征。

1.4 诊断、治疗及随访 本例明确诊断为VCP变异相关的包涵体肌病;尚无中枢神经系统及骨骼受累证据。服用乙酰半胱氨酸和二甲双胍改善自噬,乳

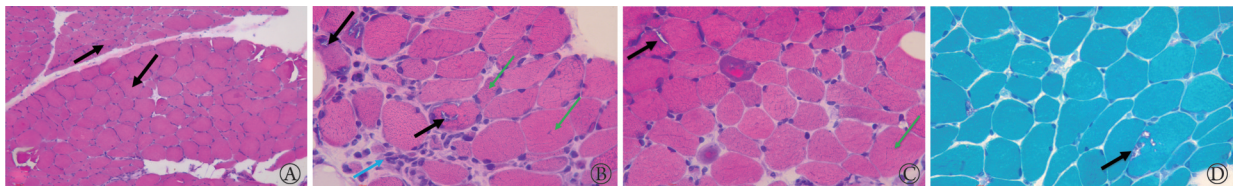


图2 1例含缬酪肽蛋白(VCP)基因突变患者左股四头肌病理组织学检查结果

Fig.2 Pathological examination results of the left quadriceps muscle of a patient with valosin-containing protein (VCP) gene mutation

A. HE染色($\times 10$),黑色箭头示肌纤维大小不等; B. HE染色($\times 40$),绿色箭头示肌纤维部分肥大、萎缩,蓝色箭头示肌内衣周围可见炎性细胞浸润,黑色箭头示肌纤维内可见嗜碱性颗粒镶边空泡; C. HE染色($\times 40$),绿色箭头示肌纤维部分肥大,黑色箭头示肌纤维内裂隙空泡; D. Gomori染色($\times 40$),黑色箭头示肌纤维内紫红色空泡

清蛋白粉、维生素B₂和辅酶Q₁₀改善肌肉代谢。随访5个月，未见好转。

2 文献复习

采用“MSP”“多系统蛋白病”“IBMPFD”“包涵体肌病”“c.464G>A”“VCP”“含缬酪肽蛋白”“R155H”和“Arg155His”等关键词，检索PubMed、万方数据和中国知网数据库截至2025年4月发表的VCP变异相关病例文献，分析携带VCP 155位点突变(R155H)的患者及本研究的患者表型特征^[7-12]；从

先前的文献中共收集8例患者的资料。在VCP 155位点发生错义突变(R155H)的患者通常早期表现为肌肉疾病和额颞叶痴呆，仅1例以PDB起病，部分患者在数十年后出现伴PDB的肌肉疾病(表1)。

3 讨论

3.1 VCP基因突变谱 VCP有四个结构域：1个N端泛素结合结构域，2个ATP酶结构域(D1和D2)和一个C端区域。人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)共报告了VCP基因的

表1 现有报道的含缬酪肽蛋白(VCP)基因155位点(R155H)突变患者的病例报告资料

Tab.1 Summary of case reports of patients with the 155-site (R155H) mutation of valosin-containing protein (VCP) gene in the literature

项目	本例	1	2	3	4	5	6	7	8
年份	2023	2022	2008	2008	2008	2007	2009	2013	2019
国家	中国	中国 ^[7]	意大利 ^[8]	意大利 ^[8]	意大利 ^[8]	德国 ^[9]	法国 ^[10]	法国 ^[11]	美国 ^[12]
性别	女	女	女	女	女	女	男	男	男
确诊年龄(岁)	43	44	61	56	61	54	50	54	55
临床表型[年龄(岁)]	肌无力(42)	PDB(44)	肌无力(32) FTD(54)	肌无力(30) PDB(50) FTD(53)	肌无力(NA) FTD(NA)	肌无力(24) PDB(48) FTD(52)	肌无力(41)	肌无力(41) FTD(50)	肩胛-腓骨综合征(NA)
肌病									
CK(U/L)	正常	正常	正常	正常	NA	正常	NA	262 ↑	正常
腱反射	正常	正常	减弱	减弱	NA	NA	NA	NA	正常
肌肉萎缩	+	-	+	+	+	+	+	+	+
肌电图	正常	NA	非特异肌病改变	非特异肌病改变	NA	NA	NA	包涵体肌病表现	急性轴索性运动神经病
神经传导速度	正常	-	正常	正常	-	NA	NA	正常	正常
肌肉病理	镶边空泡包涵体	-	镶边空泡包涵体	镶边空泡包涵体	NA	罕见纤维、边缘状液泡	NA	包涵体肌病表现	未见包涵体
PDB									
ALP(U/L)	正常	2988 ↑	正常	1482 ↑	NA	NA	NA	正常	正常
P1NP(ng/ml)	-	>2400 ↑	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
β-CITX(ng/ml)	-	2.49 ↑	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
尿肌酐(pmol/mmol)	正常	NA	NA	386.98 ↑	NA	NA	NA	NA	NA
骨折	-	+	-	-	-	-	NA	-	-
骨密度T评分	正常	髌近端增加	NA	降低	NA	NA	NA	NA	NA
骨放射学	-	颅骨、胸腰椎骨盆、股胫骨受累	NA	符合PDB表现	NA	NA	NA	NA	NA
放射核素骨扫描	-	颅脊柱骨盆股左胫摄取增加	NA	颅骨腰椎骨盆摄取增加	NA	NA	NA	正常	NA
进行性语言障碍	-	-	+	+	+	+	-	+	-
行为障碍	-	-	+	+	+	-	-	+	-
脑脊液	正常	NA	正常	正常	NA	NA	NA	NA	NA
颅脑影像学	正常	正常	NA	弥漫性脑萎缩；额顶颞叶灌注减少	NA	正常	NA	额颞萎缩；严重的双侧代谢低下，尤其额叶颞叶	正常

↑. 升高；+. 阳性；-. 阴性；PDB. 骨Paget病；FTD. 额颞叶痴呆；CK. 肌酸激酶；ALP. 碱性磷酸酶；P1NP. I型前胶原氨基端前肽；β-CITX. I型胶原羧基端肽β特殊序列；NA. 不详

71种变异,其中66种为错义突变或无义突变^[13]。在Varsome数据库中,已鉴定出89种报告的VCP基因变异为致病性或可能致病性^[14],其中4个较常见的变异是:c.464G>A(p.Arg155His)(28.6%,67/234);c.463C>T(p.Arg155Cys)(11.1%,26/234);c.476G>A(p.Arg159His)(7.7%,18/234);c.277C>T(p.Arg93Cys)(7.3%,17/234)。本例患者检出的VCP基因变异c.464G>A(p.Arg155His)最为多见;该突变在VCP基因第5外显子的c.464位点为杂合的G到A转换,可能导致第155位的精氨酸被替换为组氨酸(R155H)。该变异在gnomAD普通人数据库东亚人群中仅有1例^[7],本病例丰富了亚洲人群的突变谱。

3.2 临床表型的异质性 VCP-MSP呈明显的表型异质性,肌病(89%)是最多见的首发症状,PDB(43%)可单独出现(5%),额颞叶痴呆(29%)也可单独出现(3%)^[15]。肌营养不良症是VCP-MSP的常见表现,其特征为四肢近端及远端肌肉逐渐出现无力和萎缩,并累及肩部和骨盆肌肉^[6,16-17];其他症状包括轴性肌肉无力、肩胛骨外翻、呼吸功能障碍、下运动神经元体征、自主神经功能障碍、吞咽困难等^[6]。常步态异常,呈凸背姿势,上肢抬举困难^[17-18]。本例出现典型的症状:发病至确诊6年,症状范围由腰部至双下肢,后扩展至双上肢;进行性加重,伴下肢近端肉跳、急躁易怒的性格改变和记忆力减退;症状有波动性,近1年上肢酸胀感、肉跳及易怒有缓解;颈屈、肩髋外展和屈髋屈膝的肌力均为4级,四肢近端肌肉无力,骨盆带肌肉萎缩;患者日常活动(如穿衣、爬楼梯、从坐姿起身等)存在困难。

VCP-MSP患者的肌酸激酶(CK)水平通常正常或轻度升高,部分病例CK水平明显升高。例如,29岁时发病的纯合p.Arg159His变异个体^[19],或新描述的c.760A>T的杂合变异个体CK水平>2378 U/L^[20];本例患者CK水平正常。

对受影响肌肉的肌电图检查结果与“易激惹性肌病”相符,表现为短暂的小多相动作电位及具有刺激性特征的反应,包括颤动和阳性尖波,突出特征是肌病性电位。神经传导检查正常^[20]。本例患者肌电图检查示双下肢及上肢近端肌肉未见明显异常。

部分患者的MRI检查结果显示,多个肌肉群(包括轴性肌肉)存在广泛的信号变化^[20]。肌肉MRI呈现脂肪浸润为特征的肌营养不良改变,特别是“孤岛”征和“对孤岛”征^[21]。本例肌肉MRI符合该特征。

VCP-MSP患者的肌肉活检呈现多种肌病特征;肌肉纤维大小的差异及在活检样本的斑块区域中出现增厚的肌内结缔组织;部分患者存在大面积的肌病聚集区域,其中包含明显的空泡,空泡既有肌浆型的,也有肌膜下型的,通常形状不规则,且可能

被嗜碱性颗粒环绕。部分患者报告了p62阳性蛋白聚集体^[21]。

3.3 诊断策略 基于本病例和文献回顾,建议对疑似VCP-MSP患者采取以下诊断路径:详细临床评估(肌力、认知功能、骨骼系统)→实验室检查(CK、骨代谢标志物)→电生理检查→影像学评估(MRI骨扫描)→肌肉活检→基因检测(诊断的金标准)。

3.4 鉴别诊断 MSP是一组罕见的、具有遗传异质性的疾病,VCP-MSP是其常见类型。近年研究还发现,TANK结合激酶1(TBK1)、异质核糖核蛋白A2B1(hnRNPA2B1)、hnRNPA1、死骨片1(SQSTM1)、MATR3、T细胞限制性细胞内抗原1(TIA1)和视神经病变诱导反应蛋白(OPTN)等多个基因的变异,均可引起肌病与运动神经元病重叠表型。这些基因均参与应激颗粒调控和自噬过程,其突变可能导致蛋白质稳态失调,进而引发多系统异常^[22]。

近期报道的1例慢性进行性肌无力患者,其肌肉活检显示空泡样改变,与VCP-MSP病理特征相似;后续肌电图和第2次活检结果更支持合并运动神经元病的诊断;全外显子组测序结果提示致病性TBK1变异[c.1928_1930del(p.Glu643del)];该变异被证实与运动神经元病-肌病重叠表型相关^[23]。提示TBK1基因变异与VCP-MSP发病机制的相似性。

VCP基因突变所引发的疾病谱系广泛,还可导致Charcot-Marie-tooth 2病^[24]、帕金森病^[25-26]、遗传性痉挛性截瘫^[27]及ALS^[28]等不同表型;其中约9%的患者最终呈现ALS样表型^[29]。ALS作为一种进展性、致残性神经退行性疾病,以上、下运动神经元的选择性退化为特征;临床表现为进行性肌无力、肌肉萎缩及瘫痪,最终多因呼吸功能衰竭导致死亡;本质上可被视为一种以43 kD TAR DNA结合蛋白(TDP-43)蛋白异常聚集为主要特征的蛋白病,其病变主要集中于运动神经元^[30]。当患者除典型运动症状外,还呈现出显著且快速进展的认知功能障碍(如额颞叶痴呆)、帕金森病样症状或其他多系统损害时,则更符合MSP的临床定义。

3.5 治疗现状与展望 VCP-MSP目前尚无特效治疗措施,临床以对症支持为主。本病例采用乙酰半胱氨酸、辅酶Q₁₀等治疗5个月效果不明显。未来可开发靶向蛋白质稳态的治疗策略,探索基因治疗方法。

本文报道亚洲罕见的由VCP基因c.464G>A(p.Arg155His)突变引起的单纯肌病1例,丰富了该突变的表型谱。对于不明原因肌病,建议行VCP基因检测;该突变可表现为单纯肌病而无多系统受累,需建立多学科诊疗团队提高诊断率,亟须开展更多研究探索其治疗方法。

【参考文献】

- [1] Peck A, Dadi A, Yavarow Z, *et al.* 2024 VCP International Conference: exploring multi-disciplinary approaches from basic science of valosin containing protein, an AAA+ATPase protein, to the therapeutic advancement for VCP-associated multisystem proteinopathy[J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 207: 106861.
- [2] Wehl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia[J]. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(5): 308-315.
- [3] Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, *et al.* Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS[J]. *Neuron*, 2010, 68(5): 857-864.
- [4] Sun X, Qiu H. Valosin-containing protein, a calcium-associated ATPase protein, in endoplasmic reticulum and mitochondrial function and its implications for diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3842.
- [5] Yeo BK, Yu SW. Valosin-containing protein is a key mediator between autophagic cell death and apoptosis in adult hippocampal neural stem cells following insulin withdrawal [J]. *Mol Brain*, 2016, 3(9): 31.
- [6] Schiava M, Ikenaga C, Villar-Quiles RN, *et al.* Genotype-phenotype correlations in valosin-containing protein disease: a retrospective multicentre study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 7(27): 2022-328921.
- [7] Zhang Y, Gao P, Yan S, *et al.* Clinical, biochemical, radiological, and genetic analyses of a patient with VCP gene variant-induced Paget's disease of bone[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(4): 518-528.
- [8] Viassolo V, Previtali SC, Schiatti E, *et al.* Inclusion body myopathy, Paget's disease of the bone and frontotemporal dementia: recurrence of the VCP R155H mutation in an Italian family and implications for genetic counselling[J]. *Clin Genet*, 2008, 74(1): 54-60.
- [9] Hübbers CU, Clemen CS, Kesper K, *et al.* Pathological consequences of VCP mutations on human striated muscle[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt2): 381-393.
- [10] Stojkovic T, Hammouda H, Richard P, *et al.* Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia[J]. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(5): 316-323.
- [11] Jacquin A, Rouaud O, Soichot P, *et al.* Psychiatric presentation of frontotemporal dementia associated with inclusion body myopathy due to the VCP mutation (R155H) in a French family[J]. *Case Rep Neurol*, 2013, 5(3): 187-194.
- [12] Jerath NU. Resolving a multi-generational neuromuscular mystery in a family presenting with a variable scapuloperoneal syndrome in a c.464G>A, p.Arg155His VCP mutation[J]. *Case Rep Genet*, 2019, 10(9): 2403024.
- [13] Stenson PD, Mort M, Ball EV, *et al.* The human gene mutation database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(10): 1197-1207.
- [14] Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, *et al.* VarSome: the human genomic variant search engine[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(11): 1978-1980.
- [15] Nalbandian A, Llewellyn KJ, Kitazawa M, *et al.* The homozygote VCP(R155H/R155H) mouse model exhibits accelerated human VCP-associated disease pathology[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46308.
- [16] Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, *et al.* Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 119-125.
- [17] Kimonis V. Inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia[EB/OL]. Seattle (WA): University of Washington, 1993. [2007-05-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1476/>.
- [18] Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, *et al.* VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder[J]. *Biochim Biophys Acta Mol basis Dis*, 2008, 1782(12): 744-748.
- [19] De Ridder W, Azmi A, Clemen CS, *et al.* Multisystem proteinopathy due to a homozygous p.Arg159His VCP mutation: a tale of the unexpected[J]. *Neurology*, 2020, 94(8): 785-796.
- [20] Columbres RCA, Chin Y, Pratti S, *et al.* Novel variants in the VCP gene causing multisystem proteinopathy 1[J]. *Genes(Basel)*, 2023, 14(3): 676.
- [21] Wan Y, Wang Q, Zheng Y, *et al.* Novel variants, muscle imaging, and myopathological changes in Chinese patients with VCP-related multisystem proteinopathy[J]. *Mol Genet Genomic Med*. 2023, 11(7): e2176.
- [22] Korb MK, Kimonis VE, Mozaffar T. Multisystem proteinopathy: where myopathy and motor neuron disease converge[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63: 442-454.
- [23] Sluyts Y, Van Schil K, Deconinck T, *et al.* TBK1-associated motor neuron disease with concomitant vacuolar myopathy: a case resembling a multisystem proteinopathy[J]. *Neuromuscul Disord*. 2025, 14(53): 105445.
- [24] Gonzalez MA, Feely SM, Speziani F, *et al.* A novel mutation in VCP causes charcot-marie-tooth type 2 disease[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt11): 2897-2902.
- [25] Chan N, Le C, Shieh P, *et al.* Valosin-containing protein mutation and Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(1): 107-109.
- [26] Majounie E, Traynor BJ, Chiò A, *et al.* Mutational analysis of the VCP gene in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 209.
- [27] van de Warrenburg BP, Schouten MI, de Bot ST, *et al.* Clinical exome sequencing for cerebellar ataxia and spastic paraplegia uncovers novel gene-disease associations and unanticipated rare disorders[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(3): 1460-1466.
- [28] Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M, *et al.* Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS[J]. *Neuron*. 2010, 68(5): 857-864.
- [29] Al-Obeidi E, Al-Tahan S, Surampalli A, *et al.* Genotype-phenotype study in patients with valosin-containing protein mutations associated with multisystem proteinopathy[J]. *Clin Genet*, 2018, 93(1): 119-125.
- [30] Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 162-172.

(责任编辑: 蒋铭敏)