

# Rett 综合征的临床实践指南

中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组

执笔:关荣伟 李秋炎 傅松滨

**【摘要】** Rett 综合征(Rett syndrome, RTT)是一种以女性发病为主的神经系统发育障碍性疾病,与 X 染色体上的甲基化 CpG 结合蛋白 2(MeCP2)基因的突变密切相关。该病在女性中的发病率为 1/15 000~1/10 000,临床特征包括智力低下、语言功能丧失、手部刻板动作、步态异常等,目前临床尚无治愈手段,以改善症状为主。本指南的编写参考了 2010 年修订的第三版 RTT 诊断标准,综合近年来国内外最新的临床研究成果,结合中国的国情及临床实践,旨在为 RTT 的临床诊断、治疗以及遗传咨询提供指导。

**【关键词】** Rett 综合征; MeCP2 基因; 遗传咨询; 实践指南

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.014

**Clinical practice guidelines for Rett syndrome** Writing Group for Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Genetic Diseases, Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association, Guan Rongwei, Li Qiuyan, Fu Songbin

**【Abstract】** Rett syndrome (RTT) is a neurodevelopmental disorder mainly affecting the females. It is closely associated with mutations of methylated CpG binding protein 2 (MeCP2) gene on the X chromosome. The incidence of RTT in females is 1/15 000 ~ 1/10 000. Its clinical features include mental retardation, loss of language function, rigid movement of hands, and abnormal gait. Currently there is no cure for the disease but only symptomatic treatment. The compilation of this guideline has referred to the third edition of Diagnostic Standard of RTT as revised in 2010, and integrated the latest findings of clinical research at home and abroad, in addition with conditions and clinical practice in China, with an aim to provide guidance for the clinical diagnosis, treatment and genetic counseling of patients with RTT.

**【Key words】** Rett syndrome; MeCP2 gene; Genetic counseling; Practice guideline

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.014

## 1 简介

**1.1 遗传方式** Rett 综合征(Rett syndrome, RTT) (OMIM #312750)是女性重度智力低下最常见的原因之一, X 染色体上的甲基化 CpG 结合蛋白 2 (methyl-CpG binding protein 2, MeCP2)是其主要的致病基因。RTT 呈 X 连锁显性遗传,而 CDKL5 和 FOXP1 基因的变异常见于非典型 RTT。本病主要累及女性,男性患者少见。

**1.2 临床表现** RTT 的临床表现广泛,又可分为典型(经典型)RTT (typical or classic RTT)以及非典型(变异型)RTT (atypical or variant RTT)<sup>[1-2]</sup>。典型 RTT 的患者围生期无异常,生后 6 个月内发育正常(部分患儿可在 2~3 个月时出现头部生长减速),6~18 个月出现发育停滞,随后出现倒退、智力和交往能力减弱,逐渐丧失语言与精细运动功能。手部刻板动作表现为搓手、绞手、拍手、舔手,或用手抓头发、衣服等,失去有目的使用手的能力,且具有步态异常。其他

表现包括头围增长减缓、无意识尖叫、脊柱侧凸、喂养障碍、癫痫发作、自闭症特征、间歇性呼吸节律异常、自主神经系统功能障碍、QT 间期延长、睡眠障碍、骨矿物质缺乏和骨折等。发育倒退期后,非语言交流功能会有有一定的恢复,眼神交流有所改善,之后将出现缓慢的运动功能倒退。

非典型 RTT 的患者具有部分典型 RTT 的临床特征<sup>[3-4]</sup>,又可细分为:(1)保留语言型非典型 RTT(或 Zappella 型):病情较轻,患者保留有一定的语言功能<sup>[5]</sup>,主要携带 MeCP2 突变;(2)早发癫痫型非典型 RTT(或 Hanefeld 型):多由 CDKL5 基因突变所致,其特征为生后 1 周至 5 个月出现癫痫发作,同时具有手刻板动作,手功能异常,以及严重的智力运动发育落后<sup>[6]</sup>;(3)先天性非典型 RTT(或 Rolando 型):由 FOXP1 基因突变所致,患者在出生后 6 个月内发病<sup>[7]</sup>。

男性 RTT 患者少见。2015 年,Reichow 等<sup>[8]</sup>系统回顾了 57 例男性 RTT,其中 65%携带有 MeCP2 突

变。

RTT 的临床表现具有阶段性且与年龄相关<sup>[9-10]</sup>。根据美国国家神经疾病和卒中研究所 2018 年发布的“RTT 概况介绍”,可将 RTT 分为 4 期:

I 期:发病早期停滞期(early-onset stagnation),通常出现在生后 6~18 个月,可持续数周至数月、甚至 1 年以上。患儿目光接触减少,对玩具失去兴趣,有孤独症样表现,学习能力降低,获得坐或爬行等运动技能延迟,头围增长缓慢。部分患儿可能存在喂养困难、睡眠节律紊乱。此阶段由于发育减缓刚刚出现,容易被家长忽视。

II 期:发育快速倒退期(rapid developmental regression),通常从 1~4 岁开始,可持续数周到 1 年。多为渐进性,也可能快速进展。出现刻板动作,包括搓手、绞手、拍手、洗手样动作、吸吮手指、单手的手指搓动等,入睡后消失;手功能逐渐丧失;呼吸节律异常,如阵发性过度通气、屏气、呼吸频率增快等;逐渐出现步态不稳、睡眠紊乱、情绪异常、易怒。头围的增长更加缓慢。约 50% 的患者将出现癫痫发作。

III 期:假性稳定期(pseudostationary period),通常从 2~10 岁开始,可持续数年至 10 年。此阶段手的失用、运动障碍和癫痫发作更加突出,而孤独症样行为、情绪异常得到改善。患儿对周围环境表现出一定的兴趣,反应力、注意力也有一定程度的恢复,尤其是强烈的眼神交流。

IV 期:晚期运动恶化期(late motor deterioration);通常在 10 岁后开始至成年,可持续数年或数十年。肌张力异常、脊柱侧凸、凝视是此阶段的特征。患者活动能力下降,出现肌张力异常、肌无力和运动迟缓,部分患者失去行走能力,但交流能力、认知功能及手的技能不再倒退,手的刻板动作较之前减少,可出现四肢萎缩、畸形、双足、手变小、关节挛缩等,骨折也常有发生,最终需依靠轮椅生活。

**1.3 流行病学** RTT 是一种罕见的遗传性脑部疾病,见于所有的种族中,女性的发病率为 1/15 000~1/10 000<sup>[11]</sup>。美国德克萨斯州一项大型的人口登记报告提示,典型 RTT 的患病率在 2~18 岁的女性中为 1/22 800,或 0.44/10 000<sup>[12]</sup>;法国女性的患病率为 0.56/10 000<sup>[13]</sup>;瑞典和苏格兰女性为 0.65/10 000<sup>[14-15]</sup>,澳大利亚女性为 0.72/10 000<sup>[16]</sup>。

## 2 发病机制

**2.1 致病基因** MeCP2 是 RTT 的主要致病基因,定位于染色体 Xq28 区,编码 MeCP2 蛋白,在哺乳动物的大脑中高度表达<sup>[17]</sup>。MeCP2 基因的序列或拷贝数

改变可导致 RTT 或 MeCP2 重复综合征。此外,研究者在自闭症患者中也发现了 MeCP2 表达水平的改变<sup>[18]</sup>。还有部分患者是由于 CDLK5、FOXG1 基因的突变所致。

RTT 以散发病例为主(>99%),由 MeCP2 基因新发突变(*de novo* mutation)所致<sup>[19]</sup>。突变的 MeCP2 基因主要位于父源 X 染色体上,故女性患者远多于男性<sup>[20]</sup>。在罕见的家族性病例中,突变的 MeCP2 基因遗传自母亲。因 X 染色体非随机失活,母亲表型正常<sup>[21]</sup>。值得注意的是,MeCP2 基因突变也见于其他的神经系统疾病,如自闭症、非特异性 X 连锁智力发育迟滞等<sup>[22]</sup>。

**2.2 基因型与表型的对应关系** RTT 的基因型与表型的对应关系目前尚无定论。迄今为止已发现与 RTT 相关的 MeCP2 致病突变超过 250 种<sup>[23-25]</sup>。其中最常见的 9 种突变包括 R106W、R133C、T158M、R168X、R255X、R270X、R294X、R306C 和 C 末端截短,占全部病例的 78%。有研究表明,R133C、R294X 和 C 末端截短突变与轻微表型相关,而 R168X、R255X、R270X 和 T158M 突变则与更严重的表型相关。由于各种 MeCP2 突变所致的表型具有重叠性,其对 RTT 患者个体的预后价值有限。

**2.3 病理生理学机制** MeCP2 突变如何导致 RTT 尚不清楚。MeCP2 是一种高水平的全基因组调节因子,具有多种功能,包括转录抑制和激活、神经元中长散在核元件-1(long interspersed nuclear elements-1)的转录和反转录定位,并能够促进基因印记<sup>[26-27]</sup>。MeCP2 的两个主要的功能结构域包括甲基化-CpG 结合结构域(methyl-CpG binding domain, MBD)和转录抑制结构域(transcriptional repression domain, TRD)<sup>[28]</sup>。MeCP2 基因发生突变后,将丧失调控其他基因表达的功能,导致下游基因在错误的时间和部位表达,影响突触的成熟与维持,造成神经系统功能异常,产生一系列的神经系统症状与体征,最终导致 RTT。

## 3 诊断

**3.1 临床诊断** RTT 的最新诊断标准于 2010 年被修订。当观察到患儿头围增长缓慢时,应考虑 RTT 的可能,并根据临床诊断标准加以明确。由于 MeCP2 突变也见于其他疾病,因此单纯的 MeCP2 突变并不足以确诊 RTT。典型 RTT 的诊断需要存在发育倒退期,随后有一定的恢复或稳定,同时具备所有的主要标准。对于非典型(或变异型)RTT 的诊断,必须满足 4 个主要标准中的至少 2 个,以及 11 个支持标准中的

表 1 2010 年修订的 RTT 诊断标准

项目	诊断标准	备注
典型 RTT 的必需标准	1. 一段时间的发育倒退,随后恢复或稳定* 2. 满足所有主要标准和所有的排除标准 3. 支持标准尽管在典型 RTT 中很常见,但并非必需	* 鉴于部分患者在出现发育倒退证据之前已检出 MeCP2 突变,对于年龄 < 3 岁、无任何功能丧失,但存在其他提示特征的个体,应将其诊断为“可能”RTT。这些个体需要每 6~12 个月重新进行评估。若出现发育倒退的证据,则确诊为 RTT。然而,如果到 5 岁仍未出现任何发育倒退的证据,则 RTT 的诊断值得怀疑
非典型(或变异型)RTT 的必需标准	1. 一段时间的发育倒退,随后恢复或稳定* 2. 具备 4 个主要标准中的至少 2 个 3. 具备 11 个支持标准中的 5 个	
主要标准	1. 已获得的有目的的手的技能部分或完全丧失 2. 已获得的语言能力部分或完全丧失** 3. 步态异常:运动功能受损(运动功能障碍)或完全丧失 4. 手的刻板动作,如绞手、挤手、拍手、敲击、咬手、洗手以及搓手等自动症表现	** 语言习得的缺失是建立在最好的语言功能基础之上的,而不是严格局限于某些单词或高级语言功能。因此,如果患者学会了呀呀学语,但又丧失了这项功能,则认为其丧失了已获得的语言能力
典型 RTT 的排除标准	1. 创伤(围产期或产后)继发的脑损伤、神经代谢性疾病、导致神经系统病变的严重感染*** 2. 出生后 6 个月内精神运动发育严重异常#	*** 有明确的证据(神经科或眼科检查,以及 MRI 和 CT 检查结果)表明这些病损直接导致神经系统功能障碍 # 发育严重异常指未达到正常的发育里程碑(头部控制、吞咽、社交、微笑等)。轻度肌张力下降或其他轻微发育异常在 RTT 中很常见,并不能作为排除标准
非典型 RTT 的支持标准##	1. 清醒时呼吸节律紊乱 2. 清醒时磨牙 3. 睡眠模式受损 4. 肌张力异常 5. 外周血管舒缩障碍 6. 脊柱侧/后凸 7. 生长发育迟缓 8. 手脚小而凉 9. 不适宜的笑或尖叫 10. 疼痛反应降低 11. 强烈的眼神交流,“眼睛对视”	## 若患者曾有 1 个所列的临床表现,则计为 1 个支持标准。这些临床表现很多均呈现年龄依赖性,即在某些特定年龄出现或表现得更为典型。因此,相对于年幼的 RTT 个体,大龄的个体更容易诊断。对于年龄 < 5 岁的个体,若出现发育倒退现象并存在 2 条主要标准,但不符合 5/11 条支持标准,应诊断为“可能非典型 RTT”。这类个体需随年龄的增长重新评估,并相应地修正诊断

5 个。表 1 为 2010 年修订的诊断标准<sup>[29]</sup>。

**3.2 分子诊断技术** RTT 以 MeCP2 基因突变为主,少数患者携带 CDKL5 及 FOXP1 突变。现行的分子诊断主要检测 MeCP2、CDKL5 及 FOXP1 基因的突变。常用的技术包括 PCR 与直接测序、多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)以及下一代测序等。Sanger 测序可检测目标区域的点突变和小片段的缺失、重复。MLPA 可检测大片的缺失与重复,通过 PCR 可对其进行验证并明确缺失的区域。下一代测序可对相关基因进行一次性的快速检测。

**3.3 产前诊断** RTT 病例多为散发,约 1% 有明确的家族史,呈 X 连锁遗传。在散发病例中,MeCP2 基因突变也可能遗传自携带生殖细胞嵌合突变的父亲或母亲。携带体细胞嵌合突变的母亲可能缺乏或仅有轻微的症状,导致患儿被误认为散发病例。若患儿检测出 MeCP2 突变,其父母在再次怀孕前,应对其进行相应的突变检测。即使二者均未携带相应突变,鉴于生殖细胞嵌合现象的存在,仍无法完全排除下一代携带突变的可能,故建议进行产前诊断。

#### 4 临床遗传咨询

**4.1 临床评估** 对疑似 RTT 患者的临床评估应包括病史、临床检查和基因检测:(1)病史和体检:获取详尽的病史,应特别注意发育过程中标志性变化的时间以及手部技能、言语丧失导致的倒退期。体格检查应

包括 RTT 的特征性改变,如头围、智力障碍(精神发育迟滞)或发育迟缓等情况、有无沟通技巧丧失或缺乏、以及刻板性的手部运动;(2)基因突变分析:进行 MeCP2 基因的突变检测<sup>[30]</sup>。对患有严重脑病的男性也应进行检测。若发现致病性突变且满足临床诊断标准,则可确诊 RTT。对于未携带 MeCP2 突变的患者,应进一步对 FOXP1 和 CDKL5 基因进行突变检测。对于病因未明、有部分 RTT 特征的发育迟滞的女孩,可考虑对其 MeCP2 基因进行检测。对有怀孕计划的家庭,应对患者的母亲及患有神经系统疾病的同胞进行基因检测;(3)脑电图:尽管不能用于诊断,但有助于 RTT 的评估。大部分 RTT 患者存在脑电图异常。癫痫样放电通常在两岁左右出现,并逐渐恶化,由局灶性逐渐发展为多灶性和全面性放电,伴脑电背景慢化。患者外周听觉和视觉通路完整,诱发电位通常显示皮质过度兴奋<sup>[31]</sup>;(4)其他:在未发现 MeCP2、CDKL5、FOXP1 基因致病突变的情况下,应排除其他代谢性和神经退行性疾病<sup>[32-33]</sup>。

**4.2 临床咨询与指导** 目前尚无有效治愈 RTT 的方法<sup>[34]</sup>,但在不同的临床阶段应进行相应的干预以改善症状<sup>[35]</sup>。许多患者可以活到中年<sup>[36-37]</sup>。常用的治疗措施包括:(1)理疗:增强运动能力,减缓关节、肌肉的变形、挛缩,协调平衡;(2)听音乐以及与之玩耍:可增强患儿的注意力及交往能力;(3)手术治疗:对于严重的脊柱弯曲可进行手术治疗,使躯体重新获得平衡,阻止脊柱的继续变形;(4)抗癫痫治疗;(5)其他:家庭

支持和辅导对 RTT 患者至关重要。

除改善症状外,目前正在研究的还包括基因调控和药物治疗<sup>[38-40]</sup>。基因调控主要以 *MeCP2* 基因、RNA 或蛋白质为目标,药物治疗则包括氯胺酮、脑源性神经营养因子调节剂、抗抑郁药等,研究者正在开展相关的临床试验。

## 5 在线资源

Rett 综合征相关网络数据库:

<http://mecp2.chw.edu.au/>

<http://www.rett-databasenetwork.org/>

AboutThisProject.asp

参与本指南编写的专家名单:关荣伟、李秋炎、傅松滨(哈尔滨医科大学医学遗传学教研室)

参与本指南审定的专家名单:祁鸣(浙江大学医学院附属第一医院/邵逸夫医院基因中心;浙江迪安诊断技术股份有限公司;美国罗切斯特大学医学中心);包新华(北京大学第一医院小儿神经内科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood [J]. Wien Med Wochenschr, 1966, 116(37): 723-726.
- [2] Pini G, Bigoni S, Congiu L, et al. Rett syndrome: A wide clinical and autonomic picture [J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 132. DOI: 10.1186/s13023-016-0499-7.
- [3] Pokorny FB, Bartl-Pokorny KD, Einspieler C, et al. Typical vs. atypical: combining auditory gestalt perception and acoustic analysis of early vocalisations in Rett syndrome [J]. Res Dev Disabil, 2018, 82: 109-119. DOI: 10.1016/j.ridd.2018.02.019.
- [4] Krishnaraj R, Ho G, Christodoulou J. Rettbase: Rett syndrome database update [J]. Hum Mutat, 2017, 38(8): 922-931. DOI: 10.1002/humu.23263.
- [5] Remieri A, Mari F, Mencarelli MA, et al. Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant) [J]. Brain Dev, 2009, 31(3): 208-216. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.04.007.
- [6] Epperson MV, Haws ME, Standridge SM, et al. An atypical Rett syndrome phenotype due to a novel missense mutation in *CACNA1A* [J]. J Child Neurol, 2018, 33(4): 286-289. DOI: 10.1177/0883073818754987.
- [7] Philippe C, Amsellem D, Francannet C, et al. Phenotypic variability in Rett syndrome associated with *FOXP1* mutations in females [J]. J Med Genet, 2010, 47(1): 59-65. DOI: 10.1136/jmg.2009.067355.
- [8] Reichow B, George-Puskas A, Lutz T, et al. Brief report: systematic review of Rett syndrome in males [J]. J Autism Dev Disord, 2015, 45(10): 3377-3383. DOI: 10.1007/s10803-015-2519-1.
- [9] Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome [J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002, 8(2): 61-65. DOI: 10.1002/mrdd.10020.
- [10] Valacchi G, Pecorelli A, Cervellati C, et al. 4-hydroxynonenal protein adducts: Key mediator in Rett syndrome oxinflammation [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 111: 270-280. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.045.
- [11] Liou DT, Wu WW, Bissonnette JM. Autonomic dysfunction with mutations in the gene that encodes methyl-CpG-binding protein 2: Insights into Rett syndrome [J]. Auton Neurosci, 2011, 161(1-2): 55-62. DOI: 10.1016/j.autneu.2011.01.006.
- [12] Kozinetz CA, Skender ML, MacNaughton NL, et al. Population-based registries using multidisciplinary reporters: A method for the study of pediatric neurologic disorders [J]. J Clin Epidemiol, 1995, 48(8): 1069-1076. DOI: 10.1016/0895-4356(94)00233-G.
- [13] Bienvenu T, Philippe C, De Roux N, et al. The incidence of Rett syndrome in France [J]. Pediatr Neurol, 2006, 34(5): 372-375. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.10.013.
- [14] Hagberg B. Rett's syndrome: Prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls [J]. Acta Paediatr Scand, 1985, 74(3): 405-408. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb10993.x.
- [15] Kerr AM, Stephenson JB. Rett's syndrome in the West of Scotland [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1985, 291(6495): 579-582. DOI: 10.1136/bmj.291.6495.579.
- [16] Leonard H, Bower C, English D. The prevalence and incidence of Rett syndrome in Australia [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 1997, 6(Suppl 1): 8-10. DOI: 10.1177/000992289703600109.
- [17] Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MeCP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2 [J]. Nat Genet, 1999, 23(2): 185-188. DOI: 10.1038/13810.
- [18] Zhong X, Li H, Kim J, et al. Regulation of neural differentiation, synaptic scaling and animal behavior by *MeCP2* phosphorylation [J]. Neurobiol Learn Mem, 2019, 165: 106859. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.04.014.
- [19] Ehinger Y, Matagne V, Villard L, et al. Rett syndrome from bench to bedside: recent advances [J]. F1000Res, 2018, 7: 398. DOI: 10.12688/f1000research.14056.1.
- [20] Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, et al. *MeCP2* mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin [J]. Am J Hum Genet, 2001, 68(5): 1093-1101. DOI: 10.1086/320109.
- [21] Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, et al. Methylation of Hpa II and Hha I sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation [J]. Am J Hum Genet, 1992, 51(6): 1229-1239. DOI: 10.1016/0378-1119(92)90235-H.
- [22] Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes [J]. Ann Neurol, 2000, 47(5): 670-679. DOI: 10.1002/1531-8249(200005)47:5<670::aid-ana20>3.0.co;2-f.
- [23] Srivastava S, Desai S, Cohen J, et al. Monogenic disorders that

- mimic the phenotype of Rett syndrome [J]. *Neurogenetics*, 2018, 19(1): 41-47. DOI: 10.1007/s10048-017-0535-3.
- [24] Neul JL, Benke TA, Marsh ED, et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in methyl-GpG binding protein 2[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2019, 180(1): 55-67. DOI: 10.1002/ajmg.b.32707.
- [25] 孔令蓉, 刘宁, 江森, 等. Rett 综合征患儿一例 *MeCP2* 基因突变分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(9): 86-87. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2018.09.038.
- Kong LR, Liu N, Jiang M, et al. Mutation analysis of *MeCP2* gene for a patient with typical Rett syndrome[J]. *Chin J Birth Health Hered*, 2018, 26(9): 86-87. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2018.09.038.
- [26] Shpyleva S, Melnyk S, Pavliv O, et al. Overexpression of LINE-1 retrotransposons in autism brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1740-1749. DOI: 10.1007/s12035-017-0421-x.
- [27] Muotri AR, Marchetto MC, Coufal NG, et al. L1 retrotransposition in neurons is modulated by *MeCP2* [J]. *Nature*, 2010, 468 ( 7322 ): 443-446. DOI: 10.1038/nature09544.
- [28] Hite KC, Adams VH, Hansen JC. Recent advances in *MeCP2* structure and function[J]. *Biochem Cell Biol*, 2009, 87(1): 219-227. DOI: 10.1139/O08-115.
- [29] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 944-950. DOI: 10.1002/ana.22124.
- [30] Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, et al. Methyl-CpG-binding protein 2 (*MeCP2*) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome[J]. *J Med Genet*, 2014, 51(3): 152-158. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-102113.
- [31] Glaze DG. Neurophysiology of Rett syndrome [J]. *J Child Neurol*, 2005, 20 ( 9 ): 740-746. DOI: 10.1177/08830738050200090801.
- [32] Jellinger KA. Rett syndrome - an update[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003, 110(6): 681-701. DOI: 10.1007/s00702-003-0822-z.
- [33] Hayashi M, Miyata R, Tanuma N. Oxidative stress in developmental brain disorders[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 724: 278-290. DOI: 10.1007/978-1-4614-0653-2\_21.
- [34] Percy AK. Progress in Rett syndrome: From discovery to clinical trials[J]. *Wien Med Wochenschr*, 2016, 166(11-12): 325-332. DOI: 10.1007/s10354-016-0491-9.
- [35] Palmer A, Qayumi J, Ronnett G. *MeCP2* mutation causes distinguishable phases of acute and chronic defects in synaptogenesis and maintenance, respectively [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2008, 37(4): 794-807. DOI: 10.1016/j.mcn.2008.01.005.
- [36] O'Leary HM, Kaufmann WE, Barnes KV, et al. Placebo-controlled crossover assessment of mectasermin for the treatment of Rett syndrome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(3): 323-332. DOI: 10.1002/acn3.533.
- [37] Singh J, Santosh P. Key issues in Rett syndrome: Emotional, behavioural and autonomic dysregulation (EBAD) - A target for clinical trials[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 128. DOI: 10.1186/s13023-018-0873-8.
- [38] Lorea-Conde I, Molero P. Implications of epigenetic mechanisms in the development and treatment of personality disorders[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2015, 43(2): 42-50.
- [39] van Karnebeek CD, Bowden K, Berry-Kravis E. Treatment of neurogenetic developmental conditions: From 2016 into the future[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 65: 1-13. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.07.010.
- [40] Gandaglia A, Brivio E, Carli S, et al. A novel *Mecp2*<sup>Y120D</sup> knock-in model displays similar behavioral traits but distinct molecular features compared to the *mecp2*-null mouse implying precision medicine for the treatment of Rett syndrome[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 56(7): 4838-4854. DOI: 10.1007/s12035-018-1412-2.

(收稿日期:2019-03-11)

(本文编辑 李岭)

## • 消息 •

## 《中华医学遗传学杂志》对“快速通道”发表文章的要求

为了尽快将我国医学遗传学、人类遗传学及相关领域中新发现和重大研究成果在本刊发表,以便尽快进行国内和国际学术交流。我们按照中华医学会系列杂志的管理要求,对作者的来稿开辟了“快速通道”。为了使广大作者、读者了解和充分利用“快速通道”,特将“快速通道”选稿原则和申请要求公布如下:(1)文章有重大创新,为国内首创或达到国际先进水平的研究或临床论文,均可申请“快速通道”发表;(2)作者本人提出进入“快速通道”书面申请,并提供所在单位科研部门的介绍信;(3)作者提供查新报告;(4)作者提供两位同行知名专家(但不包括作者所在单位的专家和作者的导师)的推荐信,其内容应包括对文章的新颖性、科学性的评述和快速发表的理由;(5)提供论文署名无争议的证明;(6)请登录:<http://cmaes.medline.org.cn>进行远程投稿(选择中华医学遗传学杂志)。凡申请进入“快速通道”的论文,将由本刊相关专业编委和编委会及时审定,如审查合格,本刊郑重承诺该论文于3~6个月内优先刊出。

《中华医学遗传学杂志》编辑部