
临床 护理 指南

关于 RYR-1 相关疾病，患者和家人
需要了解什么





免责声明，请阅读：

本《临床护理指南》中发布或提供的信息和建议无意取代医生服务，也不构成医患关系。仅供教育用途。本建议应与您的临床医生的医学建议一并听取，就所有健康相关事宜，您应咨询临床医生，尤其是关于可能需要诊断或就医的症状。您根据本手册中提供的信息而采取的任何行动由您自行决定。最后，如果您担心自己的健康状况，包括 RYR-1 相关疾病，应咨询您的医疗保健服务提供者。

最后更新时间：
2020 年 8 月

本手册的编写受

**奥斯卡与艾尔莎·梅耶
家庭基金会慷慨赞助**

致谢

RYR-1 基金会对承担本《临床护理指南》审阅和编辑工作的人员表示衷心的感谢。他们的贡献对于本手册的编制至关重要。谢谢！

Rachel Bronstein, MA
Michael Brucker, PT、DPT、CSCS
Brittany Coleman, MS、CCC-SLP
Robert Dirksen, PhD***
James Dowling, MD、PhD***
Sarah Foye, OT
Lindsay Goldberg, RN、BSN*
Michael Goldberg, MD、MPH*
Morton Goldberg, MD、FACS*
Myrna Goldberg, MSW*
Susan Hamilton, PhD***
Cody Hodgson**
Jacqueline Hoffman-Anderman, RN、BSN**
Tammy Hughes, PhD、ABPP

Andrew Huseth, AICP**
William Lagor, PhD
Andrew Marks, MD***
Oscar “Hank” Mayer, MD
Frances McFarland, PhD、MA
Livija Medne, MS、CGC***
Emily Pedersen*
Amy A. Perrin MS, FNP-C**
Sheila Riazzi, MSc、MD、FRCPC***
Paul Sponseller, MD
Avi Swerdlow**
Yael Swerdlow**
Nicol Voermans, MD、PhD***

* RYR-1 基金会受托人

** RYR-1 基金会顾问

*** RYR-1 基金会科学顾问委员会成员

特别鸣谢

RYR-1 基金会感谢 Oscar “Hank” Mayer 博士为本《临床护理指南》的编制给予的鼓励、建议和指导。Mayer 博士在多个方面推进了 RYR-1 基金会的成功，我们非常感谢他最近在协助我们编制本《临床护理指南》方面提供的支持。他在整个过程中做出的贡献非常宝贵。RYR-1 社团对 Mayer 博士感激不尽，我们非常荣幸能与他一起工作。#StrengthInNumbersRYR1

目录

简介	7
第 1 章: RYR-1-RD 遗传学.....	10
第 2 章: RYR-1-RD 临床特征	22
第 3 章: 钙和兰尼碱受体 在 RYR-1-RD 中的作用.....	32
第 4 章: 恶性高热 (MH)	36
第 5 章: 肺/肺病学.....	46
第 6 章: 骨骼和关节/骨科学.....	54
第 7 章: 进食、吞咽和说话.....	62
第 8 章: 学校考虑事项	68
第 9 章: 身体活动和物理疗法 (PT).....	86
第 10 章: RYR-1-RD 有治疗方法吗?	90
索引	101
参考文献.....	109

简介

您的医生可能刚刚告诉您，您和/或您的孩子患有 **RYR-1 相关疾病** (RYR-1-RD)。本指南旨在帮助您了解可能出现的各种不同症状以及您和/或您的家人可能需要的护理。了解这些信息将帮助您更好地参与您和/或家人的护理。

医生可能使用的术语

CCD：中央轴空病 - 请参阅第 2 章“RYR-1-RD 临床特征”。

CFTD：先天性肌纤维类型不均 - 请参见第 2 章“RYR-1-RD 临床特征”。

CNM：中央核肌病 - 请参见第 2 章“RYR-1-RD 临床特征”。

先天性：一出生就有。

MmD：多微小轴空病 - 请参阅第 2 章“RYR-1-RD 临床特征”。

肌病：肌肉疾病，肌肉纤维无法正常起作用。

RYR-1 相关疾病：由于 *RYR1* 基因突变引起的肌肉疾病。类似的术语还有“RYR-1 相关性肌病”和“RYR-1 肌肉疾病”。

RYR-1-RD 是一组导致患者肌肉无法正常起作用的遗传疾病。您可能会听到的另一个同义术语是 RYR-1 **肌病**。通常，RYR-1-RD 患者肌肉无力或肌张力差。在某些情况下，RYR-1-RD 患儿可能需要更长的时间才能坐立、爬行和行走。RYR-1-RD 患者的脊柱、眼睛肌肉、咀嚼、吞咽和呼吸也会出现問題。此外，RYR-1-RD 会引起多种症状，从轻度无力到重度无力（有时需要轮椅辅助和呼吸支持）到对特定形式的麻醉的潜在致命反应（被称为恶性高热 (MH)）。特定形式的 RYR-1-RD 可能导致不耐高温、运动型中暑和严重的肌肉分解（被称为横纹肌溶解症）。

RYR-1-RD 的一些体征和症状

- 脸形长而窄
 - 眼睑下垂（下垂症）
 - 眼睛肌肉活动受限
 - 肌肉无力：
 - 面部肌肉以及手臂和腿部的肌肉
 - 坐下、行走等迟缓
 - 从地板上或从椅子上站起来困难
 - 行走或跑步困难
 - 上下楼梯困难
 - 肌肉萎缩（肌肉随着时间变小）
 - 关节强直或强硬
 - 胸部形状变化
 - 髋关节脱位
 - 进食困难
 - 呼吸困难，包括睡眠呼吸暂停
 - 疲劳，特别是天气较热时
 - 恶性高热 (MH)
 - 运动型中暑
 - 横纹肌溶解症（严重的肌肉分解）
-

RYR-1-RD 有几种类型。这几种类型可能很难区分，也很难与其他肌肉疾病区分。要诊断 RYR-1-RD，医生可能进行以下检查：

- 化验以排除其他疾病
- 肌肉活检，取组织样本并在显微镜下观察肌肉组织的变化
- MRI 或超声扫描以更深入地观察肌肉
- 基因检测

要正式确诊 RYR-1-RD，基因测试的结果必须显示 *RYR1* 基因变异。先前的术语仅基于肌肉活检即确诊疾病（例如，中央轴空病等），则不再被认为是充分的。

当前，RYR-1-RD 没有治疗或治愈方法。目前尚无标准的 RYR-1-RD 管理指南，但该疾病可以控制。您或您的孩子接受的护理和支持类型将取决于症状的严重程度。您的医生将根据您和/或您孩子的遗传背景和特定症状制定计划。

本指南提供了有关 RYR-1-RD 及其潜在并发症的信息。下一章将讨论遗传学和 *RYR1* 基因。**第 2 章** 将讨论该疾病的总体临床特征。**第 3 章** 讨论神经和肌肉通常如何协同工作以及罹患 RYR-1-RD 会发生什么。之后的章节将讨论其他症状和并发症及其管理方法。

本指南无意取代您与您的医生或合格专业人员的讨论，也非旨在帮助您诊断疾病。而是帮助您了解该疾病，以便您可与您的医生就各种类型的护理进行配合。



有关其他资源，请单击上图或访问：

www.ryr1.org/ccg-introduction

第 1 章

RYR-1-RD 遗传学

医生可能使用的术语

常染色体显性：一个异常 *RYR1* 基因副本足以导致罹患疾病 (RYR-1-RD)。

常染色体隐性：*RYR1* 基因的两个副本都必须携带突变才会导致罹患疾病 (RYR-1-RD)。

携带者：携带单个隐性突变并且没有患这种疾病的人。对于 RYR-1-RD，携带者可能面临出现恶性高热 (MH) 的风险。携带者有 50% 的可能性将其突变遗传给其子女。

染色体：在大多数活细胞的细胞核中发现的一种线状 DNA 结构，以基因形式携带遗传信息。您体内的所有细胞均具有相同的染色体组。

复合杂合子：有两个相同基因的“劣质”副本，但基因副本突变的位置/类型不同。

新生突变：不是从父母任意一方遗传获得的 DNA 序列的新突变。

DNA：构成基因的遗传物质，存在于所有生物体中。

基因：决定特征的 DNA 单位或片段。基因带有构建蛋白质的指令。每条染色体上都有成千上万个基因。

杂合子：有一个基因的正常副本和一个基因的“劣质”副本。

纯合子：有同一基因的两个“劣质”副本。

医生可能使用的术语（续）

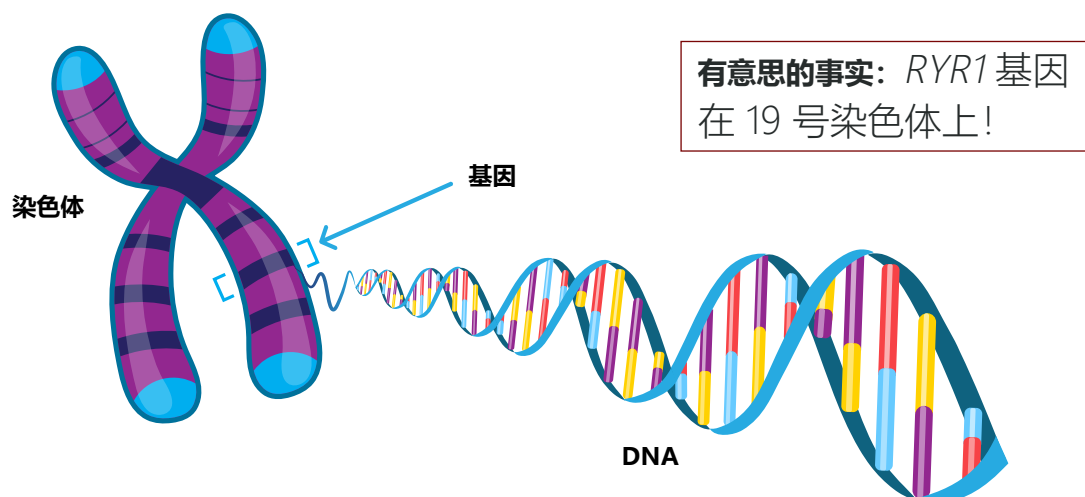
突变：基因的 DNA 序列的病原性（即致病性）变异，会影响该基因的功能及其相应蛋白（例如 *RYR1* 基因和 RyR1 受体）。

不断演进的“突变”定义

请注意：经典术语“突变”正在被淘汰。医生、遗传咨询师和科学家开始使用许多专业协会推荐的替代术语“致病性变异”或“可能致病性变异”。更改此术语是为了更好地反映每个人的基因都充满“变化”或“变异”这一事实，其中大多数是良性的或无关紧要的。但是，其中一些“变异”会引起疾病。这些在过去被称为“突变”，但如上所述，现在被称为“致病性变异”或“可能致病性变异”。对于某些“变异”，尚不清楚是否引起疾病。这些被称为“临床意义不明确的变异”，即“VUS”。由于“突变”一词仍然很常用，因此本《临床护理指南》将继续使用。

RYR-1-RD 是一种遗传病，这意味着一出生就有。RYR-1-RD 是因 **DNA** 变异引起。DNA 携带您所有的遗传信息。其为您身体的“蓝图”。您所有的 DNA 都紧密组合成被称为**染色体**的结构，该结构存在于您的所有细胞中。染色体由父母遗传给子女。

基因是染色体内的某一段 DNA 片段，携带形成每个个体特定特征的指令。由于基因由 DNA 组成，因此它是染色体的一部分。子女从亲生父母那里遗传获得所有基因。



科学家估计人类大约有 20,000 个基因。如果您将 DNA 视为蓝图，将身体视为房屋，则单个基因携带建造房屋一小部分的指令，例如烟囱。在生物学中，“房子”的一小部分是分子，通常是蛋白质。*RYR1* 基因携带被称为 1 型兰尼碱受体（有时被称为“RyR1 受体”或“RyR1 蛋白”；这些术语含义相同）的特定蛋白质的信息。RyR1 受体是一种特殊的蛋白质，是钙在肌肉细胞内运转的“通道”（或“通路”）。钙在肌肉细胞内的运转对于您的肌肉正常运作至关重要。有关 RyR1 受体的作用的更详细信息，**请参阅第 3 章 “钙和兰尼碱受体在 RYR-1-RD 中的作用”**。

基因如何指导合成蛋白质？

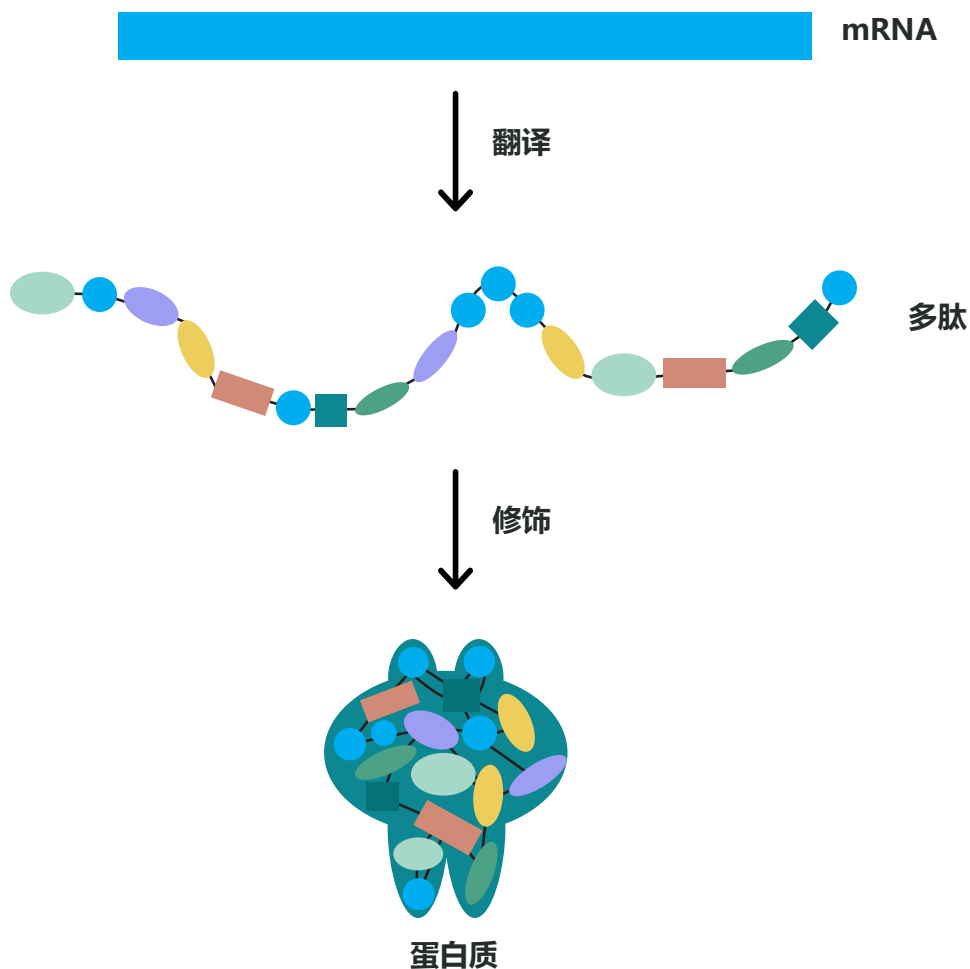
细胞通过几个步骤通过基因构建蛋白质。首先，将基因中 DNA 上包含的指令复制转换为可以理解的信息。该步骤称为**转录**，信息称为**信使 RNA (mRNA)**。该信息包含如何通过被称为外显子的基因片段构建蛋白质的重要指令。但是指令中还携带被称为内含子的 DNA 片段，这些片段并不重要，并非构建蛋白质所需。



因此，为了更易于读取信息，将内含子切掉。除去内含子后，外显子结合在一起就形成了成熟的 mRNA。此过程称为**拼接**。



将内含子从 mRNA 中去除后，细胞可以读取信息并构建蛋白质。mRNA 几乎就像一个配方一样，列出了细胞构建蛋白质所需的成分。蛋白质的主要成分称为氨基酸。氨基酸是构成蛋白质的“基本元素”。细胞读取 mRNA，以确定要制造的氨基酸以及应以何种顺序连接。当多个氨基酸连接在一起时，即会生成一条被称为“肽”或“多肽”的化学链。此过程称为**翻译**。最后，肽链折叠起来，并进行其他修饰，即成为完全成型的蛋白质。



这与 RYR-1-RD 有什么关系？

RYR-1-RD 由 *RYR1* **基因突变**引起。突变是指最终导致蛋白质异常的 DNA 中的变异（包含在基因中）。通常是遗传获得。突变是错误的指令，可能在蛋白质生成的任何步骤引起问题。对于 RYR-1-RD，*RYR1* 基因中的突变可能会导致：1) RyR1 蛋白质不能正常起作用和/或 2) 肌肉细胞产生的 RyR1 蛋白质数量减少。科学家发现有 200 多个引起 RYR-1-RD 的 *RYR1* 突变。您收到的基因检测报告可能涉及您 *RYR1* 基因特定外显子中 DNA 的突变，这可能导致 RyR1 受体中的氨基酸发生变化。您的基因检测结果也可能涉及“临床意义不明的变异 (VUS)”。VUS 是您的 *RYR1* 基因中的突变，但科学家们不确定该突变是否确实导致 RYR-1-RD。

RYR-1-RD 中最常见的突变有几种。包括：

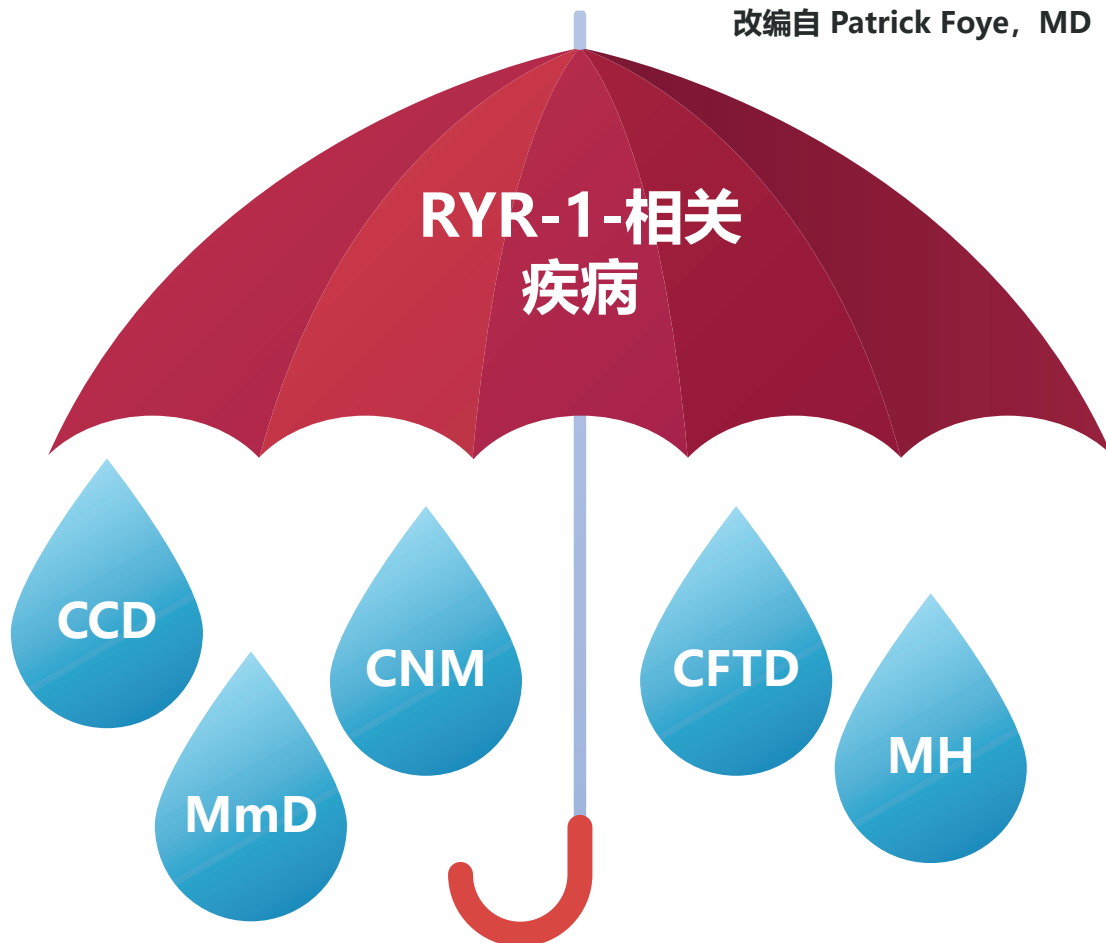
- 1) 错义 - 这是 DNA 中的一种突变，导致将错误的氨基酸掺入 RyR1 受体。这会导致 RyR1 受体功能异常，从而导致 RYR-1-RD。
- 2) 无义 - 这是 DNA 中的一种突变，告诉细胞在完成之前停止制造 RyR1 受体。这会造成 mRNA 缩短，从而导致 RyR1 受体缩小和/或每个细胞产生的 RyR1 受体数量减少。这可能会造成 RyR1 受体功能异常，从而可能引发 RYR-1-RD。

RYR-1-RD 有几种类型。过去这些通过从肌肉活检中获得的肌肉细胞外观来表征。但是，请务必记住，RYR-1-RD 诊断最可靠方法是基因检测，如果您已经通过基因检测得出诊断，则可能不需要进行肌肉活检。这些疾病类型的症状及其严重程度各不相同。某些形式 RYR-1-RD 是先天性的，这意味着临床症状从出生或婴儿时期就出现。其他形式则可能出现于童年时期、青少年时期甚至成年时期。对于一些原本健康的人，医疗问题只会在特定条件下出现，例如麻醉或运动（**请参阅第 4 章“恶性高热 (MH)”**）。您罹患的 RYR-1-RD 类型取决于：

- 您携带的 *RYR1* 突变的类型
- *RYR1* 基因中突变的特定位置
- 基因改变对 RyR1 蛋白的结构、功能和/或数量的特异性影响

RYR-1-RD 类型

改编自 Patrick Foye, MD



中央轴空病 (CCD)
多微小轴空病 (MmD)
中央核肌病 (CNM)
先天性肌纤维类型不均 (CFTD)
恶性高热 (MH)

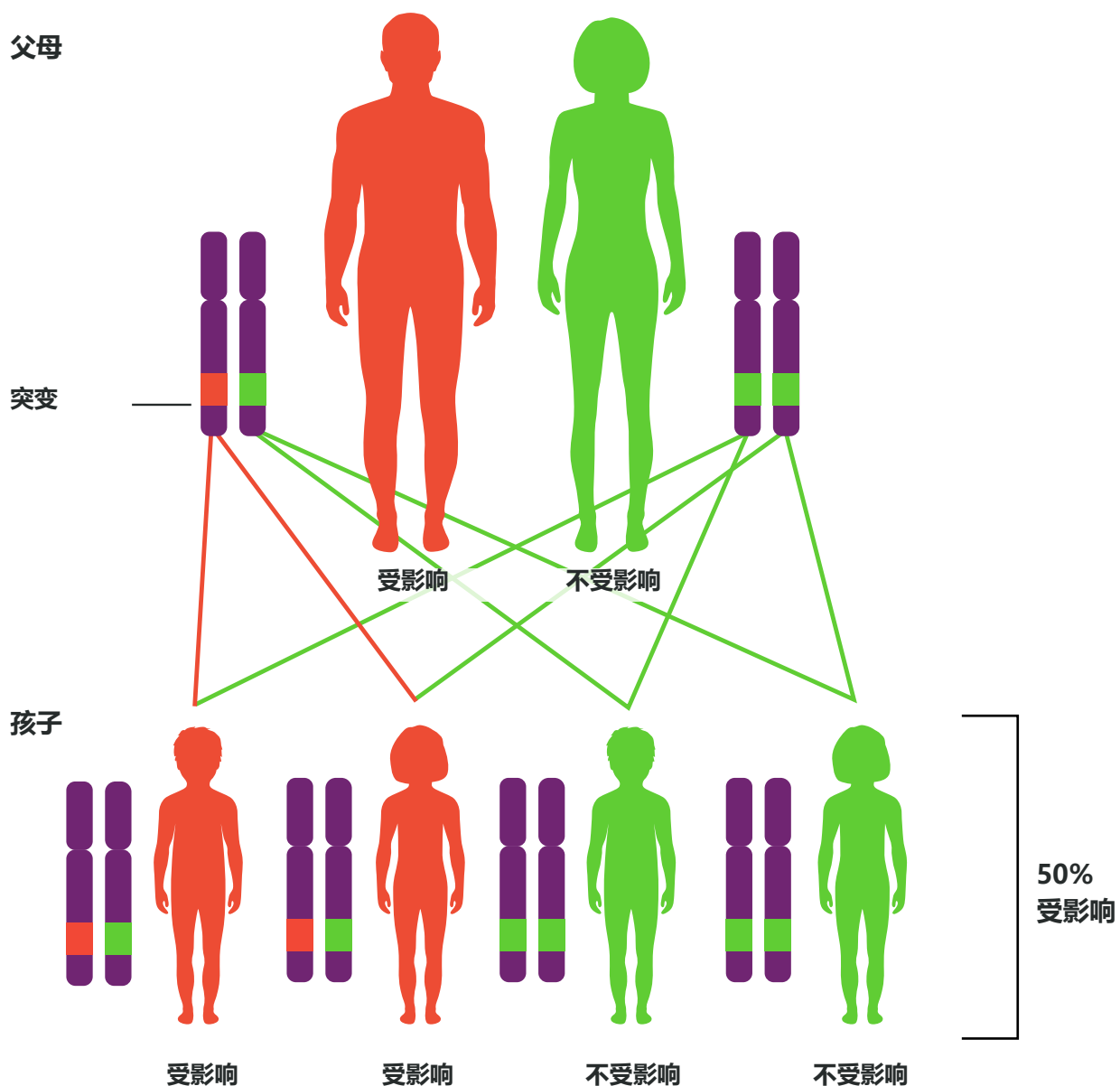
RYR-1 相关疾病 (RYR-1-RD) 是一个“伞式”术语，涵盖了 *RYR1* 基因突变引起的肌肉疾病。包括以下疾病：过去根据组织病理学分类，即根据肌肉活检在显微镜下的外观（例如中央轴空病、多微小轴空病、中心核肌病和先天性肌纤维类型不均）采用名称的疾病。此外，许多情况下恶性高热 (MH) 是由于 *RYR1* 基因中的突变引起。

RYR-1-RD 如何遗传获得？

您遗传获得每个基因的两个副本，从生父和生母处分别遗传一个。您有两个 *RYR1* 基因的副本。

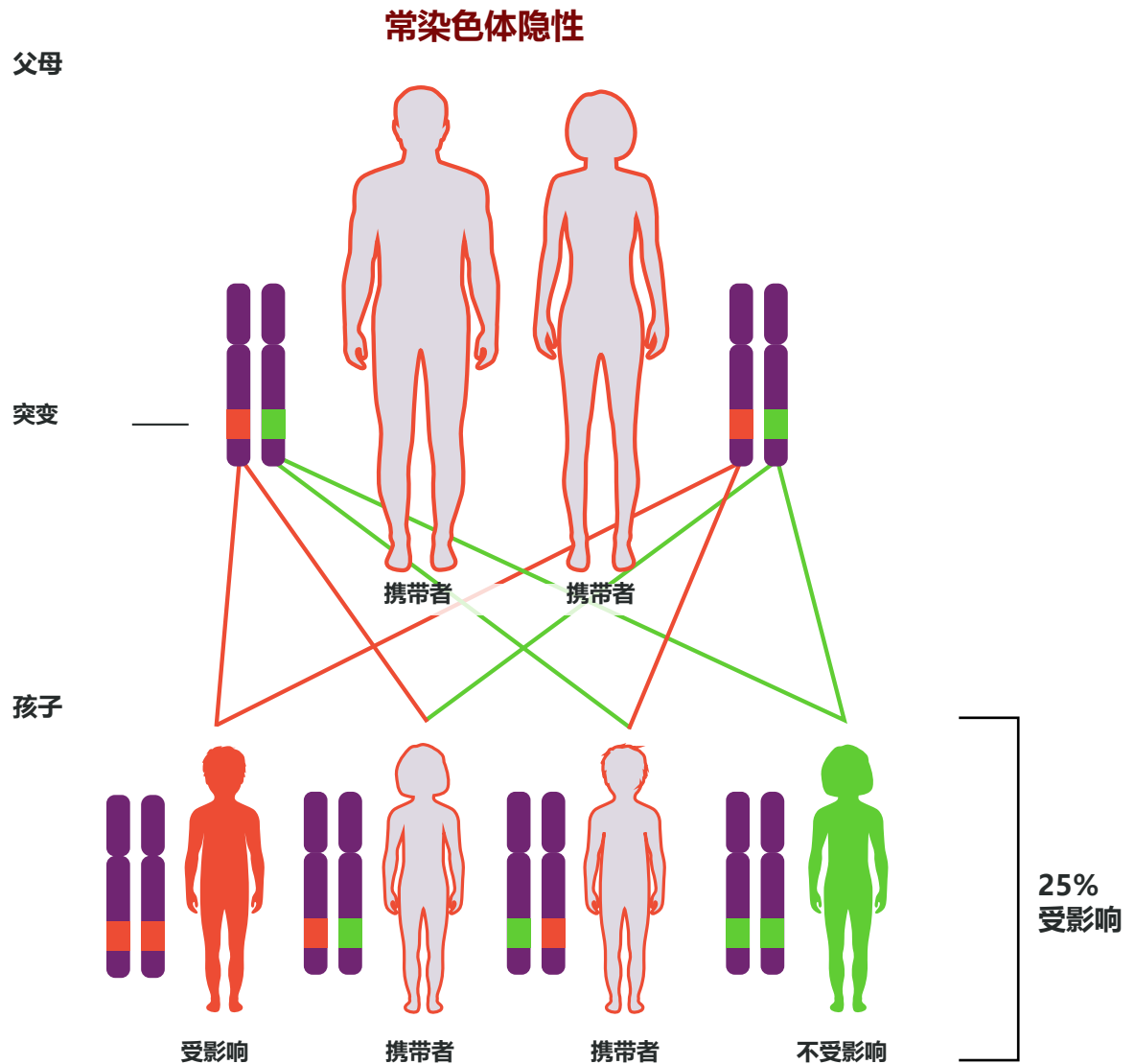
RYR-1-RD 遗传类型	
常染色体显性	在常染色体显性遗传中，每个细胞中一个基因突变副本足以导致受到影响。许多情况下受影响的人是从受影响的父母那里遗传获得疾病。另外有些情况是，该病可能是由于该基因中的新突变（ <i>新生突变</i> ）引起的，在并无家族病史的人中发生。
常染色体隐性	在常染色体隐性遗传中，每个细胞中该基因的两个副本均携带突变。患有常染色体隐性遗传病的个体的父母双方均携带一个突变基因副本，但通常不显示该病的体征和症状。常染色体隐性遗传病通常在受影响家庭的多代中不发病。
新生突变	首次在一个家庭成员中出现（而在亲生父母双方中都不存在）的突变称为 <i>新生突变</i> 。这种突变发生在个体母亲的卵子或父亲的精子中。

常染色体显性



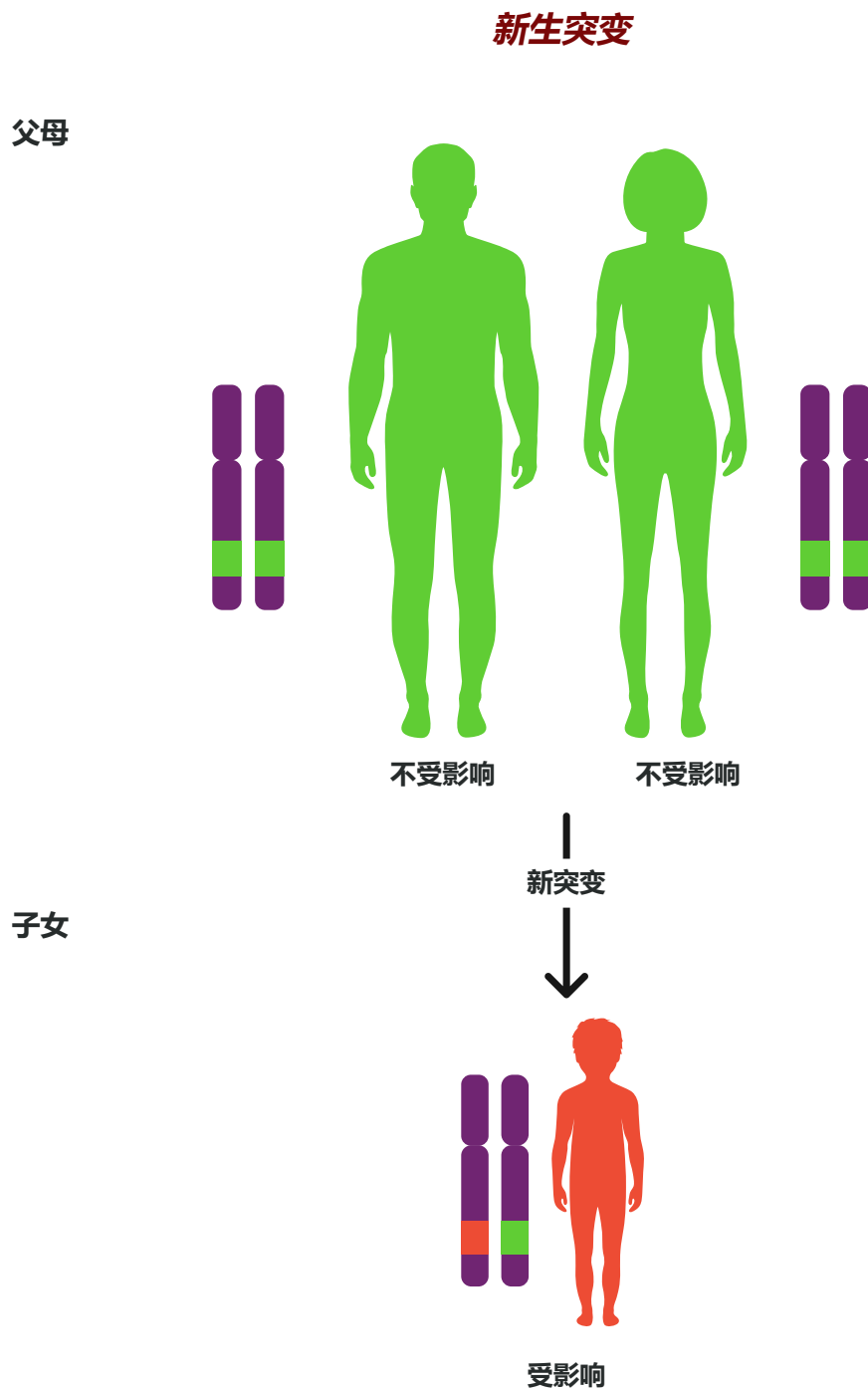
某些 *RYR1* 突变通过**常染色体显性**遗传传递。这意味着一个 *RYR1* 基因突变副本足以导致罹患 RYR-1-RD。如果父母一方是常染色体显性 RYR-1-RD，一方是无 RYR-1-RD（并且不是 *RYR1* 隐性突变的携带者），孕育的子女患 RYR-1-RD 的可能性为 50%。

来源 - ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns



其他 *RYR1* 突变通过**常染色体隐性**遗传模式传递。在这种情况下，仅当 *RYR1* 基因的两个副本均携带突变时，才会显示 RYR-1-RD 症状。当携带一个基因的两个“劣质”副本时，称为**纯合子**。当携带一个基因的一个正常副本和一个基因的一个“劣质”副本时，称为**杂合子**。对于 RYR-1-RD 常染色体隐性遗传形式，只有一个 *RYR1* 基因“劣质”副本（即杂合子）的人不会受到 RYR-1-RD 的影响。

如果父母双方分别携带一个 *RYR1* 基因“劣质”副本（即杂合子携带者），则孕育的子女有 25% 的可能性携带纯合子突变并罹患 RYR-1-RD。子女还有 50% 的可能性是杂合子突变，因此不会罹患 RYR-1-RD；但将成为突变 *RYR1* 基因的**携带者**。子女有 25% 的可能性从父母双方那里遗传获得 *RYR1* 基因的正常副本，这时不会患该病；也不存在恶性高热增高风险。

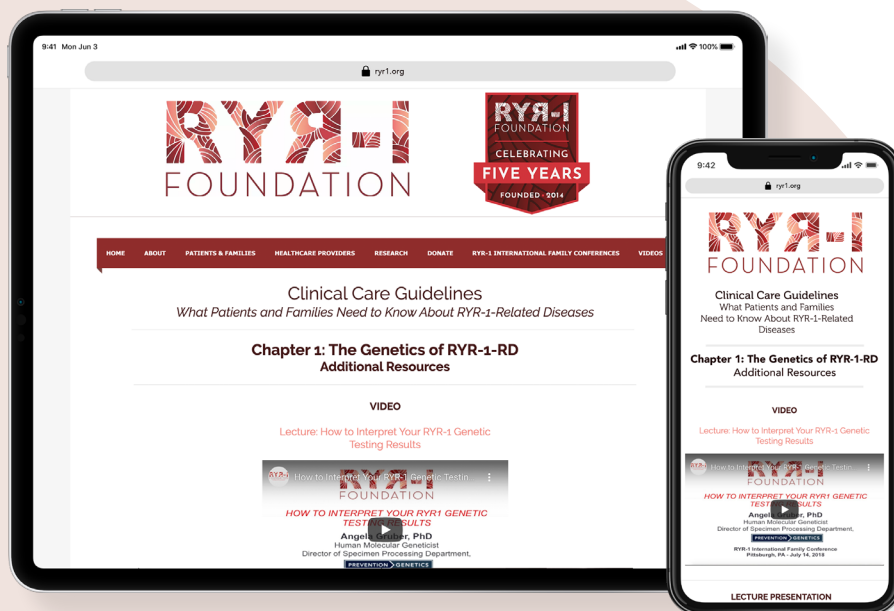


有些情况下常染色体显性突变是“全新的”或自发发生的，并不是从父母任意一方遗传获得。这称为**新生突变**，未从父母任意一方遗传获得导致 *RYR1* 基因中 DNA 序列发生变化的突变。父母生下另一个患有 *RYR1*-RD 的子女的可能性很小（1% 或更低）。但是，受影响的子女将把疾病传给他或她的子女的比例约为 50%。

不同类型的 RYR-1-RD 通过不同类型的遗传进行传递。例如，常见的一种 RYR-1-RD 被称为中央轴空病 (CCD)，通常遵循常染色体显性遗传规律。另一种类型为多微小轴空病 (MmD)，通常遵循常染色体隐性遗传规律。出现的症状的类型还取决于 *RYR1* 基因变异是常染色体显性遗传还是常染色体隐性遗传，尽管这可能是高度可变的。

遗传与疾病特征

特征	显性 <i>RYR1</i> 突变	隐性 <i>RYR1</i> 突变
体征/症状 首次出现于婴儿期	不常见	相当常见
体征/症状 首次出现于儿童期	常见	常见
体征/症状 首次出现于成年期	常见	罕见
影响眼部肌肉	罕见	相当常见
影响说话、 吞咽和咀嚼	罕见	相当常见
影响手和脚	罕见	罕见



有关其他资源，请单击上图或访问：
www.ryr1.org/ccg-genetics

第 2 章

RYR-1-RD 临床特征

医生可能使用的术语

麻醉：为辅助外科手术或医疗程序而接受的药物处理（药品）。全身麻醉会使您入睡。局部麻醉会使您的部分身体麻木，不会使您入睡。

先天性：一出生就有。

远端肌肉无力：四肢距躯干最远处小肌肉群无力。

组织病理学：活检取样后在显微镜下肌肉组织的外观如何。

肌张力减退：肌张力低 - 肌张力减退的婴儿会显得“松软”。

肌病：肌肉功能异常的肌肉疾病。

新生的：与新生儿有关。

神经肌肉疾病：一种影响肌肉、**神经/肌肉连接点**和/或控制其神经的疾病。

药物遗传疾病：疾病是由药物触发物激活的遗传性状。

预后：疾病的可能病程。

近端肌肉无力：躯干周围的肌肉或四肢较大的肌肉无力。

下垂：上眼睑下垂。

股四头肌：大腿前部的大块肌肉。

医生可能使用的术语（续）

体征：某种疾病的客观临床证据，其他人也可以观察到（例如下垂、长/窄脸、眼睛活动受限等）。

平滑肌：您无法控制的肌肉。这些肌肉可以在胃、肠、膀胱、子宫和血管等器官中找到。

静态症状：经常出现的症状。

症状：患者罹患的疾病的主观证据（例如疲劳、背痛、焦虑等）。

RYR-1-RD 被称为**神经肌肉疾病**，因为它会影响您的肌肉。本章主要阐述影响肌肉的临床特征。后面的章节将讨论 RYR-1-RD 的其他临床特征。

肌肉类型	
骨骼肌	这种肌肉附着在骨头上，是您移动时所使用的肌肉。
平滑肌	您无法控制的肌肉。这些肌肉出现在胃、肠、膀胱、子宫和血管等器官中。
心肌	心脏中的肌肉。
RYR-1-RD 主要影响 骨骼肌 ，但也可能影响 平滑肌 。	

通常，患有 RYR-1-RD 的人经常会出现静态肌肉无力，即总是存在肌肉无力的症状。这种无力通常会影响最靠近躯干的肌肉（**近端肌肉无力**）和控制眼球移动的肌肉（眼肌瘫痪）。

不同类型 RYR-1-RD 的差异很大：

- 体征和症状类型
- 出现体征和症状的时间
- 体征和症状的严重程度
- 显微镜载玻片上的活检肌肉组织外观 (**组织病理学**外观)
- 携带的 *RYR1* 突变

一些 RYR-1-RD 患者会出现肌肉痉挛和疼痛。有些人不能耐受高温或过量运动。这些被称为动态症状。许多类型的 RYR-1-RD 的体征和症状首次出现于婴儿期。其他则至儿童早期、青春期甚至成年期开始出现。还有其他一些突然出现在原本健康的人中。一些 RYR-1-RD 进展缓慢，而某些类型则根本不进展。

RYR-1-RD 可能与骨骼（骨）异常有关，包括胸壁畸形、脊柱侧弯和髋关节发育不良。**第6章“骨骼和关节/骨科学”**将讨论这些问题。

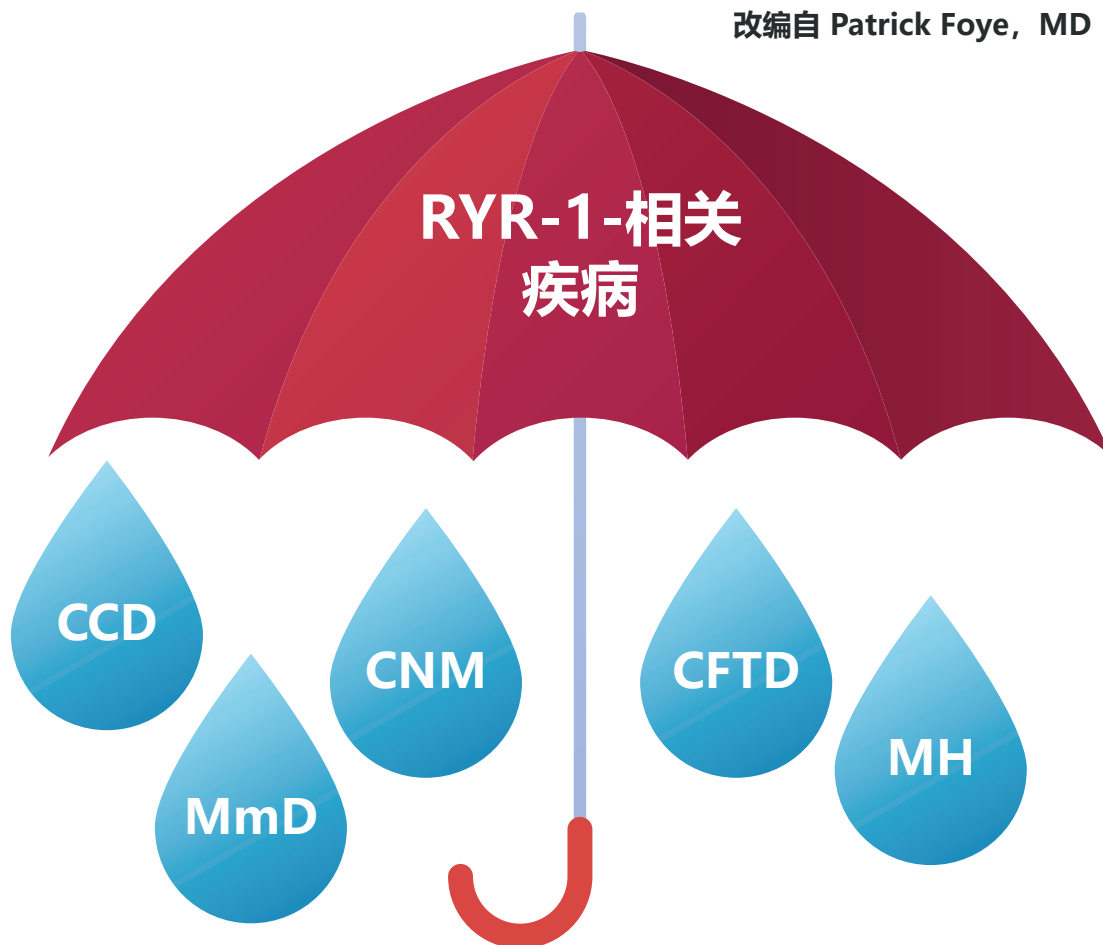
RYR-1-RD 常染色体显性和常染色体隐性形式可能具有相似的临床特征。基因测试可以确定类型。通常，显性 *RYR1* 突变与轻度类型 RYR-1-RD 相关。隐性 *RYR1* 突变通常会导致更多的无力、眼睛移动问题以及咀嚼和吞咽问题。

RYR-1-RD 过去根据从活检组织中取出然后在显微镜下观察得到的肌肉细胞组织病理学外观进行分类。然而，随着基因检测越来越普及，基于组织病理学分类的 RYR-1-RD 分类系统变得越来越不那么重要。实际上，一些经基因检测确诊的患者可能从未进行过肌肉活检。然而复杂性并不止于此，某些形式的 RYR-1-RD 并非基于肌肉活检，而是基于其临床特征（例如，“恶性高热易感症 (MHS)”）分类。最后，肌肉在不同年龄可能出现不同的形态，在一个年龄段可能出现一种类型的组织病理学分类，而在另一个年龄段却出现另一种不同的类型。这并不是说 RYR-1-RD 患者应该进行多次活检，而是要强调显微镜下的特定病理类型不如临床特征和基因突变重要。

下表阐述了不同的形式（基于肌肉活检外观）；请记住，此仅为概括性分类，各个病例有其特殊性。再次提醒，务必记得无论分类如何，所有形式的 RYR-1-RD 都是由于 *RYR1* 基因中的一个或多个突变引起。有关更多详细信息，**请参见第1章“RYR-1-RD 遗传学”**。

RYR-1-RD 类型

改编自 Patrick Foye, MD



中央轴空病 (CCD)

多微小轴空病 (MmD)

中央核肌病 (CNM)

先天性肌纤维类型不均 (CFTD)

恶性高热 (MH)

RYR-1 相关疾病 (RYR-1-RD) 是一个“伞式”术语，涵盖了 *RYR1* 基因突变引起的肌肉疾病。包括以下疾病：过去根据组织病理学分类，即根据肌肉活检在显微镜下的外观（例如中央轴空病、多微小轴空病、中心核肌病和先天性肌纤维类型不均）采用名称的疾病。此外，许多情况下恶性高热 (MH) 是由于 *RYR1* 基因中的突变引起。

不同的 RYR-1-RD 组织病理学类型

中央轴空病 (CCD)

通常 CCD 患者会表现出肌肉无力，尤其是骨盆和大腿周围。CCD 婴儿患者由于肌肉张力差而显得“松软”。他们可以坐立、爬行和行走的时间往往比较晚，但通常一旦开始行走，他们仍然能够行走。C-CD 患者还会出现轻微面部无力和轻度关节强直或强硬。在严重的情况下，CCD 患者会出现严重的身体残疾。他们甚至可能无法行走。CCD 可能因显性或隐性 *RYR1* 突变而引致。

多微小轴空病 (MmD)

MmD 的临床特征为轻度到危及生命。患典型形式的 MmD，肌肉无力始于婴儿期或儿童早期。肌无力在躯干和头/颈部肌肉中最明显。MmD 患者会出现胸部肌肉和脊柱周围肌肉的僵硬。也很难移动自己的眼睛。MmD 婴儿患者由于肌肉张力差而显得“松软”。他们需要更长的时间才能坐立、站立和行走。在严重的情况下，MmD 在出生前就已开始。患有这些形式，胎儿在出生前可能活动较少。某些患 MmD 个体可能需要轮椅才能行走，并可能需要呼吸支持。MmD 通常因隐性 *RYR1* 突变引致。

中央核肌病 (CNM)

CNM 可能进展缓慢。CNM 肌肉无力可能于从出生到幼儿期的任何时间开始。CNM 患儿需要更长的时间才能爬行或行走。CNM 患者也会出现面部肌肉无力。眼部肌肉不能很好地起作用（眼肌瘫痪），并且上眼睑会下垂（上睑下垂）。一些 CNM 患者可能需要轮椅，并且可能需要呼吸支持。CNM 可能因隐性 *RYR1* 突变而引致。

不同的 RYR-1-RD 组织病理学类型 (续)

先天性肌纤维类型不均 (CFTD)

CFTD 患者面部和眼睛肌肉无力。患者通常脸形长而窄且眼睑下垂（下垂）。出现不良的肌肉张力以及关节强直或强硬。CFTD 患者可能会感到肌肉疼痛、肌肉无力并容易疲劳。在极少数情况下，CFTD 患者的心肌会越来越弱且越来越大。

其他形式的 RYR-1-RD (并非基于肌肉活检)

恶性高热易感症 (MHS)

MHS 患者通常看起来很健康，无肌肉无力症状。但是，当他们接受某种类型的全身麻醉时，他们的体温会迅速升高，并且会出现肌肉痉挛和心跳加快。如果不及时治疗，这种被称为恶性高热 (MH) 的症状发作可能致命。值得注意的是，许多静态无力和/或具有上述病理模式的 RYR-1-RD 的患者还易感 MH。CCD 尤其如此，其中约 30% 的患者同时患有 MHS。

MHS 患者以及 RYR-1-RD 其他亚型的患者有时会出现与 MH 无关的高热、肌肉疼痛/痉挛和僵硬的症状。此类症状发作有时被称为“唤醒 MH”。尽管更准确地应该被称为“中暑”或“运动型热病 (EH)”。

RYR-1-RD 患者，尤其是 MHS 患者，也有出现运动型横纹肌溶解症 (ERM) 的风险，在锻炼过程中肌肉突然分解。

第 4 章 “恶性高热 (MH)” 将更详细地讨论 MH。

神经肌肉疾病管理

本手册将：1) 帮助您更好地了解 RYR-1-RD，2) 为您和您的家人提供有关如何进行 RYR-1-RD 管理的指南。并非所有标准都适用于所有 RYR-1-RD 患者。您和/或您的孩子需要的护理计划取决于特定疾病和症状。

通常，管理 RYR-1-RD 需一组专家参与。医生将密切关注以下方面：

- 脊柱
- 力量与运动
- 呼吸
- 咀嚼、吞咽和说话
- 营养

RYR1 突变的个体存在发生恶性高热 (MH) 的风险。关于这一点要了解更多，**请参阅第 4 章“恶性高热 (MH)”**，其中将详细讨论 MH。

多学科护理	
多学科护理 意味着您的护理由具有不同领域专业知识的专家团队管理。您可能在团队中看到以下类型的医生或专家：	
神经学家	专门研究神经系统疾病的医生。您可能需要看一个专门研究 神经肌肉 疾病的神经科医生。有关 RYR-1 相关医疗保健服务提供者的更多信息，请访问： www.ryr1.org/provider 。
理疗师 (物理医学与康复医师)	专门研究康复医学的医生，负责帮助诊断和管理与骨骼、关节和肌肉有关的问题，因为这些结构会影响活动能力和功能。
骨科专家	专门研究骨骼、关节和肌肉的医生。 请参阅第 6 章“骨骼和关节/骨科学” 。

多学科护理（续）	
职业治疗师 (OT)	帮助管理日常任务和活动的专家，特别是与精细运动技能（系纽扣、拉拉链、书写等）有关的活动。 请参阅第 7 章“进食、吞咽和说话”。
物理治疗师 (PT)	可以帮助您解决运动和日常活动问题的专家。 请参阅第 9 章“身体活动和物理疗法 (PT)”。
胸腔科医生	专门研究肺部的医生。 请参阅第 5 章“肺/肺病学”。
胃肠病学家 (GI)	专门研究胃和肠（包括进食问题）的医生。 请参阅第 7 章“进食、吞咽和说话”。
言语病理学家 (SLP)	帮助改善说话、语言、口头交流和吞咽问题的专家。 请参阅第 7 章“进食、吞咽和说话”。
心理学家	专门研究精神和行为的医生。
社会工作者	可以帮助您管理社会服务功能和整体健康的专家。
遗传咨询师 (CGC)	帮助个人和家庭了解其遗传病和遗传风险的专家。遗传咨询师可以帮助您理解并向您解释基因测试的结果。 请参阅第 1 章“RYR-1-RD 遗传学”。

您见到的第一个人可能是您的神经科医生（在某些情况下，您可能在见神经科医生之前先看遗传咨询师）。收到诊断后不久，神经科医生将与您讨论：

- 您的诊断
- 这种疾病的可能病程
- 子女和将来生育的子女可能患有 RYR-1-RD 的遗传风险
- 恶性高热的风险（**请参阅第 4 章“恶性高热 (MH)”**）
- 管理疾病的具体计划
- 可用的支持和资源

随访

随访的频率因人而异。小于 12 个月的婴儿通常每 3 或 4 个月去看一次医生。大一点的儿童通常每 6 到 12 个月去看一次医生。随访的频率也取决于疾病的严重程度。在每次随访中，您可能会收到有关以下方面的信息：

- 保持健康的体重
- 运动
- 良好的营养，包括维生素 D
- 免疫接种

肌肉疼痛

如果您或您的孩子出现肌肉疼痛，医生可能会建议采用按摩疗法或服用非处方止痛药。一些专门研究 RYR-1-RD 和麻醉的医生会开具**丹曲林**来治疗肌肉疼痛。这可能仅对具有特定突变和临床症状的患者有效，并且对于其他情况可能会使症状恶化，因此仅应在有 RYR-1-RD 经验的临床医生的指导下使用。

运动不耐症

如果您或您的孩子不能长时间运动，医生可能会建议您改变活动方式。帮助对抗运动不耐症的其他策略是经常补水，多“小憩”，并在室外温度高的时候避免运动。医生可能还会建议采用助行架、助行车或轮椅帮助您行走。

眼睛问题

对于眼睛问题，您可能必须去看眼科医生（眼科专家）以评估眼睛移动和/或下垂眼睑。眼睑闭合不完全的个体（在睡觉时尤为可能发生）存在发生角膜损伤的风险，应考虑泪液或其他形式的眼部保护（请咨询您的眼科专家（“眼科医生”）以获得最佳建议）。

住院治疗

如果您或您的孩子需要住院，神经科医生应该会提供有关您的诊断和需求的信息。

Brentney 的故事

Brentney 出生于 1993 年，她的父母在她出生时就注意到了异常。医生告诉她的家人说，她可能永远不能走路和说话。然而每一天 Brentney 都在不断超出所有人的预期。

与许多其他患有 RYR-1 相关疾病的患者一样，Brentney 最初被误诊。由于她在 2015 年健康状况急速下降，她和家人对她的最初诊断表示怀疑，故而进行了基因检测。直到 2016 年 1 月，22 岁的

Brentney 才收到了正确的诊断——RYR-1 相关的疾病。

“在遇到 RYR-1 社团的其他人之前，没有人能完全理解我的经历……为此，我永远感激。”

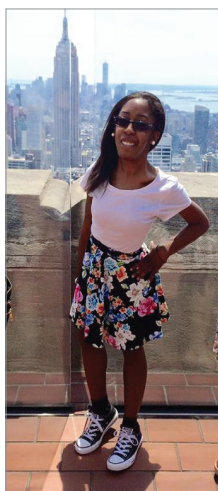
BRENTNEY，患有 RYR-1 相关疾病

尽管还有许多未解决的问题和无数次就诊，Brentney 和她的家人仍

然保持乐观、充满希望、给别人以鼓舞。2016 年 5 月 6 日，Brentney 毕业于三叉戟技术学院，获得副学士学位。尽管这一路上出现了一些严重的健康障碍，但 Brentney 从未被打倒过。她实现了人生中的一个里程碑，这是任何人都无法从她身上夺走的。

作为 2016 年首届 RYR-1 国际家庭会议的与会者，Brentney 亲身体会到了 RYR-1 基金会的价值。Brentney 解释说：“在发现 RYR-1 基金会之后，我终于可以与我感同身受的人相识相会。”

要观看有关“Brentney 的故事”的视频，请访问：www.ryr1.org/brentney



第 3 章

钙和兰尼碱受体在 RYR-1-RD 中的作用

RYR-1 和骨骼肌

1 型兰尼碱受体 (RyR1) 在确定骨骼肌何时以及产生多少力方面起着核心作用，而骨骼肌是行走、移动和举起物体等日常活动所必需的。肌肉收缩取决于钙离子。钙离子含量越高，产生的力越大。在静止的肌肉细胞内，钙储存在称为肌质网 (SR) 的隔室中。RyR1 是门卫，负责在需要肌肉收缩时从 SR 储存隔室释放钙离子。RyR1 钙门卫功能由另一种被称为二氢吡啶受体 (DHPR) 的蛋白质机械地控制着。当骨骼肌放松时，DHPR 可使 RyR1 蛋白保持关闭状态，从而使钙保留在 SR 储藏隔室中。请参见图 3.1。

当我们决定移动身体的一部分时，大脑会发送通过神经传递到骨骼肌的电脉冲（“神经信号”）。神经信号促使 DHPR 拉动 RyR1 门卫以打开 RyR1 通道，以允许钙离子从 SR 储藏隔室通过 RyR1 通道流入细胞内部（细胞质）。钙离子（通过 RyR1 通道从 SR 进入细胞质）能够与肌肉成分结合，从而导致肌肉缩短或收缩，从而产生力。释放的钙越多，收缩越强，产生的力越大。请参见图 3.2。

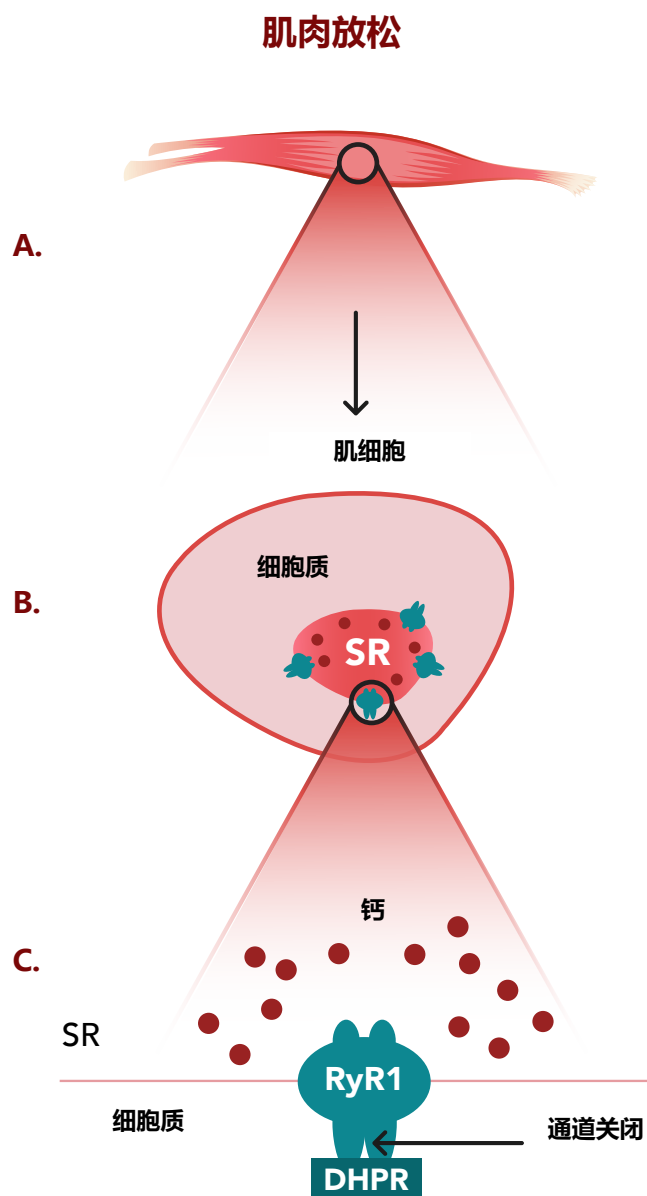


图 3.1 - A. 肌肉处于放松未收缩的状态。**B.** 放松状态下 肌肉细胞的放大视图中，肌质网 (SR) 中存在钙离子，但 细胞质内则没有。**C.** SR 壁放大视图中，DHPR 尚未激活，并且 RyR1 受体是关闭的，可防止钙离开 SR 并进入 细胞质。

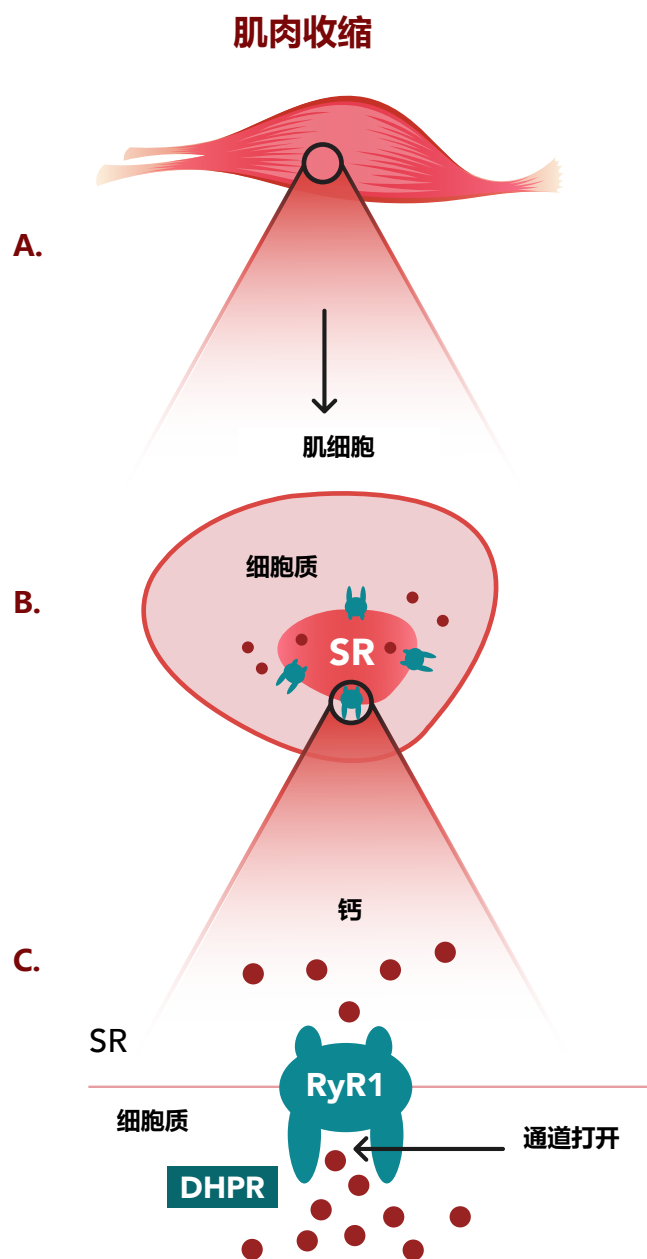
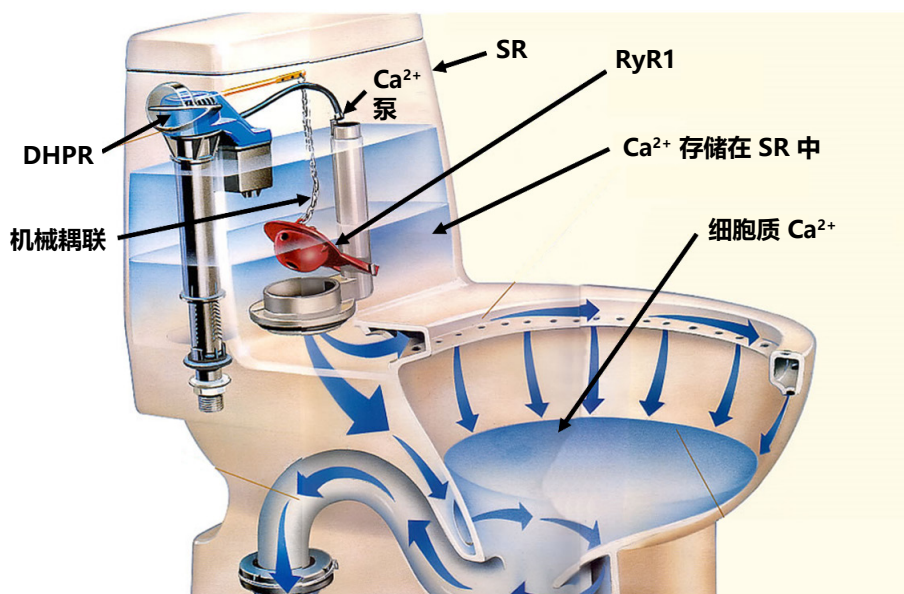


图 3.2 - A. 肌肉处于收缩状态。**B.** 处于收缩状态的 肌肉细胞的放大图中，钙离子已经离开 SR，目前在细胞质中。**C.** SR 壁的放大视图中，DHPR 已激活，RyR1 受体从关闭变为打开。这允许钙离子离开 SR 并进入细胞质。进入细胞质后，钙即可以继续进行肌肉收缩的下一阶段。

该过程类似于马桶冲水。在此类比中，便池是细胞（细胞质）的内部，水箱是 SR 钙储存隔室，水代表钙 (Ca^{2+}) 离子。马桶冲水的动作为将水（钙离子）从储水箱 (SR) 释放到便池（细胞内部或细胞质）中。整个过程由抽水马桶把手 (DHPR) 来控制，拉动抽水马桶挡板 (RyR1) 来打开管道，以使水从储水箱流到便池。请参见图 3.3。拉动手柄的个体类似于“神经信号”，促使 DHPR 打开 RyR1 门卫通道。拉动手柄 (DHPR) 时，将打开挡板 (RyR1)，以将水（钙）从储水箱 (SR) 释放到便池（细胞质）中。因此，冲洗代表钙离子从 SR 储藏隔室流入肌肉收缩和力量产生所需的细胞质中。

一次释放的水越多，冲洗力（肌肉收缩）越强。当肌肉需要放松时，神经信号结束，DHPR 关闭 RyR1 钙门卫通道，另一种蛋白质将钙从细胞质中泵回到 SR 中进行储存（这类似于重装水）。

EC 耦联类似于马桶抽水



要观看 Robert T. Dirksen 博士介绍 RyR1 受体的视频，请单击左侧的图像或访问：
www.ryr1.org/ccg-calcium

图 3.3 - 来源：Robert T. Dirksen 博士。“钙在 RYR-1 肌病中的作用，非常简单。”在 2016 年于马里兰州巴尔的摩举行的 RYR-1 国际家庭会议上展示：

www.ryr1.org/conference2016

RyR-1-RD 发生了什么变化?

RYR1 基因中的突变引起 RyR1 受体出现问题，从而影响骨骼肌正常运作的能力。*RYR1* 基因中的突变可能会导致各种肌肉问题，包括肌肉无力、肌肉疼痛、肌肉分解以及对某些形式的麻醉产生可能致命的反应（“恶性高热 (MH)”）。

如有一些突变，RyR1 门卫则会有漏洞。钙从储藏隔室逸出进入细胞质，这与水由于挡板泄漏而从储水箱漏入便池时发生的情况相同。这导致在冲水时可释放的水更少（导致“弱”冲水）。以此类推，RyR1 泄漏导致更少的钙储存在 SR 中以支持肌肉收缩（导致“较弱”的收缩）。其他突变可能导致细胞无法形成足够的 RyR1 通道，从而导致更少的钙离子能够流入细胞质，进而导致收缩减弱。此外还有其他突变，导致 RyR1 门卫通道不允许钙离子轻易地从 SR 储藏隔室流到细胞质，同样的导致可用于收缩的钙减少，因此产生的力降低（导致肌肉无力）。



有关更多资源以及“钙在 RYR-1 肌病中的作用”的演讲，请单击上图或访问：www.ryr1.org/ccg-calcium

第 4 章

恶性高热 (MH)

医生可能使用的术语

全身麻醉：在外科手术或医疗程序中接受的药物。全身麻醉会使您入睡。

超代谢：身体的新陈代谢异常高。

局部麻醉：在外科手术或医疗程序中接受的药物。局部麻醉会使您的部分身体麻木，不会使您入睡。

肌痛：肌肉疼痛。

药物遗传疾病：由药物触发物激活的遗传性状。

横纹肌溶解：肌肉纤维的死亡，将其内容物释放到血液中。

可变的外显率：突变或变异具有各种各样的体征和症状，并且症状并不总是出现。

恶性高热 (MH) 是一种反应，您的身体因某些麻醉（药物）触发而过热至肌肉分解的程度。这是紧急医疗事件。如果出现 MH 的人得不到及时治疗，MH 可能导致肾脏衰竭、脑损伤、心脏骤停、其他器官衰竭甚至死亡。MH 通常被称为**药物遗传疾病**。这意味着某些人对此具有遗传易感性（由于基因突变），但除非出现麻醉（药物）触发因素，否则他们不会 MH 发作/危象。这通常被称为“恶性高热易感症 (MHS)”。MHS 个体还可能因其他外部触发因素（例如强体力活动）而出现其他症状，例如**横纹肌溶解**（肌肉分解）、严重的肌肉痉挛和僵硬和不耐高温。

在某些情况下，MHS 会在并未出现肌肉无力症状的个体中发生；换言之，MHS 个体的力量正常（甚至较强），而他们唯一的“症状”就是 MH 反应的易感性。然而 MHS 也可能出现于存在典型肌病体征和症状（肌无力）的 RYR-1-RD 患者中（**请参见第 2 章 “RYR-1-RD 临床特征”**）。

导致 MH 的诱因包括某些药物，通常用于手术前**全麻**（使您入睡）。全身麻醉可用于多种环境，包括手术室、急诊室和重症监护室 (ICU)。已知会触发 MH 的特定药物包括：琥珀酰胆碱（静脉给予）和吸入式气体麻醉剂（例如异氟烷、七氟醚和地氟醚，通过呼吸管给药）。

恶性高热易感症 (MHS) 的遗传学

MHS 的遗传学很复杂。在大多数情况下，它呈现**常染色体显性遗传**性状。这意味着，如果您患有 MHS，您的父母中的一方也可能患有 MHS。这也意味着您的每个子女都有 50% 的可能性遗传获得 MHS。但是，在极少数情况下，患者的 MHS 是**新生**的，这意味着此人是家族中第一个罹患 MHS 的人。医生还发现**常染色体隐性** *RYR1* 突变患者出现 MH。

已有许多已知的 *RYR1* 突变被证实会引起 MHS。大多数是常染色体显性突变。大多数 MHS 患者没有明显的肌肉无力症状。尽管可能不耐受高温和/或运动，或者在极冷的温度下可能会肌肉僵硬，但似乎健康甚至强壮。无论如何，所有 MHS 患者均应测试 *RYR1* 突变。此外，应假定所有携带 *RYR1* 基因突变/变异的患者均存在 MH 风险。

与 MH 相关的 *RYR1* 突变显示**可变的外显率**。这意味着一个人可能在第一次发生 MH 反应之前毫无困难地经受过多次触发暴露。更让人困惑的是，具有**相同**突变的人（包括同一家族的成员）在临床上可能看起来有所不同，有些人可能对热敏感，有些人可能会对麻醉产生 MH 反应，有些人可能运动会引起横纹肌溶解，有些可能不存在这些情况下的问题。



麻醉相关 MH

MH 的经典定义包括对某些种类的全身麻醉和/或特定药物的**代谢**反应（例如高温、大量呼出二氧化碳、快速心律和横纹肌溶解）。皮下注射实施的“局部”麻醉通常不会引发 MH。全身麻醉中应避免使用两种麻醉相关药物：

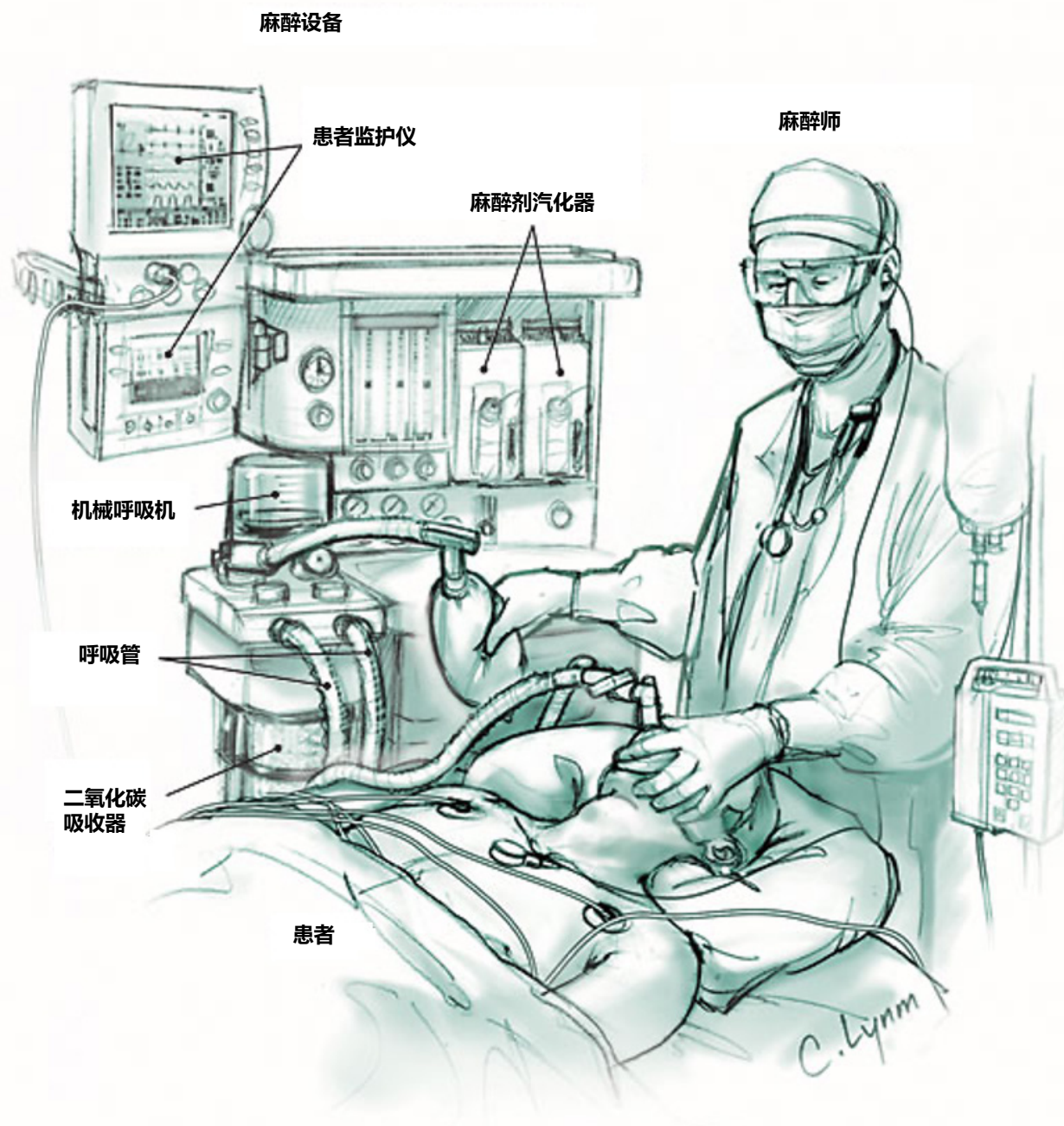
- **吸入气体**：这包括异氟烷、七氟醚、恩氟烷、醚、氟烷、甲氧基氟烷和地氟醚。
- **琥珀胆碱**：这是用于使肌肉暂时麻痹的静脉注射药物，通常在手术之前和期间或在紧急医疗情况下用于全身麻醉。它会立即使您的肌肉麻痹，通常作用会很快消退。

当携带与 MH 相关的 *RYR1* 突变的人接受此类药物并发生 MH 反应时，*RyR1* 受体保持打开状态，并让过多的钙进入肌肉细胞。这会引发肌肉不断收缩，并导致横纹肌溶解（横纹肌细胞会消耗掉所有能量并死亡）。横纹肌溶解会释放热量。它还会向血流中释放出高水平的钾和一种被称为肌红蛋白的肌肉蛋白。这会导致尿液变成深色。血液中的钾和肌红蛋白含量过高会严重损伤其他器官并危及生命。

通常发生 MH 反应的人会出现以下症状：

- 危险的高体温
- 心律过快
- 呼吸急促
- 全身骨骼肌肉僵硬
- 横纹肌溶解症（肌肉分解）
- 血液中的酸呈高水平
- 黑尿

当发生 MH 反应时，医生应立即停止气体麻醉，并使用无触发物的药物维持麻醉。应为患者降温并增加患者吸入的氧气量。此外，还应通过静脉注射被称为**丹曲林**的急救药物来治疗患者。度过危险期后，通常将患者送入重症监护室 (ICU)。在重症监护室，患者可能会继续接受丹曲林，医生会监视患者的并发症，例如器官损伤和血凝块。



患者在手术室接受麻醉师全身麻醉的图示。携带 *RYR1* 突变的患者存在发生恶性高热 (MH) 的风险，这是一种对全身麻醉的潜在致命反应。

来源: JAMA.2005;293(23):2958. doi:10.1001/jama.293.23.2958

如何诊断 MHS?

MHS 诊断基于:

- **您的家族史:** 父母和/或兄弟姐妹是否出现暗示 MHS 的症状或体征 (例如发生 MH 和/或横纹肌溶解) ?
- **您自己过去的病史:** 您是否出现暗示 MHS 的症状或体征 (例如发生 MH 和/或横纹肌溶解) ?
- **基因测试:** 您或家人是否对 *RYR1* 突变 (以及与 MHS 相关的其他突变) 进行了基因检测?

基因检测有时并不充分。有时, 基因检测是阴性的或不确定的。在这种情况下, 如果仍在临床上怀疑某个人可能患有 MHS, 则可能需要进行特殊的肌肉活检。这种特殊的肌肉活检称为咖啡因 - 氟烷挛缩试验 (CHCT), 是诊断 MHS 的黄金标准。北美只有五个中心可进行这种测试:

- 多伦多总医院, 加拿大多伦多
- 健康科学统一服务大学, 美国马里兰州贝塞斯达
- 加州大学戴维斯分校, 美国加利福尼亚
- 明尼苏达大学, 美国明尼苏达州明尼阿波利斯市
- 维克森林浸会医学中心, 美国北卡罗来纳州温斯顿-塞勒姆

有关可进行此测试的欧洲中心, 请参阅欧洲恶性高热小组网站:

www.emhg.org/mh-units-map。

如果我需要手术怎么办?

所有麻醉医师均应假设所有携带 *RYR1* 突变的人均存在 MH 风险。如果您告知您的外科医生和麻醉师您携带 *RYR1* 突变和/或患有 MHS, 他们可以采取预防措施并为您提供对您而言安全的其他种类的麻醉剂。

注意事项:

- 购买并佩戴注明您存在 MH 风险的医疗 ID，防止紧急情况
- 尽早（早在手术当天之前）将您携带 *RYR1* 突变和患有 MHS 告诉您的医生和麻醉师（给他们留出时间准备器械和药物并采取预防措施）
- 手术前无需使用丹曲林治疗
- 手术前不需要肌肉活检
- 手术后您无需比其他人留院更长时间
- 您可以与其他患者被带到同一康复室（医院通风良好，因此空气中几乎没有麻醉气体可触发 MH）

“唤醒” MH

在极少数情况下，即使未接受麻醉，也可能会出现 MH 类似的反应。无人知晓是什么原因引起的，但压力、体育锻炼、热量和疾病会综合触发反应。术语“唤醒”MH 存在争议，因为经典定义称 MH 是对麻醉的反应。因此，有些医生不使用“唤醒”MH 一词，而是使用其他名称，例如“MH 样”反应。

横纹肌溶解症 (ERM) 或运动型热病 (EHI)

曾经 MH 发作或有 MH 家族史的人也可能对高温和剧烈运动敏感。此外，原本健康的人可能会被诊断出患有 MHS，因为他们无法耐受高温或发生过 ERM 或 EHI。*RYR1* 突变与多达 30% 的 ERM 发作相关。MH 与 ERM/EHI 之间存在关联，但无人知晓这种关联相关程度。

ERM/EHI 与 MH 很相像，只是其发生于剧烈运动、极热或剧烈运动及极热两者同时存在的情况，而不是气体麻醉和/或接受琥珀酰胆碱。其他触发因素可能包括药物和疾病，例如病毒感染。发作时，肌肉细胞死亡并将其内容物释放到血液中。发作的人感到剧烈的肌肉疼痛。他们的尿中含有横纹肌溶解的产物，因此变成深色。他们的血液中一种被称为肌酸磷酸激酶 (CK) 的蛋白质可能达到峰值。如果不就 ERM/EHI 进行治疗，则可能导致肾衰竭、血栓、心律不齐甚至死亡。

发生 ERM/EHI 时，医生会检查患者并确定是否将其视为门诊患者或收入 ICU。这取决于反应的严重程度。

如果您接受门诊治疗，医生可能会建议您：

- 休息
- 补水 - 大量喝水
- 充足的睡眠
- 避免过热
- 在一段时间内避免运动
- 避免使用可能再触发另一事件的药物（请务必阅读所服用药物的潜在副作用）
- 不要摄取咖啡因
- 冰浴（足球运动员等会采用）

如果 ERM/EHI 严重到您需要进入 ICU，您可能会接受：

- 丹曲林治疗
- 静脉输液
- 透析，如果您发生肾脏损伤并且无法产生尿液
- 建议避免可能再引起另一事件的药物
- 给身体降温（冷静脉注射液和冷却毯）

ERM/EHI 事件挺过后，您的医生将为您提供有关恢复运动或活动的建议。除非您有中暑或横纹肌溶解史，否则不必避免所有运动。还有一些注意事项：

- 开始运动或运动计划之前，先与您的医生讨论。
- 避免过热或过冷。
- 避免剧烈运动，听从自己的身体。
- 避免过度训练，将肌肉练到超出力竭/疲劳点。
- 如果您生病或最近摄入了药物或酒精，请不要在极热或极冷的环境下进行剧烈运动。
- 运动时保持身体的水份。
- 佩戴急症医疗识别，例如 MedicAlert、SOS 项链或手镯。
- 确保可获得冷却治疗。
- 运动之前，请勿使用 NSAID（例如阿司匹林、布洛芬）治疗头痛、疼痛或发烧。如果生病，请等到康复再进行。

Cody 的故事

作为 2008 年 NHL 选秀的第十顺位，Cody Hodgson 拥有光明的 NHL 职业生涯。在六年的职业生涯中，Cody 曾为温哥华加人队、水牛城军刀和纳什维尔掠食者效力。尽管 Cody 一直出现肌肉抽筋，但他误认为这些是竞技运动员普遍会出现的症状。他回忆说，随着在职业比赛中症状变得更加严重，“我知道我必须接受治疗了”。他经历了许多痛苦的体征和症状，包括：呼吸困难、心律不齐，严重低血压导致昏厥和茶色尿液。最终这些症状严重到了不得不住院的地步，Cody 于 2015 年入院治疗，当时医生诊断他患有横纹肌溶解症，这是一种与肌肉异常分解有关的严重且可能致命的疾病。



2018 年 RYR-1 国际家庭会议 Cody (右) 与 Lindsay Goldberg (左) 和 Cody 的兄弟 Clayton (中)。

在效力于掠食者队的 2015-2016 年赛季，Cody 被转介给麻醉学家兼世界一流恶性高热（通常是因 RYR1 基因突变引起的肌肉疾病）专家之一 Sheila Riazzi 博士。RYR-1 基金会科学顾问委员会成员 Riazzi 博士很快意识到，Cody 频繁伤病、严重症状和横纹肌溶解都是由 RYR-1 相关的恶性高热引起的。她下达医嘱对他进行基因检测和肌肉活检，从而证实了自己的诊断。

从 Riazzi 博士那里获得的诊断让 Cody 如释重负。Cody 说：“你忍受了很多伤痛，打冰球会伤身体，但是当你不知道自己的身体到底在发生什么时，你会陷入无止境的恐惧。”

Riazzi 博士告知 Cody RYR-1 基金会的存在，并让他与总裁 Michael Goldberg 博士联系。在 2018 年初与 Goldberg 博士会面并进一步了解 RYR-1 基金会的工作后，Cody 说：“**希望 RYR-1 基金会和我不仅可以推动疾病治愈方法的开发，而且可以帮助现在受其影响的父母、患者和家庭，使他们能够更好地了解自己的病情，采取适当的预防措施并获得治疗。**”

要观看有关 “Cody 的故事” 的视频，请访问：www.ryr1.org/cody

我可以重新开始运动吗？

与您的医生谈谈恢复运动并按照医生的指示进行随访。发作过 ERM/EHI 的人通常可以逐渐恢复运动。通常，您可先进行一定时间的轻度活动。如果您没有出现任何 ERM/EHI 症状，通常可以重新开始运动。与医生跟进状况非常重要。如果您出现肌肉无力、抽筋、肿胀或疼痛等症状，也应该去看医生。

他汀类

如果胆固醇高，人们会服用他汀类药物。服用他汀类药物的人中约有 10% 至 29% 会产生被称为**他汀类肌病**的副作用。他汀类肌病的症状可能包括：

- 肌肉无力
- 绞痛
- 肌肉疼痛
- 肌肉肿胀

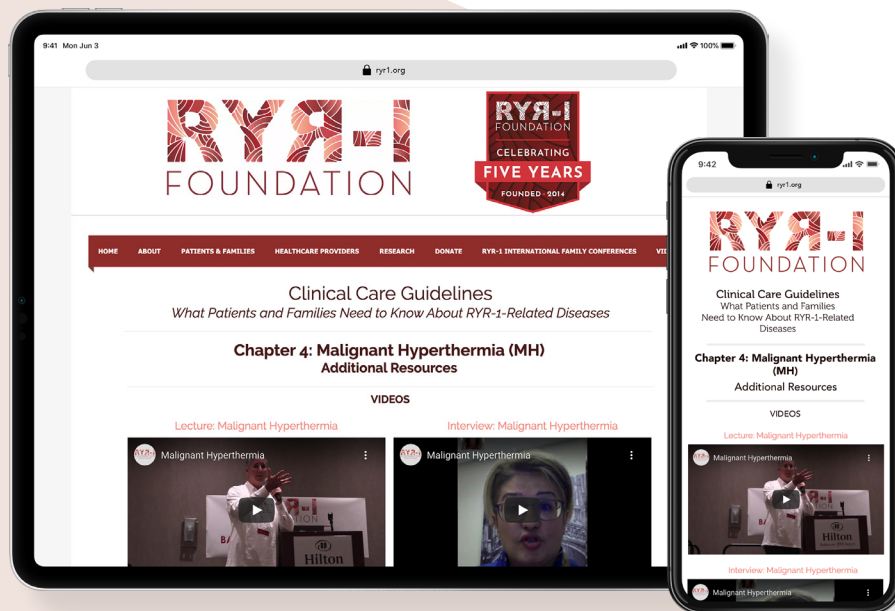
研究表明他汀类药物会导致 RyR1 受体保持打开状态。这会导致肌肉细胞质中的钙含量增加。在大多数情况下，这不会改变肌肉的运作方式。但是，某些他汀类肌病患者同时携带 *RYR1* 突变。在一项动物研究中，药物辛伐他汀在携带 *RYR1* 突变的小鼠中触发了 MH 样事件。我们需要进行更多的研究来全面了解他汀类药物、*RYR1* 突变、肌病和 MHS 之间的关系。因此，如果您的胆固醇很高，则应告知您的医生您携带 *RYR1* 突变，以便确定最适合您的药物。

MH 资源

美国恶性高热学会 (MHAUS) 可为患者及其家人提供信息：
www.mhaus.org。

北美恶性高热登记处持续跟踪曾经出现过 MH 发作的人。还为研究人员提供数据和信息，以便他们可以了解有关 MH 的更多信息。如果您曾经出现过 MH 并且尚未登记，请访问其网站 www.mhreg.org。

欧洲恶性高热小组支持 MH 研究。该小组还帮助提高患者和家庭对该疾病的认知：www.emhg.org。



有关其他资源，请单击上图或访问：www.ryr1.org/ccg-mh

第 5 章

肺/肺病学

医生可能使用的术语

气道清理：从肺部清理粘液等。

隔肌：呼吸的主要肌肉。

脊柱后弯：脊柱异常向后弯曲（“驼背”）。

PFT：肺功能测试。

呼吸：呼气吸气。

呼吸衰竭：呼吸肌不能带入足够的氧气，并且不能充分去除二氧化碳。

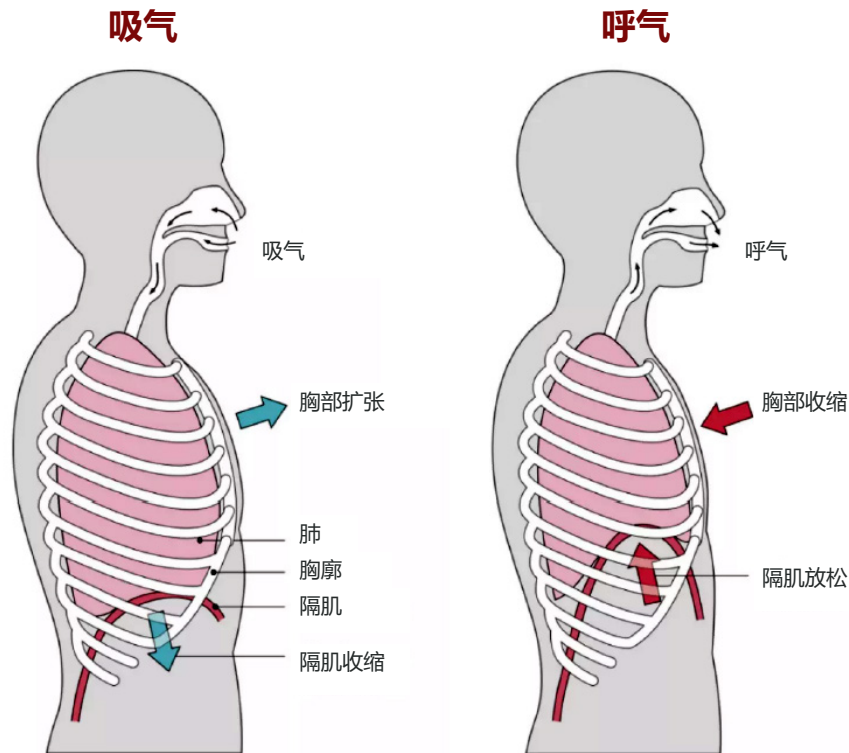
脊柱侧弯：脊柱异常侧向弯曲。

睡眠呼吸暂停：一种睡眠时“停止并开始”呼吸的疾病。

胸廓：胸壁以及上腹部。胸廓的骨部是肋骨。

我们所有的细胞都需要氧气来产生能量。当产生能量时，细胞会产生二氧化碳。呼吸将氧气带入我们的体内并清除二氧化碳。

隔肌是主呼吸肌。当我们吸气时，隔肌会收缩并向下移动，并且胸壁会扩张。通过嘴和鼻子吸入空气。空气沿着气管进入肺部，进入被称为肺泡的微小气囊。肺泡壁很薄，因此氧气可以从肺泡转移到血液中。血液将氧气带到我们所有的器官和细胞。



膈肌和胸壁在吸气（“吸入”）和呼气（“呼出”）过程中的作用示意图。¹

二氧化碳也可以从血液进入肺泡。当我们呼气时，膈肌向上放松，胸壁向内移动。当从肺呼出气体时，二氧化碳会离开人体。膈肌帮助我们吸气，腹肌帮助我们呼气。

膈肌和腹肌无力会导致难以进行气道清理，因为难以深度吸气，也难以用力地呼气。如患感冒，呼吸肌无力会导致肺炎。这会导致肌肉更加无力，并可能导致更多的气道清理问题。

胸壁和腹部形成**胸廓**。如果胸壁薄弱，则在吸入过程中胸部可能向内移动而不是向外移动。这使得深度呼吸变得更加困难。随着胸壁越来越薄弱且移动减少，胸壁可能变僵硬。胸壁僵硬使深度呼吸变得更加困难。

¹来源: wetcake/DigitalVisionVectors/Getty Images; 参见呼吸: 定义和类型。于 2020 年 2 月 17 日存取: www.thoughtco.com/respiration-definition-and-types-4132422

胸廓薄弱还会导致脊柱不稳。这可能导致脊椎弯曲，从而导致**脊柱后弯**或背部“拱起”。或还可能引起脊椎侧面弯曲，从而导致**脊柱侧弯**。这可能会限制呼吸过程中胸壁移动，从而使得深度呼吸变得困难并且肺活量较低。

这些问题加在一起则可能导致呼吸肌无法很好地吸入氧气并消除二氧化碳。这被称为**呼吸衰竭**。

RYR-1-RD 类型：呼吸特征

类型	典型的呼吸特征
中央轴空病 (CCD)	通常为轻度， 严重者需要呼吸协助
多微小轴空病 (MmD)	严重，在某些情况下可能危及生命
中央核肌病 (CNM)	呼吸问题为从轻度到重度
先天性肌纤维类型不均 (CFTD)	有些病例从出生起就很严重，伴随呼吸衰竭 其他情况可能需要夜间呼吸支持

RYR-1-RD 和呼吸

与其他症状一样，RYR-1-RD 对呼吸的影响严重程度也不同。患 RYR-1-RD 的某些个体可能没有问题。有些可能存在轻度问题，但仅在睡眠或生病时需要呼吸协助。在严重的情况下，RYR-1-RD 患者可能需要呼吸机来协助呼吸。

如果您或您的子女患有 RYR-1-RD，医生通常会定期检查呼吸。对于低风险 *RYR1* 突变或轻度疾病，可能需要每年进行一次。对于携带高风险 *RYR1* 突变或患有更严重疾病的人，可能需要每六个月进行一次。对于 5 岁及以上的患者，**肺功能测试 (PFT)** 是肺科医生评估呼吸问题的是否存在、类型和严重程度的一种方法。可能还会要求您进行“睡眠测试”，医生会在您睡觉时评估您的呼吸情况。睡眠测试测量您吸入氧气和呼出二氧化碳的情况如何，以及您是否出现阻塞性睡眠呼吸暂停（睡眠期间暂时或完全阻塞呼吸）或呼吸衰竭（无法吸入足够的氧气和充分呼出二氧化碳）。

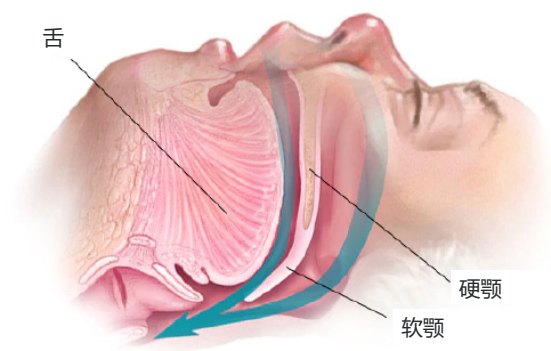
什么是阻塞性睡眠呼吸暂停？

阻塞性睡眠呼吸暂停是一种由于上呼吸道阻塞而导致呼吸“停止并开始”的疾病。患有阻塞性睡眠呼吸暂停，喉部肌肉会过度放松，并导致上呼吸道变窄或关闭。发生这种情况时，很难或无法吸入。发生这种情况时，您的血氧可能会下降并变低。您可能会打鼾、窒息或喘气。一小时内这种情况可能会发生 5 次到 30 次。大脑会感知到并短暂唤醒您，以便您可以重新打开呼吸道。这意味着您无法进入深度、宁静的睡眠阶段。

睡眠呼吸暂停的症状包括：

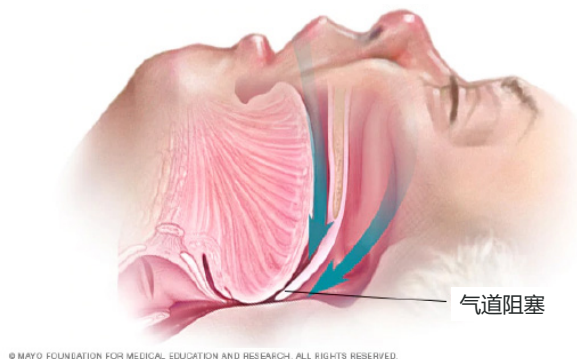
- 大声打鼾
- 在睡着时发生呼吸暂停
- 醒来时口干
- 早上头痛
- 睡不安稳
- 白天嗜睡
- 集中注意力困难
- 易怒

A. 睡眠期间正常呼吸



A. 在正常情况下，睡眠时口腔后部和喉咙的气道（弯曲的蓝色箭头）保持打开状态。这样可以使氧气充分流入肺和血液。

B. 阻塞性睡眠呼吸暂停



B. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者中，口腔后部和喉咙的肌肉松弛，以致气道（弯曲的蓝色箭头）阻塞。这会阻止氧气充分流入肺部。最终导致血液中的氧气含量降低。

来源：梅奥医学教育与研究基金会。于 2020 年 2 月 17 日存取：

www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sleep-apnea/symptoms-causes/syc-20377631

睡眠测试期间会发生什么？

睡眠测试是通宵检测。您将在医院或睡眠中心过夜。您可以携带睡觉需要的个人物品。您可以穿着自己的睡衣。

您的医生会要求您在就寝前两个小时到达。您将去一个昏暗舒适的房间。在您入睡之前，技术人员会在您的头部和身体上放置传感器。您仍然可以四处走动。如果您需要在夜间去洗手间，技术人员可以为您提供帮助。

在您睡觉时，技术人员会监控您的睡眠。他们还测量：

- 眼动
- 血氧水平
- 二氧化碳水平
- 心率
- 呼吸率
- 打鼾
- 身体动作

测试结束后，医生将分析技术人员收集的数据。然后将通过电话或在随访中与您讨论。

管理呼吸道并发症

并无 RYR-1-RD 相关呼吸问题的标准治疗计划。计划将取决于症状的严重程度。但是，在大多数情况下，您会收到以下建议：

- 流感和肺炎疫苗
- 减轻咳嗽的技巧
- 使粘液更容易清除的技巧
- 睡眠呼吸暂停治疗

气道清理 — 咳嗽辅助

咳嗽分为三个阶段：

- 深吸一口气填满肺
- 呼气，但声带闭合（这会在您的胸部产生压力）
- 声带张开，然后排出大量的空气，携带粘液和其他颗粒

采取咳嗽帮助策略可以帮助您深呼吸、呼气或两者兼而有之。

呼吸叠加可帮助您吸气。进行呼吸叠加时，您要戴上口罩捂住口鼻，让您能吸气但不能呼气。医生要求您通过多次吸气来尽可能多地填满肺，直到您无法进一步吸气为止。然后取下面罩，然后尽最大努力呼气。如果您不能自己有效地吸气，则可以使用设备来帮助您深呼吸。

机械辅助可帮助您呼气。在进行机械辅助时躺下。辅助者将手放在您的胸部或腹部上，并在您呼气时向下按。辅助您呼气的人员必须经过适当的训练。

您可以将呼吸叠加与机械辅助（通过用力按压胸部和腹部，以帮助用力呼气）结合起来。

许多 RYR-1-RD 患者使用 **Cough Assist® 机器**。这种机器可模拟咳嗽。可以进行设置来帮助您吸气、呼气或两者。您可按所需的频率使用 Cough Assist® 机器。通常，RYR-1-RD 患者在身体健康时每天使用 Cough Assist® 机器两次。如果生病，则可能每小时或更频繁地使用。

气道清理 — 粘液松动

粘液松动使粘液更容易咳出。粘液松动本身无法清理呼吸道。您必须咳嗽或采用 Cough Assist® 机器来完成。要松动粘液，您可以：

- 使用振动胸部的设备——这可以使粘液松动，并更容易清除
- 服药（在医生的指导下）：
 - 如果粘液太稠，则可以服用浓盐水或被称为 Pulmozyme®（催泪酶）的药物
 - 如果唾液过多，可以服用药物以减少唾液分泌
 - 对于过敏，可以服用抗组胺药
 - 对于胃食道反流（“胃灼热”），可以服用抗酸药

通气

R1R-1-RD 患者常会在睡眠时通过 BiPAP (“双水平气道正压通气”) 或 CPAP (“持续气道正压通气”) 获得呼吸协助。BiPAP 机器在您吸气时提供高压, 在呼气时提供低压, 帮助您更深度地吸气以治疗呼吸衰竭。这与 CPAP 机器不同, CPAP 机器持续提供压力以在您阻塞性睡眠呼吸暂停时保持上呼吸道通畅。如果您发生呼吸衰竭, 这不会帮助您深度呼吸。

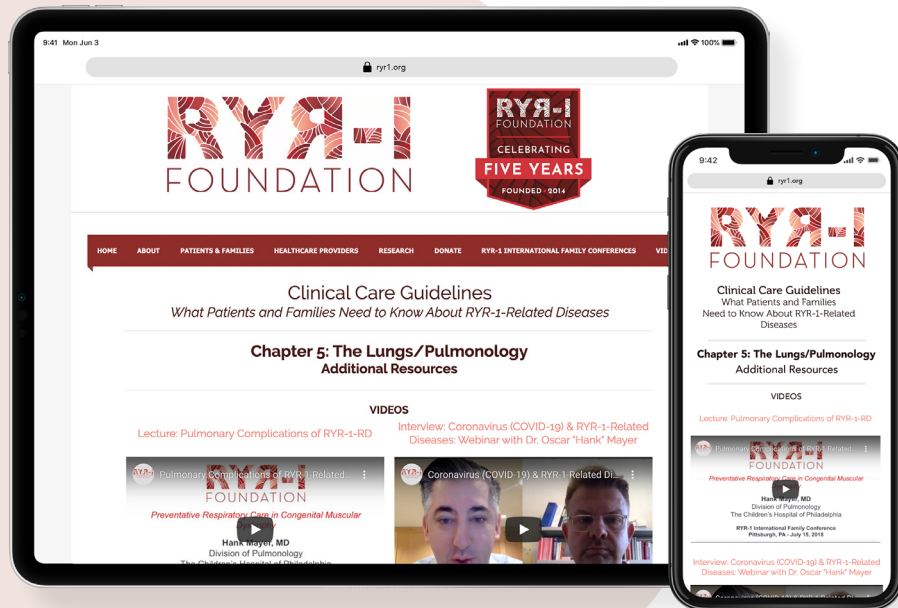
对于更严重的问题, 例如呼吸衰竭, 您需要呼吸机。呼吸机可配鼻罩、面罩或鼻塞。您可能在晚上睡觉时使用鼻罩或口罩, 然后在白天使用接口器。睡觉时您可能需要采用下巴缚带以防止嘴巴张开。否则, 气体会泄漏, 呼吸机将无法为您提供所需的支持。

在非常严重的情况下, 如果 BiPAP 通气不起作用, 则可能需要使用呼吸管进行有创通气。如在感染或其他疾病期间发生这种情况时, 呼吸管预期最终将被拔出, 并且您将恢复到生病前使用的呼吸支持水平。如果长时间需要通过呼吸管上呼吸机, 建议进行气管切开术 (在气管上切开一处)。但这只能在清楚了解为什么需要以及在考虑了所有其他选择之后进行。

患病时的注意事项

请记住, R1R-1-RD 可能会导致呼吸肌无力。这意味着即使是轻微的呼吸道感染 (如感冒) 也可能导致严重的呼吸问题。病毒感染还可能导致威胁生命的细菌感染。如您生病, 您的医生将检查是否出现肺炎、低血氧或高水平的二氧化碳。您的医生可能还会为您开具抗生素以预防或治疗细菌感染。

如果您需要住院, 务必设定计划, 在需要之前获得呼吸帮助。如果您要进行手术, 医生可以计划好防范对策来帮助您在手术前后进行呼吸。



有关其他资源，请单击上图或访问：

www.ryr1.org/ccg-pulmonology

第 6 章

骨骼和关节/骨科学

医生可能使用的术语

挛缩： 关节强直或强硬，不能达到完整的移动范围

屈曲挛缩： 关节卡在曲折或弯曲的位置

功能目标： 您想要执行的活动

功能限制： 您无法执行的活动

髌关节脱位： 髌骨脱离关节

障碍： 身体功能和结构出现问题

脊柱后弯： 脊柱异常向后弯曲（“驼背”）

脊柱前弯： 脊柱异常前弯（“弓背”）

限制： 无法进行活动

脊柱侧弯： 脊柱异常侧向弯曲

共同决策： 临床医生和患者共同做出护理决定的过程

胸廓不全综合征： 胸壁不支持肺功能的疾病

管理骨科并发症：把握全局

您的多学科护理团队可能会包括骨科专家。骨科专家是骨骼、关节和肌肉方面的专家。像护理团队中的其他所有人一样，骨科专家会检查患者全身。各个 RYR-1-RD 患者的情况各不相同，因此每个人的护理都会视情况而定。

骨科专家想知道：

- 您是谁？即您的诊断结果是什么？您具有哪种突变？
- 您的疾病进展如何？
- 您想做什么样的活动？
- 您不能做什么样的活动？

患者、家人和骨科专家共同做出决定。骨科专家讨论临床问题以及解决方法。患者和家人讨论疾病如何影响他们以及他们想要实现的目标。患者、家人和骨科专家共同制定合理的**功能目标**，即他们就患者想要实现的活动做出现实的决定。患者、家人和骨科专家确定了功能目标后，骨科专家可能会建议治疗方法。然后，患者和家人以及骨科专家共同确定计划。在**共同决策**中，患者的意愿和认为重要的事项被视为与专家的专业知识同样重要。请记住，各个 RYR-1-RD 患者的情况各不相同。因此，适合一个人的东西可能并不适合另一个人。

设定功能目标

您和您的骨科专家设定功能目标后，您就为想要实现的活动设定目标。目标取决于：

- 障碍或身体结构问题及其运作方式
- 限制或您无法做的事情
- 您想做什么
- 障碍和限制有多大
- 什么是可以实现的

设定功能目标（续）

对于某些 RYR-1-RD 患者来说，目标可能是“我想运动”。对于另外一些人，目标可能是“我希望能够坐立或站立”。而对于还有些人，目标可能是“我想在没人帮助的情况下穿衣服”。

骨科健康的一般步骤

通常，骨科健康将集中在以下方面：

- 骨骼健康：您的护理团队可能会建议您每天补充维生素 D。他们可能会每年检查您的维生素 D 水平。团队还可能建议您通过补充剂或饮食摄入每日建议的钙量。
- 骨密度：您的团队可能会建议每年进行一次 DEXA 扫描以量化骨密度。在某些情况下，可以口服药物或静脉内给药以改善骨密度。
- 身体活动：您的团队可能建议您站立。他们还可能建议定期进行力量和耐力锻炼。您还可以进行伸展运动，改善您的活动范围。寻找有趣的活动可以帮助您保持活跃。
- 技术：您可能需要矫正器、站立架、轮椅或身体支撑架之类的设备来帮助您站立和移动。
- 疼痛管理。
- 防止骨骼变形，或在必要时进行纠正。

RYR-1-RD 的常见骨科特征

RYR-1-RD 患者最常见的骨科问题是：

- 骨质脆弱
- 挛缩
- 髌关节脱位
- 脊柱侧弯和/或其他脊柱畸形

管理挛缩和髌关节脱位可能很复杂。治疗方案的决定取决于您的限制、目标以及可能遇到的其他医疗问题。

脊柱侧弯和其他脊柱畸形管理取决于多种因素，如以下所述。

RYR-1-RD 类型：骨科特征

类型	骨科常见特征
中央轴空病 (CCD)	脊柱侧弯 、出生时髋关节脱位、轻度挛缩
多微小轴空病 (MmD)	进行性 脊柱侧弯
中央核肌病 (CNM)	脊柱侧弯
先天性肌纤维类型不均 (CFTD)	髋关节脱位、挛缩、足部畸形、 脊柱侧弯 、 脊柱前弯

挛缩

挛缩指关节不可达到完整的活动范围，因此僵直或僵硬。在大多数情况下，为**屈曲挛缩**。指关节卡在曲折或弯曲的位置，并且无法伸直。

挛缩可由多种原因造成：

- 肌肉过于无力或太短
- 肌肉被僵硬的结缔组织取代
- 关节囊有问题

骨科专家需要确定挛缩的确切原因，然后才能确定如何最好地治疗或管理。

主动或预防性方法旨在防止挛缩症首次发生。方法包括：

- 定位：调整关节的习惯摆放方式
- 物理疗法：有助于您保持正常活动范围的活动
- 矫形器：将关节固定的夹板或装置

如果这些方法无效，骨科专家可能会建议进行手术以恢复关节的活动范围。在某些类型的手术中，骨科专家会拉长肌肉，患者存在失去该肌肉功能的风险。所有手术都有挛缩复发的风险。在大多数情况下，重要的是患者在手术后要尽快活动。骨科专家也可能会推荐夹板或其他装置，以维持您从手术中获得的获益。有关 RYR-1-RD 患者外科手术和恶性高热 (MH) 风险的更多信息，

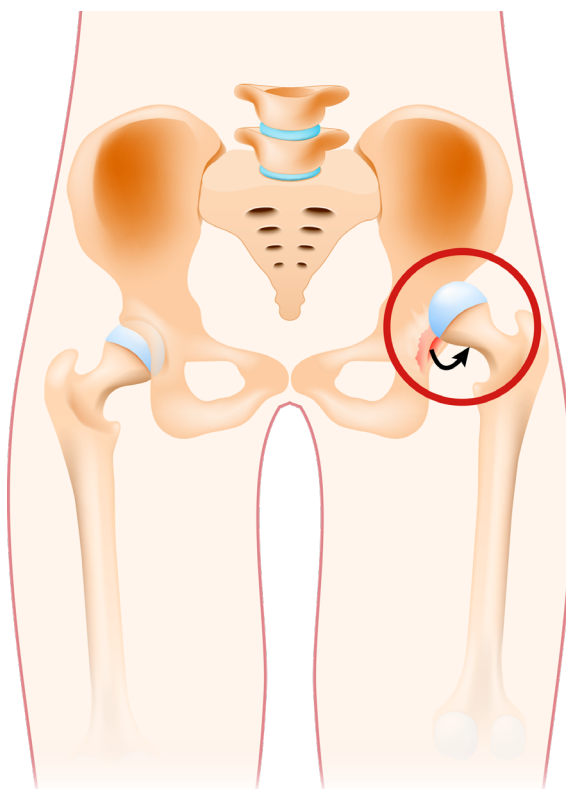
请参见第 4 章“恶性高热 (MH)”。

髋关节脱位

髋关节脱位指髋骨（股骨）从其关节或骨臼脱出。目前尚无神经肌肉疾病患者髋关节脱位治疗的标准规范。治疗方法取决于：

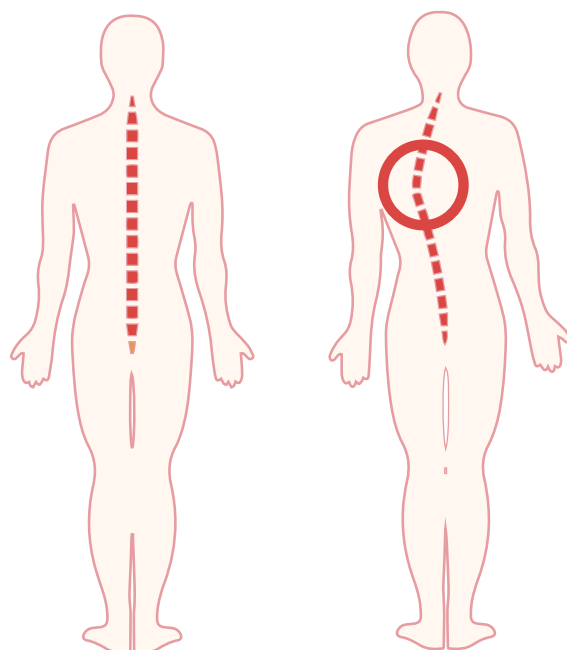
- 患者年龄
- 是否有足够的肌肉控制力和力量以支撑臀部
- 脱位是影响一侧还是两侧
- 脱位是否影响患者功能
- 患者是否出现症状，例如疼痛

对于髋关节脱位婴儿，可以先尝试 Pavlik 吊带（或类似的夹板装置）。如果不能解决脱位，专家将考虑手术。对于无疼痛的髋关节脱位大龄儿童没有标准。对于这些情况，骨科专家通常选择不进行手术，除非脱位很严重并且有疼痛感。在大多数情况下，髋关节脱位不会影响行走能力。



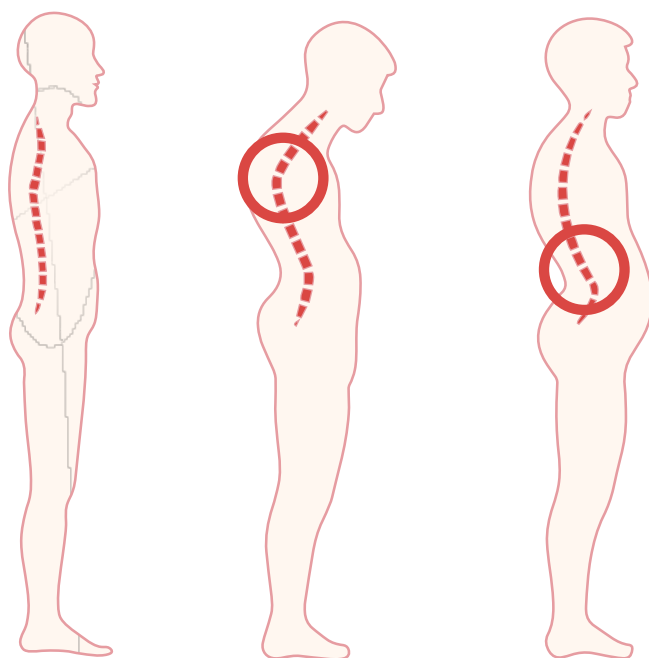
脊柱侧弯/脊柱畸形

脊柱侧弯是指脊椎朝侧面弯曲。**脊柱后弯**指脊柱过度向后弯曲（“驼背”）。**脊柱前弯**指脊柱过度向前弯曲（“弓背”）。



正常

脊柱侧弯



正常

脊柱后弯

脊柱前弯

这些畸形可能会导致胸壁变得过窄。还会影响肺和膈肌。脊柱畸形也会影响：

- 患者的平衡
- 患者使用手臂的能力
- 照顾患者的难易程度
- 患者的生活质量
- 预期寿命

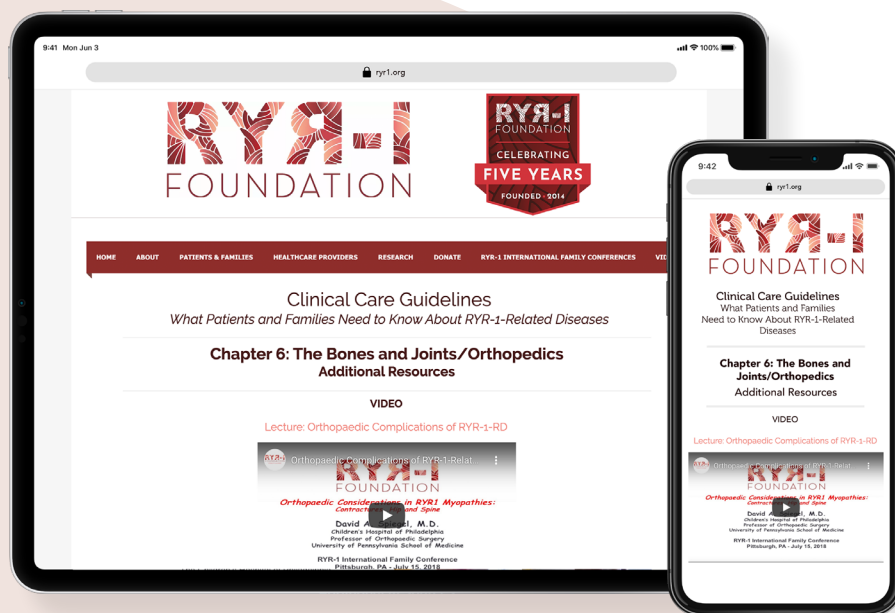
脊柱畸形恶化的可能性取决于：

- 年龄
- 弯曲类型
- 弯曲严重度

骨科专家使用“观察等待”来管理看起来不会恶化的小脊柱弯曲。在每次就诊时都会检查患者脊椎，并每年大约拍摄一次射线照片（“X 射线”）。专家还可能会尝试使用软的支撑架或轮椅将脊柱保持在适当的位置。

手术通常是阻止弯曲进一步恶化的最佳方法。但是，手术对年轻患者来说弊大于利，因为这会影响肺功能。**胸廓不全综合征**是胸部无法支持呼吸或肺部发育的疾病。这也是一个令人担忧的问题，因为 RYR-1-RD 等神经肌肉疾病也会由于呼吸肌无力而影响呼吸（**请参阅第 5 章“肺/肺病学”**）。如果需要手术，骨科医生将确认肺部和胸壁是否发育健全。18 岁之前，肺持续发育长大，并增加称为肺泡的新气腔（氧气由此才能进入血液并且二氧化碳经此排出）。

对于年轻的患者，外科医生可以使用生长棒，其作用类似于内部支架。这些生长棒不会影响孩子的发育。如果脊柱畸形开始得较晚，或者患者年龄较大，外科医生可能会进行脊柱融合术，这会使脊柱中的小骨头长成一个整体。同样，各个患者的情况各不相同，应在骨科专家与患者密切沟通后做出有关脊柱侧弯手术修复的决定。



有关其他资源，请单击上图或访问：

www.ryr1.org/ccg-orthopedics

第 7 章

进食、吞咽和说话

医生可能使用的术语

吸入：吸入异物/物质（例如食物和液体）通过声带（“声襞”）进入呼吸道

扩大性及替换性沟通 (AAC)：涵盖各种非语言沟通方法，从手势语言和图片板到移动设备应用程序和高科技专用语音生成设备 (SGD)

延髓受累：由于延髓肌无力而导致咀嚼、吞咽和说话困难

延髓肌：面部、嘴巴和喉咙的肌肉

构音障碍：说话含糊或缓慢，可能会导致所说的话难以理解

肠胃科医生：专门研究胃和肠的医生

营养师：食物和营养专家

职业治疗师 (OT)：帮助您提高和维持日常生活技能的专家

呛入：食物或液体进入呼吸道但未通过声带

肺科专家：专门研究肺的医生

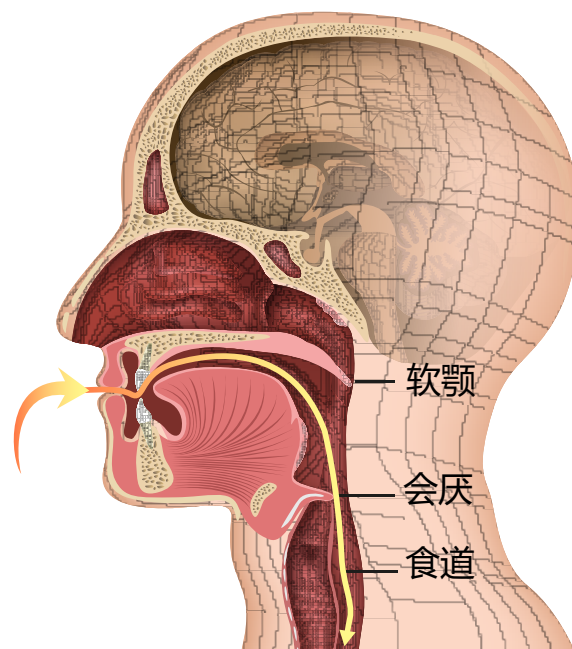
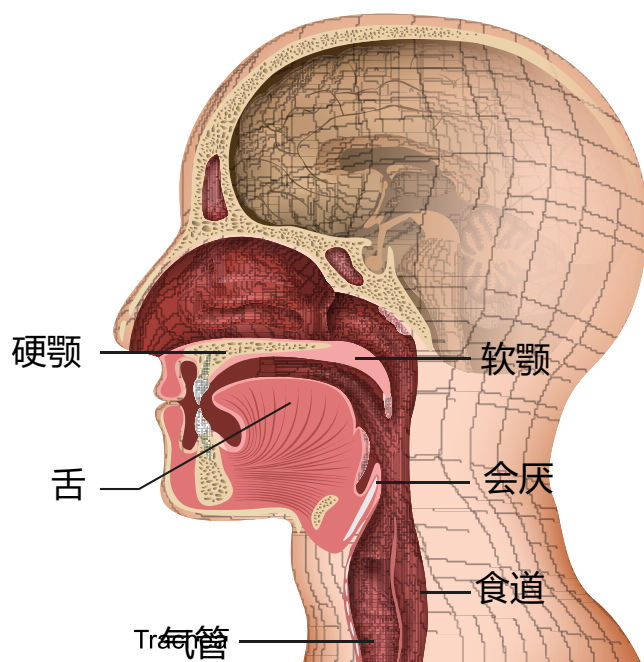
呼吸：与呼吸或肺有关

言语病理学家 (SLP)：评估、诊断和治疗沟通和吞咽问题的专家

延髓肌为面部、口腔和咽喉的肌肉。口腔和下巴的肌肉可以帮助您咀嚼食物。吞咽时，口腔和咽喉中的肌肉会将食物推入被称为食道的长管中。食物从那里进入胃进行消化。喉咙中的肌肉还可以防止食物掉入气管进入肺部。多达 26 条肌肉协同工作，让您正常咀嚼和吞咽。

A. 嘴部和脸颊解剖图

B. 摄食



A. 口腔和咽喉剖解示意图。

B. 摄食时，脸部、嘴部和喉咙的肌肉会将食物（黄色箭头）导向食道并避开气管。如果脸、嘴和/或喉咙的肌肉无力，则吞咽过程可能受阻——这可能导致食物和/或液体进入鼻子或气管。

说话还需要面部肌肉和延髓肌。当您讲话时，面部（下颌、舌头和嘴唇）的肌肉会共同工作以形成言语。膈肌、肺部和喉头（喉）共同发出声音。

RYR-1 相关的面部和延髓肌无力可能导致进食、吞咽和说话困难。医生将此称为**延髓受累**。像 RYR-1-RD 的其他症状一样，延髓受累因疾病亚型和严重程度而异。通常，**常染色体显性** RYR1 突变往往与较轻症状有关。**常染色体隐性** RYR1 突变往往与较常见和较严重的症状相关。

RYR-1-RD 类型：延髓受累和其他功能

类型	延髓受累和其他功能
中央轴空病 (CCD)	在严重的情况下
多微小轴空病 (MmD)	常见
中央核肌病 (CNM)	上腭高拱
先天性肌纤维类型不均 (CFTD)	上腭高拱 牙齿拥挤 约 30% 的 CFTD 患者出现吞咽困难

管理进食和吞咽问题

咀嚼和吞咽困难的患者往往会出现：

- 流涎
- 进食耗时
- 将食物或其他异物吸入气道（吸入）

这些问题可能会导致发育不良、反酸和频繁的呼吸道感染。同时，体重增加也可能是一个问题，因为与 RYR-1 相关的其他肌肉无力可能导致活动问题。因此，医生在注意患者活动、脊椎和呼吸的同时，也应注意其营养和饮食。

与护理的其他方面一样，多学科团队将帮助解决进食和言语问题。该团队可能会包括以下类型的专家：

- **营养学家**或营养师：该专家将与您讨论您或您的孩子摄入的卡路里或营养，确保满足健康需求。如果可能，应在每次门诊随访时进行。

- 将进行摄食评估的专家（通常是专门研究摄食和吞咽的言语病理学家）。该评估可能包括以下检查：
 - 口腔内部
 - 口腔内和周围的肌肉的力量、速度和活动范围
 - 您或您的孩子如何摄取食物和液体
- **肺科专家：**该专家将监测您的呼吸系统和呼吸。肺科专家可能会做胸部放射性摄影（“X 射线”），看看咀嚼和吞咽问题是否影响肺。
- **言语病理学家 (SLP) 和/或职业治疗师 (OT)：**这些专家评估您是否存在各种食物和液体吞咽问题（咽下困难）并帮助确定疗程。如果担心食物和液体进入呼吸道（误吸），他们可能会进行改良钡餐吞咽造影检查 (MBSS)。MBSS 是在患者吃喝不同稠度食物的同时拍摄 X 射线视频的一项检查（“荧光镜检查”）。通过这项检查，SLP 和/或 OT 可以确定发生误吸的风险以及可以安全食用的食物种类。
- **胃肠病学家 (GI)：**该专家可能会进行吞咽检查和/或使用相机（“内窥镜”）评估上消化道 (GI)（即食道、胃和小肠的一部分）。

这些问题如何管理？

如果 RYR-1-RD 婴儿患者存在进食问题，临床团队可能会建议：

- 调整婴儿的位置
- 将配方奶或母乳调浓
- 使用乳头保护罩帮助婴儿衔住
- 购买特殊的奶瓶和奶嘴

对于更大的孩子，护理小组应监测他们的营养。他们应检查孩子的身高和发育情况。治疗师还可以帮助孩子感觉食物的味道、温度和质地，使他们不再回避进食。如果孩子无法从饮食中摄取所需的卡路里，医生可能会建议使用饲管。

有关更多信息，请访问：

www.feedingtubeawareness.org/education-materials/

医生还应该会大约每年一次测量您或您孩子的钙和维生素 D 水平。

- **反酸：**反酸的症状包括胸痛和/或胃痛（灼痛）、呕吐/吐出、频繁的呼吸道感染或误吸。
口服药物和饮食调整可以帮助您控制反酸。
- **便秘或胃排空延迟：**确保摄入足够的液体。粪便软化剂或泻药也有帮助。您的团队可能会就您自己和/或您的孩子进餐时采取何种姿势提供建议。
- **流涎：**脸部和嘴部周围的肌肉无力可能会导致难以闭合嘴巴或吞咽唾液。您的团队可能会建议通过吸引来帮助改善流涎或由言语病理学家或职业治疗师进行治疗来帮助儿童控制、减少或消除流涎。

口腔牙科护理

某些 RYR-1-RD 患者可能出现面部畸形，或者上下牙齿对齐异常。这会导致口腔卫生不良。

青少年和成年人应定期去看牙医。一旦长出第一颗牙齿，父母应为孩子每天刷牙两次。如果孩子对刷牙非常敏感，牙医可以提供帮助。孩子 1 岁时应去看儿科牙医。RYR-1-RD 患儿可能需要看牙医，以评估牙齿对齐问题。

说话和沟通

某些 RYR-1-RD 患者由于以下原因可能很难说话：

- 口腔肌肉无力（嘴唇、舌头、上颚）
- 声音微弱
- 控制呼吸困难
- 口腔结构异常

某些 RYR-1-RD 患者肌肉无力导致在说话过程中过多的空气从鼻子中流出。说话过程中从鼻子漏出的空气声对语音质量具有特征性的影响，被称为“鼻音过重”。其他 RYR-1-RD 患者还可能会出现口齿不清或语速慢的问题（**构音障碍**）。言语病理学

家可以帮助解决这些问题。言语病理学家可以帮助您学习如何控制呼吸和清晰地说话。如果问题更严重，则其他通信工具可能会有所帮助，包括**扩大性及替换性沟通 (AAC)**。言语病理学家可能会教您手语、手势、书写，或者您可以使用设备或沟通板来协助沟通，而不用开口说话。

第 8 章

学校考虑事项

请注意：本章主要基于美国学校为残疾儿童提供的服务，可能与其他国家/地区提供的服务有所不同。如需了解您所在地区提供的服务，请向学校咨询。

医疗保健服务提供者可能使用的术语

特殊安排：改变学生学习教材的方式

FAPE：免费适当的公共教育

GEP：普通教育计划

IDEA：残疾人教育法

IEP：个性化教育计划

LRE：最小限制环境

修改：调整教授学生或期望学生学习的内容

SDI：特别设计教学

504 计划：学校如何支持残疾学生并消除学习障碍的蓝图；与 IEP 的不同之处在于不提供 SDI 来满足儿童的特殊学习需求

残疾人教育法 (IDEA)

残疾人教育法 (IDEA) 要求公立学校向符合条件的学生提供特殊教育和相关服务。IDEA 包括“儿童查找”要求，所有学区都应识别、定位和评估所有已知残疾或疑似残疾的儿童，以确定对服务的需求。“儿童查找”规定涵盖了所有儿童，无论他们在哪里上学，包括：

- 新生儿到 21 岁
- 上公立、私立、教区或任何学校的儿童
- 无家可归或没有永久居留权的儿童
- 流动儿童
- 国家病房

学区必须识别所有残疾儿童。他们通常使用全面筛查流程来查找这些儿童。对于尚未上学的孩子，医院、医生或其他提供帮助的机构可能会转介。父母可以随时寻求帮助。学校通常会向社区内的家庭发出普遍呼吁，要求他们每年进行一次或两次视力、听力、说话和语言以及社交情感技能检查。孩子上学后，就可以通过普遍筛查、教师报告和家长报告让学校知悉残疾儿童。如果学校发现存在风险的儿童，则将完成进一步的筛查或正式评估。

资格由学校的多学科团队经过全面的心理教育评估后确定。父母参与审查。孩子的学业必须受到残疾的“不利影响”，才符合接受特殊教育的资格。请注意，仅仅因为儿童被确认患有疾病，并不能自动断定其符合教育上的“残疾”。只有在学校团队认定孩子的疾病影响他们的教育表现之后，才有资格接受“特殊教育”；“教育表现”被广义地定义为不仅包括学业表现（即成绩），还包括社会关系和适应。重要的是，如果“教育表现”受到影响，即使没有正式诊断出疾病的孩子仍可能有资格接受“特殊教育”。

父母可以要求对孩子进行评估。但是，如果没有明显的教育问题，学校可以拒绝；学校必须以书面形式记录其告知家长的决定。如果家长与学校之间在特殊教育的需求上仍然存在分歧，学校和家长可通过正式的争议解决程序解决。

根据 IDEA 的要求，对于要接受特殊教育的儿童，以下 13 个类别中的一个（或多个）中的残疾必须对其学业造成“不利影响”：

IDEA 下的特殊教育残疾类别

类别	定义
特殊学习障碍 (SLD)	影响孩子的阅读、写作、听、说、推理或数学能力。包括（但不限于）： • 基本阅读技巧 • 听力理解 • 数学计算 • 数学问题解决 • 口头表达 • 阅读理解 • 流利阅读技能 • 书面表达 可能使用的其他术语包括：阅读障碍、计算障碍、书写障碍。
其他健康障碍 (OHI)	限制孩子的力量、精力或机敏性。包括慢性或急性健康问题（但不限于）： • 哮喘 • 注意缺陷障碍 • 注意缺陷多动障碍 • 糖尿病 • 癫痫 • 心脏问题 • 血友病 • 铅中毒 • 白血病 • 镰状细胞性贫血 • 多发性抽动症
自闭症/自闭症谱系障碍	影响社交互动、言语交流和非语言交流的发育性残疾。问题通常在三岁之前出现。

IDEA 的特殊教育残疾类别 (续)

类别	定义
情绪困扰	在很长一段时间内并在显著程度上具有下列一种或多种特征的情况。包括（但不限于）： • 学习障碍无法通过智力、感觉或健康因素来解释 • 无法与同伴和老师建立或维持令人满意的关系 • 正常情况下的不当行为或感觉 • 总是感到不愉快或沮丧 • 倾向于出现与学校或个人问题相关的身体症状或恐惧
言语或语言障碍	言语或语言上的困难。包括（但不限于）： • 语言发展迟缓 • 口吃
视力障碍，包括失明	即使矫正也会影响教育表现的视力障碍。包括（但不限于）： • 失明 • 部分视力
耳聋	通过听觉处理语言信息（放大或不放大）时的障碍。包括（但不限于）： • 即便使用助听器也无法听到所有或大部分声音
失聪	同时患有严重的听力以及视力丧失；专门针对聋人或盲人的计划无法满足儿童的需求。

IDEA 的特殊教育残疾类别 (续)

类别	定义
骨科障碍* *最适用于 RYR-1-RD	身体运动功能或能力受损。 包括 (但不限于) : • 先天性肌病 (例如 RYR-1-RD) 和营养不良 (例如杜氏营养不良症) • 获得性疾病, 例如小儿麻痹症 • 其他: 脑瘫、截肢或创伤后
智力残疾	不再称为“智力低下”。 总体智力功能显著降低, 同时存在适应性行为缺陷, 对孩子的教育表现产生不利影响。包括 (但不限于) : • 唐氏综合症
脑外伤 (TBI)	由外部物理力量 (例如创伤) 引起的脑损伤, 导致功能障碍、智力障碍和/或心理社会障碍。
多重残疾	上述条件中, 同时符合一项以上。

特别是在上述“其他健康障碍”和“骨科障碍”类别中, RYR-1-RD 患儿可能有资格接受特殊教育。

个性化教育计划 (IEP)

发现孩子有资格接受特殊教育后, 下一步就是制定**个性化教育计划 (IEP)**。IEP 是一份书面法律文件, 可确保您的孩子在**最少受限制的环境 (LRE)** 中接受**免费适当的公共教育 (FAPE)**。如果发现孩子有资格接受特殊教育 (如 IDEA 定义), 则他或她有权在初次发现后的 30 天内获得 IEP。像管理 RYR-1-RD 的其他方面一样, IEP 团队也是多学科的。父母永远是团队的一部分。

IEP 团队成员包括谁？

IEP 团队中会有以下人员：

- 父母或法定监护人
- 学校代表（例如校长、副校长等）
- 一位或多位普通教育老师
- 一位或多位特殊教育老师
- 可以解释评估结果的个人（例如学校心理学家）
- 其他可心帮助您孩子的具有专业知识或专业技能的个人（例如言语病理学家、职业治疗师、理疗师、学校护士等）
- 儿童（取决于年龄）

您可以视需要邀请其他人（权益维护者、医生或其他专家）。

IEP 必须满足您孩子的个人需求。应该在学校提供服务之前制定 IEP，并供孩子的所有老师所使用。法律要求 IEP 团队每年至少开会一次。但是，任何团队成员（包括父母）都可以随时要求开会。

IEP 的构成有哪些？

IEP 应解决帮助孩子成功所需的所有方面，包括使用相关服务（例如咨询、育儿支持和交通等），以实现孩子的教育目标。IEP 必须讨论：

1. 孩子当前的学业成绩和功能表现。要考虑的问题有：
 - a. 孩子的残疾如何影响他或她参与普通教育课程？
 - b. 必须包括孩子“当前水平”的说明：
 - i. 孩子当前在学校怎么样？
 - ii. 残疾如何影响其在课堂上的表现？

IEP 的构成有哪些？（续）

2. 可衡量的年度目标说明：

a. 确定孩子的需求后，IEP 团队将着手制定适当的学业和功能目标，以解决这些需求。年度目标阐述期望孩子在 12 个月内做到或学到什么。

i. 基准或短期目标：

1. 仅适用于采用替代性成绩标准进行替代性评估的学生。
2. 如果学生成绩低于年级水平而设有特定的学业目标，则使用该选项。

3. 如何衡量孩子实现年度目标的进展以及何时衡量的说明。

4. 将向孩子提供的特殊教育和相关服务的说明：

a. 衡量和报告进展

i. IEP 必须包含有关如何衡量进展以及何时将其报告给父母的说明：

1. 谁在收集数据？
2. 如何收集？
3. 多久一次？
4. 如何将数据分发给 IEP 团队（包括父母）？

b. 相关服务：

i. 学生可能需要额外帮助的领域：

1. 言语病理学 (SLP)。
2. 职业治疗 (OT)。
3. 物理治疗 (PT)。
4. 咨询服务。
5. 职业咨询。

5. 计划调整或支持学校人员使用，以使孩子能够朝着年度目标迈进；包括参加额外的课程和非学业活动等。

6. 孩子在多大程度上不会与非残障同伴一起参加的解释。

IEP 的构成有哪些？（续）

7. 在州和地区评估中，衡量学业和功能表现所必需的个人特殊安排的说明。
8. 要考虑的其他问题：服务预计开始日期？
这些服务将在哪里进行？一次将持续多长时间？

您如何制定年度目标？

IEP 目标应：

1. 具体：
 - a. 学业和功能表现的目标领域。
 - b. 包括对知识和技能的清晰描述。
2. 可衡量：
 - a. 意味着您可以计量或观察得到。
 - b. 让家长和老师知道自上次衡量以来取得了多少进展。
3. 使用行为动词：
 - a. 使用“孩子将能够……”之类的短语
 - b. IEP 目标包含 3 个组成部分：
 - i. 行为的方向（增加、减少或保持）。
 - ii. 需要的领域（阅读、社会学、过渡、沟通等）。
 - iii. 学业水平（所处年龄层次水平，在无协助的情况下）。
4. 现实：
 - a. 解决学生因残疾而产生的特殊需求，而不是根据地区/州课程或其他标准。
5. 时间限制：
 - a. 经过一年特殊教育后，孩子需要知道什么并能够做什么？
 - b. 限时使您可以定期监测：
 - i. 按月、按季度、按学期、按学年。

对于高中生，需要设定帮助他们成功从高中过渡到高中后生活的计划。该计划应在孩子 14 岁时开始。IEP 要求在孩子年满 16 岁之前制定“过渡计划”。过渡计划应讨论高中毕业后所有方面的需求，包括孩子将如何参加学业评估测验 (SAT)、美国大学入学考试 (ACT) 或其他标准化的大学入学考试。

当孩子需要 IEP 时，学校团队将确认孩子需要**特别设计教学 (SDI)** 才能从他们的教育环境中获益。SDI 通常由特殊教育老师提供（也可以由相关的服务提供商提供）。但是，为了满足在 LRE 中提供服务的要求，家庭可能会面对：

1. 一系列联合教学教育计划（普通教育和特殊教育一起教学）
2. 陪同（特殊教育老师来到普通教育教室来帮助确定的孩子）
3. 每天将孩子从普通教室中带出以下时间：
 - a. 流动：20% 或更少的时间
 - b. 补充：20%-80% 的时间
 - c. 全时：80% 或更多的时间

特殊安排和调整

此外，学校将满足**特殊安排**和**调整**的需求。

当孩子接受**特殊安排**时，他们的学习方式将发生变化。特殊安排的示例包括：

- 孩子可在安静的房间里参加考试
- 教授关键概念时，老师应频繁与孩子确认
- 上课方式的变化
- 帮助孩子培养特定技能的服务
- 情感或社会挑战支持

特殊安排和调整（续）

而**调整**则是调整所教的内容或期望孩子学习的内容。调整示例包括：

- 减少数学问题或拼写单词的总数
- 改变课程的授课速度
- 按孩子的能力水平而不是所在年级水平进行教学

有关更多信息，请访问：

www.understood.org/en/learning-thinking-differences/treatments-approaches/educational-strategies/the-difference-between-accommodations-and-modifications

所有这些都可以在 IEP 中使用。

特殊教育资格还赋予家庭程序保障和正当程序权利。程序性保障旨在确保孩子及其家庭获得 FAPE 并免受歧视。这些保障措施还为解决学校与家庭之间的纠纷提供了多项选择。正当程序权利保障享有公平适用法律的权利。这些用于帮助残疾儿童促成适当决策和获得适当服务。

什么是 504 计划？

1973 年《康复法案》第 504 节旨在帮助父母和学校共同制定一项教育计划，以帮助残疾儿童。**504 计划**指导教师应如何在教室里支持学生。504 计划和 IEP 设有相同的目标：确保残疾儿童可以上学。两者均确保 FAPE。但 504 计划与 IEP 的不同之处在于不提供满足儿童特殊学习需求的 SDI。

504 计划应如何实施并没有具体条例。通常，您的孩子在普通教育教室里接受教育，并获得服务、特殊安排和教育援助。在极少数情况下，504 计划可能包括**调整**。

各个学区获得 504 计划的流程有所不同。在某些情况下，父母会通过学区协调员要求 504 计划。在其他一些情况下，学校可提供。学校甚至可能为没有资格接受特殊教育但需要其他类型的一般支持的孩子提供。504 计划不需要正式评估。

请求或提供了 504 计划后，学校将举行会议以确定您的孩子需要的支持。大多数学校会让家长参与制定计划，但并非必须这样做。根据 1973 年《康复法案》，当孩子被确认存在残疾时，家人有权得到通知。父母也有权查看其子女的记录。如果 504 计划流程有问题，父母也可以不同意。

什么是普通教育计划？

父母和学校官员可以制定**普通教育计划 (GEP)**。相对于 IEP 和 504 计划，GEP 最不正式。它通常是老师、校长和家庭之间的协议。GEP 的好处在于可以根据您孩子的需要立即开始。您可以在制定 IEP 或 504 计划的同时制定这种计划。“脑震荡方案”是 GEP 的一个示例，让教师可以立即知道该怎么做以支持孩子的学习。

维护您孩子的权益

作为父母或监护人，您是孩子天生的权益维护者。您是孩子的第一个老师。您应对孩子的福祉负责。您将孩子的最大利益放在心上，并且比其他任何人都更了解您的孩子。您有权影响有关孩子的教育决定。

作为孩子的权益维护者，您有几个目标：

- 确保学校提供 FAPE
- 确定满足孩子特殊需求所需的支持计划的类型
- 与学校建立健康的关系

以下是一些需要考虑的事项：

- 您对孩子有什么样的长期目标？
- 您的孩子有哪些长处？
- 您的孩子需要学习什么才能达到这些目标？
- 您的孩子需要什么类型的服务和支持？

作为孩子的权益维护者，我该怎么做？

- 收集事实和信息。整理文件。如果您与学校有不同的意见，这将为您提供帮助。
- 保留书面记录。记录是成功的关键。
- 提问。仔细倾听答案。
- 找出问题。从各个角度考量。
- 提出解决方案。
- 了解您当地的学区。他们擅长什么服务？服务提供声誉如何？
- 知道您的权利。
- 了解法律要求您的孩子接受“适当的”教育。这并不意味着“最好的教育”或“使您孩子的潜能最大化的教育”。
- 了解保护您的权利和孩子的权利所需的程序。

来源：Wright P. 维护您孩子的权益 — 入门。于 2020 年 2 月 19 日存取：

www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm

是否可寻求帮助？

您不必独自承担，有许多人和资源可以帮助您。

- 权益维护者利用他们的专业知识和专长来帮助父母解决学校相关问题。
- 教育权益维护者对残疾儿童进行评估。他们就服务、支持和特殊教育计划提出建议。
- 许多教师和特殊教育提供者将自己视为权益维护者。但是，他们的行动可能会受到限制，因为他们是学区员工。
- 与尽可能多的相关人员交谈。每所学校都有一名驻校心理学家。如有需要，您可以请求他们帮助。

您所在州或地区可能会提供热线和调解员，以帮助您获得孩子所需的服务。其他免费资源包括学校特殊教育权益维护者、在线权益维护和家长组织。如有必要，当地律师事务所和权益维护团体也可以提供帮助，但这些服务通常是有偿服务。

资源

Wrightslaw/自我倡权: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Wrightslaw/父母常犯五个错误（以及如何向他们学习）：
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

2017-2018 学年为有特殊需要的儿童提供支持的海外学校：
www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

保护残疾学生: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html

与医生交谈的贴士

- 预约前写下问题和疑虑清单。询问学校是否有您可以附带问的问题。
- 提出问题以确保您了解诊断和治疗。
- 询问症状，包括症状的表现和可能的变化。
- 询问有关您孩子的能力和限制的问题。
- 询问您如何获取病历并跟踪治疗计划、药物以及可提供给学校的文件。
- 如果学校需要更多信息，请询问医生的联系信息以及与之进行交流的最佳方式。
- 询问医生办公室是否有学校联络员。

- 做笔记或让家人或朋友陪同做笔记。
- 确保您的医生向学校工作人员提供书面指示。这是一种很好的方法，可以引起对所需医疗支持的关注。教育由父母和学生组成的团队在学校进行。

与学校交谈时，请与团队达成共识，以取得理想的结果。

与学校交谈的贴士

- 请记住，您最了解您孩子的长处和需求
- 如果可能，在学年开始之前，与您孩子的老师、助手和辅助专职人员见面
- 说明 RYR-1-RD 对您孩子的影响，可提供详细文字资料，说明 RYR-1-RD 如何影响您的孩子以及您孩子的特殊需求
- 向他们提供有关他们如何提供支持的建议
- 允许学校工作人员提问
- 在学年安排定期的沟通或联系
 - 商定首选的沟通方式（电子邮件、短信、电话、当面会议等）
 - 商定交流的频率
 - 跟踪孩子的进展
- 让老师知情
 - 准备好谈论您孩子的能力和限制
 - 说明预期会遇到什么挑战，并共同讨论其可能如何在教室或体育、艺术或音乐等专业课中引起问题
 - 讨论您的孩子在学校需要服用的任何药物
 - 向老师简要介绍您孩子的健康记录
 - 让老师知道为管理症状或就诊预约而预期会导致的缺勤
 - 以书面形式共享信息

RYR-1-RD 患儿特殊注意事项

学校需要了解您孩子的 RYR-1-RD 的具体表现。这可能包括增加休息时间以应对持续疲劳。鉴于某些孩子会出现不耐高温的情况，可能需要进行安排来监测并确保适当的教室温度。其他孩子可能需要一对一的专业支持。要考虑的一些活动包括：

课堂

- 规划您的孩子如何能够落地并重新站起来。
- 如果您的孩子坐在轮椅上，则要规划替代座位选择和转移方案。
- 在教室中加入专用设备（例如站立器、步态训练器和其他辅助设备）。
- 检查每个教室中的潜在障碍。考虑供玩耍的小房间或储物柜、大衣和背包钩、教室课桌、桌子和椅子、垃圾桶等的位置。
- 考虑所有公用区域和公用物品，包括耳机、铅笔卷笔刀、教室书本、邮箱、行为任务表、学校用品等。
- 配两套书，一本在教室用，一本在家里用；这样可以减轻您孩子背着沉重的背包上学的麻烦。

卫生间

- 确保您的孩子有可满足需要的卫生间可使用。考虑马桶、水槽、肥皂和纸巾盒，以及孩子使用卫生间可能需要的设备类型（例如特定的马桶座圈、移位板、较大的卫生间空间等）。

公共汽车

- 考虑您的孩子如何上下车 - 他们可以安全地上下台阶，还是需要使用电梯？
- 确定是否需要为他们在公共汽车上增加一名工作人员。
- 如果您的孩子坐在轮椅上，请检查以确保工作人员知道如何正确系紧轮椅。
- 规划班级旅行

餐厅

- 确保您的孩子在教室里有无障碍座位。
- 确保孩子可以无障碍排队、获取食物和前往收银台。
- 确保所有门道（如教室、餐厅和下课）均可以无障碍通过。

礼堂

- 考虑在动员会、集会期间您的孩子所在班级所坐位置。
- 确定您的孩子是否可以上下看台阶梯。
- 为需要坐在地板上的任何情况做准备。您的孩子可以独立起身还是需要帮助？如果是这样，谁来提供帮助？

安全

学校安全演习（消防、龙卷风、疏散、庇护所）：

- 讨论学校各个地点的疏散计划。如有需要，确保有轮椅可供使用。
- 规划如何进行演练，包括谁将协助您的孩子。

走廊

- 规划您的孩子可以使用的坡道和扶手。
- 规划您的孩子与储物柜的距离。
- 让孩子使用电梯而不是楼梯。
- 确定您的孩子通过走廊是否需要额外的时间。

可能的调整

学校可能还需要调整课程的数量和时间，以减少孩子的工作量。例如，您的孩子可能需要调整才能参加体育课 (PE)。您的孩子可能还需要灵活出勤，他们既可以接受公共教育，也可以接受在家教育。这样可以确保您的孩子即使不能上学也仍然可以接受指导。

精神和社会健康

RYR-1-RD 患儿在学校和其他社交场合中应对疾病时，可能还有心理和社会需求。因此，您需要制定一个计划来管理压力/焦虑。与您的孩子谈论其对 RYR-1-RD 的看法以及感受。您也可以与孩子讨论如何回答同学的问题。

鼓励孩子：

- 追踪自己的症状
- 在教室里说出他们的需求
- 照顾好自己
- 管理慢性疲劳或疲惫

上文所述的权益维护资源也可以帮助您满足心理和社会需求。

资源

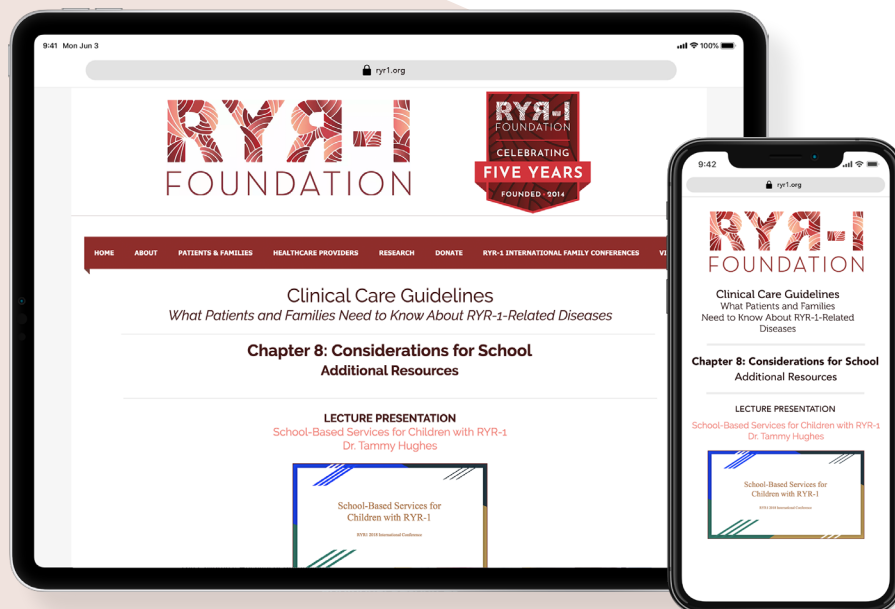
Wrightslaw/自我倡权: www.wrightslaw.com/info/self.advocacy.htm

Wrightslaw/父母常犯五个错误 (以及如何向他们学习):
www.wrightslaw.com/info/advo.five.mistakes.htm

Understood.org: www.understood.org

2017-2018 学年为有特殊需要的儿童提供支持的海外学校:
www.state.gov/wp-content/uploads/2019/08/2017-Special-Needs-List.pdf

保护残疾学生: www2.ed.gov/about/offices/list/ocr/504faq.html



有关其他资源, 请单击上图或访问:

www.ryr1.org/ccg-school

第 9 章

身体活动和 物理疗法 (PT)

身体活动对保持运动和维持独立性很重要。关于先天性肌病的**共识声明**建议定期进行有氧运动，如果可能的话，每周至少两到三次。在某些情况下，有氧运动对先天性肌病患者可能会有帮助。它可以改善健康状况。**可通过以下链接访问此共识声明：**



Published in final edited form as:

J Child Neurol. 2012 March ; 27(3): 363–382. doi:10.1177/0883073812436605.

Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies

Ching H. Wang, MD, PhD¹, James J. Dowling, MD, PhD², Kathryn North, MD, FRACP³, Mary K. Schroth, MD⁴, Thomas Sejersen, MD, PhD⁵, Frederic Shapiro, MD⁶, Jonathan Bellini, BS¹, Hali Weiss, MD¹, Marc Guillet, PT⁷, Kimberly Amburgey, MS², Susan Apkon, MD⁸, Enrico Bertini, MD⁹, Carsten Bonnemann, MD¹⁰, Nigel Clarke, FRACP, PhD³, Anne M. Connolly, MD¹¹, Brigitte Estournet-Mathiaud, MD¹², Dominic Fitzgerald, MD³, Julaine M. Florence, DPT¹¹, Richard Gee, PT, MS¹, Juliana Gurgel-Giannetti, MD, PhD¹³, Allan M. Glanzman, PT, DPT, PCS¹⁴, Brittany Hofmeister, RD¹, Heinz Jungbluth, MD¹⁵, Anastassios C. Koumbourlis, MD, MPH¹⁶, Nigel G. Laing, PhD¹⁷, Marion Main, MA, MCSP¹⁸, Leslie A. Morrison, MD¹⁹, Craig Munns, MD³, Kristy Rose, PT³, Pamela M. Schuler, MD²⁰, Caroline Sewry, PhD¹⁸, Kari Storhaug, DDS, PhD²¹, Mariz Vainzof, PhD²², and Nanci Yuan, MD¹

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234865/pdf/nihms831819.pdf

请记住以下几点：

- 避免高影响运动。低影响有氧运动包括：散步、游泳、跳舞或骑自行车。对于有氧运动，要监测的因素包括：心率、劳累程度、锻炼的持续时间和锻炼的频率。
- 让它变得有趣！尝试需要活动肢体的虚拟现实游戏（例如 Nintendo Wii、Xbox、PlayStation 等）。在运动计划中纳入娱乐活动。
- 如果您总是很快就感到疲倦，请考虑改变活动类型。
- 每个人都不一样。对其他 RYR-1-RD 患者有用的运动可能对您或您的孩子没有帮助。您可能会发现某些锻炼弊大于利。物理治疗师可以帮助您找到适当的锻炼方式。同样，在开始任何运动之前，您需要先咨询医生。

即使是严重的肌病，身体活动也很重要。有多种方法可以保持活跃：

- 立架
- 步行协助
- 轮椅
- 手臂支撑
- 沐浴辅助
- 助臂夹
- 服务犬

避免长时间卧床休息。如果您确实需要卧床休息，则通过振动进行的抗阻锻炼可能有助于保持肌肉。抗阻锻炼会使肌肉收缩以抵抗外部阻力。以下是一些外部阻力示例：

- 弹性带
- 重物
- 您自己的体重

安全与跌倒

您可能需要对家、学校或工作场所进行调整以防止跌倒。调整包括：

- 坡道
- 滑轨
- 淋浴椅
- 自滑梯
- 升降机、电梯或提升机
- 靠近厕所和淋浴/浴缸的扶手
- 轮椅无障碍门道、走廊、工作台面、电灯开关

管理挛缩和髌关节脱位可能很复杂。治疗方案的决定取决于您的限制、目标以及可能遇到的其他医疗问题。

脊柱侧弯和其他脊柱畸形管理基于多项因素（[请参见第 6 章 “骨头和关节/骨科学”](#)）。

除这些调整外，RYR-1-RD 的人员还应多加注意绊倒的危险（例如小张地毯、门道踏板、家具、宠物等）。为了降低跌倒的风险，应消除和/或避免这些绊倒危险。

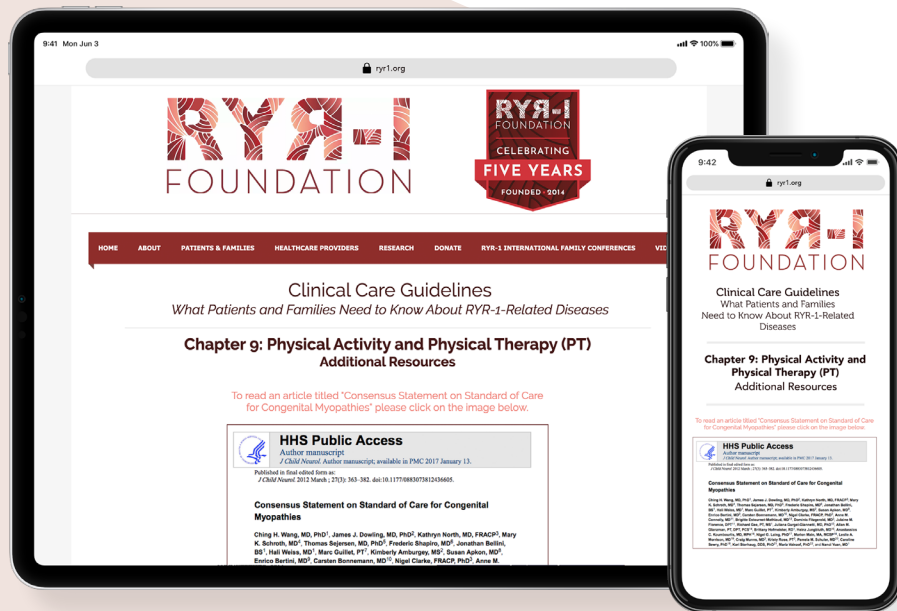
要降低跌倒导致骨折的风险，重点的是要拥有坚固健康的骨骼。如果您认为自己存在骨骼易脆的风险（即骨质减少/骨质疏松症），请与您的医生讨论潜在治疗选项。

物理疗法 (PT)

物理疗法是 RYR-1-RD 管理的重要组成部分。它可以：

- 帮助预防挛缩
- 管理疼痛、疲劳和耐力问题
- 改善功能灵活性（例如，转移、走动、上下楼梯）
- 增加心血管和肌肉耐力
- 延缓疾病进展
- 在骨科手术后尽快活动起来
- 帮助您正确使用助行器

对于 RYR-1-RD, 尚无标准物理疗法指南。您的医师和物理治疗师将需要制定最适合您的计划。



有关其他资源, 请单击上图或访问: www.ryr1.org/ccg-pt

第 10 章

RYR-1-RD 有治疗方法吗？

医生可能使用的术语

临床试验：临床试验是在人体进行旨在评估医学、外科或行为干预的研究。其为研究人员探究新药、膳食或医疗器械（例如起搏器）之类的新疗法在人体是否具有**安全性**和**有效性**的主要方法。

有效性：干预（例如药物、医疗器械等）按预期起作用的性能。

活体外实验：在实验室中对未经重大修饰的细胞或其他材料进行的实验。

基因疗法：一种使用基因来治疗或预防疾病的实验技术。通过这种技术，将来医生可能可以通过将基因插入患者的细胞而不是使用药物或手术来治疗疾病。

体外实验：在实验室中对经修饰的细胞或其他材料进行的实验。

活体内实验：在活生物体（例如实验动物或人体）中进行的实验。

核苷酸：DNA 的构建模块，包括：腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C)、鸟嘌呤 (G) 和胸腺嘧啶 (T)。

安全性：与实验干预相关的风险（例如药物、医疗器械等），包括副作用和潜在危害。

耐受性：患者可承受干预措施产生的副作用（例如嗜睡药物）的程度。

载体：用于引入基因以进行基因疗法的载体分子（例如病毒）。

目前尚无 FDA 批准的针对 RYR-1-RD 的治疗方法。但是，科学家们正在积极研究几种可能可用于治疗 RYR-1-RD 的方法。开发针对任何疾病（包括 RYR-1-RD）的疗法均是一个复杂的过程，通常需要耗时多年，花费数百万美元。下表列示了药物开发的标准流程。

临床药物开发

发现潜在药物后，必须经过多个步骤，才能获 FDA 批准用作人用常规药物。



在临床前阶段，研究人员在**体外**（在培养皿中）和**活体内**（在动物模型中）而不是人体中测试药物。通过体外研究，研究人员可以测试该药物是否对 RYR-1-RD 患者的肌肉细胞起作用。他们还可以在经过 *RYR1* 疾病突变改造的细胞上测试药物。通过活体内研究，研究人员可测试该药物是否在患有 RYR-1-RD 或类似于 RYR-1-RD 疾病的动物中起作用。在大多数情况下，这些模型经改造，以携带选定/特定的 *RYR1* 突变。RYR-1-RD 小鼠模型超过 15 种，许多携带在人体中观察到的突变（参见 www.ryr1.org/mice）。还有一个斑马鱼模型，被称为“相对放松型”模型。

研究人员从临床前研究中获得了关于**有效性**和**安全性**的足够证据后，就可能可获 FDA 批准进行人体临床试验。临床试验分为三个阶段：

- 第 I 阶段测试药物是否安全
- 第 II 阶段测试药物是否起作用（有效性）
- 第 III 阶段在数百至数千人身上测试药物的有效性和安全性

此流程需耗时数年，并花费数百万美元。发现的药物中只有很少一部分可以通过整个流程。

潜在药物

有几种药物正在作为 RYR-1-RD 的潜在疗法进行开发。其中有一些药物已获准用于其他疾病。研究人员正在测试是否可以将这些药物转换用于 RYR-1-RD。一些药物靶向 RyR1 受体本身。其他一些针对 RYR-1-RD 的特定特征和症状。**在服用任何药物之前，您必须咨询医生。**

N-乙酰半胱氨酸 (NAC)

RYR-1-RD 的一个特征是氧化应激，这是我们所有人中都会发生的自由基与抗氧化剂失衡，但携带渗漏 *RYR1* 突变的话可能会形成特别恶性的循环。钙泄漏过多会导致氧化应激，从而导致受体渗漏。斑马鱼研究表明，NAC 可降低氧化应激并改善肌肉功能。美国国立卫生研究院 (NIH) 已完成 NAC 用于 RYR-1-RD 患者的 I/II 期临床试验。2020 年 1 月，公布的已完成试验结果称，不幸的是，NAC 并未降低升高的氧化应激。该试验还称，NAC 并没有改善参与者在 6 分钟内可以行走的距离（耐力/易疲劳性）。**可以从下面访问该文：**



Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for *RYR1*-related myopathies

Joshua J. Todd, PhD, Tokunbor A. Lawal, PhD, Jessica W. Witherspoon, PhD, Irene C. Chrismer, RN, Muslima S. Razaghyar, BA, Monal Punjabi, PharmD, Jeffrey S. Elliott, MA, Fatoumata Tounkara, BS, Anna Kuo, BA, Monique O. Shelton, BS, Carolyn Allen, DNP, Mary M. Cosgrove, MS, Melody Linton, BS, Darren Michael, PhD, Minal S. Jain, DSc, Melissa Waite, MSPT, Bart Drinkard, MSPT, Paul G. Wakim, PhD, James J. Dowling, MD, PhD, Carsten G. Bönnemann, MD, Magalie Emile-Backer, PharmD, and Katherine G. Meilleur, PhD

Correspondence
Dr. Meilleur
meilleurk@mail.nih.gov

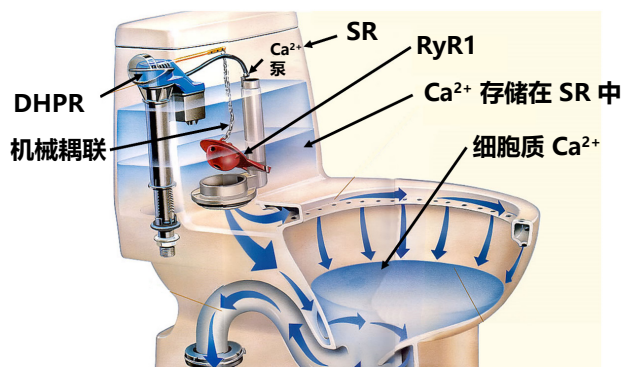
Neurology® 2019;00:1-11. doi:10.1212/WNL.0000000000008872

RYCALs

如**第 3 章 “钙和兰尼碱受体在 RYR-1-RD 中的作用”**所述，肌肉功能取决于钙通过 RyR1 受体的正常流动。在**抽水马桶类比**中，我们将钙视为“水”，将肌质网 (SR) 视为“水箱”，将细胞质视为“便池”，并将 RyR1 受体视为“挡板”。请记住，在信号激活 DHPR 之前，RyR1 不会打开并让钙通过，其作用类似于马

桶上的“手柄”。在正常情况下，RyR1 会与被称为钙稳定蛋白的蛋白（将 RyR1 稳定在其关闭状态）相互作用。换言之，钙稳定蛋白可帮助“挡板”保持密封，以防止钙泄漏。某些 *RYR1* 突变会阻止 RyR1 与钙稳定蛋白结合。结果导致 RyR1 渗漏。就像漏水的挡板会使水逸出一样，渗漏 RyR1 会使钙离开 SR。这会导致肌肉无法正常运作。

EC 耦联类似于马桶抽水



有关钙在 RYR-1-RD 中的作用的更多详细信息，请参见第 3 章“钙和兰尼碱受体在 RYR-1-RD 中的作用”。

Rycals 是一类新型药物，可通过改善 RyR1 与钙稳定蛋白的结合来稳定 RyR1 受体。以此可以恢复密封以防止钙泄漏。研究人员表明，在小鼠活体内和人肌肉组织**活体外**实验中，Rycals 可恢复肌肉功能。特别是，最近的一项研究表明，Rycals 改善了从 RYR-1-RD 患者的活检组织中提取的肌肉细胞中钙稳定蛋白与 RyR1 受体的结合（**可从以下访问论文**）。



Acta Neuropathologica
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02150-w>

ORIGINAL PAPER



Intracellular calcium leak as a therapeutic target for *RYR1*-related myopathies

Alexander Kushnir^{1,2} · Joshua J. Todd³ · Jessica W. Witherspoon³ · Qi Yuan¹ · Steven Reiken¹ · Harvey Lin¹ · Ross H. Munce¹ · Benjamin Wajsborg¹ · Zephane Melville¹ · Oliver B. Clarke⁴ · Kaylee Wedderburn-Pugh¹ · Anetta Wronska¹ · Muslima S. Razaqyar³ · Irene C. Chrismer³ · Monique O. Shelton³ · Ami Mankodi⁵ · Christopher Grunseich⁵ · Mark A. Tarnopolsky⁶ · Kurenai Tanji⁷ · Michio Hirano⁸ · Sheila Riazzi⁹ · Natalia Kraeva⁹ · Nicol C. Voermans¹⁰ · Angela Gruber¹¹ · Carolyn Allen³ · Katherine G. Meilleur³ · Andrew R. Marks^{1,2}

研究人员还表示，Rycals 治疗可改善患有肌营养不良症的小鼠的肌肉力量和运动能力。在 2020 年年中撰写本章时，有一项 Rycals 人体临床试验评估了其**安全性和耐受性**。此外，该临床试验还将评估 Rycals 对肌肉/运动功能和疲劳的影响。有关该试验的更多信息，请访问：www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04141670。

丹曲林

丹曲林是一种肌肉松弛剂。采用静脉注射 (IV) 形式给予丹曲林是唯一被批准用于全身麻醉继发的恶性高热 (MH) 急性发作的治疗方法。有报告称，口服丹曲林（经口以药片服用）可缓解某些类型 RYR-1-RD 患者的肌肉疼痛和痉挛。但是，尚未对该药物用于 RYR-1-RD 进行正式研究。有关丹曲林的更多信息，**请参见第 4 章 “恶性体温过高 (MH)”**。再次强调，请在服用任何药物（包括丹曲林之前）先咨询您的医生。

沙丁胺醇和舒喘宁

沙丁胺醇和舒喘宁均为被称为“ β 激动剂”的一类药物，通常用于帮助控制哮喘。其可增加一种蛋白质 (SERCA) 的表达，该蛋白质将钙**从细胞质泵回肌质网**；通过降低细胞质中的钙水平，减少肌肉细胞中的氧化应激。其似乎还可以增加肌肉量和强度。在一项于英国进行的初步研究（入组 RYR-1-RD 患者）中，沙丁胺醇治疗可改善呼吸和肌肉收缩。¹一项病例研究还报告称，沙丁胺醇改善了一名 9 岁男孩的运动功能和呼吸。²

¹ Messina S, Hartley L, Main M, Kinali M, Jungbluth H, Muntoni F, Mercuri E. Pilot trial of salbutamol in central core and multi-minicore diseases. *Neuropediatrics*.2004;35:262-266.

² Schreuder LTW, Nijhuis-van der Sanden MWG, de Hair A, Peters G, Wortmann S, Bok LA, Morava E. Successful use of albuterol in a patient with central core disease and mitochondrial dysfunction. *J Inherit Metab Dis*.2010;33 Suppl 3:S205-S209.

Nolan 的故事



医生在 Nolan 出生时注意到了异常。Nolan 出生时非常虚弱，以至于过了几个星期才睁开眼睛或动手指。Nolan 在医院度过了生命中的头两个月。Nolan 的母亲 Mandy 在当时无法体验与自己刚出生的孩子亲密相处，因为她就连带 Nolan 回家“依偎在沙发上”都不行，她至今仍然为此感到难过。

Nolan 是一个患有 RYR-1 相关疾病的男孩。尽管 Nolan 出生后力量已有所改善，但他目前仍无法独立坐立、抬头、进食或清除口腔分泌物。这使他面临许多医疗并发症的风险，包括威胁生命的感染。

当 Nolan 的父母了解到 RYR-1 基金会时，他们对专门帮助与 Nolan 一样患有这类罕见病的人群而建立的这个组织感到惊讶。当被问及 RYR-1 基金会支持 RYR-1 相关疾病研究的使命时，Mandy 说：“这比什么都重要。如果我们一生中只能完成一件事，那就是获得治疗或治愈 Nolan 的方法。”

为了帮助研究团队，Nolan 的姨妈 Lindsey 组织了一次筹款活动“Nolan 团队徒步旅行”，为 RYR-1 基金会筹集了超过 11,000 美元。关于 RYR-1 基金会和“Nolan 团队徒步旅行”，Mandy 说：“当我们收到 Nolan 的诊断时，我们做梦也没想到会有治愈的可能。基因疗法的最新进展使我们相信这不是不可能的，我们希望通过 RYR-1 基金会的工作，Nolan 有一天能够与他的 Lindsey 姨妈一起完成徒步旅行。”

要观看有关“Nolan 的故事”的视频，请访问：www.ryr1.org/nolan

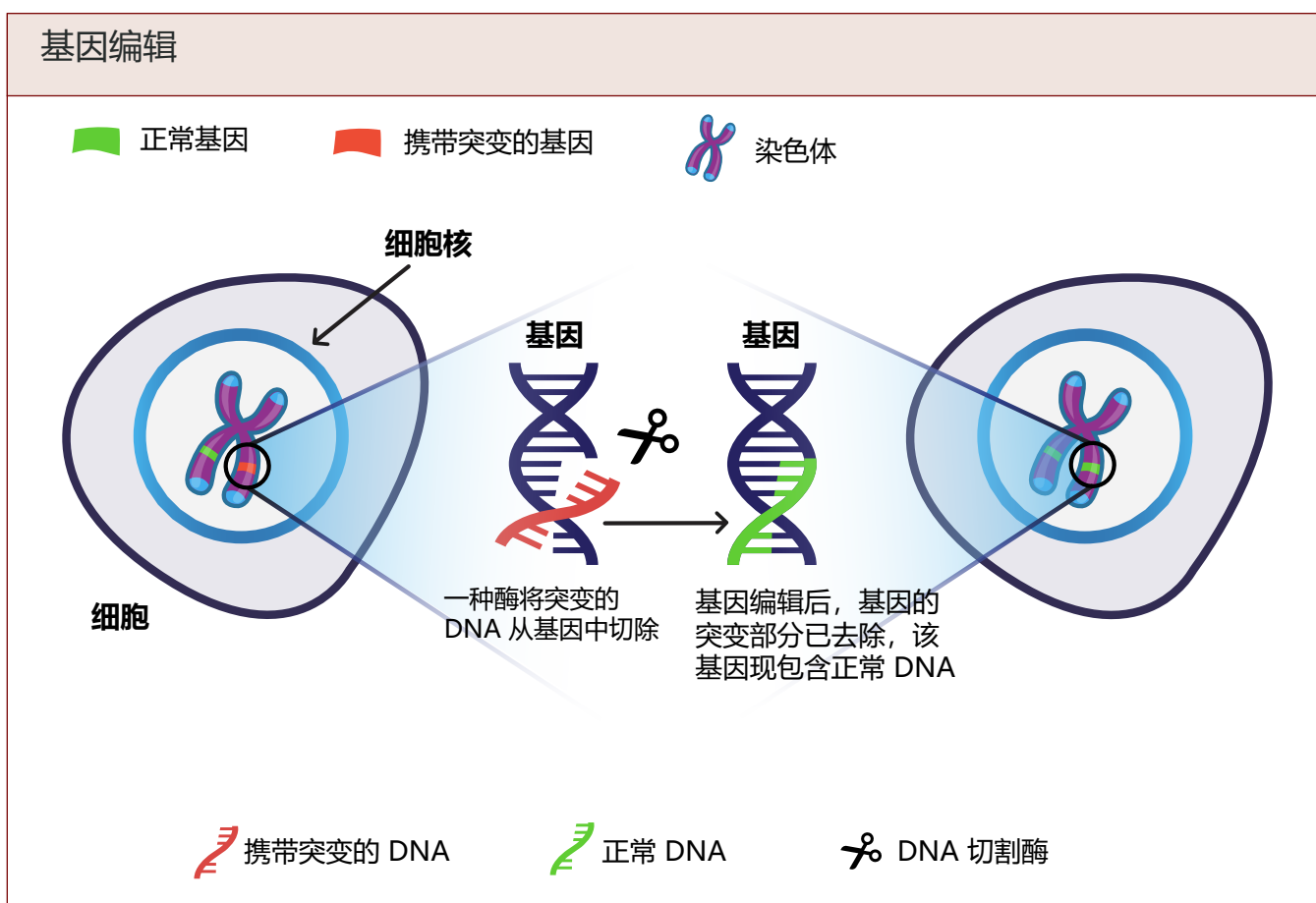
用于治疗遗传病的其他潜在策略

基因疗法：基因疗法针对基因本身来治疗疾病。基因疗法可以引入一种基因来帮助抵抗疾病，替换突变基因，编辑突变基因或删除突变基因。从理论上讲，基因疗法提供了治愈的可能性，而不仅仅是一种疗法。

基因编辑

如下所述，“基因替代疗法”引入了基因的新的有效副本。

基因编辑是一种不同的方法，旨在进行更精确和永久的更改。通过“基因编辑”，目标是仅纠正或“编辑”基因的一小部分。



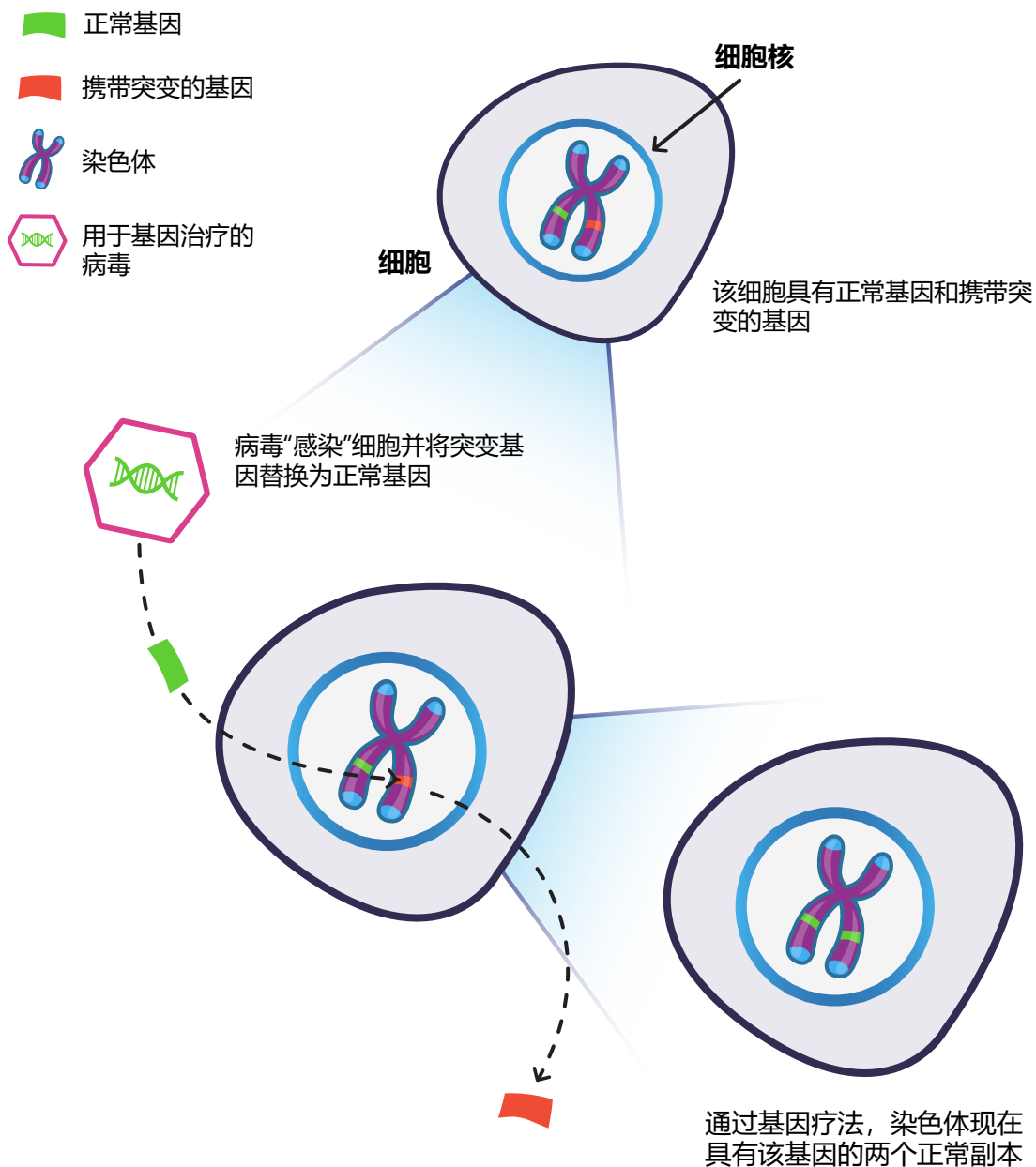
基因替代疗法

通过基因替代疗法，医生引入一种被称为载体的携带基因正常副本的分子。载体通常是病毒，因为可以进入细胞。但这些病毒经过了改造，不会致病。一些常用的载体被称为腺相关病毒 (AAV)，将正常基因带入细胞核。通过用所述基因的一个新的、正常的副本替换缺陷/突变基因，细胞现产生正常的蛋白质，而不是异

常、引起疾病的蛋白质（关于基因和蛋白质的更多信息，**请参见第 1 章 “RYR-1-RD 遗传学”**）。

对于 RYR-1-RD，使用标准病毒载体进行基因替代疗法目前尚不可行，因为 *RYR1* 基因太大，无法包装到通常使用的病毒载体内。如发现了其他用于基因递送的载体，或者发明了全新的技术，基因替代法则可能会在将来成为一种治疗选择。

基因替代疗法



请记住，基因是 DNA 的片段，是有关如何制造重要蛋白质的指令代码。DNA 是一条非常长的双链分子，具有双螺旋结构，就像蜿蜒的楼梯。DNA 的构建模块被称为**核苷酸**。核苷酸有四种类型：腺嘌呤 (A)、胞嘧啶 (C)、鸟嘌呤 (G) 和胸腺嘧啶 (T)。要记住的重要一点是，核苷酸序列 (A、C、T 和 G) 是细胞用来制造蛋白质的指令。在大多数情况下，严重的遗传病是因该代码的一个错误拼写引起的，例如，在应有“G”的地方出现了“A”。DNA 代码中的这些错误可能会阻止您的细胞制造重要的蛋白质，或者使其变成错误的版本。基因编辑的目的是通过改变 DNA 序列来永久纠正这些变异。可以视为使用橡皮擦和铅笔来纠正书写的字母中的拼写错误。原理上，这听起来很简单，但在每个细胞中正确、有效和安全地做到这一点仍然是一个艰巨的挑战。

当前大多数基因编辑方法都涉及使用被称为核酸酶的蛋白质，该蛋白质在特定位置切割 DNA。通常，您只想在不正确的核苷酸处或附近切割 DNA。可以视为将橡皮擦准确地放在需要重写的单词上。您不希望其他地方切割 DNA，因为这可能会导致危险的错误，从而改变代码的含义并导致您的细胞无法正常运转。

最常用的基因编辑核酸酶是 CRISPR/Cas9 系统。它由两部分组成：Cas9 是一种在细菌中发现的蛋白质，是向导 RNA。Cas9 和向导 RNA 一起形成了活性核酸酶，您可以将其视为橡皮擦。这些剪刀将根据向导 RNA 的序列与 DNA 结合。科学家可以根据需要改变向导 RNA 的序列，以切割几乎任何 DNA 序列，但有一些限制。DNA 被切割后，将被细胞修复。控制 DNA 修复过程决定了我们可以对 DNA 进行哪些类型的改变。与精确编辑书写的字母不同，我们尚无法完全控制要更改的顺序。某些类型的更改很容易进行，而其他一些类型的更改则更困难且难以预测。

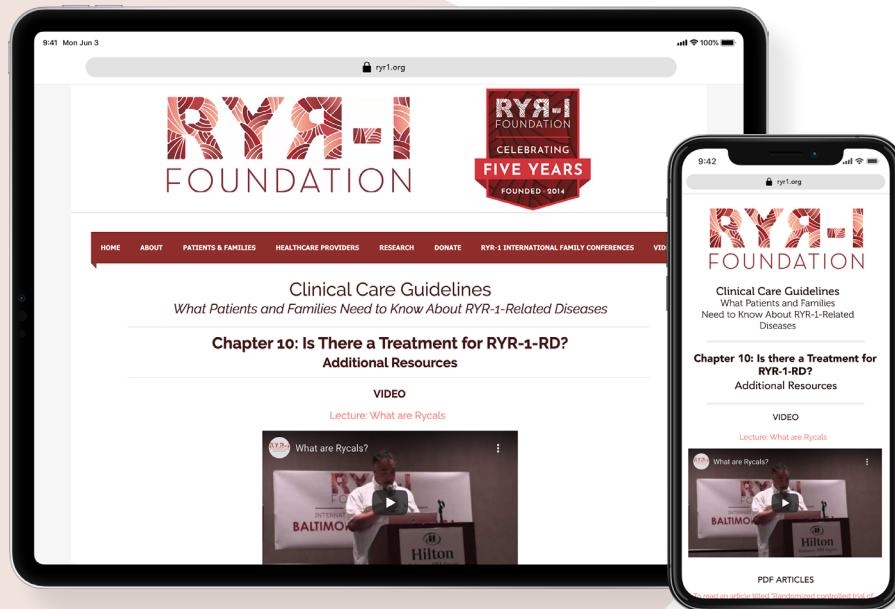
除了 CRISPR/Cas9 和其他基因编辑核酸酶（例如锌指）外，还有许多有希望的新工具正在开发中。“碱基编辑器”是 CRISPR/Cas9 系统的改良版本，它不会完全切割双链 DNA 分子。取而代之的是，它仅切割一条链，并在特定编辑窗口期内以化学的方式将一个核苷酸改变为另一个核苷酸。可以将其视为通过在“l”字上加一划让它变成“t”。这时不需要橡皮擦，因为此版本的 Cas9 不会完全切割 DNA。因此，遗漏“单词”的风险被最小化。但是，准确地定位要更改的字母仍很困难。例如，在将拼写错误的单词“buller”更改为“butler”时，可能改成了“butter”而不是“butler”，这时仍然是不正确的。碱基编辑器的有效性正在提高，并且在纠正单核苷酸变异方面具有明显的优势。但是，需要进行更多的工作来提高其精度。

基因编辑工具箱中最新出现的工具是 Prime Editing（先导编辑）。Prime Editor（先导编辑）的优势在于，可使我们几乎可以修复 DNA 中的任何类型的小错误，而碱基编辑器目前无法实现。例如，您可以将字母表中的任何字母修改为其他字母，而不仅仅是将“l”转换为“t”（如上例所示）。但是，需要进行更多的研究来证明其安全性、有效性和可靠性。

总而言之，基因编辑是最近才出现的一项非常令人兴奋的技术，主要应用于研究实验室。与传统的基因疗法不同，其目标是精确地改变患者受影响组织每个细胞中的 DNA。这样可以确保所做的更改可以提供一组准确而永久的 DNA 指令，并将持续一生。尽管这一领域前景广阔，但是当前的工具仍然有很大的局限性。最好的方法之一就是基因组编辑机制传递给患者体内的靶细胞。其他考虑因素包括管理任何免疫反应，以防止患者的身体攻击基因编辑工具。另外，控制对目标部位进行的改变类型（命中目标编辑）以及避免患者 DNA 的其他地方出现错误（偏离目标编辑）需要更高的精度。尽管面临这些挑战，基因编辑的未来前途光明，未来几年的发展非常值得期待。

基因疗法/编辑和 RYR-1-RD

已有少量的初步研究对基因编辑用于 RYR-1-RD 的潜在治疗作用进行了探索。这是一个快速发展的领域，RYR-1 基金会将继续推进这一领域的研究。



有关其他资源，请单击上图或访问：www.ryr1.org/ccg-treatments

Index

#

504 计划 68, 77, 78

A

特殊安排 68, 74, 75, 76, 77

反酸 64, 66

Adenine (A) 90, 98

气道清理 46, 50, 51

麻醉 7, 14, 22, 27, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 94

吸入 62, 64

扩大性及替换性沟通 (AAC) 62, 67

常染色体显性 10, 16, 17, 19, 20, 24, 37, 63

常染色体隐性 10, 16, 18, 20, 24, 37, 63

“唤醒” MH 27, 41

B

BiPAP 52

延髓受累： 62, 63, 64

延髓肌： 62, 63

C

Caffeine Halothane Contracture Test 40

钙 5, 12, 32, 33, 34, 35, 38, 44, 56, 66, 92, 93, 94

心肌 23

CCD 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94

中央轴空病 (CCD) 7, 15, 20, 25, 26, 27, 48, 57, 64, 94

中央核肌病 (CNM)	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
CFTD	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
CHCT	40
染色体	10, 11
临床试验:	90, 91, 92, 94
CNM	7, 15, 25, 26, 48, 57, 64
复合杂合子:	10
先天性:	7, 14, 15, 22, 25, 27, 48, 57, 64, 72, 84
先天性肌纤维类型不均 (CFTD)	7, 15, 25, 27, 48, 57, 64
Constipation	66
挛缩:	40, 54, 56, 57, 58, 88
Cough assistance	50
CPAP	52
细胞质	32, 33, 34, 35, 44, 92, 94
Cytosine (C)	90, 98

D

Dantrolene	30, 38, 41, 42, 94
新生突变	10, 16, 19, 37
DHPR	32, 33, 34, 93
您的诊断	2, 8, 14, 29, 30, 31, 43, 55, 80, 95
隔肌:	46, 47, 60, 63
Dihydropyridine receptor (DHPR)	32, 33, 34, 93
远端肌肉无力:	22
DNA	10, 11, 12, 14, 19, 90, 98, 99
构音障碍:	62, 66

E

有效性:	90, 91, 98
EHI	27, 41, 42, 44
ERM	27, 41, 42, 44
运动	14, 24, 27, 30, 37, 41, 42, 56, 86, 87, 94
横纹肌溶解症 (ERM) 或运动型热病 (EHI)	27, 41, 42, 44
横纹肌溶解症 (ERM) 或运动型热病 (EHI)	27, 41, 42, 44
呼气	47
外显子	12, 14
活体外实验:	90, 93

F

FAPE:	68, 72, 77, 78
屈曲挛缩:	54, 57
免费适当的公共教育	68, 72, 77, 78
功能目标:	54, 55, 56, 74
功能限制:	54

G

肠胃科医生:	29, 62, 65
基因	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 36, 37, 43, 90, 95, 96,
基因 (continued)	97, 98, 99
基因编辑	96, 98, 99
全身麻醉:	22, 27, 36, 37, 38, 39, 94
普通教育计划	68, 78
基因疗法:	90, 95, 96, 99
遗传咨询师 (CGC)	11, 29
基因检测	8, 14, 24, 29, 31, 40, 43
GEP	68, 78

Guanine (G) 90, 98

H

杂合子: 10, 18

髌关节脱位 8, 54, 56, 57, 58, 88

组织病理学: 15, 22, 24, 25, 26, 27

纯合子: 10, 18

超代谢: 36, 38

肌张力减退: 22

I

ICU 37, 38, 41, 42

IDEA: 68, 69, 70, 71, 72

障碍: 54, 55, 69, 70, 71, 72

残疾人教育法 (IDEA) 68, 69, 70, 71, 72

吸气 47

吸入气体: 38

Intensive Care Unit (ICU) 37, 38, 41, 42

内含子 12, 13

体外实验: 90, 91

K

脊柱后弯 46, 48, 54, 59

L

最小限制环境 68, 72, 76

局部麻醉: 22, 36

脊柱前弯 54, 57, 59
 LRE: 68, 72, 76

M

恶性高热 (MH) 7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37,
 恶性高热 (MH) 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
 恶性高热易感症 (MHS) 24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
 成熟 mRNA 12
 Medical ID 41
 Messenger RNA (mRNA) 12, 13, 14
 MH 7, 8, 10, 14, 15, 25, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 58, 94
 MHS 24, 27, 36, 37, 40, 41, 44
 MmD 7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
 修改: 13, 66, 68, 74, 76, 77, 84, 88
 mRNA 12, 13, 14
 多微小轴空病 (MmD) 7, 15, 20, 25, 26, 48, 57, 64
 肌肉类型 8, 14, 24, 27, 40, 41, 43
 肌肉收缩 32, 33, 34, 35, 94
 突变 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 28, 30, 35,
 36, 37, 38, 39, 40,
 突变 (continued) 41, 43, 44, 48 55, 63, 91, 92, 93
 肌痛: 36
 肌病: 7, 15, 22, 25, 26, 34, 35, 37, 44, 48, 57, 64, 87

N

新生的: 22
 神经学家 28, 29, 30
 神经肌肉疾病: 22, 23, 28, 58, 60
 核苷酸: 90, 98
 营养师: 62, 64

O

职业治疗师 (OT).....	62, 65, 66, 73
骨科专家.....	55, 57, 58, 60

P

Pathogenic variant.....	11
呛入:	62
PFT:	46, 48
药物遗传疾病:	22, 36
Physiatrist.....	28
物理治疗师 (PT).....	29, 73, 87, 89
多肽.....	13
Preventive	57
Proactive	57
预后:	22
近端肌肉无力:	22, 23
心理学家.....	29, 73, 79
下垂:	8, 22, 23, 26, 27
肺功能测试。	46, 48
胸腔科医生	29, 48, 62, 65

Q

股四头肌:	22
-------------	----

R

Radiograph (“X-ray”).....	60, 65
Rehabilitation Physician	28
肌肉放松.....	33

呼吸:	46, 47
呼吸:	46, 48, 50, 52, 62, 64, 65, 66
呼吸衰竭:	46, 48, 52
限制:	54, 55, 56, 88
横纹肌溶解:	7, 8, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43
RyR1 channel.....	32, 35
<i>RYR1</i> gene.....	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 35, 37, 43, 97
新突变.....	14, 17, 18, 20, 24, 26, 28, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 48, 63, 91, 92, 93
RYR-1 myopathy.....	7, 34
蛋白质.....	12, 14, 32
RYR-1-RD 类型.....	7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
RYR-1-RD (continued).....	32, 34, 35, 37, 48, 50, 51, 52, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 64, 65,
RYR-1-RD (continued).....	66, 72, 81, 82, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 98
RYR-1 相关疾病:	1, 2, 7, 15, 25, 31, 95

S

安全.....	83, 88, 90, 91, 94
Sarcoplasmic reticulum (SR).....	32, 33, 92, 94
脊柱侧弯.....	24, 46, 48, 54, 56, 57, 59, 60, 88
SDI:	68, 76, 77
共同决策:	54
体征:	8, 16, 20, 23, 24, 36, 37, 40, 43, 62, 67, 90
骨骼肌.....	23, 32, 35, 38
睡眠呼吸暂停:	8, 46, 48, 49, 50, 52
(大型研究)	48, 50
平滑肌:	23
社会工作者.....	29
特别设计教学.....	68, 76
言语病理学家 (SLP).....	29, 62, 65, 66, 67, 73
Splicing.....	12

SR.....	32, 33, 34, 35, 92, 93
静态症状:	23
静态症状:	44
琥珀胆碱:	37, 38, 41
症状:	2, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 36, 37, 38, 40,
.....	43, 44, 48, 49,
症状 (continued).....	50, 58, 63, 66, 71, 80, 81, 84, 92

T

欧洲恶性高热小组支持 MH 研究。	40, 45
美国恶性高热学会 (MHAUS) 可为患者及其家人提供信息: www.mhaus.org 。	45
北美恶性高热登记处持续跟踪曾经出现过 MH 发作的人。	45
胸廓:	46, 47, 48
胸廓不全综合征:	54, 60
Thymine (T)	90, 98
Toilet bowl analogy	92
Tolerability	90, 94
转录.....	12
翻译.....	13

V

可变的外显率:	36, 37
载体:	90, 96, 97
Ventilation.....	52

RYR-1 CCG

参考文献列表

要获取有关 RYR-1-RD 的免费在线医学文献，请访问：

www.ryr1.org/medical-literature。

Introduction

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

North KN, Wang CH, Clarke N, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:97-116.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 1: The Genetics of RYR-1-RD

Amburgey K. ABC's of RYR1. Presented at the RYR1 Family Conference.

Amburgey K, Bailey A, Hwang JH, et al. Genotype-phenotype correlations in recessive RYR1-related myopathies. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:117.

Bharucha-Goebel DX, Santi M, Medne L, et al. Severe congenital RYR1-associated myopathy: the expanding clinicopathologic and genetic spectrum. *Neurology*. 2013;80:1584-1589.

Chromosome graphic taken from Los Alamos National Laboratory: https://www.lanl.gov/about/_assets/images/timeline-19.jpg.

Genetics Home Reference.What are the different ways in which a genetic condition can be inherited?Accessed 1/14/20 at <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>.

Gonorazky HD, Bonnemann CG, Dowling JJ.The genetics of congenital myopathies.In Geschwind DH, Paulson HL, Klein C (eds).*Handbook of Clinical Neurology:Neurogenetics Part II*. Elsevier, 2018.Pp.549-564.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium.217th ENMC International Workshop:RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016.*Neuromuscul Disord*.2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction.*Nat Rev Neurol*.2018;14:151-167.

Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies.*Hum Mutat*.2012;33:981-988.

Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease.*Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR.Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor.*J Muscle Res Cell Motil*.2017;38:37-45

Todd JJ, Sagar V, Lawal TA, et al. Correlation of phenotype with genotype and protein structure in RYR1-related disorders.*J Neurol*.2018;2506-2524.

Witherspoon JW, Meilleur KG.Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms.*Acta Neuropathologica Comm*.2016;4:121.

Chapter 2:The Clinical Features of RYR-1-RD

Dowling J. RYR1 myopathies.Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Foley AR.Introduction to RYR1-related diseases.Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreiro A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium.217th ENMC International Workshop:RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016.*Neuromuscul Disord*.2016;26:624-633.

- Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*.2018;14:151-167.
- Klein A, Lillis, Munteanu I, et al. Clinical and genetic findings in a large cohort of patients with ryanodine receptor 1 gene-associated myopathies. *Hum Mutat*.2012;33:981-988.
- Lynch PJ, Tong J, Lehane M, et al. A mutation in the transmembrane/luminal domain of the ryanodine receptor is associated with abnormal Ca²⁺ release channel function and severe central core disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4164-4169.
- Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil*.2017;38:37-45.
- Snoeck M, van Engelen BGM, Kusters B, et al. RYR1-related myopathies: a wide spectrum of phenotypes throughout life. *Eur J Neurol*.2015;22;1094-1112.
- Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*.2012;27:363-382.
- Wicklund MP. Myopathies and muscular dystrophies. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.
- Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*.2016;4:121.

Chapter 3: The Role of Calcium and the Ryanodine Receptor in RYR-1-RD

Dirksen R. Role of calcium in RYR-1 myopathy, made ridiculously simple. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Interview of Robert Dirksen by Nicole Wallace: Role of Calcium in RYR-1 Myopathy.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*.2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*.2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm.* 2016;4:121.

Chapter 4: Malignant Hyperthermia (MH)

Alvarellos ML, Krauss RM, Wilke RA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Very Important Pharmacogene information for RYR1. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26:138-144.

Interview of Sheila Riazzi by Nicole Wallace.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:624-633.

Knoblauch M, Dagnino-Acosta A, Hamilton SL. Mice with RyR1 mutation (Y524S) undergo hypermetabolic response to simvastatin. *Skeletal Muscle.* 2013;3:22.

Litman R. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Baltimore, MD, 2016.

Lotteau S, Ivarsson N, Yang Z, et al. A mechanism for statin-induced susceptibility to myopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4:509-523.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: Malignant hyperthermia. Access 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/malignant-hyperthermia>.

Riazzi S. Malignant hyperthermia. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Rosenberg H, Sambuughin N, Riazzi S, Dirksen R. Malignant hyperthermia susceptibility. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, Washington: University of Washington, Seattle, 1993-2017.

Santulli G, Lewis DR, Marks AR. Physiology and pathophysiology of excitation-contraction coupling: the functional role of ryanodine receptor. *J Muscle Res Cell Motil.* 2017;38:37-45.

Voermans NC, Snoeck M, Jungbluth H. RYR-1 related rhabdomyolysis: a common but probably underdiagnosed manifestation of skeletal muscle ryanodine receptor dysfunction. *Revue Neurologique.* 2016;172:546-558.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 5: The Lungs/Pulmonology

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Mayer H. Preventative respiratory care in congenital muscular dystrophy. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 6: The Bones and Joints/Orthopedics

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium. 217th ENMC International Workshop: RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*. 2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine. Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Chapter 7: Eating, Swallowing, and Speaking

Foley AR. Introduction to RYR1-related diseases. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Johns Hopkins Medicine. Swallowing exercises: closure of the larynx exercises. Accessed 2/17/20 at <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/swallowing-exercises-closure-of-the-larynx-exercises>.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:151-167.

Miller K, Plowman EK, Gray LT. Living with ALS: adjusting to swallowing changes and nutritional management. *Living with ALS Resource Guide*. Accessed 2/17/20 at http://www.alsa.org/assets/pdfs/living-with-als-manuals/lwals_08_2017.pdf.

National Institute of Neurological Diseases and Stroke. Motor neuron diseases fact sheet. Accessed 2/17/20 at <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet>.

National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database: RYR-1-Related Diseases. Accessed 11/21/19 at <https://rarediseases.org/rare-diseases/ryr-1-related-diseases/>.

Reference. How many muscles does it take to speak? Accessed 2/17/20 at <https://www.reference.com/science/many-muscles-speak-f1459ad6bd92c8b8>.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27:363-382.

Witherspoon JW, Meilleur KG. Review of RYR1 pathway and associated pathomechanisms. *Acta Neuropathologica Comm*. 2016;4:121.

Chapter 8: Considerations for School

Hughes T. School-based services for children with RYR-1. Presented at the RYR-1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Hughes T, Mazzotta M. Targeted and intensive mental health services. In Suldo PL, Doll B (eds). *Accessing Targeted and Intensive Mental Health Services: A School-Based Approach*. United Kingdom: Oxford University Press. (in press)

Lee AMI. The 13 disability categories under IDEA. Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/special-education-basics/conditions-covered-under-idea>.

What is a 504 plan? Accessed 2/18/20 at <https://www.understood.org/en/school-learning/special-services/504-plan/what-is-a-504-plan>.

Office of Special Education and Rehabilitative Services, U.S. Department of Education. Dear Colleague. Accessed 2/18/20 at <https://www.wrightslaw.com/law/osers/fape.acad.content.close.gap.1117.2015.pdf>.

Wright P. Advocating for your child—getting started. Accessed 2/19/20 at <https://www.wrightslaw.com/advoc/articles/advocacy.intro.htm>.

Chapter 9:Physical Activity and Physical Therapy (PT)

Hedermann G, Vissing CR, Heje K, Preisler N, Witting N, Vissing J. Aerobic training in patients in congenital myopathy. *PLoS One*.2016;11:e0146036.

Muscular Dystrophy News.3 types of exercises for slow-progressing muscular dystrophy.Accessed 2/12/20 at <https://muscular dystrophynews.com/social-clips/2016/12/21/3-types-of-exercises-for-slow-progressing-muscular-dystrophy/>.

Salanova M, Schiffl G, Rittweger J, Felsenberg D, Blottner D. Ryanodine receptor type-1 (RyR1) expression and protein S-nitrosylation pattern in human soleus myofibres following bed rest and exercise countermeasure. *Histochem Cell Biol*.2008;130:105-118.

Spiegel D. Orthopaedic considerations in RYR1 myopathies: contractures, hip, and spine.Presented at the RYR1 International Family Conference, Pittsburgh, PA, 2018.

Wang CH, Dowling JJ, North K, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*.2012;27:363-382.

Weil R. Resistance training. *eMedicineHealth*.Accessed 2/12/20 at: https://www.emedicine-health.com/strength_training/article_em.htm#facts_you_should_know_about_resistance_training.

Chapter 10:Is There a Treatment for RYR-1-RD?

Andersson DC, Betzenhauser MJ, Reiken S, et al. Ryanodine receptor oxidation causes intracellular calcium leak and muscle weakness in aging. *Cell Metab*.2011;14:196-207.

Bellinger AM, Reiken S, Dura M, et al. Remodeling of ryanodine receptor complex causes "leaky" channels: a molecular mechanism for decreased exercise capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2198-2202.

Jungbluth H, Dowling JJ, Ferreira A, Muntoni F, RYR1 Myopathy Consortium.217th ENMC International Workshop:RYR1-related myopathies, Naarden, The Netherlands, 29-31 January 2016. *Neuromuscul Disord*.2016;26:624-633.

Jungbluth H, Treves S, Zorzato F, et al. Congenital myopathies: disorders of excitation-contraction coupling and muscle contraction. *Nat Rev Neurol*.2018;14:151-167.

Kushnir A, Todd JJ, Witherspoon JW, et al. Intracellular calcium leak as a therapeutic target for RYR1-related myopathies. *Acta Neuropathologica*.2020 March 31. doi:10.1007/s00401-020-02150-w.Epub ahead of print.

Lagor WR.Targeted removal of pathogenic RYR1 alleles.Presented at the RYR SAB Meeting, December 7, 2019.

Lawal TA, Todd JJ, Meilleur KG.Ryanodine receptor 1-related myopathies: diagnostic and therapeutic approaches.*Neurotherapeutics*.2018;15:885-899.

Rees HA, Liu DR.Base editing: precision chemistry on the genome and transcriptome of living cells.*Nat Rev Genet*.2018;19:770-788.

Todd JJ, Lawal TA, Witherspoon JW, et al. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine therapy for RYR1-related myopathies [abstract].*Neurology*.2020 Jan 15.Online ahead of print.

Urnov FD.Prime time for genome editing?*N Engl J Med*.2020;382:481-484.