

- 5):395.
- [16] Jobim FC, Schwartsmann G, Xavier NL, et al. Expression of MMP-9 and VEGF in breast cancer: correlation with other prognostic indicators[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2008, 30(6):287.
- [17] Fukumura D, Jain RK. Tumor microenvironment abnormalities: causes, consequences, and strategies to normalize [J]. J Cell Biochem, 2007, 101(4):937.
- [18] Dewan M Z, Ahmed S, Iwasaki Y, et al. Stromal cell-derived factor-1 and CXCR4 receptor interaction in tumor growth and metastasis of breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2006, 60:273.
- [19] Oliveira-Neto HH, Silva ET, Leles CR, et al. Involvement of CXCL12 and CXCR4 in lymph node metastases and development of oral squamous cell carcinomas[J]. Tumour Biol, 2008, 29(4):262.
- [20] 厉红元, 任国胜, 谭金祥. shRNA-CXCR4 对人乳腺癌细胞侵袭力的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2009, 40(3):393.
- [21] Wagner PL, Moo TA, Arora N, et al. The chemokine receptors CXCR4 and CCR7 are associated with tumor size and pathologic indicators of tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10):2833.
- [22] Simpson CD, Mawji IA, Anyiwe K, et al. Inhibition of the sodium potassium adenosine triphosphatase pump sensitizes cancer cells to anoikis and prevents distant tumor formation[J]. Cancer Res, 2009, 69(7):2739.
- [23] Gatenby RA, Gillies RJ. A microenvironmental model of carcinogenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8:56.

(收稿日期:2009-08-20 修回日期:2009-10-19)

· 综 述 ·

重症肌无力免疫学及相关发病机制研究进展

田增春 综述, 黄 志 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经科 400014)

关键词:重症肌无力;免疫学

中图分类号:R746.102

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)09-1144-04

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是主要累及神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)处突触后膜上乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR)致神经肌肉突触传递障碍的一种自身免疫性疾病。有报道 MG 的患病率(77~150)/100 万,年发病率为(4~11)/1 万^[1]。传统观点认为 MG 的发病与乙酰胆碱受体自身抗体(AchR-Ab)介导的体液免疫密切相关,但最近发现 NMJ 处其他抗体、抗原特异性 T 细胞、细胞因子、调节性 T 细胞、遗传因素、细胞凋亡、性激素等在 MG 的发病中也扮演着重要的角色。现将与 MG 发病有关的免疫机制及相关因素研究进展综述如下。

1 体液免疫

1.1 AchR 及其抗体 AchR 是产生 MG 的最主要的自身抗原,它存在于神经肌肉接头的突触后膜、部分前膜、神经节细胞突触表面以及胸腺肌样上皮细胞与其他细胞的表面等。天然的 AchR 和分离纯化的亚单位均具有免疫原性。但致病性自身抗体的主要结合靶点位于 AchR 分子 α 亚单位上的主要免疫原性区(main immunogenic region, MIR)。临床上发现 60%~80% MG 患者存在抗 AchR 抗体。AchR 抗体通过与 AchR 的结合加速受体的降解和内饮, AchR 的降解加快(半衰期从 7 d 减至 2 d),导致突触后膜 AchR 的数量不足,破坏终板功能; AchR 抗体通过与 AchR 结合形成膜攻击复合体而使抗体触发了补体瀑布链,进而导致突触后膜的溶解也是导致神经肌肉接头功能缺损的重要机制。

1.2 抗 MUSK 抗体 尽管应用了比较敏感的检测方法,但仍有 10%~20% 的 MG 患者血清中未检测到 AchR-Ab^[2],被称为血清阴性 MG (seronegative myasthenia gravis, SNMG)。SNMG 患者中 40%~70% 可检测出抗 MUSK 抗体,而血清

AchR-Ab 阳性患者,眼肌型患者和伴有胸腺瘤的 MG 患者血清中却中难以检测出 MUSK。国外已将其用于 SNMG 的诊断^[3]。MUSK 主要存在于神经肌肉接头,它是焦聚蛋白(Agrin)的受体,由运动神经元合成并分泌到突触基部,由 Agrin/MUSK 相互作用介导的信号触发了突触依赖的 AchR 和突触后其他蛋白的聚集。MUSK 抗体通过抑制 Agrin-MUSK 信号,可以使神经肌肉接头不稳定,并且降低 AchR 的半衰期及聚集浓度,而且抗 MUSK-Ab 阳性 MG 的 NMJ 处运动终板形态学改变较 AchR-Ab 阳性 MG 少见,因而认为 MUSK-Ab 更倾向于通过非补体介导的机制致病。故有学者提出,血清阳性 MG (SPMG)与 SNMG 具有各自不同的发病机制和临床表现,可根据血清学检查将 MG 分为 AchR-Ab 阳性、AchR-Ab 和 Titin-Ab 均阳性、MUSK-Ab 阳性而 AchR-Ab 阴性 3 种亚型。

1.3 横纹肌抗体 MG 患者血中可测到 3 种横纹肌抗体,即抗肌联蛋白自身抗体(TitinAb)、抗枸橼酸抗原抗体(CAAb)、抗理阿诺碱受体抗体(RyRAb)。Romani 等^[4]研究发现重症 MG 患者血清 TitinAb 比轻症者容易检测到,说明 MG 严重程度与抗 TitinAb 滴度有一定的相关性。RyR 是一种跨膜型钙通道高分子蛋白质,存在于肌质网膜上,可通过在短时间内释放大量的钙离子而引起肌肉收缩。RyRAb 可减弱这种作用。张祥等^[5]通过 Western blot 分析发现,在 79.2% 的 MGT 患者有 RyR 抗体阳性条带, RyR 抗体检测对 MG 的临床诊断有重要价值。李延峰等^[6]报道这两种抗体均多见于合并胸腺瘤和晚发型 MG 患者,特别是合并胸腺瘤的 MG 患者中,几乎所有 RyR-ab 阳性的患者 Titin-Ab 也为阳性,它们对 MG 合并胸腺瘤的诊断有较高的敏感性。

1.4 胸腺 胸腺在 MG 发病中也起到重要作用,许多 MG 患者都有胸腺异常,超过 50% 抗 AchR 阳性患者都有胸腺增生,10%~15% 患者合并胸腺瘤。在小年龄 MG 群体中,75% 患儿的胸腺在组织学上是异常的,通常表现为胸腺生发中心的增殖;而在大年龄 MG 群体中,最常见的结果是胸腺的萎缩或缺如。而且许多胸腺细胞表面表达 AchRa 亚单位,这些细胞产生 AchR-Ab 的概率高于外周血细胞、骨髓或淋巴结中的 B 细胞。Panser 等^[7]培养的胸腺细胞能产生 anti-AchR,这表明胸腺至少参与了部分患者免疫失调的产生和维持,同时也为胸腺切除提供了理论支持。

2 细胞免疫

2.1 CD4⁺ T 细胞和调节性 T 细胞 T 细胞通过识别主要组织相容性抗原复合物(MHC) II 分子中的 MG 相关致病性抗原决定簇活化 AchR 特异性 CD4⁺ T 细胞,这一过程需要 T 细胞受体与 MHC 分子-抗原肽提供的第一激活信号和抗原呈递细胞(APC)与 T 细胞表面协同刺激分子相互作用提供的第二信号即协同刺激信号的参与。调节性 T 细胞对潜在的具有伤害性的自身反应性 T 细胞进行调控并预防自身免疫性疾病的发生。其中研究最多的是 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞。已有的研究表明,胸腺来源的调节性 T 细胞[CD4⁺、CD25⁺ T(Tm)]数目或功能的异常可能是 MG 发生的扳机^[8]。而且作为外周免疫调节的重要环节之一,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在体内免疫应答和耐受的过程中发挥重要的平衡作用,其中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞无疑是 Treg 中最重要的一个亚群。而又状头转录因子(forkhead transcription factor 3, Foxp3)是新近发现的转录因子,它特异性地表达于 CD4⁺ CD25⁺ Treg,是目前鉴别 CD4⁺ CD25⁺ Treg 较为特异的分子标志物,也是其发育成熟和实现生物学功能的必需因子^[9-10]。Zhang 等^[11]通过分析 MG 患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ Treg,发现 CD4⁺ CD25⁺ Treg 中 Foxp3 mRNA 和蛋白表达均有下降,且 CD4⁺ CD25⁺ Treg 功能有缺陷,而 CD4⁺ CD25⁺ Treg 数量却无改变,因此认为 MG 可能由于 CD4⁺ CD25⁺ Treg 功能障碍引起。Balandina 等^[12]的研究也得出了相同结论。

2.2 细胞因子 根据免疫功能的不同 T 淋巴细胞分为辅助性 T 细胞(Th)和抑制性 T 细胞(Ts)亚群。根据其分泌细胞因子的不同,Th 分为 Th1 和 Th2 两个亚型,Th1 分泌的细胞因子包括 IFN- γ 、TGF- β 、TNF- α 、IL-2、IL-12、IL-18 等,Th2 分泌的细胞因子有 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-15 等。Th 通过 Th1 和 Th2 所分泌的细胞因子相互调节,以维持机体免疫功能的平衡。(1)IL-4 又名 B 细胞生长因子,作为 Th2 细胞自身活化因子,可以促进 B 细胞的增殖,产生 IgG,被认为是介导体液免疫应答的重要因子之一,对 AchR-Ab 的产生是极为重要的^[13]。(2)IFN- γ 具有多种免疫调节功能,能够增加 MHC II 类分子的表达,激活巨噬细胞。在诱导 B 细胞成熟并辅助其产生 AchR-Ab,诱导预防实验性自身免疫性 MG(EAMG)临床症状的产生中起重要作用,被认为是诱导 EAMG 的重要起始因子。IFN- γ 通过影响体内体外 AchR 的表达,从而促进自身免疫性抗 AchR 反应的启动^[14-15]。(3)TGF- β 则是一种重要的、强大的内源性免疫抑制性细胞因子,可抑制 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞(NK)、淋巴诱导的杀伤细胞(LAK)及活化巨噬细胞的增殖分化,抑制 Th1 和 Th2 型细胞因子的分泌,参与细胞毒性 T 细胞相关抗原 4(CTLA-4)在 T 细胞激活共刺激通路中的负性调节作用,还是免疫耐受的主要效应因子。有

研究表明耐受原可通过诱导内源性 TGF- β 的表达来有效地 EAMG 发生^[16-17]。通常情况下,机体中的 Th1/Th2 效应保持着相对的平衡,Th1/Th2 平衡被打破则导致不同疾病的发生。通常认为,Th1 型细胞因子对 EAMG 的发生起促进或决定性作用,Th2 细胞分泌的细胞因子在 EAMG 的发病中作用却各有差异。

2.3 Th17 细胞 除了 CD4⁺ T 细胞,Th1、Th2 细胞及其分泌的细胞因子外,还有另一种细胞亚群参与诱导 MG 的发生。这类 Th 细胞称为 Th17 或 IL-17 产生细胞。到目前为止,这个家族有 6 个成员:IL-17A~F,习惯将 IL-17A 称 IL-17。IL-17 由 155 个氨基酸组成借助二硫键连在一起的同型二聚体糖蛋白,主要在 CD4⁺ T 细胞上表达,中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及 CD8⁺ T 细胞上也有表达。Baggi 等^[18]用 IgG 免疫黏附剂用于 MG 患者,发现 MG 患者病情严重度减轻,检测其前后 IL-17 水平,发现前炎性 IL-17 减少,认为 IL-17 与 MG 关系密切。Bai 等^[19]给 AchR 初次免疫的 T 细胞初级免疫期小鼠注射重组 IL-17,然后与注射磷酸缓冲盐的小鼠比较,发现实验组可产生严重的 EAMG。研究者又用 AchR 免疫 B6 鼠和 IL-17^{-/-}鼠,发现 IL-17^{-/-}鼠几乎不发生 EAMG,IL-17 可诱导 EAMG 的形成。Wang 等^[20] AchR 免疫同时缺少 IL-12/IL-23P40 亚单位和 IFN- γ 的 B6 鼠和对照组 B6 鼠,发现两组鼠出现相似严重程度和数量的 EAMG,提取两种鼠的 CD4⁺ T 细胞,用 AchR 诱导 IL-17 产生,结果发现它们产生相似数量的 IL-17,因此认为 IL-17 在 EAMG 发生中起重要作用。

3 遗传因素

家族研究显示,MG 患者亲属的发病危险度为 2%~4%,显著高于普通人群的患病率,双生子研究中亦观察到单卵双生的双生子同患 MG 的概率明显高于双卵双生者。且目前一种家族性婴儿型 MG 已被人们认识,这是一种常染色体隐性遗传性疾病,基因定位在 17 号染色体短臂 13 号位点上(17p13),其基因产物可能与乙酰胆碱释放的蛋白有关。这些发现说明自身免疫性疾病的病因在非抗原特异性机制方面与遗传因素有关。有趣的是,HLA-I 类等位基因特别倾向于黑人(B8)和中国人(Bw46)相关联,而 DR9 与中国或日本 MG 患者的轻度类型(包括眼肌型)相关^[21],HLA-II 类等位基因中与中国 MG 的发病可能有关的有:HLA-DRB1 * 0901/1301/0401 这 3 个基因。在一项针对华北地区 64 个 MG 患者(15 例家族性和 49 例散发性)的研究中发现,中国北方的家族性 MG 患者 DQB1 * 0501 等位基因则绝对与基因易感性相关,在眼肌型患者中尤其明显。而该课题组另一研究也发现,家族性 MG 有其独特的临床特点,DQA1 * 0301 是家族性尤其是眼肌型 MG 的易患基因,提示家族性 MG 与散发 MG 可能有着不同的免疫遗传机制^[22-23]。

4 细胞凋亡

异常的细胞凋亡在自身免疫性疾病发病中具有重要地位。有研究显示,MG 存在自身反应性淋巴细胞克隆凋亡异常,并且细胞凋亡缺陷与 MG 的发生、发展有着密切的关系。Bcl-2 为一种细胞凋亡抑制基因,Bcl-2 转基因鼠自身反应性 B 细胞克隆消除功能受抑制,B 细胞记忆和生存期均延长,可产生许多自身抗体,故有自身免疫基因之称。张清勇等^[24]通过 19 例 MG 患者胸腺细胞体外培养,并用雌激素、孕激素对其刺激后,流式细胞术分析胸腺细胞 Bcl-2 的表达,结果显示 MG 患者胸腺细胞 Bcl-2 表达率比正常对照组显著增高,提示 MG 患者胸

腺细胞 Bcl-2 表达升高,可能参与调控胸腺细胞凋亡,其表达异常可能是 MG 发病的一个重要因素。另有报道 MG 患者胸腺中 Bcl-2 表达增加,抑制了正常免疫细胞的凋亡,导致免疫细胞成熟过程中的异常克隆细胞免疫耐受过程紊乱,出现异常细胞增殖,B 淋巴细胞持续分泌乙酰胆碱受体抗体,而导致 MG 发生^[25]。由此可见 Bcl-2 表达增加可导致 MG 患者细胞的正常凋亡过程被抑制,可能是 MG 自身免疫发病机制之一。Fas 抗原又称 Apo-1 抗原(CD95),Fas 的天然配体 FasL 是 II 型膜蛋白。Fas 抗原介导凋亡的机制是通过与之相应的配体(FasL)或单克隆抗体结合后,发出凋亡信号,并传递至细胞核内,调节基因转录而诱导细胞凋亡。激活 T 细胞可表达大量的 Fas,启动凋亡反应。

5 激 素

研究最多的是雌激素在 MG 发生中的作用。女性 MG 患者多见于育龄期,约占 1/2~2/3,且发生危象者也比男性多(约为 2:1),提示女性激素在 MG 的发病中起到一定作用。神经-内分泌-免疫网络学说基本观点是内分泌激素可以影响免疫系统的自身稳定性。目前张清勇等^[26]实验已证实胸腺细胞和 T 淋巴细胞内有雌激素受体。他们的另一实验通过对 MG 患者胸腺细胞体外培养并用雌激素、孕激素对其刺激,流式细胞术分析胸腺细胞 Bcl-2 的表达,结果显示 MG 患者胸腺细胞 Bcl-2 表达率比正常对照组显著增高。雌、孕激素培养组 MG 患者胸腺细胞 Bcl-2 的表达率比空白对照组显著降低,提示了雌、孕激素抑制 MG 患者胸腺细胞 Bcl-2 的表达,提示体内雌激素、孕激素水平变化与 MG 患者病情变化有一定联系^[24]。Carbone 等研究认为,雌激素可能通过胸腺内自身抗原激活的 B 细胞影响 MG。AchR-Ab 阳性的 MG 患者,血清 E2 水平升高,而 Te/E2 对数值下降也与 AchR-Ab 升高密切相关,其机制可能是由于 E2 绝对或相对水平增高,通过抑制 T 细胞、NK 细胞或直接促进外周血中 B 细胞产生 IgG、IgM 型抗体,进而引起或加重肌无力症状。血清 Te、E2 紊乱亦可通过胸腺影响 MG 的发病。血清 Te 水平绝对或相对下降,使患者胸腺内 CD4⁺、CD8⁺ 细胞下降,CD4⁺CD8⁻/CD4⁻CD8⁺ 比值相对升高,胸腺细胞对免疫源诱导的增殖反应增强,出现胸腺增大;血 E2 水平绝对或相对升高,通过受体机制,广泛影响未成熟胸腺细胞,增加 CD4⁺ 和 CD8⁺ 单阳性细胞比例以及 CD4⁺/CD8⁺ 的比值,促进免疫应答,使胸腺内外 AchR-Ab 产生增多,诱导或加重其肌无力症状。至于体内其他激素水平失调在 MG 发病过程中是否具有相关性尚待进一步的研究。

6 展 望

MG 与其他自身免疫疾病一样其发病机制错综复杂,有许多因素和环节均影响着疾病的发生、发展及转归。至今为止,对该病的治疗仅是采取综合措施,包括:胆碱酯酶抑制剂,肾上腺皮质激素及其他免疫抑制剂,血浆置换和免疫吸附疗法,胸腺切除,免疫耐受治疗,干细胞移植等。虽然上述治疗方法对缓解 MG 的临床症状和改善生活质量起到了一定的作用,但各种治疗方法均有一定的不良反应或弊病,尤其是激素等对儿童患者生长发育的干扰,严重影响了他们治疗的依从性和预后。有的治疗措施对于预防及治疗 MG 从理论及动物实验证明有较好的效果,但目前尚不能广泛的应用于临床。因此,针对 MG 的新的治疗目标是尽快研究开发出一种具有不良反应小、特异性高,且能减少 AchR-Ab 产生或减少针对 AchR 的特异性 T 细胞反应的免疫抑制剂,从而达到促进 MG 患者运动

功能的完全恢复,改善和提高其生活质量的目的。

参考文献:

- [1] Evoli A. Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006, 183:8.
- [2] Padua L, Tonali P, Aprile I, et al. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MUSK+ and MUSK- patients[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(3):273.
- [3] McConville J, Farrugia ME, Becson D, et al. Detection and characterization of MUSK antibodies in seronegative myasthenia gravis[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(4):580.
- [4] Romi F, Skeie GO, Aarli JA, et al. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(11):1569.
- [5] 张祥, 乔健, 吕传真. 重症肌无力患者血清中 Ryanodine 受体抗体检测及其临床意义[J]. *中华神经科杂志*, 2003, 36(6):436.
- [6] 李延峰, 李永红, 管宇宙, 等. 重症肌无力相关抗体的临床意义[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(1):27.
- [7] Panser LE, Cizeron-Clairac G, Cuvelier M, et al. Regulatory and pathogenic mechanisms in human autoimmune myasthenia gravis[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1132:135.
- [8] Pacholczyk R, Ignatowicz H, Kraj P, et al. Origin and T cell receptor diversity of Foxp3 + CD4⁺ CD25⁺ T cells [J]. *Immunity*, 2006, 25(2):249.
- [9] Lopes JE, Torgerson TR, Zieqler SF, et al. Analysis of Foxp3 reveals multiple domains required for its function as a transcriptional repressor [J]. *J Immunol*, 2006, 177(5):3133.
- [10] Marson A, Kretschmer K, Frampton GM, et al. Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation[J]. *Nature*, 2007, 445(7130):931.
- [11] Zhang Y, Wang HB, Chi LJ. The role of FoxP3/CD4 CD25 Tregs in the pathogenesis of myasthenia gravis [J]. *Immunol Lett*, 2009, 122:52.
- [12] Balandina A, Lecart S, Darteville P. Functional defect of regulatory CD4CD25 T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis [J]. *Blood*, 2005, 105(2):735.
- [13] Terenghi F, Allaria S, Nobile-Orazio E. Circulating levels of cytokines and their modulation by intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy [J]. *Peripher Nerv Syst*, 2006, 11(1):67.
- [14] Poëa-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis [J]. *Immunol*, 2005, 174:5941.
- [15] Wang W, Milani M, Ostlie N, et al. C57BL/6 mice genetically deficient in IL-12/IL-23 and IFN-gamma are susceptible to experimental autoimmune myasthenia gravis, suggesting a pathogenic role of non-Th1 cells [J]. *Immunolo-*

gy,2007,178(11):7072.

[16] Wang HB, Shi FD, Li HL, et al. Role for interferon- γ in rat strains with different susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. Clin Immunol, 2000, 95(2):156.

[17] Aricha R, Feferman T, Fuchs S, et al. Ex vivo generated regulatory T cells modulate experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. Immunology, 2008, 180(4):2132.

[18] Baggi F, Ubiali F, Nava S, et al. Effect of IgG immunoadsorption on serum cytokines in MG and LEMS patients[J]. Neuroimmunology, 2008, 201-202, 104.

[19] Bai Y, Liu R, Huang D, et al. CCL2 recruitment of IL-6-producing CD11b⁺ monocyte to the draining lymph nodes during the initiation of IL-17-dependent B cell-mediated autoimmunity[J]. Immunology, 2008, 38(7):1877.

[20] Wang W, Milani M, Ostile N, et al. C57BL/6 mice genetically deficient in IL-12/IL-23 and IFN- γ are susceptible to experimental autoimmune myasthenia gravis, suggest a pathogenic role of non-Th1 cells[J]. Immunology, 2007, 178(11):7072.

[21] Garchon HJ. Genetics of autoimmune myasthenia gravis, a model for antibody-mediated autoimmunity in man[J]. Autoimmune, 2003, 21:105.

[22] 杨宏伟, 孙兆林, 张明义, 等. 家族性重症肌无力与 HLA-DQB1 等位基因多态性的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(4):437.

[23] 王淑辉, 孙兆林, 丛志强, 等. 家族性重症肌无力临床特点及其与人类白细胞抗原 DQA1 基因多态性的相关性研究[J]. 中华神经科杂志[J], 2005, 38(2):91.

[24] 张清勇, 崔新征, 高峰, 等. 重症肌无力患者胸腺细胞 Bcl-2 表达的研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(1):23.

[25] 魏雪飞, 许贤豪, 胡文立. 重症肌无力患者胸腺凋亡基因 Bcl-2 和 Fas 的表达水平与临床的相关性[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19(25):321.

[26] 张清勇, 赵国强, 杜英, 等. 重症肌无力患者胸腺组织中 P10, Bcl-2 和 Fas mRNA 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2005, 40(1):6.

(收稿日期:2009-08-26 修回日期:2009-10-20)

· 综 述 ·

家族性肿瘤样钙沉着症分子遗传学研究进展

孙 婷 综述, 晏洪波 审校

(广州军区武汉总医院皮肤科, 武汉 430070)

关键词: 肿瘤样钙沉着; FGF23 基因; GALNT3 基因; KL 基因; SAMD9 基因; 钙磷代谢

中图分类号: R596.1; Q75

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)09-1147-04

家族性肿瘤样钙沉着症(familial tumoral calcinosis, FTC)是一组常染色体隐性遗传病。主要病理改变为软组织异位钙化, 可导致皮肤和骨的 2 次感染, 常伴动脉瘤, 牙齿异常, 亦可见皮疹。常规治疗手段对该病无稳定疗效, 包括限磷饮食、钙螯合物(乙二胺四乙酸)、双磷酸盐类药物、皮质类固醇、碳酸酐酶抑制剂(乙酰唑胺)及钙化组织切除。

1 FTC 的分类

FTC 的发病率无确切报道, 主要见于中东或非洲裔家族, 最近也有少量白人病例报道。目前亚洲人中仅少数病例个案, 未见相关分子遗传学研究报道。FTC 有 2 种类型: 高磷酸血症型(HFTC, MIM211900)和正常磷酸血症型(NFTC, MIM610455)。

HFTC 主要表现为大关节周围皮下组织的钙质沉积, 有报道磷酸钙结晶可达 1 kg 以上; 同时伴甲状旁腺激素和维生素 D 代谢产物的异常, 继发性肾小管及小肠磷重吸收增加, 血磷升高显著^[1]。HFTC 已有多例关于内脏钙化的报道^[2], 但 NFTC 暂未观察类似病例。目前发现与 HFTC 发病相关的主要有 GALNT3 基因、FGF23 基因和 KLOTHO 基因。

NFTC 中多见较小钙化, 常发于组织损伤及炎症部。有推测其是因炎症调节过度导致。该类患者通常伴有炎症(如结膜炎、牙龈炎)或一系列看似无明显关联的因素, 如血管性疾病、癌症、自身免疫性疾病等; 钙磷代谢及甲状旁腺激素水平无明显异常。在 Topaz 等^[3]观察的 5 个犹太家庭 NFTC 病例中,

皮损活检显示大量磷酸钙结晶沉积在真皮中部及深部, 所有患者早期皮损处均存在红色素沉着。序列分析提示该病与 SAMD9 基因突变相关。

2 FTC 相关基因

2.1 FGF23 基因及其突变分析

2.1.1 FGF23 基因及其编码蛋白 成纤维生长因子 23(fibroblast growth factor-23, FGF23)是成纤维细胞生长因子家族成员之一, 为 32×10^3 的 O 型糖化蛋白。其与人 FGF21 及 FGF19 分别具有 24% 和 22% 的同源性, 在 N 端拥有一个含 24 个氨基酸的信号肽。人 FGF23 基因定位于 12 号染色体 p13.3, 基因序列跨越 10 kb, 拥有 3 个外显子。FGF23 主要表达于骨细胞, 远程调控肾脏磷酸盐代谢, 具有内分泌激素特征。FGF23 在胞内首先以无活性形式合成, 经枯草杆菌样蛋白转化酶(SPCs)对介于 Arg179 和 Ser180 之间(RHTR179)序列进行胞内加工, 最终形成完整地活化形式, 包含: 一个 N 端片段, 其构成 FGF 蛋白家族 β 筒结构(β barrel); 及一个高保守的 C 端片段。该加工步骤对 FGF23 的调节磷平衡功能必不可少。

2.1.2 FGF23 与磷酸盐代谢 FGF23 主要通过抑制 1α -羟化酶活性及减少钠-磷共转运蛋白 II a(NaPi II a)表达实现调磷功能。1,25-(OH)₂D₃ 是维生素 D₃ 的活化形式, 可促进肾小管对磷重吸收。体内维生素 D₃ 首先在肝脏被 25-羟化酶催化生成 25-(OH)₂D₃, 后者于肾脏经 1α -羟化酶催化转变为 1,25-