

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) $_2$ D $_3$ 是维生素 D $_3$ 的活化形式, 可促进肾小管对磷重吸收。体内维生素 D $_3$ 首先在肝脏被 25-羟化酶催化生成 25-(OH) $_2$ D $_3$, 后者于肾脏经 1α -羟化酶催化转变为 1,25-

(OH)₂ d₃。FGF23 基因敲除 (FGF23-KO) 小鼠表现高血磷, 肾磷酸盐重吸收增加和 1,25(OH)₂ d₃ 水平升高, FGF23 突变小鼠与其表现类似; 当诱导 1 α -羟化酶突变后, 小鼠因血磷升高导致的衰老症状得到缓解, 说明 FGF23 是通过抑制 1 α -羟化酶的活性而实现血磷调节^[4]。NaPi II a 属于钠离子依赖性磷酸盐协同运输因子, 严格控制肾磷酸盐重吸收, NaPi II a 缺陷大鼠肾近端小管的磷重吸收减少 80%。给小鼠静脉注射 5 μ g 完整 FGF23 蛋白, 可使 8 h 内肾脏 NaPi II a 蛋白减少, 血磷降低 20%~25%。FGF23-KO 小鼠在出生 6 周时, 肾近端小管的最大磷转运率 (TmP/GFR) 显著增加, 同时近端小管顶端的 NaPi II a 蛋白水平显著增加。推测 FGF23 可促使 NaPi II a 内移和降解, 并抑制其表达。

FGF23 亦受一个反馈机制的调节。高磷酸盐食物或高血磷可使骨骼 FGF23 表达增加^[5], 随之 FGF23 作用于肾脏靶细胞, 最终降低血磷。给大鼠注射大量 1,25-(OH)₂ d₃ (增强磷的重吸收而升高血磷) 可以显著升高血清 FGF23 浓度。相反, 当血磷降低, 则 FGF23 表达受抑制, 从而活性维生素 D₃ 及 NaPi II a 表达增加而血磷升高。这个精密的反馈机制实现了机体稳定的血磷环境。

2.1.3 HFTC 中 FGF23 突变类型 FGF23 功能获得性突变可导致常染色体显性遗传低磷血症性佝偻病 (MIM193100), 该病特征为肾小管磷排泄增加和骨量丢失。由于该病多方面代谢特征与 HFTC 呈镜像表现, 研究者提出 HFTC 与 FGF23 功能缺陷相关的可能。随后, 多个实验室均有报道 FGF23 功能缺失的患者表现出 HFTC 特征。

综合目前的病例报告, FGF23 基因突变多见于酶切基序中 (R176Q, R179Q, R179W)。推测这些突变导致 FGF23 稳定性降低, 完整活性 FGF23 分泌减少。Benet-Pagès 等^[6]报道了 1 例新的 FGF23 基因纯合突变 (S71G, ser71-to-gly) 患者, 该突变位于 N-末端 β -barrel 结构, 与酶切位相差约 100 个氨基酸。患者表现出典型 HFTC 症状及内脏钙化。这种错义突变减少/甚至停止了完整 FGF23 的分泌。2009 年 Lammoglia 等^[7]报道 1 例 3 岁高加索女性病例, 血磷显著升高, 左肘部大块钙化导致皮肤溃疡; 其 7 个月大的妹妹血磷偏高, 但可能由于年龄较小, 未观察到异常钙化。二者均无齿龈异常发现, 而既往认为这一点在确定该病症是否为遗传传播方式时至关重要。序列分析表明, 患者为 FGF23 错义突变纯合子 (c.367G>T, p. Gly 123 Trp), 其父母是突变基因的携带者。经过磷酸盐黏合剂司维拉姆 (sevelamer) 及碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺 (acetazolamide) 联合治疗, 患者血磷水平降低, 钙化块减小。

综合目前研究资料, HFTC 中的 FGF23 突变多可直接影响到蛋白酶识别位点, 导致这些位点 O 型糖基化减少, 因此增强 FGF23 降解的易感性, 或直接降低 FGF23 活性。针对这一特点, 有学者提出通过修复 FGF23 蛋白结构治疗 HFTC 的设想, 目前未见深入报道。

2.2 GALNT3 基因及其突变分析

2.2.1 GALNT3 与磷酸盐代谢 人 GALNT3 基因位于 21 号染色体 q24-q3 区域, 该基因全长约 46.49 kb, 包含 10 个外显子, 为多肽 N 乙酰氨基半乳糖转移酶 (UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyl- transferase, ppGalNacT) 基因家族成员。其负责编码 UDP-N-乙酰- α -D-氨基半乳糖转移酶 3 (ppGalNacT3), 由 633 个氨基酸组成, 各组织广泛表达, 其中胰腺、睾丸高水平表达。ppGalNacT 是催化黏蛋白 O 型糖基

化的起始酶, 可将糖基供体 UDP GalNAc 中的 GalNAc 基团转移至多肽链中的丝氨酸 (Ser) 或苏氨酸 (Thr) 羟基上, 形成 α 糖苷键。研究证明 ppGalNacT 家族成员在整个演化过程中高度保守, 提示 O 型糖基化对人类生理的重要性。HFTC 是目前惟一已知的由半乳糖转移酶突变导致的临床疾病。

ppGalNacT3 的调磷机制仍未完全明确。其对 FGF23 的 SPCs 识别序列基元选择性 O 型糖基化, 这一过程可抑制 FGF23 降解^[8]。GALNT3 突变被认为可增加 FGF23 蛋白水解和/或降低 FGF23 活性。此外, ppGalNacT3 可作用于其他靶分子以影响磷酸盐水平, 如各种磷酸盐联合转运因子, 包括被认为可调控 FGF23 合成的磷酸盐调节因子 (PHEX)、牙本质基质蛋白 1 (DMP1) 等^[9]。

2.2.2 HFTC 中 GALNT3 突变类型 HFTC 病例中 GALNT3 突变范围广泛, 包括剪切位点和编码区, 如 (GLN481TER), (IVS1AS, A-T, -2), (ARG162TER), (IVS7, G-A, +1) (IVS7DS, G-A, +5), (TYR322TER)^[10-14], 临床表型各异。

2006 年 Specktor^[15]报道了 1 例 GALNT3 纯合型突变 (GLN592TER), 患者为一名北欧男性, 有严重的关节病和齿龈异常症状, 实验室检测符合 HFTC 诊断。该报道提示 HFTC 具有较以往构想更广泛的地理分布。Kelly 等^[16]对一非洲裔 HFTC 家族进行近 40 年临床观察, 父母健康, 16 个子代中 7 人受累, 随后的子辈 13 人和孙辈 7 人无 HFTC 临床表现。患者 GALNT3 基因出现外显子 1 的无义突变 (484C-T), 及外显子 7 杂合突变 (IVS7+5G-A, ARG162TER)。7 例患者症状轻重不一, 40 年间分别经历了 4~36 次手术治疗, 复发率高。其中 3 名患者出现该病的静止期 (7 年, 12 年和 15 年)。由此可见, 相同的突变位点在家族发病成员中表型差异巨大。这说明基因突变位点与表型存在复杂的关系。同时提示, 虽然传统认为出现 HFTC 至少需要双等位基因突变, 但是 1 个基因突变就足够导致生化异常。

于是, 有学者对 HFTC 的常染色体隐性遗传方式提出质疑。Ichikawa 等^[12]对一个 HFTC 患者家族的 GALNT3 基因进行了突变分析, 确认内含子 1 存在新的剪切点突变 (IVS1-2a3t)。先证者是该剪接位点杂合突变与一无义杂合突变的复合型 (484C3T; R162X), 其舅舅携带剪接位点纯合突变, 也表现出 HFTC 症状。进一步分析这个家族中的 GALNT3 基因序列, 发现 2 个典型 HFTC 表型者 (II-5 和 IV-6) 携带了双等位基因的突变 (R162X 和或 IVS1-2a3t)。R162X 的突变可能导致翻译提前终止。剪接位点的突变会导致外显子 2 的缺失, 从而删除 GALNT3 蛋白的关键部分。这似乎提示该家族有准常染色体显性遗传病, 即 GALNT3 杂合突变可导致生理异常。

2006 年 Ichikawa 等^[17]报道 1 例 25 岁女性患者, 呈现眼睑钙化及高磷血症。该患者既往无相关病史, X 线检查无异位钙化, 仅表现出更多与其年龄不符的钙化肋软骨。患者 GALNT3 突变出现在外显子 3 (T272K) 和 5 (T359K)。既往 HFTC 病例中均未发现孤立眼睑钙化。这一发现提示: 可能有一系列弱表型存在; HFTC 发病也许较以往学者想象的更为普遍。但不能排除这些患者的状况有继续恶化的可能。

随后 Ichikawa 等^[18]观察了 1 例 GALNT3 突变导致的骨肥厚-高磷酸盐综合征 (HHS)。X 线检查显示, 这位 5 岁的法籍男孩腿部骨骼增生, 并导致皮肤病变。皮损组织由不成熟小梁结构和纤维组织包裹的编织骨组成。与 HFTC 相似的是:

完整 FGF23 血清水平低于正常,FGF23 C 末端明显升高。由此有研究者提出,HHS 和 HFTC 是同一种疾病的不同表现型。

2.3 Klotho 基因及其突变分析

2.3.1 Klotho 主要功能 1997 年 Matsumura 等在研究老年性疾病时从小鼠模型中克隆出与衰老相关的基因,即 Klotho (KL)基因。人 KL 基因定位于 13 号染色体 q12,全长约 50 kb,包含 5 个外显子和 4 个内含子。KL 基因的操纵子内没有 TATA 盒和 CAAT 盒,但有 5 个潜在的 sp1 结合位点,外显子 1 及其侧翼序列存在 CPG 岛。研究表明,KL 基因结构中,mRNA 存在一个选择性 RNA 剪切位点,该位点如果接受了一个 50 bp 片段的插入,该插入序列末尾 2 个核苷酸 TA 就会与外显子 4 的第 1 个核苷酸 G 构成终止密码 TAG,形成一个短的开发阅读框,仅 3 个外显子和 2 个内含子参与编码形成分泌型 KL 蛋白。如果缺乏这个 50 bp 的插入序列,其 mRNA 就是完整结构,编码形成一种膜型 KL 蛋白。膜型 KL 蛋白由 1 012 个氨基酸组成,为单跨膜蛋白,包括 1 个 N 末端信号序列,1 个单跨膜区,1 个短的胞内区,及由 2 个与 β -葡萄糖苷酶有 20%~40%同源性的内部重复片段 KL1 和 KL2 组成的胞外区。其中 KL1 和 KL2 蛋白由保守序列 Lys-Lys-Arg-Lys 连接在一起,可能是蛋白酶裂解位点,该位点可释放小肽作为体液因子发挥作用。由 549 个氨基酸组成的分泌型 KL 蛋白仅含 N 末端序列和 KL1 胞外区。人 KL 基因广泛表达,其中分泌型 KL 蛋白在所有被检组织均占表达优势。

最初研究表明 KL 蛋白是一种与年龄、衰老性疾病密切相关的抗衰老因子。KL 基因缺失小鼠会出现骨质减少、皮肤和肌肉萎缩、肺气肿、不育、软组织钙化和 60 d 内死亡等典型早衰症状。KL 表达不足的小鼠生化异常包括:血磷及血钙升高,低血糖和 1,25(OH)₂D₃ 血清浓度升高。该表型与 FGF23 失活小鼠模型症状相似;这指示 KL 和 FGF23 有明显功能交叉。随后的体内、体外实验证明,KL 参与介导 FGF23 信号传导途径^[19]。肾匀浆实验发现,KL 可与 FGF23 结合;体外培养肾细胞的 KL 强行表达可使 FGF23 与细胞表面亲和力升高,并恢复了肾细胞系 FGF23 的应答能力;随后对小鼠注射野生型 KL 单克隆抗体,小鼠 FGF23 功能缺失。这一系列发现提示 KL 对内源性 FGF23 功能必不可少。但单由 KL 似乎无法得到细胞内信号,Urakawa 进一步发现 FGF23 受体的另一元件(FGFR1(IIIc)),通过 KL 直接转换为 FGF23 受体。即 KL 和 FGFR1(IIIc)协同作用,重组形成 FGF23 受体。

2.3.2 HFTC 中 KL 基因突变类型 2007 年 Ichikawa 等^[20]报道了第 1 例 KL 基因纯合型突变(HIS193ARG)导致的 HFTC。患者为一名 13 岁女性,外踝和鱼际肌轻度肿胀,无发红、发热。实验室检查显示,血磷升高,FGF23 活性增加,血清钙和甲状旁腺激素亦有升高。X 线片显示,骨质疏松,多处钙化斑块,颅内、硬脑膜和颈总动脉均有钙化。通过不完全性甲状旁腺腺体增生治疗,患者症状缓解。

KL 基因突变导致 HFTC 与 FGF23 信号传递有明显关联。但 KL 突变患者未出现类似于 KL 表达不足小鼠的早衰症状,人类可能通过某种方式减少 KL 的功能缺失对其他代谢过程的影响。KL 基因对钙、磷代谢的影响还需要通过更多病例观察以明确。

2.4 SAMD9 基因及其突变分析 人 SAMD9 基因定位于 7 号染色体 q21- q21.3,包含 3 个外显子。启动子区域包含 TA-

TA 信号盒和淋巴细胞增强因子(LEF)的结合元件,并有多选择性转录起始位点,腺苷酸多聚位点和至少 2 个选择性剪切位点。SAMD9 蛋白由 1 589 个氨基酸组成,组织表达范围广泛,包括皮肤,而以血管内皮细胞表达强度较高,其次为成纤维细胞。除 SAMD9L 蛋白外,SAMD9 与极少的蛋白具有同源性。实验证明,SAMD9 在维持细胞活力与增殖,诱导细胞凋亡、肿瘤生长等方面均有重要作用^[21]。亦有数据证实 SAMD9 通过 TGF- β 信号转导通路参与骨外钙化的调节^[22]。

2006 年 Topaz 等^[23]第 1 次报道了 8 例与 SAMD9 相关的 NTFC,呈 SAMD9 突变纯合型(K1495E,LYS1495GLU),均为也门犹太裔。K1495 跨物种高度保守性质提示该位点的生理重要性。2008 年 Topaz 等^[22]再次对另一也门犹太裔家族的 NTFC 病例进行评估,患者均为 K1495E 和 R344X(一种既往无报道的无义突变)的复性杂合突变型,预计将产生显著的截短分子。考虑到 NTFC 的罕见和也门犹太裔族群的小规模,SAMD9 基因突变也可能是基因漂变和种族差异性修饰的反应。目前关于 SAMD9 功能仍未探明,SAMD9 在调节钙磷平衡中的功能还有待观察。

参考文献:

- [1] Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease [J]. *Semin Dial*, 2007, 20(4):302.
- [2] Chefetz I, Heller R, Galli-Tsinopoulou A, et al. A novel homozygous missense mutation in FGF23 causes Familial Tumoral Calcinosis associated with disseminated visceral calcification[J]. *Hum Genet*, 2005, 118(2):261.
- [3] Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in SAMD9 causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis[J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(4):759.
- [4] Sitara D, Razzaque MS, St-Arnaud R, et al. Genetic ablation of vitamin D activation pathway reverses biochemical and skeletal anomalies in Fgf-23-null animals[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6):2161.
- [5] Saito H, Maeda A, Ohtomo SI, et al. Circulating FGF23 is regulated by 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280:2543.
- [6] Benet-Pagès A, Orlik P, Strom TM, et al. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(3):385.
- [7] Lammoglia JJ, Mericq V. Familial tumoral calcinosis caused by a novel FGF23 mutation: response to induction of tubular renal acidosis with acetazolamide and the non-calcium phosphate binder sevelamer [J]. *Horm Res*, 2009, 71(3):178.
- [8] Kato K, Jeanneau C, Tarp MA, et al. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(27):18370.
- [9] Forster IC, Hernando N, Biber J, et al. Proximal tubular handling of phosphate: a molecular perspective[J]. *Kidney Int*, 2006, 70(9):1548.

- [10] Barbieri AM, Filopanti M, Bua G, et al. Two novel non-sense mutations in GALNT3 gene are responsible for familial tumoral calcinosis[J]. *J Hum Genet*, 2007, 52(5): 464.
- [11] Laleye A, Alao MJ, Gbessi G, et al. Tumoral calcinosis due to GALNT3 C. 516-2A >T mutation in a black African family[J]. *Genet Couns*, 2008, 19(2): 183.
- [12] Ichikawa S, Lyles KW, Econs MJ. A novel GALNT3 mutation in a pseudoautosomal dominant form of tumoral calcinosis: evidence that the disorder is autosomal recessive[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4): 2420.
- [13] Frishberg Y, Topaz O, Bergman R, et al. Identification of a recurrent mutation in GALNT3 demonstrates that hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome and familial tumoral calcinosis are allelic disorders [J]. *J Mol Med*, 2005, 83(1): 33.
- [14] Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(6): 579.
- [15] Specktor P, Cooper JG, Indelman M, et al. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis caused by a mutation in GALNT3 in a European kindred [J]. *J Hum Genet*, 2006, 51(5): 487.
- [16] Kelly D, Carmichael, James A, et al. Familial Tumoral Calcinosis: A Forty-Year Follow-up on One Family [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91: 664.
- [17] Ichikawa S, Imel EA, Sorenson AH, et al. Tumoral calcinosis presenting with eyelid calcifications due to novel missense mutations in the glycosyl transferase domain of the GALNT3 gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4472.
- [18] Ichikawa S, Guignonis V, Imel EA, et al. Novel GALNT3 mutations causing hyperostosis hyperphosphatemia syndrome result in low intact fibroblast growth factor 23 concentrations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1943.
- [19] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, 7, 444(7120): 770.
- [20] Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2684.
- [21] Li CF, MacDonald JR, Wei RY, et al. Human sterile alpha motif domain 9, a novel gene identified as down-regulated in aggressive fibromatosis, is absent in the mouse [J]. *BMC Genomics*, 2007, 3, 8: 92.
- [22] Chefetz I, Ben Amitai D, Browning S, et al. Normophosphatemic familial tumoral calcinosis is caused by deleterious mutations in SAMD9, encoding a TNF-alpha responsive protein [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(6): 1423.
- [23] Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in SAMD9 causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(4): 759.

(收稿日期: 2009-07-26 修回日期: 2009-10-20)

· 综 述 ·

中耳先天性胆脂瘤

钱 怡 综述, 胡国华[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科 400016)

关键词:胆脂瘤; 先天性; 中耳; 历史; 机制; 复发; 治疗; 预后

中图分类号: R739.61

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)09-1150-04

先天性胆脂瘤 (congenital cholesteatoma, CC) 是一个罕见的病种, 约占所有胆脂瘤的 2%~5%, 随着耳鼻喉科医师的重视及诊疗技术的提高, CC 的发病率有增加趋势^[1]。目前, 它的发病机制仍不清楚。胆脂瘤这个术语最早是在 1838 年由 Muller 提出的。1922 年, Cushing 介绍了 CC 这一概念。而在 1953 年, House^[2] 第 1 次正式报道了 1 例中耳位于砧镫关节的 CC。1989 年, Levenson 等^[3] 提出了诊断 CC 的临床标准。

1 发病机制学说^[4]

1.1 鼓环发育障碍学说 CC 主要出现在中耳鼓室峡部, 鼓环在抑制外耳道黏膜生长过程中起主要作用。如果在外胚层细胞前进过程中没有接收到鼓环的抑制信号, 就可能超过鼓环到达中耳形成 CC。

1.2 化生学说 Sade 认为中耳黏膜受到炎症刺激化生成为

复层鳞状上皮。

1.3 外胚层植入学说 在胚胎发育过程中, 第一和第二腮弓两个基板在融合过程中, 外胚层细胞植入中耳形成 CC。

1.4 羊水吸入学说 在围生期偶吸入羊水或胎粪, 其中具有分化能力的鳞状上皮细胞进入中耳种植, 从而形成 CC。但是很多学者都找到了证据反对此学说。

1.5 微小损伤学说 通过无法检测出的鼓膜的微小损伤, 有增殖能力的柱状上皮侵入到中耳, 在炎症刺激下化生成鳞状上皮。

1.6 表皮样物学说 (epithelial formation, EF) 此学说是现在被大家广泛接受的学说。在 1936 年, Teed 发现在胎儿中耳前上象限有上皮样物残留。在正常的胚胎发育过程中, 这些残留物出现在孕周 33 周以前, 而 33 周以后将会自己吸收。1986

[△] 通讯作者, E-mail: qianyi119@gmail.com。