·综　　述·

肺动脉平滑肌细胞离子通道在肺动脉高压中的作用*

马建法 综述，庞玉生△审校
（广西医科大学第一附属医院儿科，广西南宁 530021）

关键词：高血压，肺性；肺动脉；肌细胞，平滑肌；离子通道
doi：10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.040　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-8348(2014)12-1518-04

肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）是由多种病因引起的以肺血管阻力增加为主要临床特点的病理、生理综合征。根据 2008 年戴纳波恩特（Dana Point）会议，其被定义为：在海平面，静息状态下右心导管测定肺动脉平均压（MPAP）≥25 mm Hg，肺毛细血管楔压（PCWP）≤15 mm Hg，以及肺血管阻力（pulmonary vascular resistance，PVR）增加[1]。其中儿童 PAH 是严重威胁患儿生命的心肺血管疾病之一，早期诊断及治疗对改善疾病预后有重要意义。由于婴幼儿血压值较成人低，专家建议在儿童 PAH 定义中保留 PVR≥3 Wood units×m^2[1]。虽对 PAH 的研究有较长的历史，但至今其发病机制尚未完全清楚，可能与基因、信号分子、离子通道等有关。近年来，随着生命科学相关学科的飞速发展，PAH 在细胞机制、分子机制、遗传机制等方面的研究取得了重大进展。特别是近 30 年来，随着分子生物学及膜片钳技术的发展，肺动脉平滑肌细胞（pulmonary arterial smooth muscle cells，PASMCs）膜上的离子通道如钾通道、钙通道、氯通道等，在 PAH 中的作用研究取得了一系列重大成就。现就与 PAH 形成有关的离子通道综述如下。

1　钾离子（K^+）通道

1.1　电压门控性钾通道（Kv 通道）　由 α 和 β 亚基组成的糖基化多肽复合物。α 亚基构成异四聚体，形成跨膜孔道，是其通道主要功能单位。β 亚基在调节钾通道活性方面起重要作用，与 α 亚基结合后使不失活类钾通道电流转变成失活类钾通道电流。该通道主要分布在肺阻力血管上，可被四氨基吡啶（4-AP）等药物所阻断。调节血管张力及细胞静息电位最主要的通道之一是 Kv 通道[2]，在肺血管收缩和重构中起重要作用。Kv 通道受很多因素调节，如细胞外氧浓度、细胞内蛋白激酶、第二信使等。Kv 通道通过下述机制增加 PVR：其亚基表达下调，幅度和密度变化导致膜去极化，激活电压门控性钙通道（VGCC），使钙离子（Ca^{2+}）进入细胞，引起 PASMCs 收缩和肺血管收缩，从而增加 PVR，而且能使细胞凋亡数量减少、速度减慢，降低细胞内半胱天冬酶（caspase）蛋白酶活性，抑制细胞凋亡，引起肺血管壁肥厚[3]。低氧是引起低氧性肺血管收缩的主要因素，有研究表明慢性低氧下调 PASMCs 的 Kv 通道 α 亚基 mRNA 表达，包括 Kv 1.1、Kv1.2、Kv1.4、Kv1.5、Kv2.1、Kv4.3 和 Kv9.3[4]，其通道活性受到抑制，使膜电位升高，膜去极化，导致肺血管收缩。其中 Kv1.5 在调节 PASMCs 增殖与凋亡中起重要作用[5]，其表达下调及功能障碍，已成为 PAH 的基本特征之一[6]。肖欣荣等[7]研究表明，在缺氧前后给予大鼠钾通道开放剂 Cromakalim，对大鼠慢性低氧性 PAH 的形成有明显的阻抑作用。相关研究显示，在 PAH 患者及慢性低氧诱导的 PAH 大鼠中，PASMCs 上的 Kv1.5 或 Kv2.1 通道下调。通过上调 Kv1.5 通道表达可抑制 PASMCs 增殖，促进其凋亡，改善肺血管重构[8]，从而使得 Kv 通道成为一个有相当潜力的治疗靶点。

1.2　ATP 敏感性钾通道（K_{ATP} 通道）　由内向整流性钾通道（Kir）亚基和磺酰脲类受体亚基按 1∶1 组成的八聚体。主要由 Kir6.1 和 Kir6.2 组成的 Kir 亚基形成通透通道，具有内向整流特性，磺酰脲类受体亚基是 K_{ATP} 通道开放剂或抑制剂与二磷酸核苷作用的主要靶对象。K_{ATP} 通道主要出现在 PASMCs 的细胞膜、细胞核膜及线粒体膜上，调节细胞的基因表达、能量代谢及细胞凋亡，受细胞内 ATP/ADP 比率、镁离子（Mg^{2+}）和 G 蛋白的调控。在正常生理状态下，PASMCs 上的 K_{ATP} 通道基本处于失活状态，在某些病理情况下，发挥调节肺血管张力的重要作用[9]。K_{ATP} 通道对急性低氧可能不敏感，在慢性缺氧中起重要调控作用，参与低氧性肺血管收缩的负反馈。但肖欣荣等[10]实验证实，大鼠 PASMCs 上 K_{ATP} 通道活性并不受慢性缺氧影响，但 K_{ATP} 通道开放剂 cromakalim 及 levcromakalim 可增强慢性缺氧组大鼠 K_{ATP} 通道活性，并且此作用必须有二磷酸鸟苷（GDP）存在的前提下才能发挥作用。因此，细胞内 ATP 对 K_{ATP} 通道具有双向调节作用，ATP/ADP 的比例变化重要影响 K_{ATP} 通道活性的调节，是把通道活性与细胞代谢相联系的重要调节因素。钾通道开放剂（KCOs）是外源性 K_{ATP} 通道的开放剂，其舒张血管作用主要是通过质膜钾通道的开放，K^+ 外流，使胞膜去极化恢复和（或）超极化，从而抑制电压依赖性钙通道（VDCC）开放，降低 Ca^{2+} 浓度（$[Ca^{2+}]i$），使血管平滑肌舒张，降低肺动脉压，还可通过降低细胞内 K^+ 浓度，促进细胞凋亡，抑制 PASMCs 增殖及肺血管重构。Jin 等[11]实验表明，K_{ATP} 通道开放剂埃他卡林（iptakalim）能够降低低氧诱导 PAH 模型动物的肺动脉压，并且能缓解右心室和肺动脉的重构。细胞内某些信息物质如环磷酸鸟苷（CGMP）、环磷酸腺苷（CAMP）、蛋白激酶 A（PKA）等可使该通道活性改变，而调节膜电位，使血管舒张或收缩[12]。因此，K_{ATP} 通道被认为是研制治疗 PAH 药物的重要靶标。

1.3　大电导钙激活钾通道（BKCa 通道）　由 α、β 亚基构成，α 亚基含有 7 个跨膜结构（S0～6）和 1 个由 4 个疏水片段（S7～10）组成的尾部。BKCa 通道属于 Kv 通道超家族中的一员，Charybdotoxin（CTX）和 Iberiotoxin 是其敏感抑制剂。BKCa 主要受静息电位及细胞内 $[Ca^{2+}]i$ 的双重调控，去极化和提高细胞内 $[Ca^{2+}]i$ 均可使其激活。BKCa 通道广泛分布于 PASMCs，调节阻力血管张力，当膜去极化，继而升高 $[Ca^{2+}]i$ 激活 BKCa 通道，导致 K^+ 外流，细胞膜逐渐复极，血管舒张，其作用可避免血管过度收缩。这种负反馈机制可认为是一种机体的自我保护机制[13]。在生理情况下 $[Ca^{2+}]i$ 很低，但在病理情况下则会明显升高而激活该通道。很多学者认为，PAH 及

*　**基金项目**：国家自然科学基金资助项目（81160040）；广西自然科学基金资助项目（2013GXNSFAA019177）。　**作者简介**：马建法（1982－），医师，在读硕士研究生，主要从事肺动脉高压的防治研究。　△　**通讯作者**，Tel：（0771）5331053；E-mail：pangyush@163.com。

低氧性肺动脉高压(HPV)的发病机制是由于低氧抑制了平滑肌细胞膜上的 K^+ 通道,使膜去极化,激活 VGCC,使细胞外 Ca^{2+} 内流,导致[Ca^{2+}]i 升高,致 PASMCs 收缩,从而启动 HPV。Kroigaard 等[14]研究显示,与正常组相比,慢性低氧组大鼠的钙激活性钾通道相关蛋白(Kca3.1)表达下调,影响肺动脉内皮依懒性松弛。

1.4 Kir 由 2 个跨膜螺旋和 1 个 P 环组成亚单位,4 个亚单位构成 1 个四聚体,形成通道,钡离子(Ba^{2+})是其敏感的抑制剂。该通道具有稳定细胞膜静息电位,调整动作电位去极和复极程度的作用[15],但是否存在于 PASMCs 上至今仍有分歧。Kir 在膜电位低于钾平衡电位时,产生较强的内向电流,反之则产生较弱的外向电流。在生理状态下膜电位高于钾平衡电位,因此,有学者认为 Kir 在维持静息膜电位及调节基础血管张力方面有重要作用,但有待进一步研究。

1.5 双孔区域性钾通道(K_{2P}) 由 2 个 α 亚单位构成,每个 α 亚单位都有 2 个 P 环,从而形成双孔通道,依据结构和功能性质可被划分为 6 个亚类。K_{2P} 分布非常广泛,在不同组织,K_{2P} 具有不同的功能。其亚型之一 TWIK 相关的酸敏感钾离子通道-1(TWIK-related acidsensitive K channel,TASK-1) 表达于神经系统、肺动脉平滑肌、心肌及肾上腺等组织,并与肺动脉张力调节有关。TASK-1 是时间和电压非依赖性的钾通道,且没有特别的药理学特性,主要通过产生背景电流维持细胞静息电位。它对细胞外氢离子(H^+)浓度改变敏感,而对 Ba^{2+}、铯离子(Cs^+)、四乙胺(TEA)、4-氨基吡啶(4-AP)不敏感。有研究表明,通过 knockdown 下调 TASK-1 可减小人 PASMCs 的背景电流[16]。Tang 等[17]发现,一定浓度的内皮素-1(EF1)通过磷酸化 TASK-1,能使 PASMCs 去极化,导致血管平滑肌收缩。但 Manoury 等[18]实验显示,敲除 TASK-1/3 的小鼠,其 PASMCs 的电生理性质与收缩性没有出现变化,因此,认为小鼠 PASMCs 并不具有功能性的 TASK-1,但此实验可能未考虑 TASK-1 敲除后其他通道的代偿调节作用。虽然当前缺乏 TASK-1 的特异性阻断剂,但应用基因敲除方法和研发新工具药可对该通道进行深入研究。

2 Ca^{2+} 通道

2.1 细胞外钙内流通过的钙通道 主要有 3 种类型,即 VGCC、受体操纵型钙通道、钙库调控性钙通道(store-operated calcium channel,SOCC)。前 2 种通道已研究较多,而 SOCC 是近来发现新的 Ca^{2+} 通道,其介导的细胞转运 Ca^{2+} 机制与 PAH 形成有重要关系。SOCC 存在于平滑肌细胞上的作用既是其介导的钙内流(store-operated Ca^{2+} entry,SOCE)再充盈细胞内耗竭的钙库,又是作为引起细胞收缩激活信号 Ca^{2+} 的来源,参与多种生理功能[19]。由经典瞬时感受器电位 1(canonical transient receptor potential 1,TRPC1) 蛋白、基质交感分子 1(stromal interacting molecule,STIM1)、Orai 蛋白等组成的钙池操纵钙内流复合体(store-operated calcium inux complex,SOCIC)参与 Ca^{2+} 内流的调控。缺氧性 PAH 大鼠肺动脉张力和 PASMCs 内[Ca^{2+}]i 明显高于健康大鼠,其细胞的 STIM1、TRPC(1/4/6)表达增加[20]。Potier 等[21]实验发现,减少血管平滑肌细胞上 Orai1 和 STIM1 的表达可抑制细胞的增殖和迁移。综上证据说明 STIM1、Orai1 和 TRPC 介导的 SOCE 增加,使细胞质及细胞核内[Ca^{2+}]i 升高,促进了肺血管病变和平滑肌细胞增殖[22]。SOCE 对血管平滑肌紧张性的调节也起重要作用,由其调控的 Ca^{2+} 内流功能改变引起了对钙泵抑制剂引起的收缩反应增强。由此表明在某些因素影响下,SOCC 对 Ca^{2+} 的调控而促进了肺血管张力增加及 PASMCs 的增殖,参与了 PAH 的形成。

2.2 细胞内钙释放通过的钙通道 在 PASMCs 内的肌浆网释放 Ca^{2+} 有两种机制,即三磷酸肌醇(IP3)引起钙释放(inositol 1,4,5-triphosphate induced calcium release,IICR) 和钙引起的钙释放(calcium induced calcium release,CICR),分别由 IP3 受体(IP3R) 和 Ryanodine 受体(RyR) 调控,这两种受体本身又是钙通道。研究显示,健康大鼠 PASMCs 上可能存在着两种不同类型的钙池:一类既有 RyR 调控的 CICR,同时又有 IP3R 调控的 IICR 两种钙释放机制;而另一类只有 RyR 调控的 CICR 机制。Wang 等[23]采用 Western blot 及逆转录 PCR 方法,发现健康大鼠 PASMCs 主要表达 RyR2,而发生 PAH 时,PASMCs 上 RyR2 的表达明显上调,由此推测,PASMCs 上 RyR 的变化可能与 PAH 的形成有相关性。IP3R 分布广泛,全或无的量子释放是其介导光面内质网(SR) 释放 Ca^{2+} 的一个重要特征,其受很多因素调节,如[Ca^{2+}]i、ATP、pH 值等。Chen 等[24]研究报道,伐地那非(Vardenafil)能有效地阻止 PASMCs 内 Ca^{2+} 通过 IP3R 从 SR 的释放,从而加强在低氧条件下肺动脉的舒张作用。钙通道阻滞剂(calcium channel blockers,CCB)已被用于临床治疗 PAH,有研究报道对 77 例患有原发性 PAH 儿童应用 CCB 治疗,其 1、5、10 年生存率分别为 97%、97%、81%[25],但只对急性支气管扩张试验阳性的患者有效,因此,限制了其临床应用。

3 氯通道

3.1 钙激活性氯离子(Ca^{2+}-activated Cl^-,ClCa)通道 该通道分布在 PASMCs 上,其分子属于 CaCC、ClCa-2,具有钙依赖性、时间电压依赖性。激动剂为去甲肾上腺素(NE)、ET-1、5-羟色胺(5-HT)及苯福林(PE)等,其阻断剂为尼氟灭酸(NFA)、indaryloxyacetic acid(IAA-94)、4,4′-二异硫氰基芪-2,2′-二磺酸(DIDS)等。激活的 ClCa 通道具有较强的去极化作用,在调节血管张力及收缩性方面有重要作用。低氧、肺血流增加、血管收缩剂等因素可致[Ca^{2+}]i 迅速增加,激活 PASMCs 上 ClCa 通道,Cl^- 外流致细胞膜去极化,使肺动脉平滑肌收缩。低氧时可引起 PASMCs 的[Ca^{2+}]i 升高,肺动脉环收缩张力增加[26],且细胞形态改变,由收缩型向合成型转化,细胞核中增殖细胞核抗原(PCNA) 蛋白、c-fos 和 c-jun 蛋白表达增多,细胞周期提前,增殖反应增强[27]。而氯通道阻断剂 NFA、IAA-94 能明显的抑制由低氧引起[Ca^{2+}]i 升高,增加其浓度后作用更明显[28],对肺动脉收缩有抑制作用[25],促进 PASMCs 向收缩型转化,恢复细胞周期,明显减弱细胞核中 PCNA 染色强度[27]。Sun 等[29]研究显示,慢性低氧大鼠 PASMCs 内 Ca^{2+} 增多,ClCa 通道电流密度增加,TMEM16A mRNA 表达上调,NFA 可反作用前述效应。上述实验表明,ClCa 通道参与在低氧条件下 PASMCs 的收缩及增殖活动,NFA 通过抑制该通道,减弱胞膜去极化作用,细胞外 Ca^{2+} 内流减少,使[Ca^{2+}]i 降低,从而舒张肺血管,减慢细胞增殖[30]。基于 ClCa 通道的特点及其阻滞剂的作用,可为防治 PAH 提供新的思路。

3.2 容量或肿胀敏感性 Cl^- 通道(volume-or swelling-sensitive,Clswell) 其分子属于 CIC-3 亚型,主要通过降低渗透压、增加机械牵张力而激活该通道,其阻断剂为三苯氧胺(Tamoxifen,TAM)、DIDS 和 IAA-94。Clswell 通道主要功能是调节血管张力,通过其对跨膜压增加、机械牵张及低渗透压的反应而产生作用,参与调节细胞容量、电活动、肌张力及细胞增殖。TAM 可明显抑制 ClCa 通道的活性,防止细胞水肿,还可完全阻滞容量激活性 Cl^- 通道的电流。莫碧文等[31]研究显示,TAM 可显著降低 MPAP,减缓肺动脉壁的增厚和管腔变窄,减轻右心室肥大,提示 TAM 对低氧性 PAH 治疗有较好的疗

效，但应用于临床治疗 PAH 仍需进一步研究。

4 展　望

PAH 主要的病理变化为肺动脉平滑肌收缩反应增强及以 PASMCs 增生为特征的肺血管结构重建，其发病机制相当复杂，预后差，病死率高。因此，研究 PAH 的发病机制及开发临床有效的、特异性的防治 PAH 药物为当前亟待解决的问题。目前在临床上治疗 PAH 以药物为主，包括前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂等[32]，都取得了一定的疗效，但仍缺乏特异性。研究表明 PASMCs 离子通道的变化是 PAH 形成的重要机制之一，并逐渐成为该领域研究热点。随着现代分子生物学、遗传学等学科的发展，离子通道的研究越来越深入，逐渐发现了一些新的亚型，但某些功能及与疾病的发生机制等方面仍不清楚，需进一步研究阐明。应用离子通道活性药物靶向治疗 PAH 是重要策略之一，但目前因其药物特异性不高，影响了疗效及临床应用。因此，发展研究针对特定亚型的高选择性离子通道活性药物是未来很有潜力的热点，将为 PAH 的治疗带来革命性进展。

参考文献：

[1] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1 Suppl): S43-54.

[2] 马翔，张超，司军强，等. 微动脉平滑肌细胞 K^+ 通道的研究进展[J]. 现代生物医学进展，2010，10(17)：3384-3386.

[3] Firth AL, Gordienko DV, Yuill KH, et al. Cellular localization of mitochondria contributes to Kv channel-mediated regulation of cellular excitability in pulmonary but not mesenteric circulation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 296(3): 347-360.

[4] Wang J, LetitiaW, Wang W, et al. Chronic hypoxia inhibits Kv channel gene expression in rat distal pulmonary artery [J]. Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol, 2005, 288(6): 1049-1058.

[5] Park WS, Firth AL, Han J, et al. Patho-, physiological roles of voltage-dependent K^+ channels in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. J Smooth Muscle Res, 2010, 46(2): 89-105.

[6] Remillard CV, Tigno DD, Platoshyn O, et al. Function of Kv1.5 channels and genetic variations of KCNA5 in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Physiol, 2007, 292(5): C1837-1853.

[7] 肖欣荣，张定涛，程德云，等. 钾通道开放剂对大鼠低氧性肺动脉高压的阻抑效应[J]. 四川医学，2004，25(12)：1277-1279.

[8] Burg ED, Remillard CV, Yuan JX. Potassium channels in the regulation of pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis: pharmacotherapeutic implications[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153 Suppl 1: S99-111.

[9] Du Q, Jovanovic S, Sukhodub A, et al. Infection with AV-SUR2A protects H9C2 cells against metabolic stress: a mechanism of SUR2A-mediated cytoprotection independent from the KATP channel activity[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(3): 405-415.

[10] 肖欣荣，程德云，陈文彬. ATP 钾通道开放剂对大鼠慢性低氧性肺动脉高压的作用[J]. 中华结核和呼吸杂志，2003，2(2)：97-100.

[11] Jin Y, Xie WP, Wang H. Hypoxic pulmonary hypertension and novel ATP-sensitive potassium channel opener: the new hope on the horizon[J]. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2012, 28(6): 510-523.

[12] Park WS, Firth AL, Han J, et al. physiological roles of voltage-dependent K^+ channels in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. J Smooth Muscle Res, 2010, 46(2): 89-105.

[13] van Welie I, du Lac S. Bidirectional control of BK channel open probability by CAMKII and PKC in medial vestibular nucleus neurons[J]. Neurophysiol, 2011, 105(4): 1651-1659.

[14] Kroigaard C, Kudryavtseva O, Dalsgaard T, et al. K(Ca) 3.1 channel downregulation and impaired endothelium-derived hyperpolarization-type relaxation in pulmonary arteries from chronically hypoxic rats[J]. Exp Physiol, 2013, 98(4): 957-969.

[15] Dhamoon AS, Jalife J. The inward rectifier current(IK1) controls cardiac excitability and is involved in arrhythmogenesis[J]. Heart Rhythm, 2005, 2(3): 316-324.

[16] Olschewski A, Li Y, Tang B, et al. Impact of TASK-1 in human pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Circ Res, 2006, 98(8): 1072-1080.

[17] Tang B, Li Y, Nagaraj C, et al. Endothelin-1 inhibits background two-pore domain channel TASK-1 in primary human pulmonary artery smooth muscle cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 41(4): 476-483.

[18] Manoury B, Lamalle C, Oliveira R, et al. Contractile and electrophysiological properties of pulmonary artery smooth muscle are not altered in TASK-1 knockout mice [J]. J Physiol, 2011, 589(Pt 13): 3231-3246.

[19] Várnai P, Hunyady L, Balla T. STIM and Orai: the longawaited constituents of store-operated calcium entry[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(3): 118-128.

[20] 张明芳，刘晓如，杨娜，等. TRPC6 介导肺动脉高压大鼠肺动脉张力和肺动脉平滑肌细胞 Ca^{2+} 浓度的升高[J]. 生理学报，2010，62(1)：55-62.

[21] Potier M, Gonzalez JC, Motiani RK, et al. Evidence for STIM1-andOrai1-dependent store-operated calcium influx through ICRAC in vascular smooth muscle cells: role in proliferation and migration[J]. FASEB J, 2009, 23(8): 2425-2437.

[22] Song MY, Makino A, Yuan JX. STIM2 contributes to enhanced store-operated Ca entry in pulmonary artery smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Pulm Circ, 2011, 1(1): 84-94.

[23] Wang Y, Li Z. Changes in ryanodine receptor in pulmonary artery smooth muscle cell from pulmonary hypertensive rats[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2001, 15(3): 212-215.

[24] Chen WS, Li XQ, Cao W, et al. Vardenafil ameliorates calcium mobilization in pulmonary artery smooth muscle cells from hypoxic pulmonary hypertensive mice[J]. Arch Med Res, 2012, 43(4): 265-273.

[25] Kulik T, Mullen M, Adatia I. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Prog

Pediatr Cardiol,2009,27(1):25-23.
[26] 杨朝,崇冰,张丽萍,等.尼氟灭酸对急性低氧人肺动脉收缩的影响[J].中国药理学通报,2011,27(3):428-431.
[27] 杨朝,金立元,黄建华,等.慢性低氧钙激活氯通道在大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖中的作用[J].宁夏医学杂志,2010,32(7):579-581.
[28] 杨朝,张珍祥,徐永健,等.[Ca^{2+}]i 对大鼠肺动脉平滑肌细胞膜钙激活氯离子通道的调节作用[J].中国病理生理杂志,2007,23(6):1116-1119.
[29] Sun H,Xia Y,Paudel O,et al. Chronic hypoxia-induced upregulation of Ca^{2+}-activated Cl^- channel in pulmonary arterial myocytes:a mechanism contributing to enhanced vasoreactivity[J]. J Physiol,2012,590(Pt15):3507-3521.
[30] Huang F,Wong X,Jan LY. International Union of Basic and Clinical Pharmacoloy. LXXXV: calcium-activated chloride channals[J]. Pharmacol Rev,2012,64(1):1-15.
[31] 莫碧文,曾锦荣,李国坚,等.氯离子通道阻断剂对大鼠低氧性肺动脉高压的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(6):677-680.
[32] Malenfant S,Margaillan G,Loehr JE,et al. The emergence of new therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension:from now to thenear future[J]. Expert Rev Respir Med,2013,7(1):43-55.

(收稿日期:2013-10-11 修回日期:2013-12-15)

·综 述·

脊髓性肌萎缩症的研究进展*

张云茜[1],章印红[2]综述,王建林[1]审校
(1.昆明医科大学第四附属医院神经内科,云南昆明 650021;
2.云南省第一人民医院遗传诊断中心,云南昆明 650032)

关键词:肌萎缩,脊髓性;疾病特征;诊断;治疗
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.041 **文献标识码**:A **文章编号**:1671-8348(2014)12-1521-03

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy,SMA)是由于脊髓前角细胞变性导致的肌无力和肌萎缩的遗传性疾病,以进行性、对称性肢体近端和躯干肌肉无力、萎缩为主要表现,患者最终死于呼吸衰竭和严重的肺部感染,是一种致死性疾病。其临床表现及分型复杂,目前尚无有效的治疗方法。现就Ⅰ~Ⅳ型 SMA 的临床特征、诊断和治疗进展进行综述。

1 SMA 发病机制

SMA 的致病基因运动神经元生存(survival motor neuron,SMN)基因被发现定位于 5 号染色体长臂 1 区内[1],SMN 蛋白缺失会导致胚胎早期细胞大量凋亡,大部分细胞可以耐受低水平的 SMN 蛋白,但脊髓前角细胞无法耐受低水平的 SMN 蛋白,从而导致 SMA 疾病[2]。SMN 蛋白在全身组织普遍表达,也存在于神经肌肉接头突触后膜和横纹肌的 z 带区域。SMN 基因有两个高度同源的拷贝:SMN1 和 SMN2。SMN1 基因缺失或基因内突变造成 SMA 表型,但 SMN1 缺失并不与 SMA 临床表型的严重性相关;SMN2 基因缺失不造成 SMA 表型,但其拷贝数的多少与 SMA 表型的轻重呈负相关,SMN2 拷贝数越多,产生的 SMN 蛋白也越多,病情越轻。约 6%的 SMA 患者中有 SMN1 基因点突变,这些点突变的类型和分布与 SMA 的临床表型严重程度密切相关。目前国际上共发现约 50 余种点突变,突变类型主要有错义突变、移码突变、无义突变和剪接位点突变等[3]。

2 SMA 的分型及临床表现

根据患者发病年龄和病情严重程度,将 SMA 分为 4 型:(1)急性婴儿型(Ⅰ型),即 Werdnig-Hoffmann 病,是 SMA 中最严重的一种,通常在出生后 6 个月内发病。患儿一直不能独坐和站立,预后差,多在 2 岁前死亡。(2)慢性婴儿型(Ⅱ型),即中间型,中等严重程度,出生后 18(6~<18)个月内发病,患儿能独坐,但不能独立站立、行走,其存活时间一般在 2 年以上。(3)少年型(Ⅲ型),即 Kugelberg-Welander 病,是一种程度轻的慢性型 SMA,一般在 18 岁内起病,能独立行走的时间较健康儿童延迟,且不能跑。约 1/4 病例伴腓肠肌假性肥大,1/2 病例可见肌束震颤。本型预后良好,可存活至成年。(4)成人型(Ⅳ型),发病年龄多在 18 岁及以上,平均发病年龄约 37.5 岁,缓慢发生、逐渐加重的肢体近端无力、肌肉萎缩,可伴肌束震颤。本型预后良好,基本不影响生存。Ⅰ~Ⅲ型 SMA 均在儿童期发病,也称为儿童型 SMA,群体发病率为 1.67/万,携带者频率为 1/40,仅次于囊泡纤维症,居遗传性致死性疾病的第二位[2]。Ⅳ型约占 SMA 的 10%或稍高,其群体发病率约为 0.32/万。

3 SMA 的诊断

3.1 血清肌酶谱检测 部分 SMA 患者血清肌酸激酶(creatine kinase,CK)检测可轻度升高。有研究对一组 SMA 患者血清 CK 水平进行分析,发现血清 CK 水平呈轻度升高,其中Ⅲ型 SMA 患者血清 CK 水平最高[4]。

3.2 SMA 病理特点 SMA 的特征性病理改变为:Ⅰ、Ⅱ型肌纤维束性萎缩,Ⅰ型纤维代偿性肥大,肌纤维呈同型肌群化改变,反映了前角细胞受损引起失神经及神经再支配现象。

3.3 神经电生理特征 婴儿型(Ⅰ、Ⅱ型)SMA 肌电图表现为静息状态下上、下肢肌肉大量的纤颤电位和正锐波等自发电位,检出率甚至可高达 100%;肌肉轻度收缩时可见运动单位明显减少;重复神经电刺激可以出现肌肉动作电位波幅递减[5]。Ⅲ型典型患者肌电图可呈广泛神经源性损害,自发电位出现率为 20%~64%,低于婴儿型。Ⅳ型 SMA 肌电图自发电位出现率明显低于婴儿型,典型患者同Ⅲ型呈广泛神经源性损害。以上各型感觉神经传导通常均正常。

* **基金项目**:云南省应用基础研究联合专项基金资助项目(2012FB079)。 **作者简介**:张云茜(1973-),副主任医师,硕士研究生,主要从事神经肌肉病、神经电生理研究。