

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.040

阴离子转运体 Slc26a9 在消化系统中的表达和功能及相关疾病的研究进展*

刘雪梅^{1,2}, 文国容^{1,2}, 金海^{1,2}, 程晓明³综述, 度必光^{1,2}▲, 李涛浪³△审校

(1. 遵义医学院附属医院消化内科, 贵州遵义 563003; 2. 贵州省消化疾病研究所, 贵州遵义 563003; 3. 遵义医学院附属医院甲乳外科, 贵州遵义 563003)

[关键词] Slc26a9; 消化系统; 生理功能; 相关疾病状态

[中图分类号] R333.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)19-2718-04

Slc26a9 是新近发现的多功能阴离子转运家族中的一员, 主要表达在肺^[1]和胃^[2]的黏膜上皮细胞上, 通过不同的生理学功能模式参与调节氯离子(Cl^-)和碳酸氢根离子(HCO_3^-)的转运。目前, 已有的研究发现 Slc26a9 在不同器官中有着不同的生理功能, 并与某些疾病的发生关系密切, 但其在消化道中研究较少。本文就 Slc26a 基因家族的分类情况, Slc26a9 在不同组织器官中的表达和可能的功能模式, 在消化系统中的表达和最有可能扮演的生理学角色及其与消化道相关疾病发生、发展的关联进行综述和评论。旨在系统、全面地认识 Slc26a9 作为一个全新发现的阴离子转运体在消化系统中的重要作用, 对于丰富消化道相关疾病的发病机制和寻求后续靶点治疗有着十分重要的科学价值和临床意义。

1 Slc26a 基因多功能阴离子转运家族

Slc26a 阴离子转运器是新近发现的多功能跨膜转运蛋白基因家族, 对 Cl^- 、 HCO_3^- 、硫酸根离子(SO_4^{2-})、碘离子(I^-)等各种单价和二价阴离子进行跨膜转运, 以此来调节机体的 pH 值和液体的分泌^[3]。该基因家族共包含 11 个亚基, 除了 Slc26a10 可能是假基因外, 其余亚基根据转运特性可分成三大类^[4]: 第一类是选择性 SO_4^{2-} 转运体, 包括了 Slc26a1 和 Slc26a2。Slc26a1 表达在肝脏和肾脏的基底膜上^[5-7], 是 4, 4'-二异硫氰酸二丙乙烯-2, 2'-二磺酸(DIDS)敏感的 SO_4^{2-} 转运体并伴有微量转运 Cl^- 的功能^[5]。Slc26a2 在肾脏的近端小管和肠道中表达^[8-10], 介导电中性的离子交换, 接收 SO_4^{2-} 、 Cl^- 和草酸盐作为底物并兼有转运 I^- 和硝酸根离子的功能^[10]。第二类是一系列的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体, 包括 Slc26a3、Slc26a4 和 Slc26a6, 他们都表达在上皮细胞的黏膜侧细胞膜上, 对于调节上皮细胞的 Cl^- 和 HCO_3^- 转运有着十分重要的作用。Slc26a3 最初由于其其在结肠腺瘤和腺癌中表达下调故被定义为肿瘤的抑癌基因^[11], 而其功能主要是在消化系统中作为 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体调节肠腔侧 Cl^- 的吸收和 HCO_3^- 的分泌^[12-14], Slc26a3 基因的突变会导致先天性氯离子腹泻^[15]。Slc26a6 广泛表达在各个器官中, 其功能也主要取决于所表达的器官。在胰腺中, Slc26a6 主要是调节 HCO_3^- 的分泌^[16], 而在空肠中却扮演了调节 HCO_3^- 吸收的角色^[17]。Slc26a4 在肾脏中主要是转运阴离子和 I^- ^[18-20]。而该蛋白的突变与一些基因病如潘氏综合征和遗传性耳聋相关^[4, 20-21]。第三类是由 Slc26a7 和 Slc26a9 组成的离子通道。Slc26a7 在肾脏和胃壁细胞的基底膜上表达^[22-23]。Slc26a7 的缺失导致了远端肾小管性酸中毒和胃酸缺乏^[24]。Slc26a9 主要在呼吸道^[1]和上消化道^[25]中表达,

其具体的生理功能及其与相关疾病的关联将在本文中进行阐述。Slc26a5、Slc26a8、Slc26a11 目前均未纳入以上三组分类, 他们的生物学特性仍需要进一步研究。

2 Slc26a9 在不同组织器官中的表达和功能

Slc26a9 是 Slc26 家族中的一员, 是在 Slc26a 家族中的其他亚型基础上进行的同源性克隆。Slc26a9 定位于人类一号染色体上的 1q31-32, 编码 791 个氨基酸的蛋白质^[26]。SLC26A9 (人类)/Slc26a9 (小鼠) 主要表达在肺^[26]和胃^[2, 27]的黏膜上皮上, 少量表达在近端十二指肠^[25], 极少量表达在远端十二指肠、胰腺^[25]、肾脏^[28]、神经系统^[29]、生殖道^[30]和前列腺^[26]。以往的电生理研究通过测量表达有 Slc26a9 的非洲爪蟾卵母细胞、人胚胎肾(human embryonic kidney, HEK)细胞及 COS-7 细胞的电流, 表明 Slc26a9 可以作为高选择性的 Cl^- 通道同时对氢氧根离子(OH^-)/ HCO_3^- 有少量的通透性, 而这个功能在不同细胞中被 WNK 激酶和囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)调节^[30-33]。另外, Loriol 等^[31]研究发现高浓度的 HCO_3^- 能够增强 Slc26a9 导电性。目前, 对其功能的研究焦点主要在 Slc26a9 与 CFTR 之间的相互调节作用。大部分研究都发现 Slc26a9 在呼吸道中能增强 CFTR 的功能和活性^[32, 34], 而在不同状态下, Slc26a9 的功能可被 CFTR 进行正负调节^[33, 35]。与此同时, 通过在非洲爪蟾卵母细胞、HEK 细胞和动物实验为基础的电生理研究发现了 Slc26a9 有可能具备三种功能模式: (1) Cl^- 通道^[28, 31-32, 34-35]; (2) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换体^[27, 29, 36]; (3) 钠离子转运体^[29]。此外, Slc26a9 蛋白质还可以和不同的导体共同作用对 I^- 、葡萄糖、 SO_4^{2-} 和钡离子等进行传导^[30-31]。因此, 目前 Slc26a9 确切的生理功能仍十分争议。

3 Slc26a9 在消化道中的生理功能

在消化道中, Slc26a9 主要集中在胃的壁细胞、表面上皮细胞和胃腺体深层细胞黏膜侧的细胞膜上, 并与氢-钾腺苷三磷酸酶(H^+/K^+ -ATP 酶)的定位相同^[2, 27]。最初发现 Slc26a9 在胃表面细胞上表达并介导 HCO_3^- 的分泌, 而该功能在体外可被铵根离子(NH_4^+)所抑制^[27]。该结果的发表在当时产生了另一个科学疑问: 既然 NH_4^+ 能抑制 Slc26a9 的功能, 而幽门螺杆菌感染时会产生大量的氨, 是否在该疾病状态下 Slc26a9 的表达会减少; 此外, 是否可以解释幽门螺杆菌感染时导致的胃酸对胃黏膜的损伤及溃疡的形成是由 Slc26a9 转运 HCO_3^- 的功能被削弱而发生。然而, 在之后的动物研究中却发现, 幽门螺杆菌感染的小鼠胃表面细胞的 mRNA 和蛋

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560456, 81660098, 81572438), 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2016]5608), 贵州省留学人员科技创新项目(黔人项目资助合同[2016]-14号)。 作者简介: 刘雪梅(1983-), 副主任医师, 博士/博士后, 主要从事离子通道在消化道肿瘤及胃肠黏膜保护机制中作用的研究。 △ 通信作者, E-mail: 0078029@sina.com; ▲ 共同通信作者, E-mail: tuobiguang@aliyun.com。

白质较对照组均明显上调,这可能是为了克服由于幽门螺杆菌感染后慢性抑制 Slc26a9 介导的 HCO_3^- 分泌功能的代偿反应^[37]。之后, Demitrack 等^[36] 基于 Slc26a9 基因敲除小鼠模型,利用双光子共聚焦显微镜造成对小鼠胃黏膜的损伤,证实了在胃黏膜损伤时胃表面细胞上的 Slc26a9 可被激活,通过其阴离子转运功能来调节 HCO_3^- 的分泌。以上研究表明:在胃中 Slc26a9 可以作为 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体参与胃 HCO_3^- 分泌的调节,可能在胃黏膜保护机制中扮演重要角色。然而之后的报道却质疑了这种说法,首先是 Xu 等^[2] 利用 Slc26a9 基因敲除动物模型发现,Slc26a9 基因的缺失导致了小鼠胃酸分泌的骤减,并伴有壁细胞管状囊泡的缺失,提出了在胃中 Slc26a9 也许是作为 Cl^- 通道参与调节胃酸的分泌。此外,本研究小组发现:利用 Ussing chamber 实验测定胃窦部的 HCO_3^- 分泌和短路电流,Slc26a9 基因敲除小鼠的各项数据较野生型小鼠明显增高(刘雪梅未发表的数据),这表明虽然 Slc26a9 在胃窦中高表达^[25],但其缺失并未影响小鼠胃窦 HCO_3^- 的分泌和 Cl^- 转运。显然,这并不支持 Slc26a9 的生理功能是作为 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 转运体。因此,Slc26a9 在胃中,乃至整个消化道中的生理功能仍需要进一步研究。

近期基因多态性分析发现 Slc26a9 基因单核苷酸多态性增加了囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)所导致的婴儿胎粪性肠梗阻的发生风险^[38],研究者们对 Slc26a9 在肠道中的表达和功能进行了研究。早期研究显示,Slc26a9 在十二指肠上有微弱的表达^[27],活体动物实验也发现 Slc26a9 基因的缺失导致了小鼠十二指肠的 HCO_3^- 分泌无论是基础状态下,还是在低酸刺激下抑或是前列腺素 E2 刺激下都锐减,这说明 Slc26a9 在十二指肠中对于酸诱导的 HCO_3^- 分泌有着十分重要的调节作用^[39]。为了更好地了解 Slc26a9 在胃肠道中的表达和功能,本研究团队进行了更进一步的研究^[25]。实验结果显示,Slc26a9 在小鼠和人类胃肠道中的表达是一致的:主要表达在胃体、胃窦,其次是近端十二指肠,而在发生胎粪性肠梗阻的远端肠道(结肠和回肠)并无表达。本研究团队研究发现,尽管 Slc26a9 在近端十二指肠仅有微弱表达,但其缺失不仅使 CFTR 敲除小鼠的生存率锐减,还削弱了近端十二指肠 HCO_3^- 和水的分泌。这表明,Slc26a9 对于调节近端十二指肠 HCO_3^- 的分泌起着至关重要的作用,而 Slc26a9 基因与胎粪性肠梗阻发生相关的原因可能是其缺失引起了上消化道功能的紊乱,导致了消化失调并削弱了消化道下游的信号^[25]。作者认为,该项研究更为关键的是阐述了在近端十二指肠中对于介导 HCO_3^- 的分泌,Slc26a9 具有以下几个可能的功能模式,这对丰富认知 Slc26a9 的生理作用有着十分重要的意义。(1) Cl^- 通道:基于 Slc26a9 是除 CFTR 以外的表达在十二指肠隐窝的离子通道^[25],故其可扮演一个类似于 CFTR 的 Cl^- 通道与十二指肠黏膜上其他的 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换体共同作用来调节 HCO_3^- 的分泌。(2) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换体:其本身可以充当一个交换体,与 Cl^- 通道 CFTR 一起对 HCO_3^- 进行转运。(3)与在呼吸道中所报道的结果一致^[32,34],Slc26a9 与 CFTR 在结构和功能上相互作用,Slc26a9 加强了 CFTR 对十二指肠 HCO_3^- 分泌的作用。(4)基于 Slc26a9 在十二指肠隐窝表达,其可能与跨膜上皮的离子转运不直接相关,而是与细胞容积的调节、迁移、凋亡、分化相关,在这种情况下,其对离子转运的调节有可能是基于细胞生长和分化改变后的继发现象。

4 Slc26a9 与消化系统疾病的关联

Slc26a9 基因的变异可以导致某些消化道疾病的发生,目前的研究主要关注该基因与 CF 引起的相关消化道疾病之间的关系。CF 是由于 CFTR 基因的突变导致的一组包括新生

儿胎粪性肠梗阻、生长缓慢、胆汁分泌异常、慢性肺部感染及相关性糖尿病的遗传性疾病^[40]。因在对 Slc26a9 生理功能的探寻中发现其与 CFTR 在结构和功能上相互作用,不仅能够激活 CFTR 的活性还能改变 Slc26a9 的功能^[3],故近年来人们越来越关注 Slc26a9 基因的变异是否与 CF 相关疾病存在关系。

Sun 等^[38] 在 Nature Genetics 上报道,利用全基因组关联性分析发现了位于 Slc26a9 基因内区的 rs4077468,该位点的突变增加了 CF 新生儿发生胎粪性肠梗阻的风险性^[38]。随后,另一实验结果显示,通过测定循环免疫胰蛋白酶原发现了 Slc26a9 基因上的一个危险的等位基因位点 rs7512462,其不仅增加了胎粪性肠梗阻的发生风险,同时与胰腺疾病的发病相关^[41]。同期的研究中更加肯定了 Slc26a9 基因的单核苷酸多态性与囊性纤维化相关性糖尿病(cystic fibrosis related diabetes,CFRD)发病的直接关联^[40]。令人惊讶的是,Slc26a9 基因中两个处于完全连锁不平衡的核苷酸多态性(rs4077468、rs4077469)增加了 CFRD 的发病,但同样的基因改变在 2 型糖尿病的发病中却对机体起到了保护作用^[40,42]。这一系列研究结果提示:在胰腺中,由于 Slc26a9 基因的突变使其作为 Cl^- 通道功能出现异常,可能通过逐步破坏胰腺外分泌组织和削弱 β 细胞的功能来影响胰腺的外分泌功能;也可能是其本身通过调节胰岛素的分泌在糖代谢中起重要的调节作用^[40]。因此,基于以上的发现和 Slc26a9 在胰腺中确实有表达^[25],以动物实验为基础的研究用于探寻 Slc26a9 对于胰腺内、外分泌功能的影响显得十分有意义。本研究团队利用 Slc26a9 基因敲除小鼠模型发现:相比正常野生型小鼠,在活体状态下 Slc26a9 基因敲除小鼠胰液的分泌和对葡萄糖的耐受均是显著降低的,这提示 Slc26a9 的缺失确实影响了胰腺的内、外分泌功能(李涛浪未发表的数据)。因此,作者相信随着研究的逐步深入,探寻 Slc26a9 影响胰腺功能的机制将很好地解释该基因的单核苷酸多态性与 CF 相关胎粪性肠梗阻及 CFRD 的关系。

而其他一些与 CF 不相关的消化系统疾病,如消化性溃疡和普通糖尿病的发病,虽然目前尚缺乏文献报道,但根据本研究团队的前期实验,作者认为上述消化系统疾病可能也与 Slc26a9 基因突变和功能的改变密切相关,而相关研究也是本研究团队未来的规划。作者相信相关的靶点治疗也应该是未来胃黏膜保护机制研究和糖尿病治疗的方向,这将会对相关疾病的诊治提供一个全新的切入点。

5 结 语

Slc26a9 作为一个新近发现的基因,其在消化系统中的生理功能和与相关疾病的关联仍需更加深入的研究,这对丰富消化系统相关疾病发病机制的认识和新药物靶点的开发有着十分重要的科学意义和临床价值。

参考文献

- [1] Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, et al. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3629-3634.
- [2] Xu J, Song P, Miller ML, et al. Deletion of the chloride transporter Slc26a9 causes loss of tubulovesicles in parietal cells and impairs acid secretion in the stomach[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(46): 17955-17960.
- [3] El Khouri E, Touré A. Functional interaction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with members of the SLC26 family of anion transporters (SLC26A8 and SLC26A9): physiological and pathophysiological rele-

- vance[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 52: 58-67.
- [4] Dorwart MR, Shcheynikov N, Yang D, et al. The solute carrier 26 family of proteins in epithelial ion transport [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23(2): 104-114.
- [5] Regeer RR, Lee A, Markovich D. Characterization of the human sulfate anion transporter (hsat-1) protein and gene (SAT1; SLC26A1) [J]. *DNA Cell Biol*, 2003, 22(2): 107-117.
- [6] Quondamatteo F, Krick W, Hagos Y, et al. Localization of the sulfate/anion exchanger in the rat liver [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(5): G1075-G1081.
- [7] Regeer RR, Markovich D. A dileucine motif targets the sulfate anion transporter sat-1 to the basolateral membrane in renal cell lines [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(2): C365-C372.
- [8] Haila S, Hästbacka J, Böhling T, et al. SLC26A2 (diastrophic dysplasia sulfate transporter) is expressed in developing and mature cartilage but also in other tissues and cell types [J]. *J Histochem Cytochem*, 2001, 49(8): 973-982.
- [9] Chapman JM, Karniski LP. Protein localization of SLC26A2 (DTDST) in rat kidney [J]. *Histochem Cell Biol*, 2010, 133(5): 541-547.
- [10] Heneghan JF, Akhavein A, Salas MJ, et al. Regulated transport of sulfate and oxalate by SLC26A2/DTDST [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(6): C1363-C1375.
- [11] Schweinfest CW, Henderson KW, Suster S, et al. Identification of a colon mucosa gene that is down-regulated in colon adenomas and adenocarcinomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(9): 4166-4170.
- [12] Singh AK, Riederer B, Chen M, et al. The switch of intestinal Slc26 exchangers from anion absorptive to HCO₃⁻ secretory mode is dependent on CFTR anion channel function [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(5): C1057-C1065.
- [13] Walker NM, Simpson JE, Brazill JM, et al. Role of down-regulated in adenoma anion exchanger in HCO₃⁻ secretion across murine duodenum [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 893-901.
- [14] Walker NM, Simpson JE, Yen PF, et al. Down-regulated in adenoma Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger couples with Na/H exchanger 3 for NaCl absorption in murine small intestine [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(5): 1645-1653.
- [15] Höglund P, Haila S, Socha J, et al. Mutations of the down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea [J]. *Nat Genet*, 1996, 14(3): 316-319.
- [16] Ishiguro H, Namkung W, Yamamoto A, et al. Effect of Slc26a6 deletion on apical Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger activity and cAMP-stimulated bicarbonate secretion in pancreatic duct [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(1): G447-G455.
- [17] Xia W, Yu Q, Riederer B, et al. The distinct roles of anion transporters Slc26a3 (DRA) and Slc26a6 (PAT-1) in fluid and electrolyte absorption in the murine small intestine [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(8): 1541-1556.
- [18] Ko SB, Zeng W, Dorwart MR, et al. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters [J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(4): 343-350.
- [19] Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein [J]. *Nat Genet*, 1999, 21(4): 440-443.
- [20] Royaux IE, Wall SM, Karniski LP, et al. Pendrin, encoded by the Pendred syndrome gene, resides in the apical region of renal intercalated cells and mediates bicarbonate secretion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(7): 4221-4226.
- [21] Mount DB, Romero MF. The SLC26 gene family of multifunctional anion exchangers [J]. *Pflugers Arch*, 2004, 447(5): 710-721.
- [22] Petrovic S, Ju X, Barone S, et al. Identification of a basolateral Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger specific to gastric parietal cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 284(6): G1093-G1103.
- [23] Petrovic S, Barone S, Xu J, et al. SLC26A7: a basolateral Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger specific to intercalated cells of the outer medullary collecting duct [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(1): F161-F169.
- [24] Xu J, Song P, Nakamura S, et al. Deletion of the chloride transporter slc26a7 causes distal renal tubular acidosis and impairs gastric acid secretion [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(43): 29470-29479.
- [25] Liu X, Li T, Riederer B, et al. Loss of Slc26a9 anion transporter alters intestinal electrolyte and HCO₃⁻ transport and reduces survival in CFTR-deficient mice [J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(6): 1261-1275.
- [26] Lohi H, Kujala M, Makela S, et al. Functional characterization of three novel tissue-specific anion exchangers SLC26A7, -A8, and -A9 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(16): 14246-14254.
- [27] Xu J, Henriksnäs J, Barone S, et al. SLC26A9 is expressed in gastric surface epithelial cells, mediates Cl⁻/HCO₃⁻ exchange, and is inhibited by NH₄⁺ [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, 289(2): C493-C505.
- [28] Amlal H, Xu J, Barone S, et al. The chloride Channel/transporter Slc26a9 regulates the systemic arterial pressure and renal chloride excretion [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(5): 561-572.
- [29] Chang MH, Plata C, Zandi-Nejad K, et al. Slc26a9--anion exchanger, channel and Na⁺ transporter [J]. *J Membr Biol*, 2009, 228(3): 125-140.
- [30] Dorwart MR, Shcheynikov N, Wang YA, et al. SLC26A9 is a Cl⁻ channel regulated by the WNK kinases [J]. *J Physiol*, 2007, 584(1): 333-345.
- [31] Loriol C, Dulong S, Avella M, et al. Characterization of SLC26A9, facilitation of Cl⁻ transport by bicarbonate [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 22(1/4): 15-30.
- [32] Bertrand CA, Zhang R, Pilewski JM, et al. SLC26A9 is a constitutively active, CFTR-regulated anion conductance in human bronchial epithelia [J]. *J Gen Physiol*, 2009, 133(4): 421-438.

- [33] Chang MH, Plata C, Sindic A, et al. Slc26a9 is inhibited by the R-region of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator via the STAS domain[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(41):28306-28318.
- [34] Avella M, Lloriol C, Boulukos K, et al. SLC26A9 stimulates CFTR expression and function in human bronchial cell lines[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(1):212-223.
- [35] Ousingsawat J, Schreiber R, Kunzelmann K. Differential contribution of SLC26A9 to Cl⁻ conductance in polarized and non-polarized epithelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6):2323-2329.
- [36] Demitrack ES, Soleimani M, Montrose MH. Damage to the gastric epithelium activates cellular bicarbonate secretion via SLC26A9 Cl⁻/HCO₃⁻ [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(1):G255-G264.
- [37] Henriksnäs J, Phillipson M, Storm M, et al. Impaired mucous-bicarbonate barrier in *Helicobacter pylori*-infected mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(3):G396-G403.
- [38] Sun L, Rommens JM, Corvol H, et al. Multiple apical
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.041
- plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(5):562-569.
- [39] Singh AK, Liu Y, Riederer B, et al. Molecular transport machinery involved in orchestrating luminal acid-induced duodenal bicarbonate secretion in vivo [J]. *J Physiol*, 2013, 591(21):5377-5391.
- [40] Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(10):3627-3635.
- [41] Li W, Soave D, Miller MR, et al. Unraveling the complex genetic model for cystic fibrosis: pleiotropic effects of modifier genes on early cystic fibrosis-related morbidities [J]. *Hum Genet*, 2014, 133(2):151-161.
- [42] Soave D, Miller MR, Keenan K, et al. Evidence for a causal relationship between early exocrine pancreatic disease and cystic fibrosis-related diabetes: a Mendelian randomization study[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6):2114-2119.
- (收稿日期:2016-12-18 修回日期:2017-02-18)

雷诺综合症的诊治进展*

汪海洋,张一凡 综述,孙建明[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院腹壁血管外科,重庆 400010)

[关键词] 雷诺综合征;诊断;治疗;进展

[中图分类号] R747.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)19-2721-04

1862年 Maurice Raynaud 首先报道了患者受到寒冷或情绪变化等刺激后肢端皮肤颜色间歇性由苍白到发绀、潮红、最后到正常的现象,伴随疼痛或紧绷感,后人将其命名为雷诺现象(Raynaud's phenomenon, RP)。1932年有学者将其分为两种类型:(1)原发性 RP:单纯由血管痉挛引起,无潜在组织疾病,病情较轻,对称性分布,手指坏疽可能性较小;(2)继发性 RP:常伴随其他疾病,主要为自身结缔组织疾病,例如系统性硬化症、系统性红斑狼疮、干燥综合征等,非对称性分布,手指坏疽可能性大,之后有学者将两种现象合并称为雷诺综合征(Raynaud's syndrome, RS)^[1]。近年来 RS 的病因、发病机制的研究取得了较大的进展,内科药物及外科微创技术的不断发展让 RS 患者的治疗更加有效、合理。本文就有关 RS 的病因、诊断及治疗的国内外研究进展进行综述。

1 病因及发病机制

尽管经历了近百年的研究,RS 的确切病因及发病机制尚未完全明确,目前其发病机制主要归结于血管、血管内和神经异常三个方面^[2]。

血管:在原发性 RP 中,血管异常是功能性的,主要是血管内皮细胞功能障碍,表现在血管内皮细胞产生的舒张介质如一氧化氮(NO)、前列腺素等合成减少,血管收缩介质如血管紧张素、内皮素等合成增加,血管舒缩稳态平衡被打破。在继发性 RP 中不止是血管内皮细胞功能异常,还包括血管内膜纤维化

和肌层肥厚等血管结构异常^[2]。

血管内机制:RS 患者体内均发现血小板异常聚集和活化,导致血管收缩剂和血小板聚集因子水平升高,例如血栓素、五羟色胺等,这些因子水平升高导致血管痉挛,并导致活性氧自由基产生,进一步加重组织损伤和血管内皮损伤,血管痉挛、氧化应激、内皮损伤这一恶性循环则使血管痉挛进一步加重^[2]。对于继发性 RP 患者,纤溶系统也常存在缺陷,导致微循环内血栓形成,最终导致血管闭塞,肢体溃疡、坏疽形成。

神经异常:在 RP 患者中由于神经末梢来源的降钙素基因相关肽(CGRP)减少、血管平滑肌中 α_2 受体密度增加等原因,血管收缩与舒张平衡被打破,交感神经介导的缩血管反应增强,冷刺激后皮肤血管明显收缩以减少热量损失,从而诱发疾病发作^[2]。同时有研究表明,在 RP 患者中急性情绪变化导致的应激反应更强^[3],前臂血管收缩反应更强烈和受累血管中内皮素水平增加,这可解释情绪激动诱发 RP。

其他因素:包括吸烟、雌激素、遗传、震动性损伤、药物中毒如铅、砷等。

2 实验室检查

冷水试验、血清学检查能够帮助诊断 RS。近年来发展起来的指甲毛细血管镜、⁹⁹ 锝-二乙三胺五醋酸(⁹⁹ Tc-DTPA)成像、彩色多普勒超声、血管造影等检查技术的诊断价值很大,主要体现在原发性和继发性 RP 的鉴别、对继发性 RP 的预测、判