

- [J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 111-115.
- [16] Craig TJ. Cancer stem cell biology: from leukemia to solid tumors[J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2004, 16(6): 708-712.
- [17] Klonisch T, Wiehac E, Hombach Klonisch S, et al. Cancer stem cell markers in common cancers therapeutic implications[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(10): 450-460.
- [18] Gao JX, Zhou Q. Epigenetic progenitors in tumor initiation and development[J]. *Drug Discov Today: Dis Model*, 2009, 6(11): 1808-1817.
- [19] Mimeault M, Batra SK. Recent insights into the molecular mechanisms involved in aging and the malignant transformation of adult stem/progenitor cells and their therapeutic implications[J]. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(2): 94-112.
- [20] Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells[J]. *Curr Opin Genet*, 2008, 18(1): 48-53.
- [21] Polyak K, Hahn WC. Roots and stems: stem cells in cancer[J]. *Nat Med*, 2006, 12(3): 296-300.
- [22] 王彬, 杨辉. 脑肿瘤干细胞研究进展[J]. *重庆医学*, 2009, 38(2): 216-218.
- [23] 季平. 肿瘤干细胞研究进展及展望[J]. *重庆医学*, 2007, 36(4): 289-291.
- [24] Kim BJ, Judith J, Fiona MW. A stem cell gene expression profile of human squamous cell carcinomas[J]. *Cancer Letters*, 2008, 272(1): 23-31.
- [25] Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 973-978.
- [26] Atsushi O, Kazuaki C, Koichi S, et al. Expansion and characterization of cancer stem-like cells in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2008, 45(7): 633-639.
- [27] Zhang P, Zhang Y, Mao L, et al. Side population in oral squamous cell carcinoma possesses tumor [J]. *Cancer Lett*, 2009, 277(2): 227-234.
- [28] Atsumi N, Ishii G, Kojima M, et al. Podoplanin, a novel marker of tumor-initiating cells in human squamous cell carcinoma A431 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(1): 36-41.
- [29] Brigitte M, Olivier G. CD44s and CD44v6 expression in head and neck epithelia [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(10): e3360-3365.

(收稿日期: 2010-03-18 修回日期: 2010-05-09)

· 综 述 ·

Sox-Wnt 相互作用在发育和疾病发生中的作用

熊浩岚¹综述, 张庆玲^{2△}审校

(南方医科大学: 1. 第一临床医学院; 2. 病理学系, 广州 510515)

关键词: 转录因子; Wnt 信号通路; β 连环素; T 细胞转录因子类

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)02-0187-04

Sox 基因是一大类编码转录因子的发育相关基因家族, 其编码超过 20 种 Sox 蛋白。近年研究发现 Sox 基因与 Wnt/ β 连环素信号通路关系密切, 通过参与调节 Wnt/ β 连环素信号通路活性, 在生物发育和肿瘤发生等多种生命活动中发挥重要作用。本文总结近年国内外相关研究成果, 综合分析 Sox-Wnt 相互作用及其对 Wnt/ β 连环素信号通路的调节机制。

1 Sox 基因家族简介

Sox 基因家族参与胚胎发育、性别分化、神经发生、软骨形成以及胸腺细胞的分化等多种发育过程的调控。该基因家族的共有特征是所有编码 Sox 蛋白均具有一个由约 79 个氨基酸组成的保守序列——HMG 盒 (HMG-box), 该序列可以与 DNA 特异性结合; Sox 蛋白与其他转录因子相互作用形成复合体而发挥作用。在脊椎动物基因组中有大约 20 种不同的 Sox 基因, 根据 HMG 盒的序列同源性, 它们被分为 8 个亚族 (Sox A~H)。该家族的第一个成员是哺乳动物的性别决定基因 SRY/Sry。人类及小鼠体内已发现的 Sox 基因家族成员有 24 个。近年来研究发现 Sox 基因的突变和异常表达与多种肿瘤的发生、发展有关。由于 Sox 基因可能在肿瘤进展中起重要作用, 因而对其研究进展十分迅速。

2 Wnt 信号通路

Wnt 蛋白是一类分泌型糖蛋白, 分布在所有多细胞动物体内, 并且调节个体发育和疾病发生等许多方面。标准的 Wnt 信号通路激活 β 连环素 (β -连环蛋白), β 连环素进一步激活细胞核内的转录因子——T 细胞转录因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 等从而调节在不同生命活动中的一系列目标基因的转录。Wnt 信号必须被严格控制, 因为不适当升高的 β 连环素/TCF 活性会导致许多组织肿瘤的发生。虽然已知脊椎动物有 19 种 Wnt 蛋白和 10 种跨膜受体卷曲蛋白, 但标准 Wnt 通路的转录信号只由 β 连环素和 4 种 TCF 调节, 于是就提出了不同类型的细胞如何调节不同 Wnt 目标基因的问题。一种解释是 β 连环素和 TCF 与其他转录因子相互作用以调节其活性使目标基因的选择更容易^[1]。因此, 鉴定 β 连环素/TCFs 相关转录因子并探讨其调节机制一直是功能基因组学的热点之一。

3 Sox-Wnt 相互作用系统在生长发育和肿瘤发生中的作用

Sox 蛋白显然具有独立于 Wnt 的作用, 但也有很多研究证明 Sox 蛋白通过调节 Wnt 信号通路而广泛参与生长发育和疾病发生过程。很多报道证实 Sox 蛋白有抑制 Wnt 转录信号

△ 通讯作者, 电话: 13560031968; E-mail: 8911c8@126.com。

的作用,然而部分 Sox 蛋白似乎可以加强 Wnt 目标基因的表达,Wnt 也调节某些 Sox 蛋白的表达。因此 Sox-Wnt 相互作用似乎可以调节标准 Wnt 信号通路的活性。

3.1 Sox-Wnt 通路在胚胎发育中的作用 首先对非洲蟾蜍胚胎研究揭示 Sox 因子和 Wnt 信号通路在功能上能够相互作用。一个母系 Wnt/ β 连环素信号通路在非洲蟾蜍囊胚的一侧很活跃,这可以刺激组织者基因转录,从而定义将来的背侧-腹侧身体轴^[2]。用分子显微注射抑制这条通路可以禁止轴线形成,最终形成无头胚胎。这是鉴别 Wnt 信号通路组成成分的一种常用方法,运用这种方法发现非洲蟾蜍的 Sox17 和 Sox3 可以抑制 β 连环素的活性^[3-6]。在非洲蟾蜍发育过程中,Sox17 和 Sox3 分别在预定的内胚层和外胚层中表达,在囊胚的背侧它们与有活性的 β 连环素交错表达。功能缺失研究发现,除使内胚层和外胚层受损外,Sox17 或 Sox3 的反义缺失也能增加 Wnt 依赖性基因的表达。这表明 Sox17 和 Sox3 通过限制 β 连环素/TCF 所激活的转录来协调非洲蟾蜍胚层的形成和图式发育^[7]。有趣的是,Sox17 和 β 连环素之间的相互作用似乎可以加强 Sox17 的功能进而激活 Sox17 的目标基因。

3.2 Sox-Wnt 相互作用在肿瘤发生中的作用 Wnt 信号通路的组成成分[例如活化蛋白 C(APC)和 β 连环素]的突变与许多类型的癌症有关。最近研究证实人类的许多肿瘤中 Sox 基因表达下调^[8-9],还有研究表明 Sox 因子通过调节 β 连环素/TCF 活性和以 Wnt 为靶点的致癌基因[如细胞周期蛋白 D1(Cyclin-D1)和 c-myc]的表达而影响肿瘤发生。有的 Sox 基因例如 Sox7 和 Sox17 在许多肿瘤的发生过程中是逐渐沉默的,他们发挥抑癌基因的作用^[10-11]。例如,Sox17 通过抑制 Wnt 信号发挥抑癌基因的作用。胃肠肿瘤发生的最初阶段 Sox17 是由 Wnt 激活的,但在肿瘤恶化过程中 Sox17 被甲基化使其水平下降。在肿瘤发生初期 Sox17 保护其不向恶化方向发展,Sox17 的下调使 Wnt 活性增强从而促使肿瘤恶化^[12]。其他 Sox 基因,例如 Sox4 通常在肿瘤中过度表达或被遗传放大,表现为致癌基因^[9,13]。研究发现 Sox4 的稳定转染可以转化前列腺细胞,然而 Sox4 的反义缺失可以降低前列腺癌和结肠癌中 Cyclin-D1 的表达和抑制癌细胞增殖^[14]。还有研究表明同种 Sox 基因在不同的肿瘤中表现不同。例如,Sox2 在人类乳腺癌中经常过度表达,并且通过 β 连环素使肿瘤增殖;然而,Sox2 在胃癌中经常表达下调,如果它过度表达则会抑制 Cyclin-D1 表达以及肿瘤细胞增殖^[15]。

3.3 Sox-Wnt 与性别决定 作为第一个被报道的 Sox 基因,Sox9 基因被证实与位于男性 Y 染色体上的 Sry 基因一起决定哺乳动物的性别。Sry 和 Sox9 基因都能够引起 XX 个体(女性个体)的睾丸发育和人类 Sry 和 Sox9 基因的突变,从而使性别反转^[16]。最近有研究表明 Sry 和 Sox9 基因的部分功能是通过抑制标准 Wnt 信号而行使的^[17],而 Wnt 信号可以促进卵巢发育和阻断睾丸发育。

4 Sox-Wnt 相互作用的机制

Sox 转录因子可以与 β 连环素和 TCF 相互作用,从而调节 Wnt 信号通路;Wnt 通路也可以调节 Sox 基因转录。许多研究表明 Sox 蛋白与 Wnt 信号通路之间存在一个反馈调节环。

4.1 Sox- β 连环素相互作用 许多 Sox 蛋白都能与 β 连环素在结构上相互作用,这似乎是 Sox 蛋白能够调节 Wnt 信号的关键点。在许多研究中,这种相互作用只能在体外或通过免疫共沉淀在组织培养中过表达的蛋白质里被证实。在小鼠胚胎

和人类直、结肠癌提取物中发现的内源性 Sox1、Sox17 与 β 连环素结合成复合物^[14]。不同的 Sox 蛋白与 β 连环素相互作用区域不同,例如 Sox6 蛋白通过亮氨酸拉链和邻近的富含谷氨酰胺的区域与 β 连环素相互作用;Sox9 和 Sox17 用它们羧基末端的 TA 区域与 β 连环素相互作用^[18-19]。不同的 Sox 蛋白作用于 β 连环素的不同区域。Sox6 以 armadillo 重复序列 1~4 为靶点,Sox17 以 armadillo 重复序列 3~6 为靶点,而 Sox9 作用于 armadillo 重复序列 4~10^[2,18]。考虑到 TCF/LEF 蛋白通常以 β 连环素、armadillo 重复序列 4~9 为靶点,可能某些 Sox 蛋白不仅与 β 连环素结合而且也与 β 连环素/TCF 复合物相互作用。在胃上皮中,Sox17 优先作用于 β 连环素/TCF 复合物而不是 β 连环素。在复合物内部,TCF/LEF 因子的 DNA 结合区域和 Sox17 之间有联系^[14]。随着蛋白酶体的降解,三元络合物的量增加,表明 Sox17 通过降低 β 连环素和 TCF/LEF 的稳定性以拮抗 Wnt 信号在胃上皮中的作用。Sox9 则通过与 TCF/LEF 因子竞争 β 连环素结合位点而控制 wnt 信号在软骨母细胞中的作用^[18]。但在这个系统中没有发现三元络合物,只发现二元的 Sox9/ β 连环素复合物,证明 Sox 蛋白可以通过其他方式拮抗 Wnt 信号的作用。

4.2 Sox-TCF 相互作用 体外蛋白结合试验表明哺乳动物 Sox17 和 Sox4 能通过它们各自的 HMG 保守序列直接与 TCF-3、TCF-4 和 LEF-1 相互作用^[14]。与此一致的是,Sox 的 HMG 序列除了结合 DNA 还可以调节 Sox 与许多转录因子间的相互作用^[20]。在 T 细胞发育过程中,Sox13 可以通过与 TCF-1 相互作用抑制 Wnt 靶点。有趣的是,Sox13 可以与细胞提取物中的 TCF-1 全长结合,但是不能与缺乏氨基末端和 β 连环素结合区域的 mRNA 剪接的变异型 TCF-1 结合,表明 Sox13 与 TCF-1 的氨基末端结合,并通过拮抗 β 连环素而抑制 Wnt 信号通路。

4.3 Sox-Wnt 反馈调节环 除了 Sox 蛋白调节 Wnt 活性外,在许多生命活动中 Wnt 信号通路也调节 Sox 基因表达。许多研究表明 Sox 蛋白与 Wnt 信号通路之间存在一个反馈调节环。果蝇和海胆的 SoxB 蛋白都提供了相互抑制作用的例子。在海胆胚胎中,局限分布在营养细胞中的胞核 β 连环素是中、内胚层分化所必需的,而 SoxB1 对外胚层分化亦很重要^[21]。SoxB1 局部抑制 β 连环素/TCF 活性,而 β 连环素通过两种机制抑制 SoxB1 的表达^[22]。SoxB1 最初在所有细胞核中都表达,而渐渐地局限表达在外胚层。因此,根据 SoxB1 和 β 连环素相对活性的变化可以分离谱系。与此类似,果蝇 Wnt 信号也可以下调 SoxN 和 Dichaete 的表达,同时,SoxN 和 Dichaete 蛋白能降低 Wnt 目标基因的转录,这一相互的抑制作用建立了非连续性 Wnt 活性的空间分布以维持真皮层组织的分界^[23]。果蝇的 SoxF 和 Sox9 在鼠类肠中与 Wnt 信号通路以一个经典的负反馈环的形式相互作用。Wnt 信号加强 SoxF 的表达,SoxF 蛋白可以抑制 Wnt 基因转录^[24],从而限制细胞内分泌型 Wnt 配体在一个很窄的范围,可以防止翼上皮的过度增殖。相似的是,鼠肠上皮的 Sox9 表达需要 Wnt 信号,但 Sox9 会在局部减弱 Wnt 目标基因的转录^[25]。像这样的负反馈环似乎是标准 Wnt 信号通路的一个共同特征, β 连环素/TCF 可直接激活一系列 Wnt 拮抗剂的转录,反馈性地降低 Wnt 信号的活性。在某些研究中 Wnt 信号可直接调节 Sox 基因的表达。例如,在鼠味蕾和小鸡髓板中,Sox2 启动子中的 TCF DNA 结合区可以调节 Sox2 的转录。这可能解释为什么 Sox2 的浓度在乳腺癌中上升,并且与乳腺癌的预后差有

关^[15]。亢进的 Wnt 信号可能会促进 Sox2 的表达, Sox2 进而协同激活 β 连环素。

5 展 望

在进化上 Sox 因子和 Wnt 信号通路的关系很古老, 并且在多种途径上相互作用, 其中 Sox 因子可以通过一系列机制调节 β 连环素/TCF 的活性; 其中 Sox 蛋白通过与 β 连环素、TCF 相互作用及与 Wnt 形成反馈调节环, 形成一个复杂的 Sox-Wnt 信号调节系统, 在胚胎发育、性别决定和肿瘤发生等多种生理及病理过程中发挥重要作用。它们的作用在生命过程中意义重大, 作用机制错综复杂, 尚有很多未解问题有待探讨, 比如 Sox-Wnt 的相互作用系统在维持胚胎干细胞的稳定性中的意义、Sox 蛋白在不同细胞中的功能特异性的机制及其意义等; 进一步探讨 Sox 蛋白与 Wnt 信号通路的关系和作用机制, 无疑将极大地促进对生物发育和肿瘤发生等一系列生理病理过程的了解和认识。

参考文献:

- [1] Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(32): 22429-22433.
- [2] Zorn AM, Barish GD, Williams BO, et al. Regulation of Wnt signaling by Sox proteins: XSox17 alpha/beta and XSox3 physically interact with beta-catenin[J]. *Mol Cell*, 1999, 4(4): 487-498.
- [3] Iguchi H, Urashima Y, Inagaki Y, et al. Sox6 suppresses cyclin D1 promoter activity by interacting with beta-catenin and histone deacetylase 1, and its down-regulation induces pancreatic beta-cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(26): 19052-19061.
- [4] Zhang Y, Huang S, Dong W, et al. Sox7, down-regulated in colorectal cancer, induces apoptosis and inhibits proliferation of colorectal cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2009, 277(1): 29-37.
- [5] Wilson M, Koopman P. Matching Sox: partner proteins and co-factors of the Sox family of transcriptional regulators[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(4): 441-446.
- [6] Wissmuller S, Kosian T, Wolf M, et al. The high-mobility-group domain of Sox proteins interacts with DNA-binding domains of many transcription factors[J]. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34(6): 1735-1744.
- [7] Zhang C, Basta T, Jensen ED, et al. The beta-catenin/VegT-regulated early zygotic gene *Xnr5* is a direct target of Sox3 regulation[J]. *Development*, 2003, 130(23): 5609-5624.
- [8] Dong C, Wilhelm D, Koopman P. Sox genes and cancer. [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2004, 105(2-4): 442-447.
- [9] Reichling T, Goss KH, Carson DJ, et al. Transcriptional profiles of intestinal tumors in *Apc(Min)* mice are unique from those of embryonic intestine and identify novel gene targets dysregulated in human colorectal tumors [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(1): 166-176.
- [10] Zhang W, Glockner SC, Guo M, et al. Epigenetic inactivation of the canonical Wnt antagonist SRY-box containing gene 17 in colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2764-2772.
- [11] Fu DY, Wang ZM, Li C, et al. Sox17, the canonical Wnt antagonist, is epigenetically inactivated by promoter methylation in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(3): 601.
- [12] Du Y, Oshima H, Oguma K, et al. Induction and down-regulation of Sox17 and its possible roles during the course of gastrointestinal tumorigenesis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4): 1346.
- [13] De Bont JM, Kros JM, Passier MM, et al. Differential expression and prognostic significance of Sox genes in pediatric medulloblastoma and ependymoma identified by microarray analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(5): 648-660.
- [14] Sinner D, Kordich JJ, Spence JR, et al. Sox17 and Sox4 differentially regulate beta-catenin/T-cell factor activity and proliferation of colon carcinoma cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(22): 7802-7815.
- [15] Chen Y, Shi L, Zhang L, et al. The molecular mechanism governing the oncogenic potential of Sox2 in breast cancer [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(26): 17969-17978.
- [16] Koopman P, Gubbay J, Vivian N, et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry* [J]. *Nature*, 1991, 351(6322): 117-121.
- [17] Tamashiro DA, Alarcon VB, Marikawa Y. Ectopic expression of mouse *Sry* interferes with Wnt/beta-catenin signaling in mouse embryonal carcinoma cell lines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1780(12): 1395-1402.
- [18] Akiyama H, Lyons JP, Mori-Akiyama Y, et al. Interactions between Sox9 and beta-catenin control chondrocyte differentiation [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(9): 1072-1087.
- [19] Sinner D, Rankin S, Lee M, et al. Sox17 and beta-catenin cooperate to regulate the transcription of endodermal genes [J]. *Development*, 2004, 131(13): 3069-3080.
- [20] Wiebe MS, Nowling TK, Rizzino A. Identification of novel domains within Sox-2 and Sox-11 involved in autoinhibition of DNA binding and partnership specificity [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(20): 17901-17911.
- [21] Kenny AP, Kozłowski D, Oleksyn DW, et al. SpSox1, a maternally encoded transcription factor asymmetrically distributed among early sea urchin blastomeres [J]. *Development*, 1999, 126(23): 5473-5483.
- [22] Angerer LM, Newman LA, Angerer RC. Sox11 downregulation in vegetal lineages of sea urchin embryos is achieved by both transcriptional repression and selective protein turnover [J]. *Development*, 2005, 132(5): 999-1008.
- [23] Overton PM, Chia W, Buescher M. The Drosophila HMG-domain proteins SoxNeuro and Dichaete direct trichome formation via the activation of shavenbaby and the restriction of wingless pathway activity [J]. *Development*, 2007, 134(15): 2807-2813.
- [24] Dichtel-Danjoy ML, Caldeira J, Casares F. SoxF is part of a novel negative-feedback loop in the wingless pathway that controls proliferation in the drosophila wing disc [J]. *Development*, 2009, 136(5): 761-769.

[25] Bastide P, Darido C, Pannequin J, et al. Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium[J]. *J Cell Biol*, 2007, 178(4):

635-648.

(收稿日期:2010-03-18 修回日期:2010-06-01)

· 综 述 ·

变应性肉芽肿性血管炎的临床特点、治疗及预后新进展

李天水 综述, 夏国光 审校
(北京积水潭医院呼吸科 100035)

关键词: 血管炎, 变应性肉芽肿性; 抗体, 抗中性粒细胞胞质; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.02.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)02-0190-03

变应性肉芽肿性血管炎(allergic granulomatous angiitis)又称 Churg-Strauss syndrome(CSS), 是抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关小血管炎的一种。CSS 以前被认为是结节性多动脉炎的一种亚型, 直至 1951 年病理学家 Churg 和 Strauss 描述后才单独命名。本病为少见病, 欧洲年发病率为 1.3~6.8 例/百万人, 而成人总患病率为 10.7~13.0 例/百万人^[1-3]。患者外周血中嗜酸粒细胞(EOS)比例增多, 其特点主要为 EOS 组织浸润, 血管外肉芽肿形成和危及生命的坏死性血管炎, 主要累及肺、心脏、胃肠道、外周神经和皮肤小血管, 临床表现千差万别, 误诊率很高, 现就其临床特点及预后的新进展综述如下。

1 临床表现

1.1 全身症状 患者一般可有发热、乏力、食欲不振、全身不适及体重减轻等症状。体温常超过 38℃, 持续 3 周以上, 病情多呈间断性发作。

1.2 呼吸系统症状 呼吸系统受累最常见。呼吸道过敏反应如过敏性鼻炎、鼻窦炎、支气管哮喘等。过敏性鼻炎常是 CSS 的初始症状, 进一步检查常发现同时患有鼻窦炎。几乎所有的患者在病程中均会出现哮喘, 但有时哮喘症状不明显或不典型, 仅表现为支气管激发试验或舒张试验阳性。由于哮喘患者使用激素治疗, 可以掩盖 CSS 的临床表现, 仅以哮喘为主要表现。当哮喘症状控制, 激素剂量得以减少或停用, 被激素掩盖的 CSS 症状才会暴露出来。出现嗜酸粒细胞浸润或血管炎后可出现发热、咳嗽、呼吸困难, 甚至呼吸衰竭。肺 X 线片显示单侧或双侧肺部游走性斑片状阴影、结节状浸润影或弥漫性肺间质浸润病变。约 1/3 患者伴有胸腔积液、胸膜增厚, 有时有肺门、纵隔淋巴结肿大等^[4-6]。

1.3 神经系统损害 CSS 的神经系统损害多见。(1) 约 66%~75% CSS 患者表现为周围神经病变, 可为单神经病变、多发性单神经病变或多发性神经病变, 颅神经受累少见。周围神经病的起病形式为单肢麻木疼痛, 四肢远端麻木无力, 症状中比较突出的是疼痛, 尤以足底针刺样疼痛最为多见, 其他症状较多见的是肌无力、腱反射减退或消失及皮肤温度低等。患者常以单侧足趾或手指感觉异常起病, 逐渐向近端发展, 然后发展至其他肢体, 但多数情况下为非对称性双侧肢体受累, 且感觉异常重于肌无力。肌无力常以远端为主, 肌肉萎缩不明显。(2) CSS 的中枢神经系统损害少见。表现为脑血管炎和脑膜肉芽肿性炎, 少数发生蛛网膜下腔出血、脑出血、脑梗死, 甚至出现惊厥、意识错乱、昏迷等症状, 颅内出血为该病的重要死亡原因之一。

1.4 皮肤损害 约 70% 患者可出现皮肤损害。常见表现有

斑丘疹、红斑、出血性皮疹、皮肤或皮下结节、紫癜、荨麻疹等, 可伴瘙痒、疼痛、溃烂、愈合后色素沉着。其中皮肤或皮下结节是最常见的皮肤损害, 且对 CSS 有高度特异性, 此处活检往往能显示 CSS 典型病理改变。少见表现有手指缺血性溃疡、指端坏疽、雷诺现象等。

1.5 心血管系统损害 CSS 心脏受累患者预后差, 是本病死亡的最重要原因。研究表明, CSS 患者心脏受累, 但可无临床症状甚至无心电图改变, 而 MRI 发现心脏受累比例可高达 62%。心脏表现为, (1) 心肌受累: 心肌受累早期发现比较困难, 临床上心肌受累多是在心功能已经受损, 或者心脏(主要是左室)已经扩大时才能作出诊断, 心脏超声表现为左室壁顺应性普遍减低, 左室扩大, 左室射血分数显著降低; (2) 冠状动脉受累: 主要表现为心绞痛, 严重者会发生心肌梗死, 甚至可表现为心肌梗死反复发作, 这部分患者的一个重要特点是年轻, 无冠状动脉粥样硬化等高危险因素; (3) 心律失常: 可有房室传导阻滞、束支传导阻滞、心房颤动, 甚至发生室颤而猝死; (4) 心包积液: 可有少量至中量心包积液; (5) 肺动脉高压: 其原因可能为肺动脉受累所致, 但不能排除血栓反复脱落引起肺动脉高压的可能性; (6) 其他: 二尖瓣关闭不全、限制性心肌病等^[7]。

1.6 胃肠道损害 胃肠道受累包括胃黏膜损害、结肠溃疡、胰腺炎、肠道穿孔等。约 59% CSS 患者出现腹痛^[8]、呕血、黑便、腹泻, 少数可有便血或脓便血。部分患者出现肝肿大、氨基转移酶升高、胆囊炎等症状^[9-10]。

1.7 泌尿生殖系统损害 肾受累最初可无明显症状, 随着病情进展可出现蛋白尿、血尿、肾功能不全, 甚至进展为尿毒症^[11]。肾脏病理检查约 85% 患者有局灶性节段性肾小球肾炎, 但病变较轻; 其他病理特征有小动脉及肾小球毛细血管襻呈局灶坏死性炎症, 小血栓形成, 或伴急性过敏性间质性肾炎, 间质嗜酸粒细胞浸润, 甚至形成肉芽肿; 同时可有新月体形成, 血 ANCA 可呈阳性, 少数发生急性肾脏衰竭或表现为急性肾炎。

1.8 肌肉及关节损害 可有不同程度肌痛和关节痛, 甚至以肌痛为首发症状。化验可发现肌酶升高, 心电图提示肌源性合并神经元性损害。

1.9 周围血管损害 本病主要累及全身中、小动脉, 微小动脉、小静脉、毛细血管, 偶可累及大动脉^[12]。患者可表现为一定程度的血管狭窄、闭塞, 小分支粗细不均、扭曲变窄, 小动脉、小静脉血管炎, 血管壁纤维素样坏死, 血管壁及血管腔外大量嗜酸粒细胞浸润, 病灶内有肉芽组织样改变。

1.10 眼损害 眼部受累在 CSS 患者中比较少见, 主要包括巩膜炎、结膜炎、葡萄膜炎、角膜溃疡等。患者可有—过性视力