

三维斑点追踪成像技术测定左心室功能的临床应用现状*

董金杭 综述, 陈 明[△] 审校

(上海同济大学附属东方医院心脏医学部心超室, 上海 200120)

关键词: 超声心动描记术; 成像, 三维; 斑点追踪; 应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)11-1388-04

三维斑点追踪成像技术(3-dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI)是近年来一种新兴的超声心动图技术,与传统的二维 M 型超声、组织多普勒成像技术,以及二维斑点追踪成像技术(2-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)比较,其具有无角度依赖性、能实时跟踪斑点运动的立体空间位置等独特的优点。因此,它在评估心肌功能、诊断心脏疾病及评价治疗效果方面发挥着越来越重要的作用。心脏心肌组织的运动和功能的三维空间环境中实现的,通过对其运动轨迹的三维斑点追踪才能够更准确、客观地反映心脏心肌学的功能状态。超声 3D-STI 同时满足了心脏心肌运动时间和空间的同步性,可在准确定位心脏三维立体空间结构的基础上获取心肌运动功能的信息,具有较高的临床应用价值。本文将对 3D-STI 的临床应用现状与进展进行综述。

1 3D-STI 的成像原理和基本概念

3D-STI 的原理是在利用超声成像的过程中,入射超声波与心肌组织之间发生散射、反射等作用,在图像上形成“斑点”回声,每个斑点大小为 20~40 像素,随着心肌的运动,它们的位置也相应发生变动,通过追踪这些与心肌组织同步运动的斑点回声,从而获得心肌组织在心动周期中的运动信息。3D-STI 是建立在实时三维超声心动图及斑点追踪显像技术基础上,从机械力学的角度对心肌组织的收缩及舒张运动进行评价的一项新技术。3D-STI 通过逐帧识别追踪心肌组织的回声斑点来追踪感兴趣区域心肌组织的运动轨迹,并和第一帧图像中心肌组织的位置进行比较,计算评估所感兴趣区域心肌组织的形变^[1]。早期的 2D-STI 是局限于二维平面的回声斑点追踪,被跟踪的斑点经常会“飞出”二维观察平面,致使其追踪结果与实际三维空间斑点结构运动的轨迹相关性较低。而 3D-STI 是通过采集心脏的实时三维图像,从三维空间上追踪回声斑点的运动,因此较 2D-STI 能更准确评价心脏的运动。

2 3D-STI 的临床应用

2.1 追踪测量心肌节段的应变能力 3D-STI 通过将不同范围内相邻的斑点在节点处连接起来组成斑点的集合体为求解节段,可以提供心肌的三维图像,从而在极短时间内实现对心肌功能的全面评估^[2]。多项研究已验证了 3D-STI 评价左心室局部心肌收缩功能的价值。在动物实验中,研究者在左心室内膜及心外膜的不同部位中植入超声微晶体,分别在基础水平、药物负荷状态下和阻断冠状动脉血流引发心肌缺血的情况下验证 3D-STI 的可靠性,观察到三维斑点追踪所测应变与超声微晶体所测结果均有较好的相关性,证明 3D-STI 能够敏感检测药物负荷和心肌缺血所致局部心肌功能的改变^[3]。三维斑点追踪的可靠性也经过了 MRI 的验证,有研究报道应用

MRI 划分出正常志愿者和不同程度心功能不全患者心肌的正常节段和异常节段,发现在所有的异常心肌节段中三维斑点所测心肌应变均明显小于正常节段,证实通过三维追踪可以敏感检测出运动异常的心肌节段。在正常心肌节段中,3D-STI 相较 2D-STI 呈现出更均一的色彩分布,更能反映正常室壁运动的一致性;在局部运动异常的心肌节段中,应用 3D-STI 更易进行肉眼识别及空间定位,同时利用获得的应变曲线能够更直观地定量分析正常与异常心肌应变,尤其对于病变轻微的异常心肌节段运动功能的分析,3D-STI 较 2D-STI 更具有优势。

2.2 分析左心室机械不同步性 利用 3D-STI 可探测到心力衰竭患者左心室各节段收缩期应变达峰时间差增大,通过参考最大应变达峰时间等参数定量评价心室收缩的不同步性^[4],为临床判断是否需要心脏再同步治疗(CRT)提供一定的参考作用,并可用于估测患者 CRT 治疗后的效果^[5-6]。Tanaka 等^[4]把三维斑点追踪左心室 16 个心肌节段径向应变的面积追踪达峰时间标准差(AT-SD)和相对室壁达峰时间最大差值作为左心室不同步指数,发现心力衰竭患者的左心室不同步性较正常对照组明显增大,通过 CRT 治疗以后左心室心肌运动的同步性有一定的改善。Thebault 等^[7]报道,应用三维斑点追踪研究双心室起搏与右心室起搏对左心室 16 个心肌节段不同步性的影响,观察到双室起搏后左心室面积不同步应变指数(ASDI)从 $(12.2 \pm 5.1)\%$ 下降到 $(9.5 \pm 4.5)\%$,且其起搏状态较右心室起搏明显升高。证明 3D-STI 可作为量化 CRT 后左心室不同步的新手段。Li 等^[8]运用 3D-STI 比较 QRS 时间正常的对照组和 QRS 时间大于 120 ms 的心力衰竭组患者,发现心力衰竭组纵向位移达峰时间较对照组显著增高 $[(117 \pm 57) \text{ ms vs. } (34 \pm 19) \text{ ms}, P < 0.01]$,同时为临床选择同步化治疗方案提供了良好的术前参考价值。Tatsumi 等^[6]应用 3D-STI 研究了 14 例射血分数(EF) $< 35\%$ 、QRS 间期 $= (172 \pm 30) \text{ ms}$ 的心力衰竭患者,分析 CRT 前、后三维斑点追踪面积应变的 ASDI 变化,提出 $\text{ASDI} \geq 3.8\%$ 是预测 CRT 最佳指标,敏感度可达 78%,特异性为 100%,面积的曲线下面积(AUC)为 0.93($P < 0.01$)。采用 3D-STI 计算得出的 ASDI 还可用于预测 CRT 后的左心室重构,以周向和纵向心肌运动参数作参考对 CRT 患者进行随访观察。

2.3 评价左心室扭转运动 左心室由内、外层螺旋形心肌和中层的环形心肌构成,左心室的旋转运动基于这种心肌纤维的螺旋形构型,由收缩期左室的扭转和舒张期左室的解旋构成。左心室收缩时期,在心外膜下心肌纤维的作用下,心尖发生逆时针方向旋转,心底部发生顺时针方向旋转,而心内膜下心肌纤维则相反,这种反方向的运动导致了左心室的扭转。左心室

* 基金项目:上海市浦东新区科技发展基金创新资助项目(PKJ2010-Y16);上海市浦东新区心血管疾病学科群资助项目(PWZxkq2010-01)。

作者简介:董金杭(1987—),住院医师,硕士研究生,主要从事心脏超声声学相关研究。 [△] 通讯作者, Tel: (021) 61569918; E-mail: ingchen1283@vip.163.com。

等舒张期则以解旋运动为主,其扭转时储存的弹性势能快速释放,使舒张期心室内及心房心室间的压力差增加而形成抽吸作用,从而引起左心室早期血液的快速充盈。Urbano Moral 等^[9]运用 3D-STI 检查评估肥厚型心肌病的左心室扭转,观察到肥厚型心肌病患者左心室扭转峰值($16.5 \pm 4.7^\circ$)较对照组($12.0 \pm 3.9^\circ$)显著增加($P < 0.01$)。利用 3D-STI 评价肥厚型心肌病心肌扭转有助于检测与了解心肌的收缩和舒张特性。Andrade 等^[10]采用 3D-STI 和 2D-STI 分析测量健康志愿者中左心室的扭转角度,结果得出利用 2D-STI 测量的收缩期峰值扭转角度大于 3D-STI 测量值,但二者收缩期扭转角度达峰时间无明显差异。Zhou 等^[11]将新鲜的猪心固定于一个旋转模型上,此模型可人为进行速度调控,心尖部固定、心底部则可以旋转,分别于 0° 、 15° 、 20° 、 25° 4 个角度采集心脏三维空间运动图像,利用 3D-STI 分析左心室心尖部、中间部、基底部 3 个水平上的旋转,观察到随着心脏整体扭转角度的增加,左心室心尖部扭转角度的增加值小于基底部和中间部扭转角度的增加值,且 3 个水平的整体旋转角度与心脏的整体扭转具有良好的相关性(r 为 $0.82 \sim 0.93$)。以上数据表明,3D-STI 测量心肌扭转及旋转角度时具有更佳的可行性和更广泛的临床实用性。

2.4 评价心力衰竭患者的左心室功能 覃小娟等^[12]应用 3D-STI 在线分析慢性心力衰竭(CHF)患者左心室整体收缩期纵向、径向、环向应变的特征,分别采集 29 例 CHF 患者和 34 例健康志愿者的标准心尖四腔切面左心室全容积图像并储存,发现 CHF 患者左心室 EF(LVEF)、左心室整体纵向收缩期峰值应变(LVGLS)、左心室整体环向收缩期峰值应变(LVGCS)、左心室整体径向收缩期峰值(LVGRS)较对照组减低($P < 0.05$),LVGLS、LVGCS、LVGRS、LVEF 相关性较好(r 为 $0.82 \sim 0.85$, $P < 0.01$),CHF 患者左心室整体功能明显减低,提示 3D-STI 可客观地评价左心室整体收缩功能,是评价左心室功能的一个新手段。Maffessanti 等^[13]分别采用 3D-STI 和 2D-STI 观察分析了 32 例心力衰竭患者,结果显示二者指标没有很好的相关性(r 为 $0.16 \sim 0.76$),3D-STI 较 2D-STI 能更敏感地检测出异常心肌节段,且具有较小的测量偏倚。临床研究还证明 3D-STI 较 2D-STI 受心脏形变的影响较小,周围组织牵拉对心肌运动速度影响也更小。另外,随着技术的发展,这两种测量方法的差异及精准性必会得到更全面深入的探索与研究,新技术在临床上的实用价值也会大大增加。

2.5 评价高血压患者左心室整体收缩功能 高血压是临床上一种常见心血管疾病,大部分高血压患者虽然室壁发生肥厚性改变,甚至发展到充血性心力衰竭阶段,其 LVEF 仍正常。常规超声虽然可发现早期左心室舒张功能异常,但很难检出早期收缩功能异常。近年来组织多普勒应变和应变率成像技术在评估心室功能方面有广泛的应用^[14],但因其自身的角度依赖性并不能完全准确反映心脏心肌的形变。2D-STI 虽然可以用于评价心脏功能^[5],但是它依赖二维灰阶图像,尚不能准确反映心脏复杂的三维空间运动。3D-STI 以三维全容积成像为基础,克服了 2D-STI 的局限性,能较真实反映心肌的三维空间运动,研究证实了该技术是一种简单、重复性高的技术,也是潜在的定量分析心肌形变的工具^[15-16]。应用 3D-STI 研究左心室几何构型正常的原发性高血压,结果得出高血压早期左心室心肌整体三维形变能力降低的结论,3D-STI 可发现高血压患者早期心功能的变化^[17]。

2.6 跟踪分析经皮主动脉瓣植入术(PAVR)后左心室的功能 PAVR 是近年来出现的有效治疗主动脉瓣狭窄的新技术,对患者的预后能够明显改善,增加患者的生存率,目前其仅适

用于严重主动脉瓣狭窄不能进行外科瓣膜置换的老年患者。重度主动脉瓣狭窄(aortic stenosis, AS)时,由于左心室后负荷长期慢性过度的增加,导致心肌逐渐肥厚,左心室的收缩和舒张功能也随之减低。但当 EF 在正常范围时,常规超声心动图检查对心脏功能不全的评估可能会降低。因此,在 AS 患者 EF 尚正常时,准确评价左心室功能对于选择 PAVR 的最佳时间和术后左心室功能恢复的评价有重要临床意义。为了更好地了解 PAVR 后左心室变形的能力,Schueler 等^[18]对 48 例患者[平均年龄(81.7 ± 5.5)岁]进行了研究,分别于术前和术后 6 个月采集二维和三维超声心动图图像,利用 STI 分析,结果发现术后患者左心室整体运动、纵向应变能力,以及相关临床参数均有明显的改善,同时相比之下,3D-STI 分析获得的结果比 2D-STI 更准确可靠。因此,3D-STI 可以跟踪分析 PAVR 后左心室的功能,并且较 2D-STI 更具有优势。

2.7 评估冠状动脉疾病的研究 3D-STI 对于接受了冠状动脉旁路搭桥术的冠心病患者预后的监测也有一定的临床价值。Ren 等^[19]应用 3D-STI 追踪测量了冠状动脉旁路搭桥术后 6 个月冠心病患者的左心室三维应变数据,发现几乎所有心肌节段术后收缩期应变及应变率均明显改善,而且与 LVEF 值的增高有良好的相关性,另外,三维斑点追踪所获应变对于术后冠状动脉再狭窄的预测也有较高的准确性。

2.8 有待拓展研究的心血管疾病 大量数据已经证明 3D-STI 可用于评价心肌节段功能、心脏的同步化及扭转运动等研究,且与影像技术方面有着很高的相关性。另外,3D-STI 也可对糖尿病、肺动脉高压、先天性心脏病等疾病状态下心肌的功能及药物对心肌重构的影响作出评估。亦期待更多的研究者扩大样本量和研究范围,进行更广的临床实践和统筹分析,使 3D-STI 在更广泛的领域得到应用。

3 3D-STI 的优点和局限性

多项研究证实,与其他超声检查方法相比,3D-STI 在评价心肌运动功能方面价值性更高,同时,3D-STI 也因其安全无辐射,费用相对低廉,广泛可行等独特的优点,相比于 CT、心血管磁共振和核医学等其他无创性心脏影像学检查更有优势,并且可在任何环境中(包括心导管室和手术室)进行^[20]。3D-STI 从三维空间上追踪心肌组织回声斑点的运动,克服了 2D-STI 依赖二维灰阶图像的局限性,理论上较 2D-STI 更能准确地检测心室壁的运动^[13,21-22]。Maffessanti 等^[13]研究发现,3D-STI 和 2D-STI 的应变、位移与扭转参数的相关性较差,同时因 2D-STI 是局限在二维平面内的斑点追踪,3D-STI 较 2D-STI 更加精确。Saito 等^[15]利用 3D-STI 和 2D-STI 追踪测量健康者 16 节段的纵向、径向及环向应变结果并对其进行比较,结果表明 3D-STI 所需时间较 2D-STI 追踪时间明显减少。因此,认为 3D-STI 是一种直接快速、重复性好的评价室壁运动的方法。有文献报道 3D-STI 的应变测值在观察者间及观察者内比较具有较好一致性,3D-STI 的组间及组内重复性 Bland-Altman 分析结果显示此技术具有较好的重复性,且定量分析结果稳定可靠,可作为定量评价心肌功能的可靠技术^[23]。但 3D-STI 作为一项正在发展中的新技术,仍然存在一些局限性。(1)三维超声图像的分辨力低于二维图像,有时会因为获得的图像质量不佳,无法准确识别室壁心内膜与心外膜的边界,影响斑点追踪和图像分析的准确性。(2)3D-STI 的追踪是在一个相对较低的帧频下进行的,这在不同程度上会影响其追踪的准确性^[24-25]。(3)3D-STI 需要获取至少 4 个连续且稳定的心动周期图像,因此对于心律不齐的患者并不适用,例如房颤或者频发室性期前收缩的患者^[8]。

4 3D-STI 的发展前景

3D-STI 的出现和发展为准确评价心脏固体力学开辟了全新的领域。准确的心脏解剖空间定位是 3D-STI 的特性之一,也是使其量化分析结果可靠的前提,它作为一种重复性相对可靠的超声定量分析技术,能客观评价左心室整体及局部心肌功能,为各种心脏疾病的诊断及疗效评估提供了重要的信息和依据。因此,该技术在临床上的广泛应用将有助于提高心肌功能评价的准确性,具有广阔的应用前景和发展空间,为评价心脏心肌运动提供了一个更为可靠的工具。

参考文献:

- [1] Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle[J]. *Circulation*, 2005, 112(14): 2157-2162.
- [2] Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: Comparison with MRI[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(13): 1565-1573.
- [3] Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, et al. Validation of 3-dimensional speckle imaging to quantify regional myocardial deformation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(6): 451-459.
- [4] Tanaka H, Hara H, Saba S, et al. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(2): 235-242.
- [5] Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(20): 1944-1952.
- [6] Tatsumi K, Tanaka H, Tsuiji T, et al. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2011, 9(1): 11-20.
- [7] Thebault C, Donal E, Bernard A, et al. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(1): 26-35.
- [8] Li CH, Carreras F, Leta R, et al. Mechanical left ventricular dyssynchrony detection by endocardium displacement analysis with 3D speckle tracking technology[J]. *Int J Cardiolvasc Imaging*, 2010, 26(8): 867-870.
- [9] Urbano Moral JA, Arias Godinez JA, Maron MS, et al. Left ventricular twist mechanics in hypertrophic cardiomyopathy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(12): 1788-1795.
- [10] Andrade J, Cortez LD, Campos O, et al. Left ventricular twist: comparison between two- and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Healthy volunteers[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(1): 76-79.
- [11] Zhou Z, Ashraf M, Hu D, et al. Three-dimensional speckle-tracking Imaging for left ventricular rotation measurement: an in vitro validation study[J]. *J Ultrasound Med*, 2010, 29(6): 903-909.
- [12] 覃小娟, 谢明星, 吕清, 等. 超声三维斑点追踪成像技术评价慢性心力衰竭患者左心室整体应变的初步研究[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2010, 7(8): 1332-1337.
- [13] Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(12): 1755-1762.
- [14] Abd El Rahman MY, Hui W, Timme J, et al. Analysis of atrial and ventricular performance by tissue Doppler imaging in patients with atrial septal defects before and after surgical and catheter closure[J]. *Echocardiography*, 2005, 22(7): 579-585.
- [15] Saito K, Okura H, Watanabe N, et al. Comprehensive evaluation of left ventricular strain using speckle tracking echocardiography in normal adults; comparison of three-dimensional and two-dimensional approaches[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(9): 1025-1030.
- [16] Pérez de Isla L, Balcones DV, Fernández-Golfín C, et al. Three-dimensional-wall motion tracking: a new and faster tool for myocardial strain assessment; comparison with two-dimensional-wall motion tracking[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(4): 325-330.
- [17] 李玉曼, 谢明星, 吕清, 等. 三维超声斑点追踪成像技术评价高血压患者左心室整体收缩功能的临床研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2010, 19(10): 838-841.
- [18] Schueler R, Sinning JM, Momcilovic D, et al. Three-dimensional speckle-tracking analysis of left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation[J]. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2012, 25(8): 827-834.
- [19] Ren M, Tian JW, Leng XP, et al. Assessment of global and regional left ventricular function after surgical revascularization in patients with coronary artery disease by real-time triplane echocardiography[J]. *J Ultrasound Med*, 2009, 28(9): 1175-1184.
- [20] Pennel DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(21): 1940-1965.
- [21] Takeguchi T, Nishiura M, Abe Y, et al. Practical considerations for a method of rapid Cardiac function analysis based on three-dimensional speckle tracking in a three-dimensional diagnostic ultrasound system[J]. *J Med Ultrasonics*, 2010, 37(2): 41-49.
- [22] Pérez de Isla L, Vivas D, Zamorano J. Three-dimensional speckle tracking[J]. *Curr Cardiovasc Imaging Reports*, 2008, 1(1): 25-29.
- [23] 覃小娟, 谢明星, 王静, 等. 三维超声斑点追踪成像技术评价左室局部收缩功能的初步临床研究[J]. *中华超声医学杂志: 电子版*, 2012, 14(2): 84-87.

[24] 傅英,尹立雪.生理状态下左心室扭转运动的解剖结构及力学机制关联研究进展[J].中华医学超声杂志:电子版,2011,8(2):376-381.

[25] Aird WC. Discovery of the cardiovascular system; from Galen to William Harvey[J].J Thromb Haemost,2011,9 Suppl 1:118-129.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-10)

• 综 述 •

β-细胞素基因多态性与糖尿病的研究进展*

袁文丽,李宜铮 综述,邓德耀[△]审校
(云南省第二人民医院检验科,云南昆明 650021)

关键词:糖尿病;β细胞素;多态性;胰岛β细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)11-1391-03

血糖的稳定依赖胰岛β细胞分泌的胰岛素和α细胞分泌的胰高血糖素的平衡。如果β细胞的数量和(或)功能发生改变,将对血糖的水平产生明显的影响。各种类型的糖尿病都在不同程度上有β细胞的功能损伤及数量的削减,因此,β细胞的生成、发育、分化和凋亡的调节机制成为近年来糖尿病研究的热点^[1-4]。若能从源头上解决β细胞的损伤问题,将对糖尿病的临床治疗开辟新的途径,为预防和治疗糖尿病带来新的希望。目前的研究发现β细胞素(betacellulin,BTC)基因在β细胞的新生和诱导分化上起着重要作用,同时BTC基因的多态性与糖尿病的发生及疾病进展有关。本文对BTC基因与糖尿病近几年的研究进展综述如下。

1 BTC 的结构和功能

BTC是表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)家族的一个新成员,1993年由Shing从小鼠胰腺β肿瘤细胞中培养提纯出来。人类BTC基因可能定位于4q13-q21染色体上,编码为178个氨基酸组成的蛋白质,即为BTC前体。它包含的结构域为:1个分泌途径定位的信号肽,1个短的前多肽,1个短的区域,1个疏水的跨膜区域和尾部高度亲水的富含精氨酸/赖氨酸的胞质结构域。

BTC对细胞有促有丝分裂和促分化作用,在胰腺发育和代偿过程中发挥了重要的作用^[5-9]。动物实验也证实BTC不但可以促进其他类型细胞向胰岛β细胞分化改善糖耐量,而且可以与EGF受体结合发挥抗凋亡的作用^[10-15]。BTC基因的异常表达将会影响胰岛发育和(或)分化过程中胰岛β细胞的数量和功能,从而导致糖尿病的发生。BTC被认为在β细胞的分化过程中发挥重要的信号调节作用,它的基因多态性与糖尿病的发生和疾病进展有一定的关系。

2 BTC 的信号转导

作为EGF家族的一个成员,BTC可与4种EGF受体(ErbB1/EGFR、ErbB2、ErbB3和ErbB4)结合后引起受体的二聚化作用即形成同型或异型二聚体。二聚化的受体则发生交联磷酸化,即一个受体使另外一个受体上特定酪氨酸残基磷酸化。这些磷酸化位点位于ErbB受体的C-末端,其中Tyr1068和Tyr1173是BTC与ErbB1结合后发生磷酸化的主要位点,而BTC与ErbB2结合后则主要引起Tyr877、Tyr1112和Tyr1248的酪氨酸残基磷酸化。ErbB受体C-末端上特定的酪氨酸残基磷酸化为具有SH2结构域或者PTB结构域的蛋白

质信号分子如衔接蛋白(如Shc、Crk、Grb2、Grb7等)、激酶(如Src、Chk和PI3K)和蛋白酪氨酸磷酸酶(如SHP1和SHP2)提供停泊位点。经过细胞质中各种衔接蛋白酶等的级联反应,胞外信号通过不同的信号通路到达核内并最终通过对蛋白质的修饰和基因表达的调控来实现BTC刺激的生理或病理反应。

BTC通过激活(ERK)发挥促进胰岛细胞有丝分裂和抗胰岛细胞凋亡的作用成为近年来研究的热点。与EGF作用不同的是,BTC的胰岛细胞保护作用是以ErbB1/EGFR/Grb2/MEKK1/MEK1信号通路为主导,以Grb2(Shc)/Ras/Raf//MEK通路为辅,而并未改变胰岛细胞周期。Hamamoto等^[11]还观察到BTC和活化素可以诱导p38有丝分裂原激酶,上调葡萄糖转运蛋白2,磺脲类受体1和葡萄糖激酶的表达,促进ARJ42细胞向胰岛素分泌细胞分化。Oh等^[16]也发现BTC可以结合胰岛β细胞株(MIN-6细胞)上的ErbB1和ErbB2受体,增加胰岛素受体底物-2的表达,促进胰岛β细胞的增殖和分化。而在血管内皮细胞,BTC则激活ErbB2/ErbB3、ErbB2/ErbB4和ErbB4/ErbB4同型或异型二聚体,通过MAPK和PI3K/Akt信号通路引起内皮细胞的增殖、迁移和新生血管形成。在动物实验中,Dahlhoff等^[17]观察到BTC过表达明显降低胰腺炎鼠血清淀粉酶和脂肪酶的水平,并减少组织坏死。这种保护作用是通过结合ErbB4受体,进而激活活活化蛋白激酶来实现的。由于信号通路固有的多样性和复杂性,而且不同信号通路之间还存在交叉,所以BTC与不同的ErbB受体二聚体的下游效应在不同类型的细胞中,甚至在同一类细胞的不同条件下都是不同的,这种组合使BTC的信号调控研究更加复杂。

3 BTC 基因的多态性与糖尿病

3.1 BTC基因多态性与1型糖尿病(T1DM) T1DM是由于β细胞的破坏增多或破坏与再生之间的动态平衡被破坏而导致的胰岛素绝对缺乏,β细胞的发育和再生障碍是其主要发病原因。BTC基因突变可能导致β细胞的减少,在β细胞储备减少的情况下,β细胞不能够补充在自体免疫攻击中的损失,就增加了对T1DM的易感性。目前的研究观察到BTC基因有7种多态性与T1DM相关:5'非翻译区(-233G>C,-226A>G),外显子1(Cys7Gly),外显子2(Leu44Phe),外显子4

* 基金项目:云南省教育厅重点科研课题基金资助项目(09c0306)。

作者简介:袁文丽(1980—),检验医师,硕士研究生,主要从事基因多态性的研究。

[△] 通讯作者,Tel:(0871)65156650-2848;E-mail:dengdeyao2007@sina.com。