

- [20] Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16384.
- [21] Couzin-Frankel J. Bacteria and asthma: untangling the links[J]. Science, 2010, 330(68): 1168-1169.
- [22] Magnus MC, Haberg SE, Stigum H, et al. Delivery by cesarean section and early childhood respiratory symptoms and disorders the norwegian mother and child cohort study[J]. Am J Epidemiol, 2011, 174(11): 1275-1285.
- [23] Risnes KR, Belanger K, Murk W, et al. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children[J]. Am J Epidemiol, 2011, 173(3): 310-318.
- [24] Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(8): 701-709.
- [25] Herbst T, Sichelstiel A, Schär C, et al. Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(2): 198-205.
- [26] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(2): 372-381.

(收稿日期:2014-05-21 修回日期:2014-07-17)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.041

慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍患者的候选基因研究进展*

王祝君 综述,戴路明[△] 审校

(昆明医科大学第一附属医院重症呼吸 650032)

关键词:慢性阻塞性,肺疾病;肌,骨骼;基因,多态性

中图分类号:R563.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3805-03

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一个重要的公共健康问题。至 2020 年, COPD 将会成第 3 大死亡原因,并将成为世界上第 5 位慢性致残性疾病。传统意义上人们认为 COPD 仅仅是一个呼吸系统疾病, 近期研究发现 COPD 是一个系统性疾病,包括去脂体质量丧失、骨骼肌功能障碍、心血管系统疾病、骨质疏松和抑郁等^[1]。其中骨骼肌功能障碍尤为突出,它直接影响运动功能,导致健康状况不佳,是预测医疗资源利用率和死亡率的独立因素^[2]。近年来越来越多的研究表明,遗传易感性在 COPD 骨骼肌功能障碍患者的发病中有着重要的意义^[3]。故本文将对 COPD 骨骼肌功能障碍患者的候选基因做一简要综述。

1 血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)

ACE 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)和激肽释放酶原-激肽系统的重要组成部分。广泛存在于循环及骨骼肌、心肌、肾脏、脂肪脑和肺等组织中,骨骼肌 ACE 定位于毛细血管内皮,来源于原位合成和从循环血中摄取。人类 ACE 基因位于 17 号染色体长臂 2 区 3 带(17q23),第 16 位内含子的插入/缺失(I/D),产生了 3 种基因型:DD、II、DI。分子流行病学研究证实 ACE 基因多态性与肺部疾病密切相关,它参与肺部炎症反应、呼吸驱动、COPD 患者外周骨骼肌的功能状态。其影响骨骼肌功能的机制可能是:相对于 DD 型、ID 型患者,II 型患者骨骼肌 I 型纤维(慢收缩的氧化型纤维,耐疲劳)的比例大于 II 型纤维(快收缩的糖酵解型纤维,易疲劳,尤其是 II b 型)^[4]。而 DD 型个体在运动过程中对肌肉的氧供量需求高,外周骨骼肌有氧代谢率明显降低。另外 DD 型个体缓激肽降解显著,ACE 活性最高,ACE 基因通过加强缓激肽的降解,削弱缓激肽所介导的血管扩张、组织底物代谢及组织从细胞外液

摄取葡萄糖的作用,从而影响骨骼肌收缩功能。ACE 基因也可能通过阻断炎症因子的表达影响外周骨骼肌的机械做功效率。目前已证实 COPD 患者运动时骨骼肌工作效率低。Zhang 等^[5]研究发现 II 型 COPD 患者骨骼肌最大工作负荷高于 DD 型、ID 型,而最大氧耗量却低于 DD 型、ID 型,这一结果表明 II 型患者在有氧运动时的骨骼肌工作效率最高,提示 II 基因型可能是维持 COPD 患者骨骼肌功能的保护性因素。但 1 项在 103 例 COPD 患者中的研究显示:含有 D 等位基因的患者股四头肌力量更强^[6],这可能与 DD 型个体 ACE 浓度及 Ag II 活性更高相关,提示 I 等位基因与 COPD 骨骼肌功能障碍易感有关。David 等^[7]对 36 名携带有 I 等位基因的瑞士血统的高加索男性做了 1 项回顾性分析,证实了在经过运动训练后,伸膝肌肌力可发生适应性改变,肌细胞线粒体和内酯质增加,肌细胞有氧代谢能力提高,可见 ACE 的 I 等位基因对骨骼肌的功能有正性调控作用。Meta 分析证实 D 等位基因与 DD 型纯合子可能是亚洲人群 COPD 易感的重要基因标志,而不存在与欧洲人群中^[8-9]。以上提示 ACE 基因多态性频率在不同种族间存在明显差异。

2 2 型缓激肽受体(bradykinin type 2 receptor, BK2 R)

BK2 R 表达于骨骼肌,是 G 蛋白偶联受体超家族中的一员,通过 PLC β 激活肌糖三磷酸盐途径使细胞内钙离子浓度增加。BK2 R 有 2 类等位基因(-9,+9)及 3 种基因型:-9/-9 型(纯合子)、+9/+9 型(纯合子)、-9/+9 型(杂合子)。缓激肽促进肌肉摄取葡萄糖、改善组织血供,缓激肽效应通过 BK2 R 介导, BK2 R 基因的缺失与机体胰岛素抵抗相关。ACE 抑制剂可增加全身胰岛素敏感性,若 BK2 R 受阻滞,这一效应将减弱。胰岛素抑制蛋白质分解,胰岛素抵抗时,蛋白质分解将

* 基金项目:云南省科技计划项目资助(联合专项 2011 下 B171);云南省卫生科技计划内设机构项目(2011WS0055)。 作者简介:王祝君(1987-),在读硕士,主要从事 β 烯醇化酶基因多态性与慢性阻塞性肺疾病患者骨骼肌功能障碍间相关性的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: dai-luming6622@hotmail.com。

增加,因此推测胰岛素抵抗可能是+9/+9 纯合子 COPD 患者骨骼肌功能障碍的原因。-9 等位基因其相应基因转录活性高,mRNA 表达活跃,且其与更高的骨骼肌代谢效率相关,也与更高的激活活性相关。在一项横断面研究中发现,具有+9/+9 型纯合子基因的 COPD 患者比携带-9 等位基因患者的去脂肪组织指数低,相应的其股四头肌力量的削减也更为明显^[10],提示+9 等位基因与 COPD 骨骼肌功能障碍易感相关。而在 1 项对大鼠进行 BK2 R 基因敲出的研究中发现:敲出基因的大鼠在 1 月后腓肠肌质量增加,且能量代谢增加,由此提示 BK2 R 基因的缺失有利于骨骼肌功能调节^[11]。

3 维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)

VDR 存在于人类骨骼肌中。VDR 可能受胰岛素样生长因子-1(IGF-1)偶联蛋白调控,后者阻断 Ag II 所介导的肌肉消耗^[12]。同时 VDR 被表达于骨骼肌的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1 α (PGC-1 α)共同激活^[11],PGC-1 α 参与葡萄糖代谢,以及纤维类型由 I 型向 II 型转换^[13]。VDR 有 5 类等位基因,其中 Fok I、Bsm I、Taq I (与骨骼肌功能相关)。Fok I 的基因突变发生于 VDR 基因外显子 2 上碱基 T \rightarrow C 的替换,产生了 2 种等位基因:C 等位基因(也被称为 F 等位基因)、T 等位基因(也被称作 f 等位基因)。含 C 等位基因的个体其 VDR 相对较小(由 424 个氨基酸组成),含 T 等位基因的个体其 VDR 则由 427 个氨基酸组成,作为转录因子,前者可提高 VDR 的转录能力,从而推测有利于提高骨骼肌肌力。相反的是,在健康老年人^[14]及 COPD 老年患者中^[15],CC 型纯合子个体其去脂肪组织减少及股四头肌肌力削弱比含 T 等位基因的个体显著,提示 Fok I 的 C 等位基因与 COPD 骨骼肌功能障碍易感性相关。Bsm I 基因位于位于 VDR 基因 3' 末端,含 bb、BB、Bb3 种基因型。Hopkinson 等^[15]发现,含 b 等位基因的 COPD 患者其股四头肌肌力更强,提示 Bsm I 的 B 等位基因与 COPD 骨骼肌功能障碍相关,且 Bsm I 对 COPD 患者股四头肌肌力的影响没有 ACE II 型患者明显,Bsm I 对肌力的影响只针对 COPD 患者,而 Fok I 与 COPD 患者及健康人群的肌力都有关联。Taq I 基因包含 T、t 两种等位基因。Windelincx 等^[16]发现相对于 F 等位基因的女性携带者,TT 型女性的股四头肌肌力更强,Bt/Bt 型的男性其肌力强于 bT 等位基因携带者,由此推测 Taq I 的基因多态性促进了骨骼肌功能障碍的发生。但是在巴西老年女性中 VDR 等位基因与去脂肪组织减少(FFM)的关系未得到重复验证^[17]。

4 β 烯醇化酶(β -enolase)

β -enolase 属糖酵解酶,几乎仅分布于肌肉组织,是人类生成的最早期标志之一。在成人下肢肌肉中 β -enolase 常常在快收缩纤维(II 型纤维)中表达,而不在慢收缩纤维(I 型纤维)中表达。Matanek 等^[18]对 114 例 COPD 患者股四头肌的研究中发现,20% 的患者发生了肌纤维类型的转换(由 I 型纤维转换为 II 型纤维),而 25% 的患者同时发生了肌萎缩和肌纤维类型的转换。由此说明, β -enolase 参与 COPD 骨骼肌的发生机制。调控 β -enolase 的基因位于 17 号染色体上,17pter-p11,其基因的表达随细胞病理生理、代谢、发育状况的不同而改变。氧化应激在静息状态和运动状态下都存在于 COPD 患者的骨骼肌中,不但损害酶、细胞脂质,并能诱发 DNA 破坏,从而严重影响肌肉纤维的合成和分解。参与糖酵解的酶包括 β -enolase 被活性氧自由基(ROS)、活性氮自由基(RNS)作用,它们被羧基化作用、酪氨酸硝化、中性蛋白酶修饰,这些修饰很可能抑制了其活性^[19]。故作者认为 COPD 患者骨骼肌持续存在氧

化应激,过量的 ROS、RNS 可能诱导 β -enolase 基因发生突变,最后导致骨骼肌萎缩的发生。前期作者的研究发现 β -enolase 1- α 链在 COPD 患者中表达上调,该蛋白质可能大部分存在于 II 型纤维中^[20];且 β -enolase 浓度与其 mRNA 表达水平一致升高,较 COPD 骨骼肌非萎缩患者、健康人高,提示 β -enolase 基因在不同骨骼肌表型个体中的调控机制可能不同,推测可能存在 β 烯醇化酶基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),影响了转录、翻译水平,改变 β -enolase 的结构,从而引起了骨骼肌代谢肌功能的紊乱。

COPD 不仅仅是一种局限于气道和肺局部的疾病,而是具有广泛的肺外表现的全身性疾病。多基因遗传影响 COPD 骨骼肌萎缩的发生发展,其易感性有赖于多种基因的共同作用。值得注意的是在这些研究与健康对照组的关系各不相同,这表明了基因与环境之间的相互作用。该项研究尚处于初级阶段,各种候选基因多态性与 COPD 骨骼肌功能障碍的遗传易感性的研究结果尚有争议,今后待于在大规模样本中进行研究,从而进行针对性干预,提高 COPD 患者的预后及生存质量。

参考文献:

- [1] Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease[J]. COPD, 2008, 5(2): 133-138.
- [2] Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2007, 62(2): 115-120.
- [3] Debigare R, Maltais F, Côté CH, et al. Profiling of mRNA expression in quadriceps of patients with COPD and muscle wasting[J]. COPD, 2008, 5(2): 75-84.
- [4] Zhang B, Tanaka H, Shono N, et al. The I allele of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with an increased percentage of slow-twitch type I fibers in human skeletal muscle[J]. Clin Genet, 2003, 63(2): 139-144.
- [5] Zhang XL, Wang C, Dai HP, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and exercise performance in patients with COPD[J]. Respiriology, 2008, 13(5): 683-688.
- [6] Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, et al. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(4): 395-399.
- [7] David Vaughan, Felicitas A, Huber-Abel, et al. The angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism alters the response of muscle energy supply lines to exercise[J]. Eur Appl Physiol, 2013, 113(7): 1719-1729.
- [8] Li W, Lan F, Yan F, et al. Angiotensin-converting Enzyme I/D Polymorphism is Associated with COPD Risk in Asian Population; evidence from a Meta-analysis[J]. COPD, 2013, 10(1): 35-39.
- [9] Puthuchery Z, Skipworth JA, Rawal J, et al. The ACE gene and human performance: 12 years on[J]. Sports Med, 2011, 41(6): 433-448.
- [10] Hopkinson NS, Eleftheriou KI, Payne J, et al. +9/+9 Homozygosity of the bradykinin receptor gene polymorphism is associated with reduced fat-free mass in chronic

- obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(4):912-917.
- [11] De Picoli Souza K, Batista EC, Silva ED, et al. Effect of kinin B2receptor ablation on skeletal muscle development and myostatin gene expression[J]. *Neuropeptides*, 2010, 44(2):209-214.
- [12] Yoshida T, Galvez S, Tiwari S, et al. Angiotensin II inhibits satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration[J]. *Biol Chem*, 2013, 288(33):23823-23832.
- [13] Kristensen JM, Skov V, Petersson SJ, et al. A PGC-1 α and muscle fibre type-related decrease in markers of mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of humans with inherited insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5):1006-1015.
- [14] Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(1):10-15.
- [15] Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(2):385-390.
- [16] Windelinckx A, De Mars G, Beunen G, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(9):1235-1242.
- [17] Ricardo M, Breno S, Paulo G, et al. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and haplotypes with fat-free mass in postmenopausal Brazilian women[J]. *J Gerontol: A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(9):966-972.
- [18] Nataneek SA, Gosker HR, Slot IG, et al. Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(4):488-497.
- [19] Vassilakopoulos T, Govindaraju K, Parthenis D, et al. Nitric oxide production in the ventilatory muscles in response to acute resistive loading[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(4):1013-1022.
- [20] 郭巍, 傅伟萍, 杨玉, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者外周骨骼肌萎缩蛋白质组初步分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(14):948-951.

(收稿日期:2014-05-21 修回日期:2014-07-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.042

雌激素及其受体与阿尔茨海默病研究进展*

熊明建 综述, 陈国俊 Δ 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词: 雌激素; 受体; 阿尔茨海默病;

中图分类号: R714.14+3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3807-04

目前, 60 岁以上的残疾中痴呆造成的比例达到 11.2%, 超过了中风, 心血管疾病及癌症^[1]。2010 年全世界痴呆人数为 3 650 万, 据估计到 2050 年将会增加到约 1.2 亿。阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是一种与年龄相关的神经系统退行性疾病, 约占痴呆的 70%, 是最常见的老年痴呆疾病。AD 主要表现为进行性认知功能障碍和记忆力减退。其病理特征是 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 的沉积和神经纤维缠结, 其病因尚未明确。研究发现绝经后女性 AD 的发病率明显增加, 提示雌激素可能与 AD 相关, 动物和细胞实验已经发现雌激素的神经保护作用, 但很多临床实验却发现雌激素治疗没有降低 AD 风险, 这可能与雌激素受体 (estrogen receptors, ERs) 选择性相关, 本文就近年来有关雌激素及其受体与 AD 的研究进行综述。

1 雌激素

雌激素的生理作用不局限于促进女性生殖系统的生长发育, 在中枢及周围神经系统中发挥着调节生长、发育、分化等重要作用, 并参与认知障碍、焦虑、抑郁、神经保护及应激等病理生理过程^[2-3]。雌激素作用分为依赖 ERs 机制和不依赖 ERs

机制, 依赖 ERs 的机制又根据其是否调控基因转录而又分为基因组 "genomic" 和非基因组 "nongenomic" 两种, 基因组机制是雌激素通过 ERs 结合后形成有活性的雌激素-受体复合物并转移到细胞核与雌激素反应原件结合而调节基因的表达, 而非基因组机制是雌激素与 ERs 结合后通过信号通路实现其作用。不依赖 ERs 机制主要通过调控酶活性或非性激素核受体发挥作用^[4]。

2 ERs 与相关疾病

ERs 主要有 ER α 和 ER β , 两种受体在全身广泛分布, 也具有组织特异性, ER α 主要分布在性腺器官, 而 ER β 主要分布在非性腺器官。在大脑中, 两种受体空间分布模式和表达水平不同, ER α 主要分布在下丘脑和杏仁核, ER β 主要分布在海马和内嗅皮质。在成熟、老年及疾病状态下其本身的分布也会发生变化, 如 ER α 从青春期相对较高的水平到妊娠期非常低的水平, 然后哺乳期返回到高的水平, 随后的哺乳后期又急剧下降。在乳腺腺组织中, ER α 表达明显增高, ER β 的表达明显降低, ER α 促进乳腺细胞的增殖, ER β 存在抗增殖的作用并增强了他莫昔芬的抗肿瘤效应, ER β 的存在提高乳腺癌患者存活