

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.036

## 糖皮质激素与创伤后应激障碍的研究进展\*

陈蓓婧<sup>1,2</sup>综述,李 敏<sup>1△</sup>审校

(第三军医大学:1. 心理学院军事心理学教研室;2. 护理学院野战护理学教研室,重庆 400038)

关键词:应激障碍,创伤后;糖皮质激素;信号通路;预防

中图分类号:R395.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)04-0534-04

创伤后应激障碍(PTSD)是指经历创伤性事件后形成的一种焦虑障碍。创伤暴露后大约有 10% 的患者随后会发展为 PTSD。PTSD 的诊断基于事件发生后出现的三类症状:(1)重复体验创伤性事件,包括事件的侵入性回忆和噩梦;(2)回避与创伤性事件相关的刺激,整体反应麻木;(3)警觉性增强,包括睡眠紊乱和注意力不集中。诊断 PTSD,上述症状至少持续 1 个月以上,并且对日常生活造成重大困扰和损害。PTSD 的发生率日趋增加,研究 PTSD 的发病机制及如何预防 PTSD 成为当前的重点。

## 1 糖皮质激素(Gluocorticoids,GCs)与 PTSD 的关系

GCs 是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的最终产物。HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分之一,它主要调节机体对外界应激的反应。在应激时,海马体刺激下丘脑室旁核分泌肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和精氨酸加压素(AVP),CRH 刺激垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),ACTH 刺激肾上腺分泌 GCs,GCs 调节机体对外界刺激做出的反应。因此,GCs 对垂体前叶和下丘脑产生负反馈作用,抑制 CRH 和 ACTH 的释放,从而抑制 GCs 的分泌。

最近一项研究表明,在荷兰总的创伤暴露人口中大约有 10% 患者终生 PTSD 诊断筛查为阳性。估计 PTSD 在一般人群中的终生患病率美国是 6.8%,荷兰是 7.4%<sup>[1]</sup>。那么并不是所有经历创伤暴露的患者最终都会发展为 PTSD,因此假设 PTSD 的发展与生物危险因子相关,并且这类危险因子在症状出现前就已经存在。前瞻性研究表明,GCs 信号的异常调节可能发生在 PTSD 之前,并可能是 PTSD 发生、发展的危险因子<sup>[2]</sup>。

**1.1 创伤前 GCs 水平与 PTSD** Meta 分析比较了 PTSD 和非 PTSD 个体的皮质醇水平,结果显示:PTSD 与个体早上、下午和晚上的低皮质醇水平相关。然而 Morris 等<sup>[3]</sup>通过对 47 项研究的 Meta 分析提出:PTSD 患者下午和晚上的皮质醇水平降低可能与创伤暴露有关,而不是 PTSD 所特有的,但是早上的皮质醇水平降低可能与 PTSD 有特异关系。早上清醒后皮质醇水平快速升高被称为皮质醇觉醒反应(cortisol awakening response,CAP),CAP 可以作为评价肾上腺皮质活动的指标<sup>[4]</sup>。van Zuiden 等<sup>[5]</sup>通过从阿富汗战争返回的 447 名退伍老兵调查研究发现:在服役前测定的 CAP 和血浆皮质醇水平对预测 PTSD 并无意义。然而 Pineles 等<sup>[6]</sup>通过对 60 名消防员和实习警察的调查研究发现:PTSD 的不同症状或许与创伤前皮质醇水平之间有不同的相关性。

**1.2 创伤后早期 GCs 水平与 PTSD** 已有大量研究证实,

PTSD 患者在创伤后早期皮质醇水平发生变化。McFarlane 等<sup>[7]</sup>通过采集 48 例车祸伤 24 h 内入院治疗的患者入院后前两天早上 8:00、下午 16:00,入院治疗后 1、6 个月的唾液,Aardal-Erolsson 等<sup>[8]</sup>通过收集 31 例在黎巴嫩事件中遭受事故患者 5 d、2、9 个月的唾液得出:如果能在创伤后立即或者几天内收集患者早上的唾液,其皮质醇水平降低可以预示 PTSD 的发生。此外,也有证据表明收集创伤后至少 5 d 的下午和晚上的唾液,其皮质醇水平升高则预示 PTSD 的发生。Freidenberg 等<sup>[9]</sup>通过分析在车祸伤中幸存的 6 名女性、3 名男性不同时间(1 400 h、1 800 h 和 2 200 h)的唾液皮质醇认为:在患有和未患有 PTSD 的个体之间,尤其是女性,HPA 轴的功能差异主要表现在下午和晚上。Shalev 等<sup>[10]</sup>分析了 155 名(其中男性 91 名,女性 64 名;125 名道路交通事故,19 名恐怖袭击,11 名其他)在创伤性事件中没有遭受损伤的幸存者的血浆 ACTH 及皮质醇水平,提出:创伤后立即或几天内测定患者血浆皮质醇水平并不能预示 PTSD 的发生。但 Cernak 等<sup>[11]</sup>通过观察 31 例颅脑创伤患者提出,颅脑创伤患者血清皮质醇呈现如下变化规律:伤后 3 h 内迅速升高,而伤后 1~3 d 逐渐下降至低于正常水平,大约在第 5 天出现第 2 次升高,随后逐渐降至正常水平。在整个观察期间,血清皮质醇的昼夜变化节律消失,且血清皮质醇变化程度与病情轻重呈正相关,可以判断预后。因此,皮质醇测定的方法和时间对于研究皮质醇与 PTSD 的关系显得尤为重要。

**1.3 GCs 受体与 PTSD 的关系** GCs 在体内发挥作用的信号通路是复杂的,多种信号通路共同确定 GCs 调节细胞的敏感性<sup>[12]</sup>。GCs 在中央和外周的功能通过盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor,MR)和 GCs 受体(glucocorticoid receptor,GR)调节。MR 与 GCs 亲和力高,在基础 GCs 水平几乎达到饱和。GR 与 GCs 的亲和力比 MR 低,只有当 GCs 水平升高时(在应激条件下)GR 才发挥调节作用<sup>[13]</sup>。此外,两种受体在机体内的分布亦不同,MR 主要分布于脑边缘结构内如海马、杏仁核和额叶皮质,而 GR 广泛分布于所有脑区<sup>[14]</sup>。目前还不能直接通过大脑测定 GR 和其他 GR 通路情况<sup>[15]</sup>,临床研究一般通过检测外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells,PBMCs)的 GR 情况。大量横向研究通过患有和未患有 PTSD 个体的比较,发现二者在 PBMCs 中 GR 数量是不同的<sup>[2]</sup>。然而,PTSD 患者 GR 数量的变化报道不一致。一些研究表明:与健康者或有精神障碍的患者(例如焦虑、情绪病、精神病)相比,PTSD 患者 PBMCs 中 GR 数量较高<sup>[16-17]</sup>。另一些研究则认为:与健康者相比,PTSD 患者 PBMCs 中 GR 数量较

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31170994)。 作者简介:陈蓓婧(1985—),助理实验师,本科,主要从事军事心理学研究。

△ 通讯作者,E-mail:limin52267@tmmu.edu.cn。

低或相似<sup>[18-19]</sup>。这种显而易见的矛盾可能是受不同类型创伤、创伤暴露年龄、创伤后时间、对照组选取和测定 GR 数量方法的影响。

## 2 GCs 信号通路 与 PTSD

**2.1 FK506 结合蛋白 5(FKBP5)** FKBP5 是一种共同伴侣肽, 直接由 GCs 受体活化诱导的 FKBP5, 作为 GR-HSP70/90 复合物的分子伴侣, 降低了 GR 结合力, 并且也降低了 GCs 信号。它负向调节 GR 转运至细胞核<sup>[20-21]</sup>。FKBP5 基因的多态性与创伤暴露后个体发展为 PTSD 相关<sup>[22]</sup>。Yehuda 等<sup>[23]</sup>通过横向研究提出: 在 9.11 事件中, 与那些未患有 PTSD 的幸存者相比, PTSD 患者 FKBP5 mRNA 表达较低。Sarapas 等<sup>[24]</sup>在随后的研究中也提出: 目前患有 PTSD 的患者与终身未患有 PTSD 和 PTSD 症状缓解的患者相比, 其 FKBP5 mRNA 较低。van Zuiden 等<sup>[2]</sup>通过对 448 名士兵前瞻性研究提出: FKBP5 低表达可能是 PTSD 发生的危险因素, FKBP5 mRNA 的低表达可能与 PTSD 症状发展的风险增加相关<sup>[5]</sup>。

**2.2 GCs 诱导的亮氨酸拉链蛋白(GILZ)** GILZ 是亮氨酸拉链蛋白家族的一个新成员, 属于转录因子 TSC-22 家族<sup>[25]</sup>。有学者<sup>[5]</sup>提出: PTSD 症状发展的风险增加与 GR 目标基因 GILZ 高表达相关。GILZ 与 PTSD 之间的关系研究报道较少。研究 GILZ 在 PTSD 中的作用或许能阐明 PTSD 的发生机制提供一种新的思路。

**2.3 血清和 GCs 诱导的蛋白激酶-1(SGK1)** SGK1 是新近发现的一种快速诱导型蛋白激酶, 转化生长因子  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ )、一些炎症介质及机械张力等因素可将其激活, 它主要在调节离子通道、细胞增殖与凋亡方面发挥关键作用<sup>[26]</sup>。目前有部分研究推测 SGK1 可能与 PTSD 的发生相关, 但其机制仍不明确。

## 3 GCs 水平对于 PTSD 临床预防的意义

目前, 没有任何针对创伤暴露前(即初级预防)或在创伤暴露几小时或几天后(即二级预防)的干预措施被确信对于预防 PTSD 有效<sup>[27]</sup>。因此, 需要建立一种新的以证据为基础的预防 PTSD 的干预措施。如果能够利用风险因子充分评估个体发展为 PTSD 的风险, 这将有利于预防干预措施的研究和发展。到目前为止仍无有效的药理学方法来预防 PTSD。而通过辨别 GCs 通路中的风险因子来预防 PTSD 发生的主要生物机制也未阐明。但是 GCs 信号通路似乎与 PTSD 的发生相关, 或许 GCs 信号通路是药物干预的一个重要靶向<sup>[2]</sup>。

**3.1 GR 激动剂** 大量研究证明, 由于脓毒症性休克或在 ICU 治疗的患者, 初次使用大剂量氢化可的松, 随后使用小剂量氢化可的松 4~6 d, 与那些未使用氢化可的松和使用安慰剂的患者相比, 其 PTSD 症状更少<sup>[28-30]</sup>。最近, Zohar 等<sup>[31]</sup>报道了一个小样本研究, 一组在创伤暴露后 6 h 内给予 100~140 mg 氢化可的松或者安慰剂, 比较两者在预防 PTSD 上是否有差别。在随后的 1~3 个月, 9 例接受氢化可的松的患者与 8 例接受安慰剂治疗的患者相比, 其 PTSD 症状较少。此外, 接受氢化可的松的治疗组焦虑和抑郁症状也较低。提示创伤早期适当提高皮质醇的水平有利于预防或减少 PTSD 的发生。

**3.2 GR 拮抗剂** 临床前研究表明, 使用 GR 拮抗剂代替 GR 激动剂同样也可以预防严重应激后 PTSD 症状的发展。在一项飞行员的研究中, 针对患有 PTSD 的小样本量退伍老兵使用 7 d RU486(米非司酮, 可以拮抗 GR) 治疗, 1 个月后观察到接受 RU486 组比接受安慰剂组 PTSD 评分较低<sup>[32]</sup>。提示 GR 拮抗剂有减轻 PTSD 症状的作用, 但还需要更多的研究。

**3.3 催产素** 当前, 催产素已被提出作为一种有效的化学药物来预防 PTSD 并且已开展大量的临床研究<sup>[2]</sup>。在临床前研究中, Cohen 等<sup>[33]</sup>报道, 应激暴露后 1 h 或几天内调控催产素水平可以降低 PTSD 样焦虑行为。在创伤前 1 h 全身性催产素调控可以提高创伤后 30 min 的皮质酮水平, 并促使 PTSD 样焦虑行为更快恢复到基线水平<sup>[2]</sup>。鉴于创伤前高 GR 水平<sup>[5]</sup>和创伤后早期低皮质醇水平<sup>[8]</sup>均为 PTSD 的危险因素, 在围创伤期应用催产素调节这些危险因子可望预防 PTSD。

## 4 小 结

PTSD 导致重大的社会和经济负担, 并且使个人患生理和心理疾病的风险增加, 例如抑郁和自杀<sup>[34]</sup>。绝大多数 PTSD 患者通常合并患有一至多种精神症状, 包括重度抑郁症和心身相关障碍。如果未能适当和及时的治疗, PTSD 通常转化为慢性疾病, 社会和职业功能可能受到严重损害<sup>[35]</sup>。而慢性 PTSD 患者患其他疾病的风险也会增加, 例如: 心血管疾病、类风湿性关节炎、哮喘和痴呆<sup>[36]</sup>。虽然流行病学研究表明 74% 的女性和 81% 的男性会经历压力性事件, 这类事件按照美国心理学协会诊断标准认为是创伤性应激<sup>[37]</sup>, 但是仅仅只有小部分创伤暴露个体会发展成 PTSD<sup>[38]</sup>。这就表明, 了解创伤前、创伤中和创伤后存在的个体差异, 可能对理解为什么部分个体会发展为 PTSD, 部分个体会自然恢复就显得尤为重要<sup>[8]</sup>。

## 参考文献:

- [1] Vries GJ. The lifetime prevalence of traumatic events and posttraumatic stress disorder in the Netherlands [J]. *J Trauma Stress*, 2009, 22(4): 259-267.
- [2] van Zuiden M, Kavelaars A, Geuze E, et al. Predicting PTSD: Pre-existing vulnerabilities in glucocorticoid-signaling and implications for preventive interventions [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30(1): 12-21.
- [3] Morris MC, Compas BE, Garber J, et al. Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Psychol Rev*, 2012, 32(4): 301-315.
- [4] Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity [J]. *Life Sci*, 1997, 61(26): 2539-2549.
- [5] van Zuiden M, Geuze E, Willems HL, et al. Glucocorticoid receptor pathway components predict Posttraumatic Stress Disorder symptom development: a prospective study [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(4): 309-316.
- [6] Pineles SL, Rasmusson AM, Yehuda R, et al. Predicting emotional responses to potentially traumatic events from pre-exposure waking cortisol levels: a longitudinal study of police and firefighters [J]. *Anxiety Stress Coping*, 2013, 26(3): 241-253.
- [7] McFarlane AC, Barton CA, Yehuda R, et al. Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(5): 720-727.
- [8] Aardal-Eriksson E, Eriksson TE, Thorell LH, et al. Salivary cortisol, posttraumatic stress symptoms, and general health in the acute phase and during 9-month follow-up

- [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(12): 986-993.
- [9] Freidenberg BM, Gusmano R, Hickling EJ, et al. Women with and without PTSD have lower basal salivary cortisol levels later in the day than do men with PTSD; a preliminary study[J]. *Physiol Behav*, 2010, 99(2): 234-236.
- [10] Shalev AY, Videlock EJ, Peleg T, et al. Stress hormones and post-traumatic stress disorder in civilian trauma victims; a longitudinal study. art I: HPA axis responses[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(3): 365-372.
- [11] Cernak I, Savic VJ, Lazarov A, et al. Neuroendocrine responses following graded traumatic brain injury in male adults[J]. *Brain Inj*, 1999, 13(12): 1005-1015.
- [12] De Bosscher K, Van Craenenbroeck K, Meijer OC, et al. Selective transrepression versus transactivation mechanisms by glucocorticoid receptor modulators in stress and immune systems[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583(2/3): 290-302.
- [13] Armanin D, Spinella P, Simoncini M, et al. Regulation of corticosteroid receptors in patients with anorexia nervosa and Cushing's syndrome[J]. *J Endocrinol*, 1998, 158(3): 435-439.
- [14] 杜喆. 从大鼠海马核受体 MR、CR 的表达及 HPA 轴调控揭示 PTSD 发病机制的研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2008: 1-68.
- [15] Steiniger B, Kniess T, Bergmann R, et al. Radiolabeled glucocorticoids as molecular probes for imaging brain glucocorticoid receptors by means of positron emission tomography (PET) [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2008, 8(7): 728-739.
- [16] Yehuda R, Boisoineau D, Mason JW, et al. Glucocorticoid receptor number and cortisol excretion in mood, anxiety, and psychotic disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 1993, 34(1/2): 18-25.
- [17] Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM, et al. Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder[J]. *Am J psychiatry*, 1991, 148(4): 499-504.
- [18] Yehuda R, Golier JA, Yang RK, et al. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(11): 1110-1116.
- [19] Gotovac K, Sabioncello A, Rabatic S, et al. Flow cytometric determination of glucocorticoid receptor (GCR) expression in lymphocyte subpopulations; lower quantity of GCR in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 131(2): 335-339.
- [20] Bomyea J, Risbrough V, Lang AJ, et al. A consideration of select pre-trauma factors as key vulnerabilities in PTSD[J]. *Clin Psycho Rev*, 2012, 32(7): 630-641.
- [21] Denny WB, Valentine DL, Reynolds PD, et al. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(11): 4107-4113.
- [22] Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interaction of FKBP5 with Childhood Adversity on Risk for Post-Traumatic Stress Disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(8): 1684-1692.
- [23] Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD; implications for the DSM-V [J]. *J Traumatic Stress*, 2009, 22(5): 427-434.
- [24] Sarapas C, Cai G, Bierer LM, et al. Genetic markers for PTSD risk and resilience among survivors of the World Trade Center attacks [J]. *Dis Markers*, 2011, 30(2/3): 101-110.
- [25] Shibanuma M. Isolation of a gene encoding a putative Leucine zipper structure that is induced by transforming growth factor- $\beta$ 1 and other growth-factors [J]. *Biol Chem*, 1992, 267(15): 10219-10224.
- [26] 郑娇, 杨敏. 蛋白激酶 SGK-1 在高血压性心脏纤维化中的表达及影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(2): 204-208.
- [27] Agorastos A, Marmar CR, Otte C, et al. Immediate and early behavioral interventions for the prevention of acute and posttraumatic stress disorder[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2011, 24(6): 526-532.
- [28] Schelling G, Briegel J, Roozendaal B, et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(12): 978-985.
- [29] Schelling G, Kilger E, Roozendaal B, et al. Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery; a randomized study [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(6): 627-633.
- [30] Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(12): 2678-2683.
- [31] Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N, et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD; interplay between clinical and animal studies[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(11): 796-809.
- [32] Golier JA, Caramanica K, Demaria RA, et al. A pilot study of mifepristone in combat-related PTSD[J]. *Depress Res Treat*, 2012, 20(1): 1-5.
- [33] Cohen H, Kaplan Z, Kozlovsky N, et al. Hippocampal microinfusion of oxytocin attenuates the behavioural response to stress by means of dynamic interplay with the glucocorticoid-catecholamine responses[J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(8): 889-904.
- [34] Hidalgo RB, Davidson JR. Posttraumatic stress disorder: Epidemiology and health-related considerations[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61(1): 5-13.
- [35] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(6): 593-602.

- [36] Boscarino JA. Psychobiologic predictors of disease mortality after psychological trauma: implications for research and clinical surveillance[J]. J Nerv Ment Dis, 2008, 196(2):100-107.
- [37] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(6):617-627.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.037

- [38] Kessler RC, Sonnega A. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey[J]. Arch Gen Psychiatry, 1995, 52(12):1048-1060.

(收稿日期:2014-09-03 修回日期:2014-10-14)

## LOXL1 基因与剥脱综合征的研究进展\*

邱春丽<sup>1</sup>综述,郭鑫<sup>2</sup>,陈雪艺<sup>1△</sup>审核

(1. 新疆医科大学第一附属医院眼科, 乌鲁木齐 830054; 2. 三峡大学第一临床医学院, 湖北宜昌 443002)

**关键词:**剥脱综合征;剥脱性青光眼;LOXL1 基因

**中图分类号:**R77

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2015)04-0537-03

剥脱综合征(XFS)是引起继发性开角型青光眼的常见病因,其特征性表现为:片状白色絮状物沉积于眼前房及眼内其他组织,引起房水外流受阻,从而导致眼压增高和视神经受损,并最终发展为青光眼,严重者将致盲。研究发现,约 25% XFS 患者可并发高眼内压,其中 1/3 患者最终发展为剥脱性青光眼(exfoliative glaucoma, XFG)。XFG 较原发性开角型青光眼预后差,约占全球开角型青光眼的 25%,且罹患青光眼的风险将随 XFS 病程进展增加<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示,近 15 年内约 50% 的 XFS 眼最终发展为青光眼<sup>[2]</sup>。此外, XFS 亦是一种全身性疾病,常引起眼部及眼外其他组织纤维物质的异常沉积。有研究推测 XFS 发病机制可能与异常弹性纤维过量产生相关<sup>[3]</sup>。然而, XFS 发病机制复杂,易受遗传及环境因素影响,具有很强的遗传易感性,并呈现明显的地域及特定的种族聚集性<sup>[4]</sup>。目前大量研究表明: LOXL1 基因是 XFS 最密切相关的遗传变异基因。此外,在大多数人群中研究发现: LOXL1 基因编码序列中无恒定的风险等位基因,推测 LOXL1 基因与 XFS 强相关性可能由 LOXL1 基因非编码序列变异引起。因此,探讨 LOXL1 基因在 XFS 发病机制中的作用将为研究 XFS 及 XFG 分子机制提供有力线索。

### 1 LOXL1 及其基因

LOXL1 是赖氨酸氧化酶家族成员之一,其基因位于 15q24. q25 和 15q22,是促进胶原纤维及弹性纤维发育成熟和维持内环境稳定的关键酶。生理情况下, LOXL1 氨基端与 Fibulin-5 羧基端迅速结合,催化弹性蛋白原赖氨酸脱氨基化,促进其共价交联为成熟弹性蛋白,参与弹性纤维的形成、维持和重塑过程<sup>[5]</sup>。在盆腔脏器脱垂患者中研究发现,盆底结缔组织 LOXL1 表达升高,且与脱垂程度相关<sup>[6]</sup>。此外, Liu 等<sup>[7]</sup>发现: LOXL1 基因敲除小鼠体内弹性纤维出现异常聚集,表现为皮肤松弛、憩室、直肠脱出。同时 Wiggs 等<sup>[8]</sup>也发现 LOXL1 缺失的小鼠眼前节出现异常剥脱性物质的沉积。以上研究均表明, LOXL1 参与 XFS 病理生理过程,并在弹性纤维异常生成和沉积过程中发挥作用<sup>[9]</sup>。

### 2 XFS 遗传机制

目前, XFS 的发病原因尚不清楚,可能受遗传及环境因素共同影响<sup>[4]</sup>。流行病学调查显示: XFS 在老年人群中高发,且不同地区不同人群发病率各异<sup>[10]</sup>,提示 XFS 具有明显的地域性和特定的种族聚集性。国外相关报道发现,该病在以斯堪的纳维亚半岛地区患病率最高<sup>[11]</sup>;部分地区年龄大于或等于 50 岁人群患病率如下:冰岛 11%,芬兰 8.1%。同时, XFS 在白色人种的发病率较高,我国香港地区 60 岁以上汉族人群患病率为 0.4%,新加坡地区 40 岁及 60 岁以上汉族人群的患病率分别为 0.2% 和 0.7%。此外,在我国新疆库车地区:年龄大于或等于 60 岁维吾尔族人群 XFS 患病率为 2.2%;大于或等于 80 岁 XFS 患病率为 9.5%,其中因 XFS 致眼盲者占 28.1%。以上数据显示: XFS 在不同种族的患病率差异较大,提示遗传机制可能是其危险因素。

在以家系为基础的研究中发现: XFS 具有明显的家族聚集性, XFS 患者的家属患病率较一般人群高。XFS 的家族聚集现象提示该病可能具有常染色体显性遗传或其他遗传模式,如 X 性连锁遗传、母系遗传和常染色体隐性遗传等<sup>[12]</sup>。然而,目前的研究尚未证实 XFS 清晰的遗传方式。因此, XFS 发病原因可能涉及多基因和(或)环境因素。此外, XFS 发病呈现老年及晚发趋势,其发病率随年龄增加,通常于老年时期发病确诊<sup>[1]</sup>。同时,由于在区分健康人群与最终罹患该患者群和寻找两代以上患病个体的家系中存在困难,因此,尚难以进行传统的连锁分析和关联研究。一项芬兰 XFS 家族系全基因组连锁分析的结果显示: XFS 的遗传位点位于 18q12. 1-21. 33、2q、17p 和 19qL30<sup>[4]</sup>。

### 3 LOXL1 基因与 XFS

**3.1 LOXL1 基因变异与 XFS** 研究发现, LOXL1 基因变异可能与 XFS 患者组织中特征性的异常纤维蛋白沉积相关。近来基因学研究已经证实 LOXL1 基因编码区变异与 XFS 的发生、发展有着密切联系<sup>[13]</sup>。Thorleifsson 等<sup>[14]</sup>对瑞典和冰岛两个国家 XFS 患者进行了全基因组关联性研究,研究结果显

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360153);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2013211A103)。 作者简介:邱春丽(1989—),在读硕士,主要从事眼底疾病研究。 △ 通讯作者, E-mail: ykcangel@163.com。