

- [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¹综述,郭鑫²,陈雪艺^{1△}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^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。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^[5]。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^[6]。此外, Liu 等^[7]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^[8]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^[9]。

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^[4]。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^[10],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^[11];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^[12]。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^[1]。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^[4]。

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^[13]。 Thorleifsson 等^[14]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。

示:XFS,XFG 与 *LOXL1* 基因中的 3 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)密切相关,即 rs1048661、rs3825942 与 rs2165241,该研究结果亦在美国、澳大利亚及欧洲人群中得到证实。Chen 等^[15]研究发现,*LOXL1* 基因与 XFS,XFG 发病相关,且主要与 SNP rs1048661 有高度关联性。他们还发现:我国人群中 SNP rs1048661 和 rs2165241 的危险等位基因与白种人群恰好相反。有学者对 64 例新疆维吾尔族 XFS 患者和 127 例对照组病例进行了 *LOXL1* 基因 rs1048661、rs3825942 及 rs2165241 位点分析,结果显示:3 个位点的等位基因频率、基因型及单倍型在 XFS 和 XFG 患者中差异均存在统计学意义,且这 3 个位点的等位基因频率及基因型分布亦不同^[16]。可以推测,这些 SNPs 可能与功能等位基因有着紧密关联^[17]。在大量人群中研究发现,*LOXL1* 基因编码序列中无恒定的风险等位基因,因此,*LOXL1* 基因与 XFS 强相关性是否由 *LOXL1* 基因非编码序列变异引起抑或存在其他机制尚需进一步研究。

3.2 *LOXL1* 基因表达改变与 XFS *LOXL1* 基因表达改变可能导致 XFS。最近的研究揭示:*LOXL1* 基因功能丢失及表达减少是 XFS 发生的重要遗传机制^[18]。在 XFS 早期,*LOXL1* 可代偿性蓄积于细胞外间隙,其表达水平及活性均明显上调;在病程晚期,*LOXL1* 表达下调并影响弹性纤维稳态^[4]。Fan 等^[19]对 196 例 XFS 及 201 例对照组进行 *LOXL1* 基因 25 个单核苷酸序列多态性的研究发现:*LOXL1* 基因启动子区的 rs12914489 和 rs16958477 位点单倍体具有多态性,且存在疾病性危险与保护型等位基因变异,可影响 rs1048661(R141L)和 rs3825942(G153D)的错义表达,增加 XFS 易感性。因此,推测 *LOXL1* 基因启动子区 SNP 位点突变引起基因表达改变或缺失,并最终引起疾病的发生、发展。

3.3 *LOXL1* 基因其他机制 *LOXL1* 基因参与 XFS 病理生理过程尚存在其他机制,其中 *LOXL1* 基因序列改变对 *LOXL1* 基因剪接过程影响的研究最为深入。研究表明,非编码 SNP 可影响 *LOXL1* 的 mRNA 剪接过程。Zhang 等^[20]研究发现,多巴胺 D2 受体基因含有 2 个内含子 SNPs,其可降低剪接产物表达。以 *LOXL1* 为例,其内含子 SNP 可能改变 *LOXL1* 剪接过程。虽然针对 *LOXL1* 内含子序列的研究甚少,但目前已经证实 SNP rs2165241 与 XFS 的发生密切相关^[19]。

4 展 望

XFS 是导致继发性开角型青光眼的常见病因,具有明显的地域和种族聚集性。*LOXL1* 作为弹性纤维系统形成的关键酶,是 XFS 最密切相关的遗传变异基因,其可通过基因突变、基因表达改变等机制参与 XFS 病理生理过程。然而,有研究发现 *LOXL1* 与原发开角型青光眼发生并无明显联系^[10],提示环境或遗传等因素可能参与青光眼发生、发展过程。近年来,*LOXL1* 基因多态性参与疾病发生机制的研究已经成为焦点,但仍有许多问题尚待阐明,如在大量人群中研究发现 *LOXL1* 基因编码序列中无恒定的风险等位基因。此外,大量重复实验研究表明:*LOXL1* 基因 R141L 和 G153D 位点变异并非引起疾病的直接原因^[21-22],推测 *LOXL1* 基因上下游可能存在功能性变异体或 *LOXL1* 基因与 XFS 强相关性可能是由 *LOXL1* 基因的非编码区变异引起。因此,为解决上述问题仍需对 XFS 发病机制进行全面综合性研究。

参考文献:

- [1] Whigham BT, Allingham RR. Review: The role of *LOXL1* in exfoliation syndrome/glaucoma [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2011, 25(4): 347-352.
- [2] Jeng SM, Karger RA, Hodge DO, et al. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome [J]. *J Glaucoma*, 2007, 16(1): 117-121.
- [3] Schltzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2011, 18(1): 30-36.
- [4] Challa P. Genetics of pseudoexfoliation syndrome [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2009, 20(2): 88-91.
- [5] Northington GM. Fibulin-5: two for the price of one maintaining pelvic support [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1688-1691.
- [6] 张晶, 黄向华, 张琳, 等. 盆腔器官脱垂患者盆底结缔组织中 Fibulin-5 和 *LOXL1* 的表达及意义 [J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(6): 437-440.
- [7] Liu X, Zhao Y, Gao J, et al. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(2): 178-182.
- [8] Wiggs JL, Pawlyk B, Connolly E, et al. Disruption of the blood-aqueous barrier and lens abnormalities in mice lacking Lysyl Oxidase-like 1 (*LOXL1*) [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2): 856-864.
- [9] Micheal S, Khan MI, Akhtar F, et al. Role of Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in Pakistani patients with pseudoexfoliative glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2012, 18(12): 1040-1044.
- [10] Metaxaki I, Constantoulakis P, Papadimitropoulos M, et al. Association of lysyl oxidase-like 1 gene common sequence variants in Greek patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma [J]. *Mol Vis*, 2013, 19(15): 1446-1452.
- [11] Kasm B, Örke M, Alikafolu M, et al. Association of *LOXL1* gene polymorphisms with exfoliation syndrome/glaucoma and primary open angle glaucoma in a Turkish population [J]. *Mol Vis*, 2013, 19(2): 114-120.
- [12] 李弘. 剥脱综合征的遗传学 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28(11): 1162-1165.
- [13] Chiras D, Tzika K, Kokotas H, et al. Development of novel *LOXL1* genotyping method and evaluation of *LOXL1*, APOE and MTHFR polymorphisms in exfoliation syndrome/glaucoma in a Greek population [J]. *Mol Vis*, 2013, 19(11): 1006-1016.
- [14] Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the *LOXL1* gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma [J]. *Science*, 2007, 317(5843): 1397-1400.
- [15] Chen L, Jia L, Wang N, et al. Evaluation of *LOXL1* polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese popula-

- tion[J]. Mol Vis, 2009, 15(30): 2349-2357.
- [16] Mayinu XC. Evaluation of *LOXL1* polymorphisms in exfoliation syndrome in the Uygur population[J]. Mol Vis, 2011, 17(20): 1734-1744.
- [17] Williams SEI, Whigham BT, Liu Y, et al. Major *LOXL1* risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population[J]. Mol Vis, 2010, 16(18): 705-712.
- [18] Schlitzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients[J]. Am J Pathol, 2008, 173(6): 1724-1735.
- [19] Fan BJ, Pasquale LR, Rhee D, et al. *LOXL1* promoter haplotypes are associated with exfoliation syndrome in a US Caucasian population[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2372-2378.
- [20] Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, et al. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(51): 20552-20557.
- [21] Jaimes M, Rivera-Parra D, Miranda-Duarte A, et al. Prevalence of high-risk alleles in the *LOXL1* gene and its association with pseudoexfoliation syndrome and exfoliation glaucoma in a Latin American population[J]. Ophthalmic Genet, 2012, 33(1): 12-17.
- [22] Lee KY, Ho SL, Thalamuthu A, et al. Association of *LOXL1* polymorphisms with pseudoexfoliation in the Chinese[J]. Mol Vis, 2009, 15(12): 1120-1126.
- (收稿日期: 2014-09-28 修回日期: 2014-11-14)
- 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.04.038

脑血管动物模型及其在介入放射学的应用进展*

周 蜜 综述, 曾勇明[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词: 模型, 动物; 脑血管; 介入放射学; C 臂 CBCT

中图分类号: R81

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)04-0539-03

脑血管疾病近年来发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1], 临床上脑血管病以缺血性脑血管病多见。选择合适的脑血管动物模型, 对于研究脑血管病的发病机制, 评估医学影像技术对脑血管病的诊断价值和介入治疗效果有重要意义。本文对脑血管动物模型及其在介入放射学的应用进展综述如下。

1 制作脑血管模型的动物种类及特点

1.1 大鼠 大鼠脑体积适中, 且脑血管解剖、循环接近于人, 价廉, 是目前最常用的制作脑缺血模型的动物^[2]; 其动脉瘤模型通畅率高, 瘤内血流动力学好, 可用于研究动脉瘤发病机制^[3-4]; 可以连续地进行血流动力学检测和大脑的病生理学的改变^[5], 因此其血管内纤维模型尤其适用于蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 发病后 6 h 内的研究。但鼠的血管直径太小, 不易行血管造影, 且壁薄, 缺乏外膜, 侧支循环丰富, 因而 SAH 后脑血管痉挛 (cerebral angiospasm, CVS) 现象不如其他种属明显^[6]。术后死亡率高, 缺乏脑回, 影像学识别差^[7]。

1.2 新西兰大白兔 新西兰大白兔颈总动脉直径和组织学结构与人的大脑中动脉起始端相近, 血栓形成机制和纤溶系统也与人类非常接近^[4,8]; 价格低廉, 易得; 兔脑动脉由颈内动脉皮椎动脉两套血管构成, 彼此在 Willis 环处形成吻合支, 与人解剖情况相似^[9]。因此, 兔作为大脑中动脉闭塞模型最为合适^[1]。另外, 由于兔子体积中等, 不易损伤脑干结构, 费用低^[10-11], 动物依从性好, 除了 SAH 后偶尔会出现呼吸停止外,

兔子模型可以有效地兼顾了 DSA 类检查的诊断结果的可靠性与实验合理的开销^[12]。因此, 也常用于制作 CVS 模型。兔子的脑白质比例远远高于老鼠, 使得其更适合用于缺血性中风模型^[13]。但是其耐受麻醉的能力较差, 术中、术后死亡率较高^[3]。

1.3 比格犬 比格犬周围血管较粗大, 颈部动脉的直径和血液动力学接近于人类, 手术死亡率和手术并发症较其他动物低, 具有与人类不同的高凝倾向和很强的纤溶系统, 多用于血管内治疗方面的研究^[3]; 具有发达的神经系统, 脑体积和血管直径变异较小, 侧支循环丰富, 实验动物的稳定性较好^[14]; 大脑前、中动脉供血范围存在较大差异, 并且椎动脉和基底动脉较发达, 颈内动脉可通过后交通动脉窃血, 使闭塞模型不易建立; 有脑回, 生理功能与人类相似性较高, 便于进行脑出血模型制作及血肿清除手术训练^[15], “犬枕大池二次注血”模型是最常用的 CVS 模型^[16]。

1.4 猪 猪脑容积大、脑实质成回状、脑白质发达, 价格相对灵长类动物便宜, 所以猪成为脑出血研究较为理想的动物^[15]。再者, 猪的手术耐受性和抗感染能力明显优于鼠和兔等, 侧支循环较少^[7], 除了具有狗的优点外, 其纤溶、凝血系统更接近于人类, 近年来多用于动脉瘤模型制作。缺点是周围血管细小, 不易管理, 不能耐受较长时间的手术^[3,7], 且模型费用较高, 不易操作^[16]。由于脑血管存在异常微血管网, 因此不适合用于缺血性中风模型的研究^[7]。

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目基金(国卫办[2013]544号); 重庆市卫生局科研基金重点项目(2013-1-003)。 作者简介: 周蜜 (1991—), 在读硕士, 主要从事图像处理与仿真影像学研究。 [△] 通讯作者, E-mail: zeng-ym@vip.sina.com。