

- [19] Kozłowski P, Chang SD, Meng R, et al. Combined prostate diffusion tensor imaging and dynamic contrast enhanced MRI at 3T-quantitative correlation with biopsy [J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 28(5): 621-628.
- [20] Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, et al. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla [J]. *Invest Radiol*, 2009, 44(9): 572-576.
- [21] Park SY, Kim CK, Park BK, et al. Early changes in apparent diffusion coefficient from diffusion-weighted MR imaging during radiotherapy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2): 749-755.
- [22] Kitajima K, Takahashi S, Ueno Y, et al. Visualization of periprostatic nerve fibers before and after radical prostatectomy using diffusion tensor magnetic resonance imaging with tractography [J]. *Clin Imaging*, 2014, 38(3): 302-306.
- [23] 尚华, 刘剑羽, 周广金, 等. 3.0T 磁共振扩散张量成像在正常女性盆底肌肉的应用 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 11(1): 1-4. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.11.044
- [24] Delancey JO, Morgan DM, Fenner DE, et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapses [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(2 Pt 1): 295-302.
- [25] 蔡香然, 刘琼, 罗新, 等. 静动态 MRI 及 DTI 对盆腔器官脱垂患者肛提肌形态和功能的评估 [J]. *腹部放射学*, 2013, 32(8): 1128-1133.
- [26] Zijta FM, Froeling M, van der Paardt MP, et al. Feasibility of diffusion tensor imaging (DTI) with fibre tractography of the normal female pelvic floor [J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(6): 1243-1249.
- [27] Zijta FM, Lakeman MM, Froeling M, et al. Evaluation of the female pelvic floor in pelvic organ prolapse using 3.0-Tesla diffusion tensor imaging and fibre tractography [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(12): 2806-2813.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2015-01-10)

胰性脑病的诊治进展

黄娟综述, 陈东风[△]审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

[关键词] 重症急性胰腺炎; 胰性脑病; 诊断; 治疗

[中图分类号] R657.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)11-1558-04

胰性脑病(pancreatic encephalopathy, PE)是重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的严重并发症,其病情凶险,进展快,病死率高,临床治疗较为困难。近年来,对其诊断及治疗有所提高,其预后也显著改善,但临床上仍有颇多问题并未解决,有待深入研究。本文就 PE 的诊治进展综述如下。

1 PE 发病机制

1.1 胰酶激活 在 SAP 患者中,由于胰腺坏死,大量由胰腺分泌的酶,如胰蛋白酶、弹力蛋白酶、脂肪酶及磷脂酶 A2 (PLA2)等进入血液循环,其中 PLA2 是导致脑细胞损害、脑功能障碍的最主要原因^[1]。PLA2 损害机制为:(1)具有强烈的嗜神经性,可在体内水解卵磷脂和脑磷脂,使其转变为溶血卵磷脂和溶血脑磷脂^[2],此两种物质具有高度的细胞毒性,可水解细胞膜上的磷脂双分子层,对全身组织,特别是神经细胞产生损害,还可破坏血脑屏障,使其通透性增加诱发脑水肿及对神经系统组织产生脱髓鞘作用^[3]。(2)破坏乙酰胆碱囊泡,减少乙酰胆碱在突触间的水平,抑制神经肌肉间兴奋信号传导。(3)可导致肺泡表面活性物质减少^[4],使肺泡萎陷,从而使肺通气-血流灌注比值(V/Q)下降,严重时导致肺换气功能障碍,造成低氧血症,进一步加重脑功能受损。Ruggieri 等^[5]对 1 例 PE 患者长达 7 年的研究显示,患者每次 PE 的复发都同时伴随胰淀粉酶的升高,更支持胰酶参与了 PE 的发生。

1.2 细胞因子 在 SAP 时,由于胰腺坏死组织使白细胞过度激活,释放大量的促炎细胞因子,其中最重要的为:白细胞介素(IL)-6^[6]、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)^[7]及 IL-1 β ^[8],其导致脑功

能损害的机制:(1)刺激血小板活化因子的释放,促进血小板的聚集,诱导脑微循环中血栓的形成,而引起脑血管屏障通透性增加。(2)上调黏附因子的表达及白细胞的活化,使白细胞释放大量的氧自由基、蛋白水解酶及一氧化氮,损伤血管内皮细胞,增加血管通透性,导致脑水肿的发生。(3)白细胞-内皮细胞作用诱导白细胞游离至血管外,释放炎性介质,导致脑间质损害,TNF- α 及 IL-1 β 可导致此作用的加强,进一步促进脑间质的炎性损害。(4)TNF- α 及 IL-1 β 可直接对髓鞘产生破坏作用,亦可通过免疫细胞的活化介导炎性脱髓鞘作用。(5)TNF- α 还可刺激 PLA2 的分化,也可直接激活 PLA2,从而诱导和加重由 PLA 介导的中枢神经损害。

1.3 内皮素-1(ET-1)/一氧化氮(NO) ET-1 为体内重要的缩血管物质,NO 为体内重要的舒血管物质,正常情况下,二者处于动态平衡,相互间有负反馈调节作用,通过其相互的调节使脑血流恒定,而在 SAP 的病程中,二者平衡被打破,ET-1/NO 比值失衡导致 SAP 患者全身微循环紊乱^[9]。而血清 ET-1/NO 比值的升高与脑水肿、血脑屏障损伤程度,以及脑细胞凋亡呈正相关,但其具体作用机制现仍不清楚。

1.4 血流动力学紊乱 在 SAP 时,胰腺缺血、缺氧可引起心肌抑制因子分泌增加,其可导致心脏泵血功能下降,造成组织缺血、缺氧,另外当大量胰液外渗及胰酶入血时,可造成血容量不足,加重组织灌注不足,造成脑功能障碍。

1.5 继发细菌及真菌感染 SAP 时,大量胰液渗出可导致麻痹性肠梗阻,另外血流动力学紊乱,肠黏膜缺血缺氧,可造成肠

道细菌移位及腹腔感染。随后,大量细菌、细菌毒素及抗原抗体复合物入血,激活机体的交感-肾上腺髓质系统、激肽系统、补体系统、凝血剂纤溶系统、前列腺素系统等,产生多种细胞因子、血管活性物质,使全身炎症反应进一步加重。另外肠道细菌大多数属于 G-杆菌,可以产生大量的内毒素,而内毒素又可进一步刺激炎症介质瀑布效应,导致全身多器官功能障碍综合征(MODS)^[10],当出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时^[11],在低氧血症、大量的炎症介质及血管活性物质共同作用下,下血脑屏障及脑功能可受到严重破坏。

2 诊断及鉴别诊断

2.1 PE 症状 精神症状:(1)兴奋型,以头痛、烦躁、多语、失眠甚至躁狂等为主要表现;(2)抑制型,以淡漠、嗜睡甚至昏迷为主要表现;(3)混合型,兼有以上两型的表现。神经症状:嗅觉减退、幻嗅、视力下降、视野缺损、复视、眼球运动障碍,也可出现咀嚼无力、吞咽困难、饮水呛咳、构音障碍、耸肩无力、偏身感觉障碍、偏身运动障碍、共济失调及癫痫样发作,严重时可有去皮层状态、运动性或感觉性失语。

2.2 PE 体征 脑膜刺激征及病理征:表现为弥漫性头痛伴恶心呕吐者可有颈项强直、Babinski 征(+)及 Chaddock 征(+)等。另外可有角膜反射迟钝、水平性眼球震颤、四肢腱反射亢进或消失、腹壁反射消失、锥体束征等。

2.3 PE 辅助检查 生化检查:PE 患者脑脊液检查多无异常或缺乏特异性,现目前有望成为 PE 特异性检查指标的为血清髓鞘碱性蛋白(myelinbasicprotein, MBP)^[12],它是为神经髓鞘的组成成分之一,当脑组织损害时,脑脊液及血浆中 MBP 水平可升高,可成为评估脑组织是否损伤的特异性指标。影像学检查:脑电图表现为无特异性轻至中度广泛性慢波,同步性 δ 及 θ 波,中程 δ 波阵发出现;脑 CT 检查无明显特异性,颅脑 MRI 主要表现为神经组织脱髓鞘改变、脑室周围及基底节水肿,类似多发性硬化改变。

2.4 PE 诊断要点 PE 是在 SAP 的基础上出现的脑功能障碍,包括一系列的神经及精神症状。故诊断 PE 需具备以下几点:(1)明确的 SAP 的疾病背景;(2)在 SAP 的基础上出现上述神经及(或)精神症状;(3)排除以下可引起脑功能障碍的病理生理过程。

2.5 鉴别诊断

2.5.1 电解质紊乱 (1)严重低钠、低氯、低钾可造成脑细胞水肿^[13],引起脑功能障碍。(2)另外在出现低钠血症时,如因过快过多的补钠,易造成中枢系统脱髓鞘病变,即桥脑中央髓鞘溶解症^[14],从而引起一系列神经及精神症状。

2.5.2 缺乏维生素 B1 患者长期禁食,可造成维生素 B1 缺乏,引起韦尼克脑病(Wernicke's encephalopathy, WE)^[15-17]。

2.5.3 喹诺酮类抗生素^[18] 喹诺酮类药物可抑制 γ -氨基丁酸(GABA)与其受体结合,激动 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA),导致中枢神经兴奋,依次为氟罗沙星、诺氟沙星、司帕沙星、环丙沙星、依诺沙星、氟氧沙星、左氧氟沙星,在 SAP 患者中,因其导致脑功能障碍风险较其他疾病高,如选用此类抗生素可诱发或加重其发生脑功能障碍的风险。

2.5.4 高血糖及低血糖 SAP 患者胰岛大量破坏,因胰岛素缺乏可发生糖尿病高渗性昏迷或糖尿病酮症酸中毒而导致意识障碍;随着胰腺炎症的减轻,患者胰岛可能再生,如不调整降糖方案,严重低血糖亦可导致意识障碍^[19]。

2.5.5 脑血管意外 脑出血及脑梗死同样可造成患者意识障碍、肢体瘫痪及偏身感觉障碍,蛛网膜下腔出血时患者可有头

痛、脑膜刺激征(+)等表现,影像学检查中头颅 CT 对脑出血、蛛网膜下腔出血及颅内血肿敏感性高,但对脑梗死敏感性较差,需在发病 24 h 后才可显示病灶,故对头颅 CT 未发现病灶的可进一步行头颅 MRI 检查。

2.5.6 其他因素 除上述因素外,如患者同时存在慢性肾衰竭、失代偿期肝硬化等基础疾病时,其基础疾病所致毒素堆积亦可诱发或加重脑功能的紊乱。

3 PE 的治疗

3.1 抗胰酶治疗 目前大量研究表明,胰酶是促使 PE 发生的重要因素之一,PE 又叫酶性脑病,故抑制胰酶的释放及抑制胰酶的活性对 PE 的治疗有重要意义。(1)生长抑素:生长抑素可有效抑制胰液分泌及胰酶的释放,此外其还可松弛 Oddis 括约肌,避免加重胆道梗阻,生长抑素用法,首先缓慢静脉推注 250 μg 作为负荷量,而后立即进行以每小时 250 μg 的速度持续静脉滴注给药。当两次输液给药间隔大于 3~5 min 的情况下,应重新静脉推注本品 250 μg ,以确保给药的连续性。(2)抑肽酶:抑肽酶通过结构中丝氨酸活性部分,形成抑肽酶-蛋白酶复合物而达到抑制作用,可抑制胰蛋白酶、纤溶酶、血浆及组织中血管舒缓素,从而减轻胰腺本身及脑组织的损害,剂量 20~50 万 U/d,分 2 次静脉滴注。(3)加贝酯:可抑制蛋白酶、血管舒缓素、凝血酶原、弹力纤维酶等,根据病情,开始每日 100~300 mg 溶于 500~1 500 mL 葡萄糖盐水,以 2.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度静脉滴注,2~3 d 后病情好转,可逐渐减量。(4)乌司他丁:属广谱蛋白酶抑制剂,对胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶等丝氨酸蛋白酶及粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶、巯基酶、纤溶酶等多种酶有抑制作用。另具有稳定溶酶体膜,抑制溶酶体酶的释放,抑制心肌抑制因子(MDF)产生,清除氧自由基及抑制炎症介质释放的作用;急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎,初期每次 10 万 U 单位溶于 500 mL 5%葡萄糖注射液或 500 mL 0.9%生理盐水注射液中静脉滴注,每次静滴 1~2 h,每日 1~3 次,以后随症状消退而减量。(5)质子泵抑制剂:奥美拉唑等质子泵抑制剂主要是通过抑制壁细胞上 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性减少胃酸分泌,升高胃液 pH 值,防止应激性溃疡及消化道出血。还可以通过抑制胃酸间接抑制胰酶的分泌,常规用法为 40~80 mg 静脉推注,每日 2 次。

3.2 针对炎症介质及氧自由基的治疗 当胰腺大量坏死时,体内白细胞过度激活,释放大量炎症介质(如 IL-6、TNF- α 及 IL-1 β 等),通过诱导微循环血栓形成及释放大量氧自由基,导致组织微循环障碍、组织细胞缺氧,而脑组织对缺氧极其敏感,故减少炎症介质及氧自由基清除在 PE 的治疗中有着重要意义。(1)血液滤过^[20-21]:因 SAP 可导致大量胰酶外漏,促使炎症介质的释放,而外周血中的胰酶及炎症介质可损害胰腺外组织,造成 PE、ARDS 等,故可予以血液滤过清除血液中的中分子活性物质防止胰腺外器官的损害。(2)依达拉奉:是一种自由基清除剂,可清除自由基,抑制脂质过氧化,从而抑制脑细胞、血管内皮细胞、神经细胞的氧化损伤。(3)N-乙酰-L-半胱氨酸:作为一种抗氧化剂,能使细胞内的还原型谷胱甘肽以及过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的水平升高,抑制 TNF- α 的释放,而 TNF- α 在 PE 的发病机制中占重要地位,N-乙酰-L-半胱氨酸通过降低 TNF- α 水平,从而具有保护细胞的作用。(4)B-七叶皂苷钠:通过降低血管通透性,降低血液中的炎症细胞、炎症介质(如 TNF- α)向脑组织中渗入,从而减轻脑水肿及脑细胞炎症,从而起到脑保护作用。(5)低分子肝素^[22]:通过抑制炎症反应扩大和持续时间,增强抗炎作用,可在炎症反应

介导的器官损伤中产生保护作用。研究发现低分子肝素治疗能明显降低 PE 的发生率和病死率,提高治愈率,提示低分子肝素治疗 SAP 有确切疗效。

3.3 减轻脑水肿 当出现颅内压增高时,可予以甘露醇及呋塞米降颅压,20%甘露醇 125 或 250 mL,快速静脉滴注,每 6~8 小时 1 次;呋塞米 20~40 mg,静脉推注;二者可同时或交替使用,其他可用于降颅压的药物有甘油果糖、七叶皂苷钠及人血清蛋白,必要时可用冬眠、冰帽疗法等降低脑的耗氧,以保护脑细胞。

3.4 维生素 B₁ 的补充 SAP 的患者在长时间禁食后易导致维生素的缺乏,当维生素 B₁ 严重缺乏时可导致 PE 的发生,临床表现为在 SAP 后期或恢复期出现眼球运动障碍、共济失调及精神状态异常的三联征。焦磷酸硫胺素缺乏时,脑细胞内三羧酸循环障碍,ATP 缺乏,乳酸堆积和酸中毒,干扰神经递质的合成、释放和重摄取,而引起相应的神经精神症状,其治疗主要是维生素 B₁ 的补充^[23],用法:每次 50~100 mg,每天 3 次,症状改善后改口服。

3.5 其他治疗 由于在 SAP 疾病状态下可出现多种生理功能紊乱,如电解质紊乱、血循环不足、严重高血糖或低血糖,在治疗过程中应积极预防这些因素的发生:(1)监测电解质,如发生低钠、低钾等,纠正时因缓慢,防止桥脑中央脱髓鞘病变的发生;(2)监测血糖,防止严重高血糖及低血糖的出现等;(3)在有癫痫及精神病基础的患者中,慎用喹诺酮类抗生素,应其可诱发或加重其发生脑功能障碍的风险。

4 原发病治疗

由于 PE 是 SAP 的并发症之一,故治疗胰腺炎是治疗 PE 的基础^[24]。胰腺炎的一般治疗包括禁食水及胃肠减压;其次是补液及维持电解质平衡,因 SAP 24~48 h 极易出现休克,故补液在 SAP 早期尤为重要,同时抑制胰酶的分泌及病因的治疗也异常重要,如胆源性胰腺炎患者可行经内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)解除胆道梗阻,高脂血症可降脂处理^[25],高钙血症予以降钙处理等;另外因 SAP 极易合并感染,感染后患者病死率显著增高,故对 SAP 的患者可预防性应用抗生素,抗生素可选用三代头孢、抗厌氧菌类抗生素,以及亚胺培南等,同时应加强患者营养支持治疗,促进机体的自身修复,另外应提倡早期肠内营养,防止肠道细菌的移位,以减少腹腔感染的概率。

综上所述,PE 发病机制众多,单一因素难以解释其发病全过程,在临床工作中,SAP 并发有神经精神症状的相关改变时应警惕 PE 的发生,注意排除可引起脑功能障碍的其他因素。另外 PE 原发病的治疗是治疗 PE 的基础,综合治疗和严密的监护是提高 PE 生存率的关键。

参考文献

[1] Bakarev MA, Vasilev AV, Protsenko SI. Pancreatic fat necrosis and hemorrhagic necrosis as separate morphological and functional entities[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 154(6): 805-809.

[2] Rolin J, Al-Jaderi Z, Maghazachi AA. Oxidized lipids and lysophosphatidylcholine induce the chemotaxis and intracellular calcium influx in natural killer cells [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(6): 875-883.

[3] Aparicio E, Mathieu P, Pereira Luppi M, et al. The notch signaling pathway: its role in focal CNS demyelination and apotransferrin-induced remyelination [J]. *J Neurochem*,

2013, 127(6): 819-836.

[4] Liu GL, Zhang JW, Chen HL, et al. Effects and mechanisms of alveolar type II epithelial cell apoptosis in severe pancreatitis-induced acute lung injury[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3): 565-572.

[5] Ruggieri RM, Lupo I, Piccoli F. Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature[J]. *Neurol Sci*, 2002, 23(4): 203-205.

[6] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Dumnicka P, et al. Analysis of selected inflammatory markers for early prediction of severe clinical course of acute pancreatitis [J]. *Przegl Lek*, 2013, 70(6): 392-396.

[7] Perides G, Weiss ER, Michael ES, et al. TNF-alpha-dependent regulation of acute pancreatitis severity by Ly-6C (hi) monocytes in mice[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 13327-13335.

[8] Yildirim AO, Ince M, Eyi YE, et al. The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(22): 2981-2987.

[9] Paczkowska E, Goła, b-Janowska M, Bajer-Czajkowska A, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with haemorrhagic and ischaemic stroke: the role of endothelin-1[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 325(1/2): 90-99.

[10] Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2013, 43(10): 273-277.

[11] Zhao F, Wang W, Fang Y, et al. Molecular mechanism of sustained inflation in acute respiratory distress syndrome [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(5): 1106-1113.

[12] Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, et al. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children [J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(1 Suppl): S61-68.

[13] Wang YK, Hwang DY, Wang SS, et al. Terlipressin-induced hyponatremic encephalopathy in a noncirrhotic patient [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2013, 29(12): 691-694.

[14] Koul PA, Khan UH, Jan RA, et al. Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia: possible role of hypokalemia [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(4): 231-233.

[15] Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 442-455.

[16] Arana-Guajardo AC, Cámara-Lemarroy CR, Rendón-Ramírez EJ, et al. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis [J]. *JOP*, 2012, 13(1): 104-107.

[17] Lallas M, Desai J. Wernicke encephalopathy in children and adolescents [J]. *World J Pediatr*, 2014, 10(4): 293-298.

[18] Lertxundi U, Palacios RH, Gutierrez FC, et al. Levofloxacin-induced delirium in a patient suffering from schizoaffective disorder and multiple sclerosis [J]. *Curr Drug Saf*, 2013, 8(3): 199-200.

- [19] Yamashita C, Shigeto H, Maeda N, et al. Transient inter-hemispheric disconnection in a case of insulinoma-induced hypoglycemic encephalopathy[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335(1/2):233-237.
- [20] Shen Q, Gan H, Yang M, et al. Improving RhoA-mediated intestinal epithelial permeability by continuous blood purification in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Int J Artif Organs*, 2013, 36(11):812-820.
- [21] Guo J, Huang W, Yang XN, et al. Short-term continuous high-volume hemofiltration on clinical outcomes of severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2014, 43(2):250-254.
- [22] Qiu F, Lu XS, Huang YK. Protective effect of low-molecular-weight heparin on pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatic rats[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(11):1203-1209.
- [23] Takahashi T, Omi K, Togashi N, et al. Case report: a case in which vitamin B1 was effective for treatment of shoshin beriberi and Wernicke's encephalopathy[J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2013, 102(7):1790-1793.
- [24] Mentula P, Leppäniemi A. Position paper: timely interventions in severe acute pancreatitis are crucial for survival[J]. *World J Emerg Surg*, 2014, 9(1):15-20.
- [25] Nagayama D, Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis[J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71(9):1602-1605.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-01-10)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.11.045

原发性肌张力障碍的基因诊断研究进展

邹健龙 综述, 罗曙光[△] 审校

(广西医科大学第一附属医院神经内科, 广西南宁 530021)

[关键词] 原发性肌张力障碍; 遗传; 基因; 诊断

[中图分类号] R746.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)11-1561-02

原发性肌张力障碍(primary torsion dystonia, PTD)是一种主动肌与拮抗肌收缩不协调或过度收缩引起的以异常姿势和动作为特征的锥体外系疾病。多数常散发,少数有家族史,其病因可能与遗传、环境等因素有关。随着分子遗传学的发展,遗传因素在PTD发病机制中的作用愈来愈受到重视。已确定的遗传特征有常染色体显性遗传(DYT1/TOR1A; DYT6/THAP1; DYT4/TUBB4a; DYT7; DYT13; DYT21; DYT23/CIZ1; DYT24/ANO3; DYT25/GNAL)和隐性遗传(DYT2; DYT17),其他一些迟发、散发的PTD基因分型仍未明确。在肌张力障碍患者中,约75%为PTD^[1]。原发性全身性肌张力障碍往往在儿童期起病,通常发生在5~10岁。发作从小腿开始,然后扩散到肢体的其他部位;而原发性局限性肌张力障碍常累及面部,喉部及颈部,往往持续保持局灶性或节段性。以成人起病的原发性局限性肌张力障碍中,有15%~30%可发展至肢体的其他部位^[2-3]。有证据表明,不光是家族性肌张力障碍具有一定遗传基础,极可能很多明显散发性的病例也有遗传基础^[4],现就PTD的基因诊断研究进展综述如下。

1 PTD的分类

1.1 常染色体显性PTD (1)DYT1型肌张力障碍:是最常见的早发性PTD,在德系犹太人中的预估发病率为1/9 000,而在全球范围内为1/160 000^[5]。而国内暂无此类似报道。多数DYT1型肌张力障碍在儿童期肢体上开始呈现,从发病起几年内发生泛化,但通常局限在颅颈区,保持节段或纯粹局灶的肌张力障碍更少^[2]。几乎所有的突变情况中,染色体9q34.11都存在TOR1A(TorsinA)基因3bp的周期性缺失(delGAG)。有研究表明,THAP1与TOR1A发生物理作用,并通过结合到TOR1A启动子上来抑制TorsinA的表达^[6],可以导致TorsinA蛋白的C末端保守区域的谷氨酸残基的损失;突变体TorsinA异常的细胞定位,影响蛋白质的相互作用,导致神经

末梢与内质网细胞间的应激异常,突触囊泡循环缺陷,在脑的发育过程中影响轴突的神经通道的改变,最终引起变化^[7]。delGAG作为常染色体显性的特征,是可以遗传的,且只有20%~30%的突变携带者发病(不完全外显率);但是,携带p.D216H多态性(rs1801968)的患者外显率似乎明显降低(约3%),表明这种变体可以作为遗传修饰因子,从而影响delGAG突变^[8]。在不同种族中发现的这种突变,既可能是遗传或者是新的突变^[2]。与上述机制描述不同,另外在孤立的非典型病例中,发现了两个额外的未知致病性的突变如p.R288Q和p.F205I^[9]。认为其结果造成肌张力障碍是通过影响蛋白表达TOR1A的功能而起作用。TOR1A突变极为罕见,临床不推荐全基因组测序^[10]。(2)DYT6型肌张力障碍:也是一种纯粹的常染色体显性PTD,伴有不完全的外显率(约60%)和表现度不一致型。DYT6型肌张力障碍的特点是青少年期发病和频发泛化,颅颈、喉部区域往往为起病部位。成年人可以涉及肢体,常常缺乏全身泛化,其染色体8p21-p22上的凋亡相关蛋白1(THAP1)基因突变最初发现于Amish-Mennonite家族^[11]。THAP1是核转录因子,可以调节内皮细胞增殖^[6]。THAP1基因包括3个外显子,表现出很多错义突变,移码突变,非编码和纯合子突变,这些均与肌张力障碍相关。因为几乎每名患者都有独特的突变情况,故分子诊断需要对整个THAP1编码区域进行直接测序。

通过外显子组测序确定TUBB4a基因存在p.R2G突变(DYT4,编码b微管蛋白的同工型);在具有成人和青少年发病的颈或颅颈肌张力障碍的家庭和一些具有相似表型散发病例中已鉴定出CIZ1(DYT23,CDKN1A相互作用的锌指蛋白1)、ANO3(DYT24,编码纹状体中高表达的钙控氯通道)和GNAL(DYT25,鸟嘌呤核苷酸结合蛋白、α激活活性多肽,嗅觉型)中发生的突变^[12]。CIZ1基因突变可能导致痉挛性斜颈

作者简介:邹健龙(1988-),在读硕士研究生,主要从事睡眠、运动障碍疾病、癫痫及脑血管疾病临床方面的研究。△ 通讯作者, Tel:

13977182980; E-mail: robert58243@sohu.com.