

- [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.

的发生^[13], TUBB4a 与神经细胞骨架缺陷有关^[14], 而 ANO3 和 GNAL 突变可能影响到纹状体神经元^[15], 这 4 个新基因也是常染色体显性局灶性(节段性)肌张力障碍的主要原因。在孤立性家族病例中, 描述了其他常染色体显性 PTD 基因位点。认为该 DYT7 基因位点位于 PTD 家族的染色体 18 p 上。该致病基因定位于染色体 18p 的 4.4cM(centimorgan, cM)亚区。DYT13 位点位于有少年型肌张力障碍的意大利家庭的染色体 1p36 上, 该类肌张力障碍主要为颅颈部和手臂障碍, 染色体定位该基因 1p36.13-36.32, 22cM^[16]。在另一个成人系统性/多灶性肌张力障碍的家庭, 通常从眼睑痉挛开始, DYT21 位点位于 2q14.3-q21.3^[17]。目前对于这些位点, 仍不清楚致病基因。

1.2 常染色体隐性 PTD 到目前为止描述了一些患有常染色体隐性 PTD 的家庭。这些包括 DYT2(早发性, 伴有肢体和快速泛化)和 DYT17(青少年期节段/全身性肌张力障碍, 伴有严重发声困难)位于染色体 20p11.2-q13.12^[18]。这些 PTD 的致病基因同样仍需要确定, 其检测方法意味着需要创新的技术的进一步检测。

1.3 迟发性散发 PTD 迟发性 PTD 约为早发性 PTD 发作频率的 10 倍, 估计全世界的患病率为 30/100 000。该疾病通常开始于成年阶段, 其泛化蔓延趋势有限。多数晚发性 PTD 为散发病例, 但一级亲属中阳性家族史高达 25%, 这一点支持基因因素可能影响 PTD 易感性^[19]。有关迟发性散发 PTD 特定基因变异特点与局灶性肌张力障碍关系研究中, 多巴胺 D5 受体基因的 (CT/GT/GA)_n 多态性与欧洲血统的成年局灶性肌张力障碍相关, 但与其他人群无关; 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 基因中的功能多态性 (p. V66M, rs6265) 和 THAP1 基因的变异与 PTD 风险有关, 但结果不尽一致。已对 TOR1A 变体进行了研究工作, 提示 p. D216H 多态性为家族性局灶性/节段性肌张力障碍患者的一个危险因素, 但是这些结果并没有在其他研究中重现。

2 最新的高通量方法识别 PTD 相关基因

虽然自第一个 PTD 基因发现以来已有很长时间, 但识别新 PTD 基因的进展却非常缓慢。最近, 创新技术的出现, 如全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 和全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS), 为阐述 PTD 方面提供新的希望。WES 是指利用序列捕获技术将全基因组外显子区域 DNA 捕捉并富集后进行高通量测序的基因组分析方法。相对于全基因组测序, WES 更加经济、高效。GWAS 在全基因组范围内对常见的单核苷酸多态 (single nucleotide polymorphism, SNP) 和拷贝数变异 (Copy number variation, CNV) 等遗传变异进行全面筛查扫描, 建立共享的基因变异数据库, 确定与疾病发生相关的易感区间和易感基因, 对疾病早期诊断、开展个体化治疗以及开发新药物等具有重要的指导意义和参考价值。到目前为止, 已经证明鉴定 PTD 基因和遗传风险因子是一项艰巨的任务, 而引入最新的高通量技术 (WES 和 GWAS) 已经推动了这些领域进展^[20]。

在肌张力障碍领域, GWAS 第一次发现阵发性运动障碍 (paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD) DYT10 位点, 这是一种罕见的偶发性肌张力障碍综合征, 以突然随意运动引发反复和短暂的自主发作为特点。其重叠的表型, 包括小儿发作性舞蹈手足徐动症 (infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis, ICCA) 和良性家族性小儿癫痫综合征 (benign familial infantile seizures syndrome, BFIS)。PKD、ICCA 和其他表型相关基因定位在 16 号染色体上, 最近的研究运用 WES 方法

证实 Proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) 基因的突变为 PKD 和 ICCA 的主要原因^[21], WES 也应用于类似纯良性家族性小儿癫痫综合征家族 BFIS 的突变, 偏瘫性偏头痛的病例^[22-23]。随后, 同样的 WES 方法已成功用于识别 4 个迟发性 PTD 的新诱发基因 (TUBB4a, CIZ1, ANO3, GNAL)^[12]。这证实相同基因的突变会导致异构表型^[24]。

全基因组关联研究旨在通过大规模、复杂疾病人群的研究识别多态变量作为复杂疾病的风险因素。在大群患者和对照组中, 不计其数的常见变异 (次要等位基因频率大于 5%) 可同时被基因分型, 需要严谨的统计分析, 从假阳性结果中分辨真实的结果。这种方法已基本适用于 PTD, 尽管显著阳性结果的数量出人意料的低, 但也发现了几个藏匿于疾病中关联变体的基因, 例如 SNCA、MAPT 和 LRRK2。到目前为止, 没有关于 PTD 的 GWAS 的报道, 但是该技术在此领域的潜在贡献确实显而易见。

3 展 望

大多数 PTD 主要依靠临床表现进行诊断, 且可能有遗传和环境因素参与, 散发的迟发性 PTD 患者的基因诊断变得更加复杂。最新的高通量技术能帮助发现散发性 PTD 的致病基因, 有助于以后从病因学上进行诊断和治疗。

参考文献

- [1] Phukan J, Albanese A, Gasser T, et al. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(12): 1074-1085.
- [2] Ozelius LJ, Bressman SB. Genetic and clinical features of primary torsion dystonia[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(2): 127-135.
- [3] Bressman SB, Greene PE. Dystonia[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2000, 2(3): 275-285.
- [4] Kartha N. Dystonia[J]. *Clin Geriatr Med*, 2006, 22(4): 899-914.
- [5] Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing[J]. *Neurology*, 2000, 54(9): 1746-1752.
- [6] Kaiser FJ, Osmanovic A, Rakovic A, et al. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6)[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(4): 554-559.
- [7] Granata A, Warner TT. The role of torsinA in dystonia[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 Suppl 1: S81-87.
- [8] Kamm C, Fischer H, Garavaglia B, et al. Susceptibility to DYT1 dystonia in European patients is modified by the D216H polymorphism[J]. *Neurology*, 2008, 70(23): 2261-2262.
- [9] Calakos N, Patel VD, Gottron M, et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(9): 646-650.
- [10] Albanese A, Asmus F, Bhatia K, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(1): 5-18.
- [11] Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible(下转第 1568 页)

高公立医疗机构服务水平,“坚持公益性,调动积极性”,规范诊疗行为,明显缩短患者等候时间,实现检查结果互认。推进公立医院补偿机制改革。加快形成多元化办医格局。

3.3.2 保险业参与共同化解医疗风险 在医疗行业中推行强制医疗责任保险制度,以商业保险的模式,保费由医疗机构所缴纳的固定保费和医生个人保费组成,个人保费的高低由医生的赔付率决定,赔付率高相应的保费就调高。医疗纠纷的赔偿有保险公司受理,不再与医院或医务人员发生直接关系。

3.3.3 建立和完善第三方医疗纠纷处理调解机制 组建一支既懂法又懂医、专兼结合的调解队伍,医患双方通过第三方调解,将医疗纠纷矛盾引导到医疗机构之外的“缓冲地带”化解。强制推行医疗责任险和成立医疗纠纷第三方调解机构,降低医疗风险。

3.3.4 发挥舆论和媒体的正面引导作用 建立良好的社会舆论环境、媒体客观正确的导向,对营造良好的医患关系极为重要。政府部门要引导媒体应对医疗纠纷实事求是的报道,不能为了提高收视率,过度强调患者的弱势群体地位,故意放大个别医生的不良道德,降低医务人员在大众心目中的形象。

医疗出现非预期伤害后,患者或家属的心情必定是伤痛及无助。而追查真相的目的与结果,绝大部分也只是得到“如果可以不要,没有人会想要”的金钱补偿。但是,冗长诉讼到了最后不论谁对、谁错,都对彼此造成很深的伤害。而且这样的社会教育持久下去,只会为双方制造更多的仇视。一个健康、进步与文明的社会,不应也不能凡事都能依靠法律来运行,特别是像医疗这样的服务,否则将来我们的医疗必然是一个有体无魂的医疗。

(上接第 1562 页)

for DYT6 primary torsion dystonia[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(3):286-288.

[12] Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(1):88-92.

[13] Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(4):458-469.

[14] Hershenson J, Mencacci NE, Davis M, et al. Mutations in the autoregulatory domain of beta-tubulin 4a cause hereditary dystonia[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(4):546-553.

[15] Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom K, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(6):1041-1050.

[16] Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, et al. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-36.32 in an Italian family with cranial - cervical or upper limb onset[J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(3):362-366.

[17] Norgren N, Mattson E, Forsgren L, et al. A high-penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-q21.3[J]. *Neurogenetics*, 2011, 12(2):137-143.

[18] Chouery E, Kfoury J, Delague V, et al. A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17)

参考文献

- [1] 李德成,雷寒. 医患关系法律属性和伦理属性探讨[J]. *重庆医学*, 2013, 42(7):824-825.
- [2] 邹毅,殷小基,陈正华. 医疗纠纷管理实践与防范策略[J]. *现代医院*, 2013, 13(1):117-120.
- [3] 罗秀,王轶. 某综合医院医疗纠纷之实证研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(16):1846-1848.
- [4] 黄广培. 医患纠纷的成因与应对措施[J]. *医院管理论坛*, 2013, 30(6):26-28.
- [5] 陈昌洪,傅勇,于风旭. 医疗纠纷现状分析及解决途径探讨[J]. *重庆医学*, 2013, 42(1):59-61
- [6] 刘霖堂,殷猛. 浅析医疗纠纷的根源及对策[J]. *中国医学创新*, 2013, 10(2):142-143.
- [7] 肖莹,张翔. 我国医疗纠纷处理机制现状与对策探讨[J]. *医学与社会*, 2013, 26(4):44-45.
- [8] 贾真真,陈风军,刘蜜果,等. 医疗纠纷成因分析及对策研究[J]. *健康大视野*, 2012, 20(7):838-839.
- [9] 罗秀,王轶. 某综合医院医疗纠纷之实证研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(16):1846-1848.
- [10] 凌峰. 论医疗实践中的人文关怀[J]. *医学与哲学*, 2010(1B):23-25.
- [11] 李廷珊,陈纯真,翁素霞,等. 浅析病案管理在医疗纠纷中的作用[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19(7):1052, 封 3.

(收稿日期:2014-10-16 修回日期:2015-01-18)

maps to 20p11.22-q13.12[J]. *Neurogenetics*, 2008, 9(4):287-293.

[19] Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, et al. Phenotypic overlap in familial and sporadic primary adult-onset extracranial dystonia [J]. *J Neurol*, 2012, 259(11):2414-2418.

[20] Kumar KR, Lohmann K, Klein C. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders[J]. *Curr Opin Neurol*, 2012, 25(4):466-474.

[21] Lee HY, Huang Y, Bruneau N, et al. Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions[J]. *Cell Rep*, 2012, 1(1):2-12.

[22] Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, et al. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions[J]. *J Hum Genet*, 2012, 57(5):338-341.

[23] Dale RC, Gardiner A, Antony J, et al. Familial PRRT2 mutation with heterogeneous paroxysmal disorders including paroxysmal torticollis and hemiplegic migraine[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(10):958-960.

[24] Schmidt A, Kumar KR, Redyk K, et al. Two faces of the same coin: benign familial infantile seizures and paroxysmal kinesigenic dyskinesia caused by PRRT2 mutations [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(5):668-670.

(收稿日期:2014-10-28 修回日期:2015-01-20)