

- [6] Di Fede G, Giaccone G, Limido L, et al. The epsilon isoform of 14-3-3 protein is a component of the prion protein amyloid deposits of Gerstmann-Strassler-Scheinker disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, 66(2): 124-130.
- [7] Shiga Y, Wakabayashi H, Miyazawa K, et al. 14-3-3 protein levels and isoform patterns in the cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients in the progressive and terminal stages. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(6): 661-665.
- [8] Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. Cerebrospinal fluid tests in the differential diagnosis of CJD. *Neurology*, 2006, 67(4): 637-643.
- [9] Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2004, 63(3): 436-442.
- [10] Gmitterová K, Heinemann U, Bodemer M, et al. 14-3-3 CSF levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(11): 1842-1850.
- [11] 牛丰南, 孙宗正, 徐运. 阿尔茨海默病早期诊断的分子靶标研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(1): 86-90.
- [12] Han J, Zhang J, Yao H, et al. Study on interaction between microtubule associated protein tau and prion protein. *Sci China C Life Sci*, 2006, 49(5): 473-479.
- [13] Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol*, 2008, 213(2): 315-325.
- [14] Holmes G, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 2008, 372(9634): 216-223.
- [15] Skinningsrud A, Stnset V, Gundersen AS, et al. Cerebrospinal fluid markers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2008, 5(14): 1-8.
- [16] Jimi T, Wakayama Y, Shibuya S, et al. High levels of nervous system-specific proteins in cerebrospinal fluid in patients with early stage Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Chim Acta*, 1992, 211(1-2): 37-46.
- [17] Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport functions of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1486(1): 28-44.
- [18] 左秀美, 王东升, 赵节绪, 等. 散发性 CJD 患者新的潜在标志物 H-FABP 的检测. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23(2): 181-182.
- [19] Guillaume E, Zimmermann C, Burkhard PR, et al. A potential cerebrospinal fluid and plasmatic marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics*, 2003, 3(8): 1495-1499.
- [20] Jesse SP, Cepek L, Arnim CV, et al. Glialfibrillary acidic protein and protein s-100b: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Alz Dis*, 2009, 17(3): 541-543.
- [21] Stoeck K, Bodemer M, Ciesielczyk B, et al. Interleukin 4 and interleukin 10 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol*, 2005, 62(10): 1591-1594.
- [22] Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2006, 67(4): 637-643.

还原体肌病研究进展

林鹿杰 综述 肖兴军 审校

哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科, 黑龙江省哈尔滨市 150086

摘要: 还原体肌病(RBM)是一种少见肌病,目前其病因尚未清楚,发病机制多倾向于 FHL1 基因突变。人们对其缺少深刻认识,国内文献对其介绍的报道也较少。本文参考国外最新文献就其临床表现及发病机制综述如下:

关键词: 还原体肌病; FHL1

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(D2007-24)

收稿日期: 2010-12-11; **修回日期:** 2011-03-09

作者简介: 林鹿杰(1983-),男,硕士研究生,主要从事神经肌肉病及脑血管病的研究。

通讯作者: 肖兴军(1969-),男,副主任医师,博士,主要从事神经肌肉病的研究。E-mail: xiaoxingjun@medmail.com.cn.

还原体肌病 (reducing-body myopathy, RBM) 是一种以进行性肌无力和肌细胞中出现特殊的包涵体为特征的少见肌病。由 Brooke 和 Nevill 于 1972 年首先报道了 2 例。至今为止,文献报道的共有 8 个家族性 RBM 和 21 例散发 RBM。近年来多数学者研究认为 RBM 是一种 X-连锁显性遗传的肌肉病,其发病机制与 FHL1 基因突变有关。

1 临床表现

本病可发生于婴幼儿时期,也可发生于成人,多见于女性,呈散在或家族性发病。主要临床表现为四肢或全身进行性肌无力或伴肌萎缩,腱反射减弱,亦可累及颈肌、呼吸肌、食道肌,肌无力可不对称,以近端肌无力多见,或初起时仅一侧手臂无力,后扩展至全身;还有的出现脊柱侧凸和脊柱强直,翼状胛,足下垂,跟腱、膝盖和肘挛缩、面肌受累,不对称眼睑下垂。血清肌酶常升高,肌电图常表现为肌源性损害,偶有自发性阳性锐波和许多低幅、短、多相性运动电位。肌肉核磁显示大腿的后内侧肌和腓肠肌的比目鱼肌受累较重,少部分臀肌表现为肥大^[1]。多数病例临床病程进展较快,预后不佳,仅部分病例病情可趋于稳定,预后较好。不同患者,甚至同一家族中不同成员发病年龄、临床表现、疾病进展速度和严重程度也有差异^[2]。总之,其临床表现、预后相差悬殊。组织病理学表现为肌细胞内出现包涵体,电镜下包涵体为颗粒状或微管状,与核仁的电子密度相似,没有包膜,甲萘醌-四唑氮蓝 (M-NBT) 反应阳性。

2 发病机制

近年来研究认为此病多发生在女性,临床上很少有男性患者传给其下一代男性,是一种 X-连锁显性的 FHL1 基因突变肌肉病,FHL1 基因是其致病基因。

FHL1 是 FHL (four and a half LIM domain) 家族中的一员,又称 SLIM1 (skeletal muscle LIM protein 1),分子量为 32 KDA,基因定位于 Xq26.3,是 FHL 中表达最广泛的成员,在心脏、肌肉、卵巢、肾脏、肺和脑中都有表达,尤其在骨骼肌中高表达^[3]。它含有 4 个半 LIM 结构域,即都由 N 端半个 LIM 结构域和随后的 4 个完整的 LIM 结构域组成。LIM 结构域最早发现于 3 种转录因子 Lin211、Isl21 和 Mec23 中,并以它们的首字母命名。LIM 结构域是富含半胱氨酸的双锌指结构,是由两个串联的富含半胱氨酸的锌指基元组成。FHL1 在骨骼肌中集中

于肌小节、肌纤维膜,与肌肉的生长、发育、分化及肌小节的装配密切相关。

对 RBM 患者进行肌肉活检病理切片分析,可发现能还原甲萘醌-四唑氮蓝 (M-NBT) 的聚集物。所以称此聚集物为还原体,此肌病为还原体肌病。通过显微解剖蛋白组学分析发现 FHL1 蛋白为聚集物中主要蛋白,并随着病程的进展而增多。电镜下还原体可位于肌原纤维间或肌膜下或肌核内及其附近;呈多孔状、颗粒状或微管状,由致密的细丝、颗粒组成,偶见小管。境界较清楚,无界膜包围,电子密度与核异染色质或 Z 带物质相似。核内的还原体结构较致密,可紧贴核内膜下,其中聚集有大量排列不规则的空心细丝。有的还原体位于核附近或紧挨在核外膜上,或伴有核膜模糊不清或缺失。还原体的起源尚未被确定。Carpenter 等^[4]认为还原体内颗粒、细丝的主要成份是脱氧核糖核酸 (RNA),所以电镜下还原体的密度与染色质或核糖体相近。肌酶染色 ATPase、NADH-TR 均阴性,其中有 2 例还原体显示高磷酸酶活性,提示还原体形成与活动性肌纤维变性有关^[5]。还原体内含 γ -微管蛋白、结蛋白、泛肽、内质网伴侣蛋白、一整套的膜蛋白质,信使核糖核酸、分子伴侣蛋白、葡萄糖相关蛋白 78 也被检测到,这些结果表明错折蛋白在内质网的聚集引发展开蛋白的反应在还原体的形成中起重要作用^[6]。Bertimi 等^[7]应用免疫组化技术示该病肌纤维内结蛋白含量增加,凝胶电泳发现两条异常区带,分子量为 53 KDA (Westernblot 证实为结蛋白) 和 70 KDA (性质未明),提示还原体肌病可能与结蛋白贮积有关。Shinde 等^[8]认为还原体具有核仁特征,含有核糖体前体和核仁伴随蛋白,还原体的形成可能导致核糖体的加工和装置缺陷。还有的研究者认为还原体多位于变性核的周围,核的变性在还原体的形成中起一定作用,核变性通过某种诱因引发肌原纤维变性。总之,还原体的成份和形成机制尚无定论。

还有一些研究认为还原体具有聚集素蛋白的一些特征^[6,9]。在包涵体肌病 (IBM) 和 FALS 中,聚集素蛋白的表达升高或是在细胞内的聚集体内沉积^[10]。在体外实验中,发现聚集素蛋白能与一些受刺激后异常表达的蛋白结合,防止其聚集及沉积,起到一种类似分子伴侣的作用。聚集素蛋白可能与聚集体的形成有着一定的联系。有研究者把突变的 FHL1 基因转染到肾 COS-7 和骨骼肌

C2C12 细胞中, 结果发现有含有突变 FHL1 聚集素样包涵体生成^[9]。现已证实 FHL1 为 RBM 的致病基因, 其第二 LIM 区高保守锌配位组氨酸和半胱氨酸残基为不稳定区, 易发生突变^[9]。FHL1 的错义突变作为是 RBM 最常见的分子发病机制^[3]。当把高度保守锌指结构的第 2LIM 区发生突变的 FHL1, 转染到细胞时导致细胞内聚集物形成, 引起还原体疾病。有研究发现, 临床表现和病情严重程度不同, 锌指结构的第 2LIM 区突变的部位也不同^[11]。FHL1 的第二 LIM 区锌配位残余基的组氨酸 123 的突变与较严重的临床过程相关。而锌配位残余基的半胱氨酸 153 与轻微的临床表现相关。在同样的突变下, 男性病人比女性病人临床症状要重。在临床症状较轻的患者中, 发生在 FHL1 的第二 LIM 区的突变并不是在组氨酸 123, 而是靠近组氨酸 123。有学者发现突变的 FHL1 可存在于 RBM 患者正常的肌纤维中, 而这些肌纤维中并没有聚集物的形成^[11]。这意味着 RBM 的病理机制归因于聚集物的形成, 而不是单纯由于 FHL1 机能障碍。是聚集物本身具有毒性, 还是许多重要的细胞蛋白因受聚集物的侵袭而减少变空加速肌细胞崩解尚未清楚。Ikezoe 等^[12]发现在还原体肌病患者受累肌肉肌核内染色体聚集的 DNA 片段含量较高, 并且周围有较多还原体的肌核染色体聚集的 DNA 片段含量远比远离还原体的肌核高, 这表明细胞凋亡参与了肌纤维的退化。

研究发现 RBM、XMPMA (X-Linked myopathy with postural muscle atrophy)、肩胛型肌病 (scapuloperoneal myopathy, SPM) 及埃-德二氏肌营养不良 (Emery-Dreifuss muscular dystrophy, EDMD) 4 种肌病与 FHL1 基因异常有关^[13]。XMPMA 为 X 连锁隐性肌病, FHL1 第四 LIM 区错义突变或第二 LIM 区插入突变, 多发生在男性, 30 岁左右发病, 姿势肌萎缩和脊柱弯曲, 伴有其它肌的假性肥大, 肌肉活检无还原体。SPM 为 X 连锁显性肌病有肌萎缩, 不伴有假性肥大。对 EDMD 患者进行基因分析, 在 FHL1 的远端外显子中发现 7 个突变^[14]。2 个突变影响第 3 和 4LIM 区高保守的半胱氨酸, 1 个突变废止了 FHLA 终止密码子, 4 个突变表现为插入或缺失。EDMD 相关的 FHL1 突变^[14] 主要定位于远端外显子 5 到 8, 以前也有报道主要发生在 4 和 5。由于 4 种肌病都可伴有脊柱强直, FHL1 可以是脊柱强直综合征的一个致病基因^[15]。最近 Shalaby

等^[15]报道了一个男性病人临床表现为脊柱强直, 肌肉病理活检发现有还原体, FHL1 第二 LIM 区 3 个氨基酸缺失 (P151-153)。说明 FHL1 突变与一些肌病密切相关。

RBM 临床表现多样, 无鉴别性, 诊断依靠肌肉病理活检。但在有的肌肉病理活检中, 由于受早期或肌肉受累程度的影响, 可能找不到还原体。在有相应的临床表现而缺乏病理学证据时, 也应考虑为 RBM。一些肌病均与 FHL1 突变有关, 还原体并不是 RBM 的特异性表现, 这增加了 RBM 的诊断与鉴别诊断难度。还原体的起源、形成机制、对肌细胞的毒性作用以及 FHL1 对 RBM 的分子作用机制尚未清楚。是什么原因诱发 FHL1 基因突变? 还原体与聚集素蛋白的关系又如何? 还有待于我们进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Astrea G, Schessl J, Clement E, et al. Muscle MRI in FHL1-linked reducing body myopathy. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(10): 689-691.
- [2] Ohsawa M, Liewluck T, Ogata K, et al. Familial reducing body myopathy. *Brain Dev*, 2007, 29(2): 112-116.
- [3] McGrath MJ, Cottle DL, Nguyen MA, et al. Four and a half LIM proteins 1 bind myosin-binding protein C and regulate myosin filament formation and sarcomere assembly. *J Biol Chem*, 2006, 281(11): 7666-7683.
- [4] Carpenter S, Karpati G, Holland P. New observations in reducing body myopathy. *Neurology*, 1985, 35(6): 818-827.
- [5] Kiyomoto BH, Murakami N, Kishibayashi J, et al. Reducing bodies in distalmyopathy with rimmed vacuole formation. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1995, 89(1): 109-111.
- [6] Liewluck T, Hayashi YK, Ohsawa M, et al. Unfolded protein response and aggresome formation in hereditary reducing-body myopathy. *Muscle Nerve*, 2007, 35(3): 322-326.
- [7] Betini E, Salvati G, Apollo F, et al. Reducing body myopathy and desmin storage in skeletal muscle: morphological and biochemical findings. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1994, 87(1): 106-112.
- [8] Shinde A, Nakano S, Kusaka H, et al. Nucleolar characteristics of reducing bodies in reducing body myopathy. *Acta Neuropathol*, 2004, 107(3): 265-271.
- [9] Schessl J, Zou Y, McGrath MJ, et al. Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy. *J Clin Invest*, 2008, 118(3): 904-912.
- [10] Ferrer I, Carmona M, Blanco R, et al. Involvement of clus-

terin and the aggresome in abnormal protein deposits in myofibrillar myopathies and inclusion body myositis. *Brain* 2005, 128(2): 101-108.

[11] Schessl J, Taratuto AL, Sewry C, et al. Clinical, histological and genetic characterization of reducing body myopathy caused by mutations in FHL1. *Brain*, 2009, 132(2): 452-464.

[12] Ikezoe K, Nakagawa M, Osoegawa M, et al. Ultrastructural detection of DNA fragmentation in myonuclei of fatal reducing body myopathy. *Acta Neuropathol*, 2004, 107(5): 439-442.

[13] Cowling BS, Cottle DL, Wilding BR, et al. Four and a half

LIM protein 1 gene mutations cause four distinct human myopathies: A comprehensive review of the clinical, histological and pathological features. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(4): 237-251.

[14] Lucie G, Anne T, Mustafa A, et al. Mutations of the FHL1 Gene Cause Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Am J Human Genet*, 2009, 85(2): 338-353.

[15] Shalaby S, Hayashi YK, Goto K, et al. Rigid spine syndrome caused by a novel mutation in four-and-a-half LIM domain 1 gene (FHL1). *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(12): 959-961.

多系统萎缩研究进展

陈俊¹, 陈勇² 综述 徐俊¹, 赵薛旭¹ 审校

1. 南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏省南京市 210029
2. 德阳市人民医院神经内科, 四川省德阳市 618000

摘要:多系统萎缩(MSA)是一组累及黑质纹状体(运动)、橄榄桥小脑系统(平衡)及自主神经系统的 α -突触核蛋白病。炎症相关基因、细胞色素P450IID6基因等与MSA发病有关。MSA的影像学特征有脑桥“十字征”和“壳核裂隙征”,弥散加权成像(DWI)、¹⁸F-FDG PET, ¹²³I beta-CIT SPECT及¹²³I-MIBG闪烁扫描法等有助于MSA的鉴别诊断。多系统萎缩评估量表(UMSARS)可准确反映MSA严重程度及进展,肛门肌电图为MSA的诊断提供了帮助。Gilman的2008诊断标准促进MSA的早期识别。

关键词:多系统萎缩;影像学;量表;肌电图;诊断

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA),既往称为帕金森叠加综合征,是一种散发,神经系统多部位受累的进行性变性疾病,临床表现为帕金森样症状、小脑性共济失调和自主神经系统(泌尿生殖系统多见)障碍的不同组合^[1]。近年来研究已证实MSA是第2位常见的 α -突触核蛋白病。可分为以帕金森样症状为主,且对多巴胺反应欠佳的MSA-P型(MSA with predominant parkinsonism, MSA-P)以及以小脑性共济失调为主要表现的MSA-C型(MSA with predominant cerebellar ataxia, MSA-C)^[2]。二者均有自主神经系统受累。本文对MSA的风险基因,临床分型,影像学及诊断标准进展做一综述。

1 MSA研究简史^[3]

Dejerine在1900年首次提出橄榄脑桥小脑萎

缩(olivopontocerebellar atrophy, OPCA)的概念,Shy和Drager于1960年提出Shy-Drager综合征(Shy-Drager syndrome, SDS),也称特发性直立性低血压,特点为以帕金森样症状和体位性低血压为主要表现的自主神经系统障碍。1969年,Graham和Oppenheimer提出多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)概念,其将SDS、纹状体黑质变性(striatonigral degeneration, SND)和OPCA看做一个疾病的不同临床表现。近20年来,诸多少突胶质细胞包涵体(glial cytoplasmic inclusions, GCIs)和 α -突触核蛋白(synuclein)在MSA机制的研究,有力推动了MSA诊断标准和分类,而2003年提出的多系统萎缩评分量表(UMSARS)让更多临床医生提高了对MSA的认识和诊治水平^[3]。

基金项目:国家自然科学基金(30700248)

收稿日期:2010-12-04;修回日期:2011-03-17

作者简介:陈俊(1974-),男,主治医师,硕士,主要从事神经退行性疾病和肌肉疾病研究。E-mail:chenjun_74@yahoo.com.cn。