

内质网在神经细胞稳态中的作用

贾砚秋 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内科, 河北省石家庄市 050051

摘要: 内质网是真核细胞中重要的细胞器之一,是蛋白质加工和钙储存的主要场所。内质网不仅本身参与 Ca^{2+} 平衡的调节,还通过与其它细胞器如线粒体相互作用,共同调节神经细胞的各种活动。此外,细胞在内质网应激状态下启动的未折叠蛋白反应,与氧化应激、自噬等细胞反应联系密切,在对抗应激、促进细胞生存或凋亡过程中发挥关键作用。本文就上述各方面对内质网在神经细胞稳态方面的作用作一综述。

关键词: 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 神经细胞稳态; 活性氧; 自噬; 神经退行性疾病

内质网是多种细胞活动的重要中心,参与合成、代谢及对抗细胞内外的应激等,在维持细胞稳态中发挥着决定性的作用^[1]。内质网是真核细胞分泌蛋白、膜结合蛋白及细胞器靶蛋白等处理和折叠的场所,当细胞内存在糖剥夺、 Ca^{2+} 调节异常、病毒感染、缺氧等应激因素时,内质网腔特异的内环境被改变,可导致未折叠蛋白的异常聚集,称内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。真核细胞可启动一系列保守的适应性反应即未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),以对抗 ERS、提高细胞生存率。此时,转录过程受到抑制,帮助蛋白正确折叠的分子伴侣表达上调,以增加内质网处理蛋白的能力;如细胞仍不能恢复蛋白的正确折叠,将发生内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)。未折叠或错误折叠的蛋白继续聚集,可对细胞产生毒性,最终导致细胞死亡^[2,3]。ERS 机制在神经退行性疾病中的作用逐渐受到关注,本文就内质网及其相关机制在维持神经细胞稳态方面作一综述。

1 内质网与神经细胞内钙平衡

内质网是细胞中一种独特的细胞器,同时参与细胞内两大重要功能,一方面帮助新生蛋白正确折叠,另一方面作为细胞内的钙储存库,在与其它细胞器和效应蛋白相互作用中发挥着关键作用;而这两方面之间关系又非常密切。完成初生蛋白的折叠有赖于内质网腔内高浓度的分子伴侣蛋白,而后者中的多数要发挥作用又依赖于高浓度的 Ca^{2+} ;

内质网腔内大部分的 Ca^{2+} 与伴侣蛋白如 Bip / GRP78 (immunoglobulin-binding protein / glucose-regulated protein)、GRP94 (immunoglobulin-binding protein 94)、钙联结蛋白(calnexin)及钙网织蛋白(calreticulin)等呈结合状态。作为细胞内重要的第二信使, Ca^{2+} 在控制突触功能和细胞存活方面发挥着重要作用。就细胞整体来讲, Ca^{2+} 进出内质网与许多信号通路和生理反应联系密切^[4-6]。

细胞质 Ca^{2+} 的调节有赖于内质网膜上转运蛋白的活动,包括由胞质向内质网腔转运 Ca^{2+} 的钙离子泵 SERCA (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium-ATPase) 和 Ca^{2+} 从内质网释放的通道理阿诺碱受体(the ryanodine receptor, RyR) 和三磷酸肌醇受体(the inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, IP3R)^[6],上述两类受体分别存在三种亚型。最近,Alberdi 等^[7] 研究发现, $\text{A}\beta$ 寡聚体可引起星形胶质细胞的内质网伴侣蛋白 Bip / GRP78 表达增加、内质网钙释放,从而升高胞质 Ca^{2+} 浓度,其中 RyR 和 IP3R 相关的 Ca^{2+} 释放参与了此过程,而此种效应可被以上两种受体的阻断剂降低,提示内质网钙稳态失衡导致 ERS 的发生,从而引起胶质细胞增生,这在阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD) 发病过程中可能起着重要作用。此外,Fu 等^[8] 研究表明,自身分泌活动因子/磷酸葡糖异构酶(autoocrine motility factor / phosphoglucose isomerase, AMF / PGI) 对细胞存活具有促进作用,其中,减少内质网的 Ca^{2+} 释放率是其对抗 ERS 反应、保护细胞的重

基金项目: 国家自然科学基金(81241037); 河北省自然科学基金(H2013307046)

收稿日期: 2013-11-25; 修回日期: 2014-03-28

作者简介: 贾砚秋(1986-),女,在读硕士,主要从事认知障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授。主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究工作。E-mail: peiyuanlu@163.com。

要机制。Zherebitskaya 等^[9]发现糖尿病周围神经病变与内质网的钙摄取能力减低有关。可见,内质网钙的储存是一个动态过程,不论是 Ca^{2+} 的释放还是再摄取,均在精细的调节下维持着相对平衡,任何因素打破了这种平衡都有可能引起细胞功能障碍甚至死亡。

2 内质网与线粒体功能

作为细胞内 Ca^{2+} 的重要储存库,内质网不仅本身参与 Ca^{2+} 平衡的调节,还通过与其它细胞器如线粒体、高尔基体等相互作用,共同调节神经细胞的各种活动。研究发现 ERS 调控线粒体的功能和代谢的机制与 Ca^{2+} 的转运有密切关系^[10,11]。

内质网和线粒体的存在对神经细胞突触的活动起关键作用。内质网通常被认为是一种相对固定的连续性细胞结构,然而,研究发现内质网也可形成囊泡样结构,其同样具有钙储库的作用,但是具有一定活动能力,可到达与突触近端相邻区域,通过与线粒体相互作用调节突触的 Ca^{2+} 信号及整体细胞活动^[12]。内质网本身与线粒体动力学高度相关,其常与线粒体之间形成连接结构,称为线粒体相关的内质网膜(mitochondria-associated ER membranes, MAMs),即使在线粒体分裂活动中,这种连接结构仍然可以保留^[13]。Ⅲ型 IP3R 存在于 MAMs 中,在调节线粒体中 Ca^{2+} 浓度起重要作用^[14]。电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)是近年来发现的一种存在于线粒体外膜的离子通道,其通过 GRP75(immunoglobulin-binding protein 75)与内质网膜上的 I 型 IP3R 链接,成为两种细胞器间 Ca^{2+} 流通的桥梁^[14]。

以 AD 为例,内质网(特别是 MAMs)功能的改变可引起钙信号缺陷,导致 Ca^{2+} 平衡失调、线粒体减少现象^[15,16]。此外,Area-Gomez 等^[17]研究表明,MAMs 功能及内质网与线粒体之间的相互作用在早老素突变细胞以及 AD 病人的成纤维细胞中明显增加;随后 Hedskog 等^[18]提出, $\text{A}\beta$ 可导致内质网与线粒体的接触点增多及线粒体内钙离子浓度升高。提示内质网与线粒体的相互作用可能在 AD 的病理过程中发挥重要作用。不仅在 AD,持续的 ERS 和线粒体功能障碍是多种神经退行性疾病的重要特征。研究表明,线粒体功能障碍及结构损伤参与了帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发病过程^[19]。上述结论提示内质网-线粒体轴(ER-mitochondrial axis)可能参与了神经细胞的代谢改

变,从而与其它病理机制共同导致了疾病的发生^[20]。

3 内质网与 ROS

在 ERS 的早期阶段, Ca^{2+} 从内质网释放,其中大部分被线粒体摄取,导致线粒体基质 Ca^{2+} 浓度升高,从而刺激线粒体代谢,产生 ROS。此外,由于内质网中蛋白折叠或重新折叠是一个高度耗能的过程,ERS 发生时,由蛋白错误折叠引起的 ATP 耗竭同样可以刺激线粒体氧化磷酸化,以增加 ATP 和 ROS 的产生^[21]。研究认为持续的 UPR 能导致氧化应激、从而导致细胞死亡^[22]。与此机制相反的是,Yokouchi 等^[23]研究表明,ROS 的大量产生可继发引起 ERS,即 ROS 可抑制 Ca^{2+} -ATP 酶,以致钙储库耗竭,最终引起 ERS。另外,氧化应激产生的氧化修饰后的异常蛋白亦可导致 ERS^[24]。氧化应激和 ERS 是近年来研究较多的两种病理现象。当细胞内外环境发生变化时,二者常常同时存在。病理性细胞死亡是某些组织功能障碍的共同特征,而 ERS 和氧化应激逐渐被认识到是病理性细胞死亡的诱因^[25,26]。Li 等^[27]研究认为,某些 ERS 相关信号可诱导 NADPH 氧化酶合成以及 NADPH 氧化酶介导的氧化应激,后者又进一步通过双链 RNA 激活蛋白激酶样内质网激酶(double stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase, PERK)通路引起 CAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)增加,从而促进凋亡;敲除 NADPH 氧化酶亚基 2 基因或抗氧化剂处理可阻断 ERS 凋亡通路。

如上所述,ROS 的产生和 ERS 反应之间存在交互作用,有文献将氧化应激与 ERS 之间的级联反应称之为 ROS-UPR stress cascade,认为其可能是细胞在病理状态下的自我防御机制,通过合理调控炎症反应核心转录因子 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的活动而达到保护细胞内环境的稳定、抑制凋亡的作用^[21,24]。其中, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的活化也是内质网超负荷反应(endoplasmic reticulum-overload response, EOR)的后果之一,继而诱导白介素等细胞因子的生成^[28]。

4 内质网与神经细胞凋亡

越来越多的证据表明,内质网在调节多种细胞、包括神经元的存活与凋亡方面发挥着枢纽性的作用,而且认为内质网 Ca^{2+} 释放增加是 ERS 导致的凋亡的起始因素^[1,4]。内质网本身具有一定的对抗应激的能力,即启动 UPR,此时,内质网膜上的

三个传感器,即 PERK、肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme-1, IRE1) 及活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 与 Bip/GRP78 脱离,呈激活状态,将信息传递至胞浆和胞核。其中,PERK 将核糖体真核起始因子 2 (eukaryotic initiation factor 2, eIF2) 磷酸化,从而抑制核糖体组装,减少蛋白合成。这种负性调节不仅减少了内质网的蛋白堆积的负担,而且提高了 ATP 在蛋白折叠及降解过程中的利用率。IRE1 促进下游的 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 的 mRNA 发生剪接,形成有活性的 sXBP1,并和 ATF6 及其下游分子共同促进 UPR 相关靶基因转录,如内质网分子伴侣 GRP78 以及 ERAD 相关基因 EDEM (ER degradation-enhancing α -mannosidase-like protein)、ERdj4 等,以增强内质网折叠蛋白的能力并促进错误折叠蛋白的降解^[29]。ERS 发生时,Bip/GRP78 尚可与内质网膜的 caspase12 结合并抑制其表达^[30]。近年来研究发现,在非致死性 ERS 情况下,内质网膜上的同型半胱氨酸诱导的内质网蛋白 (homocysteine-induced ER protein, Herp) 表达增加,以稳定内质网 Ca^{2+} 浓度、保护线粒体功能并抑制 caspase3 活化,达到促进细胞生存的作用^[4]。当 UPR 不足以使细胞对抗应激时,CHOP 等内质网相关的促凋亡因子表达增加、caspase12 活化并激活下游 caspase9、caspase3,最终导致凋亡发生。然而,持久的 UPR 活动也意味着 ERS 不能缓解以及细胞内稳态失衡,此时,细胞将生存还是死亡将决定于 ERS 是否能及时缓解;若细胞内稳态遭到破坏,UPR 将作为凋亡的执行人,去除组织中的损伤细胞^[31]。

5 内质网与自噬

自噬现象是细胞清除异常聚集蛋白的基本途径之一,最近有观点认为自噬与 ERS 之间存在直接联系,在维持神经细胞稳态中发挥着关键作用。目前将自噬分为三种类型:巨自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy) 及分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)。通常所讲的自噬一般指巨自噬,是细胞内通过溶酶体途径清除聚集的异常蛋白及损伤的细胞器的重要方式。当异常蛋白积累到一定程度后,ERAD 可能处于饱和状态,更多的蛋白将积聚于内质网腔。此时,内质网部分批量地降解能更好地清除异常蛋白,从而恢复细胞稳态。从分子层面来看,内质网膜上的三个传感器启动 UPR,继而促进某些转录因子的表达

(例如 XBP1 等),从而上调参与蛋白处理的一些靶基因表达,其中包括自噬相关蛋白,以增强自噬,达到保护细胞的目的^[32]。研究发现,在 AD 患者大脑中存在颗粒空泡变性 (granulovacuolar degeneration, GVD),其中含有 ERS 标志性蛋白;在此种神经元中微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3) 等自噬标志性蛋白也有所增加^[33]。Hoyer-Hansen 等^[34,35] 提出,内质网通过 IP3 受体和 Bcl2 与自噬现象相关联,并认为胞质 Ca^{2+} 浓度升高可有效地诱导自噬发生;在 AD 患者的大脑中,神经细胞发生 ERS 时,自噬是 UPR 中异常聚集蛋白降解的主要途径,而非蛋白酶体途径。有观点认为,在 Tau 蛋白沉积形成神经纤维缠结之前,UPR 已经被激活。故对 ERS 及自噬相关机制的调节有可能成为 AD 早期干预的途径。

尽管 UPR 在细胞内信号调节、帮助细胞适应各种应激及维持细胞稳态中的作用被广泛研究,但是内质网的形态学改变以及 ERS 的损伤对细胞存亡的决定性并不完全清楚。此外,除了 UPR 三条经典通路外是否有其它信号通路参与了 ERS 的发生及内质网腔中的未折叠或错误折叠蛋白的清除,目前尚未可知^[29]。

Sanz 等^[36] 发现单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 抑制剂预处理培养细胞可以减少 XBP1 剪接及 CHOP 表达,降低 ERS 诱导剂导致的细胞死亡。MAO 抑制剂目前应用于缓解帕金森病的症状。此研究结果提示 MAO 抑制剂有可能通过调节 ERS 相关信号而发挥治疗作用,使人们对神经退行性疾病的治疗有了新的认识。由于内质网损伤机制不论在结构还是功能方面均与细胞各种病理生理过程密切相关,对相关机制研究的不断深入对神经退行性疾病研究领域具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Su J, Zhou L, Kong X, et al. Endoplasmic reticulum is at the crossroads of autophagy, inflammation, and apoptosis signaling pathways and participates in the pathogenesis of diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 193461.
- [2] Chakrabarti A, Chen AW, Varner JD. A review of the mammalian unfolded protein response. *Biotechnol Bioeng*, 2011, 108(12): 2777-2793.
- [3] Stetler RA, Gan Y, Zhang W, et al. Heat shock proteins: cellular and molecular mechanisms in the central nervous system. *Prog Neurobiol*, 2010, 92(2): 184-211.

- [4] Chan SL, Fu W, Zhang P, et al. Herp stabilizes neuronal Ca^{2+} homeostasis and mitochondrial function during endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem*, 2004, 279 (27): 28733-28743.
- [5] Eletto D, Dersh D, Argon Y. GRP94 in ER quality control and stress responses. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(5): 479-485.
- [6] Smali SS, Pereira GJ, Costa MM, et al. The role of calcium stores in apoptosis and autophagy. *Curr Mol Med*, 2013, 13 (2): 252-265.
- [7] Alberdi E, Wyssenbach A, Alberdi M, et al. Ca^{2+} -dependent endoplasmic reticulum stress correlates with astrogliosis in oligomeric amyloid beta-treated astrocytes and in a model of Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 2013, 12(2): 292-302.
- [8] Fu M, Li L, Albrecht T, et al. Autocrine motility factor/phosphoglucose isomerase regulates ER stress and cell death through control of ER calcium release. *Cell Death Differ*, 2011, 18(6): 1057-1070.
- [9] Zherebitskaya E, Schapansky J, Akude E, et al. Sensory neurons derived from diabetic rats have diminished internal Ca^{2+} stores linked to impaired re-uptake by the endoplasmic reticulum. *ASN Neuro*, 2012, 4(1) .
- [10] Cardenas C, Miller RA, Smith I, et al. Essential regulation of cell bioenergetics by constitutive InsP3 receptor Ca^{2+} transfer to mitochondria. *Cell*, 2010, 142(2): 270-283.
- [11] Troncoso R, Vicencio JM, Parra V, et al. Energy-preserving effects of IGF-1 antagonize starvation-induced cardiac autophagy. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(2): 320-329.
- [12] Mironov SL, Symonchuk N. ER vesicles and mitochondria move and communicate at synapses. *J Cell Sci*, 2006, 119 (Pt 23): 4926-4934.
- [13] Friedman JR, Lackner LL, West M, et al. ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science*, 2011, 334 (6054): 358-362.
- [14] Patergnani S, Suski JM, Agnoletto C, et al. Calcium signaling around Mitochondria Associated Membranes (MAMs). *Cell Commun Signal*, 2011, 9: 19.
- [15] Small DH. Dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2009, 34 (10): 1824-1829.
- [16] Yu JT, Chang RC, Tan L. Calcium dysregulation in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Prog Neurobiol*, 2009, 89(3): 240-255.
- [17] Area-Gomez E, Del Carmen Lara Castillo M, Tambini MD, et al. Upregulated function of mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease. *EMBO J*, 2012, 31(21): 4106-4123.
- [18] Hedskog L, Pinho CM, Filadi R, et al. Modulation of the endoplasmic reticulum-mitochondria interface in Alzheimer's disease and related models. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(19): 7916-7921.
- [19] 马耀华,王雪晶,荆婧,等. 1-甲基-4-苯基吡啶离子调控线粒体自噬对线粒体氧化应激损伤的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(6): 489-493.
- [20] Bravo R, Parra V, Gatica D, et al. Endoplasmic reticulum and the unfolded protein response: dynamics and metabolic integration. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, 301: 215-290.
- [21] Bhandary B, Marahatta A, Kim HR, et al. An involvement of oxidative stress in endoplasmic reticulum stress and its associated diseases. *Int J Mol Sci*, 2012, 14(1): 434-456.
- [22] Haynes CM, Titus EA, Cooper AA. Degradation of misfolded proteins prevents ER-derived oxidative stress and cell death. *Mol Cell*, 2004, 15(5): 767-776.
- [23] Yokouchi M, Hiramatsu N, Hayakawa K, et al. Involvement of selective reactive oxygen species upstream of proapoptotic branches of unfolded protein response. *J Biol Chem*, 2008, 283(7): 4252-4260.
- [24] Nakajima S, Kitamura M. Bidirectional regulation of NF- κ B by reactive oxygen species: A role of unfolded protein response. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65C: 162-174.
- [25] Chan SR, Chandran B. Characterization of human herpesvirus 8 ORF59 protein (PF-8) and mapping of the processivity and viral DNA polymerase-interacting domains. *J Virol*, 2000, 74(23): 10920-10929.
- [26] Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(12): 1013-1030.
- [27] Li G, Scull C, Ozcan L, et al. NADPH oxidase links endoplasmic reticulum stress, oxidative stress, and PKR activation to induce apoptosis. *J Cell Biol*, 2010, 191(6): 1113-1125.
- [28] Paschen W, Douthett J. Disturbance of endoplasmic reticulum functions: a key mechanism underlying cell damage? *Acta Neurochir Suppl*, 1999, 73: 1-5.
- [29] Ogata M, Hino S, Saito A, et al. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(24): 9220-9231.
- [30] Sun FC, Wei S, Li CW, et al. Localization of GRP78 to mitochondria under the unfolded protein response. *Biochem J*, 2006, 396(1): 31-39.
- [31] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, 2011, 334 (6059): 1081-1086.
- [32] Vidal RL, Hetz C. Crosstalk between the UPR and autophagy pathway contributes to handling cellular stress in neurodegenerative disease. *Autophagy*, 2012, 8(6): 970-972.
- [33] Nijholt DA, de Graaf TR, van Haastert ES, et al. Endoplas-

mic reticulum stress activates autophagy but not the proteasome in neuronal cells: implications for Alzheimer's disease. *Cell Death Differ*, 2011, 18(6): 1071-1081.

- [34] Hoyer-Hansen M, Jaattela M. Connecting endoplasmic reticulum stress to autophagy by unfolded protein response and calcium. *Cell Death Differ*, 2007, 14(9): 1576-1582.
- [35] Hoyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, et al. Con-

trol of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2. *Mol Cell*, 2007, 25(2): 193-205.

- [36] Sanz E, Quintana A, Hidalgo J, et al. PF9601N [N-(2-propynyl)-2-(5-benzyloxy-indolyl) methylamine] confers MAO-B independent neuroprotection in ER stress-induced cell death. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 41(1): 19-31.

肌源性因素在躯干前曲症发病中的研究进展

周艳雯, 肖莉彬 综述 靳令经 审校
同济大学附属同济医院神经内科, 上海市 200065

摘要: 躯干前曲症是指站立位时躯干的异常弯曲, 于行走时加重, 仰卧位时缓解, 伴或不伴有疼痛。其发病机制不清, 既可单独发生, 亦可伴发于帕金森病及各种肌病。随着 MRI 和肌活检技术的发展, 显示肌源性因素可能通过多种机制参与躯干前曲症发病, 包括椎旁肌变性、腹壁及相关躯干屈曲肌群过度收缩等多种因素。本文就其研究进展进行综述。

关键词: 躯干前曲症、帕金森病、原发性肌病

躯干前曲症 (camptocormia, CC) 一词来源于希腊语 “kamptos” (指弯曲, 屈身) 和 “kormos” (指躯干)^[1], 指患者站立位时躯干异常弯曲, 症状于行走时加重, 仰卧位缓解, 伴或不伴有疼痛。躯干前曲症既可单独发生, 亦可继发于帕金森病及各种肌病。其发病机制尚未被阐明, 既可以由基底节区病变导致的帕金森病及肌张力障碍所致, 亦可能由躯干抗重力肌群变性等多种原因引起^[2]。随着电生理技术、功能磁共振技术和肌肉活检的广泛应用, 肌源性因素在其发生、发展及选择治疗方案中的作用越来越受到重视。

1 特发性躯干前曲症中的肌源性因素

特发性躯干前曲症患者多表现为胸腰椎前倾, 为维持重心患者常伴有骨盆后移和膝关节弯曲, 部分患者可伴有背痛, 无其他症状体征, 家族史多为阴性。其发病机制不明, 亦无特发性躯干前曲症的相关流行病学报道。

一项回顾性研究显示, 多于 50% 的特发性躯干前曲症患者存在阳性肌病家族史^[3], 提示特发性

躯干前曲或与肌肉疾病有关。Laroche 等^[4] 提出特发性躯干前曲症可能由肌肉病变导致, 该研究对 27 名特发性躯干前曲症患者进行 CT/MRI 检查发现, 胸腰部椎旁肌肉呈现与原发性肌营养不良相似的低密度和信号不均一改变; 椎旁肌肌电图显示肌源性损害改变; 部分患者肌活检示破碎红纤维 (ragged-red fibers, RRF) 和线粒体结构改变。亦有研究发现特发性躯干前曲症患者椎旁肌出现与年龄无关的纤维组织增加, 并推测这一征象可能是躯干前曲的特征性表现^[5]。Shinjo 等^[6] 通过电生理检查发现腰骶部椎旁肌呈现慢性对称性肌病样改变, 局部肌活检示肌肉组织萎缩而无炎症, 通过矫正法和物理治疗后患者病情保持稳定。此外, Oerlemans 等^[7] 提出, 特发性躯干前曲可能是一种原发性迟发未分类肌病的晚期表现, 这种肌病主要累及轴向肌群。

特发性躯干前曲症患者肌肉异常的范围并非局限于椎旁肌, 有文献报道臀部肌肉也会发生类似的病理改变^[8]。不同部位肌肉电生理改变亦不相同, Heig 等针对躯干前曲患者行多裂肌、髂肋肌和

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81371403)

收稿日期: 2013-11-29; 修回日期: 2014-03-28

作者简介: 周艳雯 (1991-), 女, 本科在读, 主要从事神经肌肉疾病的研究。

通讯作者: 靳令经 (1975-), 男, 副主任医师, 医学博士, 主要从事运动障碍性疾病的临床及基础研究。