

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-benzoyloxy-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)<sup>[1]</sup>, 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<sup>[2]</sup>。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<sup>[3]</sup>, 提示特发性

躯干前曲或与肌肉疾病有关。Laroche 等<sup>[4]</sup>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<sup>[5]</sup>。Shinjo 等<sup>[6]</sup>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<sup>[7]</sup>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<sup>[8]</sup>。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。

最长肌 EMG 检查发现,患者多裂肌插入电位消失,而最长肌和髂肋肌插入电位增强,进而提出躯干前曲症是一种主要累及多裂肌的肌膜不稳定性肌病,而臀部或脊柱的屈曲痉挛可能是维持姿势的代偿现象。值得一提的是正常老年人椎旁肌亦可能出现脂肪浸润及肌细胞萎缩变性等退行性改变,其程度及发生率均低于躯干前曲患者<sup>[4]</sup>。究竟相应改变到什么程度时会引起躯干前曲有待进一步研究。

## 2 原发性肌病继发的躯干前曲症

各种原发性肌病累及躯干肌群后均有可能继发躯干前曲症,包括强直性肌营养不良症 I 型<sup>[5]</sup>、近端肌强直性肌病、面肩胛肱型肌营养不良症<sup>[9]</sup>、远端型肌营养不良、女性假肥大型肌营养不良 DMD 基因携带者<sup>[10]</sup>、线状体肌病、轴性肌病<sup>[11]</sup>和肌原纤维肌病<sup>[12]</sup>。此类患者除躯干前曲外,还可伴有相应原发性肌病的典型临床表现,如强直性肌营养不良患者面容瘦长,咬肌萎缩,持续握拳后不能立即将手松开等,故针对躯干前曲症患者应仔细评估其症状、体征,并进行相关检查以排除原发性肌病。

不同类型原发性肌病受累的主要肌群不同,但出现躯干前曲时均会伴有椎旁肌肉受累的表现。假肥大型肌营养不良 DMD 基因携带者四肢近端肌群 EMG 示肌源性损害,MRI 示竖脊肌脂肪浸润,而腰肌未见受累<sup>[10]</sup>。强直性肌营养不良 I 型患者 EMG 示多组肌肉失神经电位,CT、MRI 示胸腰部肌肉大量脂肪浸润伴肌肉低密度及整个脊柱椎间盘退行性变,组织学分析示肌纤维增多<sup>[5]</sup>。在 DMD 基因携带者的腰部 MRI 示竖脊肌不对称性脂肪样变<sup>[10]</sup>。椎旁肌病变破坏了脊柱矢状面的力学稳定性,从而导致躯干前曲。

目前为止,已经报道与躯干前曲发生有关的肌病基因有轴性肌病的 RYR1<sup>[11,13]</sup>,I 型萎缩性肌强直的 DMPK 基因<sup>[5]</sup>,肌营养不良中的 dysferlin 基因、DYSF 基因<sup>[14]</sup>和远端肌病基因<sup>[15]</sup>。

## 3 继发性肌病伴发躯干前曲症

继发性肌肉病变伴发躯干前曲多为散发病例报道,同样由病变累及椎旁肌所致,包括甲状腺功能减退性肌病<sup>[16]</sup>、炎性肌病(如皮肌炎、多肌炎)<sup>[17]</sup>、副肿瘤综合征、包涵体肌病<sup>[18,19]</sup>和重症肌无力<sup>[20]</sup>。

甲状腺功能减退性肌病患者 MRI 显示上段椎旁肌萎缩,伴胸棘肌和胸最长肌密度增高,活检示肌纤维呈多形性改变而并未发现炎症改变,椎旁肌 II 型纤维减少<sup>[16]</sup>。椎旁肌易受累及可能与其肌球

蛋白亚型、钙循环通路和相关调节蛋白基因背景的差异有关,但具体机制有待进一步研究<sup>[16]</sup>。

对于多数继发性肌肉病变,针对其原发病进行治疗后躯干前曲可得到改善。有报道显示多肌炎患者通过激素治疗后症状改善明显<sup>[17]</sup>。Delcey 等<sup>[21]</sup>的研究中,4 例炎性肌病患者接受了激素-免疫球蛋白治疗或环孢菌素治疗,其中 3 例有效。

## 4 肌源性因素在帕金森伴发躯干前曲症中的作用

躯干前曲多见于帕金森患者,一项回顾性研究中,69% 的躯干前曲症患者伴有帕金森病,流行病学统计示约 6%~7% 的帕金森患者伴有躯干前曲症<sup>[22]</sup>。我国一项观察性研究显示国内 6.5% 的帕金森患者晚期会发展成躯干前曲症<sup>[23]</sup>。部分研究认为帕金森伴发的躯干前曲主要是由于纹状体及其与网状脊髓束或丘脑联络部位的病变所致,患者出现类似于肌张力障碍或肌强直样改变导致相关肌肉异常收缩引起躯干前曲<sup>[24]</sup>。亦有研究认为基底节或脑干处非多巴胺能神经元功能失调是帕金森患者出现躯干前曲症状的发病机制,这一说法有助于解释为什么多数患者对多巴胺不敏感<sup>[25]</sup>。深部电刺激可使部分患者症状得到缓解,Umemura 等<sup>[26]</sup>对 18 例患者进行双侧丘脑底核电刺激,其中 9 例迅速改善,4 例在反复治疗后好转。

对多数患者来说,左旋多巴治疗无效,但也有大剂量左旋多巴治疗有效的相关病例报道<sup>[27]</sup>,同时,部分患者通过腹直肌、髂腰肌注射肉毒毒素 A 或背重物治疗<sup>[24]</sup>有助于缓解症状,这些现象提示伴发肌张力障碍可能是帕金森病患者躯干前曲症的发病机制之一,同时也提示降低屈曲躯干肌肉的收缩力量可能成为对症治疗选择之一。

近年来亦有研究认为椎旁肌变性可能是帕金森病伴发躯干前曲症的主要因素之一,其依据除左旋多巴改善患者躯干前曲症状疗效差外,还有 MRI 显示胸椎椎旁肌萎缩、脂肪样变性,EMG 示肌病样表现<sup>[28]</sup>;通过对 14 例帕金森病伴发躯干前曲患者椎旁肌活检,发现患者 I 型肌纤维肥大、II 型肌纤维缺失等特征性改变,其严重程度与躯干前曲症的严重程度正相关<sup>[29]</sup>。但是,帕金森患者的这种肌肉病变是继发于姿势异常还是原发改变尚有待进一步研究阐明。

## 5 肌源性因素在肌张力障碍导致的躯干前曲症发病中的作用

原发性肌张力障碍也可出现躯干前曲症状,采

用EMG可在患者腹肌处检测到群放电位,苍白球深部电刺激治疗有助于缓解该类症状<sup>[30]</sup>。腹壁及躯干屈曲肌肉异常收缩参与了前躯干动作的发生,亦可将其作为治疗靶点局部注射肉毒毒素缓解症状。

## 6 总结与展望

躯干前曲症病因复杂,肌源性因素可能直接或间接参与躯干前曲的发病。其中,椎旁肌病变伴有功能衰退可能是其发生发展的主要因素之一,腹壁及相关躯干屈曲肌群亦可能通过过度收缩参与帕金森及肌张力障碍伴发躯干前曲症的发病。MRI结合EMG检查有助于进行躯干前曲症病因的分析及治疗方案的选择。

## 参 考 文 献

- [1] Karbowski K. The Old and the New Camptocormia. *Spine*, 1999, 24(14): 1494-1498.
- [2] Spuler S, Krug H, Klein C, et al. Myopathy causing camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Mov Disord*, 2010, 25(5): 552-559.
- [3] Azher SN, Jankovic J. Camptocormia, pathogenesis, classification and response to therapy. *Neurology*, 2005, 65(3): 355-359.
- [4] Laroche M, Delisle MB, Aziza R, et al. Is camptocormia a primary muscular disease? *Spine*, 1995, 20(9): 1011-1016.
- [5] Dupeyron A, Stober N, Gelis A, et al. Painful camptocormia: the relevance of shaking your patient's hand. *Eur Spine J*, 2010, 19(2): S87-S90.
- [6] Shinjo SK, Torres SC, Radu AS. Camptocormia: a rare axial myopathy disease. *Clinics (Sao Paulo)*, 2008, 63(3): 416-417.
- [7] Oerlemans WG, de Visser M. Dropped head syndrome and bent spine syndrome: two separate clinical entities or different manifestations of axial myopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65(2): 258-259.
- [8] Lassoued S, Laroche M. Fatty involution of the gluteus medius muscles: a late-onset girdle myopathy? *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41(3): 477-481.
- [9] Kottlors M, Kress W, Meng G, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with isolated axial myopathy and bent spine syndrome. *Muscle Nerve*, 2010, 42(2): 273-275.
- [10] Findlay AR, Lewis S, Sahenk Z, et al. Camptocormia as a late presentation in a manifesting carrier of duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 2013, 47(1): 124-127.
- [11] Jungbluth H, Lillis S. Late-onset axial myopathy with cores due to a novel heterozygous dominant mutation in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(5): 344-347.
- [12] Renard D, Castelnovo G, Fernandez C, et al. Camptocormia as presenting sign in myofibrillar myopathy. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(11): 987-989.
- [13] Løfseth S, Voermans NC, Torbergsen T, et al. A novel late-onset axial myopathy associated with mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *J Neurol*, 2013, 260(6): 1504-1510.
- [14] Gáti I, Danielsson O, Gunnarsson C, et al. Bent spine syndrome: a phenotype of dysferlinopathy or a symptomatic DYSF gene mutation carrier. *Eur Neurol*, 2012, 67(5): 300-302.
- [15] Revuelta GJ. Anterocollis and camptocormia in Parkinsonism: a current assessment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(2): 386-391.
- [16] Kim JM, Song EJ, Seo JS, et al. Polymyositis-like syndrome caused by hypothyroidism, presenting as camptocormia. *Rheumatol Int*, 2009, 29(3): 339-342.
- [17] Kuo SH, Vullaganti M, Jimenez-Shahed J, et al. Camptocormia as a presentation of generalized inflammatory myopathy. *Muscle Nerve*, 2009, 40(6): 1059-1063.
- [18] Goodman BP, Liewluck T, Crum BA, et al. Camptocormia due to inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2012, 14(2): 78-81.
- [19] 石志鸿, 纪勇. 包涵体肌病伴 Paget 骨病和额颞叶痴呆临床及病理特点. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(3): 270-274.
- [20] Devic P, Choumert A, Vukusic S, et al. Myopathic camptocormia associated with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(8): 1488-1489.
- [21] Delcey V, Hachulla E, Michon-Pasturel U, et al. Camptocormia: a sign of axial myopathy. Report of 7 cases. *Rev Med Interne*, 2002, 23(2): 144-154.
- [22] Wrede A, Marqraf NG, Goebel HH, et al. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(3): 419-432.
- [23] Song W, Guo X, Chen K, et al. Camptocormia in Chinese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2014, 337(1-2): 173-175.
- [24] Gerton BK, Theeler B, Samii A. Backpack treatment for camptocormia. *Mov Disord*, 2010, 25(2): 247-248.
- [25] Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(11): 1223-1228.
- [26] Umemura A, Oka Y, Ohkita K, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on postural abnormality in Parkinson

- disease. *Muscle Nerve*, 2010, 112(6): 1283-1288.
- [27] Oh YS, Kim JS, Chung SW, et al. Camptocormia: as the first sign of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(2): 370-372.
- [28] Margraf NG, Wrede A, Rohr A, et al. Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: a focal myopathy of the paravertebral muscles. *Mov Disord*, 2010, 25(5): 542-551.
- [29] Wrede A, Margraf NG, Goebel HH, et al. Myofibrillar disorganization characterizes myopathy of camptocormia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(3): 419-432.
- [30] Takei A, Hamada S, Homma S, et al. Amelioration of subacute camptocormia in multiple system atrophy by protirelin tartrate. *Mov Disord*, 2009, 24(13): 2022-2023.

## 蛋白激酶 B 在神经突起生长中的作用

唐蔚<sup>1</sup> 综述 匡洪宇<sup>2</sup> 审校

1. 哈尔滨医科大学第一临床医学院/哈尔滨医科大学第一临床医学院内分泌科, 黑龙江省哈尔滨市 150001
2. 哈尔滨医科大学第一临床医学院内分泌科二病房, 黑龙江省哈尔滨市 150001

**摘要:** 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K) 关键的下游效应因子蛋白激酶 B(PKB/Akt) 表达水平的高低影响着神经元突起的形态, 对突起的生长具有举足轻重的作用。本文叙述了 Akt 如何影响神经突起生长, 涉及突起长度、分支数目、轴突直径、轴突长度、轴突形成、轴突再生、树突直径等神经突起生长方面, 还通过 Akt 下游信号通路多种底物的作用来探讨 Akt 促进突起生长涉及的复杂机制, 为探讨神经变性疾病的治疗提供新的理论依据。

**关键词:** 蛋白激酶 B; 神经突起; 机制

突起是神经细胞重要成分。即便胞体未受到严重损伤, 如果神经突起发生不可逆损伤, 神经元无法避免死亡的下场, 因此突起保护应该引起足够的重视, 成为神经保护的目标之一。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 是调节神经突起生长的重要蛋白激酶, 影响着细胞骨架的稳定性。原代神经元的相关研究证实 Akt 促进神经生长, 是神经突起生长的关键调节蛋白<sup>[1]</sup>, 还在突触生成<sup>[2]</sup>和神经递质传递<sup>[3]</sup>中发挥举足轻重作用。Akt 活性的调控具有巨大的潜在治疗价值, 尤其为神经变性疾病的治疗提供了思路, 故很有必要研究 Akt 影响神经突起生长的具体机制。

### 1 Akt 在突起生长中的作用

#### 1.1 Akt 对突起长度的影响

轴突和树突(统称为神经突起)伸长, 形成连接其他神经元或细胞的突触, 因而构建了神经网络<sup>[4]</sup>。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 在

突起伸长、直径增加和分支增多方面起到的作用已经得到了实验证实。

突起延长, 末端的生长锥迁移使得突起延伸。Akt 促进原代神经元突起伸长。但是, 一些关于大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞(PC12 细胞)的研究结果显示磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路并没有促进突起生长。在 Kamata 等<sup>[5]</sup>的研究中, Akt 在辛酸诱导的 PC12 细胞突起生长中起到的作用微不足道。辛酸处理的 PC12 细胞明显表达  $\beta$ III-微管蛋白, 促分裂原活化蛋白激酶(p38-mitogen activated protein kinase, p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun amino-terminal kinase, JNK) 通路上调, 但是 Akt 磷酸化未见增加。此外, PI3K 阻滞剂对突起生长并无影响, p38 MAPK 和 ERK 阻滞剂却可以强烈阻滞突起生长。在 Akt 失活的 PC12 细胞

收稿日期: 2013-11-29; 修回日期: 2014-04-02

作者简介: 唐蔚(1988-), 女, 在读临床七年制, 主要从事糖尿病神经病变的研究。

通讯作者: 匡洪宇(1967-), 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事糖尿病的研究。