

临床神经科学前沿

○ 主 编 盛树力

LINCHUANGSHENJING
KEXUEQIANYAN

北京大学医学出版社

临床神经科学前沿

盛树力 主编

北京大学医学出版社

LINCHUANG SHENJING KEXUE QIANYAN

图书在版编目(CIP)数据

临床神经科学前沿/盛树力主编. —北京:北京大学
医学出版社, 2003. 7

ISBN 7-81071-470-8

I. 临… II. 盛… III. 神经病学—研究
IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 040396 号

北京大学医学出版社出版发行

(100083 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内 电话:010-82802230)

责任编辑:胡梦娟

责任校对:兰 晶

责任印制:郭桂兰

北京地泰德印刷公司印刷 新华书店经销

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:31 字数:757 千字

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷 印数:1—2100 册

定价:65.00 元

版权所有 不得翻印

北京市自然科学基金委员会

资助出版

主编 盛树力

编者 (以章节先后为序)

- | | |
|------------|--|
| 薛启冥 | 北京友谊医院神经内科 |
| 李勇杰 | 首都医科大学宣武医院 北京功能神经外科研究所 |
| 徐群渊 | 首都医科大学 北京神经科学研究所 |
| 王得新 | 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科 |
| 李坤成 | 首都医科大学宣武医院放射科 |
| 王 亮 | 首都医科大学宣武医院放射科 |
| 庄 平 | 首都医科大学宣武医院 北京功能神经外科研究所 |
| Grafman J. | Medical neurology branch, Cognitive neuroscience section,
NINDS, NIH, USA |
| 刘树森 | 中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室 |
| 盛树力 | 首都医科大学宣武医院 北京脑老化重点实验室 |
| 吴建中 | 北京市神经外科研究所 |
| 丁成云 | 北京市神经外科研究所 |
| 刘荣玉 | 安徽医科大学第一附属医院 |
| 包爱民 | 安徽医科大学第一附属医院 |
| 张铁梅 | 卫生部北京老年医学研究所 |
| 胡祥友 | 安徽医科大学第一附属医院 |
| 周江宁 | 安徽医科大学第一附属医院 |
| 左明雪 | 北京师范大学生命科学学院 |
| 彭卫民 | 北京师范大学生命科学学院 |
| 印大中 | 湖南师范大学生命科学学院衰老生化实验室 |
| 林 贤 | 中山医科大学脑研究室 |
| 姚志彬 | 中山医科大学脑研究室 |
| 马云川 | 首都医科大学宣武医院 PET 中心 |
| 罗祖明 | 四川大学华西临床医学院华西医院神经内科 |
| 张久之 | 四川大学华西临床医学院华西医院神经内科 |
| 陈 彪 | 首都医科大学宣武医院老年所 |
| 李丰桥 | 北京大学神经科学研究所 |
| 王晓民 | 北京大学神经科学研究所 |
| 李文彬 | 解放军总医院老年医学研究所 |
| 王鲁宁 | 解放军总医院老年医学研究所 |
| 张京立 | 解放军总医院老年医学研究所 |

内容提要

本书由首都医科大学宣武医院北京脑老化重点实验室盛树力研究员主编,由国内 31 位临床神经病学家和神经科学家编写的有关临床神经系统疾病的发病机理和防治的最新进展。内容涉及当前国际上的许多研究热点,本书可供临床医生和科研工作者参阅。

前 言

临床神经科学系指以神经系统疾病为中心的从发病机理到防治的科学研究,将医院的常规诊治提高到进行科学研究的范畴。临床神经科学的最终目的是为病人,为人类健康谋取最大效益。在最大限度保证病人根本利益前提下,积极开展临床研究,因此,研究不仅在实验室,而且也在病房,不仅是动物,而且也对人。病人不仅是治疗对象,也是研究对象。在充分的实验研究基础上对人进行的研究是临床神经科学最重要最有价值的环节。对草率和不正当目的的临床研究应予以斥责。

临床神经科学是将神经科学基础研究与日俱进的成果结合临床实践进行研究,也是将临床实践中的重大问题通过基础研究来探索以求解决。因此要求临床神经科学工作者具有不仅是临床诊治的知识,也需要坚实的神经科学的基础知识,才能将神经科学的最新成果应用到临床。我国临床神经科学界人才济济,老一辈和新一代中作出重大学术贡献的不乏其人,由于临床工作特点,很大一部分临床医生和相关领域工作者虽然具有强烈的知识更新和进行临床研究的愿望,但缺少必要的条件,其中,最大的难点是对临床神经科学的当前进展缺乏全面了解,因而难以找到切入点。

本书是在客观需要和国家正在加强科研投入和面对国际上突飞猛进的神经科学研究的挑战背景下编写的。通过国内在相关领域学术上有造诣的专家编写的临床神经科学前沿,了解从分子水平到临床治疗的最新进展,并可从中体会出研究工作的切入点,因此本书可以说是一本沟通神经科学基础研究和临床研究的“工具书”。

虽说“工具书”并不妥当,但当你翻一翻有关章节,感觉有点收获时,我们将会十分高兴,也就达到了本书起到参考的目的。

但是与日俱进的自然科学技术,总是将任何著作所阐明的观点需要谨慎考虑,而不作信条,本书仅是将年轻学者引入门内的一块敲门砖,进入门内必会发现原来这本“前沿”还存在这么多问题,那么就请读者多提宝贵意见。

特别需要感谢北京市自然科学基金委员会的出版资助,每当我们需要经费资助时,他们总是为科学研究的发展伸出一只大手。最令人动情的是本书的各位撰稿人,他们是国内赫赫有名的顶尖专家,我已将他们的近乎零报酬的无私贡献的真情铭刻在心,作为对各位专家的谢意。也要感谢北京大学医学出版社的鼎力协助才能与读者见面,最后希望读者能提出宝贵意见,以便再版时编写得更好。

盛树力

首都医科大学宣武医院
北京脑老化重点实验室
2003年1月于北京

目 录

第一章 神经系统遗传病	(1)
第一节 基因连锁技术的应用.....	(1)
第二节 三核苷酸重复扩展.....	(4)
第三节 离子通道缺陷性遗传病.....	(7)
第四节 神经遗传病的基因诊断和基因治疗	(11)
第五节 人类基因组测序计划对神经病学的意义	(16)
第二章 帕金森病的药物和手术治疗	(20)
第一节 帕金森病的早期治疗史	(20)
第二节 药物治疗	(21)
第三节 手术治疗	(23)
第四节 帕金森病的治疗策略	(27)
第五节 帕金森病治疗的机理、前景展望.....	(28)
第三章 中枢神经系统的基因治疗	(30)
第一节 携带目的基因进入中枢神经系统的载体系统	(31)
第二节 将重组基因载体送入中枢神经系统的途径	(36)
第三节 神经变性疾病基因治疗	(37)
第四节 脑损伤	(39)
第五节 神经遗传疾病	(39)
第六节 中枢神经系统恶性肿瘤	(41)
第四章 慢性炎症性和脱髓鞘性疾病的病毒学研究	(47)
第一节 中枢神经系统病毒持续性感染的机制	(47)
第二节 人类神经系统疾病的实验性模型系统——尼多病毒感染	(49)
第三节 亚急性硬化性全脑炎	(53)
第四节 进行性风疹全脑炎	(56)
第五节 进行性多灶性白质脑病	(56)
第六节 多发性硬化	(59)
第七节 其他可能由于病毒感染引起的慢性炎症性疾病	(64)
第八节 可传播性海绵样脑病:CJD 和新变异型 CJD	(66)

第五章 神经变性病的影像学诊断	(75)
第一节 老年性痴呆	(75)
第二节 慢性进行性舞蹈病	(79)
第三节 帕金森病	(79)
第四节 橄榄脑桥小脑萎缩	(82)
第五节 肌萎缩性侧索硬化	(83)
第六章 临床认知神经科学和脑功能定位	(85)
第一节 认知神经科学的主要目的	(85)
第二节 认知神经科学整合五种方法研究认知功能	(86)
第三节 认知功能位于大脑皮质	(87)
第四节 大脑的联合区域	(88)
第五节 三个多形式联合区域(three multimodal association areas)	(88)
第六节 额叶联合区域代表联合区域的功能	(89)
第七节 与额叶有关的模型及其试验性的评估	(90)
第八节 与额叶研究有关的理论框架工作	(91)
第九节 在理论框架工作背景下的实验神经心理学测试手段	(94)
第十节 认知神经科学的展望	(99)
第七章 线粒体与神经退行性疾病	(101)
第一节 线粒体的结构与结构生物学	(101)
第二节 线粒体生物能力学	(107)
第三节 线粒体遗传学	(117)
第四节 线粒体医学	(123)
第五节 线粒体与神经退变性疾病	(137)
第六节 总结与展望	(140)
第八章 神经元凋亡	(144)
第一节 凋亡的一般概念	(144)
第二节 细胞器与凋亡	(151)
第三节 凋亡过程中的细胞核的改变	(162)
第四节 神经存活因子的信息转导途径及其调控神经元的存活和凋亡	(164)
第五节 神经细胞凋亡与神经系统主要疾病	(187)
第六节 海马神经元选择性损伤的可能机理	(210)
第七节 抑制细胞凋亡的治疗前景	(213)
第八节 结束语	(214)

第九章 癲 癇	(218)
第一节 癲癇动物模型	(218)
第二节 癲癇的生理学研究	(222)
第三节 癲癇的神经生化研究	(225)
第四节 癲癇的遗传基因研究	(229)
第五节 癲癇的诊断	(230)
第六节 癲癇的治疗	(232)
第七节 癲癇社会心理学	(234)
第十章 神经内分泌进展——人下丘脑、垂体以及松果体结构与功能及相关疾病	(238)
第一节 下丘脑	(238)
第二节 松果体及其激素	(246)
第十一章 中枢神经系统与体重调节	(251)
第一节 体重类型的决定因素与体重自主调节的研究	(251)
第二节 体重自主调节系统与机制——中枢及外周部位因子与效应	(255)
第三节 体重自主调节的临床意义探讨	(261)
第十二章 脑库在神经科学中的应用	(265)
第一节 脑库的目的及建立脑库的必要性	(265)
第二节 脑库的操作程序	(265)
第三节 脑库在神经科学中的作用	(269)
第十三章 中枢神经系统中的神经干细胞	(278)
第一节 神经起源祖先细胞和神经干细胞	(278)
第二节 成年脑中的干细胞和神经再生	(283)
第三节 皮质的神经发生和组构	(286)
第四节 皮质神经元的迁移方式和机制	(292)
第十四章 衰老的分子生物学研究	(300)
第一节 遗传衰老研究	(300)
第二节 环境伤害为基础的衰老分子生物学研究	(302)
第三节 老年色素及其相关物质	(309)
第四节 总 结	(314)
第十五章 神经存活因子及其相关的信号转导	(316)
第一节 概 论	(316)
第二节 可溶 β 淀粉样肽前体蛋白 α (sAPP α)	(320)

第三节	神经营养因子.....	(324)
第四节	TrK 受体的信号传导方式	(328)
第五节	胶质细胞异源性神经营养因子(GDNF)	(347)
第六节	Nurr1 的生物学功能	(353)
第七节	脑源性神经营养因子(BDNF)	(357)
第八节	睫状节神经营养因子(CNTF)和 JAK-STAT 信号转导	(363)
第九节	细胞因子信号转导的生理抑制剂:SOCS	(367)
第十节	联结神经元活性、可塑性和存活的酶	(371)
第十一节	胰岛素.....	(376)
第十二节	胰岛素样生长因子.....	(383)
第十三节	血管活性肠肽.....	(387)
第十四节	雌激素.....	(389)
第十六章	APOE 敲除小鼠的中枢神经系统的改变	(402)
第一节	人类 apoE 的分子结构、合成、生理功能和遗传学	(402)
第二节	apoE 与 AD 的关系	(403)
第三节	APOE 敲除鼠的建立及其中枢神经系统的改变	(404)
第四节	APOE 缺失鼠模型的改进和表现	(407)
第五节	问题和展望.....	(407)
第十七章	PET 显像在神经疾病临床上的应用	(410)
第一节	显像方法和原理.....	(410)
第二节	脑肿瘤.....	(412)
第三节	脑血管病.....	(414)
第四节	癫痫	(415)
第五节	痴呆.....	(416)
第六节	帕金森病.....	(417)
第七节	理化生物因素脑损伤和颅内感染.....	(417)
第十八章	脑卒中后的炎症反应与抗炎细胞治疗.....	(419)
第一节	炎症反应对脑组织的损伤作用.....	(419)
第二节	抗炎细胞治疗.....	(425)
第十九章	帕金森病的发病机理、病理生理	(429)
第一节	神经毒素 MPTP 的发现及其对 PD 发病机制研究的贡献	(429)
第二节	突触核蛋白(alpha-synuclein) 与 <i>Parkin</i> 基因与家族性 PD	(431)
第三节	多巴胺神经元死亡机制.....	(433)

第二十章 免疫抑制剂及其受体在神经系统的作用	(439)
第一节 免疫菲林受体家族.....	(439)
第二节 免疫菲林介导免疫抑制反应的分子机制.....	(440)
第三节 免疫菲林及其配体的神经作用.....	(441)
第四节 展 望.....	(445)
第二十一章 人类免疫缺陷病毒脑病与艾滋病痴呆	(449)
第一节 艾滋病的发现与流行概况.....	(449)
第二节 AIDS 病原	(451)
第三节 HIV-1 感染的自然发展与效应	(454)
第四节 HIV 脑损伤机制	(459)
第五节 结束语.....	(469)
第二十二章 Creutzfeldt-Jakob 病及传播性海绵体样脑病	(471)
第一节 CJD	(471)
第二节 新型变异型 CJD(new variant Creutzfeldt-Jakob's disease, nvCJD)	(472)
第三节 疯牛病.....	(473)
第四节 总 结.....	(475)

第一章 神经系统遗传病

近 10 多年中,应用现代分子生物学技术对神经系统遗传病的研究,包括确定突变基因的定位,突变的性质,以及鉴定基因产物等,都已经获得了很大的进展,而且,为应用于临床的基因诊断,以及为进一步根治某些遗传病的基因治疗,奠定了坚实的理论基础。

从理论上讲,随机性的基因突变,是人类基因组在千万年进化过程中经常出现的现象。人群中某些基因的多态性,就是起因于某些不会导致功能损害的遗传突变。但是,一般核苷酸序列的变异如发生在 DNA 长度中富含多态性的内含子上,对于基因功能的影响较小。如果变异发生在外显子上,则对于基因功能的影响较大,并且可以导致各种遗传病的发生^[1]。

在诸多的基因突变中,单个碱基(嘌呤基 A、G,或嘧啶基 C、T)的代替(或称点突变)是最普通的形式,也有些点突变发生于嘌呤基和嘧啶基之间的代替。点突变如发生在内含子之中或在非编码区序列,通常不影响基因功能。某些点突变发生在外显子上,也可以不影响翻译后的基因产物,因为许多氨基酸可由一个以上的三联核苷酸编码所生成。但是从统计学观点来看,大多数在外显子上的点突变会改变氨基酸序列和翻译后产物,并可在不同的时期中导致基因功能的损害。除了单个碱基的点突变外,基因组中长短不同节段的缺失(deletion)、插入(insertion)和重复(duplication)也是较常见的突变类型。其中缺失或插入是指在蛋白编码序列中非三联核苷酸的突变,所导致的翻译过程中的移码(frameshift)^[1]。此外,近年来又发现了三联核苷酸重复数量异常的突变类型(见第三节)。

第一节 基因连锁技术的应用

基因连锁(gene linkage)是一个古老的概念。从孟德尔时代的杂交实验中,就已经发现了红花和白花、皱皮和尧皮两组基因,在豌豆杂交后子代出现特殊的连锁现象。此后,在人类的基因组中,凡是两个或两个以上非等位基因,在杂交后出现比期望的自由组合有更高的几率共同遗传的现象,被称为基因连锁。对于人类各种遗传病的基因连锁的研究,开始于 20 世纪 70 年代。最初是在大规模的家系调查中,发现某些遗传病的突变基因,常常与某些生物活性因子的自然连锁(如多发性神经纤维瘤与生长激素,家族性自主神经功能不全即 Riley-Day 综合征与神经生长因子相连锁)。此后,则有人应用人工合成的 cDNA 探针,主动地探测某些遗传病突变基因的位点,从已知的位点范围内,按等位基因组中的外显子中鉴定 RNA 转录本,分离出 cDNA,再从病人及家族成员的血 DNA 中,探测 DNA 的特异性突变以及 DNA 序列,并进一步预测其翻译后氨基酸序列,最终比较病人与正常对照者在该位点上的蛋白差异,进而确定突变基因的蛋白产物^[1]。这一系列的步骤,与 70 年代以前的先从基因产物(如酶蛋白缺陷)来探测突变基因位点的传统方法方向相反,因而被称为逆向遗传学(positional genetics),或是称为位置克隆法(positional cloning)。

近 10 多年来,应用位置克隆技术,已经阐明了 10 多种神经遗传病的突变基因的位点及其基因产物。其中从假肥大型肌营养不良(DMD/BMD)病人的 X 染色体上,发现了基因产物抗

营养不良蛋白(dystrophin, DTP)的全部或部分缺失,是一个划时代的开端。以下介绍几种常见的神经遗传病在应用基因连锁技术所取得的进展。

一、家族性 Alzheimer 病(FAD)^[2]

虽然有关变性型老年性痴呆(即 AD)的病理和生化学研究已有许多的进展,而对家族性 AD 的分子遗传学研究则是仅仅在近 10~15 年中才开始。从已知的多种途径的探索,目前认为有关 AD 的病因相当复杂,而且许多内源性和外源性环境因素都可能有关。应用不同的基因连锁技术,也提示了 FAD 不是单纯的均一性基因突变,至少已发现有 4 种与 FAD 的发病机制有关。

1. β -淀粉样蛋白前体(APP)基因 位于第 21 染色体(21q21.3-q22.05)。该基因和 FAD 及 Down 综合征(21 三体)都有关。目前已发现至少有 12 种错义突变,分别和早发型或晚发型 AD 相关。

2. 载脂蛋白 E(apoE)基因 定位在染色体 19q12-q13。人类 apoE 具有多态性(至少已知有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 三种类型),其中 $\epsilon 3$ 型可与 tau 蛋白和微管相关蛋白(MAP)-2 相结合,被认为是生成淀粉样斑的分子伴侣^[2]。但 apoE- $\epsilon 4$ 基因可能与晚发型 AD(60 岁以上起病)紧密相关,并被认为是发生 AD 的危险因素。

3. 早老素-1(presenilin, PS-1) 从早发型 AD 的连锁分析研究中,近年来发现在染色体 14q 上有与 AD 相关连锁的 PS-1 基因(14q243)。现已阐明了 PS-1 基因组的结构,并已发现至少有 35 种错义突变与 FAD 相关。早发型 AD 起病年龄多在 40~50 岁之间,但也有部分病人起病于 20~40 岁。

4. 早老素-2(PS-2) 近年从 PS-1 基因克隆研究中,发现染色体 1 号上的 PS-2 基因也和 AD 的发病机制相关,并发现其编码的多肽可读框中,含 448 个氨基酸,和 PS-1 基因蛋白相似。在伏尔加河区的日耳曼人家族中的 FAD 已明确和 PS-2 基因突变有关。

二、家族性帕金森病(FPD)

有关 FPD 的分子遗传学研究,从 20 世纪 90 年代起分别在意大利和希腊裔家族中发现了大规模的 FPD,并通过基因连锁分析,将 FPD 的基因突变定位在染色体 4q21-q23。以后,又有人报告一种存在于突触前胞液中的 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α Syn)基因的突变与 FPD 相关。 α -突触核蛋白属于突触蛋白类,在哺乳动物脑中有广泛的表达。在大鼠脑中的 α -Syn 的同类物 Syn-1 在新皮层、海马、嗅球和纹状体中水平很高,而且上述部位恰好与含 Lewy 小体密度较高的部位相吻合。而且,有人在特发性 PD 病人脑组织中的 Lewy 小体内,发现有 α -Syn 的强染色性,推测 α -Syn 与 Lewy 小体密切相关,并且认为 PD 是一种 α -Syn 疾病。另一方面,日本学者在青年起病的 FPD 家族中,应用位置克隆技术分离出一种 cDNA,它含有 2960bp 和 1395bp 可读框的编码蛋白 Parkin(含 465 个氨基酸残基)。其基因跨度约有 500kb,共含 12 个外显子,与泛素(ubiquitin)的结构相似。在 PD 病人中,以第 4 号外显子内单个碱基的点突变最为常见^[3]。另外,有人报告在两个无关的 FPD 家族中,发现泛素蛋白羧基端水解酶 L_1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L_1 , UCH- L_1)有基因突变^[4]。上述三种有关基因在 PD 的发病机制中起何种作用,目前还不明了。近来有人在正常人脑中,应用放射性标记的探针,检测上述三种基因表达的特点,发现仅在黑质、纹状体等区域见到有 α -Syn 和

Parkin 两种 mRNA 的表达,而且表达的形式和强度相似。而 UCH-L₁ 的 mRNA 则可在全脑各区中广泛表达^[5]。

三、家族性肌萎缩侧索硬化(FALS)

FALS 在所有的 ALS 中仅占 8%~10% 以下。近年来通过位置克隆法,发现约有 20% 的病例,其突变基因和 Cu/Zn 超氧化物歧化酶-1(super-oxide dismutase-1, SOD-1)基因连锁,突变位点定位于染色体 21q²¹-q²² 之间。但此后又有人报告一个突尼斯家族,突变基因则与染色体 2 相连锁^[6]。散发性 ALS 虽然不属遗传病,但似乎也具有某些遗传易感性,如在某些病人运动神经元中 SOD-1mRNA 水平增高。而且,谷氨酸的 Glu R₅ 受体也定位在染色体 21q 上,与 SOD-1 基因位点相近,提示 ALS 的发病机制,与兴奋性氨基酸过度释放有密切相关。此外,在显示运动神经元变性的转基因小鼠方面,其突变基因则定位于染色体 22q^{12.1}-q^{13.1}。以上资料说明,ALS 的遗传基因,可能不限于单个基因的突变^[6]。

四、肌营养不良^[8]

本病是应用逆向遗传学首先获得成功的例证^[7]。首先是从大量的家系调查中,确定了肌营养不良类当中最常见的类型假肥大型(DMD/BMD)的突变基因,定位于 X 染色体短臂上。然后,经过多年的多步骤的探索,才发现并鉴定了一种存在于肌膜上的抗营养不良蛋白(dystrophin, DTP)。现已阐明,该蛋白是位于肌膜下部位并和肌膜的胞浆面相结合的蛋白,分子量 427kDa。DTP 不仅存在于骨骼肌中,而且在心肌、平滑肌和脑组织中都可存在。临床常见的两种类型已归因于 DTP 的严重缺乏(DMD)或轻度缺失(BMD)。近年来的进一步研究证明,DTP 蛋白仅是更大分子的肌膜下蛋白和糖蛋白复合体的一部分,这种‘DTP-糖蛋白复合体’的功能是使肌膜的细胞骨架与细胞外腔紧密联结,以保证正常肌肉的兴奋收缩作用。目前,有关 DTP-糖蛋白复合体的成分研究正在不断深化。即除了已知的 DTP 蛋白之外,至少还包括以下的成分:

1. DT 聚糖类(dystroglycans) 是和 DTP 蛋白相结合的聚糖类。已发现存在有 α 和 β 二种亚型,都是由位于染色体 3p21 上基因编码的单一前体蛋白,经过分解及加工所生成。 β 型 DT 聚糖是一种跨膜蛋白,在其富含半胱氨酸的羧基末端上与 DTD 结合。 α -DT 聚糖是一种细胞外蛋白,在细胞的基质上可作为板层蛋白-2 的配体,因而它们可在联结细胞内外的结构蛋白之间,起跨膜的桥梁作用。

2. 肌聚糖类(sarcoglycans) 也是一种复合体。目前已知至少含有四种不同的跨膜成分。 α 肌聚糖(50kDa)过去曾被称为粘附素(adhalin)。 β -肌聚糖(43kDa)或称 A₃b。 γ -肌聚糖和 δ -肌聚糖(都是 35kDa)。此外,还有一种 25kDa 的与 DTP 相关的蛋白,也是肌聚糖复合体的跨膜成分,但其基因尚未能克隆和定位。肌聚糖类和 DTP 蛋白的确切关系,迄今还不完全清楚。但已阐明了各型肢带型肌营养不良的发病机制,与各型肌聚糖基因突变有关(表 1-1)。

3. 板层蛋白(laminin, Lm) 存在于各种组织的基底层。在骨骼肌中的成分称为 Lm-2,是一种异质三聚体,由一条重链和二条轻链所组成的十字形结构。其中的重链 Lm2 α 可在骨骼肌中表达,已证明与先天性肌营养不良的肌膜缺陷有关。

4. Syntrophin 复合体 可能是 DTP 相关蛋白,分子量为 59kDa,并包含有 α 、 β_1 、 β_2 三种亚基,常与 DTP 的羧基端相联。与肌营养不良的关系还不明了。

表 1-1 由于肌膜相关蛋白所致的肌营养不良

疾病	蛋白质	分子量(kDa)	染色体位点
假肥大型			
DMD BMD	dystrophin	427	Xp21
肢带型			
LGMD1A(AD)	不明	不明	5q31-33
LGMD2A	calpain3	95	15q15, 1-15.3
LGMD2B	不明	不明	2p13.3
LGMD2C	α -sarcoglycan	35	13q12
LGMD2D	β -sarcoglycan	50	17q12-21.33
LGMD2E	γ -sarcoglycan	43	4q12
LGMD2F(AR)	δ -sarcoglycan	35	5q33-34
先天性肌营养不良	laminin2 α 链	400	6q22-23

总之,DTP-糖蛋白复合体是保持肌膜的稳定的重要成分。从 DMD 病人肌肉的研究中发现,DTP 缺乏并能导致肌膜上 DT 聚糖和肌聚糖部位的裂解,而 α -肌聚糖缺乏也可导致肌膜上 DTP 部位的裂解。另在一例先天性肌营养不良的肌膜上,对于 DTP 蛋白抗体的染色性也有明显的减弱。提示 DTP-糖蛋白复合体的完整性可能是保证肌膜正常稳定性的不可缺少的前提。复合体中任何一种成分的缺乏,都可致肌膜完整性被破坏,过多的 Ca^{2+} 流入肌细胞,以致肌纤维变性、坏死一系列现象出现。

其他类型的肌营养不良,如面肩肱型,Emery-Dreifuss 型(Emerin 蛋白基因突变)等,近来也有很大的进展。

五、其他神经系统遗传病

此外,近年来还有脊髓小脑变性的各种类型、Friedreich 共济失调、强直性肌营养不良(见下节三核苷酸重复扩展性疾病),周期性麻痹各种类型、肌强直等(见第四节),Charcot-Marie-Tooth 病、淀粉样变性型多神经病、肝豆状核变性、Menkes 卷毛症、Batten 病(婴儿晚期型)、肌阵挛性癫痫(Unverricht-Lundborg 型)、少年型肌张力失调和家族性自主神经机能不全(Riley-Day 综合征)等,都已经通过基因连锁技术,阐明了突变基因的位点和突变类型,有些并鉴定了基因产物。

第二节 三核苷酸重复扩展^{[9][10]}

三核苷酸重复扩展(trinucleotide repeat expansions, TRE)是 20 世纪 90 年代神经遗传病重大进展之一,首先是从脆性 X 染色体综合征病人的分子遗传学研究所发现。迄今至少已有 12 种神经遗传病的发病机制,被发现与 TRE 类型的基因突变有关^{[1][10]}(见表 1-2)。

从核苷酸组成的密码来区分,目前已知至少有四种类型:① 较长序列的 CGG 重复。② 较短序列的 CAG 重复。③ 较长序列的 CTG 重复。④ 较长序列的 GAA 重复。在较短重复扩展的类型中,核苷酸重复的数字一般多在 100~200 以内(正常人仅有 70~85 个以下),而在较长重复的类型,扩展的长度可达几百甚至 2000 个以上。在 TRE 突变所涉及的神经遗传病中,大多是按常染色体显性遗传(AD)的类型,但也有少数按常染色体隐性传递(AR),或伴性遗传(XL)的病种,如 Friedreich 共济失调、脆性 X 染色体综合征等。

表 1-2 与三核苷酸扩展有关的神经遗传病(仿 Ashizawa 和 Zoghbi, 1997, 并补充)

病名	位点	基因	重复扩展长度					甲基化	功能改变
			序列	隐蔽序列	正常	突变前	疾病		
FRAXA	Xq27.3 (5'UTR)	FMR1	CGG	AGG	6~12	52~200	230~2000+	++	丧失
FRAXE	Xq28 (5'UTR)	FMR2	CCG	-	6~35	116~133	200~2000	++	丧失
SMBA	Xq11-12 (ex. 1)	雄固酮受体 (And-R)	CAG	-	11~34	-	36~62	-	增强
HD	4p16.3 (ex. 1)	huntingtin	CAG	CAA	8~28	29~34	35~121	-	增强
SCA-1	6p22-p23 (ex. 8)	ataxin-1	CAG	CAT	6~44	-	40~82	-	增强
SCA-2	12q24.1 (TR)	ataxin-2	CAG	CAA	15~19	-	36~59	-	增强
SCA-3 (MJD)	14q32.1 (TR)	ataxin-3	CAG	-	13~40	-	61~84	-	增强
SCA-6	19p13 (TR)	α 1A-CaCh	CAG	-	4~16	-	21~27	-	?
DRPLA (HRS)	12p12 (TR)	CTG-B37	CAG	-	7~23	-	49~75	-	增强
DM	19q13.3 (3'UTR)	DM-PK DMAHP	CTG	-	5~37	44~50	51~2000+	-	?
FRDA	9q13	frataxin	GAA	-	8~22	-	120~1700+	-	丧失
家族性 肌阵挛	21p 5'-promoter	cystatinB	十二核苷酸重复扩展 (CCCCGCCCGCG)						

注:UTR:未翻译区 TR:已翻译区 ex:外显子

一般认为 TRE 型突变的重复数字,在遗传病的各代成员中可有不同(所谓动态突变 dynamic mutation)现象,下一代的重复数字常比上一代增多,起病的年龄也较早,形成了早发现象(anticipation),有时下一代成员的临床症状也比上代更严重。但在某些病例中,有时可出现更新(de novo)突变的现象,即在表型完全正常的个体(其基因型 TRE 扩展数字是正常人的上限),可以产生患病的后代,其基因型中 TRE 也相应地增加到疾病的范围^[10]。此外,还有些因素如体细胞分裂的不稳定性,DNA 复制时重复序列的方向(顺式或反式),以及某些环境因素等,也都可以直接或间接地影响 TRE 的长度。

由于 TRE 的形成对相关的疾病具有 100% 的特异性,目前应用检测病人血 DNA 中 TRE 长度的诊断方法已逐步建立,并且可用于胎儿的产前诊断或作为遗传咨询的依据。

一、脆性 X 综合征(CGG 重复扩展)和脆性 X 染色体型精神迟滞(CCG 重复扩展)

这两种基于脆性染色体的疾病都属于伴性遗传病,而且其 X 染色体的脆性和对叶酸的敏