

婴儿痉挛病因研究进展

刘占利 综述, 邹丽萍 审校

(中国人民解放军总医院儿科医学中心, 北京 100853)

[中图分类号] R748 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)02-0159-03

婴儿痉挛又称为 West 综合症, 是一种特发于婴儿时期的年龄依赖性癫痫性脑病。该病具有独特的发病时间窗, 高度特异的高峰失律 EEG 改变, 对传统抗癫痫药物治疗差和具有明确的病因异质性的特征^[1]。研究发现有 200 种病因参与了本病的发生, 并且多数脑损伤因素(如脑缺氧/缺血、结节性硬化等)增加了婴儿痉挛的发病率。无脑回畸形、脑裂畸形等脑结构发育异常亦是婴儿痉挛的常见病因, 参与神经元发育过程的调控基因突变可能参与了本病的发生和发展^[2]。此外, 染色体畸形和离子通道病等在婴儿痉挛的发病中也发挥一定的作用。尽管婴儿痉挛与上述诸多病因之间确切遗传学改变的关系有待于进一步证实, 但深入研究本病遗传学改变的分子机制, 将为我们洞悉婴儿痉挛复杂的发病机制提供一种新的研究切入点。本文就当前婴儿痉挛遗传学改变的新观点进行了综述。

1 与婴儿痉挛病因相关的基因

1.1 神经元发育异常与婴儿痉挛

在婴儿痉挛的发病机制中, 神经元发育失同步化参与了其发生和发展。婴儿痉挛的发病高峰年龄恰好与神经元发育过程中的髓鞘化、突触形成、神经元移行等发育高峰相吻合, 参与神经元发育过程的调控基因突变可能参与了婴儿痉挛的发病^[2]。无脑回畸形是一种常见的神经元移行异常的脑发育畸形, 研究表明 *LIS1* 基因、*14-3-3ε* 基因和 *DCX* 基因突变为导致 I 型无脑回畸形的主要原因^[3]。*LIS1* 基因突变可引起 *Lis1* 蛋白表达异常、神经元胞体移行和胶质引导的神经元移行发生障碍, 导致 I 型无脑回畸形的发生^[3-4]。*14-3-3ε* 基因(酪氨酸-3 单加氧

酶/色氨酸-5 单加氧酶激活蛋白 ϵ 异构体基 *14-3-3ε* 基因突变可导致 Miller-Dieker 综合征(MDS)发病^[5]。*DCX* 基因为 X-连锁无脑回畸形和皮层下灰质移位的致病基因, 主要在胎儿的前脑和小脑表达, 参与人类正常的皮质神经元移行和分化的调控^[6]。*DCX* 蛋白包含 2 个进化上相对保守的串联重复序列, 对微管的聚合作用和稳定性发挥重要作用。*DCX* 基因突变所致的无脑回畸形表现为前脑区脑回畸形比后脑区病变严重。在神经元移行障碍性疾病中, 特别是 *LIS1* 基因或 *DCX* 基因突变所致的无脑回畸形与婴儿痉挛的发病具有显著的相关性^[7]。在 1 型无脑回畸形病人中, 婴儿痉挛发病占 90% 以上^[8]。*LIS1* 基因杂合子缺失可导致 *Lis1* 蛋白减少, 可使小鼠锥体神经元、齿状回颗粒细胞和海马部位中间神经元的移行过程受阻, 导致 Schaffer 侧 CA1 区突触兴奋性升高和苔藓神经纤维-CA3 传递抑制^[9], 抑制性神经元缺失和海马区的异常进一步解释了由 *LIS1* 基因突变所致的癫痫发作和智力发育迟滞。脑裂畸形是一种罕见的神经元移行障碍所致的先天性脑畸形。大约 50% 脑裂畸形病人有癫痫发作, 婴儿痉挛和脑裂畸形的发生存在一定的联系^[10]。*EMX2* 基因(空通气孔同源框蛋白 2 基因)是目前已知的导致脑裂畸形的主要致病基因^[10]。

结节性硬化症(TSC)具有明显的遗传异质性, 临床上大约有 50% ~ 80% 的 TSC 病人有癫痫发作, 其中大约 50% 左右的病人易患婴儿痉挛^[11]。目前共发现两个基因与该病显著相关: *TSC1* 和 *TSC2* 基因。*TSC2* 基因的错义突变经常集中在 GTP 酶激活蛋白(Human GTPase activating protein, GAP)结合域, 但 *TSC1* 基因的突变频率高于 *TSC1* 基因。I 型神经纤维瘤病的癫痫发病率为 3.8% ~ 6%, *NFI* 基

[收稿日期] 2009-06-23; [修回日期] 2009-10-08
[基金项目] 国家自然科学基金(30770747; 30801249); 北京市自然科学基金(7081002; 7042024); 卫生部行业基金(No. 200802074); 首都医学发展基金(No. 2003-2037)。
[作者简介] 刘占利, 男, 博士, 主治医师。现在在杭州市第一人民医院工作, 邮编: 310006。

因(neurofibromatosis type 1, 神经纤维瘤蛋白1基因)突变可导致神经纤维瘤I型的发病^[12]。在我们对75例症状性婴儿痉挛病因学构成的研究中,发现神经纤维瘤病占婴儿痉挛的发病率为3%^[13]。*NF1*基因位于染色体t7q11.2,跨距350 kb长的基因组DNA,转录形成包含60个外显子的13 Kb mRNA,其8 457 bp的读码框架编码由2 818个氨基酸组成的神经纤维瘤蛋白(Nf1)。Nf1蛋白为ras信号转导通路的负性调控因子,Nf1缺乏时,其负向调控机制受损,从而导致细胞生长、恶性神经纤维瘤形成^[14]。

2 离子通道病与婴儿痉挛

研究发现离子通道亚单位的编码基因突变参与了婴儿痉挛的发生和发展。*SCN1A* (sodium channel protein type I alpha subunit)基因突变参与了婴儿严重肌阵挛癫痫、全面性癫痫伴热性惊厥附加症和婴儿痉挛等的发病^[15]。Wallace等^[16]对23例婴儿痉挛的研究发现,婴儿痉挛病人存在*SCN1A*基因c. A5870G突变,该突变可导致*SCN1A*蛋白的羧基末端的大部分功能丧失,从而参与了婴儿痉挛的发病。*KCNQ2*基因和*KCNQ3*基因突变可使钾离子通道的门控特性发生改变,导致钾离子电流幅度降低。M通道功能失调可导致良性家族性新生儿惊厥(BFNC)的发病^[17]。Bahi-Buisson等^[18]在研究DEND综合征(发育迟滞、癫痫和新生儿糖尿病)伴典型婴儿痉挛时发现,三磷酸腺苷敏感性钾通道(KATP)的Kir6.2亚单位基因存在杂合子激活突变(C166F),KATP通道由磺酰脲受体(SUR)辅助亚单位和内向整流钾通道(Kir6.x)功能亚单位构成。Kir6.2亚单位基因激活突变可导致通道关闭,激发神经元的去极化,使神经元兴奋性升高,从而导致患儿典型的痉挛发作^[18]。

3 黑皮质素受体基因与婴儿痉挛

黑皮质素主要包括促黑素细胞激素(α -MSH, β -MSH, γ -MSH)、ACTH、 β -促脂解素和 β -内啡肽^[19]。与婴儿痉挛发病密切相关主要为*MC2R* (melanocortin2-receptor)基因和*MC4R* (melanocortin4-receptor)基因^[13,20-21]。在对婴儿痉挛与*MC2R*基因突变相关性研究中,发现位于*MC2R*基因启动子区的rs1893220, rs2186944和-2T>C基因型和等位基因频率分布在婴儿痉挛病例组和对照组之间存在显著性差异,该基因启动子区TCCT单体型与我

国汉族婴儿痉挛的发生和发展高度相关,TCCT单体型纯合子携带者比非携带者具有相对低的相对风险^[21]。

*MC4R*基因的启动子区rs11872992的基因型和等位基因频率分布在婴儿痉挛病例组和对照组之间存在显著性差异,该基因启动子区多态性改变与我国汉族婴儿痉挛的发病高度相关。rs11872992多态性改变可能潜在地影响该受体基因启动子的活性,使受体对cAMP的反应水平降低,或通过其他途径影响*MC4R*的表达水平^[13]。

2 与婴儿痉挛病因相关的染色体病

在婴儿痉挛的异质性病因中,出生前因素为其最常见的病因,约占所有症状性婴儿痉挛病因30%~45%,而染色体畸形又占其中的13%左右^[22]。其中唐氏综合症为婴儿痉挛最常见的染色体病致病原因。此外,已报道与婴儿痉挛发病有关的染色体畸形包括t(6;14)(q27;q13.3)、t(12;21), t(1;Y)、7q三体、部分2p三体、18q复制、15p四体、15q复制、18p单体、2p部分复制、Xq26.3-qter以及4p三体等^[23]。

在婴儿痉挛的遗传学研究中,X染色体病在婴儿痉挛发病中占很大比例,并且经常导致患儿出现严重的智力低下^[24]。Akabori等^[22]报道了1例1岁女性痉挛患儿于生后3月发病,脑电图表现为不典型高峰失律,染色体核型分析发现常染色体平衡移位突变46,X,t(X;18)(p22;p11.2)。上述研究结果表明在对婴儿痉挛的病因诊断时要重视染色体病在本病的发病中的重要性,核型分析对于难治性婴儿痉挛以及惊厥性脑病的诊断非常重要。

*CDKL5*基因和*ARX*基因均位于人染色体Xp22,其基因产物主要表达在胎儿脑组织中,广泛参与大脑多种重要的生理功能。研究表明*CDKL5*基因和*ARX*基因为隐性婴儿痉挛的主要致病基因。Kalscheuer等^[25]通过对2例严重的无亲缘关系但具有相似临床表现(早发严重痉挛发作,严重全面发育迟滞,高峰失律EEG)女性X-连锁婴儿痉挛病人的研究发现,每个病人均存在新生X-常染色体平衡易位,46,X,t(X;7)(p22.3;p15)或46,X,t(X;6)(p22.3;q14),上述移位均可导致*STK9*基因断裂,使正常的X染色体全部或部分失活,Stk9蛋白部分或全部功能丧失,导致严重的X-连锁婴儿痉挛发病。

*ARX*基因(无芒相关同源框基因)定位于人染

色体 Xp22. 13, 开放阅读框长 1 686 bp, 其中编码 Arx 蛋白的第一和第二个多聚丙氨酸束突变为导致智力低下和婴儿痉挛发病的突变热点^[26]。到目前为止, 已有来自 20 个家系和 3 例散发婴儿痉挛病例的 101 例病人存在第二多聚丙氨酸束 24 bp 扩增的报道^[23]。已有 7 个家系的 20 个婴儿痉挛病人发现存在第一多聚丙氨酸束 GCG7 次重复扩增, c. 333-334 ins(GCG)7^[23]。

婴儿痉挛是一种特发于婴儿时期的严重的复杂的癫痫性脑病, 具有较高的死亡率和致残率。这一复杂病症需要从基因、发育和母孕期的健康等多个层面来综合研究。婴儿痉挛是多基因病, 由于每个致病基因都有一定的致病作用(很弱), 所以在群体中发病率较高(疾病成度由于患者所有的致病基因数量有所不同), 长期以来一直是国内外神经病学家所关注的焦点和难点之一。用单基因还是多基因病的研究是不能解决问题的。上述研究结果证实婴儿痉挛的发生具有一定的分子遗传学基础, 深入研究婴儿痉挛的分子遗传学方面的发病机制, 将为我们寻找治疗早发性婴儿癫痫性脑病包括婴儿痉挛提供理想的靶向治疗途径。

[参 考 文 献]

[1] Rho JM. Basic science behind the catastrophic epilepsies[J]. Epilepsia, 2004, 45(Suppl 5):5-11.

[2] Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization[J]. J Clin Neurophysiol, 2005, 22(1):25-36.

[3] Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration[J]. Hum Mol Genet, 2003, 12(1):R89-R96.

[4] Bi W, Sapir T, Shchelochkov OA, Zhang F, Withers MA, Hunter JV, et al. Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development[J]. Nat Genet, 2009, 41(2):168-177.

[5] Toyooka K, Shionoya A, Gambello MJ, Cardoso C, Leventer R, Ward HL, et al. 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome[J]. Nat Genet, 2003, 34(3):274-285.

[6] Meyer G, Perez-Garcia CG, Gleeson JC. Selective expression of doublecortin and LIS1 in developing human cortex suggests unique modes of neuronal movement[J]. Cereb Cortex, 2002, 12(12):1225-1236.

[7] Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology[J]. Epilepsy Res, 2006, 70(S1):S87-S95.

[8] Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy[J]. Epilepsia, 2005, 46(S1):32-37.

[9] Fleck MW, Hirosune S, Gambello MJ, Phillips-Tansey E, Soares G, Mervis RF, et al. Hippocampal abnormalities and enhanced excitability in a murine model of human lissencephaly[J]. J Neurosci, 2000, 20(7):2439-2450.

[10] Granata T, Freri E, Caccia C, Setola V, Taroni F, Battaglia G. Schizencephaly: clinical spectrum, epilepsy, and pathogenesis[J]. J Child Neurol, 2005, 20(4):313-318.

[11] Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex[J]. N Engl J Med, 2006, 355(13):1345-1356.

[12] Bottillo I, De Luca A, Schirinzi A, Guida V, Torrente I, Calvieri S, et al. Functional analysis of splicing mutations in exon 7 of NF1 gene[J]. BMC Med Genet, 2007, 8:4.

[13] Liu ZL, He B, Fang F, Tang CY, Zou LP. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the melanocortin-4 receptor promoter in infantile spasms[J]. Neuropediatrics, 2007, 38(6):304-309.

[14] Irvine AD, McLean WH. The molecular genetics of the genodermatoses: progress to date and future directions[J]. Br J Dermatol, 2003, 148(1):1-13.

[15] Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Dibbens LM, Mulley JC. Channelopathies in idiopathic epilepsy[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(2):295-304.

[16] Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, Gardiner RM, Robinson R, Rodriguez-Casero V, et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms[J]. Neurology, 2003, 61(6):765-769.

[17] Hunter J, Maljevic S, Shankar A, Siegel A, Weissman B, Holt P, et al. Subthreshold changes of voltage-dependent activation of the K(V)7.2 channel in neonatal epilepsy[J]. Neurobiol Dis, 2006, 24(1):194-201.

[18] Bahi-Buisson N, Eisermann M, Nivot S, Bellanne-Chantelot C, Dulac O, Bach N, et al. Infantile spasms as an epileptic feature of DEND syndrome associated with an activating mutation in the potassium adenosine triphosphate (ATP) channel, Kir6.2[J]. J Child Neurol, 2007, 22(9):1147-1150.

[19] Voisey J, Carroll L, van Daal A. Melanocortins and their receptors and antagonists[J]. Curr Drug Targets, 2003, 4(7):586-597.

[20] Brunson KL, Khan N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression[J]. Ann Neurol, 2001, 49(3):304-312.

[21] Liu ZL, He B, Fang F, Tang CY, Zou LP. Genetic polymorphisms of MC2R gene associated with responsiveness to adrenocorticotrophic hormone therapy in infantile spasms[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(17):1627-1632.

[22] Akabori S, Takano T, Fujito H, Takeuchi Y. West syndrome in a patient with balanced translocation t(X;18)(p22;p11.2)[J]. Pediatr Neurol, 2007, 37(1):64-66.

[23] Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology[J]. Epilepsy Res, 2006, 70(Suppl 1):S87-S95.

[24] Stromme P, Mangelsdorf ME, Scheffer IE, Gecz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless related homeobox gene, ARX[J]. Brain Dev, 2002, 24(5):266-268.

[25] Kalscheuer VM, Tao J, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Kubart S, et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation[J]. Am J Hum Genet, 2003, 72(6):1401-1411.

[26] Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA, Lower KM, Lewis SM, Bruyere H, et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy[J]. Nat Genet, 2002, 30(4):441-445.

(本文编辑:王庆红)