

度、颅内压、位置、姿势、自发活动情况以及呼吸、吞咽、睁眼、眼球位置、瞳孔大小、有无眼震等)、社交知识测试(通过一句简单的问候语观察患者的意识情况和基本反应,了解其对检查者和环境的判断能力)。另外,设计者还专门准备了 DOCS 量表测试情况的 CD,以备学习,从而尽可能达到标准化操作。上述对于严格测试条件、规范测试准备、统一测试方法的种种措施,目的在于减少量表使用过程中的外部偏差,便于评定前后和不同患者之间的比较。

3 小结

DOCS 量表自问世以来近 20 年,几经修改并经临床使用测试表明它具有较好的信度和效度^[5],可应用于临床和科研,尤其适合于鉴别 VS 和 MCS,虽略嫌复杂,但仍不失为临床意识障碍患者评定的一种好的选择。我们拟待双向翻译完成、经过正式培训后进一步在国内进行该量表的信度、效度检测及中国常模的建立等方面的工作。

参 考 文 献

[1] Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. *Lancet*, 2006, 367(9517): 1181-1192.

[2] 谢秋幼,虞容豪,何艳斌. 意识障碍:概念、分类与评定. *医学与哲学(临床决策论坛)*, 2009, 30(10): 39-41.

[3] Pape TL, Heinemann A, Kelly JP, et al. A Measure of Neurobehavioral Functioning after Coma-Part I: Theory Reliability and Validity of the Disorders of Consciousness Scale. *J Rehabil Res Dev*, 2005, 42(1): 1-18.

[4] Pape TL, Senno R, Guernon A, et al. A measure of Neurobehavioral Functioning after Coma-Part II: Detection and Measurement of Meaningful Effects during Coma Recovery. *J Rehabil Res Dev*, 2005, 42(1): 19-28.

[5] Pape TL, Tang C, Guernon A, et al. Predictive Value of the Disorders of Consciousness Scale (DOCS). *Physical Med Rehabil*, 2009, 1(2): 152-161.

常染色体隐性遗传的进行性肌阵挛癫痫

桂慧雯 综述 刘军,曹立 审校

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海市 200025

摘 要:进行性肌阵挛癫痫(PME)是一组少见的癫痫综合征,临床上以癫痫、肌阵挛和进行性加重的神经系统退行性改变为特征。常染色体隐性遗传的PMEs主要包括 Lafora 病、翁隆病(ULD)、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)及涎酸贮积症(樱桃红斑点肌阵挛)。本文旨在总结几种主要的常染色体隐性遗传的PME的临床特点、病理特征和致病基因。

关键词:进行性肌阵挛癫痫;Lafora 病;翁隆病;神经元蜡样脂褐质沉积症;涎酸贮积症

进行性肌阵挛癫痫(progressive myoclonus epilepsies, PME)临床上较为罕见,其共同临床特点是癫痫、肌阵挛和进行性神经系统退变。但这组疾病的异质性非常强,无论是起病年龄、首发症状、肌阵挛特点还是痴呆症状等都因病因的不同而有很大差异。认识它们的共性和不同点有助于临床诊断和鉴别诊断。有些PME因其特征性的病理特征而易于识别,如Lafora病的Lafora小体。随着研究的深入,多数PMEs的致病基因已经被定位克隆,使

得从基因水平诊断PMEs成为可能。

1 翁隆病(Unverricht-Lundborg disease, ULD)

翁隆病最早由Unverricht(1918年)和Lundborg(1903年)描述,是PMEs中最常见的一型。芬兰的患病率为4/10万,发病率为每年1:20000。世界范围内的发病率和患病率没有确切的统计数字^[1]。

ULD的发病年龄一般为5~15岁。首发症状多为刺激诱发的肌阵挛或强直阵挛发作。随后可

收稿日期:2011-06-07;修回日期:2011-09-13

作者简介:桂慧雯(1986-),女,硕士研究生,主要从事神经遗传病的研究。

出现共济失调、动作失调、意向性震颤、构音困难等症状。患者常有情绪不稳定或抑郁,但智能多正常。如果有智力下降亦相对轻微。患者通常于发病 8 ~ 15 年后死于 ULD 的长期并发症(如癫痫持续状态或长期卧床)和无法解释的癫痫相关的猝死(sudden unexpected and unexplained death of epilepsy, SUDEP)。但随着医疗水平和护理水平的提高,ULD 病人的预期寿命有很大的提高,有些可以达到正常寿命^[2]。

ULD 的肌阵挛通常是动作诱发或刺激诱发的,诱发因素包括强体力劳动、光、噪音、压力等。肌阵挛可以是局灶性的、多灶性的甚至泛化成为肌阵挛持续状态。肌阵挛可以很轻微也可以是严重致残性的。半数 ULD 患者以强直阵挛大发作为主要临床表现或首发症状。其他类型的癫痫发作也很常见,包括失神发作、简单部分性发作、复杂部分性发作等。ULD 病人的智力下降相比其他种类的 PME 轻,一般认为患者的总智商以每 10 年下降 10 分的速度减退,而有些患者可维持在正常范围,可以此与其他 PME 相鉴别。Ferlazzo 等^[3]的调查研究中,20 名 ULD 患者的平均总智商、语言商和操作商分别为 61.9 (SD 12.6)、71.1 (SD 11.1)、69.4 (SD 15.2)。智力严重下降的病例也有报道。其他少见症状包括眼运动失用、肌张力障碍等^[4]。

ULD 是 PME 中相对良性且进展较慢的一种^[5],甚至认为它具有一定的自限性。一项回顾性^[6]研究显示:肌阵挛在病初较轻且仅在发病后的 5 ~ 10 年内有所进展,之后趋于稳定;癫痫发作也在发病 10 年后趋于缓和,EEG 也有所改善。Santoshkumar^[7]的研究也得到了类似的结果。

ULD 的致病基因于上世纪 90 年代被定位克隆,叫做 EPM1 (MIM254800) 或 CSTB 基因,位于 21q22.3。该基因编码的蛋白,即 CSTB 蛋白,又称 stefin 1 或 stefin B,是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂。CSTB 是一种高度保守的蛋白,在多种物种如鼠、兔、牛、猪、羊等都有表达。人体内广泛表达,具有组织细胞特异性,但生理功能未明^[8]。CSTB 基因的启动子区有一段不稳定扩增的 12 核苷酸序列(5'-CCCCGCCCGCG-3'),正常情况下重复 2 到 3 次,而在病人至少重复 30 次以上(目前发现的最多的重复数为 125 次)^[8]。这是 CSTB 基因最常见的突变类型,约 90% 的病人的等位基因发生这一突变。多呈纯合突变,少数情况下为复杂杂合突

变,即如果一条染色体上有多次的 12 核苷酸重复,另一条染色体上的 CSTB 存在其他种类的突变。但这段 12 核苷酸序列拷贝数的多少与疾病的表现型似乎无特别的关联性,即便是同样的拷贝数,表型也可有很大差异。

2 Lafora 病(Lafora disease)

Lafora 病是进行性肌阵挛癫痫的一种,最早在 1911 年由西班牙神经病学家 Gonzalo Lafora 描述,称其为“青少年期起病的伴有痴呆的肌阵挛癫痫”。这是一种常染色体隐性遗传的、致命的遗传病,其确切的发病率未知。多见于地中海地区(如西班牙、法国、意大利),中亚、南亚的某些地区,北非、中东,南美的西班牙语区,魁北克(加拿大的法语区),或者说在近人群集中的地方较多见。Lafora 病的临床特点可以归纳为癫痫、肌阵挛和痴呆。患儿出生时正常,多于 8.5 ~ 18.5 岁发病^[1]。首发症状多为强直阵挛发作。但病程中癫痫发作类型多样,包括失神发作、简单部分性发作、复杂部分性发作、幻视发作等。后期癫痫常难以控制,可以出现癫痫持续状态。肌阵挛在病程初期不严重,随疾病进展而加重。同时伴有精神异常和迅速进展的痴呆。其他症状包括构音困难、共济失调、肌张力障碍及痉挛状态等。病情进展迅速,多于发病 10 年后死亡。与翁隆病(ULD)相比,其认知障碍进展迅速且智力下降严重。不典型的 Lafora 病于儿童期起病,患儿表现为学习困难,至 8 ~ 13 岁时逐渐出现癫痫和肌阵挛发作,并逐渐进展至痴呆,伴有缄默症、呼吸困难和吞咽困难。

Lafora 病的特征性病理表现为 Lafora 小体(Lafora body),最初由 Lafora 在 1911 年描述,与淀粉样小体有相似的结构。这是一种细胞内葡聚糖包涵体,呈圆形或椭圆形,直径约 8 ~ 15 μm ,过碘酸希夫试剂染色(periodic acid-Schiff reaction, PAS)阳性。在汗腺、脑、肝、脉络丛、脊神经、视网膜、横纹肌、皮肤等多种组织细胞中都有发现。在电镜下,Lafora 小体表现为球状包涵体,由紧紧缠绕的 10 nm 左右的细丝组成,不具备包膜。皮肤活检检查见 Lafora 小体可作为诊断依据。Lafora 病患者中 Lafora 小体的阳性率达 80% ~ 100%。皮肤活检有一定的假阴性率^[9]和假阳性率,基因检查能够进一步明确诊断。

EPM2A 基因于 1998 年被首次报道^[10],其位于 6q24,长约 130 kb,有 4 个外显子(B 亚型有 5

个)。编码蛋白 Laforin 有两个 A、B 两个亚型,碳端具有蛋白酪氨酸磷酸酶活性(PTP),氮端具有 4 型碳水化合物结合位点(CBD-4)。NHLRC1 基因于 2003 年被发现,位于 6p22.3^[11]。编码蛋白 Malin 由 395 个氨基酸组成,是一个 E3 泛素蛋白连接酶。Lafora 小体是 Lafora 病的致病原因还是疾病的结果,至今未能明确。Laforin 蛋白和 Malin 蛋白在疾病中的作用也尚不明确。他们可能共同参与了自噬过程^[12]。

截至 2010 年 10 月,全球共报道突变 124 个,其中 EPM2A 基因 63 个,NHLRC1 基因 61 个(<http://projects.tcag.ca/lafora/>)^[13]。超过 80% 的患者存在 EPM2A 基因突变。突变类型多种多样,包括无义突变、错义突变、移码突变、缺失突变(exon 1、2、3)和插入突变。突变遍及整个基因,并无特殊的集中区域。有研究显示意大利和日本人群中 NHLRC1 基因突变较多^[14,15]。

Lafora 病基因型和表现型的关系尚不明确。有些研究提示,相比 EPM2A 基因突变,NHLRC1 基因突变的患者疾病进展相对缓慢,病程较长^[14,16-18]。而 Ganesh 等^[19]的研究认为 EPM2A 基因 4 号外显子突变与经典型 Lafora 病相关联,1 号外显子的突变与不典型 Lafora 病相关联。

3 神经元蜡样脂褐质沉积症(neuronal ceroid lipofuscinosis, NCL)

神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)于 1826 年首次被报道。世界范围内的发病率约为 1/10 万。NCL 是一组异质性疾病。依据发病年龄划分为婴儿型、晚婴型、少年型和成年型。依据基因不同至少有 10 种不同的亚型,即 CLN1-CLN10。NCL 共同的临床特点是进行性加重的痴呆、癫痫以及由视网膜变性导致的视力下降。

NCL 被认为是一组溶酶体贮积病。其共同的病理表现是神经元内以及其它组织中发光色素物质的异常沉积^[20]。在电镜下,这种沉积物表现为 3 种不同的形式:嗜锇颗粒(granular osmiophilic deposits, GRODs)、曲线状体(curvilinear profiles)和指纹状体(fingerprint bodies)。不同的形式与基因型相关,在 CLN1 中仅见嗜锇颗粒,CLN2 中曲线状体占优势,CLN3 中指纹状体占优势。活检可查见脂褐质沉积。有 5 种 NCL 可以导致 PME^[21],包括:经典的晚婴型 NCL(2 型)、青少年型 NCL(3 型)、成年型 NCL 或 Kuf's 病(4 型)、晚婴型芬兰变异型 NCL

(5 型)和晚婴变异型(6 型)。各型有不同的致病基因,除成人型(4 型)外均为常染色体隐性遗传。

3.1 经典的晚婴型 NCL(2 型)

2.5~4 岁之间起病,首发症状包括肌阵挛、强直阵挛发作、失张力发作、不典型失神发作等。随后出现共济失调,精神智能倒退,晚期视力受损。眼底检查见黄斑变性。病情持续恶化,多于发病 5 年内死亡。致病基因 TPP1 定位于 11p15,编码同名蛋白。

3.2 晚婴型芬兰变异型 NCL(5 型)

与经典型(2 型)的不同之处在于发病年龄较晚,大约在 5 岁左右。患儿动作笨拙(motor clumsiness)且张力减退。视力损害在 5~7 岁出现,共济失调在 7~10 岁左右出现,肌阵挛和强直阵挛发作在 8 岁左右出现。疾病进展也较经典型缓慢。致病基因 CLN5 定位于 13q21-q32,仅在芬兰人群中发现。

3.3 晚婴变异型 NCL(6 型)

5~7 岁时发病,20 多岁时死亡。相关基因为 CLN6,定位于 15q21-23。

3.4 青少年型 NCL(3 型)

4~10 岁发病,主要症状包括视力障碍、痴呆和锥体外系症状,精神症状也很常见。癫痫发作在这一型中并不突出,常见的发作类型为强直阵挛发作。肌阵挛常较轻微,且在疾病晚期出现。眼底镜检查可见视神经萎缩、黄斑变性等。患者通常在发病 8 年后死亡。相关基因 CLN3 定位于 16 号染色体。

3.5 成年型 NCL(4 型)

常染色体显性遗传,多数成年期起病。特别之处在于没有视觉受累。

4 涎酸贮积症(sialidoses)

涎酸贮积症包括 I 型和 II 型^[21]。

I 型又称为樱桃红斑肌阵挛综合征,是由于 α 神经氨酸酶缺陷引起的。青少年期或成年期起病,表现为单纯的意向性或动作性肌阵挛。病情进展缓慢,不出现精神智能衰退。其特征为患者视力逐渐下降,眼底可见樱桃红斑。II 型是由于 N-乙酰基神经氨酸酶和 β 半乳糖苷酶同时缺陷引起的,因此又称为“半乳糖唾液酸苷贮积症”。发病年龄可以从婴儿期至青少年期。除肌阵挛外,患者常伴有粗糙面容、角膜浑浊、肝肿大、骨骼发育不全、学习困难。随病情进展,MRI 可见大脑、小脑、脑桥萎缩。

涎酸贮积症的致病基因为 NEU1, 定位于 6p21.3, 编码唾液酸酶。唾液酸酶定位于内体溶酶体之间的膜上。

5 其他 PME 的

其他罕见的常隐遗传的 PME 包括动作性肌阵挛肾衰竭综合征、Gaucher 病 III 型等, 在此不作详述。

6 PME 的治疗

目前对 PME 尚无有效的对因治疗手段^[22]。对症状治疗主要针对癫痫发作和肌阵挛, 但疾病对药物的反应性不佳。康复治疗能够在一定程度上帮助患者保持活动能力。丙戊酸钠常被用于控制肌阵挛。氯硝西洋、左乙拉西坦、吡拉西坦对 ULD 效果较好。另外值得注意的是, 有些抗癫痫药物如氨基丁酸、卡马西平、苯妥英、加巴喷丁、拉莫三嗪等会加重肌阵挛, 临床上需避免使用。但在疾病晚期, 可考虑应用苯妥英控制和预防严重的癫痫持续状态^[23]。另有证据显示唑尼沙胺对耐药的肌阵挛和癫痫持续状态有一定疗效^[24]。有研究者尝试对 Lafora 病患者采用生酮饮食疗法, 疗效不明显^[25]。

参 考 文 献

[1] Zupanc ML, Legros B. Progressive myoclonic epilepsy. *Cerebellum*, 2004, 3(3): 156-171.

[2] Khiari HM, Franceschetti S, Jovic N, et al. Death in Unverricht-Lundborg disease. *Neurol Sci*, 2009, (30): 315-318.

[3] Ferlazzo E, Gagliano A, Calarese T, et al. Neuropsychological findings in patients with Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(3): 545-549.

[4] Chew NK, Mir P, Edwards MJ, et al. The natural history of Unverricht-Lundborg disease: a report of eight genetically proven cases. *Mov Disord*, 2008, 23(1): 107-113.

[5] Kalviainen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, et al. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 549-556.

[6] Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, et al. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*, 2006, 47(5): 860-866.

[7] Santoshkumar B, Turnbull J, Minassian BA. Unverricht-Lundborg progressive myoclonus epilepsy in Oman. *Pediatr Neurol*, 2008, 38(4): 252-255.

[8] Joensuu T, Lehesjoki AE, Kopra O. Molecular background of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 557-563.

[9] Lesca G, Boutry-Kryza N, de Toffol B, et al. Novel mutations in EPM2A and NHLRC1 widen the spectrum of Lafora disease. *Epilepsia*, 2010, 51(9): 1691-1698.

[10] Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet*, 1998, 20(2): 171-174.

[11] Chan EM, Bulman DE, Paterson AD, et al. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (EPM2B) on 6p22. *J Med Genet*, 2003, 40(9): 671-675.

[12] Knecht E, Aguado C, Sarkar S, et al. Impaired autophagy in Lafora disease. *Autophagy*, 2010, 6(7): 991-993.

[13] Ianzano L, Zhang J, Chan EM, et al. Lafora progressive Myoclonus Epilepsy mutation database-EPM2A and NHLRC1 (EPM2B) genes. *Hum Mutat*, 2005, 26(4): 397-416.

[14] Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L, et al. Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. *Epilepsia*, 2006, 47(3): 640-643.

[15] Singh S, Suzuki T, Uchiyama A, et al. Mutations in the NHLRC1 gene are the common cause for Lafora disease in the Japanese population. *J Hum Genet*, 2005, 50(7): 347-352.

[16] Baykan B, Striano P, Gianotti S, et al. Late-onset and slow-progressing Lafora disease in four siblings with EPM2B mutation. *Epilepsia*, 2005, 46(46): 1695-1697.

[17] Gomez-Abad C, Gomez-Garre P, Gutierrez-Delgado E, et al. Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology*, 2005, 64(6): 982-986.

[18] Singh S, Sethi I, Franceschetti S, et al. Novel NHLRC1 mutations and genotype-phenotype correlations in patients with Lafora's progressive myoclonic epilepsy. *J Med Genet*, 2006, 43(9): e48.

[19] Ganesh S, Delgado-Escueta AV, Suzuki T, et al. Genotype-phenotype correlations for EPM2A mutations in Lafora's progressive myoclonus epilepsy: exon 1 mutations associate with an early-onset cognitive deficit subphenotype. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(11): 1263-1271.

[20] Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, et al. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia*, 2009, 50(Suppl 5): 29-36.

[21] Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol*, 2005, 4(4): 239-248.

[22] de Siqueira LF. Progressive myoclonic epilepsies: review of clinical, molecular and therapeutic aspects. *J Neurol*, 2010, 257(10): 1612-1619.

[23] Miyahara A, Saito Y, Sugai K, et al. Reassessment of phe-

nytoin for treatment of late stage progressive myoclonus epilepsy complicated with status epilepticus. *Epilepsy Res*, 2009, 84 (2-3): 201-209.

[24] Vossler DG, Conry JA, Murphy JV. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy:

an open-label study. *Epileptic Disord*, 2008, 10 (1): 31-34.

[25] Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res*, 2006, 69 (2): 129-134.

原发性震颤的病理研究进展

陈帅 综述 陈生弟 审校

上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科、上海交通大学医学院神经病学研究所,上海市 200025

摘要:作为常见的神经系统疾病,原发性震颤(ET)在临床上早被认识,但其发病机制一直未被明确。ET 先前被认为没有相关的脑结构性病变。近年来开展的尸解病理发现大部分病人小脑中存在浦肯野细胞轴突肿胀,浦肯野细胞丢失及异位等明确的病理变化。小部分病人脑中干中存在路易体沉积。已有较多的临床和实验研究支持小脑功能系统与 ET 相关,不断丰富的临床病理发现将促进我们对发病机制的认识。

关键词:原发性震颤;病理;发病机制

原发性震颤(essential tremor, ET)是最常见的神经系统疾病之一。临床上以上肢动作性震颤为主,可伴有头部、发音震颤,但下肢一般很少累及。人群确切患病率因研究方法不同差异较大,在欧洲的一项研究中,40岁以上人群中患病率为4%,并且随着年龄增加而增加^[1]。ET在临床上早被认识,但是其发病机制一直未被明确。先前普遍认为该病没有明确相关的脑结构性病变,可能仅是功能代谢性疾病,尸解研究极少开展。近年来开展的尸解病理研究革新了以往的研究手段,以系统的量化分析和纳入对照原则,对病理变化进行免疫组化等方法定性。逐步增多的病理结果提示ET患者中存在明确的脑部结构改变。本文回顾了近5年来ET的病理研究进展及其与发病机制的相关性。

1 ET的病理发现过程

2004年之前仅有约20例ET患者的尸解病理报道,且未获得明确的病理改变证据。2004年,加拿大Rajput等^[2]报道了20例患者(最初的6例病理解剖报道和后来增补的14例),也未获得明确的病理改变证据,但强调了其中几例有轻微的小脑改变。2003年开始在美国NIH的资助下,Louis^[3]

领导的ET中心脑库(ETCBR)在纽约成立,并开展了多例尸检病理检查,他们采用了统一的组织处理方法,主要对小脑和脑干显微镜下多个结构改变进行了极为严格的定量分析,研究中同时包含正常对照组、AD对照组和PD对照组。结果发现了ET患者的病理改变主要在小脑、蓝斑部位,约75%的ET患者小脑中存在结构性改变,被称为“小脑型ET(cerebellar ET)”,另25%的患者脑中干中存在路易体沉积。Shill^[4]领导的亚利桑那研究组的工作支持了Louis领导的纽约研究组的研究结果,其研究主要发现脑中干中存在路易体沉积。目前,ET病理研究主要由上述加拿大、美国的纽约和亚利桑那三个研究组完成。

2 ET的病理研究

2.1 小脑浦肯野细胞的病理变化

2.1.1 浦肯野细胞轴突肿胀 Louis等^[5]在最初10例ET和12例对照的研究中发现有4例患者的小脑部位存在浦肯野细胞轴突肿胀的特异性改变,被命名为“torpedoes”(鱼雷),鱼雷为浦肯野细胞近端轴突的圆形肿胀。鱼雷数目较正常对照增多10倍左右,Bergmann胶质细胞也有增多。2007年

收稿日期:2011-07-22;修回日期:2011-09-08

作者简介:陈帅,男(1988-),硕士研究生,主要从事神经变性疾病的基础与临床研究。