

- [18] D' Andrea G, Leon A. Pathogenesis of migraine: from neurotransmitters to neuromodulators and beyond. *Neurol Sci*, 2010, 31(1): 1-7.
- [19] Li F, Qiu E, Dong Z, et al. Protection of flunarizine on cerebral mitochondria injury induced by cortical spreading depression under hypoxic conditions. *J Headache Pain*, 2011, 12(1): 47-53.
- [20] Wang Q, Ito M, Adams K, et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A*, 2004, 131(1): 50-58.
- [21] Holland S, Silberstein SD, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78(17): 1346-1353.
- [22] Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78(17): 1337-1345.
- [23] Edeas M, Weissig V. Targeting Mitochondria: Strategies, Innovations and Challenges: The future of medicine will come through Mitochondria. *Mitochondrion*, 2013, 13(5): 389-390.
- [24] Markley HG. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache*, 2012, 52(s2): 81-87.
- [25] Lodi R, Tonon C, Testa C, et al. Energy metabolism in migraine. *Neurol Sci*, 2006, 27(2): s82-s85.
- [26] Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol*, 2007, 37(1): 31-37.
- [27] Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 2002, 22(2): 137-141.
- [28] Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2005, 64(4): 713-715.
- [29] Prousky J, Seely D. The treatment of migraines and tension-type headaches with intravenous and oral niacin (nicotinic acid): systematic review of the literature. *Nutr J*, 2005, 4: 3.
- [30] Lodi R, Iotti S, Cortelli P, et al. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res Bull*, 2001, 54(4): 437-441.
- [31] Silberstein SD, Goldberg J. Menstrually related migraine: breaking the cycle in your clinical practice. *J Reprod Med*, 2007, 52(10): 888-895.

肯尼迪病发病机制的研究进展

刘爱华¹, 刘卓², 常蕾蕾² 综述 徐运^{1,2} 审核

1. 南京医科大学鼓楼临床医学院神经科, 江苏省南京市 210008
2. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经科, 江苏省南京市 210008

摘要:肯尼迪病又称脊髓延髓肌肉萎缩症,是由于雄激素受体基因第一个外显子内三核苷酸 CAG 异常扩增引起的 X 隐性遗传性疾病,是一种成人迟发型的神经肌肉疾病。肯尼迪病的发病机制十分复杂,由多因素参与,包括配体依赖性发病机制、热休克蛋白的异常、转录水平异常、转录后修饰异常、泛素化-蛋白降解及自噬系统的异常、线粒体功能损伤及氧化应激和轴突运输障碍等方面,本文将从这几个方面展开综述。

关键词:肯尼迪病;发病机制;雄激素受体

肯尼迪病(Kennedy's disease)又称脊髓延髓肌肉萎缩症(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA),

由 Kennedy 1968 年首次报道,是一种成人迟发型 X 隐性遗传的神经肌肉疾病,选择性累及脊髓前角细

基金项目:国家自然科学基金(81200876);江苏省领军人才和创新团队项目(LJ201101)

收稿日期:2014-01-13;修回日期:2014-04-09

作者简介:刘爱华(1989-),女,在读研究生,主要从事神经肌肉疾病的相关研究。

通讯作者:徐运(1961-),女,科行政主任、教授、主任医师、博士生导师。主要从事脑血管病、痴呆、干细胞治疗及神经肌肉疾病等方面的研究。E-mail:xuyun20042001@aliyun.com。

胞和脑干运动神经核,临床上以渐进性肌无力、痛性痉挛、震颤等起病,逐渐出现肢体及面部肌肉的萎缩、真性球麻痹,可伴有男性乳房发育及生殖功能降低等雄激素不敏感表现^[1]。1991年 La Spada 发现 X 染色体上雄激素受体基因 (androgen receptor, AR) 的第 1 个外显子内三核苷酸 CAG 异常重复扩增是导致该病的主要原因,然而即使致病基因明确,至今 CAG 异常重复扩增如何引起神经系统临床症状的发病机制仍尚未有统一论。

1 肯尼迪病的致病基因

致病基因 AR 位于 Xq 11-q 12, 包含 8 个外显子, 编码的 AR 蛋白主要由 N-末端结构域, DNA 结合结构域、铰链区以及配体结合结构域等 4 部分组成^[2], 其中第 1 个外显子编码的 N-末端结构域内包含的三核苷酸 CAG 异常重复扩增是导致肯尼迪病的原因。CAG 的扩增在正常人群中具有多态性, 扩增数约为 10~36, 而肯尼迪病患者的扩增数可达到 40~62, 比正常人的扩增数增加了 1 倍左右。1992 年 Igarashi 等首次提出 CAG 扩增数与临床症状相关, CAG 扩增数越大, 临床症状出现越早。2000 年 Mariotti 等^[3] 针对 30 个患者家族及 2006 年 Atsuta 等^[4] 对 223 名日本患者的研究都提出 CAG 扩增数与发病年龄之间存在强相关性。而 CAG 扩增数与临床表型、发病严重程度之间的关联目前尚未发现, 即使同一家族中相同 CAG 扩增数的患者, 他们的临床表型、发病严重程度也存在很大的差异, CAG 扩增数可能仅仅是影响临床表型的因素之一, 许多未知因素仍有待发现。

2 肯尼迪病的发病机制

由于致病 AR 基因不仅在生殖系统中表达, 在脊髓、脑干等部位也广泛表达, 所以多数患者同时表现出神经系统症状和雄激素不敏感症状。常规病理发现患者脑干及脊髓内有大量前角细胞的丢失, 而残存的神经元内可见突变 AR 蛋白积聚, 胞核及胞浆中大量包涵体形成。突变 AR 蛋白的毒性作用以及正常 AR 蛋白的功能缺失可能正是引起肯尼迪病临床症状的主要原因, 且其中有多种复杂因素交互参与疾病进展。

2.1 配体依赖性的发病机制

雄激素受体是一种配体依赖性转录因子, 通常与热休克蛋白 (HSP) 形成复合体存在于胞浆中, 一旦与配体睾酮或睾酮衍生物 5 α -双氢睾酮结合后将发生构象改变, 从前复合体中分离出来, 转至胞

核内, 以二聚体的形式结合 DNA, 与辅激活物或辅阻碍物相互作用, 招募基本转录因子、RNA 聚合酶 II 等, 激活或阻遏目标基因的转录, 故 AR 蛋白的活性和转运依赖于配体, 而且配体睾酮或 5 α -双氢睾酮可显著延长 AR 蛋白的半衰期^[5]。睾酮处理后的 SBMA 细胞模型内可见 AR 蛋白构象的异常改变以及核包涵体的明显增多^[6]。并且有研究发现, 雄性 SBMA 转基因小鼠内可见大量突变 AR 蛋白, 表现出类似肯尼迪病的症状, 相反在雌性转基因小鼠上并未出现。当雄激素转基因小鼠接受抗雄激素治疗或者被阉割后, 临床症状可明显改善, 而给予雌性转基因小鼠睾酮后其逐渐表现出肌无力等症状。在临床上肯尼迪病大多累及男性患者, 女性杂合子一般无或仅仅有轻微症状, 甚至是女性纯合子^[7]。这些都提示配体睾酮等在 SBMA 发病机制中的重要作用, 目前针对该发病机制的抗雄激素药物亮丙瑞林 (leuprorelin) 已进入临床试验阶段。

2.2 热休克蛋白异常

热休克蛋白 90 (Hsp 90) 是 AR 蛋白在胞浆中形成复合体的重要组成部分, 是 AR 蛋白保持完整性及功能性的重要分子伴侣。Hsp 90 在胞浆中有两种主要表现形式, 一种是与 p 23、Cdc 37 结合的稳定型, 另一种是与 Hsp 70 及 Hop 结合的非稳定型-蛋白水解酶目标分子^[5]。研究发现 SBMA 小鼠的突变 AR 蛋白相较于野生型 AR 蛋白更易与 Hsp 90-p23 结合, 形成稳定体积聚, 予小鼠 Hsp 90 抑制剂 17-AAG (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin) 后可见突变 AR 蛋白积聚明显降低^[8], 由此可见, Hsp 90 是突变 AR 蛋白积聚的重要原因之一。17-AAG 与 Hsp 90 结合后将稳定型 Hsp 90 转化为非稳定型, 与蛋白酶结合降解, 同时可促进 Hsp 70 的产生, 而 Hsp 70 的激活可明显增强细胞自噬加强对突变 AR 蛋白的清除, 降低细胞毒性⁹, 目前 17-AAG 已成为治疗 SBMA 的重要手段。除了 Hsp 90、Hsp 70 外, 许多其他 Hsps 也参与了 SBMA, 如 Hsp 40 可促进突变 AR 蛋白与降解酶的结合, 小分子 HspB 8 可激活细胞自噬增强对突变 AR 蛋白的清除^[10]。近来 Malik 等^[11] 发现 arimoclomol 作为热休克蛋白诱导剂, 提高多种热休克蛋白含量, 可显著减缓 SBMA 疾病的进展。Hsps 是 SBMA 发病机制中的重要环节, 也是治疗 SBMA 的重点方向。

2.3 转录异常

转录异常是 SBMA 发病机制的重要原因。AR

蛋白是一种核转录因子,在 SBMA 中可见突变 AR 蛋白的转录能力明显下降,研究发现 SBMA 小鼠中血管内皮生长因子(VEGF)、动力蛋白激活蛋白 1、线粒体功能相关基因、TGF β 受体 II 型等 mRNA 水平较野生鼠明显下降,严重影响细胞的代谢与生存^[12]。在 SBMA 细胞模型的核包涵体内可见活化因子 CBP (CREB-binding protein) 与突变 AR 蛋白的积聚,突变 AR 蛋白与转录因子、活化因子相互作用明显抑制细胞转录水平。另外,突变 AR 蛋白也影响到 microRNA (miRNA) 的表达, Miyazaki 等^[13] 利用基因芯片筛选了 SBMA 小鼠及野生鼠体内 500 多种 miRNA 的表达,结果发现 SBMA 小鼠体内有 5 种 miRNA 表达较野生鼠明显上调,其中的机制目前虽尚未明确,但也可能成为治疗 SBMA 的新思路。

2.4 转录后异常修饰

转录后蛋白异常修饰是 SBMA 发病机制中的重要原因之一。磷酸化 (phosphorylation)、乙酰化 (acetylation)、类泛素化 (sumoylation) 等转录后修饰^[14] 是调节 AR 蛋白细胞毒性的重要环节。

2.4.1 磷酸化 MAPK (the mitogen-activated protein kinase) 和 PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) / Akt 信号通路是 AR 蛋白磷酸化修饰最主要的两条通路。突变 AR 蛋白激活 p 44/42 MAPK 信号通路,其丝氨酸 514 位点经磷酸化后可显著增强 caspase 3 的活性,裂解 AR 蛋白生成细胞毒性片段^[15]。相反,胰岛素生长因子 1 (IGF 1) / 蛋白激酶 (Akt) 激活 AR 蛋白丝氨酸 215/792 位点的磷酸化则提高了蛋白降解酶的活性,增强对突变 AR 蛋白的清除,降低细胞毒性。因此磷酸化修饰的位点不同产生的效果可能截然相反,而 IGF 1 有望成为治疗 SBMA 的重要手段之一^[16]。

2.4.2 乙酰化 正常 AR 蛋白赖氨酸 630/632/633 位点经乙酰基转移酶 p 300, P/CAF (p300/CBP-associated factor) 或 TIF 60 (tat-interactive protein) 作用后发生乙酰化,可调节 AR 转录,增强 AR 蛋白活性。有研究发现,SBMA 细胞模型中突变 AR 蛋白呈现高度乙酰化状态^[17], Montie 等^[19] 利用 SIRT 1 使突变 AR 蛋白脱乙酰化后,突变 AR 蛋白的积聚及其细胞毒性明显降低,可见 AR 蛋白细胞毒性与其乙酰化修饰必定相关。

2.4.3 类泛素化 所谓类泛素化是小类泛素修饰因子与蛋白共价结合的过程,正常 AR 蛋白 N-末端结构域的 388/521 位点类泛素化后可明显增强

AR 蛋白活性。在 SBMA 模型中提高突变 AR 蛋白的类泛素化可显著降低 AR 蛋白积聚^[19],即使目前该机制尚未明确,提高蛋白类泛素化修饰却不失为一有效的治疗方法。

2.5 泛素化 - 蛋白降解及自噬系统变化

泛素化 - 蛋白降解系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 及自噬系统是内源蛋白降解的主要途径^[20]。需降解蛋白经三酶级联 (泛素激活酶 E1-泛素结合酶 E2-泛素连接酶 E3) 形成多泛素化蛋白,激活 26 S 蛋白酶体,释放泛素蛋白和短肽链,即完成 UPS 降解蛋白的整个过程。多研究发现异常蛋白积聚损伤泛素化 - 蛋白降解系统^[21],形成蛋白积聚的恶性循环。在 SBMA 核包涵体内可见组成 UPS 环节的多种物质积聚,UPS 降解能力明显下降,而且突变 AR 蛋白含量过多超过了 UPS 降解阈值,使 UPS 处于过饱和状态^[22],最终导致 AR 蛋白清除明显降低。自噬是细胞器溶酶体相关的降低 AR 细胞毒性的另一重要途径,研究发现 HspB 8^[10] 及组蛋白脱乙酰酶 - 6 (HDAC 6)^[23] 等可增强细胞自噬能力,从而增强对突变 AR 蛋白的清除效率。UPS 和自噬异常是 AR 蛋白异常积聚的重要原因,改善降解系统可明显降低 AR 蛋白的细胞毒性,这将成为治疗 SBMA 的新方向之一。

2.6 线粒体功能损伤及氧化应激

在 SBMA 小鼠及细胞模型中发现突变 AR 蛋白通过直接或者间接方式影响线粒体基因而造成线粒体的损伤,在损伤细胞内可见活性氧含量的明显增高,线粒体膜的显著去极化,以及凋亡信号通路中部分关键酶 (如 caspase 3、caspase 9 等) 水平的增高^[24]。caspase 3 裂解突变 AR 蛋白产生的 N-多聚谷氨酰胺链片段尤其是可溶性寡聚体具有很强的细胞毒性,引起一系列细胞转录异常,造成细胞损伤凋亡。另外,在 SBMA 小鼠上发现突变 AR 蛋白抑制了 PGC-1 (proxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1) 及 SOD2 (mitochondrion superoxide dismutase) 的转录,而 PGC-1 是调节线粒体相关蛋白的重要转录因子,影响线粒体的功能,SOD2 的抑制则会促发线粒体的氧化应激,增加线粒体膜的通透性,诱发细胞凋亡^[25]。突变 AR 蛋白损伤线粒体,造成细胞能量代谢障碍,诱发细胞凋亡。线粒体损伤可能是 SBMA 发病机制中重要部分,而且研究发现线粒体 DNA 损伤与 CAG 扩增数之间存在一定的关联,其可能成为监测疾病进展的有效指标^[27]。

2.7 轴突运输障碍

正常轴突运输是神经元细胞赖以生存的重要组成部分,多数神经退行性疾病的发生与轴突运输障碍有关。在 SBMA 小鼠的末梢轴突内可见大量神经纤维及突触素的积聚,线粒体的异常分布,而这些正是导致轴突肿胀损伤的重要原因^[27]。另外在模型中还发现轴突动力蛋白 1 (dynactin 1) mRNA 水平降低,突变 AR 蛋白抑制了动力蛋白 1 的转录,导致损伤神经元轴突运输障碍,而且进一步研究发现这种抑制在 SBMA 疾病早期即可出现,经抗雄激素治疗后,抑制可明显逆转^[28],由此轴突运输障碍是 SBMA 发病的重要原因。还有研究认为突变 AR 蛋白可激活 JNK (Jun N-terminal kinase) 活性,促进 kinesin-1 磷酸化,进而抑制 kinesin-1 结合微管的活性,造成快速轴突运输障碍^[29]。但近年来 Malik 等^[30]通过对成人野生型神经元及 SBMA 小鼠神经元的轴突运输效率分析认为两者之间没有明显差异,轴突运输障碍与 SBMA 的发生之间并没有必然的联系,故轴突运输障碍在 SBMA 发病机制的作用仍有待进一步的研究。

3 小结

综上所述,SBMA 的发病机制十分复杂,且有待进一步研究,突变 AR 蛋白的毒性作用以及正常 AR 蛋白的功能缺失可能是引起 SBMA 临床症状的主要原因,且其中有多种复杂因素交互参与疾病进展,除上述相关 7 种因素外,神经营养因子缺乏、肌源性因素等都可能参与其中。由于目前尚未有治疗 SBMA 疾病的有效药物,对其发病机制的研究将是寻找有效治疗 SBMA 药物的重要方向。

参 考 文 献

- [1] Dias FA, Munhoz RP, Raskin S, et al. Tremor in X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Clinics*, 2011, 66(6): 955-957.
- [2] Greenland KJ, Beilin J, Castro J, et al. Polymorphic CAG repeat length in the androgen receptor gene and association with neurodegeneration in a heterozygous female carrier of Kennedy's disease. *J Neurol*, 2004, 251(1): 35-41.
- [3] Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord*, 2000, 10(6): 391-397.
- [4] Atsuta N, Watanabe H, Ito M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*, 2006, 129 (Pt 6): 1446-1455.
- [5] Adachi H, Waza M, Katsuno M, et al. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuropathol Applied Neurobiol*, 2007, 33(2): 135-151.
- [6] Walcott JL, Merry DE. Ligand promotes intranuclear inclusions in a novel cell model of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Biol Chem*, 2002, 277(52): 50855-50859.
- [7] Paradas C, Solano F, Carrillo F, et al. Highly skewed inactivation of the wild-type X-chromosome in asymptomatic female carriers of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *J Neurol*, 2008, 255(6): 853-857.
- [8] Waza M, Adachi H, Katsuno M, et al. 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration. *Nat Med*, 2005, 11(10): 1088-1095.
- [9] Rusmini P, Simonini F, Crippa V, et al. 17-AAG increases autophagic removal of mutant androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(1): 83-95.
- [10] Rusmini P, Crippa V, Giorgetti E, et al. Clearance of the mutant androgen receptor in motoneuronal models of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(11): 2585-2603.
- [11] Malik B, Nirmalanathan N, Gray AL, et al. Co-induction of the heat shock response ameliorates disease progression in a mouse model of human spinal and bulbar muscular atrophy: implications for therapy. *Brain*, 2013, 136 (Pt 3): 926-943.
- [12] Beitel LK, Alvarado C, Mokhtar S, et al. Mechanisms mediating spinal and bulbar muscular atrophy: investigations into polyglutamine-expanded androgen receptor function and dysfunction. *Frontiers Neurol*, 2013, 4: 53.
- [13] Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, et al. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1136-1141.
- [14] Pennuto M, Palazzolo I, Poletti A. Post-translational modifications of expanded polyglutamine proteins: impact on neurotoxicity. *Human Mol Gen*, 2009, 18(R1): R40-R47.
- [15] LaFevre-Bernt MA, Ellerby LM. Kennedy's disease. Phosphorylation of the polyglutamine-expanded form of androgen receptor regulates its cleavage by caspase-3 and enhances cell death. *J Biol Chem*, 2003, 278(37): 34918-34924.
- [16] Palazzolo I, Burnett BG, Young JE, et al. Akt blocks ligand binding and protects against expanded polyglutamine androgen receptor toxicity. *Human Mol Gen*, 2007, 16(13): 1593-1603.
- [17] Lieberman AP, Harmison G, Strand AD, et al. Altered tran-

- scriptional regulation in cells expressing the expanded polyglutamine androgen receptor. *Human Mol Gen*, 2002, 11(17): 1967-1976.
- [18] Montie HL, Pestell RC, Merry DE. SIRT1 modulates aggregation and toxicity through deacetylation of the androgen receptor in cell models of SBMA. *J Neurosci*, 2011, 31(48): 17425-17436.
- [19] Mukherjee S, Thomas M, Dadgar N, et al. Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of the androgen receptor attenuates polyglutamine-mediated aggregation. *J Biol Chem*, 2009, 284(32): 21296-21306.
- [20] Rusmini P, Bolzoni E, Crippa V, et al. Proteasomal and autophagic degradative activities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurobiol Dis*, 2010, 40(2): 361-369.
- [21] Bence NF, Sampat RM, Kopito RR. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science*, 2001, 292(5521): 1552-1555.
- [22] Maynard CJ, Bottcher C, Ortega Z, et al. Accumulation of ubiquitin conjugates in a polyglutamine disease model occurs without global ubiquitin/proteasome system impairment. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2009, 106(33): 13986-13991.
- [23] Pandey UB, Nie Z, Batlevi Y, et al. HDAC6 rescues neurodegeneration and provides an essential link between autophagy and the UPS. *Nature*, 2007, 447(7146): 859-863.
- [24] Ranganathan S, Harmison GG, Meyertholen K, et al. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Human Mol Gen*, 2009, 18(1): 27-42.
- [25] Banno H, Katsuno M, Suzuki K, et al. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Cell Tissue Res*, 2012, 349(1): 313-320.
- [26] Su S, Jou S, Cheng W, et al. Mitochondrial DNA damage in spinal and bulbar muscular atrophy patients and carriers. *International J Clin Chem*, 2010, 411(9-10): 626-630.
- [27] Piccioni F, Pinton P, Simeoni S, et al. Androgen receptor with elongated polyglutamine tract forms aggregates that alter axonal trafficking and mitochondrial distribution in motor neuronal processes. *FASEB J*, 2002, 16(11): 1418-1420.
- [28] Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration. *Journal Neurosci*, 2006, 26(47): 12106-12117.
- [29] Morfini G, Pigino G, Szebenyi G, et al. JNK mediates pathogenic effects of polyglutamine-expanded androgen receptor on fast axonal transport. *Nat Neurosci*, 2006, 9(7): 907-916.
- [30] Malik B, Nirmalanathan N, Bilsland LG, et al. Absence of disturbed axonal transport in spinal and bulbar muscular atrophy. *Human Mol Gen*, 2011, 20(9): 1776-1786.

中枢神经系统神经细胞表面抗体综合征

戴正泽¹ 综述 邱文² 审校

1. 南京市浦口医院, 江苏省南京市 210031

2. 南京医科大学, 江苏省南京市 210009

摘要: 目前已确认 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体脑炎、边缘性脑炎、莫旺综合征、伴随强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎、神经细胞表面抗体相关小脑性共济失调五种疾病属于中枢神经系统神经细胞表面抗体综合征, 根据是否伴随肿瘤分为副肿瘤性和非肿瘤性两类。通过临床表现、神经细胞相关抗体检测和肿瘤筛查结果、免疫治疗疗效进行诊断。副肿瘤性的主要给予针对肿瘤治疗和免疫治疗, 非肿瘤性的主要给予免疫治疗。

关键词: 神经细胞表面抗体综合征; 临床特征; 诊断; 治疗

神经系统副肿瘤综合征 (paraneoplastic neurological syndrome, PNS) 是指一些恶性肿瘤非直接侵犯及非转移引起的神经和 (或) 肌肉损害的一组临床

症候群^[1]。根据临床表现, 可分为经典型和非经典型综合征两类。目前认为 PNS 发生可能与自身免疫有关, 最主要证据来自于 PNS 患者血液及脑脊

收稿日期: 2014-02-28; 修回日期: 2014-05-28

作者简介: 戴正泽 (1981-), 男, 医师, 硕士学位, 主要从事神经免疫和脑血管疾病的研究。

通讯作者: 邱文 (1980-), 男, 副教授, 博士学位, 主要从事自身免疫性疾病的研究。