

脑肿瘤患者由于病变部位在颅脑内,肿瘤对脑神经的压迫和毒性作用等因素的共同影响而导致病人临床表现为神经精神症状,并且由于病程长、并发症多、生活自理能力下降等,患者发生焦虑和抑郁情绪是很常见的。从表 1 可见,72 例脑肿瘤患者的焦虑和抑郁严重度指数的均值明显高于我国正常人群,具有统计学意义($P < 0.01$),说明脑肿瘤患者普遍存在着不同程度的焦虑和抑郁情绪。因为患肿瘤,对患者来说是一种严重的负性生活事件,可导致患者发生明显的焦虑、抑郁、悲观等情绪反应,以及严重的认知扭曲等^[2]。因此,不要忽视躯体症状背后的情感障碍,躯体不适实际是抑郁的躯体症状的临床表现,从而提示医护人员要积极主动与患者及家属进行交流、沟通,了解患者产生焦虑的原因、焦虑的程度和心理承受能力,掌握患者的家庭情况、文化程度、工作情况和社会交往等,有针对性地对患者给予综合性的心理干预。

3.2 本研究还提示,脑肿瘤患者心理负担集中在治疗效果和治療費用上。这与徐小翠等^[3,4]的研究结果相似。因为患者一旦发现及明确患有脑肿瘤,刚

开始从心理上大多很难接受,此后由于手术打击、化疗副反应以及治疗费用等因素必然导致患者心理发生变化。另外,治疗效果的不确切性也是导致患者焦虑抑郁的另一原因,既希望放射治疗后肿瘤能消失,又担心病灶会扩大或转移,在这矛盾的心理状态下常发生内心的恐惧和不安。

3.3 其他导致患者焦虑抑郁情感障碍的影响因素还有家庭因素和社会因素以及性别、年龄、学历、性格等因素。年纪轻、经济状况差、缺少家庭和社会支持的患者情绪问题更显著。

参考文献

- 1 张明圆. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科技出版社,1998: 35-42.
- 2 张宝忠. 肿瘤患者伴发焦虑抑郁障碍临床观察[J]. 临床心身疾病杂志,2007,13(1): 17-18.
- 3 徐小翠. 心理护理对消化系统恶性肿瘤术后病人焦虑、抑郁情绪的影响[J]. 护理研究,2004,18(2): 243-244.
- 4 崔菊芬,顾水琴. 心理行为干预对乳腺癌患者术后焦虑抑郁的影响[J]. 天津护理,2007,5(2): 90-91.

[收稿日期 2009-03-25][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

论 著

线粒体 DNA13731 点突变与脊髓小脑性共济失调相关性研究

王栋慧, 王 进

基金项目:广西自然科学基金项目(桂科目 0339049)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院神经内科

作者简介:王栋慧(1982-),女,硕士研究生。E-mail: dongdong820417@yahoo.cn.com

通讯作者:王 进,男,教授,神经内科主任医师。E-mail: wangjin66@163.com

[摘要] 目的 探索线粒体 DNA(mtDNA)突变位点与脊髓小脑性共济失调(SCA)的关系。方法 采用聚合酶链反应(PCR)对基因确诊的四个 SCA 家系 10 例患者及其亲属共 34 例与 40 例健康对照的线粒体 ND5 基因片段进行扩增,扩增产物进行单链构象多态性分析(SSCP),对 SSCP 出现异常的样本进行相应 mtDNA 片段测序。结果 在一家系的 1 名确诊患者及 1 名症状前患者检测到 mtDNA13731(T>C)点突变。结论 脊髓小脑性共济失调的发生、发展可能与 mtDNA 突变有关。

[关键词] 脊髓小脑性共济失调; 线粒体 DNA; 点突变

[中图分类号] R 744 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)07-0671-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.07.04

Mitochondrial DNA point 13731 mutation in spinocerebellar ataxia WANG Dong - hui, WANG Jin. *The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China*

[Abstract] **Objective** To study the possible relationship between the point mutation in mitochondrial DNA (mtDNA) and the progression spinocerebellar ataxia (SCA). **Methods** Polymerase chain reaction (PCR) was used to amplify the mtDNA segments of these patients and their relatives individuals, 40 volunteers. The mtDNA segment lied in the above mtDNA ND5 gene. For PCR products of the mtDNA segment, single strand conformation polymorphism (SSCP) was executed to detect mutations and the abnormal segments were sequenced. **Results** We had found a new mtDNA mutation in segments of mtDNA point 13731 (T > C), was identified in 1 patient and 1 presymptomatic relatives. **Conclusion** A new point mutation of detected mitochondrial DNA may be related to SCA.

[Key words] Spinocerebellar ataxia; Mitochondrial DNA; Point mutation

脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCA) 是一组以共济运动障碍为主要表现的神经系统遗传性变性疾病。病变部位主要累及小脑、脑干和脊髓, 还可伴有其他系统异常, 如骨骼畸形、心脏、内分泌系统变化等, 临床表现复杂。鉴于 mtDNA 的特点, 我们对确诊为 SCA 的患者及其亲属进行线粒体 ND5 基因的检测, 以进一步探讨其发病机理。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 SCA 组 4 个临床确诊 SCA 家系, 包括 10 例患者及其亲属共 34 例, 其中男 18 例, 女 16 例, 年龄 15 ~ 70 岁, 均为广西汉族人, 所有标本留取均与该家系沟通并获书面同意书。

1.1.2 对照组 40 例, 为两系三代均无神经系统疾病及其他遗传病的健康人。

1.2 方法 采用经典的酚/氯仿抽提法提取外周静脉血白细胞 DNA 进行基因诊断分析。

1.2.1 PCR 引物 根据文献^[1]合成基因诊断引物, MJD1: 上游 5' - CCAGTGA TACTTTGATTGG - 3', 下游 5' - TGGCCTTTCACATGGATGTGAA - 3'; 采用经典引物设计软件 Oligo6.22 设计 ND5 基因引物, 上游 5' - TCGCTTCCCCACCCTTACTAAC - 3', 下游 5' - GATTGTGCGGTGTGTGATGCTA - 3', 目的片段 306 bp; 均由上海捷锐生物科技有限公司合成。PCR 反应体系均为 25 μ l。

1.2.2 琼脂糖电泳 对 MJD1 基因 PCR 扩增片段行琼脂糖胶电泳, 出现异常条带者可初步诊断 SCA3。

1.2.3 毛细管电泳及片段长度分析 验证琼脂糖电泳结果。

1.2.4 基因测序 对出异常样本测序分析, 确定 CAG 重复拷贝数。

1.2.5 SSCP 对 SCA 组及对照组成员 ND5 基因扩增片段行 SSCP。取 4 μ l 变性产物上样于聚丙烯

酰胺凝胶, 恒压 300 V, 电泳 3 ~ 4 h, 采用最适电泳温度: $T = [80 \times C / (A + 1)] / [2.71 + C / (A + 1)]$ ^[2], 电泳结束后, 硝酸银溶液染色观察。

1.2.6 基因测序 SSCP 异常者, 将相应样本 PCR 产物纯化后测序。

2 结果

2.1 基因诊断结果 对 34 例 SCA 组成员进行 MJD1 基因检测, 琼脂糖胶电泳结果 (见图 1) 与毛细管电泳结果一致, 其中 21 例出现异常条带, 初步诊断 SCA3 患者 10 例, 症状前患者 11 例, 经测序, 21 例样本 CAG 重复数为 65 ~ 76 次, 达到 SCA3 诊断标准。

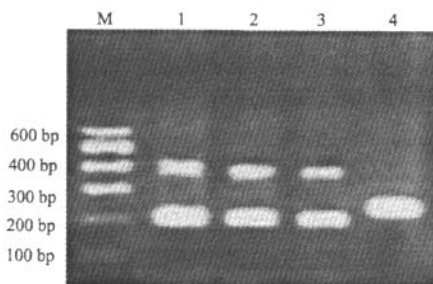


图 1 家系二 MJD1 基因琼脂糖胶电泳图

注: 泳道 1、2 为 SCA 患者, 泳道 3 为无症状家系成员, 泳道 4 为正常对照, M 为 DNA Marker (100 ~ 600)。正常 MJD1 基因片段约为 200 bp, 当 CAG 发生异常扩增时, 可达到 400 bp。

2.2 ND5 基因 PCR 扩增结果 所有 SCA 组及对照组成员 ND5 基因片段 PCR 扩增产物均为 306 bp, 琼脂糖胶电泳均显示均一条带, 说明所扩增的 DNA 片段无明显插入或缺失。

2.3 SSCP 将 SCA 组与对照组成员的 ND5 基因扩增片段进行 SSCP, 结果显示: 在一家系中 (见图 2) 1 例 SCA3 患者及一例症状前患者 ND5 基因片段出现泳动异位 (见图 3)。

2.4 基因片段测序结果 将 SSCP 异常样本的相

应 PCR 产物进行测序,均存在 mtDNA13731(T>C)点突变,测序结果见图 4。

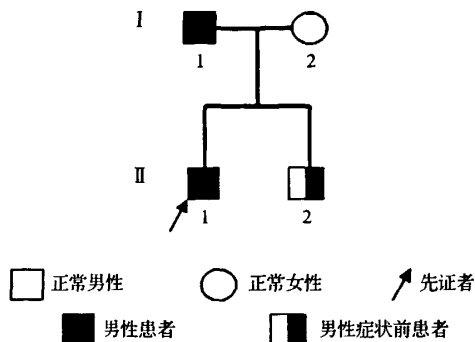


图 2 张氏家系系谱图

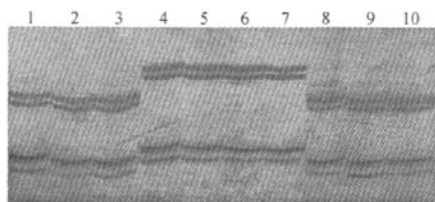


图 3 线粒体 ND5 基因 PCR 扩增片段 SSCP 银染结果

注:泳道 1、10 为正常对照组,泳道 2、3 及 8、9 为其他家系患者,泳道 4、5 为上述家系患者 II 1,泳道 6、7 为症状前患者 II 2。

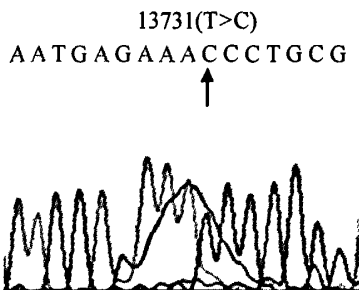


图 4 异常 ND5 基因扩增片段测序图

3 讨论

3.1 脊髓小脑性共济失调是一组由遗传因素造成的包括多种亚型的神经系统变性疾病。我国唐北沙等^[3]对湖南汉族人群 139 个 SCA 家系的研究发现,SCA3 的比例为 51.1%,是最常见亚型。1994 年 Kawaguchi 等^[1]分离出 SCA3 的致病基因 - MJD1,该基因含有一段高度多态的 CAG 重复序列,正常人重复 12~40 次,患者重复 62~86 次,介于 40~62 次之间的为中间等位基因^[4],MJD1 基因检测已成为公认的 SCA3 诊断方法。本研究以最常见的 SCA3 为切入点,对广西地区四个 SCA 家系 10 例临

床确诊患者及其亲属共 34 例进行 MJD1 基因检测,在基因上水平确诊 SCA3 患者 10 例及症状前患者 11 例。

3.2 SCA 是一种多系统疾病,临床表现复杂,病因和发病机制尚未完全阐明,但其中许多症状让我们联想到另一疾病 - 线粒体病^[5]。我们设想,mtDNA 突变可能是 SCA 的发病机制之一,或是其中的重要环节。

3.3 线粒体是细胞氧代谢的场所,mtDNA 参与编码呼吸链的多个亚基。研究表明,ND5 的基因突变在氧化代谢障碍相关疾病中有较高发生率,特别是神经肌肉疾病^[6],本研究选取 ND5 为目的基因进行检测。mtDNA13731(T>C)点突变是甘氨酸的同义突变(GGA→GGG),参与编码 ND5 蛋白,是 COX I 的重要组成部分,该突变可使 ND5 基因表达减弱,导致其编码的 NADH 结构和功能异常,氧化磷酸化过程受抑,而氧化活性物质 (reactive oxygen species, ROS)增多^[7]。另外,同义突变可改变 mtDNA 的空间构型,影响转录和翻译的顺利进行。神经组织对能量需求较高,缺氧阈值较低,因而氧化代谢抑制时容易出现神经功能障碍。

3.4 在对 4 个确诊 SCA3 家系进行 ND5 基因检测中,发现一家系(张氏)先证者 II 1 及其弟弟 II 2(症状前患者)均存在 mtDNA13731(T>C)点突变,该点在国内外文献中尚未见报道。该家系中 II 1,40 岁,36 岁发病;II 2,32 岁,目前无相应临床表现,一般体格检查和神经系统检查均未发现阳性体征,可能是:(1)神经、肌肉组织中突变的 mtDNA 积累量未达发病阈值;(2)核 DNA 对突变 mtDNA 的影响,不同的症状可由同一点突变所致,同一点突变可引起不同症状,突变点和临床症状之间无直接必然的联系,这是 mtDNA 病具有异质性的表现。由于 mtDNA 在减数分裂过程中随机分配入卵细胞,造成亲代间发病不平行。因此,该家系中的 I 1(父亲),65 岁,57 岁发病,相对于大儿子发病较晚,且未检测到该突变。另外,mtDNA 突变具有遗传漂变现象,在分裂旺盛的细胞,如血细胞,子代细胞往往向正常 mtDNA 发展,突变基因的比例要大大低于分裂不旺盛的细胞,如神经、肌肉组织。本研究标本为外周血,其 mtDNA 突变检测阳性率较低,造成的误差不可排除^[8]。

3.5 其他三个家系中,未检测到线粒体 ND5 基因扩增片段有相应突变。这些家系可能存在 mtDNA 其他部位、种类的突变,尚需进一步的研究证实。由

于我们病例数较少,故未进行统计学处理,由于家系较小,无法说明遗传方式及发病趋势。

综上所述,本研究尚不能完全确定 mtDNA13731(T→C)点突变是致病突变,且不除外是较少见的多态性,因此尚需进一步研究探讨。

参考文献

- 1 Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1[J]. Nat Genet, 1994, 8(3): 221-228.
- 2 Li W, Gao F, Liang J, et al. Estimation of the optimal electrophoretic temperature of DNA sin-e strand conformation polymorphism by DNA base composition[J]. Electrophoresis, 2003, 24(14): 2283-2289.
- 3 Tang B, Liu C, Shen L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds[J]. Arch Neurol, 2000, 57: 540-544.
- 4 宋 畅, 陈 彪, 温 玫. 脊髓小脑共济失调 1、2、3 型的临床表现和基因分型[J]. 疑难病杂志, 2006, 1(8): 19-22.
- 5 Van AN, Sinke RJ, Zwarts MJ, et al. Intermediate CAG repeat lengths (53, 54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype[J]. Ann Neurol, 2001, 49: 805-807.
- 6 Blok MJ, Spruijt L, de Co IF, et al. Mutations in the ND5 subunit of complex I of the mitochondrial DNA are a frequent cause of oxidative phosphorylation disease[J]. J Med Genet, 2007, 44(4): e74.
- 7 王 进, 刘慧华, 罗曙光. 遗传性共济失调一家系中发现的线粒体 DNA 突变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(3): 323-325.
- 8 Tretter L, Sipos I, Adam-vizi V, et al. Initiation of neuronal damage by complex deficiency and oxidative stress in parkinsons disease[J]. Neurochem Res, 2004, 29: 569-577.

[收稿日期 2009-05-08][本文编辑 韦挥德 刘京虹]

论 著

阿托伐他汀对血脂正常的老年早期糖尿病肾病尿蛋白及相关因素的影响

李建英, 郭 进, 王志英, 黄国秀, 温建东, 陈 健, 余文珊

基金项目: 广西科技厅青年科学基金(编号: 0991062)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院高干病房

作者简介: 李建英(1969-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 老年病。E-mail: gdljydx@163.com

[摘要] 目的 探讨阿托伐他汀对血脂正常老年患者早期糖尿病肾病(DN)尿蛋白、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、C反应蛋白(CRP)的影响。方法 血脂正常的 50 例 2 型糖尿病老年患者, 随机分为常规用药组(常规组)25 例; 在常规组基础上加用阿托伐他汀组(联合组)25 例, 另设健康老年人为对照组 25 例。测定治疗前后血脂(CH、TG、LDL、HDL)、ET、NO、CRP、尿白蛋白排泄率(UAER)。结果 DN 患者血 ET、CRP 显著高于对照组, NO 明显低于对照组。常规组治疗 12 周后与治疗前比较血脂、ET、NO、CRP、UAER 差异无显著性, 联合组治疗后 CH、TG、LDL、ET、CRP、尿 UAER 显著降低, NO、HDL 明显升高。结论 阿托伐他汀可改善 ET、NO 失衡, 改善血脂水平, 减轻炎症反应, 减少早期糖尿病肾病患者的尿微量白蛋白, 有保护肾脏的作用。

[关键词] 阿托伐他汀; 老年早期糖尿病肾病; 尿蛋白; 内皮素; 一氧化氮; C 反应蛋白

[中图分类号] R 587.1, R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)07-0674-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.07.05

The effect of atorvastatin on urine protein and correlation factor in older patients with early diabetic nephropathy without hyperlipemia Li Jian - ying, GUO Jin, WANG Zhi - ying, et al. Department of Privilege, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonoms Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the effect of atorvastatin on urine protein(UAER), endothelin(ET), nitrogen monoxidum(NO), C-Reactive protein(CRP) in older patients with early diabetic nephropathy(DN) without hy-