

儿童脑性瘫痪易感基因多态性研究新进展

李彬, 闫宝峰, 栾新平

新疆医科大学第二附属医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐 830028

关键词: 脑性瘫痪; 基因; 易感性; 多态性; 载脂蛋白 E; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R 742.3 R 394 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)03-0403-03

脑性瘫痪(cerebral palsy)是指一组持续存在、导致活动受限的运动和姿势发育障碍症候群,常伴有听力障碍、吞咽困难、流涎、言语不利、智力低下以及手足徐动和肢体肌张力增高等。随着对脑瘫的不断研究,人们对脑瘫病因学有了一个更为全新的认识,发现脑瘫的发生与某些基因有关,起初认为细胞因子基因、载脂蛋白 E 基因和遗传性血栓形成基因与脑瘫发生有关^[1],近年来,随着研究的不断深入,不断有新基因被怀疑与脑瘫的发生有关,并在上述基因中,在原有基因片段中发现新的片段与脑瘫存在紧密联系,研究成果日新月异,本文对脑瘫易感基因多态性的研究新进展进行综述。

1 载脂蛋白 E(APOE)基因多态性

APOE 在维持脂质稳态和神经元修复方面都扮演着重要的角色,生成 APOE 的基因位于 19 号常染色体长臂(19q13.2)上,有 4 个外显子及 3 个内含子,其结构基因位点具有明显的遗传多态性,3 个共显性等位基因为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$,分别编码 3 种:E2、E3、E4。Blackman 等^[2]对其进行研究后指出 $\epsilon 2$ 与脑瘫的形成关系密切,但 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 与脑瘫的形成无明确关系,认为 $\epsilon 3$ 与巨头畸形形成有关,而 $\epsilon 4$ 和小头畸形及癫痫形成有关。而在 Lien 等^[3]的研究中发现, $\epsilon 4$ 的表达对脑瘫患儿临床表现有着重要的作用。另外,该研究团队把该基因与偏瘫型脑瘫患者的临床表现相结合进行研究发现, $\epsilon 4$ 与患者粗大运动的严重程度无明显关系,但与精细运动损伤密切相关^[4]。但 Stoknes 等^[5]的研究结果是脑瘫的发生与 APOE $\epsilon 3$ 等位基因联系较另两种更为密切,该研究团队认为可能是携带 APOE $\epsilon 2$ 或者是携带 APOE $\epsilon 4$ 基因的胎儿由于脑部损伤的原因使得在出生前就胎死腹中,而携带 APOE $\epsilon 3$ 基因的婴儿得以幸存,从而出现携带 APOE $\epsilon 3$ 基因的脑瘫患儿所占比重较实际增加。而在 2010 年,Zhang 等^[6]指出携带 APOE $\epsilon 4$ 基因的人存在免疫调节功能紊乱,并且 Gale 等^[7]也发现在携带 APOE $\epsilon 4$ 基因与非携带者之间的免疫应答不同,另外,Dumanis 等^[8-9]在其研究中也发现 APOE $\epsilon 4$ 基因会对突触的形成、轴突的生长、树突的分支带来不利的影 响。因此,可能胎儿在子宫

内大脑受到损伤后,携带 APOE $\epsilon 4$ 基因的胎儿在自主修复过后出现不利的后果,从而出现 APOE $\epsilon 4$ 基因的胎儿很多死于宫内。这一分子免疫机制可能为 Stoknes 等的研究提供了一个可靠的依据。

2 白细胞介素-6(IL-6)基因多态性

IL-6 是一种信号分子,与多种疾病有关,包括感染性、血管性、神经疾病和恶性疾病等。近年来,对 IL-6 与脑瘫发生的研究不断深入。Wu 等^[10]对出生在某医院的 30 多万婴儿进行研究,发现足月儿与非足月儿脑瘫患病率不同,进一步应用多变量分析研究发现脑瘫发生的一个独立危险因素是 CC 基因型,进而认为脑瘫的发生与 IL-6 基因多态性有关。Wu 等^[11]对国内外发表的多篇文献进行总结分析,在可信度保证的前提下,得出 IL-6(rs1800795)多态性与脑瘫的形成有关。Khankhanian 等^[12]继续进行相关研究,处在启动子区域的单核苷酸 rs1800795 进行研究,发现 IL-6 的基因确实导致脑瘫的发生。有研究者在研究对象充裕的情况下,得出 IL-6 基因 rs1800795 中的 C 等位基因增加脑瘫的危险系数^[13-14]。在 Chen 等^[15]的研究中,痉挛型四肢瘫的男性患儿中,rs1800796 中的 C 和 rs2069837 中的 A 出现频率最高,从而推测 IL-6 基因的多变性与脑瘫的发生有一定关联。而 Bi 等^[16]进一步发现在 713 例脑瘫儿童和 753 例正常儿童中,控制 IL-6 的 5 个单核苷酸(rs1800796, rs2069837, rs2066992, rs2069840 和 rs10242595)基因频率和等位基因无明显差别,但对亚组分析却发现基因频率和等位基因存在与性别相关的差别,其中,痉挛型脑瘫与正常男孩之间 rs2069837 存在差异,伴有脑室周围白质软化的脑瘫患儿与对照组男孩 rs1800796 和 rs2066992 分布不同,从而能更好的说明男性脑瘫患者血清 IL-6 明显高于正常对照组男孩。由此得出,携带 IL-6 基因的男性患儿比女孩更容易患脑瘫。

3 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)基因多态性

TNF- α 是一种促炎细胞因子,有着广泛的生物医学作用,能激活中性粒细胞消除致病微生物,同时能刺激单核细胞生成 IL-6 和 IL-1 β ,也可激活 B 淋巴细胞生成抗体,增强人体免疫力。在中枢神经系统中,TNF- α 可被多种细胞所分泌,包括星形胶质细胞、小神经胶质细胞、血源性巨噬细胞以及血管内皮细胞。特别是小神经胶质细胞,它能够通过释放 TNF- α 来诱

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.03.037

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技支疆项目(2016E02057);
新疆医科大学科研创新基金(XYDCX201441)

通讯作者: 栾新平, E-mail: 13239913610@163.com

导血脑屏障出现功能紊乱^[17]。一直以来,血清 TNF- α 被认为与早产儿发生脑瘫有关^[18-19]。不同形式的大脑损伤可能导致不同的脑瘫形式,这与 TNF- α 的具体水平直接相关^[20-21]。Wu 等^[22]对其进行相关研究后认为高浓度的 TNF- α 与脑瘫的发生紧密相关,同时认为血清 TNF- α 水平可作为诊断脑性瘫痪并进一步明确严重性的一个重要标志物,在脑瘫患儿治疗前后分别采集血清 TNF- α 数值,进行相关分析可了解治疗效果。而 Hou 等^[23]对中国 105 名脑瘫患儿和 144 名健康儿童进行对照分析,在两组研究对象性别、年龄和民族匹配的情况下发现,TNF- α rs1799724 在两组人员之间的分布频率无明显差别,但等位基因的分布却存在明显不同,因而也认为 TNF- α 基因多态性在中国儿童脑性瘫痪的发病机理方面有一定的作用。

4 遗传性血栓形成基因多态性

遗传性血栓形成是由于凝血基因异常后引起凝血因子生成异常,进而导致血液呈现高凝状态,形成静脉血栓后引起胎盘血液灌注不足,进一步影响胎儿的发育和生长。目前报道与脑瘫发生相关的遗传性血栓形成缺陷包括因子 V 的 Leiden 突变、C 或 S 蛋白和抗凝血酶 III 缺乏、高同型半胱氨酸血症、亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因的突变和凝血酶原基因突变。Fong 等^[24]首次报道由于蛋白 C 的杂合子 (PROC) 突变导致 2 姐妹分别出现痉挛型双瘫和痉挛型四肢瘫。在 Fattal-Valevski 等^[25]研究中,对 49 例脑瘫患儿与对照组进行对比研究,其中脑瘫组有 27 例伴有脑室周围白质软化,9 例为脑室内出血,4 例缺氧缺血性脑病,1 例为宫内发育迟缓,另外 8 例无明显原因,他们研究结果显示,V 因子的 Leiden 基因 (FV G1691A)、MTHFR 和凝血素基因 G20210A 等基因在脑瘫组与对照组中无明显差别,换句话说讲,所研究的基因与罹患脑瘫无明显关联。但在 Gibson 等^[26]的研究中发现,在非足月婴幼儿中,几个基因可分别出现不同的脑瘫发生。MTHFR C677T 的杂合子对于胎龄在 32~36 周的婴儿可增加其患脑瘫的风险,对于胎龄 <32 周的婴儿可增加其患痉挛型双瘫的风险;PGM 和 MTHFR C677T 杂合子共同作用可增加胎龄期婴儿患痉挛型四肢瘫的风险。V 因子的 Leiden 也是导致遗传性血栓形成症的基因,其突变可致儿童出现痉挛型四肢瘫或偏瘫并伴脑室周围白质软化。但 MTHFR A1298C 的异质性对胎龄仅 32~36 周的婴儿却是一种保护机制,可以减少痉挛型双瘫的患病风险。对于胎龄 37 周以上的婴儿不存在因遗传性血栓基因突变导致脑瘫的风险。Hou 等^[23]对 MTHFR 基因 rs1476413 和 rs9651118 进行研究,结果是 MTHFR rs9651118 的基因型和等位基因分布方面在两组之间有明显差别,进一步行亚组分析,发现 rs361525 和 rs9651118 与非成熟儿脑瘫形成方面有着明显的联系,该研究团队的研究结果进一步证实 MTHFR 与脑性瘫痪的发生有明显的关系。证明遗传性血栓形成基因在脑瘫病因学中有重要意义,但具体发病机制仍需进一步研究。

5 环氧合酶 (COX) 基因多态性

COX 是花生四烯酸在转化为前列腺素过程中的一种关键

酶,包含两种亚型,即 COX-1 和 COX-2。在颅内,COX-2 是椎体神经元持续性高表达的一种产物,而 COX-1 主要有小胶质细胞产生,并且在病态身体状况下,如感染、局部缺血、外伤性颅脑损伤,COX-1 的含量将有所上升。Kapitanović 等^[27]对 144 名孕周不足 32 周的早产儿随访多年后发现,在儿童达 5 岁时,60% 的随访儿童被确诊为脑瘫,研究者最终认为,对二者进行调控的基因上单个核苷酸基因多态性将对二者的表达量起到重要的作用,特别是在囊性脑白质软化的早产儿,COX-1 高表达基因型-842 AA 和 COX-1 高表达等位基因-842 A 将导致脑瘫的发生率进一步增加。COX 研究近几年刚开始,目前发表的文献较少,在未来一段时间内,对该基因与脑瘫的关系有可能进一步得到研究。

6 其他基因多态性

随着人们的不断研究,以前未被考虑的基因逐渐被挖掘,目前,对脑瘫发生可能造成影响的基因处在各种各样的研究当中。Bi 等^[28]对中国汉族的 351 名脑瘫患儿与 220 名健康儿童进行对照研究,发现 IV 型胶原基因 A1 (COL4A1) 中的单核苷酸 rs1961495 和 rs1411040 多态性与脑瘫有重要联系,从而认为单核苷酸多态性是脑瘫发生的一个重要危险因素,这也是首次在中国汉族中发现 COL4A1 基因是脑瘫发生的一个重要易感基因。Shang 等^[29]通过研究 715 例相对较大的样本,其中包括痉挛型、运动障碍型、肌张力减退型、混合型,发现骨调素基因 (OPN) 单核苷酸 rs1126616 与脑瘫的发生有重要联系,主要是由于该基因在感染过程中具有重要作用,因而认为骨调素基因可能是脑性瘫痪发生的一个重要易感因素。Wang 等^[30]研究发现,人类转录激活因子蛋白 4 (AP4) B1、AP4S1、AP4M1 和 AP4E1 的突变也可导致儿童出现脑瘫,但在中国汉族人群中,发现 AP4B1 与伴有缺血缺氧性脑病脑瘫患儿的发生关系最为密切。Esih 等^[31]对伴有新生儿缺氧缺血性脑病的 80 名患儿进行抗氧化基因超氧化物歧化酶 (SOD) 2、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX1) 和人过氧化氢酶 (CAT) 的筛查,发现携带 CAT rs1001179 基因的缺氧缺血性脑病患者发展为脑瘫的可能性较没有携带该基因的患儿更大,因此,CAT 基因是脑瘫发生的一个致病基因,而 SOD2 和 GPX1 不是脑瘫的致病基因。内收蛋白 3 (ADD3) 基因能够编码 γ 内收蛋白,而 Kruer 等^[32]研究结果显示,ADD3 上的 p. G367D 出现突变,导致 γ 内收蛋白编码错误,使得 γ 内收蛋白与 α 亚基结合的能力下降,可导致成纤维母细胞异常分化和移行,进而发生脑瘫。

随着科学技术的不断提高,各种先进技术被广泛用于科学研究,以前肉眼无法观察的微观世界逐渐进入人们的视野。尽管医学技术不断提高,但脑瘫发病率却无下降趋势,严重影响患儿的生活质量,若能减少脑瘫患儿的发病,将会大有裨益。虽然对脑瘫病因的研究不断增多,但到目前为止,研究结果却不尽相同,并且,研究者在已有研究的基础上发现一些以前未发现的基因可能参与了脑瘫的发生,这在一定程度上说明脑瘫基因的研究仍任重道远,需要不断的努力,并将各种技术相结合,进一步弄清脑瘫的病因,从而为临床干预提供可靠方法,尽可能减少脑瘫发病率。

参考文献

- [1] Wu YW, Croen LA, Vanderwerf A, et al. Candidate genes and risk for CP: a population-based study [J]. *Pediatr Res*, 2011, 70 (6): 642 - 646.
- [2] Blackman JA. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(7): 600.
- [3] Lien E, Andersen G, Bao Y, et al. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E [J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(7): 701 - 706.
- [4] Lien E, Andersen GL, Bao Y, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and severity of cerebral palsy: a cross-sectional study in 255 children in Norway [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55 (4): 372 - 377.
- [5] Stoknes M, Lien E, Andersen GL, et al. Child apolipoprotein E gene variants and risk of cerebral palsy: estimation from case-parent triads [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(3): 286 - 291.
- [6] Zhang HL, Wu J, Zhu J. The immune-modulatory role of apolipoprotein E with emphasis on multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010: 186813.
- [7] Gale SC, Gao L, Mikacenic C, et al. APOε4 is associated with enhanced in vivo innate immune responses in human subjects [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 127 - 134.
- [8] Dumanis SB, Tesoriero JA, Babus LW, et al. ApoE4 decreases spine density and dendritic complexity in cortical neurons in vivo [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(48): 15317 - 15322.
- [9] Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2009, 63(3): 287 - 303.
- [10] Wu YW, Croen LA, Torres AR, et al. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 663 - 670.
- [11] Wu D, Zou YF, Xu XY, et al. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(3): 217 - 225.
- [12] Khankhanian P, Baranzini SE, Johnson BA, et al. Sequencing of the IL6 gene in a case-control study of cerebral palsy in children [J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 126.
- [13] Djukic M, Gibson CS, MacLennan AH, et al. Genetic susceptibility to viral exposure may increase the risk of cerebral palsy [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009, 49(3): 247 - 253.
- [14] Wu YW, Croen LA, Torres AR, et al. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(5): 663 - 670.
- [15] Chen M, Li T, Lin S, et al. Association of Interleukin 6 gene polymorphisms with genetic susceptibilities to spastic tetraplegia in males: a case-control study [J]. *Cytokine*, 2013, 61(3): 826 - 830.
- [16] Bi D, Chen M, Zhang X, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 100.
- [17] Nishioku T, Matsumoto J, Dohgu S, et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates the blood-brain barrier dysfunction induced by activated microglia in mouse brain microvascular endothelial cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 112(2): 251 - 254.
- [18] Varner MW, Marshall NE, Rouse DJ, et al. The association of cord serum cytokines with neurodevelopmental outcomes [J]. *Am J Perinatol*, 2015, 30(2): 115 - 122.
- [19] Kaukola T, Kallankari H, Tuimala J, et al. Perinatal immunoproteins predict the risk of cerebral palsy in preterm children [J]. *Ann Med*, 2013, 45(1): 57 - 65.
- [20] Numata Y, Onuma A, Kobayashi Y, et al. Brain magnetic resonance imaging and motor and intellectual functioning in 86 patients born at term with spastic diplegia [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(2): 167 - 172.
- [21] Panigrahy A, Wisnowski JL, Furtado A, et al. Neuroimaging biomarkers of preterm brain injury: toward developing the preterm connectome [J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(Suppl 1): S33 - S61.
- [22] Wu J, Li X. Plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) levels correlate with disease severity in spastic diplegia, triplegia, and quadriplegia in children with cerebral palsy [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3868 - 3874.
- [23] Hou R, Ren X, Wang J, et al. TNF-α and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in chinese infants [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6653 - 6658.
- [24] Fong CY, Mumford AD, Likeman MJ, et al. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(5): 489 - 493.
- [25] Fattal-Valevski A, Kenet G, Kupferminc MJ, et al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy [J]. *Thromb Res*, 2005, 116(2): 133 - 137.
- [26] Gibson CS, MacLennan AH, Hague WM, et al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(4): 1437.
- [27] Kapitanović Vidak H, Catela Ivković T, Vidak Z, et al. COX-1 and COX-2 polymorphisms in susceptibility to cerebral palsy in very preterm infants [J]. *Mol Neurobiol*, 2016: .
- [28] Bi D, Wang H, Shang Q, et al. Association of COL4A1 gene polymorphisms with cerebral palsy in a Chinese Han population [J]. *Clin Genet*, 2016, 90(2): 149 - 155.
- [29] Shang Q, Zhou C, Liu D, et al. Association between osteopontin gene polymorphisms and cerebral palsy in a chinese population [J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18(2): 232 - 238.
- [30] Wang H, Xu Y, Chen M, et al. Genetic association study of adaptor protein complex 4 with cerebral palsy in a Han Chinese population [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11): 6459 - 6467.
- [31] Esih K, Goričar K, Dolžan V, et al. The association between antioxidant enzyme polymorphisms and cerebral palsy after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(5): 704 - 708.
- [32] Krueger MC, Jepperson T, Dutta S, et al. Mutations in γ adducin are associated with inherited cerebral palsy [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(6): 805 - 814.