

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.045

无脉络膜症的发病机制及诊疗进展*

孙青 张瑞峰 李华栋 许博 张妍 滕岩[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院眼科二病房 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:无脉络膜(CHM)是一种X染色体连锁的遗传性进行性视网膜色素上皮,光感受细胞和脉络膜血管逐渐退化,最终致盲的疾病。该病是由于位于Xq21上的REP-1缺失突变导致失活,导致CHM基因不能表达,从而出现脉络膜血管层发育障碍,进行性视网膜色素上皮和脉络膜营养不良,变性及进行性脉络膜萎缩消失。男性患者一般在十几岁至二十几岁时开始出现夜盲,周边视野逐渐丧失,形成管状视野,严重者仅剩5-10度的中央视野,最终失明。女性携带者大多无症状。

关键词:无脉络膜; REP-1; 视网膜萎缩症; X连锁

中图分类号:R77 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1369-04

Survey and Investigation of the Pathogenesis of Choroideremia*

SUN Qing, ZHANG Rui-feng, LI Hua-dong, XU Bo, ZHANG Yan, TENG Yan[△]

(Department of ophthalmology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Choroideremia (CHM) is an X-linked recessive inherited disease characterized by progressive degeneration of the choroid, retinal pigment epithelium, and the retina^[1]. Affected males experience night blindness in childhood, followed by progressive loss that leads to legal blindness later in life. Female carriers generally do not show serious visual impairment, but they may have patchy areas of pigmentation and retinal pigment epithelium (RPE) degeneration due to random X-inactivation.

Key words: Choroideremia; Rab escort protein 1; Missense mutation; X-linked

Chinese Library Classification(CLC): R77 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1369-04

前言

世界卫生组织(WHO)统计2009年全世界有视力障碍的人口约314万人,其中45万是盲人。遗传性进行性视网膜退化病,如视网膜色素变性(RP),就是致盲的一个重要原因^[1]。无脉络膜症(CHM)是一种X染色体连锁的遗传性进行性视网膜色素上皮,光感受细胞和脉络膜血管逐渐退化的疾病^[1]。CHM这一术语是指没有脉络膜。CHM是由于参与物质运输的载体蛋白REP-1的基因突变造成的^[35]。CHM的发病率位于1:50,000和1:100,000之间^[46]。

CHM是由Mauthner 1872年首次报道^[7]。在1930年,Wolff错误的认为这是一个静止的发育性疾病^[8]。在1937年,Bedell准确的定义了CHM是一种渐进性的疾病^[9]。

本文简要介绍了无脉络膜症(CHM)的临床特点,视觉功能,生化指标,组织学,分子遗传学,发病机制,及诊断和治疗。

1 无脉络膜症的发病机制

无脉络膜症的发病机制仍不清楚。视网膜的色素上皮的退化和脉络膜的萎缩相继发生还是同时发生依然不明确。有四个不同的假设目前。

第一个假设异常RPE导致脉络和感光细胞层同时变性^[16]。第二,RPE和感光层退化单独脉络膜变性是继发于RPE^[19]。第三个假设称,光感受器,视杆细胞,是变性的起源^[15]。在第四个假设,脉络膜退化继发现视网膜色素上皮和光感受器的损伤^[15]。

1.1 视网膜色素上皮损伤

Flannery提议的主要缺陷是在RPE水平^[16]。在他们的报告一个CHM携带者,他们观察到视网膜色素上皮异常特点是厚度不均和色素沉着,细胞之间脂褐质含量不同^[16]。此外,他们报告的发现玻璃膜增厚和脉络膜毛细血管间的支柱进一步扩大,Flannery根据目前的了解推断他们的研究结果,AMD的沉积物内玻璃膜是由于REP有缺陷的吞噬活动造成。这导致玻璃膜的内表面有大分子的沉积物。

REP和光感受细胞之间的物质交换是光感受细胞代谢的必要途径。REP不断的代谢和降解光感受器外段。如果这一步骤不能正常进行,感光细胞就会退化。

Starr和Krock的CHM斑马鱼模型的研究^[18,20],以及Jacobson的补充证明^[9],RPE功能障碍在于启动了退化过程。Jacobson提出靶细胞,是视网膜主要的神经胶质激活,可以参与CHM的发病机制中。这些学者提出,受损的感光细胞导致靶细胞活化,肥大,或可能扩散,这种作用可致使视网膜增厚^[9]。

* 基金项目:黑龙江省科技厅对外合作项目(WB08B02)

作者简介:孙青(1986-),女,硕士研究生,主要从事眼底病的研究工作,电话:0451-85555379,E-mail:dy_sxydxx@126.com

△通讯作者:滕岩,男,博士,教授,主任医师,硕士生导师,主要从事眼底病临床和基础的研究工作,

电话:0451-85553953,E-mail: tengyan2005@126.com

(收稿日期:2014-08-18 接受日期:2014-09-15)

Cameron 报道,这些视网膜神经胶质细胞通过钙化玻璃膜破裂并形成踏板状结构,沉积在脉络膜玻璃膜一侧^[16]。

Rodrigues 的工作使 CHM 这一假说更具有可信性,基因突变可能会导致感光系统和 REP 重建^[23]。利用电子显微镜,作者报道玫瑰花样结构,RPE 含有颜料填充的巨噬细胞样细胞^[23]。他们发现残留在视杆细胞外段的感光器连接到细胞巨噬细胞样细胞的质膜,这似乎是来自视网膜色素上皮。这归因于光感受器细胞膜上的吞噬缺陷^[23]。在同一份报告中,Rodrigues 观察一个 19 岁男性患者在脉络膜和视网膜色素上皮异常高的 AMP 循环^[14,20]。这是很重要的证据,REP 作为环腺苷酸抑制吞噬作用和物质运输的载体。因此,高 AMP 水平循环可能扰乱了正常的功能 RPE。是 CHM 发生的基础和根本原因。

1.2 视杆细胞和视网膜色素上皮变性

21 个 CHM 女性携带者利用光学的研究相干断层扫描(OCT),Jacobson 表明,从光感受器层上分析,视网膜色素上皮变性和 CHM 是独立的^[9]。他们发现,与正常视网膜相比,严重的视网膜色素上皮损伤视网膜神经上皮组织的厚度。换言之,光感受器损失与 RPE 萎缩性改变并没有必然的相关性,反之亦然^[23]。

Tolmachova 成功创建组织特异性敲除的 REP-1 基因的 RPE 和光感受器图层的鼠模型。这些作者发现要么是 RPE 退化或感光细胞退化。因此,他们建议这两个在一个独立的层面做退化模型^[19]。

1.3 视杆细胞变性

Syed 观察在 CHM 携带者中斑片状退行性变继发在严重视网膜变性的脉络膜萎缩区域^[15]。这些作者认为视杆细胞是 REP-1 的起始部位,视锥细胞并不发生退行性变。在男性患者的早期 ERG 中,显示出视杆细胞被破坏,因而出现早期的夜盲现象。van den Hurk 发现,在他们的研究中,磁性携带者小鼠视杆细胞确实是退行性变的原发部位。Vajaranant 强调,女性携带者全视野的视锥细胞延迟,这与 Syed 的假设并不矛盾。视锥细胞与视杆细胞的比值超过 20:1^[11]。女性携带者和男性患者视锥细胞的发病机制并不相同。

1.4 脉络膜变性

这一部分是已经证明的,根据的对两个男性患者的检查,麦卡洛克在 1950 年提出主要萎缩性病变的过程发生在脉络膜和视网膜色素上皮和光感受器损失。Cameron 提出了类似的意见^[16]。

2 遗传学

2.1 生物化学

1990 年将 CHM 的基因定位于 Xq13-q22 区域,进行了克隆^[3]。1994 年, van Bokhoven 分离出基因的完整编码序列。该基因包含 15 个外显子,跨度约 150 kb 的碱基,转录过程中产生约 5.6 kb 的 mRNA,可在多种组织中表达,包括视网膜,脉络膜,视网膜色素上皮细胞和淋巴细胞。该基因编码一个包含 653 个氨基酸的胞内蛋白质称作 Rab escort protein-1 (REP-1)^[4]。

REP 具有激活 RAS 基因相关结合蛋白 (RAB) 的功能。RABS 是小 GTP 酶的 RAS 超家族成员。目前,人类大约有 60 中 RAB 蛋白。RAB 蛋白参与物质转运过程中的几个方面,包

括物质形成,转运,与受体膜融合,并将信号传输到其他细胞器。

RAB 必须激活并绑定到 GTP 上才能进行物质转运。RAB 进行物质转运的循环是由 REP 激活的。具体来说就是 REP 溶于细胞质并参与 RAB 的磷酸转移酶结合,提供乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶。REP 使 RAB 成为 RABGGT 的底物^[15]。修饰以后的 RAB-GTP 复合物最终附加到脂质双分子层。

在一个 REP1 敲除小鼠模型中, van den Hurk 干扰 REP1 基因中发现,发病的是雄性胚胎;在杂合子雌性胚胎中它是不发病。这种母系起源的突变,滋养层细胞的生长增殖和血管形成缺陷被认为是致病性的原因^[17]。

获得了有效的 CHM 动物模型至关重要,不仅可以确定细胞中的致病基因,而且可以研究可行的治疗。van den Hurk^[17]创造小鼠模型 CHM 所面临的问题是这种胚胎致病性和后续的繁殖问题,如杂合子小鼠,雌性是无法发送 "CHMnull",等位基因^[17]。

RAS 相关结合蛋白(RAB)和 Rab 的载体蛋白(Rep)的周期性之间的相互作用。Rab 作为底物被 RabGGT 识别 REP 起到至关重要的作用。这个数字是 Corbeel 修改(2008 年)^[15],女性或者杂合子男性进行基因敲除可避免发病^[17]。

人类缺失 REP 基因可以致病,所有的 CHM 都是 REP-1 基因缺失或者无功能的结果。但是 REP-2 可以作为替代物的情况下,RABGGT 是可以测出的,只是有所减少。REP-2 是 CHM-类似基因,位于 1q42-qter^[4]。REP-1,REP-2 一样表达在几种组织中,包括视网膜。在眼睛中,据推测 REP-2 不完全代替 REP-1 的缺失,因此留下一些 Rab 蛋白^[17]。1995 年,塞亚布拉这一假说的报告,REP-1 的异戊烯基相比 REP-2 的,对 Rab 蛋白 Rab27 优先和更有效^[11]。Rab27 有两种异构体 RAB27A,Rab27b。参与黑色素形成,并将其运输到黑色素细胞。

2.2 突变和基因缺陷

CHM 基因突变导致 REP-1 缺失或者产生无功能的基因产物,这个突变包括碱基缺失,碱基易位,和插入,以及各种各样的无义移码和剪接突变。至目前为止,女性携带者中报道已知三个 X 染色体和常染色体的易位:(X4)(q21.2; p16.3),(X13)(q21.2; P12)和(X7)(q21.2; P12)^[14]。所有的导致 REP-1 蛋白改变的小的突变无义移码占 70%左右,30%是剪接突变。Cremers 和 Seabra 发现重组缺乏 49 C- 末端氨基酸的 REP-1,还可以激活 RAB。重组的缺乏 70 C- 末端氨基酸的 REP-1 不可以^[4]。另外,据报道突变影响较大的区域缺失范围,包括 L1 元件插入,总值从最低的 6.3 兆碱基对到最多 14.1 兆碱基对^[17]。然而,迄今为止,没有临床表现的错义突变也已确定。这可以解释没有临床表现的 REP-1 错义突变,通过出现的不同的疾病表型确定^[4]。

2.3 基因型与表型的相关性

绝大多数的 REP-1 基因突变导致,REP-1 基因产物完全不存在。男性患者基因型与表型的相关性还没有得到证实。此外,受小的突变影响的男性还没有表现出和缺失大片的男性明显的差异^[14]。

3 临床特点

3.1 男性患者

一般在十几岁至二十几岁时开始出现夜盲,周边视野逐渐丧失,形成管状视野,严重者仅剩 5-10 度的中央视野,最终失明^[12]。多数情况中心视力保存至 40-50 岁^[2,13],Roberts 统计了男性患者每隔五年视力下降的平均值约为 0.09 个 logMAR 视力,相当于国际视力表的一行^[2]。

进行性弥漫性脉络膜和视网膜色素萎缩首先出现在眼底赤道部,而视力的下降则先出现在周边视野。这种改变通常被称为椒盐状改变。最终病变有周边向后极部发展,萎缩改变累及视网膜色素上皮层和脉络膜。随着脉络膜萎缩的面积增加出现对应的视野缺损。数十年以后,黄斑区还可以保持功能,晚期会累及黄斑。严重的脉络膜萎缩最终眼底可见脉络膜反光^[16]。眼底造影可以仅看到脉络膜大血管荧光,此外,MacDonald 报告指出,RP 患者色素沉着多为典型的骨细胞样^[6]。值得一提的是脉络膜退行性变性主要影响的是脉络膜毛细血管^[6]。静脉注射荧光素进行血管造影,脉络膜萎缩区的特点是看不到背景荧光,仅见脉络膜深部的大血管荧光^[15]。

Jacobson 对 21 个跨越了七十几年的年龄范围的无脉络膜症的男性患者进行眼底断层扫描(OCT),试图建造一个该病的眼底模型^[5]。总结出一个报告,中心凹周边区的增厚发生在 20 岁左右,黄斑中心凹的增厚和周边区域变薄,发生在 20 岁至 40 岁之间。即黄斑中心凹和周边的改变发生在 40 岁之前。

3.2 女性携带者

REP-1 突变基因的女性携带者大多无症状,无严重的视力障碍和视野缺损,可能只是生理性盲点扩大^[12]。女性携带者的视网膜仅有细微的临床表现,类似于年轻的男性患者^[20]。点状或者团状的色素沉着在视网膜的赤道部和后极部^[4,6]。片状和点状的眼底特征可以解释为里昂假设不平衡的 X 染色体失活。胚胎时期 REP-1 基因是否正常表达,决定了光感受细胞和视网膜色素上皮是否发育正常^[23]。

携带者的临床表现也是由于 X 染色体的 Xq21 的染色体发生基因突变,导致 REP-1 蛋白功能紊乱或者缺失,引起的一个基因缺失的综合征^[6]。MacDonald 报道,疾病进展和视野的确实女性携带者比男性慢的多^[6]。不过,无脉络膜症的女性携带者偶有严重的视网膜疾病并发。事实上,Renner 报告最严重的无脉络膜症的女性携带者案例,在 52 岁时仅有手动的视力,并有黄斑区的脉络膜萎缩和视网膜色素上皮缺失^[21]。

4 鉴别诊断

根据眼底的特征和 ERG 就足以诊断 CHM,特别是 X-连锁家族遗传模式。但是 CHM 容易被误诊为 X-连锁的视网膜色素变性的 1 型,Usher 综合征,卡恩斯-塞尔综合征和回旋状视网膜脉络膜萎缩。

临床期眼底外观,CHM 类似的视网膜色素变性,也呈现夜盲症和周边视野的限制。

视网膜色素变性患者色素沉着多为典型的“骨细胞”样,男女均可发生,而 CHM 携带者有典型的斑片状改变。

RP1 型 Usher 综合征,其表现与先天性双侧听力损失和青少年的发病,可能会和有的基因缺失的 CHM 相混淆。尽管临床相似之处,Usher 综合征的眼底与 CHM 女性携带者无关。

凯塞综合征是线粒体 DNA 缺失引起的三种同时发生的不同临床表现的综合征,一般 20 岁之前发病,视网膜色素变性,渐进性眼外肌麻痹。CHM 晚期的眼底表现和凯塞综合征类似,(一般在 60 岁左右),视网膜,脉络膜和视网膜色素上皮出现严重的变性。

最后,回旋状视网膜脉络膜萎缩是常染色体隐性遗传病,由于常染色体基因突变,导致鸟氨酸转氨酶异常,血浆中鸟氨酸异常升高。该病的眼底可能最经常被混淆的。检测血浆中鸟氨酸水平可以区分这两种疾病。

5 遗传咨询

目前很多实验室都可以检测 CHM 基因,X 染色体连锁的遗传方式,女性携带者可致 50%的后代发生基因突变。男性患者的女性后代可为携带者。从理论上说,在突变已被确定的情况下,可进行计划生育,DNA 检测和产前检查。产前诊断是基于对胎儿细胞中提取绒毛取样(10-12 孕周)或羊膜穿刺术(在 15-18 孕周)的 DNA 进行检测分析。

6 治疗

目前,CHM 的治疗方案有限。定期进行眼底检查,为患者和家属提供视觉评估,屈光度检测,低视力评估,为提供最优质的生活创造条件。生活中多使用水果和绿色蔬菜,口服叶黄素进行干预。邓肯在一个短期研究中证明,口服叶黄素可以使 CHM 患者黄斑的叶黄素增加。根据赵的研究,这种干预是有争议的,男性患者的黄斑区有正常水平的叶黄素。

综上所述,CHM 是一个具有独特临床特点的疾病。尽管一直在研究,但是其临床特点和病理组织学之间的相关性并不完全了解。当前分子生物学和生物技术进步,已经准备好提供多学科理解 and 治疗方法。

参考文献(References)

- [1] Prokofyeva E, Wilke R, Lotz G, et al. An epidemiological approach for the estimation of disease onset in Central Europe in central and peripheral monogenic retinal dystrophies [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009,247:885-894
- [2] Roberts MF, Fishman GA, Roberts DK, et al. Retrospective, longitudinal, and cross sectional study of visual acuity impairment in choroideraemia[J]. Br J Ophthalmol, 2002,86(6):658-662
- [3] Cremers FP, van de Pol DJ, van Kerkhoff LP, et al. Cloning of a gene that is rearranged in patients with choroideraemia [J]. Nature, 1990, 347:674-677
- [4] Van den Hurk JA, Schwartz M, van Bokhoven H, et al. Molecular basis of choroideremia (CHM): mutations involving the Rab escort protein-1 (REP-1) gene[J]. Hum Mutat, 1997,9:110-117
- [5] Jacobson SG, Cideciyan AV, Sumaroka A, et al. Remodeling of the human retina in choroideremia: rab escort protein 1(REP-1) mutations [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006,47:4113-4120
- [6] MacDonald IM, Smaoui N, Seabra MC. Et Choroideremia.In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors[M].GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-February 21, 2003 [updated June 3, 2010]
- [7] Maunther H. Ein fall von choroideremie[J]. Ber Naturw med Ver Inns-

- bruck, 1872, 2: 191-197
- [8] Wolff S. Choroideremia[J]. Arch Ophthalmol, 1930, 3: 80-87
- [9] Bedell A. Choroideremia[J]. Arch Ophthalmol, 1937, 17: 444-467
- [10] Anand V, Barral DC, Zeng Y, et al. Gene therapy for choroideremia: in vitro rescue mediated by recombinant adenovirus [J]. Vision Res, 2003, 43: 919-926
- [11] Valk LE., Binkhorst PG. A case of familial dwarfism, with choroideremia, myopia, posterior polar cataract, and zonular cataract [J]. Ophthalmologica, 1956, 132: 299
- [12] Pameyer JK, Waardenburg PJ, Henkes HE. Choroideremia [J]. Br J Ophthalmol, 1960, 44: 724-738
- [13] Van Bokhoven H, van den Hurk JA, Bogerd L, et al. Cloning and characterization of the human choroideremia gene [J]. Hum Mol Genet, 1994, 3: 1041-1046
- [14] Grover S, Alexander KR, Choi DM. Intraocular light scatter in patients with choroideremia[J]. Ophthalmology, 1998, 105: 1641-1645
- [15] Mukkamala K, Gentile RC, Willner J. Choroideremia in a woman with ectodermal dysplasia and complex translocations involving chromosomes X, 1, and 3[J]. Ophthalmic Genet, 2010, 31: 178-182
- [16] Kurstjens JH. Choroideremia and gyrate atrophy of the choroid and retina[J]. Doc Ophthalmol, 1965, 19: 1-22
- [17] Noro Y, Yamaguchi K, Tamai M. A case of choroideremia associated with subretinal proliferation [J]. Jap J Clin Ophthalmol, 1992, 46: 962-963
- [18] Ayazi S. Choroideremia, obesity, and congenital deafness [J]. Am J Ophthalmol, 1981, 92(1): 63-69
- [19] Wakabayashi K, Yoneura D, Kawasaki K, et al. New approach to electrodiagnosis in diseases of the retina choroideremia[J]. Folia Ophthalmol Japan, 1984, 35: 775-779
- [20] O SJ, Kim SH, Lee HY. A case of choroideremia with recurrent anterior uveitis[J]. Korean J Ophthalmol, 2003, 17: 55-62
- [21] Rosenberg T, Schwartz M, Niebuhr E, et al. Choroideremia in interstitial deletion of the X chromosome [J]. Ophthalmic Paediatr Genet, 1986, 7: 205-210
- [22] Van den Bosch, J. A new syndrome in three generations of a Dutch family[J]. Ophthalmologica, 1959, 137: 422-423
- [23] Mura M, Sereda C, Jablonski MM, et al. Clinical and functional findings in choroideremia due to complete deletion of the CHM gene[J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125: 1107-1113

· 重要信息 ·

热烈祝贺本刊主编申宝忠教授荣获国家科技进步二等奖

2015年1月9日, "2014年国家科技奖励大会"在北京人民大会堂举行, 国家主席习近平、国务院总理李克强等领导人出席会议并为获奖代表颁奖。本刊主编、哈尔滨医科大学附属第四医院院长、国家 "973 计划" 项目首席科学家 -- 申宝忠教授主持并领导 " 多功能分子成像肿瘤诊疗关键技术及应用 " 项目荣获国家科学技术进步奖二等奖, 该奖项是我国科技进步奖类唯一的一项分子影像学研究领域成果。

肿瘤分子水平诊疗是未来医学的发展方向和新模式, 而在体分子靶点的特异性识别及靶向干预是实现肿瘤分子水平诊疗的技术关键。申宝忠教授科研团队在国家及省部委课题基金的大力支持下, 围绕肿瘤分子水平诊疗的关键问题展开多功能、系统性的分子成像技术及其应用研究, 首次提出了 " 肿瘤系统分子成像 " 的新理念, 创建了一系列肿瘤诊疗多功能分子成像新技术新方法, 并研发了一系列肿瘤分子诊疗新产品, 实现了癌症初始阶段的早期分子水平诊断以及靶向治疗, 有力推动了肿瘤诊断及治疗技术进步与发展, 对于提高恶性肿瘤的早期诊断率、降低死亡率具有重大意义, 产生了巨大的社会效益。该研究成果填补了多项技术国际空白, 显著提升了我国分子影像研究水平和国际影响力。