

- Cell Signal, 2010, 22(11): 1734-1744.
- [10] Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, et al. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(9): 673-683.
 - [11] Dawson MA, Bannister AJ, Gettgens B, et al. JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin [J]. Nature, 2009, 461(7265): 819-822.
 - [12] Helmer RA, Dertien JS, Chilton BS. Prolactin induces Jak2 phosphorylation of RUSHY195 [J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 338(1/2): 79-83.
 - [13] Tamiya T, Kashiwagi I, Takahashi R, et al. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5): 980-985.
 - [14] Akifusa S, Kamio N, Shimazaki Y, et al. Involvement of the JAK-STAT pathway and SOCS3 in the regulation of adiponectin-generated reactive oxygen species in murine macrophage RAW 264 cells [J]. J Cell Biochem, 2010, 111(3): 597-606.
 - [15] Lee Y, Hyung SW, Jung HJ, et al. The ubiquitin-mediated degradation of Jak1 modulates osteoclastogenesis by limiting interferon-beta-induced inhibitory signaling [J]. Blood, 2008, 111(2): 885-893.
 - [16] Caceres-Cortes JR. A potent anti-carcinoma and anti-acute myeloblastic leukemia agent, AG490 [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2008, 8(7): 717-722.
 - [17] Ramakrishnan V, Kimlinger T, Haug J, et al. TG101209, a novel JAK2 inhibitor, has significant in vitro activity in multiple myeloma and displays preferential cytotoxicity for CD45+ myeloma cells [J]. Am J Hematol, 2010, 85(9): 675-686.
 - [18] Verstovsek S, Manshouri T, Quintás-Cardama A, et al. WP1066, a novel JAK2 inhibitor, suppresses proliferation and induces apoptosis in erythroid human cells carrying the JAK2 V617F mutation [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(3): 788-796.
 - [19] Liu L, Nam S, Tian Y, et al. 6-Bromindirubin-3'-Oxime Inhibits JAK/STAT3 Signaling and Induces Apoptosis of Human Melanoma Cells [J]. Cancer Res, 2011, 71(11): 3972-3979.
 - [20] Burger R, Le Gouill S, Tai YT, et al. Janus kinase inhibitor INCB20 has antiproliferative and apoptotic effects on human myeloma cells in vitro and in vivo [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(1): 26-35.
 - [21] Dong Y, Lu B, Zhang X, et al. Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(12): 2097-2104.
 - [22] Kumamoto T, Fujii M, Hou DX. Myricetin directly targets JAK1 to inhibit cell transformation [J]. Cancer Lett, 2009, 275(1): 17-26.
 - [23] Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7): 789-796.
 - [24] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2010, 115(15): 3109-3117.
 - [25] 孙杰, 胡汛. 肿瘤耐药及其逆转策略 [J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(4): 490-493.
 - [26] Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, et al. Myeloproliferative neoplasms: From JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies [J]. Oncotarget, 2011, 2(6): 485-490.
 - [27] 欧武陵, 胡胜, 于丁. 癌症治疗的小分子激酶抑制剂的药物敏感性 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(10): 669-673.
 - [28] Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms [J]. Blood, 2010, 115(15): 3109-3117.

(收稿日期: 2011-10-14)

迟发性运动障碍易感性与基因多态性的研究进展^{*}

赵若莲¹综述, 王玉明²审校 (1. 云南省昆明市精神病院检验科 650101;
2. 昆明医学院第一附属医院检验科 650031)

【关键词】 迟发性运动障碍; 多巴胺受体; 5-羟色胺

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 05. 043 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)05-0591-03

迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD)是由于长期大量应用抗精神病药物后引起的一种特殊而持久异常的自主运动综合征, 致残率很高。TD 的发病机制尽管尚不明确, 但国内外的研究已经发现很多因素与 TD 有明显的关联, 如多巴胺

受体超敏假说、神经元变性假说等。虽然 TD 的病理机制还不太清楚, 但家系和动物模型研究表明遗传因素在 TD 的发生中起一定的作用, 本文拟对遗传因素在 TD 发病中的作用作一综述, 现报道如下。

^{*} 基金项目: 昆明市科技计划重点项目 (099090204)。

1 多巴胺受体基因多态性与 TD

TD 确切病程机制尽管不明,基底节多巴胺能神经递质的过度活化及多巴胺受体(D2、D3、D4)的上调在 TD 的病理生理过程中起重要作用^[1]。针对多巴胺受体基因多态性与 TD 的研究,国内外较多,主要集中于 D2、D3。DRD3 基因外显子 1 ser-9gly 多态性最常见,作为精神分裂症研究最常采用的 DNA 遗传标志。多巴胺 D3 受体基因外显子 1 ser/gly 多态使甘氨酸取代丝氨酸影响了多巴胺的结合力,从而有可能影响了抗精神病药诱导的 TD 个体易感性。Lerer 等^[2]调查了 780 例精神分裂症患者(TD 317 例,非 TD 463 例)考虑分组、年龄、性别等混杂因素,采用 logistic 逐步回归,结果 DRD3 gly 等位基因及基因型与 TD 相关($\chi^2=4.46, P=0.04; \chi^2=6.62, P=0.04$)。控制年龄、性别后仍存在相关($\chi^2=5.02, P=0.02; \chi^2=7.51, P=0.002$)。gly 纯合子较 ser-gly 杂合子($P=.006$)和 ser-ser 纯合子有更高的异常不自主运动评分($P<0.0001$)。Liao 等^[3]对 115 例中国患者的研究结果为:DRD3(ser-gly)杂合子较 DRD3(ser-ser)和 DRD3(gly-gly)纯合子者有更高的 AIMS 分,认为 DRD3(ser-gly)基因型可能是 TD 的一个危险因素。Bakker 等^[4]对 1976 年至 2005 年 3 月来自 Medline、EMBASE 和 PsychINFO 的 11 份研究数据进行 meta 分析:gly 等位基因较 ser 等位基因增加了 TD 的风险($OR=1.17; 95\%CI 1.01\sim 1.37$),而未发现基因型与此有关。Zai 等^[5]研究了 202 例高加索人和 30 例美国黑人 D2 受体基因 12 个位点多态性与 TD 的关系,发现其中的功能性多态 C957T 和临近的 C939T 多态性与 TD 有明显相关性($P=0.013, P=0.022$)。除了 C939T 多态与反映 TD 严重性的 AIMS 评分有关外,未发现 DRD2 基因型与 AIMS 有关($P=0.071$)。两个含有 C939T 和 C957T ($P=0.021, P=0.0087$)的单倍体型与 TD 及 AIMS 总分有关。而 Hori 等^[6]对 200 例日本患者(TD44 例;非 TD156 例)的研究,未发现 DRD2 基因 3 个功能性多态 ser311cys、-141C Ins/Del 和 TaqI A 与 TD 存在关联。

2 5-HT 受体基因、5-HT 转运蛋白基因的多态性与 TD

5-HT 受体是经典和非经典抗精神病药的重要作用靶点,因此可能与抗精神病药的活性及相关的不良反应有关。5-羟色胺受体基因位于 13q4-24,而 T102 C、A1438 G 和 his453tyr 是其最常见的 3 个突变位点,而 T102C 和 A1438G 这两个位点与精神分裂症之间的关系密切,且 T102C 位点的突变与氯氮平对精神分裂症的治疗效果有关。Al-Janabi 等^[7]研究了 5-HT2A[102 (T/C), his453tyr], 5-HT2C (cys23ser, -759 (C/T), -995 (G/A) 5-HTT (LPR, -15370 (A/G)]多态与 TD 的关系发现:考虑年龄、病程、剂量、性别因素后 5-HT2C 受体 cys23ser 多态性与 TD 有关($P=0.07$),其他多态未发现相关。Boke 等^[8]对土耳其人(TD 组 47 例,非 TD 组 80 例,健康对照组 100 例)的研究为:5-HT2A 受体-1438 G/A(rs6311)多态,基因型及等位基因频率在 TD 组,非 TD 组及对照组间差异无统计学意义。Logistic 回归分析显示 AA 基因型($P=0.0258; OR=4.34; CI=1.19\sim 15.81$)是 TD 的危险因子。Segman 等^[9]对以色列人(TD 组 55 例,非 TD 组 60 例,健康对照组 97 例)的研究发现:5-HT2C cys23ser 多态等位基因频率 TD 组(27.2%)明显高于非 TD 组(14.6%)及对照组(14.2%; $\chi^2=6.4, P=0.03$)。此外,女性 TD 者 cys-ser 和 ser-ser 基因型频率增高($\chi^2=11.9, P=0.02$)。Segman 等^[10]对一个大的($n=$

635)多中心样本(TD 组 256 例,非 TD 组 379 例)研究显示 HTR(2A) T102C 基因型($P=0.002$)与 TD 相关,年长患者(平均年龄大于 47 岁)关联尤其明显,而 his452tyr 基因型与 TD 无关。

3 药物代谢酶基因多态性与 TD

细胞色素 P450 分诸多亚型,针对药物代谢酶基因多态性与 TD 关系的研究主要集中于 CYP1A2 及 CYP2D6 基因。CYP1A2 参与了诸如氯氮平、奥氮平等典型抗精神病药的代谢。虽然它不是直接参与代谢过程,但在精神分裂症患者长期的治疗过程中,CYP1A2 作为一种低亲和力而高效性的代谢酶而起着重要作用。此酶表达量的改变,可能导致了诸如迟发性运动障碍等异常药物反应,作为迟发性运动障碍的潜在候选基因。Basile 等^[11]研究了 85 例精神分裂症患者 CYP1A2 基因(C163A)多态发现:CC 基因型者平均 AIMS 分为 2.7,是 A/C 和 A/A 基因型的 3.4 倍($F_{(2,82)}=7.4, P=0.0007$)。表明 CYP1A2 基因(C163A)多态可能是精神分裂症患者患 TD 的遗传风险因子。多数抗精神病药是由 CYP2D6 介导代谢,表达该酶的基因具有明显的遗传多态性。Fu 等^[12]将 182 例中国精神分裂症患者分为 TD 组($n=91$)与非 TD 组($n=91$),对其进行 CYP2D6 基因 C100T 和 CYP1A2 基因 C163A 多态的研究:CYP2D6 C100T 多态两组间基因型分布无统计学差异($\chi^2=4.078, P>0.05$),而 TD 组 T 等位基因频率明显高于非 TD 组($\chi^2=4.28, P<0.05$)。此外,TD 组 CYP1A2 C 等位频率明显高于非 TD 组($\chi^2=6.38, P<0.05$)。CYP2D6 100T 及 CYP1A2 163C 等位基因与 TD 相关。经 logistic 回归分析表明年龄,病程是 TD 的危险因子,而性别,用药时间,CYP2D6 和 CYP1A2 基因型与 TD 无关。Liou 等^[13]研究了 216 例中国台湾精神分裂症患者(113 例 TD,103 例非 TD)结果为:男性患者 CYP2D6 * 10 C188T 基因型与 TD 存在中度关联($P=0.045$)。采用多重回归分析调整混杂因素后,CYP2D6 * 10 C188T 多态与 AIMS 相关($P=0.033$)。而也有相反的结论 Tiwari 等^[14]对印度人 CYP2D6 的研究未发现其基因多态性与 TD 相关。

4 自由基清除酶基因多态性与 TD

近来也有研究指出,TD 发生、发展与自由基对神经元的损伤有关。而体内自由基的清除可通过某些酶的参与,其中主要涉及锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽转硫酶(Gpx)等。在抗氧化防御酶中,锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)对清除氧自由基是个关键性的酶。Hori 等^[15]发现,日本精神分裂症伴迟发性运动障碍患者中,Mn-SOD Val 等位基因频率明显增高,认为 Ala 等位基因是不易发生 TD 的保护因素,而 Val 等位基因是发生 TD 的危险因素。Pae 等^[16]研究了 107 例韩国精神分裂症患者 NQO1609C/T 多态:TD 组 T 等位基因频率明显高于非 TD 组($OR 2.256, 95\% 置信区间 1.235\sim 4.133$);TT 基因型 AIMS 分显著高于 CC,CT 基因型($P=0.004$);表明 NQO1609C/T 多态可能与 TD 有关。

4 小 结

虽然关于 TD 的遗传易感性方面的研究很多,但各研究结果难以取得一致性。究其原因除了在不同种族人群中,TD 的致病机制不尽相同外;精神分裂症是多基因遗传病,可能多基因导致了 TD 的易感性,因此应对多个基因的相互作用进行联合分析。

参考文献

- [1] 谭云龙,周东丰,邹义壮.迟发性运动障碍分子遗传研究[J].国外医学:精神病学分册,2003,30(4):234-236.
- [2] Lerer B, Segman RH, Fangerau HN, et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism[J]. Neuropsychopharmacology, 2002, 27(1):105-119.
- [3] Liao DL, Yeh YC, Chen HM, et al. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients[J]. Neuropsychobiology, 2001, 44(2):95-98.
- [4] Bakker PR, van Harten PN, van Os J, et al. Tardive dyskinesia and DRD2, DRD3, DRD4, 5-HT2A variants in schizophrenia: an association study with repeated assessment[J]. Schizophr Res, 2006, 83(2/3):185-192.
- [5] Zai CC, Hwang RW, De Luca V, et al. Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10(5):639-651.
- [6] Hori H, Ohmori O, Shinkai T, et al. Association between three functional polymorphisms of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia[J]. Am J Med Genet, 2001, 105(8):774-778.
- [7] Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AI, et al. Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions[J]. Psychiatr Genet, 2009, 19(6):305-311.
- [8] Boke O, Gunes S, Kara N, et al. Association of serotonin 2A receptor and lack of association of CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in a Turkish population[J]. DNA Cell Biol, 2007, 26(8):527-531.
- [9] Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, et al. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility[J]. Psychopharmacology (Berl), 2000, 152(4):408-413.
- [10] Segman RH, Tan EC, Basile VS, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2005, 8(3):411-425.
- [11] Basile VS, Ozdemir V, Masellis, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2000, 5(4):410-417.
- [12] Fu Y, Fan CH, Deng HH, et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(3):328-332.
- [13] Liou YJ, Wang YC, Bai YM, et al. Cytochrome P-450 2D6 * 10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients[J]. Neuropsychobiology, 2004, 49(4):167-173.
- [14] Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms[J]. Schizophr Res, 2005, 75(1):21-26.
- [15] Hori H, Ohmori O, Shinkai T, et al. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2):170-177.
- [16] Pae CU, Yu HS, Kim JJ, et al. Quinone oxidoreductase (NQO1) gene polymorphism (609C/T) may be associated with tardive dyskinesia, but not with the development of schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2004, 7(4):495-500.

(收稿日期:2011-09-26)

类风湿性关节炎中多种自身抗体的检测及应用进展

石青峰¹综述,马 韵²审校(1. 桂林医学院附属医院 541001;2. 广西医科大学第一附属医院 530021)

【关键词】 类风湿性关节炎; 类风湿因子; 抗核抗体

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 05. 044 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)05-0593-03

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以对称性、多关节炎为主要表现的慢性、系统性自身免疫性疾病。在我国,RA患病率约为0.32%~0.36%,男女患病比例约为1:3。RA的特征性临床表现为多个受累的周围性关节疼痛、肿胀、功能下降,病变呈持续、反复发作的过程。RA作为自身免疫性疾病,患者体内可能存在多种自身抗体,而这些自身抗体也成为RA免疫诊断的重要依据^[1]。近年来,国内外对RA相关抗原和抗体的研究取得一些进展,现将RA自身抗体的研

究进展综述如下。

1 类风湿因子(RF)

RF指针对免疫球蛋白IgG Fc段的自身抗体,常和IgG形成免疫复合物,RF除了在RA中出现阳性外,在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征等其他自身免疫性疾病也可出现,甚至少数健康人也可出现,因而并不具备诊断RA的特异性^[2]。目前常用的检测RF实验方法有胶乳凝集法、酶联免疫吸附试验法(ELISA)和免疫速率散射比浊法。文献报道RF因子检测