

- [25] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127 (12): 2893-2917.
- [26] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1245-1255.
- [27] Nault JC, Mallet M, Pilati C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions [J]. Nat Commun, 2013, 4 (1): 2218.
- [28] Jung SW, Park NH, Shin JW, et al. Prognostic impact of telomere maintenance gene polymorphisms on hepatocellular carcinoma pa-

tients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2014, 59 (5): 1912-1920.

- [29] Saini N, Srinivasan R, Chawla Y, et al. Telomerase activity, telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression in hepatocellular carcinoma is independent of hepatitis virus status [J]. Liver Int, 2009, 29(8): 1162-1170.
- [30] Valenti L, Dongiovanni P, Maggioni M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a patient with a novel telomerase mutation and steatosis [J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 399-401.

(收稿日期: 2015-01-08)

• 综 述 •

线粒体脑肌病相关的线粒体 DNA 突变

陈 怀 综述, 裘申忠[△] 审校

(富阳区第一人民医院神经外科, 浙江富阳 311400)

关键词: 线粒体 DNA; 线粒体脑肌病; 热点突变

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 12. 054

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)12-1765-04

线粒体 DNA(mtDNA)或核 DNA 突变可造成线粒体结构形态或(和)功能发生异常,由此导致的以神经肌肉系统(脑和肌肉组织)受累为主的多系统疾病,称为线粒体脑肌病。mtDNA 突变是导致神经肌肉系统发生病变的重要原因之一。早在上世纪 70 年代,有研究者在患有脑肌病儿童的肌肉组织中首次发现了线粒体形态的畸变和呼吸链功能的缺陷,提示线粒体功能异常可能与该疾病有关^[1]。1988 年, Holt 等^[2]首先报道了 mtDNA 大片段缺失导致慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)和 Kearne-Sayre 综合症的病例;同年,Wallace 等^[3]发现了首个与 Leber 遗传性视神经病变(LHON)相关的 ND4 G11778A 突变。mtDNA 突变导致的线粒体功能异常在神经肌肉系统疾病领域的重要作用逐渐引起人们的关注。目前,已发现两百余种 mtDNA 突变与线粒体脑肌病相关,突变类型包括点突变、缺失突变及重复突变等,且存在热点突变^[4]。本文简要介绍了线粒体脑肌病相关的 mtDNA 热点突变及其分子致病机制。

1 线粒体 DNA 和线粒体疾病

线粒体是产生 ATP 和氧自由基的主要细胞器,调控细胞信号转导、凋亡和衰老等生命活动。线粒体具有自身的基因组,即 mtDNA,是人体细胞内唯一的核外遗传物质。人类 mtDNA 长度为 16 569 bp,为环状双链 DNA 分子,包含一个 D-loop 调控区,编码 37 个基因,即编码线粒体蛋白质合成所需的 22 个 tRNA 基因,2 个 rRNA(12S rRNA 和 16S rRNA)基因和编码呼吸链复合物的 13 个多肽基因。虽然线粒体具有一套独立的复制、转录和翻译系统,但绝大多数的线粒体蛋白仍由核基因编码。人细胞含有数个至数千不等的线粒体,每个线粒体携带 2~10 拷贝的 mtDNA 分子。若细胞或组织中的所有 mtDNA 全部为突变型 mtDNA 或全部为野生型 mtDNA,即为同质性;若同一细胞或组织中同时存在突变型 mtDNA 和野生型 mtDNA,则称之为异质性^[5-6]。因此,mtDNA 突变的致病性具有阈值效应的特点,即突变型 mtDNA 数目达到一定数

量(阈值),才足以引起器官或组织发生病变。阈值效应和细胞或组织的能量需求密切相关,肌肉、脑和心脏等代谢旺盛、能量需求高的组织和器官更易受 mtDNA 突变的影响^[6]。

mtDNA 突变导致的线粒体功能障碍常呈现出母系遗传特征,即母亲可将其携带的突变型 mtDNA 遗传给她的下一代,但只有她的女儿才能将这种突变继续遗传给后代。与线粒体疾病相关的 DNA 突变主要位于 tRNA 基因、rRNA 基因及呼吸链复合物亚基的编码基因上,可造成单个组织或器官发生病变,如母系遗传性耳聋、母系遗传性糖尿病及 LHON 等;也可累及多个组织和器官,如线粒体脑肌病、肿瘤等复杂性疾病;而 D-loop 区上的变异大部分属于中性或良性的多态性位点^[4]。目前,已发现四百余种 mtDNA 突变与人类疾病相关,且存在若干热点突变,如母系遗传性耳聋相关的 12S rRNA A1555G 突变, LHON 相关的 ND4 G11778A、ND1 G3460A 和 ND6 T14484C 突变,线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)相关的 tRNA^{Leu(UUR)} A3243G 突变及肌阵挛癫痫伴破碎红纤维(MERRF)相关的 tRNA^{Lys} A8344G 突变等^[4]。mtDNA 突变在线粒体疾病中占有重要地位,且多以异质性形式存在,患者临床表型的严重程度直接与突变的异质程度相关。同质性 mtDNA 突变导致的临床症状一般较轻,如母系遗传性耳聋、LHON 等,而异质性 mtDNA 突变的临床表型往往较为严重,例如 MELAS 和 MERRF 等线粒体脑肌病^[5-6]。

2 线粒体脑肌病

以肌肉和脑组织受累为主的线粒体脑肌病是最常见的一类线粒体疾病,常累及多组织和器官。目前报道的由 mtDNA 突变导致的线粒体脑肌病达十余种,包括 MELAS、MERRF、CPEO、神经肌无力-共济失调-色素性视网膜、Kearne-Sayre 综合征、Leigh 综合征及 LHON 等^[4]。除了这些典型的临床综合征外,尚有一些中间类型,即各种临床综合征的症状同时出现,表现为叠加综合征。研究发现, MELAS、MERRF 及 LHON

等通常与 mtDNA 的点突变有关;而 CPEO 及 KSS 等则往往由 mtDNA 的缺失突变导致的^[7]。

2.1 MELAS 综合征 MELAS 综合征常见的临床表现包括脑卒中发作、活动不耐受、抽搐、偏盲及精神行为异常等,多为母系遗传。1984 年,有研究者首先描述了 2 个呈母系遗传的 MELAS 家系,以脑卒中发作和高乳酸血症为主要特点。患者肌活检组织存在大量的破碎红纤维,提示线粒体功能发生异常^[8]。线粒体 tRNA^{Leu(UUR)} 基因是 MELAS 综合征的突变热点区域之一^[4]。目前,该基因上已发现 5 个异质性突变与 MELAS 相关,包括 A3243G、T3271C、T3291C、C3256T 及 A3260G 等。其中,最常见的是 A3243G 突变,约占全部突变的 60%~80%,其次是 T3271C,约占 10%^[9]。1990 年,有研究者在 MELAS 患者中首先报道了线粒体 tRNA^{Leu(UUR)} A3243G 异质性突变^[10]。研究发现,该突变临床表现谱广,可导致多种线粒体疾病,疾病严重程度取决于异质程度^[4,9]。当细胞中 mtDNA A3243G 的突变率在 70%以上时,往往造成较严重的线粒体脑肌病如 MELAS、MERRF 和 CPEO 等,而当患者血液中该突变低于 30%时则多表现为糖尿病,且多伴随听力损伤。事实上,tRNA^{Leu(UUR)} A3243G 突变影响 tRNA^{Leu(UUR)} 的空间结构,降低了 tRNA^{Leu(UUR)} 的氨基酰化能力;同时也造成 tRNA^{Leu(UUR)} 反密码子环上摇摆碱基(34U)的牛磺酸修饰缺陷,影响该 tRNA 上反密码子的结合识别作用,使得线粒体蛋白合成受限^[11-12]。此外,tRNA^{Leu(UUR)} A3243G 突变还影响了线粒体长片段转录前体产物 RNA19 的剪切和加工,造成呼吸链复合物的活性和功能下降,最终导致线粒体功能障碍^[11]。tRNA^{Leu(UUR)} T3271C 突变位于反密码子臂上,发生突变后打破了保守的 A-T 配对,造成反密码子的摇摆位置碱基发生修饰缺陷,影响密码子和反密码子识别的效率和准确^[12]。T3291C 位于 T 环上的最后一个核苷酸,该位点在进化上从海洋生物到人类都是完全保守的,可能参与形成 tRNA 与相应氨基酸识别相关的一个可变的“口袋”型功能域^[13]。另外,在其他线粒体基因上也发现了与 MELAS 相关的突变,包括 tRNA^{Gln} G4332A 突变、ND5 G13513A 和 A13514G 突变等^[4]。

2.2 MERRF 综合征 1980 年,Fukuhara 等^[14]首先报道了 MERRF 综合征的病例。该综合征临床表现包括肌阵挛、癫痫、小脑性共济失调、肌无力和智力障碍等,多有母系遗传家族史。与 MERRF 综合征相关的 mtDNA 突变主要位于 tRNA^{Lys} 基因上,包括 A8344G、T8356C 和 G8363A 突变等^[4,15]。其中,约 80%的 MERRF 患者携带 tRNA^{Lys} A8344G 突变^[15]。该突变最先由美国学者在 2 例 MERRF 患者中发现,随后在一些欧洲、亚洲的 MERRF 家系中也报道了该突变^[4,16]。线粒体 tRNA^{Lys} A8344G 可能引起 tRNA 高级结构发生改变,造成 tRNA^{Lys} 氨基酰化能力明显下降;还可引起 34U 的修饰缺陷,造成 Lys 的密码子 AAA 和 AAG 均不能参与翻译过程,导致线粒体多肽合成提前终止,影响了线粒体整体蛋白合成水平^[11-12]。tRNA^{Lys} 基因上第 2 个报道的与 MERRF 相关突变是位于 T 臂上的 T8356C 突变^[17]。该突变在进化上高度保守,与 A8344G 突变一样,可影响 tRNA^{Lys} 稳定性。另外,一些 MERRF/MELAS 重叠综合征患者也携带此突变^[4]。1996 年,有研究者在 2 个母系遗传的 MERRF 家系中首先发现了 tRNA^{Lys} G8363A 突变,该突变在患者肌肉组织中的异质程度远远高于血液^[18]。

2.3 CPEO 及 Kearne-Sayre 综合征 CPEO 是一种以慢性进行性双侧眼睑下垂及眼球活动障碍,特别是上转障碍为特征的线粒体肌病,多见早期成年人发病。当患者同时具有眼外肌麻痹、视网膜色素变性和心脏传导阻滞时,称为 Kearne-Sayre 综合征,其发病年龄往往在 20 岁前。研究表明,约 60%的 CPEO 和约 90%的 Kearne-Sayre 综合征病例存在 mtDNA 的单个甚至多片段缺失^[19]。1988 年,Holt 等^[2]首先报道了 CPEO 和 Kearne-Sayre 综合征与 mtDNA 的缺失突变有关。这些缺失突变分布于 mtDNA 的不同区域,大小为 1.3~7.6 kb 不等,其中超过 1/3 患者携带“普通缺失”,即 4 977 bp 缺失(从 ATP8 8 482 bp 到 ND5 13 459 bp);且患者不同组织中缺失型 mtDNA 的水平也不同,骨骼肌中水平最高^[19-20]。1997 年,巴西学者 Kiyomoto 等^[21]在 1 例 CPEO 患者中检测到多个 mtDNA 片段的缺失突变。这些线粒体缺失突变往往是由 mtDNA 复制和修复相关的核基因如 *POLG*、*POLG2*、*TWINKLE* 及 *ANT1* 等发生突变导致的^[7,22]。除缺失突变外,线粒体 tRNA 基因上的点突变也可引起 CPEO。tRNA^{Leu} G4298A 和 G4308A、tRNA^{Asn} G5703A 及 tRNA^{Leu(CUN)} G12315A 等突变都可引起 CPEO^[4]。另外,导致 MELAS 的 A3243G 突变,导致 MERRF 的 A8344G 突变,在 CPEO 患者中也检测到^[4]。

2.4 LHON LHON 以母系遗传为特征,主要累及视网膜、巩膜筛板前部视盘黄斑束纤维,造成视神经和视网膜神经元的退化,还可伴有周围神经、心血管及骨骼肌等系统异常,以青、中年男性发病居多,并有遗传早现的现象。目前已发现有 60 多个与 LHON 相关的 mtDNA 突变位点,大多数位于编码呼吸链复合物 I 亚单位的基因上(ND1、ND4、ND4L 和 ND6 等)^[4]。其中,90%的 LHON 患者是由 3 个原发性突变 ND4 G11778A、ND1 G3460A 和 ND6 T14484C 中的一个所致^[23]。而 Jia 等^[24]在中国人群中发现仅 38.3%的 LHON 患者携带上述 3 个突变,且以 G11778A 突变占绝大多数,达到 90%,而 G3460A 和 T14484C 突变则较少见。还有部分 LHON 相关的其他 mtDNA 突变,如 tRNA^{Met} A4435G、tRNA^{Thr} A15951G、ND1 T3394C 及 ND1 T3866C 等突变在健康人群中也有出现,这些突变被称为继发突变^[25]。单独继发性突变不能引起 LHON,但能增加特定人群中 LHON 的患病风险,并且能加重原发性突变位点的表型表达。

2.5 其他线粒体脑肌病 Leigh 综合征是儿童中发病率最高的线粒体脑肌病之一,其临床特征是脑干、基底节、丘脑和脊髓的双侧对称性坏死性病变。Leigh 综合征具有复杂的临床和遗传异质性,其中 mtDNA 突变所致的 Leigh 综合征约占 20%^[26-27]。1992 年,Tatuch 等^[28]首先在一个母系遗传的 Leigh 综合征家系中发现 ATP6 T8993G 异质性突变。当 T8993G 突变型 mtDNA 比例为 70%时,患者仅表现为 NARP;当大于 95%时,则表现为 Leigh 综合征^[28]。其他常见的 Leigh 综合征相关 mtDNA 点突变有 ATP6 T8993C 和 T9176C/G、ND5 G13513A、ND6 T14487C 及 tRNA^{Lys} G8363A 等突变^[4]。此外,ND6 G14459A 突变可导致 Leber 遗传性视神经病变伴肌张力障碍^[4]。其他与脑肌病或慢性脑肌病相关的突变有 tRNA^{Ser(CUN)} C7471CC、tRNA^{Gly} T10010C、tRNA^{Glu} T14709C 及 tRNA^{His} G12147A 等^[4]。

3 线粒体脑肌病分子致病机制

mtDNA 突变所导致的线粒体呼吸链功能缺陷和氧化磷

酸化障碍是线粒体脑肌病发病的根本病因^[29]。线粒体脑肌病相关的线粒体 tRNA 突变,可通过影响 tRNA 的高级结构、转录后加工及碱基修饰,引起 tRNA 稳定性下降,影响线粒体整体蛋白合成的效率和准确性,造成 4 个 mtDNA 参与编码的复合物(I、Ⅲ、Ⅳ和Ⅴ)的活性和功能均下降;而位于呼吸链复合物亚基的编码基因上的点突变,则可直接影响相应复合物的生物学功能,造成其他相关呼吸链复合物的工作效率也下降。另外,导致 CPEO 和 Kearne-Sayre 综合征的缺失突变通常都保存完整的启动子、复制子、12S rRNA 及 16S rRNA 基因。由于缺乏必不可少的 tRNA,突变型 mtDNA 的转录和翻译过程需要野生型 mtDNA 的补给。因此,线粒体基因组中任何大的缺失都可以影响转录和翻译的过程,甚至一些没有缺失的基因的转录和翻译也会受到影响,从而不同程度的降低线粒体蛋白的合成效率。总之,上述线粒体脑肌病相关的 mtDNA 突变造成基因产物数量和功能发生改变,导致神经元和神经胶质等相关细胞的线粒体呼吸链缺陷和氧化磷酸化障碍,使得生成的 ATP 降低,造成区域神经元能量代谢失衡,引起全身多系统、多器官能量供应障碍。同时,氧化磷酸化的缺陷导致细胞内氧自由基过量产生,损伤细胞内和线粒体的蛋白质、脂类和 DNA 大分子,造成线粒体膜通透性转运孔道开放,启动细胞凋亡途径,引起相关脑组织的坏死和功能衰退,还可累及心肌、内分泌、消化泌尿循环、视听觉等系统,表现为线粒体脑肌病。

4 展 望

线粒体脑肌病累及多系统的特点导致其表型有高度的异质性,但临床病理生化等辅助检查缺乏特异性,相当一部分患者无法确诊。因此,开展病理生化检查结合基因检测在确诊线粒体脑肌病及遗传咨询上具有极其重要的意义。目前发现的这些线粒体脑肌病相关的 mtDNA 突变,特别是热点突变,则应该作为今后线粒体脑肌病诊断的遗传风险因子。越来越多线粒体脑肌病相关的 mtDNA 突变被报道,对这些突变位点的功能研究,不仅有助于明确患者病因,为线粒体脑肌病的分子诊断提供依据,也有助于阐明线粒体脑肌病的分子致病机制。线粒体脑肌病的发病机制复杂,如何建立并应用线粒体基因突变动物模型将是今后深入研究 mtDNA 突变与脑肌病表型关系的重要突破。线粒体的生物发生过程受核 DNA 和 mtDNA 两套遗传系统共同调控^[30]。因此,除 mtDNA 外,核基因组在线粒体脑肌病的发生、发展中也起着非常重要的作用。可见,mtDNA 表达与核 DNA 之间的互作机制的研究也是揭示线粒体脑肌病发病机制的关键。

参考文献

[1] DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial Disorders in the Nervous System[J]. Annu Rev Neurosci, 2008, 31(1): 91-123.
 [2] Holt IJ, Harding AE, Morgan Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies[J]. Nature, 1988, 331(6158): 717-719.
 [3] Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Science, 1988, 242(4884): 1427-1430.
 [4] Lott MT, Leipzig JN, Derbeneva O, et al. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2013, 1(123): 1.
 [5] Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function[J]. Na-

ture, 2014, 505(7483): 335-343.
 [6] Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer; a dawn for evolutionary medicine [J]. Annu Rev Genet, 2005, 39(1): 359-407.
 [7] DiMauro S, Schon EA, Carelli V, et al. The clinical maze of mitochondrial neurology[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(8): 429-444.
 [8] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke[J]. Ann Neurol, 1984, 1(4): 481-488.
 [9] Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu(UUR)} mutation[J]. Acta Neurol Scand, 2007, 116(1): 1-14.
 [10] Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies[J]. Nature, 1990, 348(6302): 651-653.
 [11] 郑静, 郑斌娇, 芳芳, 等. 与耳聋相关的线粒体 tRNA 突变[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 38(1): 22-30.
 [12] 周觅, 刘如娟, 王恩多. RNA 转录后修饰的功能及其与人类疾病的关系[J]. 生命科学, 2014, 26(10): 1032-1037.
 [13] Goto Y, Tsugane K, Tanabe Y, et al. A new point mutation at nucleotide pair 3291 of the tRNA^{Leu(UUR)} gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 202(3): 1624-1630.
 [14] Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light-and electron-microscopic studies of two cases and review of literature[J]. J Neurol Sci, 1980, 47(1): 117-133.
 [15] Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(10): 803-811.
 [16] Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation[J]. Cell, 1990, 61(6): 931-937.
 [17] Silvestri G, Moraes CT, Shanske S, et al. A new mtDNA mutation in the tRNA^{Lys} gene associated with myoclonic epilepsy and ragged red fibers (MERRF) [J]. Am J Hum Genet, 1992, 51 (6): 1213-1217.
 [18] Ozawa M, Nishino I, Horai S, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers; a G-to-A mutation at nucleotide pair 8363 in mitochondrial tRNA^{Lys} in two families[J]. Muscle Nerve, 1997, 20 (3): 271-278.
 [19] Schon EA, Rizzuto R, Moraes CT, et al. A direct repeat is a hot spot for large-scale deletion of human mitochondrial DNA[J]. Science, 1989, 244(4902): 346-349.
 [20] Shanske S, Moraes CT, Lombes A, et al. Widespread tissue distribution of mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome [J]. Neurology, 1990, 40(1): 24-28.
 [21] Kiyomoto BH, Tengan CH, Moraes CT, et al. Mitochondrial DNA defects in Brazilian patients with chronic progressive external ophthalmoplegia[J]. J Neurol Sci, 1997, 152(2): 160-165.
 [22] Krishnan KJ, Reeve AK, Samuels DC, et al. What causes mitochondrial DNA deletions in human cells? [J]. Nat Genet, 2008, 40(3): 275-279.
 [23] Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, et al. Primary pathogenic

mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59(2): 481-485.

[24] Jia X, Li S, Xiao X, et al. Molecular epidemiology of mtDNA mutations in 903 Chinese families suspected with Leber hereditary optic neuropathy[J]. J Hum Genet, 2006, 51(1): 851-856.

[25] 袁美霞, 瞿佳, 周翔天, 等. 线粒体 DNA 继发突变对 Leber 遗传性视神经病变的影响[J]. 国际遗传学杂志, 2009, 20(3): 208-212.

[26] Makino M, Horai S, Goto Y, et al. Mitochondrial DNA mutations in Leigh syndrome and their phylogenetic implications[J]. J Hum Genet, 2000, 45(2): 69-75.

[27] 王朝霞, 杨艳玲, 张月, 等. Leigh 综合症的线粒体 DNA 突变分析

• 综 述 •

[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(1): 28-31.

[28] Tatuch Y, Christodoulou J, Feigenbaum A, et al. Heteroplasmic mtDNA mutation(T to G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high[J]. Am J Hum Genet, 1990, 50(4): 852-858.

[29] Ylikallio E, Suomalainen A. Mechanisms of mitochondrial diseases [J]. Ann Med, 2012, 44(1): 41-59.

[30] Christian BE, Spremulli LL. Mechanism of protein biosynthesis in mammalian mitochondria [J]. Biochim. Biophys, 2012, 1819 (9/10): 1035-1054.

(收稿日期: 2015-03-08)

输血相关性急性肺损伤的病例报告及临床研究进展

汪 娟 综述, 李 维 审校, 尹崇珍, 夏代全[△]
(重庆市血液中心, 重庆 400015)

关键词: 输血; 急性肺损伤; 进展; 综述
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 12. 055 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2015)12-1768-03

输血导致的并发症很多, 诸如溶血反应、非溶血性发热反应、过敏反应、循环超负荷、感染等。随着成分输血的开展和血液产品质量的提高, 输血相关感染性并发症风险已大大降低, 而非感染并发症问题越来越突出^[1]。输血相关性急性肺损伤 (TRALI) 已成为输血相关致死的首要原因。2008 年 1 月至 2013 年 12 月, 本中心通过输血后回访发现 TRALI 10 例, 本文就其临床表现进行报道并就其临床研究进展做一文献复习。

1 临床资料

- 1.1 一般资料** 本组 10 例, 其中男 7 例, 女 3 例, 年龄 20~60 岁, 中位年龄 43 岁; 其中白血病 5 例、术后大出血 2 例、消化道出血 3 例; 输注血小板 5 例、红细胞 3 例、全血 2 例。
- 1.2 临床表现** 所有病例于输血后半小时至 6 小时出现临床症状, 呼吸窘迫综合征 10 例 (100%), 发热、畏寒 7 例 (70%), 咳嗽、泡沫痰 6 例 (60%)。体征: 双肺湿罗音 7 例 (70%), 心率增加 10 例 (100%), 双肺下野弥漫性浸润 5 例 (50%)。
- 1.3 治疗** 所有病例在症状出现后立即给予吸氧、静脉推注地塞米松、血压低者给予心电监护及肌注肾上腺素及使用血管活性药物。结果 7 例患者在 48~72 h 内症状缓解, 2 例在 1 周内症状消失, 一例死亡。鉴于 TRALI 的发病逐年上升, 本文拟就 TRALI 的临床研究进展做一文献复习。

2 临床研究

2.1 定义和流行病学 首例 TRALI 报道于 20 世纪 50 年代^[2], 曾被描述为肺超敏反应、输血相关性肺浸润、暴发性非心源性肺水肿等^[3]。TRALI 的概念在 1983 年由 Popovsky 等^[4]首先提出。2004 年的专家共识会议基于临床和影像学基础, 将其定义为输注血制品 6 h 内新发的急性肺损伤 (ALI) 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[3]。根据专家组的意见选择了 6 h 作为 TRALI 诊断的时间窗。由于 TRALI 与其他风险因素引起的 ALI (如肺炎、败血症、肺挫伤) 难以鉴别, 于是提出了疑似

TRALI 的概念, 指符合 TRALI 的定义而同时存在其他的 ALI 风险因素者。以上 TRALI 的定义仅包括了输血 6 h 内发生 ALI 的病例, 然而输血后 6~72 h 均可能引发 ALI, 于是又提出了迟发性 TRALI 的概念, 将输血后 6~72h 发生的 ALI 称为迟发性 TRALI^[5]。

迄今为止, TRALI 的确切发病率仍不清楚, 文献报道结果不一, 有报道 TRALI 在输血患者中的发病率约为 15%^[6], 也有报道称发病率约为 0.1%^[7-8], 而实际上 TRALI 的发病率可能远高于此。据统计 TRALI 在输注新鲜冰冻血浆时发生率为 1/7 900 U, 全血为 1/432 U^[9-10]。既往研究回顾显示 TRALI 相关病死率在 5%~8%, 但在危重患者人群中高达 60%^[11-12]。

TRALI 的风险因素很多, 包括受者风险因素和输血相关风险因素两类^[13]。美国学者通过对比 89 例 TRALI 患者和 164 例输血对照者后发现, 体内白细胞介素-8 (IL-8) 水平高、肝脏手术、酗酒、休克、机械通气、吸烟和循环液体量超负荷是 TRALI 的受者风险因素^[13]。输入来自女性的血浆或全血 (OR 4.5, 95%CI 1.85~11.2)、HLA II 类抗体容量/正常背景比值大于 27.5 (OR 1.92/100 mL, 95%CI 1.08~3.4)、粒细胞免疫荧光检测提示抗人中性粒细胞抗原阳性 (OR 1.71/100 mL, 95%CI 1.18~2.5) 是输血相关风险因素^[14]。而输入衰老的红细胞、非同源/弱同源 I 类或 II 类抗体不增加 TRALI 风险^[14]。

2.2 发病机制 目前 TRALI 的确切发病机制尚未完全清楚, 综合现有文献主要有以下两种假说。

2.2.1 二次打击学说 二次打击学说^[15], 第一次打击是由于各种因素引起中性粒细胞活化、聚集并黏附在肺毛细血管内皮细胞上, 这个过程发生在输血前, 血管内皮细胞对中性粒细胞活化与聚集起主导作用。第二次打击为血液输注, 其中的某些介质进一步激活中性粒细胞, 释放炎症介质, 损伤肺微血管内