文章编号: 1001-0580(2008)03-0378-03 中图分类号: R 744.8 文献标志码: A 【综 述】

脊肌萎缩症遗传流行病学研究进展

桑丽丽(综述) ,郭秀花(审校)

脊肌萎缩症(Spinal Muscular Atrophy , SMA)系指一类由于下运动神经元变性导致的进行性骨骼肌无力和萎缩的一组疾病,是儿童和少年常见的致死性常染色体隐性遗传病之一,其隐性致病基因携带率在人群中为 1/ 40～1/ 50,发病率为 1/ 6000～1/ 10000,居致死性常染色体隐性遗传病的第 2 位,仅次于囊性纤维变[1]。遗传流行病学是其主要研究方法,本文就脊肌萎缩症遗传流行病学研究方法的进展作一综述。

1 脊肌萎缩症遗传流行病学的观察性研究

1.1 家系调查 国内外对脊肌萎缩症进行遗传流行病学家系调查研究中,主要是通过临床发现的病例作为先证者,追查其家系的情况,如郑瑞凤等[2]报道 1 例 13 岁男性学生,因进行性肢体无力伴肌肉萎缩 2 年,其胞兄 14 岁时发病,其症状、体征同患者。彭蓉等[3]临床诊断 1 例 13 岁男孩患脊肌萎缩症,将其作为先证者,对其家系进行调查。结果证实,该家系中无近亲婚配,但 6 代中有男性患者 10 例、女性患者 5 例;从第 2 代开始每代均有患者。美国 Barcelo M J 等[4]进行 1 例患者 33 名亲属的家系调查,并检测运动神经元生存基因(*SMN*)基因纯合子缺失携带情况。2001～2003 年,在印度进行过 30 例患者 *SMN* 基因缺失研究,将患者分成全部缺失组和部分缺失组,每组选 1 例患者调查其家系,具体描述了家系成员 *SMN* 基因缺失情况[5]。

家系远端型脊肌萎缩症(Distal Spinal Muscular Atrophy, DSMA)较罕见,目前,国内报道的家系也较少[3]。1996 年李彤等[6]报道 1 例 45 岁患者,家系三代中发现同样患者 8 例,其中 6 例已经死亡,家系正常者中有 2 例可疑病例。1999 年,吕海东等[7]报道 1 例 15 岁男性患者,双亲正常,子女 3 人中 2 人发病,考虑为常染色体隐性遗传。2006 年,王继明等[8]报道 1 例男性患者,家系调查显示,5 代直系亲属共 39 人,男性 16 人中患病 2 例,女性 23 人中患病 7 例。上述脊肌萎缩症家系调查的不足是缺少对家系的分级,样本量很小。

1.2 横断面调查 目前,国内对脊肌萎缩症进行大样本横断面调查的报道较少。1996 和 1998 年,日本曾对脊肌萎缩症进行过 2 次全国流行病学问卷调查,调查内容包括每年发病人数、年龄分布、发作形式、发病期与静止期的时间间隔、神经症状与体征、图像检查结果以及保守疗法效果分析等。通过调查,确诊病例 333 例,发病年龄高峰为 15～17 岁,以男性为主[9]。还有学者曾经对东南亚国家脊肌萎缩症患者及其家系进行较大样本调查,但缺少群体调查的一般描述,仅仅检测分析了 *SMN*1 基因缺失的状况[10]。脊肌萎缩症的大宗病例并不多见[11],因此,对一个地区或者一个民族进行横断面调查存在一定困难。

2 脊肌萎缩症遗传流行病学的分析性研究

2.1 家族聚集性分析 在多个家庭多个病例的研究中,王学禹等[12]对 21 个家庭的 35 例(男性 19 例,女性 16 例)脊肌萎缩症进行现况调查。35 例患者中有 28 例患者其父母均健康;有 2 例患者的父母为姨表亲结合;有 1 例患者,其姨自幼不会走路,5 岁时死亡;1 例患者,其舅 2 岁时走路无力,3 岁瘫痪,11 岁死亡。其余家庭上溯三代直系亲属中无瘫痪病患者。这 21 个家庭中有 2 个家庭共 3 个胎儿自然流产;1 个家庭出生 1 例死胎;5 个家庭的母亲回忆妊娠后期胎动减少。这 35 例患者的亲属脊肌萎缩症发病率或患病率远高于一般人群,提示该病有家族聚集性。对患者家系的基因水平研究中,Brzustowicz 等[13]于 1990 年用 15 个 DNA 标记检测了 3 个慢性脊肌萎缩症家系,检出运动神经元生存基因(*SMN*)、神经元凋亡抑制蛋白基因(*NAIP*)和基本转录因子(p44)[14]等基因存在突变,不同于一般人群,但缺少对照人群的基因测量。

2.2 双生子分析 双生子分析是分析在疾病发生中遗传因素与环境因素作用大小的方法。经典的双生子研究是基于两种类型的双生子,即同卵双生子和异卵双生子。通过比较在相似或者不同环境中成长起来的同卵双生子及异卵双生子脊肌萎缩症或者脊肌萎缩症性状发生的一致性,可判断遗传与环境因素的作用。宋玉强等[15]报道 1 例 5 岁脊肌萎缩症的女患者,其同卵孪生姐姐同时发病,症状与其相似。张宇瑾[16]等报道足月剖腹产 2 名孪生男婴,出生时即发现全身肌肉松驰,均诊断为进行性脊肌萎缩症。另外,在经典双生子研究的基础上,对双生子研究也进行了一些方法学上的拓展,如多变量设计,对内病例对照设计和交互作用,双生子及家系研究等[17]。现在的研究已经确定脊肌萎缩症是一种基因遗传病,所以用双生子分析方法对脊肌萎缩症的研究还不多见。

2.3 系谱分析 系谱分析是初步了解某种疾病遗传方式的常用方法,系谱图可全面清晰地展示患者家系成员中脊肌萎缩症的发病情况,根据发病情况,按遗传规律分析其表型和基因型。国内外系谱分析比较多,汪万成等曾研究 1 组成人远端脊肌萎缩症 1 家 4 代 28 例的家系谱[18],该家系 4 代 28 例患者中,男性 14 例,女性 14 例,现存活 17 例。11 例死亡者中,病程 9～25 年,平均 15 年半;患者中发病年龄最大 60 岁,最小 34 岁,平均(46.2 ±7.3)岁。本家系发病特点为:发病年龄均在 34 岁以后,男女患病机会均等;首先出现足趾背屈无力,逐渐累及下肢近端及上肢远端和近端。诊断为成年远端脊肌萎缩症。

2.4 连锁分析与定量分析 连锁分析是遗传流行病学中常用的基因定位方法。自 1990 年脊肌萎缩症基因定位于 5q13 区后,不少学者在此区域找到许多与 *SMA* 紧密连锁、具有高度多态性的 DNA 标记,可用于产前诊断。1992～1993 年意大利与英国学者首先应用连锁分析法进行了脊肌萎缩症 产前诊断[19-21]。Erdem 等[22]在 1996～1999 年对 41 个生过脊肌萎缩症患儿的家庭作产前诊断,其中 8 例(21 %)胎儿诊断

作者单位: 首都医科大学公共卫生与家庭医学学院流行病与卫生统计学系,北京 100069
作者简介: 桑丽丽(1982 -),女,山东人,硕士在读,研究方向:流行病与卫生统计学。
通讯作者: 郭秀花

为脊肌萎缩症。该法的优点是不需要知道基因的突变性质和突变位置,而缺点在于必须生育过 1 例脊肌萎缩症患者,并需先对该患者进行分析。检测 *SMN*1 基因外显子 7、8 是否缺失与连锁分析合并使用可快速、准确地进行脊肌萎缩症产前基因诊断。

关于样本量较大一些的研究,美国的 Barcelo M J 等[4]做过 1 例患者家系 33 名亲属的 *SMN*1 基因纯合子缺失携带者的调查。研究结果表明,一级、二级、三级亲属是单倍体的携带者,只有 1 个 *SMN*1 基因拷贝,在家系的四级亲属中连锁分析和定量分析的结果却不一致。因为单拷贝携带者正是那些突变者,只是单倍体不同而已。因此,2 种方法的共同使用才能准确的确定携带者。

3　脊肌萎缩症遗传流行病学的预防性研究

国内外关于脊肌萎缩症的很多资料是临床诊断纪录、病例报告,是在产前诊断的同时,收集出生缺陷检测资料,或者直接对临床发现的单个病例进行记录、描述和报道[2,6]。这些资料是对单个患者的报道,至多追查了家系,进行家系描述。当然也有一些大样本的常规记录资料,如国外 Barois A 等[23]曾从 6 个医院选出 168 例患者,研究当代脊肌萎缩症的自然史,确定临床和非侵入性诊断标准,进行了持续 4 年的(1998～2002 年)前瞻性随访,结果大多是临床表现和基因层面的描述和检测。脊肌萎缩症的这些常规纪录资料量较大,但需要进行深入的整理分析数据,为脊肌萎缩症的研究提供更多的资料。

4　结　语

目前脊肌萎缩症无有效治疗手段,预后极差。Brandt 等[24]于 1950 年报道的 112 例患儿,80 %在 4 岁内死亡,其中 56 %在 1 岁内死亡,有 10 例在 10～20 岁死亡。主要的防治方法包括开展超显微结构、分子病理、遗传学等研究,对可能的携带者进行产前诊断,从而降低发病率。严禁患儿家系成员之间的近亲婚配也是重要的预防措施[25]。在有患者的家系中,胎儿进行 *SMA* 基因的产前检查很重要,土耳其曾经做过来自 63 个家庭的 68 名胎儿的 *SMN*1 基因检测[26]。自 1990 年以来,DNA 分析技术的应用使得产前诊断和遗传咨询成为可能[27],一般采用 PCR 限制性酶切法(RFLP)[28],PCR2SSCP 方法[29],错配 PCR 法(PCR - RFLP)[30],变性高效液相色谱(DHPLC)[31],*SMN*1 定量分析与 Taq - Man 技术[32],实时多聚酶链式反应(RTPCR)[33],种植前遗传学诊断(PGD)[1]等方法。

脊肌萎缩症是一种严重危害儿童健康的疾病,虽然目前研究已经在基因水平上取得了很大突破,但遗传流行病学的分析方法很多,尤其在具体的基因定位、发病机制、遗传模式方面还需继续探讨。脊肌萎缩症的遗传流行病学方面的研究,将使我们对此病加深了解,提供更好的预防和治疗方法,以达到降低或者减少发病率的目的。

参考文献

〔1〕 邵艳荣,李晓红,左文莉. 脊肌萎缩症的分子遗传学研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,4:1 - 4.

〔2〕 郑瑞凤. 少年型家系性进行性脊肌萎缩症一个家系报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2000,2:100.

〔3〕 彭蓉,陈文军,徐严明,等. 远端型脊肌萎缩症一家系[J]. 中华神经科杂志,2006,4:280.

〔4〕 Barcelo M J,Alias L,Caselles L,et al. Two independent mutations of the *SMN*1 gene in the same spinal muscular atrophy family branch:lessons for carrier diagnosis [J]. Genetics in medicine:Official Journal of the American College of Medical Genetics,2006,8:259 - 262.

〔5〕 Mishra VN,Kalita J,Kesari A,et al. A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy [J]. Electromyography and Clinical Neurophysiology,2004,44:307 - 312.

〔6〕 李彤,刘平,袁彬. 成年远端型进行性脊髓肌萎缩症一家系报告[J]. 新乡医学院学报,1996,13(2):162 - 164.

〔7〕 吕海东,张燕,潘奇芳. 少年型家族性脊肌萎缩症一家系二例[J]. 中华医学遗传学杂志,1999,16(3):202.

〔8〕 王继明,刘玉祯,马文龙. 远端型脊肌萎缩症一家系九例[J]. 中华医学遗传学杂志,2006,23(5):600.

〔9〕 Tashiro K,Kikuchis S,Itoyama Y,et al. Nationwide survey of juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease) in Japan[J]. Amyotrophic Lateral Sclerosis:official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases,2006,7(1):38 - 45.

〔10〕 Khanh TV,Takeshima Y,Harana Y,et al. Molecular genetic analysis of five Vietnamese patients with spinal muscular atrophy[J]. The Kobe Journal of Medical Sciences,2002,48:177 - 182.

〔11〕 卢少军,赖福生,孙月娟. 进行性脊肌萎缩症 129 例临床分析[J]. 临床神经病学杂志,2006,19(6):420 - 421.

〔12〕 王学禹,孙文秀. 脊肌萎缩症 35 例[J]. 实用儿科临床杂志,2000,1:32 - 33.

〔13〕 吴婷,姚娟. 羊水细胞培养进行脊肌萎缩症的产前诊断[J]. 徐州医学院学报,2003,2:98 - 100.

〔14〕 Cho K,Ryu K,Lee E,et al. Correlation between genotype and phenotype in Korean patients with spinal muscular atrophy[J]. Molecules and Cells,2001,11:21 - 27.

〔15〕 宋玉强. 孪生姐妹同患脊肌萎缩症[J]. 中华医学遗传学杂志,2003,2:146.

〔16〕 张宇瑾. 婴儿型脊肌萎缩症 3 家系分析[J]. 上海铁道大学学报,1999,9:68 - 69.

〔17〕 黄爱群,胡永华. 双生子方法在遗传流行病学研究中的应用及进展[J]. 国际遗传学杂志,2006,29(5):346 - 351.

〔18〕 汪万成,宫丽莉. 成人远端脊肌萎缩症一家四代 28 例[J]. 中华医学遗传学杂志,1999,3:204.

〔19〕 Daniels R J,Suthers G K,Morrison K E,et al. Prenatal prediction of spinal muscular atrophy[J].J Med Genet,1992,29:165 - 170.

〔20〕 Mackenzie A,Besner A,Roy N. Rapid diagnosis of infantile spinal muscular atrophy by direct amplification of amniocyte and CVS DNA[J].J Med Genet,1993,30:162 - 163.

〔21〕 Melki J,Abdelha K S,Burlet P,et al. Prenatal prediction of Werdning - Hoffmann disease using linked polymorphic DNA probes [J].J Med Genet,1992,29:171 - 174.

〔22〕 Erdem H,Dayangac D,Pehlivan S,et al. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy in Turkish families[J]. Cent Eur J Public Health,2001,9:35 - 37.

〔23〕 Barois A,Mayer M,Desguerre I,et al. Spinal muscular atrophy,A 4 - year prospective,multi - center,longitudinal study (168 cases) [J]. Bulletin de l'Academic National de medicine,2005,189(6):1181 - 1199.

〔24〕 Nicole S,Diaz C,Frugier T,et al. Spinal muscular atrophy:recent advances and future prospects[J]. Muscle & Nerve,2002,26:4 - 13.

〔25〕 陈汉波,黄帆. 4 例婴儿型脊肌萎缩症家系临床病理分析[J]. 中国社区医师,2002,8:30 - 31.

〔26〕 Savas S,Eraslan S,Kantarci S,et al. Prenatal prediction of childhood - onset spinal muscular atrophy (SMA) in Turkish families [J]. Prenatal Diagnosis,2002,22:703 - 709.

〔27〕 Panigrahi I,Kesari A,Phadke S R,et al. Clinical and molecular diagnosis of spinal muscular atrophy[J]. Neurology India,2002,50:117 - 122.

〔28〕 唐北沙,杨期明. 儿童型脊肌萎缩症基因诊断的研究[J]. 临床神经病学杂志,2000,2:84 - 85.

〔29〕 Wu T,Ding X S,Li W L,et al. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy in Chinese by genetic analysis of fetal cells[J]. Chinese Medical Journal,2005,118:1274 - 1277.

〔30〕 邹丽萍. 儿童进行性脊髓性肌萎缩的诊断与鉴别诊断[J]. 实用儿科临床杂志,2006,12:727 - 729.

[31] Zhu H Y, Wu L Q, Pan Q, et al. Rapid genetic diagnosis and prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by denaturing high - performance liquid chromatography[J]. Chinese Medical Journal, 2006, 119: 1222 - 1225.
[32] Anhuf D, Eggermann T, Rudnik - Schoneborn S, et al. Determination of *SMN*1 and *SMN*2 copy number using TaqMan technology [J]. Human Mutation, 2003, 22: 74 - 78.
[33] Pyatt R E, Prior T W. A feasibility study for the newborn screening of spinal muscular atrophy[J]. Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics, 2006, 8: 428 - 437.

收稿日期: 2007-06-23 (孔繁学编辑 刘铁校对)

文章编号: 1001-0580(2008)03-0380-01 **中图分类号**: R 378.2+5 **文献标志码**: B **【调查研究与分析】**

湖北省细菌性痢疾杆菌抗生素敏感性分析 *

刘力[1], 吴杨[1], 侯少华[2], 程均福[1]

湖北省细菌性痢疾发病率在法定传染病中一直位居前列, 近几年常常引起暴发流行。为了解细菌性痢疾杆菌对抗生素敏感性的变化, 本文对 2006 年全省分离的 47 株痢疾杆菌菌株进行了药物敏感性试验。现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 菌株来源: 2006 年从全省各地细菌性痢疾流行区患者和带菌者中分离出的痢疾杆菌, 其中福氏志贺菌 35 株, 宋内志贺菌 11 株, 株鲍氏志贺菌 1 株。(2) 培养基: Mueller Hinton(M. H) 琼脂和肉汤(中国腹泻病控制上海试剂供应研究中心)。(3) 抗生素纸片: 氨苄青霉素、头孢肤肟、氧氟沙星、氟哌酸、卡那霉素、庆大霉素、红霉素、氯霉素、四环素、头孢三嗪、头孢拉啶和复方新若明等 12 种抗生素纸片(浙江省军区后勤部卫生防疫检验所)。(4) 质控对照菌株: 大肠埃希菌 ATCC25922(中国微生物菌种保藏中心)。以上试剂、培养基均在有效期内。(5) 比浊管配制: 按 0.5 麦氏比浊管配制。0.048 mol/L $BaCl_2$ (1.17 %W/V $BaCl_2$, 2H_2O) 0.5 ml, 0.36N H_2SO_4 (1 %, V/V) 99.5 ml 将 2 种液体混合, 置螺口试管中备用。

1.2 方法 采用纸片扩散法, 药敏结果判断参照 NCCLS 2005 年 1 月标准[1]。

2 结 果

2.1 抗生素敏感率 结果显示, 47 株被检菌对 12 种抗菌药物的敏感率分别为氧氟沙星 89.36 %(42 株)、卡那霉素 87.23 %(41 株)、氟哌酸 82.98 %(39 株)、庆大霉素 74.47 %(35 株)、菌必治 72.34 %(35 株)、氯霉素 34.04 %(16 株)、头孢拉啶 25.53 %(12 株)、头孢肤肟 23.40 %(11 株)、红霉素 17.02 %(8 株)、复方新诺明 8.51 %(4 株)、四环素 4.26 %(2 株) 和氨苄青霉素 0 %; 其中敏感性在 80 %以上有氧氟沙星、卡那霉素和氟哌酸, 而对氨苄青霉素、复方新诺明和四环素的耐药率高达 90 %以上, 对红霉素和头孢肤肟以中等敏感为主。有 97.87 %菌株对 1 种及 1 种以上抗菌药物有耐药性, 3 种以上的多重耐药菌株占 93.62 %, 最多对 10 种抗菌药物耐药。

2.2 不同血清群敏感率 47 株被检菌经志贺菌血清分群为: 35 株福氏志贺菌(B 群)、11 株宋内志贺菌(D 群) 和 1 株鲍氏志贺菌(C 群)。35 株福氏志贺菌对 12 种抗菌药物中敏感率最高的是庆大霉素、卡那霉素和氧氟沙星, 分别为 97.14 %, 91.43 %和 85.71 %, 而耐药率最高为氨苄青霉素、四环素和复方新诺明, 分别为 94.28 %和 88.57 %; 11 株宋内志贺菌敏感率最高的抗菌药物是氧氟沙星、氟哌酸和氯霉素, 分别为 100 %和 90.91 %, 而耐药率最高为氨苄青霉素、庆大霉素、四环素和复方新诺明, 均为 100 %; 1 株鲍氏志贺菌对菌必治、氧氟沙星、氟哌酸、卡那霉素和庆大霉素等敏感, 对氨苄青霉素、氯霉素、四环素和复方新诺明等则耐药。

3 讨 论

本文结果表明, 湖北省各地分离出的细菌性痢疾杆菌对抗菌药物耐药性问题严重, 有 97.87 %菌株对一种及一种以上抗菌药物有耐药性, 3 种以上的多重耐药菌株占 93.62 %, 最多对 10 种抗菌药物耐药, 其中氨苄青霉素、复方新诺明和四环素的耐药率高达 90 %以上, 与有关报道类似[2,3]。这种耐药性与细菌所带耐药性 R 质粒介导有关[4]。因此, 在细菌性痢疾流行期间应加大对耐药性的监测, 指导预防和治疗的正确合理用药, 对减少和消除耐药菌株的扩散有积极作用。

本次药物敏感性实验提示, 氧氟沙星、卡那霉素、氟哌酸、庆大霉素和菌必治等抗生素对细菌性痢疾杆菌有良好的抗菌活性, 敏感率均在 70 %以上, 且价格便宜, 在疫情处置时可作为预防性用药的首选药物, 特别是在农村地区。但由于喹诺酮类药物有软骨毒性[5], 而氨基糖甙类抗生素显示出对耳、肾的毒性, 故小儿和老年人对这两类药物应该谨慎选用, 严格控制用药剂量和用药时间。

在不同菌群间, 福氏志贺菌和宋内志贺菌对抗菌药物的敏感性和耐药性基本相似。只有庆大霉素和氯霉素这 2 种抗菌药物的敏感性和耐药性上相差比较大, 前者对福氏志贺菌几乎全部敏感而对宋内志贺菌则全部耐药, 后者对宋内志贺菌敏感而对福氏志贺菌不敏感。提示, 针对不同菌群的细菌性痢疾杆菌时应使用不同的抗菌药物进行预防和治疗。

*基金项目: 湖北省卫生厅课题项目(JX2C77/05KJ18)。
作者单位: 1. 湖北省疾病预防控制中心, 武汉 430079; 2. 湖北省咸宁市疾病预防控制中心
作者简介: 刘力(1962 -), 男, 四川人, 副主任技师, 大学, 主要从事病原微生物检验和现场流行病工作。

参考文献

[1] NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Fifteenthed Informational, Supplement, 2005, 1. M100 - S15.
[2] 蒋正杰, 苗凤英, 齐宗倩, 等. 1998 年北京东城区南疾杆菌和病原性大肠杆菌菌型分布及药敏试验报告[J]. 中国公共卫生, 2001, 17(1): 72.
[3] 顾冠彬. 93 株痢疾杆菌血清学分类及药敏试验[J]. 中国血液流变学杂志, 2006, 16(1): 142 - 143.
[4] 丁力, 董兴齐, 张萍. 痢疾杆菌耐药性情况及质粒谱分析研究[J]. 中国公共卫生, 2002, 18(7): 816 - 817.
[5] 曲芬, 姜素椿. 喹诺酮类药物的软骨毒性[J]. 国外医药抗生素分册, 1998, 19(1): 67 - 71.

收稿日期: 2007-06-16 (孔繁学编辑 蔡天德校对)