GW395058 in rats and monkeys after intravenous or subcutaneous administration[J]. Stem Cells, 1999, 17(6): 316-326.
[6] Deuson R, Danese M, Mathias S D, *et al*. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim[J]. J Med Econ, 2012, 15(5): 956-976.
[7] Livnah O, Johnson D L, Stura E A, *et al*. An antagonist peptide-EPO receptor complex suggests that receptor dimerization is not sufficient for activation[J]. Nat Struct Biol, 1998, 5(11): 993-1004.
[8] George R A, Heringa J. An analysis of protein domain linkers: their classification and role in protein folding[J]. Protein Eng, 2002, 15(11): 871-879.
[9] Rouyez M C, Boucheron C, Gisselbrecht S, *et al*. Control of thrombopoietin-induced megakaryocytic differentiation by the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17(9): 4991-5000.
[10] Matsumura I, Kanakura Y. Molecular control of megakaryopoiesis and thrombopoiesis[J]. Int J Hematol, 2002, 75(5): 473-483.
[11] Kawaguchi T, Hatano R, Yamaguchi K, *et al*. Fibronectin promotes proplatelet formation in the human megakaryocytic cell line UT-7/TPO[J]. Cell Biol Int, 2012, 36(1): 39-45.
[12] Lee T S, Kantarjian H, Ma W, *et al*. Effects of clinically relevant MPL mutations in the transmembrane domain revealed at the atomic level through computational modeling[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23396.
[13] Tarasova A, Haylock D N, Meagher L, *et al*. Potent agonists of a hematopoietic stem cell cytokine receptor, c-Mpl[J]. ChemMedChem, 2013, 8(5): 763-771.
[14] 许杨, 王军平, 赵景宏, 等. 重组融合蛋白rTMP-GH对体外培养巨核细胞增殖的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(1): 1-4.
[15] Wang S, Shen M, Xu Y, *et al*. Rational and efficient preparation of a chimeric protein containing a tandem dimer of thrombopoietin mimetic peptide fused to human growth hormone in *Escherichia coli*[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2013, 97(7): 2885-2894.

(**收稿**:2013-06-17;**修回**:2013-07-07)
(编辑 吴培红)

文章编号:1000-5404(2013)19-2009-01

个案与短篇

Fahr病合并高同型半胱氨酸4例

李 凤[1],马勋泰[1],陈 明[2],谭 华[1],李小刚[1],袁 平[1],何晓英[1] (646000 四川 泸州,泸州医学院附属医院:神经内科[1],放射科[2])

[**关键词**] Fahr病;高同型半胱氨酸;相关
[**中图法分类号**] R745.7 [**文献标志码**] B

Fahr病是一种原因不明的神经系统退行性疾病,以基底节及基底节外区域特征性钙化为特征,伴随神经、精神及认知方面的损害[1]。临床上主要表现为运动障碍、精神障碍、癫痫发作等。本病具有家族性或散发性(特发性)特点。家族性多为常染色体显性遗传,也有常染色体隐性遗传和性染色体遗传的报道。现将收治的4例Fahr病合并高同型半胱氨酸(hHcy)的患者资料报告如下。

1 临床资料

收集我院2011年1月至2013年2月收治的Fahr病4例,男性3例,女性1例,年龄11~60岁,平均年龄29.5岁。病程3~40 d,2例以精神行为异常入院,其中1例先以头昏头痛为首发症状,之后出现精神异常,言语不清,1例以运动障碍起病,1例因父母发现其计算力下降为主要表现就诊。既往均无外伤史、毒物接触史、寄生虫感染史及发热、皮疹史等,无特殊疾病服药史,无高血压、糖尿病史及家族遗传病史。查体:3例反应迟钝,时间地点人物定向力差,不能计算,腱反射活跃。1例四肢静止性震颤,四肢肌张力偏高,腱反射活跃,病理反射未引出。实验室检查4例患者血、尿常规正常,血钙、血磷及FT_3、FT_4、TSH及甲状旁腺激素均正常,血生化检查示Hcy均升高15.08~20.01 μmol/L(正常值0~14.0 μmmol/L)。头颅CT检查示4例患者均可见双侧尾状核头、壳核、内囊、丘脑对称性钙化灶,2例还可见额叶对称性钙化灶(图1)。全部病例临床综合诊断为Fahr病,确诊后在扩张血管、脑保护及改善脑代谢等治疗的基础上,给予补充大剂量叶酸、维生素B_6及维生素B_{12}、营养神经等对症支持治疗。患者症状均好转后出院。

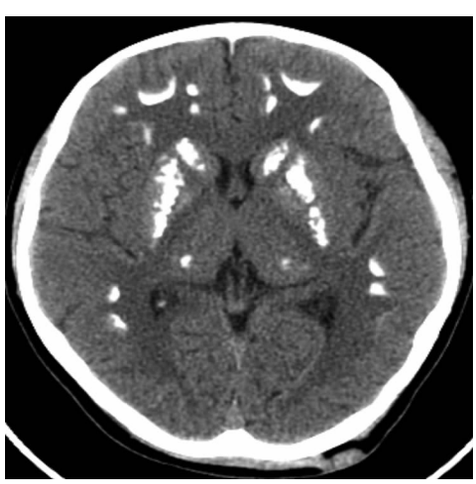


图1 Fahr病合并高同型半胱氨酸患者头颅CT表现

2 讨论

Fahr病临床少见,1855年Bamberger首先报道,1930年Fahr首次描述该病,1983年蒋雨平等在国内首次报道。该病临

(下转2023页)

[**通信作者**] 李小刚,E-mail: lixg5948@163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130905.1010.002.html(2013-09-05)

达,进而调控炎细胞在肺血管周周浸润,改善缺氧性肺动脉高压。本研究提出了植物雌激素抗缺氧作用的一条新机制。用植物雌激素等作用于AnxA1,进而调控炎症反应,抵抗损伤,改善组织修复,是缺氧肺损伤防治的新策略。

参考文献:

[1] Burke D L, Frid M G, Kunrath C L, *et al*. Sustained hypoxia promotes the development of a pulmonary artery-specific chronic inflammatory microenvironment[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 297(2): L238-L250.
[2] Price L C, Wort S J, Perros F, *et al*. Inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2012, 141(1): 210-221.
[3] Atteritano M, Marini H, Minutoli L, *et al*. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8): 3068-3075.
[4] 李晓莉, 高钰琪, 刘福玉, 等. 植物雌激素对大鼠慢性缺氧性肺动脉高压的预防作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(8): 897-900.
[5] 李晓莉, 高钰琪, 刘福玉, 等. 染料木黄酮对慢性缺氧性肺血管结构改建的干预作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(11): 1257-1261.
[6] Lim L H, Pervaiz S. Annexin 1: the new face of an old molecule[J]. FASEB J, 2007, 21(4): 968-975.
[7] Pham I, Uchida T, Planes C, *et al*. Hypoxia upregulates VEGF expression in alveolar epithelial cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 283(5): L1133-L1142.
[8] Tong Q, Zheng L, Lin L, *et al*. VEGF is upregulated by hypoxia-induced mitogenic factor *via* the PI-3K/Akt-NF-kappaB signaling pathway[J]. Respir Res, 2006, 7: 37.
[9] Meyer S, Z'Graggen B R, Blumenthal S, *et al*. Hypoxia attenuates effector-target cell interaction in the airway and pulmonary vascular compartment[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 150(2): 358-367.
[10] Cui Y, Hou X, Chen J, *et al*. Sesamin inhibits bacterial formylpeptide-induced inflammatory responses in a murine air-pouch model and in THP-1 human monocytes[J]. J Nutr, 2010, 140(2): 377-381.
[11] Frohlich S, Boylan J, McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 48(3): 271-279.
[12] Inoue J, Gohda J, Akiyama T, *et al*. NF-kappaB activation in development and progression of cancer[J]. Cancer Sci, 2007, 98(3): 268-274.
[13] Alsharnoubi J M, Odland H H, Saugstad O D. Nicotine does not influence NF-kappaB activity in neonatal mice reoxygenated with room-air or 100% oxygen[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(10): 2102-2105.

(**收稿**:2013-04-23;**修回**:2013-06-08)
(编辑 黄 超)

(上接2009页)

床表现多样,多数患者的症状与钙化的部位、数目有关,多表现为运动障碍、认知功能缺损及精神症状等,其他还可表现为癫痫发作、头晕头痛、失眠等。影像学上头颅CT检查在显示基底节钙化等方面具有极高的敏感性,基底节区钙化是最常见部位。本组资料2例有精神异常,1例出现运动障碍,1例智力下降,CT检查均提示基底节区钙化灶。目前该病发病机制不详,除遗传因素外,血管功能的改变,血脑屏障的破坏,神经元钙磷代谢紊乱等均可能参与了该病的发生。

4例患者起病形式不同,但血生化检查示Hcy均升高,在之前的病例报告中比较罕见,排除其他原因之后考虑为hHcy导致相应解剖部位钙盐沉着所致。hHcy促进动脉硬化已被证实,而动脉硬化时的玻璃样变性可促成钙质沉着,形成钙化灶。hHcy可通过以下几方面导致钙化灶发生。(1)血管病变,血脑屏障破坏:①Hcy含活泼的自由巯基,可以自身氧化生成活性氧,直接攻击毛细血管内皮细胞,破坏血脑屏障。Rhodehouse等[2]的研究也证实hHcy首先引起微血管病理改变,产生伴随血脑屏障破坏的脑小血管疾病,最后可发展到认知功能损害。本组中有3例出现认知功能障碍;②Hcy可导致血管活性物质如NO分泌异常,与活性氧形成过氧亚硝基(ONOO),启动脂质过氧化作用,脂质过氧化可破坏细胞膜结构,改变离子运输。以上因素使血管内膜及管壁变性或坏死,细胞膜破坏,血脑屏障受损,通透性增加,钙盐等无机盐容易析出并沉积,当钙盐沉积严重时,小血管阻塞使病变区脑缺血产生相应的临床症状[3]。(2)神经元钙磷代谢紊乱:Hcy激活NMDA受体活性,上调e-myb、e-fosmRNA及蛋白表达,介导兴奋性神经毒性作用,促进神经细胞凋亡。国外研究发现Hcy能增加凋亡酶蛋白Caspase与Bax的表达,抑制抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,激活凋亡程序,诱导神经元的凋亡[4-5]。神经元细胞不能维持细胞内钙水平,促使细胞外液钙离子增加,可引起或加重钙盐沉积。血管壁的异常及神经元钙磷代谢紊乱引发钙化,可解释这4例Fahr病患者在影像学上表现为颅内广泛钙化灶的现象。

Fahr病目前尚无根治方法,以对症治疗为主,包括镇静、营养神经及调节免疫等治疗,可使用抗帕金森药物和治疗手足徐动症药物,有精神异常者可使用抗精神病药物。本组资料中Fahr病由hHcy引起,hHcy可经过补充叶酸、维生素B_6及维生素B_{12}得到纠正。本组资料中显示给予患者补充大剂量叶酸、维生素B_6、维生素B_{12}及镇静、抗精神治疗后,效果明显。随着该病确诊率的明显提高,进一步探讨其与同型半胱氨酸的关系将具有非常深远的临床意义。

参考文献:

[1] Lazar M, Ion D A, Streinu-Cercel A, *et al*. Fahr's syndrome: diagnosis issues in patients with unknown family history of disease[J]. Rom J Morphol Embryol, 2009, 50(3): 425-428.
[2] Rhodehouse B C, Mayo J N, Beard R S Jr, *et al*. Opening of the blood-brain barrier before cerebral pathology in mild hyperhomocysteinemia[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63951.
[3] Hagiwara N, Ooboshi H, Ishibashi M, *et al*. Elevated cerebrospinal fluid lactate levels and the pathomechanism of calcification in Fahr's disease[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(5): 539-543.
[4] Linnebank M, Lutz H, Jarre E, *et al*. Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells[J]. Neurobiol Dis, 2006, 23(3): 725-730.
[5] Baydas G, Reiter R J, Akbulut M, *et al*. Melatonin inhibits neural apoptosis induced by homocysteine in hippocampus of rats *via* inhibition of cytochrome c translocation and caspase-3 activation and by regulating pro- and anti-apoptotic protein levels[J]. Neuroscience, 2005, 135(3): 879-886.

(**收稿**:2013-06-06;**修回**:2013-07-15)
(编辑 王小寒)