文章编号:1000-5404(2013)19-2041-05

论著

髓样分化因子促进卵巢癌细胞耐药性的机制研究

邹冬玲,王 冬,徐发良,周 琦 (400031 重庆,重庆市肿瘤研究所妇瘤科)

[摘要] **目的** 探讨髓样分化因子(myeloid differentiation factor88, MyD88)参与调节卵巢癌细胞耐药性的具体机制。**方法** 在卵巢癌耐药细胞株A2780/Taxol中采用特异性小干扰RNA(short interfering RNA,siRNA)抑制MyD88的表达,通过CCK-8试剂盒检测细胞增殖情况以及细胞在紫杉醇处理后的存活情况。Western blot检测磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)、X-连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein,XIAP)以及多药耐药蛋白(multidrug resistance 1,MDR1)的表达情况。进一步在A2780/Taxol细胞中通过LY294002抑制PKB/Akt信号通路,通过小干扰RNA抑制MDR1的表达,CCK-8试剂盒检测细胞在紫杉醇处理后的存活情况。**结果** 在A2780/Taxol细胞株中抑制MyD88的表达,细胞的增殖速度明显低于对照组($P<0.05$)。A2780/Taxol细胞对紫杉醇的耐药性也明显降低,半数抑制浓度(IC_{50})降低至对照组的50%($P<0.01$),且p-Akt、XIAP和MDR1在药物刺激下的升高也被明显抑制。同时抑制p-Akt通路的活性或抑制MDR1的表达后A2780/Taxol细胞的耐药性也出现明显下降,IC_{50}分别降低至对照组的80%和50%,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MyD88蛋白通过调节PKB/Akt信号通路、XIAP抗凋亡蛋白以及MDR1的表达参与卵巢癌细胞对紫杉醇的耐药性。通过抑制MyD88可望改善卵巢癌治疗中的耐药现状。

[关键词] 卵巢癌;髓样分化因子;蛋白激酶B;多药耐药蛋白

[中图法分类号] R394.3; R73-361; R737.31 [文献标志码] A

Myeloid differentiation factor88 promotes drug-resistance of A2780/Taxol cells *via* regulating PKB/Akt signal pathway and multidrug resistance 1 expression

Zou Dongling, Wang Dong, Xu Faliang, Zhou Qi (Department of Gynecological Oncology, Chongqing Institute of Oncology, Chongqing, 400031, China)

[**Abstract**] Objective To investigate the mechanism of myeloid differentiation factor88 (MyD88) in the regulation of drug-resistance of human ovarian carcinoma A2780/Taxol cells. Methods The expression of MyD88 in A2780/Taxol cells was knocked down by short interfering RNA (siRNA) of MyD88. Cell livability and proliferation in presence or absence of Taxol were detected by CCK-8 kit. The expression of p-Akt, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), multidrug resistance 1 (MDR1) was detected by Western blotting. After the PKB/Akt signal pathway was inhibited by LY294002 and the expression of MDR1 was knocked down by siRNA of MDR1, CCK-8 kit was used to detect the cell proliferation after Taxol treatment. Results The knock down of MyD88 in A2780/Taxol cells inhibited the cell proliferation ($P<0.05$). The knock down of MyD88 in A2780/Taxol cells also decreased the paclitaxel-resistance of the cells and IC_{50} was decreased to 50% of the control cells ($P<0.01$). The increase of Akt, XIAP and MDR1 after paclitaxel treatment was also repressed by the down-regulation of MyD88. Further, inhibition of PKB/Akt signal pathway or knock down of MDR1 also can decrease the paclitaxel-resistance of the cells. The IC_{50} was decreased to 80% and 50% of the control cells respectively ($P<0.05$). Conclusion MyD88 promotes the drug-resistance of A2780/Taxol cells through regulating PKB/Akt signal pathway and MDR1 expression. MyD88 can be a new target for the clinical treatment of ovarian cancer resistance.

[**Key words**] ovarian cancer; myeloid differentiation factor88; PKB/Akt; multidrug resistance 1

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81071812). Corresponding author: Zhou Qi, E-mail: qizhou9128@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81071812)

[通信作者] 周 琦,E-mail:qizhou9128@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130619.1557.013.html(2013-06-19)

卵巢癌(ovarian cancer)是女性生殖系统最常见的肿瘤之一,其发病率仅次于子宫体癌和子宫颈癌。但是卵巢癌致死率却居各类妇科肿瘤之首,严重危害女性生命健康。目前,卵巢癌发现多为晚期,难以早期发现和化疗后耐药是治疗失败的主要原因。髓样分化因子(myeloid differentiation factor88, MyD88)是 Toll 样受体4(toll-linke receptor 4,TLR4)下游关键性的连接蛋白,其广泛参与到了各种免疫应答过程中。最近研究发现,MyD88 在卵巢癌组织中呈现出高表达,并且参与了下游包括核因子-κB(nuclear factor kappa B NF-κB)、c-Jun 以及 Jak/Stat 信号通路的激活过程[1]。研究表明卵巢癌耐药细胞株 A2780/Taxol 中 MyD88 表达明显升高,紫杉醇耐药性与 MyD88 的表达密切相关,因此将进一步在 A2780/Taxol 细胞中确定 MyD88 与卵巢癌细胞耐药性的关系并初步研究其参与调节耐药的具体机制[2]。PKB/Akt 信号通路涉及细胞存活、细胞凋亡、细胞迁移以及蛋白质合成等众多重要的生命过程。近年来一些研究表明,MyD88 蛋白表达与 PKB/Akt 信号通路的激活也存在着潜在联系,因此我们着重研究了 MyD88 通过调节 PKB/Akt 信号通路活性以及多药耐药蛋白(multidrug resistance 1,MDR1)表达,参与调节 A2780/Taxol 细胞耐药的机制[3-5]。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人卵巢癌亲本 A2780 细胞与卵巢癌紫杉醇耐药细胞 A2780/Taxol(广西医科大学细胞中心),细胞培养基 DMEM 培养基(Invitrogen),胎牛血清(HyClone),胰酶(Invitrogen),紫杉醇(Sigma),p-Akt 抑制剂 LY294002(Sigma),MyD88 小干扰 RNA(short interfering RNA,siRNA,Origene),MDR1 siRNA(Origene),转染试剂 Lipofectamine 2000 (Invitrogen),CCK-8 kit(日本株式会社同仁化学研究所 Dojindo),anti-MyD88(ab1064)、anti-p-Akt (60072-1-lg)、anti-Akt (10176-2-AP)、anti-MDR1 (sc55510)、anti-GAPDH(10494-1-AP)、辣根过氧化物酶标记的二抗(中杉金桥)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养及转染 A2780 及 A2780/Taxol 细胞株用含 10% 胎牛血清的 1640 完全培养基培养于 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中,细胞呈贴壁生长。0.25% 胰酶消化、传代。

为了研究 MyD88 对于 A2780/Taxol 细胞耐药性的影响,选择特异性抑制 MyD88 的小干扰 RNA 并同时以随机的长度相同的寡核苷酸序列作为对照组。为了进一步研究 MyD88 下游分子 MDR1 对于细胞耐药性的影响,采用同样的方法在 A2780/Taxol 细胞中抑制 MDR1 的表达。具体的细胞转染步骤按照下面的描述进行。

将 A2780/Taxol 细胞接种于 6 孔板,待细胞融合度达到 70% ~80% 时(贴壁 24 h 内),进行转染,转染方法(每孔细胞):于 100 μL 的无血清培养基中稀释 5 μg siRNA,另外 100 μL 的无血清培养基中稀释 Lipofectamine 2000 转染试剂 3 μL,各静置 5 min 后混合,静置 20 min 使复合物形成;将上述体系加入含 A2780/Taxol 细胞的 6 孔板中,终体积为 1 mL 无血清无双抗 1640 培养基,转染 6 h 后细胞更换新鲜完全培养基 2 mL。

1.2.2 细胞耐药性实验 为了检测细胞耐药性的改变,对上述转染的细胞进行不同浓度的紫杉醇处理,检测不同浓度下细胞的存活率,并由此计算得出药物的半数抑制浓度(IC_{50}),并以此来衡量细胞耐药性的强弱。具体做法如下:将 A2780 细胞、A2780/Taxol 转染组及对照组细胞以 8×10^3 个/孔的细胞密度接种于 96 孔培养板中,置于 37 ℃、5 % CO_2 培养箱中,培养 24 h 后分别加入 500、250、62.5、15.625、3.906 25、0.976 563、0.244 141、0.061 035、0.015 259、0.003 815、0.000 954 μg/mL 的紫杉醇,加药处理 48 h,以未加药组为对照组,各组细胞均设 5 个平行孔。采用 CCK-8 法检测细胞的生长抑制率及 IC_{50}。计算抑制率。抑制率 = 1 -(实验孔/不加药物孔)。应用 SPSS 13.0 计算出 IC_{50}。

1.2.3 细胞增殖实验 为了检测 MyD88 对 A2780/Taxol 细胞增殖的影响,在通过 siRNA 抑制 MyD88 的表达后,即转染 si_MyD88 和 si_control 48 h 后,细胞以 2×10^3 个/孔的细胞密度接种于 96 孔培养板中,置于 37 ℃、5 % CO_2 培养箱中,分别与接种后的第 0、1、2、3、4 天采用 CCK-8 法检测细胞的增殖情况,确定 MyD88 对 A2780/Taxol 细胞增殖的影响。

1.2.4 Western blot 检测 MyD88 以及 MDR1 的抑制效果 转染相应 siRNA 及对照的细胞在转染后 48 h 收集提取蛋白质。为了研究 MyD88 调节细胞耐药性的具体机制,检测了细胞在药物处理下 PKB/Akt 信号通路以及 MDR1 的表达情况。在 A2780/Taxol 细胞转染 si_MyD88 和 si_control 48 h 后,加入 15 μg/mL 的紫杉醇,处理 12 h 后,收集细胞,检测上述蛋白的表达变化。具体如下:将收集的细胞用 PBS 重悬至 1.5 mL EP 管中,2 000 r/min,离心 5 min;弃上清,加入 200 μL 细胞裂解液,冰浴 30 min 后,12 000 r/min,离心 15 min,转上清至新管。用 BCA 法测定蛋白浓度。取 40 μg 处理的蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳并转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h,分别与 1∶500 稀释的 anti-MyD88、anti-p-Akt、anti-Akt、anti-MDR1 及 1∶5 000 稀释的 anti-GAPDH 4 ℃孵育过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,与 HRP 标记的二抗室温孵育 2 h,TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,ECL 暗室发光,显影。

1.2.5 信号通路干预 为明确 PKB/Akt 信号通路在细胞耐药中的作用,采用 p-Akt 抑制剂 LY294002 抑制 PKB/Akt 通路活性,并同时进行紫杉醇处理,观察这一过程中 PKB/Akt 信号通路的活化情况,并检测细胞耐药性的改变。A2780/Taxol 细胞加入 15 μg/mL 的紫杉醇进行处理,并同时加入 p-Akt 抑制剂 LY294002,在加药处理 12 h 后收集细胞提取蛋白质,检测相关蛋白的表达情况。

1.3 统计学方法

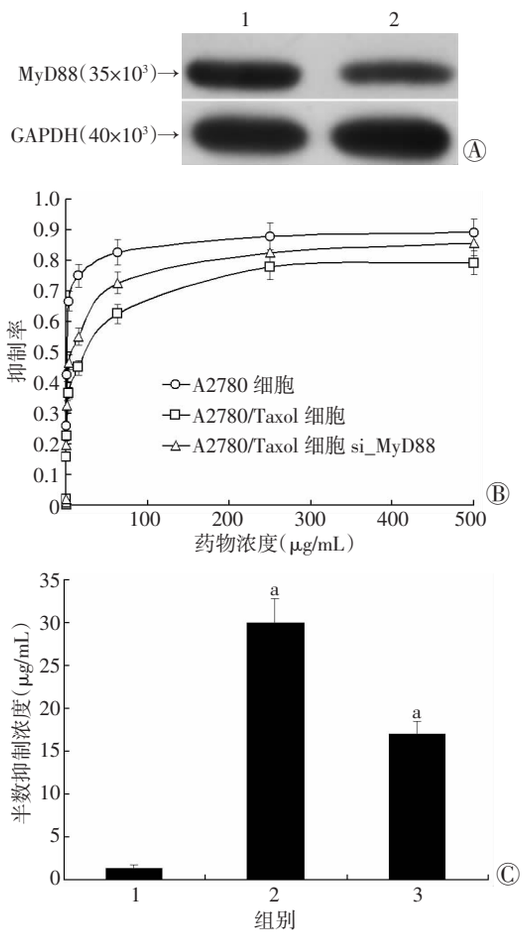
采用 SPSS 15.0 统计软件,实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组均数通过方差齐性检验后,两组间的比较行 t 检验。

2 结果

2.1 抑制 MyD88 的表达能够抑制 A2780/Taxol 细胞的耐药性

利用 MyD88 的 siRNA 在 A2780/Taxol 细胞中抑制 MyD88 的表达,Western blot 结果显示 MyD88 被成功地抑制,表达显著

降低(图 1A)。进一步的细胞耐药性实验结果显示,MyD88 被抑制后紫杉醇对细胞存活的抑制率明显上升(图 1B)。在抑制 MyD88 的表达后,A2780/Taxol 细胞的紫杉醇 IC_{50}降低,仅为对照组的 47%,差异有统计学意义($P<0.01$,图 1C)。这些结果充分说明抑制 MyD88 的表达能够抑制 A2780/Taxol 细胞的耐药性。



A:Western blot 检测转染 si_MyD88 及 si_control 的 A2780/Taxol 细胞中 MyD88 蛋白的表达 1:si_control;2:si_MyD88;B:紫杉醇对 A2780 细胞以及转染 si_MyD88 及对照的 A2780/Taxol 细胞的抑制情况;C:紫杉醇对 A2780 细胞以及转染 si_MyD88 及对照的 A2780/Taxol 细胞的 IC_{50} 1:A2780 细胞(对照组);2:A2780/Taxol 细胞;3:A2780/Taxol 细胞 si_MyD88 a:$P<0.01$,与对照组比较

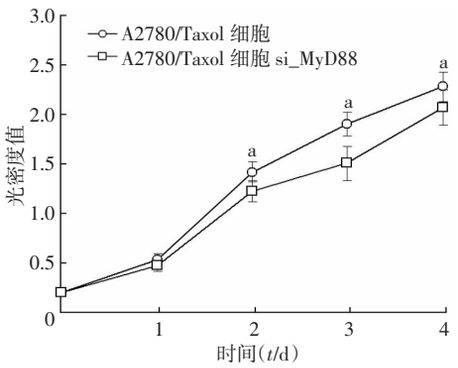
图 1 MyD88 对细胞耐药性的影响

2.2 抑制 MyD88 的表达能够抑制 A2780/Taxol 细胞的增殖

在 A2780/Taxol 细胞中抑制 MyD88 的表达后细胞增殖也被明显抑制,细胞生长速度明显减慢,在细胞接种后第 2、3、4 天的细胞数量都明显低于对照组($P<0.05$,图 2)。说明 MyD88 不仅参与调控 A2780/Taxol 细胞的耐药性,也参与调节该细胞的增殖。

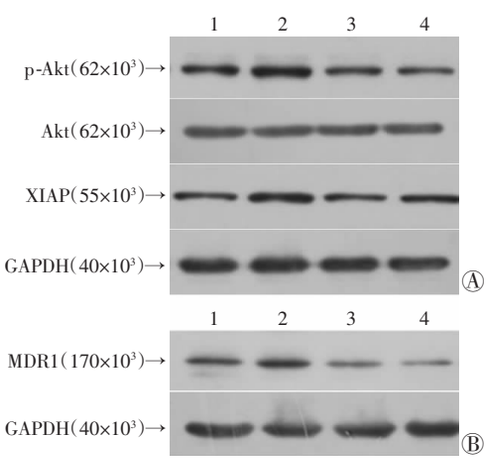
2.3 抑制 MyD88 的表达可抑制药物刺激下 PKB/Akt 信号通路的活化以及 MDR1 的表达升高

在抑制 MyD88 表达后,用紫杉醇处理 A2780/Taxol 细胞,发现与细胞存活相关的 p-Akt 蛋白、抗凋亡蛋白 XIAP 均显著上调,而 MyD88 表达被抑制后,这两个蛋白的上升被明显抑制(图 3A),说明 MyD88 可能是通过正调节 PKB/Akt 信号通路及 XIAP 参与调节细胞耐药性。另外 MDR1 蛋白的表达在药物诱导下也明显上升,而这种上升在 MyD88 被抑制的情况下消失(图 3B),说明 MyD88 可能通过促进 MDR1 的表达促进 A2780/Taxol 细胞的耐药性。



a:$P<0.05$,与 A2780/Taxol 细胞 si_MyD88 比较

图 2 转染 si_MyD88 及对照的 A2780/Taxol 细胞的增殖情况



A:转染 si_MyD88 及对照的 A2780/Taxol 细胞在紫杉醇处理后 p-Akt、总 Akt 以及 XIAP 蛋白的表达;B:转染 si_MyD88 及对照的 A2780/Taxol 细胞在紫杉醇处理后 MDR1 蛋白的表达
1:A2780/Taxol 细胞;2:A2780/Taxol 细胞 + 紫杉醇;3:si_MyD88;4:si_MyD88 + 紫杉醇

图 3 Western blot 检测 MyD88 对 PKB/Akt 信号通路以及 MDR1 表达的影响

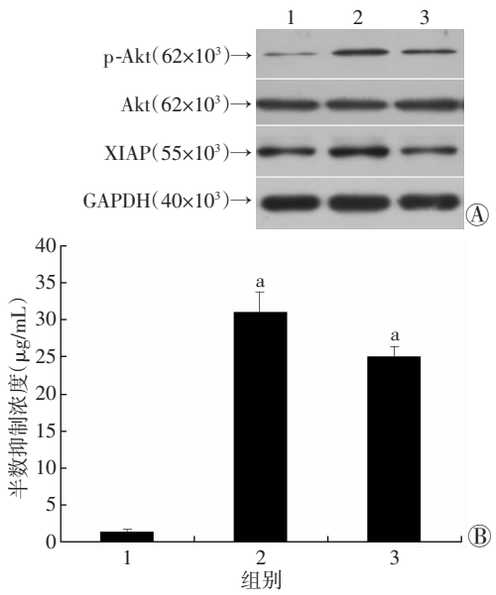
2.4 PKB/Akt 信号通路参与调节 A2780/Taxol 细胞的耐药性

A2780/Taxol 细胞在紫杉醇处理下,PKB/Akt 通路活化,抗凋亡蛋白 XIAP 表达上升,抑制细胞凋亡,从而表现出耐药性,而紫杉醇与 PKB/Akt 抑制剂 LY294002 共同处理后,pAkt 的表达被抑制,XIAP 在药物诱导下的表达升高也被抑制(图 4A),同时细胞的耐药性明显降低,IC_{50}下降至对照组的 80%,差异显著($P<0.01$,图 4B)。

2.5 MDR1 参与调节 A2780/Taxol 细胞的耐药性

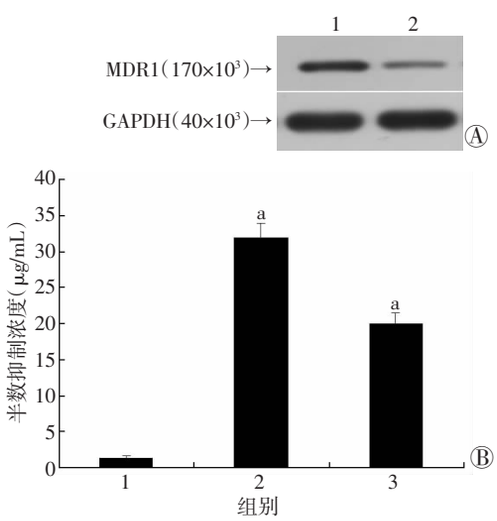
为了进一步证明 MyD88 是否是通过 MDR1 调节细胞耐药性,我们通过 siRNA 抑制 MDR1 表达后检测 A2780/Taxol 细胞耐药性的变化。Western blot 结果显示 MDR1 被成功抑制(图 5A),细胞耐药实验结果证明,MDR1 蛋白被抑制后,细胞的耐药性降低,IC_{50}下降为对照组的 50%,差异显著($P<0.01$,图 5B)。这说明 MDR1 确实参与了 A2780/Taxol 细胞的耐药性,

也进一步说明 MyD88 通过调节 MDR1 的表达参与调节细胞的耐药性。



A:Western blot 检测不同处理条件下 A2780/Taxol 细胞 p-Akt、总 Akt 以及 XIAP 蛋白的表达 1:A2780/Taxol 细胞;2:A2780/Taxol 细胞 + 紫杉醇;3:A2780/Taxol 细胞 + 紫杉醇 + LY294002;B:A2780/Taxol 细胞不同处理条件下紫杉醇 IC_{50} 1:A2780 细胞(对照组);2:A2780/Taxol 细胞;3:A2780/Taxol 细胞 + LY294002 a:$P<0.01$,与对照组比较

图4 PKB/Akt 信号通路参与调节 A2780/Taxol 细胞的耐药性



A:Western blot 检测转染 si_MDR1 及对照的 A2780/Taxol 细胞中 MDR1 蛋白的表达 1:对照;2:si_MDR1;B:紫杉醇对 A2780 细胞以及转染 si_MDR1 及对照的 A2780/Taxol 细胞的 IC_{50} 1:A2780 细胞(对照组);2:A2780/Taxol 细胞;3:A2780/Taxol 细胞 si_MDR1 a:$P<0.01$,与对照组比较

图5 MDR1 参与调节 A2780/Taxol 细胞的耐药性

3 讨论

卵巢癌是一类致病因素尚不明确的恶性肿瘤,其致死率位居妇科肿瘤之首,成为严重危害女性生命健康的危险因素之一。目前临床上,手术加以紫杉醇为基础的联合化疗仍然是卵巢癌的主要治疗方法,但化疗药物的耐药性严重影响了卵巢癌患者的治疗效果和长期生存,而紫杉醇耐药是卵巢癌复发的主要原因之一[6-7]。最近研究发现,MyD88 的表达与卵巢癌的发生、发展及耐药性有着密切联系。近两年,有几个实验室先后发现,MyD88 在卵巢癌细胞中存在着高表达。Zhu 等[8]在 109 例卵巢组织中检测了 MyD88 表达情况,发现 MyD88 在正常卵巢组织中不表达或低表达,而在卵巢癌组织中,呈现出明显的高表达。而关于 MyD88 的机制研究发现,与其相关的下游信号传导途径主要包括 NF-κB、JAK-STAT、c-Jun 以及凋亡信号调节激酶(apoptosis signal-regulated kinase, ASK)信号通路[9-10],而与 AKT 信号通路的相关报道鲜有涉及。而最近的一些研究提示,在巨噬细胞和 CD4(+)T 细胞中,MyD88 与 PKB/Akt 信号通路也存在着潜在联系[4-5,11-13]。

为此,本研究从 MyD88 入手,在卵巢癌耐药细胞株 A2780/Taxol 中研究了 MyD88 参与调节细胞耐药性与 PKB/Akt 信号通路及多药耐药蛋白 MDR1 表达的关系,明确了 MyD88 通过激活 PKB/Akt 信号通路活性,进而促进细胞存活,诱导抗凋亡蛋白的表达,同时也促进多药耐药蛋白的表达,共同参与抵抗药物诱导引起的细胞死亡,从而使得细胞产生耐药性。活化的 Akt 可以直接通过级联激活 Bcl-2 家族 BAD,从而阻止了 BAD 传导的凋亡信号。磷酸化的 Akt 也可以使 NF-κB 磷酸化,使之活化进入细胞核后,促进细胞生长,抑制细胞凋亡。激活的 Akt 还能够抑制线粒体释放凋亡因子及细胞色素 C,而且也能够磷酸化 Caspase-9,使其失活,阻断其促凋亡通路[14-15]。而 MyD88 则通过影响 Akt 的磷酸化影响细胞凋亡,抑制 MyD88 的表达后,Akt 的磷酸化被抑制,则会引起明显的细胞凋亡,从而抑制细胞的耐药性。与此同时,MyD88 还可能通过促进多药耐药蛋白 MDR1 的表达参与细胞的耐药性。MDR1 是一种细胞膜 ATP 依赖泵,可结合并以耗能方式排出多种药物,降低细胞内药物浓度而使细胞产生耐药性,被认为是自然或人工环境中细胞防御毒物的机理[16]。在 MyD88 被抑制后 MDR1 的表达也出现显著下调,从而改善了细胞的耐药性。明确 MyD88 与细胞耐药的关联及参与调节细胞耐药的具体机制不仅是对 MyD88 功能及依赖的信号传导途径的有益补充,也为卵巢癌的临床治疗和药物耐药性研究提供了新的理论和实验依据。

参考文献:

[1] Laird M H, Rhee S H, Perkins D J, *et al*. TLR4/MyD88/PI3K interactions regulate TLR4 signaling[J]. J Leukoc Biol, 2009, 85(6):

966－977.
[2] 袁犁，周琦，徐发良，等. 卵巢癌紫杉醇耐药细胞耐药性和髓样分化因子88关系的研究[J]. 重庆医科大学学报，2012，37(7)：570－574.
[3] Zhande R, Dauphinee S M, Thomas J A, *et al*. FADD negatively regulates lipopolysaccharide signaling by impairing interleukin-1 receptor-associated kinase 1-MyD88 interaction[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(21): 7394－7404.
[4] Gelman A E, LaRosa D F, Zhang J, *et al*. The adaptor molecule MyD88 activates PI-3 kinase signaling in CD4$^+$ T cells and enables CpG oligodeoxynucleotide-mediated costimulation[J]. Immunity, 2006, 25(5): 783－793.
[5] Davis C N, Mann E, Behrens M M, *et al*. MyD88-dependent and -independent signaling by IL-1 in neurons probed by bifunctional Toll/IL-1 receptor domain/BB-loop mimetics[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(8): 2953－2958.
[6] Kelly M G, Alvero A B, Chen R, *et al*. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(7): 3859－3868.
[7] Mao H L, Liu P S, Zheng J F, *et al*. Transfection of Smac/DIABLO sensitizes drug-resistant tumor cells to TRAIL or paclitaxel-induced apoptosis *in vitro*[J]. Pharmacol Res, 2007, 56(6): 483－492.
[8] Zhu Y, Huang J M, Zhang G N, *et al*. Prognostic significance of MyD88 expression by human epithelial ovarian carcinoma cells[J]. J Transl Med, 2012, 10: 77.
[9] Chen H, Jiang Z. The essential adaptors of innate immune signaling[J]. Protein Cell, 2013, 4(1): 27－39.
[10] Chun J, Choi R J, Khan S, *et al*. Alantolactone suppresses inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase－2 expression by down-regulating NF-kappaB, MAPK and AP-1 *via* the MyD88 signaling pathway in LPS-activated RAW 264.7 cells[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 375－383.
[11] Bauerfeld C P, Rastogi R, Pirockinaite G, *et al*. TLR4-mediated AKT activation is MyD88/TRIF dependent and critical for induction of oxidative phosphorylation and mitochondrial transcription factor A in murine macrophages[J]. J Immunol, 2012, 188(6): 2847－2857.
[12] Zhang X, Pino G M, Shephard F, *et al*. Distinct control of MyD88 adapter-dependent and Akt kinase-regulated responses by the interleukin (IL)-1RI co-receptor, TILRR[J]. J Biol Chem, 2012, 287(15): 12348－12352.
[13] Bosmann M, Patel V R, Russkamp N F, *et al*. MyD88-dependent production of IL-17F is modulated by the anaphylatoxin C5a *via* the Akt signaling pathway[J]. FASEB J, 2011, 25(12): 4222－4232.
[14] Foster J G, Blunt M D, Carter E, *et al*. Inhibition of PI3K signaling spurs new therapeutic opportunities in inflammatory/autoimmune diseases and hematological malignancies[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(4): 1027－1054.
[15] Blajecka K, Borgstrom A, Arcaro A. Phosphatidylinositol 3-kinase isoforms as novel drug targets[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(7): 1056－1081.
[16] Ieiri I. Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2)[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2012, 27(1): 85－105.

(**收稿**:2013-03-27;**修回**:2013-04-21)
(编辑　汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2013)19-2045-01

个案与短篇

舞蹈病-棘状红细胞增多症1例

谢首佳，胡　俊，陈康宁，史树贵　(400038 重庆，第三军医大学西南医院神经内科)

[**关键词**]　舞蹈病-棘状红细胞增多症；诊断；鉴别诊断
[**中图法分类号**]　R742.2　[**文献标志码**]　B

舞蹈病-棘状红细胞增多症(chorea-acanthocytosis，ChAc)是一种罕见的常染色体隐性遗传病。常伴有棘红细胞增多，主要临床表现为突发的、不规则的、类似亨廷顿舞蹈病样的不自主运动以及特征性的口面部不自主运动，常导致牙齿磨损、舌咬伤、发出怪声、构音障碍等。本科诊治1例，现报告如下。

1　临床资料

患者，女性，36岁，因“言语不清、行走不稳3年余，加重半年”于2012年10月7日入院。患者于3年前无明显诱因出现言语不清，行走不稳，伴不自主磨牙、不自主右肩耸动，余未诉特殊不适；不影响日常生活，未就诊。近半年患者感言语不清、行走不稳较前进一步加重，行走时容易跌倒，仍伴不自主磨牙、耸右肩，影响日常生活，无明显肢体舞蹈样动作，无咬舌和咬指头、发出怪声、吞咽困难等情况，进食时无明显诱发伸舌和躯干部伸屈运动。既往史、个人史及家族史无特殊。

查体：患者上下牙冠变平，意识清楚，查体合作，言语含糊，对答切题，四肢肌肉无萎缩，四肢肌力正常，四肢肌张力下降，可见不自主磨牙，不自主耸动右肩，指鼻试验、闭目难立征阴性，四肢腱反射减弱，双侧病理征阴性。辅助检查：颅脑MRI示：双侧侧脑室前角稍增宽，尾状核萎缩。行焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)示：重度焦虑、抑郁。脑电图示：成人正常脑电图。血常规、大便常规、肾功能、血沉、甲状腺功能、铜蓝蛋白正常。乙肝三对未见明显异常。抗O试验及类风湿因子阴性。肝功能示：ALT 104 IU/L，AST 125 IU/L。外周血涂片可见棘红细胞(>3%)。诊断：舞蹈病-棘状红细胞增多症。治疗：入院后给予口服苯妥英钠片0.1 g口服，3次/d，枸橼酸坦度罗酮10 mg口服，3次/d抗焦虑抑郁治疗。患者不自主运动较入院明显减少出院。

2　讨论

舞蹈病-棘红细胞增多症是一种罕见的神经系统变性疾病，可累及多个系统。本病发病年龄8～62岁，平均35岁。临

(下转2050页)

[**通信作者**]　史树贵，E-mail：shishg@yeah.net
[**优先出版**]　http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130923.1639.013.html(2013-09-23)