维普资讯 http://www.cqvip.com

Surg 1994;20(1):9
15. Sanders DR,et al,Arch Ophthalmol 1988;106(3):383
16. Roberts CM,et al.Arch Ophthalmol 1995;113(6):725
17. Fry LL,J Cataract Refractive Surg 1995;21(2):187
18. Guex-Grosier Y,et al.Klin Monatsbl Augenheilkd 1992;200(5):367
19. Epstein RL,et al.J Cafractive Surg 1994;20(4):378
20. Epstein RL.et al.J Cataract Refractive Surg 1995;21(2):156
21. Ferrari M,J Refractive Corneal Surg 1994;10(25 supple):5287
22za Nassaralla B,et al.Ophthalmology 1995;102(3):469
23. Gwin TD,et al. Ophthalmic Surg 1994;25(4):245
24. Herbort CP,et al.Arch Ophthalmol 1993;111(4):481
25. Mermoud A,et al.Arch Ophthalmol 1992;110(2):368
26. Van HH,Klin Monatsbl Augenheilkd 1986;188(6):615
27. Castillo LJ,et al.J FR Ophthalmol 1991;14(2)87
28. Lesononi G,et al.Retina 1995;15(1):34
29. Herst PS,et al.Arch Ophthalmol 1990;108(4):577
30. Szerenyi K,et al.Am J Ophthalmol 1994;118(3):312

(收稿日期 1996-09-03)

糖尿病 线粒体 DNA突变 病因

184-187

线粒体DNA突变与糖尿病

(36)

临床学院内科 任 伟* 综述 张素华 审校

R587.102

中图分类号 R87.1

近年来，有研究提出，人线粒体DNA-(mtDNA)
突变可能是糖尿病(DM)的病因之一，有人称之为线粒体糖尿病，此病并不罕见，临床上以母系遗传伴神经性耳聋为特征。其DM类型可为IDDM或NIDDM。由于线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)在胰岛β细胞的胰岛素(INS)分泌中起重要作用，mtDNA突变使OXPHOS障碍，ATP产生不足，可以导致INS分泌障碍引起糖尿病。本文就此作一综述。

1 mtDNA的结构和遗传特性

mtDNA是人体细胞内唯一的核外DNA，是一全长为16569bp的双链闭环分子，一条链为重链(H链)，一条链为轻链(L链)，两条链均具有编码功能。每个mtDNA分子共编码2个tRNAs，22个tRNAs和13条与细胞OXPHOS有关的亚基，其中，tRNAs和rRNAs为粒体内蛋白质翻译过程必需的结构RNA[1]。

mtDNA有与核DNA不同的遗传学特征[2-4]：(1)人mtDNA的遗传方式为母系遗传。因为精子所含线粒体数目最少，且环绕在推进精子前进的尾部纤维中，受精时精子的头部穿入卵细胞，而尾部纤维消失在受精卵之外，故几乎所有的线粒体均来源于卵细胞。因此，发生在生殖细胞系中的突变通过线粒体所遗传的物质来源于母亲，父亲从不将其mtDNA传递给后代。(2)一个细胞内有成百上千个线粒体，每个细胞内的mtDNA有多重拷贝，因而其遗传规律并不遵循孟德尔定律，而是在细胞分裂期随机将mtDNA分配到子细胞。mtDNA突变时会导致细胞内同时存在野生型(正常的mtDNA)和突变型两种类型的mtDNA，称异质性。异质性的细胞分裂时，突变的线粒体基因组的比例会因子细胞而不同。分裂旺盛的细胞如血细胞，有排斥突变mtDNA的趋势，朝着具有全部正常型mtDNA的方向发展，而分裂不旺盛的细胞，如肌肉组织则会逐渐累积突变型的mtDNA，朝着具有全部突变型的mtDNA的方向发展。(3)mtDNA中几乎不含内含子，没有完整的修复系统，且暴露于OXPHOS产生的氧自由基

* 男，1967-11出生，硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

中，所以mtDNA突变率高，mtDNA的任何突变都会累及到基因组中的一个重要功能区域出现病理性改变。此外，随着年龄的增加，体细胞内mtDNA新生突变会逐渐累积，OXPHOS功能不断下降，从而使本来的OXPHOS缺陷进一步加重，直到能量产生低于组织能量需求阈值，即出现临床症状。(4)mtDNA突变的表型表达存在"阈值效应"，即突变的数目需达到某种程度才足以引起器官组织的功能异常。mtDNA突变的表型表达主要决定于组织中野生型mt DNA的相对比例及该组织对线粒体的ATP产生的依赖程度。(5)mtDNA遗传上的自主性受到核DNA一定的制约。因为核DNA也编码OXPHOS的蛋白质亚单位，而且还编码线粒体结构和功能所需的无数的大分子复合物。

2 mtDNA突变与糖尿病

糖尿病是一组常见的临床综合症，以高血糖为共同的主要标志，其病因和发病机制未明。从基因水平寻找其发病原因是一个研究的热点。近年来，国内外一些学者开始关注mtDNA突变在糖尿病中的意义。已有资料表明，糖尿病中存在mtDNA的突变。1992年，Ballinger等[6]在一个母系传递糖尿病合并耳聋家系中发现了10.4kb mtDNA的缺失。随后，Van-den-ouweland等[8]在一个Ⅱ型糖尿病伴耳聋家系中找到了mtDNA3243位点的突变(腺嘌呤A被鸟嘌呤G所替换)。之后，各国作者在不同种族人群的糖尿病及其家系中都检出了3243位点突变[7-14]。Takeda等在2例糖尿病患死后心肌组织的mtDNA中发现了7.4kb的缺失[15]。Dunbar等对一名糖尿病合并线粒体功能不全患者，分析其mtDNA时发现了部分重复突变[16]。

mtDNA重复突变已被证明为线粒体肌病的原因[17]，Rotig等也在1992年首次报道了人mtDNA重复突变的母系遗传[18]。然而关于mtDNA重复突变，文献报道不多，与糖尿病关系的文献更少，Poulton等认为重复分子是缺失形成过程的中间体[19]，Dunbar等认为mtDNA部分重复报道甚少是因为这类突变常常被归类为部分缺失的缘故[18]。

3 mtDNA突变作为糖尿病的病因之一

近年来的研究表明，糖尿病有明显的母系效应和家系聚集性[20]。然而，迄今为止关于糖尿病病因的研究尚不能解释其过多的母系传递。mtDNA的一个重要的遗传特征就是母系遗传，这提示某一亚类糖尿病可能是通达mtDNA遗传而不是核DNA[10]。

某些线粒体脑肌病患者常常合并DM。Onishi等在合并IDDN的MELAS(以线粒体脑肌病、乳酸性酸中毒、卒中样发作为特征)患者外周血mtDNA中发现了3243位点突变[21]。Remes等在一个MELAS家系中发现了数名NIDDN患者有3243位点突变，临床上却没有MELAS表现[9]。日本学者从2个合并IDDM的MELAS患者出发，对2个家系成员进行临床和分子遗传学分析后，认为DM和MELAS二者可能由相同的代谢缺陷引起[22]。此外，糖尿病是Wolfram综合征(以DM、耳聋、尿崩症和视神经萎缩为特点)的一个突出表现。Rotig等报道一例Wolfram综合征患者，以IDDN起病，用Southern杂交方法证实了患者的肌肉和淋巴细胞mtDNA有7.6kb的缺失[23]。在合并DM的其它神经肌肉疾病患者中也证实了mtDNA不同长度的缺失[24-26]。这些发现提示，mtDNA的突变除了可以引起线粒体脑肌病外，还可以导致糖尿病。

mtDNA3243点突变，最常见于MELAS等神经肌肉疾病[9]。但Reardon等在糖尿病家系中检出的有点突变患者，并没有明显的神经疾患，由此提出mtDNA3243点突变可能是DM的病因[10]。Remes等在MELAS家系中检出的有点突变的DM患者，临床上没有MELAS表现[9]。Van-den-Ouweland等[6]在NIDDN家系中发现了点突变，而在正常对照组中则没有检出，认为点突变是NIDDM的病因之一。

在DM患者及家系中证实mtDNA的重复突变和缺失突变，更加显示了mtDNA突变在DM病因学上的作用[5,15,16]。IDDN被认为是自身免疫紊乱所引起，有作者提出，mtDNA突变是IDDN的

维普资讯 http://www.cqvip.com

又一个病因。尽管IDDM和NIDDM临床表现不同，却可能由一个共同原因(即mtDNA突变)引起[27]。

4 mtDNA突变所致糖尿病的临床表现

在关于mtDNA突变所致糖尿病的发病情况的研究中，Katagiri等[28]发现，在糖尿病人群中该患病率略高于1%。Awatat等通过小范围内筛查后认为NIDDM中该患病率约3%[7]。法国作者Vionnet等通过大范围内普查后指出，线粒体点突变在Ⅱ型DM中患病率约2%，而在1型DM中非常罕见[29]。然而，日本学者不仅在IDDM家系中发现了同样的点突变[8,11]，而且发现在伴有DM家族史的IDDM该患病率可高达6%[12]。尽管关于mtDNA突变所致DM的患病率各国报道不一，但有一点是明确的，这种发病并不罕见，应引起足够的重视。

点突变所致的DM、其临床表现有很大的差异。可以是IDDM、NIDDM或MODY。综合国内外报道，本病有以下临床特点[13,28]：(1)呈母系遗传。家族内女性患者的子女均可能得病，而男性患者的子女均不得病。母亲突变的线粒体DNA并不总是传给后代，但遗传了突变mtDNA的后代似乎在较早的年龄患DM。(2)不典型NIDDM。表现为起病早、无肥胖或反见消瘦，病程中胰岛β细胞功能进行性下降，导致INS需要状态。(3)神经性耳聋。多数患者存在，程度轻到不被注意或察觉。且起病可晚于DM数年。(4)可伴有其它神经、肌肉表现，但较少见[32]。Katagiri等总结为如下特点：(1)母系遗传。(2)进行性INS分泌下降，导致INS需要状态。(3)虽然起病时可能是IDDM表现，但本质上是NIDDM的临床特点。他们称这一亚类DM为线粒体糖尿病(mitochondral diabetes mellitus)[28]。Van-den-ouweland等则不仅强调点突变所致DM的母系遗传，而且强调耳聋的伴随症状，认为听力障碍是本病的一个重要标志，因此他们推荐使用缩写MIDD(maternally inherited diabetes and deafness)代表这一特殊亚类的糖尿病[30]。

5 线粒体糖尿病的发病机理

线粒体$tRNA^{leu(UUR)}$3243位点突变不仅干扰了$tRNA^{leu}$的合成，而且干扰了转录终止因子的结合，因而引起线粒体蛋白质合成障碍[31]。缺失突变多在重链和轻链复制的起始部，使mtDNA难以复制和在组织内积聚。重复突变则产生编码过多的蛋白质，造成线粒体呼吸链组装障碍而致病，mtDNA突变必将影响细胞的OXPHOS功能。线粒体OXPHOS以ATP形式产生能量，是体内许多器官组织ATP的主要来源。胰岛细胞代射上极其活跃，因而对OXPHOS障碍非常敏感[32]。既然线粒体的OXPHOS在INS分泌中起重要作用[33]。胰腺β细胞中的mtDNA突变可能干扰正常的INS分泌过程。线粒体基因表达的降低合并INS缺乏见于链佐菌素治疗的新生鼠[34]因而很有可能，线粒体基因缺陷降低了胰腺β细胞的OXPHOS能力和葡萄糖介导的INS分泌，导致葡萄糖的利用率下降出现高血糖。

Oka等则认为，mtDNA突变可能削弱胰岛β细胞抗免疫袭击的防御机制，使β细胞逐渐破坏而产生抗胰岛细胞抗体(ICA)。而ICA形成的经典理论认为是自身免疫紊乱所致，他们进一步推测持续阳性低滴度的ICA反映了因线粒体DNA突变所致的进行性的细胞破坏[27]。脂岛素抵抗(IR)是NIDDM的重要表现，见于大多数NIDDM患者[35]，而mtDNA突变所致的DM本质上又为NIDDM表现，其是否存在IR？为了明确这一点，Kadowaki等应用正常血糖夹技术研究表明mtDNA突变所致的DM没有外周IR[12]。但他们观察的例数不多，这方面的文献报道甚少，这一结论尚需进一步研究明确。然而，Van-den-Ouweland等曾经报道在线粒体突变糖尿病患者，其INS分泌明显是正常的[6]，因而mtDNA突变引起DM的机制可能是多方面的。

参考文献

1.Anderson S,et al. Nature,1981;290:457
2.Richard E,et al.Proc Natl Acad Sci,USA,1980;77:6715
3.Wallace DC. Trends in Genet, 1993;9(4):128
4.Donald R, N Engl J Med,1995;333:638

维普资讯 http://www.cqvip.com

5.Ballinger S,et al.Nat Genet, 1992;Apr 1(1):11
6.Van-den-Ouweland JMW,et al.Nat Genet,1992;1:368
7.Awata T,et al.Lancet,1993;341:1291
8.Kadowaki T,et al.Diabetes, 1993;42:95A
9.Remes,et al. Neurology,1993;43:1015
10.Reardom W,et al. Lancet,1992;340:1376
11.Kadowaki H, et al Lancet, 1993;341:893
12.Kadowaki T, et al N Engl J Med, 1994;330:962
13.项坤三,等.中国糖尿病杂志,1995;3(3):129.
14.项坤三等,中华医学杂志,1995; 75(4):216
15.Takeda N, et al. Mol Cell Biochem, 1993;119:105
16.Dunbar-DR,et al. Hum-Mol-Genet, .1993;oct.2(10):1619
17.Poulton J, et al. Lancet, 1989;4:236
18.Rotig A,et al. Am-J-Hum-Genet, .1992,Feb;50(2):364
19.Poulton J, et al. Hum-Mol-Genet, 1993,Jun;2(1):23
20.Thomas Bolkan-B, et al. Diabetes, 1994, .Jan;43(1):63
21.Onishi-H, et al. No-To-Shinkei, 1992,Mar;44(3):259
22.Onishi-H, et al. J-Neurol-Sci, 1993,Feb;114(2):205
23.Rotig A, et al. J Clin Invest, 1993;91:1095
24.Morikawa-Y;et al.Virchews-Arch-A-Latholol-Annt-Histopathol,1993;123(3):227
25.Majander-A, et al. Pediatr-Res, 1991,Oct;30(4):327
26.Zupanc-ML, et al.Ann-Neurol, 1991,Jun;29(6):680
27.Oka Y, et al. Lancet, 1993;342:527
28.Katagiri-H, et al.Diabetologia, 1994;37:504
29.Vionnet N, et al. Lancet, 1993;342:1429
30.Van-den-OuwelandJMW, et al.Diabetes, 1994;43:746
31.Chomyn A, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1992;89:4221
32.Wallace DC. Science, 1992;256,Mayl:628
33.Ashcroft FM, et al. Insulin:Molecular Biology to Pathology Oxford,England. Oxford University Press. 1992;97
34.Welsh-N, et al. Diabetologia, 1991;34:626
35.Foster DW, et al. N Engl J Med. 1989;320:733

(收稿日期 1996-09-19)

(32)

187-190

Internet医学资源的查找

医学情报室 赵文龙*

提 要 Internet(国际互联网络)的连通为我们获取信息提供了前所未有的方便,目前许多单位都已接通了Internet,对Internet的使用已有大量文献叙述,而对分类资源的查询与利用却相对较少.本文对网上资源的查询和利用作一些介绍.包括USENET、FTP、TeInet、Gophet和3W等,并提供了数十种较大的常用医学资源地址.

关键词 国际互联网络; 信息资源; 医学仪器
中图分类号 G35 TP393.4

信息技术革命的迅猛发展使信息已成为全社会的重要资源和财富,对信息占有量的多寡以及信息处理手段的先进程度已民成为一个国家乃至一个单位现代化的重要标志.国际互联网络(Internet)的连通为我们获取信息提供了前所未有的方便,连通Internet后,如何在纷繁复杂的Internet资源世界中获取自己所需的资源信息已成为每个(尤是初涉Internet者)用户最为关心的问题之一。对Internet各种工具如FTP(文件传为输)、Telnet(远程登录)、Gopher、WWW(环球网)和E-mail(电子邮件)的使用已有大量文献叙述(可阅读诸如Internet入门、Internet奥秘等类书籍)[1,2,10,11],而对分类资源的查询与利用却相对较少.

互联网络上的医学资源是相当丰富的,可通过多种途径获取, 常用的有FTP,Telnet,Gop-

* 男,1966—12出生,图书馆馆员