

2 例黏多糖贮积症Ⅲ型患者及家人临床相关指标的初步分析

黄耀平 夏西超 吴建勇 崔娟 张俊峰 刘洋 徐国昌 胡庆甫 王卿 刘荣志

467000 河南平顶山, 平顶山学院医学院 (黄耀平、夏西超、张俊峰、刘洋); 473041 河南南阳, 南阳医学高等专科学校基础医学院 (吴建勇、崔娟、胡庆甫、王卿、刘荣志); 473004 河南南阳, 南阳理工学院张仲景国医学院 (徐国昌)

通信作者: 夏西超, Email: xiaxichao8336@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.06.025

【摘要】目的 观察 2 例黏多糖贮积症(MPS)Ⅲ型患者的临床特征。**方法** 以具有 MPS Ⅲ型症状的姐弟 2 人及家族其他 7 名成员为研究对象, 分析其手骨影像学、血液指标〔血糖、胆固醇、三酰甘油(TG)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)〕和体成分的改变。**结果** 除 2 例患者外, 家族其他 7 名成员骨骼形态、血液指标和体成分均处于正常状态。2 例 MPS Ⅲ型患者双手指骨间隙明显增宽, 其中拇指表现得更为明显; 双手远节指骨远端变尖, 弯曲呈“鸡爪状”; 掌骨和腕骨远端干骺端明显膨大; 手腕处舟骨、月骨、三角骨、豌豆骨、大多角骨、小多角骨排列松散; 尺骨和桡骨远端明显膨大。与健康人比较, 患者 1 和患者 2 血液 TG 水平明显减少(分别减少了 57.14% 和 41.07%); 体质量指数(BMI)、总脂肪量、内脏脂肪量明显减少(BMI 分别减少了 26.81% 和 14.55%、总脂肪量分别减少了 38.12% 和 44.95%、内脏脂肪量分别减少了 62.25% 和 67.74%)。**结论** 生化指标、影像学特征和体成分研究为深入认识 MPS Ⅲ型临床症状提供理论参考。

【关键词】 黏多糖贮积症Ⅲ型; 手骨; 血液指标; 体成分

基金项目: 国家自然科学基金(31271285); 河南省教育厅自然科学研究计划项目(12B310010)

Preliminary analysis of clinically relevant indicators in two patients with mucopolidosis type Ⅲ and their family members Huang Yaoping, Xia Xichao, Wu Jianyong, Cui Juan, Zhang Junfeng, Liu Yang, Xu Guochang, Hu Qingfu, Wang Qing, Liu Rongzhi

Medical College of Pingdingshan University, Pingdingshan 467000, Henan, China (Huang YP, Xia XC, Zhang JF, Liu Y); Basic Medicine College of Nanyang Medical University, Nanyang 473041, Henan, China (Wu JY, Cui J, Hu QF, Wang Q, Liu RZ); Zhang Zhongjing Medical College, Nanyang Institute of Science and Technology, Nanyang 473004, Henan, China (Xu GC)

Corresponding author: Xia Xichao, Email: xiaxichao8336@163.com

【Abstract】Objective To observe the clinical characteristics of 2 patients with mucopolidosis type Ⅲ. **Methods** Two sibling patients (a sister and a brother) with mucopolidosis type Ⅲ symptoms and other family members were the research objects, and the changes of their features of hand bone imaging, blood indexes [blood glucose, cholesterol, triacylglycerol (TG), total protein (TP), albumin (Alb)] and body composition were analyzed. **Results** Except the 2 patients, the bone morphology, blood indexes and body compositions in other 7 family members were under normal conditions. The phalanx intervals of both hands in 2 patients with mucopolidosis type Ⅲ were widened significantly, among them the thumb manifestation was more obvious; the distal segments of phalanges in both hands became pointed and curved presenting a "claw-like hand" deformity; the metacarpal and distal carpal metaphysis were obviously enlarged, and scaphoid, lunate, triangular, orbicular, and trapezium and trapezoid bones were loosely arranged at the wrist; the distal ends of ulna and radius were markedly enlarged. Compared to healthy people, the triglyceride levels of serum in the 2 patients were obviously reduced (the percentage of reduction: 57.14% and 41.07% respectively); body mass indexes (BMI), total fat and visceral fat were significantly lowered (BMI reduction percentage: 26.81% and 14.55%, total fat reduction percentage: 38.12% and 44.95%, visceral fat reduction percentage: 62.25% and 67.74%, respectively) in the two patients. **Conclusion** The purpose of studying the biochemistry indexes, imaging characteristics and body compositions is to more deeply understand the clinical symptoms and signs of the 2 sibling patients with mucopolidosis type Ⅲ in a family to provide a theoretical reference.

【Key words】 Mucopolidosis type Ⅲ; Hand bone; Blood indexes; Body composition

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31271285); Natural Science Research Project of Henan Education Department (12B310010)

黏多糖贮积症(MPS)是由一系列与黏多糖降解有关溶酶体水解酶缺陷导致的遗传性病变, 目前已发现 7 个亚型^[1-2]。各种 MPS 的临床症状通常表现为粗陋面容、骨骼发育异常、身体发育迟缓和器官肿大等, 有的可合并听力丧失、视力障碍、心血管疾病和呼吸道反复感染等^[3-4]。MPS Ⅲ型是由于溶酶体内的 N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶缺陷而引起的

溶酶体病变, 相对其他亚型报道较少, 很多临床症状较难把握^[5-6]。本研究以 2 例 MPS Ⅲ型患者及其 7 名家族成员为研究对象, 进行手骨影像学分析, 血液相关指标和体成分指标测定, 以期对 MPS Ⅲ型的研究提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 包括 9 名成员, 其中患者 1(弟弟)和患者 2

(姐姐)为 MPS III 型,其他 7 名成员分别为患者的爸爸、妈妈、奶奶、姑姑 1、姑姑 2、外婆和舅舅,这 7 名成员身高、体质量、血压均正常,而且未出现过 MPS III 型相关症状。父母非近亲结婚。

患者 1 男性,8 岁开始发病,现 12 岁,四肢肌力异常,行走不稳,手关节不能像正常儿童一样进行屈伸,头围、眼距、眼裂正常,口唇红润。患者 2 女性,8 岁开始发病,现 23 岁,四肢肌力异常,行走不稳,手关节不能正常屈伸。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 影像学观察:采用日本岛津公司生产的 MU125P 型 X 射线扫描系统分析 2 例患者的手骨、前臂骨形态。

1.2.2 生化指标测定:取测试对象空腹血液,离心分离血清,使用日本奥林巴斯 AU2700 型自动生化分析仪检测血糖、胆固醇、三酰甘油(TG)、总蛋白(TP)和白蛋白(Alb)含量,试剂盒由上海荣盛生物技术有限公司生产。

1.2.3 体成分测量:按照标准方法测量身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)。体成分测量采用韩国 Inbody720 人体成分分析仪,测量时要求受试者穿没有金属扣件的贴身衣裤,摘下所有高密度的物件;整个测量过程由 3 名专职医师负责操作。

2 结果

2.1 外部形态和影像学观察:患者 1 和 2 双手五指长度和指甲颜色正常,但指尖处内收呈明显弯曲状态,不能自如平展。X 线结果显示(图 1),与健康人相比,患者 1 和 2 双手指骨间隙明显增宽,其中拇指表现得更为明显;双手远节指

骨远端变尖,弯曲呈“鸡爪状”;掌骨和腕骨远端干骺端明显膨大。患者 1 手腕处舟骨、月骨、三角骨、豌豆骨、大多角骨、小多角骨排列松散;尺骨和桡骨远端明显膨大。除患者 1 和 2 外,家族其他成员手骨 X 线检查显示均正常。

2.2 9 名测试对象血中血糖、胆固醇、TG、TP、Alb 分析(表 1):除患者 1 和 2 外,家庭其他成员血糖、胆固醇、TG、TP、Alb 含量均处于正常水平。与健康人 TG 水平下限比较,患者 1 和 2 的 TG 水平分别减少了 57.14% 和 41.07%。患者 1 和 2 的 TP 和 Alb 处于正常水平,但二者均接近上限和下限。

表 1 9 名测试对象血糖、胆固醇、TG、TP 和 Alb 水平测定

研究对象	血糖 (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TP (g/L)	Alb (g/L)
患者 1(弟弟)	5.23	3.09	0.24	79.66	38.98
患者 2(姐姐)	5.10	4.19	0.33	78.15	35.92
母亲	5.04	4.63	0.84	70.59	49.39
父亲	5.17	4.34	0.48	71.18	51.22
舅舅	5.30	3.93	9.57	75.73	41.22
姑姑 1	5.17	3.71	0.57	55.82	45.10
姑姑 2	5.14	4.92	7.53	79.66	49.18
外婆	5.04	2.98	0.27	70.59	46.94
奶奶	5.40	5.88	0.72	64.99	40.41

2.3 9 名测试对象体成分分析(表 2):除患者 1 和患者 2 外家庭其他成员的体成分均处于正常水平。与同年龄段健康人比较,患者 1 和 2 的 BMI、总脂肪量、内脏脂肪量明显

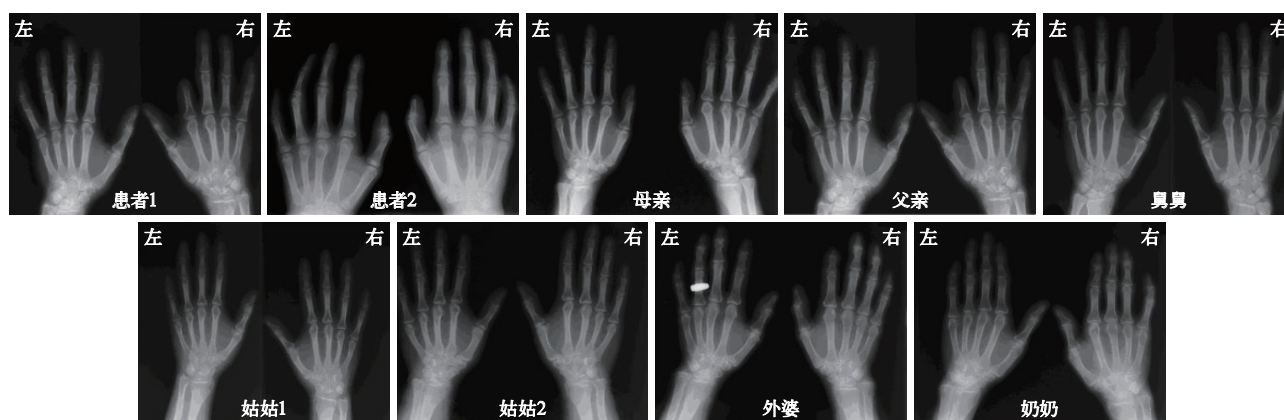


图 1 9 名测试对象手骨和前臂骨 X 线结果

表 2 9 名测试对象体成分结果分析

研究对象	性别	年龄 (岁)	生理年龄 (岁)	身高 (cm)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	总脂肪 量(%)	内脏脂肪 量(kg)	肌肉量 (kg)	骨量 (kg)	机体水量 (kg)	水分/ 体质量(%)	基础 代谢率
患者 1(弟弟)	男性	12	23	158.5	40.40	16.1	7.5	3.05	35.40	1.95	27.35	67.6	1 311
患者 2(姐姐)	女性	23	31	162.5	38.75	18.8	6.4	2.50	28.70	1.50	21.85	56.4	936
母亲	女性	43	43	153.0	53.80	27.1	30.1	16.40	37.65	2.30	30.65	47.3	1 211
父亲	男性	43	39	172.0	64.70	21.8	13.8	7.90	31.75	1.80	24.75	52.6	957
舅舅	男性	45	46	170.0	69.00	23.9	23.5	16.50	53.55	2.95	38.95	56.1	1 555
姑姑 1	女性	42	42	162.0	78.85	29.9	37.3	29.70	42.70	2.80	34.45	43.7	1 421
姑姑 2	女性	45	45	154.5	53.80	23.0	33.7	22.20	35.25	2.10	27.00	50.2	1 098
外婆	女性	63	64	147.0	56.80	19.2	30.7	14.70	47.45	2.60	33.55	59.1	1 357
奶奶	女性	64	63	147.5	41.00	18.8	27.1	11.40	27.25	1.40	19.65	47.9	825

减少。患者 1 的 BMI、总脂肪量和内脏脂肪量分别减少了 26.81%、38.12% 和 62.25%；患者 2 的 BMI、总脂肪量和内脏脂肪量分别减少了 14.55%、44.95% 和 67.74%。

3 讨论

MPS 患者发病情况下异常增多的黏多糖可沉积于体内软骨、筋膜、肌腱、血管、心脏瓣膜、肌肉、骨细胞、软骨细胞、网状内皮系统和皮下组织等^[7]，此外也可累及肝、肾、神经节细胞多个组织和器官，其中在骨骼组织沉积可导致成骨发育障碍和变形，在关节沉积可引起关节硬化^[8]。

本研究报道的患者 1 和 2 身高和智力发育正常，无角膜混浊现象；X 线结果显示，双手指骨间隙增宽，远节指骨远端变尖，弯曲呈“鸡爪状”，这些特征与已报道的 MPS III 型显著特征一致，提示患者 1 和 2 属于 MPS III 型。MPS I 型患者身材矮小，面容丑陋，表情迟钝，角膜混浊，智力低下，四肢长骨骨干塑形障碍变得粗短，尺桡骨远端关节面相互倾斜，四肢长骨的改变被认为最有诊断价值；MPS II 型临床症状和 X 线表现与 I 型相似，但程度较轻；MPS IV 型胸腰段椎体普遍变扁，横径和前后径增大，椎体前方中部舌状向前突出为其 X 线特征表现，股骨头骨骺小，股骨颈变短增宽，胫骨骨干粗短，腕骨骨化中心出现延迟；MPS V 型智力发育正常，骨骼改变较轻微，可有腰骶部椎体向前滑脱，手部有关节炎改变；MPS VI 型患者呈侏儒状，头部显著增大，有脑积水，角膜混浊明显，智力正常，骨骼畸形与 MPS I 型相似但较 I 型严重；MPS VII 型骨干端不规则，肋骨端膨大，胸骨分节钙化，髂骨嵴及肩胛骨边缘不规则^[9-10]。MPS III 型以骨间隙增宽，手指指骨远端变尖内曲呈“鸡爪状”为显著特征^[11-12]。由此，本研究患者 1 和 2 与 MPS I、II、IV、V、VI、VII 型存在较大差异，应属于 MPS III 型范畴。

患者 1 和 2 的 TG 明显低于正常水平，提示这与 N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶缺陷而导致代谢紊乱有关。溶酶体 N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶缺陷，使得葡萄糖胺-6-磷酸大量累积，多酶形成的网络催化体系遭到破坏，影响 TG 合成和降解路径中相关酶类，导致 TG 含量显著减少。目前，关于遗传酶类缺陷导致物质代谢异常的报道很多。值得注意的是，患者 1 和 2 球蛋白含量显著减少，提示 MPS III 型患者常伴有免疫功能低下的问题。N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶缺陷而导致一些物质不能有效降解，从而加重了代谢负担，细胞稳态被打破，随之细胞出现氧化应激和炎症反应^[13-14]。在这种情况下，机体会出现 Alb 减少和球蛋白增加现象，以提高对内环境的适应能力^[15]。由此，不难理解患者 1 和 2 的 Alb 减少与机体处于炎症状态密切相关。体成分结果显示，与同年龄段正常人群相比^[16-17]，患者 1 和 2 总脂肪量和内脏脂肪量明显减少，进一步表明 N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶缺陷可能严重影响了脂肪合成和代谢路径，与血中 TG 含量的减少相呼应，但具体导致脂类代谢异常的机制还有待不断探索。

MPS 的 7 个分型中，MPS II 型为 X 性连锁隐性遗传，其他均系常染色体隐性遗传，故常无阳性家族史。本研究对家

族现有成员进行分析，均表现出阴性症状，而且家族成员反映三代外未出现过 MPS 相关症状；父母非近亲结婚，未从事污染性工作。值得深思的是，如果是 N-乙酰葡萄糖胺磷酸转移酶突变而导致了 MPS III 型的发生，那么又是什么原因导致葡萄糖胺磷酸转移酶突变？并且仅在姐弟 2 人中表现出症状？这需要在后续的研究中进一步探讨。

参考文献

- [1] Wraith JE. Mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 113: 1723-1729. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00042-3.
- [2] Vogel P, Payne BJ, Read R, et al. Comparative pathology of murine mucopolipidosis types II and III C [J]. *Vet Pathol*, 2009, 46 (2): 313-324. DOI: 10.1354/vp.46-2-313.
- [3] Stevenson DA, Steiner RD. Skeletal abnormalities in lysosomal storage diseases [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 10 Suppl 2: 406-416.
- [4] Pantoja ZL, Diez MC. Skeletal deformities in mucopolipidosis III [J]. *Reumatol Clin*, 2014, 10 (5): 340-341. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.001.
- [5] Simsek-Kiper PO, Topaloglu R, Sahin Y, et al. Mucopolipidosis type III in an adolescent presenting with atypical facial features and skeletal deformities [J]. *Genet Couns*, 2013, 24 (1): 7-12.
- [6] Coutinho MF, Prata MJ, Alves S. Mannose-6-phosphate pathway: a review on its role in lysosomal function and dysfunction [J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 105 (4): 542-550. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.12.012.
- [7] Bonten EJ, Annunziata I, d'Azzo A. Lysosomal multienzyme complex: pros and cons of working together [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71 (11): 2017-2032. DOI: 10.1007/s00018-013-1538-3.
- [8] Liu S, Zhang W, Shi H, et al. Three novel homozygous mutations in the GNPTG gene that cause mucopolipidosis type III gamma [J]. *Gene*, 2014, 535 (2): 294-298. DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.010.
- [9] Gao Y, Yang K, Xu S, et al. Identification of compound heterozygous mutations in GNPTG in three siblings of a Chinese family with mucopolipidosis type III gamma [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 102 (1): 107-109. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.09.007.
- [10] Persichetti E, Chuzhanova NA, Dardis A, et al. Identification and molecular characterization of six novel mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTG) gene in patients with mucopolipidosis III gamma [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30 (6): 978-984. DOI: 10.1002/humu.20959.
- [11] Pohl S, Encarnação M, Castrichini M, et al. Loss of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit due to intronic mutation in GNPTG causes mucopolipidosis type III gamma: Implications for molecular and cellular diagnostics [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A (1): 124-132. DOI: 10.1002/ajmg.a.33170.
- [12] Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (8): 677-685. DOI: 10.1056/NEJMoA0902630.
- [13] Nojiri S, Joh T. Albumin suppresses human hepatocellular carcinoma proliferation and the cell cycle [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (3): 5163-5174. DOI: 10.3390/ijms15035163.
- [14] Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, et al. A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin [J]. *Endocr J*, 2014, 61 (6): 553-560.
- [15] Maldonado AQ, Bitterman AN, Ojogho ON, et al. Efficacy of valganciclovir plus cytomegalovirus immune globulin for prevention of cytomegalovirus disease in high-risk renal transplant recipients [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48 (4): 548-549. DOI: 10.1177/1060028013513427.
- [16] Li S, Ou Y, Zhang H, et al. Vitamin D status and its relationship with body composition, bone mineral density and fracture risk in urban central south Chinese postmenopausal women [J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 64 (1): 13-19. DOI: 10.1159/000358340.
- [17] Yang Y, He Y, Zeng Q, et al. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2014, 23 (7): 619-626. DOI: 10.1089/jwh.2013.4690.

(收稿日期: 2018-04-17)