

# 国内结节性硬化症基因突变与临床表型综合分析

黄国强 翟琼香 汤志鸿 王春 卓木清 王林淦

**【摘要】目的** 总结国内结节性硬化症(TSC)临床表现、基因突变位点分布特点和突变类型,探讨基因型与临床表型之间的关系。**方法** 共检出3例存在致病性基因突变的结节性硬化症患者,同时收集国内160例有明确致病性基因突变的结节性硬化症患者,对其基因检测结果和临床资料进行汇总分析。**结果** 共163例患者中31例(19.02%)发生TSC1基因突变,第15、21、18号外显子分别占32.26%(10/31)、16.13%(5/31)、12.90%(4/31),132例(80.98%)发生TSC2基因突变,第37、40、33号外显子分别占9.85%(13/132)、7.58%(10/132)、6.82%(9/132)。TSC1突变碱基置换率为41.94%(13/31)、TSC2突变为52.27%(69/132)。男性患者室管膜下结节或钙化灶发生率( $\chi^2=8.016, P=0.005$ )、散发性患者大脑皮质结节发生率( $\chi^2=6.273, P=0.012$ )、TSC2基因突变患者色素脱失斑发生率( $\chi^2=6.756, P=0.009$ )和错义突变患者面部血管纤维瘤发生率( $\chi^2=4.438, P=0.035$ ),分别高于女性患者、家族性患者、TSC1基因突变患者和其他突变类型患者。**结论** TSC1基因突变主要发生于第15、21、18号外显子,TSC2基因突变以第37、40、33号外显子多见。其基因型与临床表型间关系的研究有助于结节性硬化症的个体化治疗和预后评价。

**【关键词】** 结节性硬化症; 基因型; 突变; 表型

## Comprehensive analysis of gene mutation and phenotype of tuberous sclerosis complex in China

HUANG Guo-qiang<sup>1</sup>, ZHAI Qiong-xiang<sup>2</sup>, TANG Zhi-hong<sup>2</sup>, WANG Chun<sup>2</sup>, ZHUO Mu-qing<sup>2</sup>, WANG Lin-gan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grade 2010, Graduate School, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Guangdong Academy of Medical Sciences; Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHAI Qiong-xiang (Email: zhaiqiongxiang@sina.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical features of tuberous sclerosis complex (TSC), the distribution and description of TSC gene, and to probe into the correlation of genotype with phenotype. **Methods** According to the 1998 International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria, a total of 163 TSC patients with pathogenic mutation in TSC gene (3 cases were detected in our hospital, and the other 160 cases were collected from other institutions in China) were enrolled, and their gene detection results and clinical data were analyzed. **Results** Among 163 cases, TSC1 mutation (31 cases) accounted for 19.02% [32.26% (10/31) in exon 15, 16.13% (5/31) in exon 21, 12.90% (4/31) in exon 18], and TSC2 mutation (132 cases) accounted for 80.98% [9.85% (13/132) in exon 37, 7.58% (10/132) in exon 40, 6.82% (9/132) in exon 33]. The proportion of base replacement in TSC1 was 41.94% (13/31), and 52.27% (69/132) in TSC2. Male patients exhibited significantly more subependymal nodules or calcifications than the female patients ( $\chi^2=8.016, P=0.005$ ). Sporadic patients exhibited significantly more cortical tubers than familial patients ( $\chi^2=6.273, P=0.012$ ). Patients with TSC2 mutations had significantly higher frequencies of hypomelanotic macules than patients with TSC1 mutations ( $\chi^2=6.756, P=0.009$ ). Patients with missense mutations were more likely to have facial angiofibromas compared with patients with other mutations ( $\chi^2=4.438, P=0.035$ ). **Conclusions** Exon 15, 21 and 18 of TSC1 and exon 37, 40 and 33 of TSC2 accounted for higher percentage of mutations. Correlating genotypes with phenotypes should facilitate the individualized treatment and prognostic assessment of tuberous sclerosis complex.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.04.013

基金项目:2013年广东省中医药局基金资助项目(项目编号:20131100)

作者单位:510515 广州,南方医科大学研究生学院2010级(黄国强);510080 广州,广东省医学科学院 广东省人民医院儿科(翟琼香,汤志鸿,王春,卓木清,王林淦)

通讯作者:翟琼香(Email:zhaiqiongxiang@sina.com)

**【Key words】** Tuberous sclerosis; Genotype; Mutation; Phenotype

This study was supported by Support Program of Traditional Chinese Medicine Bureau of Guangdong Province in 2013 (No. 20131100).

结节性硬化症(TSC)是一种以多器官、组织缺陷和错构瘤为特征的系统性疾病,呈常染色体显性遗传,发病率为 1/6000 ~ 1/10 000<sup>[1]</sup>,致病基因为 *TSC1* 和 *TSC2*,其中 *TSC1* 基因定位于第 9 号染色体(9q34)<sup>[2]</sup>、*TSC2* 基因定位于第 16 号染色体(16p13.3)<sup>[3]</sup>。国内开展结节性硬化症基因检测已多年,但大多为个案报道<sup>[4]</sup>,难以进行统计分析。广东省人民医院对部分诊断明确的结节性硬化症患者进行基因检测,其中 3 例存在致病性基因突变,同时收集国内有明确致病性基因突变的 160 例结节性硬化症患者的临床资料,汇总后进行统计分析,以了解国内结节性硬化症基因突变的整体情况,并探讨基因突变与临床表型之间的关系。

## 资料与方法

### 一、临床资料

参照 1998 年国际结节性硬化症共识会议(International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference)制定的结节性硬化症诊断标准<sup>[5]</sup>,检索万方数据库、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国知识基础设施工程(CNKI)等国内数据库,获得有关结节性硬化症基因突变的文献 30 篇,纳入有基因诊断的患者,剔除重复报道、基因突变为单核苷酸多态性(SNP)的患者,结合本文 3 例患儿,共 163 例诊断明确的结节性硬化症患者。

**例 1**(图 1) 为散发性结节性硬化症患儿。男性,7 岁,自 2 岁余开始出现抽搐症状伴智力减退。体格检查:反应较迟钝,面部可见血管纤维瘤,背部可见多处色素脱失斑。辅助检查:心脏彩色超声显示,双侧心室多发性心脏横纹肌瘤。头部 MRI 显示,双侧室管膜下、皮质下灰白质多发病灶。基因检测呈 *TSC2* 基因突变(c.826-827delAT),其父母该位点均未见突变。

**例 2**(图 2) 为结节性硬化症家系中 III<sub>3</sub>。男性,7 岁,自 1 岁开始出现抽搐、智力低下。体格检查:腰背部可见鲨鱼样斑,四肢肌张力增高, Babinski 征阳性。辅助检查:头部 MRI 显示,双侧室

管膜下多发性小结节,突入脑室,不排除左侧室间孔区室管膜下巨细胞型星形细胞瘤可能。脑电图可见痫样放电,左侧颞区频繁阵发 3 ~ 5 Hz 尖-慢复合波,全面暴发棘-慢复合波。基因检测显示,*TSC1* 基因第 7 号外显子缺失。

**例 3**(图 2) 结节性硬化症家系中 III<sub>5</sub>,例 2 之妹。女性,5 岁,自 1 岁开始出现反复抽搐发作,呈全面性强直-阵挛发作,2 岁出现语言障碍,不会叫“爸妈”,3 岁方会行走。体格检查:背部可见鲨鱼样斑。辅助检查:头部 MRI 显示,左侧后额叶斑点状异常信号。脑电图呈现频繁高波幅尖波和尖-慢复合波。基因检测显示,*TSC1* 基因第 7 号外显子缺失。其父(II<sub>3</sub>,先证者)和叔父(II<sub>5</sub>)均为结节性硬化症患者,其母(II<sub>4</sub>)和兄(III<sub>4</sub>)均正常,4 名家庭成员基因检测均呈阴性。

### 二、统计分析方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,不同组别(男性与女性、家族性与散发性、*TSC1* 突变与 *TSC2* 突变、错义突变与其他类型突变)患者临床特征的比较,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,行秩和检验。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、社会人口学资料

共 163 例结节性硬化症患者,男性 76 例,女性 70 例,性别不详 17 例,男女比例约为 1:1;家族性患者 42 例、散发性患者 81 例、家族史不详者 40 例,约有 65.85%(81/123)患者无阳性家族史。男性患者年龄 1 ~ 51 岁、中位年龄 7 岁,女性患者年龄 0.80 ~ 70 岁、中位年龄 13 岁;家族性患者年龄 2 ~ 51 岁、中位年龄 14 岁,散发性患者年龄 0.90 ~ 48 岁、中位年龄 6 岁。

### 二、基因突变特点

1. *TSC1* 基因突变 163 例患者中 *TSC1* 基因突

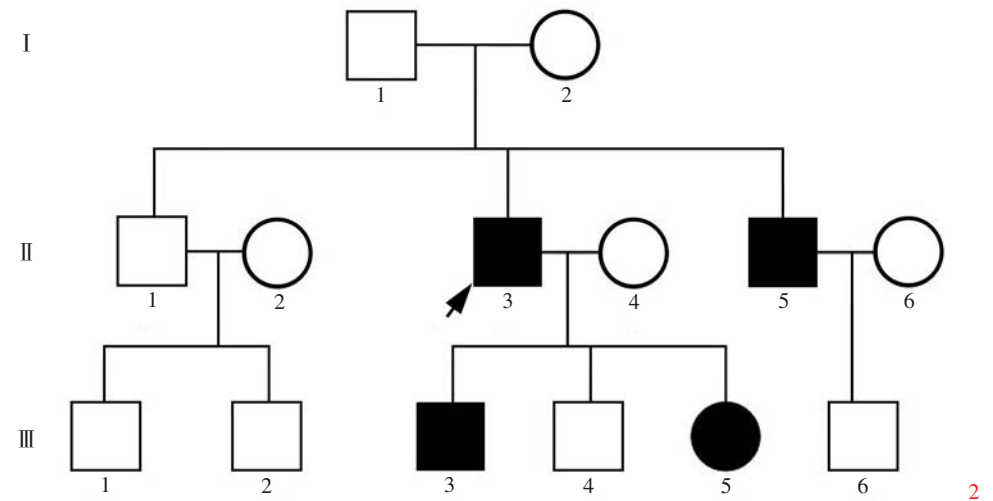
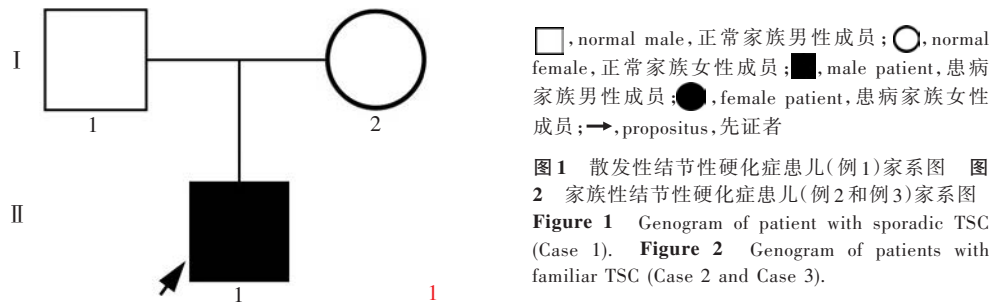


表 1 163 例结节性硬化症患者基因突变类型[例(%)]

Table 1. Types of TSC gene mutations in 163 TSC patients [case (%)]

| Genotype | N   | Missense   | Deletion   | Nonsense   | Insertion  | Splicing  | Large gene deletion |
|----------|-----|------------|------------|------------|------------|-----------|---------------------|
| TSC1     | 31  | 9 (29.03)  | 9 (29.03)  | 4 (12.90)  | 4 (12.90)  | 3 (9.68)  | 2 (6.45)            |
| TSC2     | 132 | 42 (31.82) | 29 (21.97) | 27 (20.45) | 17 (12.88) | 12 (9.09) | 5 (3.79)            |

变 31 例约占 19.02%，以第 15、21、18 号外显子多见，所占比例分别为 32.26% (10 例)、16.13% (5 例)、12.90% (4 例)。TSC1 基因含有 23 个外显子，其中第 15 号外显子较长，故其突变所占比例最大。

2. TSC2 基因突变 163 例患者中 TSC2 基因突变 132 例占 80.98%，主要发生于第 37、40、33 号外显子，所占比例为 9.85% (13 例)、7.58% (10 例)、6.82% (9 例)；第 1、20、22、25、32、36、41 号外显子未见突变。TSC2 基因编码的功能蛋白为 Tuberin，含 7 个结构域，从氨基末端 (N 末端) 至羧基末端 (C 末端) 依次为亮氨酸拉链、2 个卷曲螺旋结构域、2 个转录激活结构域、1 个与 GTP 酶激活蛋白 3 (GAP3) 或 Rap1GAP 序列相似的结构域、钙调蛋白 (CaM) 结合区 [6]。本组 TSC2 基因错义突变 42 例共 31 种，其中 22 种发生于上述结构域外。TSC2 基因突变的个案

报道最多：6 例为第 26 号外显子突变 (c.3099delC)，来自同一家系；5 例为第 40 号外显子突变 (c.5238-5255del18bpCATCAAGCGGCTCCGCCA)，来自不同家系；4 例为第 3 号外显子突变 (c.268C>T)，来自不同家系；4 例为第 33 号外显子突变 (c.4037T>C)，来自同一家系。

### 三、基因突变类型

碱基置换包括错义突变和无义突变，其中 TSC1 基因突变碱基置换率约为 41.94% (13/31)、TSC2 基因突变约为 52.27% (69/132，表 1)。除 1 例 TSC2 突变 c.5238-5255del18bpCATCAAGCGGCTCCGCCA 所缺失的碱基数是 3 的整数倍外，其余缺失突变和插入突变均为移码突变 (表 1)。

### 四、临床表现

本组 163 例结节性硬化症患者主要表现为色素

**表 2** 163 例结节性硬化症患者的临床表现[例(%)]  
**Table 2.** Clinical features of 163 TSC patients [case (%)]

| Clinical characteristic | N   | Positive   |
|-------------------------|-----|------------|
| HM                      | 122 | 96 (78.69) |
| FA                      | 128 | 96 (75.00) |
| SEN                     | 56  | 41 (73.21) |
| Seizure                 | 137 | 99 (72.26) |
| Cortical tuber          | 58  | 33 (56.90) |
| Mental retardation      | 132 | 73 (55.30) |
| Shagreen patch          | 78  | 31 (39.74) |
| FFP                     | 44  | 11 (25.00) |
| Renal AML               | 89  | 22 (24.72) |
| Ungual fibroma          | 54  | 13 (24.07) |
| Gingival fibroma        | 41  | 9 (21.95)  |
| CRM                     | 72  | 11 (15.28) |
| Renal cyst              | 89  | 8 ( 8.99)  |
| SEGA                    | 106 | 6 ( 5.66)  |
| RH                      | 48  | 2 ( 4.17)  |

HM, hypomelanotic macule, 色素脱失斑; FA, facial angiofibroma, 面部血管纤维瘤; SEN, subependymal nodule or calcification, 室管膜下结节或钙化灶; FFP, fibrous forehead plaque, 额前纤维斑; AML, angiomyolipoma, 血管肌脂肪瘤; CRM, cardiac rhabdomyoma, 心脏横纹肌瘤; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma, 室管膜下巨细胞型星形细胞瘤; RH, retinal phakomata or hamartoma, 视网膜错构瘤

脱失斑、面部血管纤维瘤、室管膜下结节或钙化灶、癫痫发作等(表2)。

1. 不同性别患者临床特征的比较 对 76 例男性和 70 例女性患者的临床特征进行比较:男性患者中位年龄 7 岁,女性患者中位年龄 13 岁,组间差异无统计学意义( $u = 763.500, P = 0.632$ );男性患者室管膜下结节或钙化灶发生率为 88.89%(24/27),高于女性患者的 53.85%(14/26),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 8.016, P = 0.005$ ;表3)。

2. 家族性与散发性患者临床特征的比较 家族性患者 42 例,中位年龄 14 岁,散发性患者 81 例、中位年龄 6 岁,组间差异具有统计学意义( $u = 249.000, P = 0.017$ )。家族性患者大脑皮质结节发生率为 39.13%(9/23),散发性患者为 73.33%(22/30),组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.273, P = 0.012$ ;表4)。

3. *TSC1* 与 *TSC2* 基因突变患者临床特征的比较 *TSC1* 基因突变患者 31 例、中位年龄 7 岁,*TSC2* 基因突变患者 132 例、中位年龄 8.50 岁,组间差异无统计学意义( $u = 296.500, P = 0.593$ )。*TSC1* 基因突变患者色素脱失斑发生率为 56.52%(13/23)、*TSC2*

基因突变患者为 83.84%(83/99),组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.756, P = 0.009$ ;表5)。

#### 4. 错义突变与其他类型突变临床特征的比较

本研究错义突变 51 例,其他类型突变 112 例,分别为无义突变(31 例)、插入突变(21 例)、缺失突变(38 例)、剪接突变(15 例)和基因大片段缺失(7 例,表1)。其中 1 例缺失突变导致编码蛋白缺失 6 个氨基酸,其余缺失突变和插入突变均引起移码突变;无义突变引起编码蛋白部分截短、剪接突变和基因大片段缺失引起大片段基因插入或缺失、错义突变仅引起 1 个氨基酸改变。将错义突变与其他类型突变进行比较,以明确基因突变导致编码蛋白单个氨基酸改变和多个氨基酸改变后临床表型是否存在差异,结果显示,错义突变患者面部血管纤维瘤发生率为 87.18%(34/39),其他类型突变患者为 69.66%(62/89),组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.438, P = 0.035$ ;表6)。

## 讨 论

结节性硬化症是以多器官、组织缺陷和错构瘤为特征的常染色体显性遗传性疾病,致病基因为定位于第 9 号染色体的 *TSC1* 和定位于 16 号染色体的 *TSC2*。*TSC1* 基因含 23 个外显子,编码蛋白为 Hamartin;*TSC2* 基因含 41 个编码外显子和 1 个无编码意义的引导外显子,编码蛋白为 Tuberin。Hamartin 和 Tuberin 具有高度亲和性,二者形成异源二聚体,其主要功能是抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的信号转导<sup>[7]</sup>。mTOR 在细胞生长和增殖中扮演中央调节者角色<sup>[8]</sup>。此外,Hamartin 和 Tuberin 还能够单独与多种蛋白质结合,参与一系列细胞生命活动的调节过程,但是其中多种过程的作用机制仍未阐明。结节性硬化症患者 *TSC1* 或 *TSC2* 基因发生突变,影响 Hamartin-Tuberin 复合体功能,从而使 mTOR 信号转导通路异常激活,引起多器官损害<sup>[9]</sup>。

本文报告的 3 例患儿具有以下相似点:(1)年龄相仿,均为 5~7 岁。(2)均有抽搐发作,表现为全面性强直-阵挛发作,发病年龄 1~2 岁。(3)存在智力障碍。(4)伴皮肤和神经系统损害症状与体征,符合神经皮肤综合征之特点。其中例 2、例 3 为兄妹,临床表现极为相似,与例 1 的不同点为:(1)例 1 为自发性突变,例 2、例 3 为兄妹,推测致病基因来自父系。(2)3 例均伴皮肤损害但表现不同,例 1 表现为色



**表 3** 男性与女性结节性硬化症患者临床特征的比较 [例(%)]

**Table 3.** Comparison of clinical features between male and female TSC patients [case (%)]

| Item               | Male |            | Female |            | $\chi^2$ value | P value |
|--------------------|------|------------|--------|------------|----------------|---------|
|                    | N    | Positive   | N      | Positive   |                |         |
| HM                 | 64   | 51 (79.69) | 56     | 43 (76.79) | 0.148          | 0.700   |
| FA                 | 63   | 45 (71.43) | 61     | 48 (78.69) | 0.871          | 0.351   |
| SEN                | 27   | 24 (88.89) | 26     | 14 (53.85) | 8.016          | 0.005   |
| Seizure            | 66   | 49 (74.24) | 67     | 46 (68.66) | 0.508          | 0.476   |
| Cortical tuber     | 28   | 15 (53.57) | 27     | 17 (62.96) | 0.498          | 0.480   |
| Mental retardation | 65   | 36 (55.38) | 64     | 36 (56.25) | 0.010          | 0.921   |
| Shagreen patch     | 44   | 17 (38.64) | 32     | 13 (40.63) | 0.031          | 0.861   |
| FFP                | 25   | 8 (32.00)  | 19     | 3 (3/19)   | 0.772          | 0.380   |
| Renal AML          | 47   | 12 (25.53) | 41     | 9 (21.95)  | 0.155          | 0.694   |
| Ungual fibroma     | 29   | 6 (20.69)  | 24     | 6 (25.00)  | 0.139          | 0.709   |
| Gingival fibroma   | 22   | 7 (31.82)  | 19     | 2 (2/19)   | 1.598          | 0.206   |
| CRM                | 39   | 7 (17.95)  | 32     | 4 (12.50)  | 0.091          | 0.763   |
| Renal cyst         | 47   | 4 ( 8.51)  | 41     | 4 ( 9.76)  | 0.000          | 1.000   |
| SEGA               | 55   | 4 ( 7.27)  | 48     | 2 ( 4.17)  | 0.062          | 0.803   |
| RH                 | 28   | 1 ( 3.57)  | 20     | 1 ( 5.00)  | —              | 1.000   |

—, Fisher's exact test. HM, hypomelanotic macule, 色素脱失斑; FA, facial angiofibroma, 面部血管纤维瘤; SEN, subependymal nodule or calcification, 室管膜下结节或钙化灶; FFP, fibrous forehead plaque, 额前纤维斑; AML, angiomyolipoma, 血管肌脂肪瘤; CRM, cardiac rhabdomyoma, 心脏横纹肌瘤; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma, 室管膜下巨细胞型星形细胞瘤; RH, retinal phakomata or hamartoma, 视网膜错构瘤

**表 4** 家族性与散发性结节性硬化症患者临床特征的比较 [例(%)]

**Table 4.** Comparison of clinical features between familial and sporadic TSC patients [case (%)]

| Item               | Familial |            | Sporadic |            | $\chi^2$ value | P value |
|--------------------|----------|------------|----------|------------|----------------|---------|
|                    | N        | Positive   | N        | Positive   |                |         |
| HM                 | 36       | 29 (80.56) | 67       | 50 (74.63) | 0.461          | 0.497   |
| FA                 | 40       | 32 (80.00) | 69       | 49 (71.01) | 1.071          | 0.301   |
| SEN                | 23       | 16 (69.57) | 28       | 22 (78.57) | 0.539          | 0.463   |
| Seizure            | 42       | 29 (69.05) | 72       | 48 (66.67) | 0.069          | 0.793   |
| Cortical tuber     | 23       | 9 (39.13)  | 30       | 22 (73.33) | 6.273          | 0.012   |
| Mental retardation | 42       | 20 (47.62) | 70       | 36 (51.43) | 0.152          | 0.696   |
| Shagreen patch     | 28       | 10 (35.71) | 47       | 20 (42.55) | 0.342          | 0.559   |
| FFP                | 10       | 2 (2/10)   | 34       | 9 (26.47)  | 0.000          | 1.000   |
| Renal AML          | 27       | 4 (14.81)  | 57       | 14 (24.56) | 1.034          | 0.309   |
| Ungual fibroma     | 19       | 4 (4/19)   | 34       | 8 (23.53)  | 0.000          | 1.000   |
| Gingival fibroma   | 9        | 3 (3/ 9)   | 31       | 5 (16.13)  | 0.439          | 0.508   |
| CRM                | 17       | 2 (2/17)   | 52       | 8 (15.38)  | 0.000          | 1.000   |
| Renal cyst         | 27       | 1 ( 3.70)  | 57       | 7 (12.28)  | 0.727          | 0.394   |
| SEGA               | 36       | 1 ( 2.78)  | 66       | 5 ( 7.58)  | 0.296          | 0.587   |
| RH                 | 14       | 0 (0/14)   | 34       | 2 ( 5.88)  | —              | 1.000   |

—, Fisher's exact test. HM, hypomelanotic macule, 色素脱失斑; FA, facial angiofibroma, 面部血管纤维瘤; SEN, subependymal nodule or calcification, 室管膜下结节或钙化灶; FFP, fibrous forehead plaque, 额前纤维斑; AML, angiomyolipoma, 血管肌脂肪瘤; CRM, cardiac rhabdomyoma, 心脏横纹肌瘤; SEGA, subependymal giant cell astrocytoma, 室管膜下巨细胞型星形细胞瘤; RH, retinal phakomata or hamartoma, 视网膜错构瘤。The same as tables below

素脱失斑和面部血管纤维瘤,例2和例3则为背部盗汗样斑。(3)治疗反应不同,例1规律服用左乙拉西坦2年余,现已停药,近1年无抽搐发作;例2、例3服用托吡酯、丙戊酸钠、硝基安定、左乙拉西坦数年,仍反复抽搐发作,1年前家属自行停药,抽搐发作反而逐渐减少,近6个月来无发作。(4)基因突变特点不同,例1为TSC2基因突变(c.826-827delAT, p. Met276Valfs\*61), cDNA第826和827位碱基缺失(A和T),导致第276位密码子由编码蛋氨酸变为编码缬氨酸,并使氨基酸序列在第337位提前出现终止密码子,产生截短蛋白;例2、例3为TSC1基因突变,第7号外显子缺失,影响其编码的Hamartin功能。

本文综合分析我国163例结节性硬化症患者基因突变位点,发现其分布特点与国外文献报道基本一致<sup>[10]</sup>。TSC1基因突变发生在第15、21、18号外显子较为多见,而TSC2基因突变则以第37、40、33号外显子为主,但无明显突变热点,与LOVD数据库([http://chromium.liacs.nl/lovd/index.php?select\\_db=](http://chromium.liacs.nl/lovd/index.php?select_db=)

TSC1or\_db=TSC2)的统计结果相似。结节性硬化症为常染色体显性遗传性疾病,TSC基因一旦发生致病性突变,多引起严重临床症状,较难婚配和生育后代,突变基因难以遗传下来;此外,TSC1和TSC2基因碱基数较多、外显子较多,有一定的随机突变率,因此,该病虽呈显性遗传,但反以散发性病例多见。TSC基因突变多为自发性,可以解释TSC基因无突变热点的现象。

Hamartin与其他已知蛋白无明显同源性,主要功能是稳定Tuberin并防止其变性。Hamartin定位于细胞中心体,负向调节Polo样激酶1活性,后者是维持细胞周期的关键物质。此外,Hamartin与ERM家族中肌动蛋白结合蛋白(ABP)相互作用,调节黏着斑的形成。与Hamartin相反,Tuberin由于具有GTP酶活性而与其他GTP酶活性蛋白具有明显的同源性,对小G蛋白Rheb及其下游通路蛋白的翻译和细胞增殖具有主要调节作用<sup>[11]</sup>。TSC2基因包含的外显子较TSC1基因多,随机发生致病性突变的概率

**表 5** *TSC1* 与 *TSC2* 基因突变结节性硬化症患者临床特征的比较 [例(%)]

**Table 5.** Comparison of clinical features between TSC patients with *TSC1* mutation and *TSC2* mutation [case (%)]

| Item               | <i>TSC1</i> |            | <i>TSC2</i> |            | $\chi^2$ value | P value |
|--------------------|-------------|------------|-------------|------------|----------------|---------|
|                    | N           | Positive   | N           | Positive   |                |         |
| HM                 | 23          | 13 (56.52) | 99          | 83 (83.84) | 6.756          | 0.009   |
| FA                 | 22          | 14 (63.64) | 106         | 82 (77.36) | 1.830          | 0.176   |
| SEN                | 11          | 8 (8/11)   | 45          | 33 (73.33) | 0.000          | 1.000   |
| Seizure            | 23          | 15 (65.22) | 114         | 84 (73.68) | 0.685          | 0.408   |
| Cortical tuber     | 11          | 3 (3/11)   | 47          | 30 (63.83) | 3.481          | 0.062   |
| Mental retardation | 23          | 10 (43.48) | 109         | 63 (57.80) | 1.576          | 0.209   |
| Shagreen patch     | 16          | 7 (7/16)   | 62          | 24 (38.71) | 0.135          | 0.713   |
| FFP                | 11          | 2 (2/11)   | 33          | 9 (27.27)  | 0.040          | 0.841   |
| Renal AML          | 15          | 3 (3/15)   | 64          | 9 (14.06)  | 0.031          | 0.859   |
| Ungual fibroma     | 8           | 1 (1/ 8)   | 46          | 12 (26.09) | 0.146          | 0.703   |
| Gingival fibroma   | 8           | 1 (1/ 8)   | 34          | 8 (23.53)  | 0.042          | 0.837   |
| CRM                | 13          | 0 (0/13)   | 59          | 11 (18.64) | 1.602          | 0.206   |
| Renal cyst         | 15          | 1 (1/15)   | 74          | 7 ( 9.46)  | 0.000          | 1.000   |
| SEGA               | 19          | 1 (1/19)   | 87          | 5 ( 5.75)  | 0.000          | 1.000   |
| RH                 | 7           | 1 (1/ 7)   | 38          | 2 ( 5.26)  | —              | 0.405   |

**表 6** 错义突变与其他类型突变结节性硬化症患者临床特征的比较 [例(%)]

**Table 6.** Comparison of clinical features between TSC patients with missense and other mutations [case (%)]

| Item               | Missense |            | Other mutations |            | $\chi^2$ value | P value |
|--------------------|----------|------------|-----------------|------------|----------------|---------|
|                    | N        | Positive   | N               | Positive   |                |         |
| HM                 | 41       | 35 (85.37) | 81              | 61 (75.31) | 1.642          | 0.200   |
| FA                 | 39       | 34 (87.18) | 89              | 62 (69.66) | 4.438          | 0.035   |
| SEN                | 20       | 13 (65.00) | 36              | 28 (77.78) | 1.070          | 0.301   |
| Seizure            | 45       | 34 (75.56) | 92              | 65 (70.65) | 0.362          | 0.547   |
| Cortical tuber     | 20       | 8 (40.00)  | 38              | 25 (65.79) | 3.554          | 0.059   |
| Mental retardation | 40       | 22 (55.00) | 92              | 51 (55.43) | 0.002          | 0.963   |
| Shagreen patch     | 20       | 11 (55.00) | 58              | 20 (34.48) | 2.614          | 0.106   |
| FFP                | 12       | 2 (2/12)   | 32              | 9 (28.13)  | 0.153          | 0.696   |
| Renal AML          | 26       | 5 (19.23)  | 63              | 17 (26.98) | 0.595          | 0.441   |
| Ungual fibroma     | 14       | 3 (3/14)   | 40              | 10 (25.00) | 0.000          | 1.000   |
| Gingival fibroma   | 13       | 3 (3/13)   | 28              | 6 (21.43)  | 0.000          | 1.000   |
| CRM                | 23       | 5 (21.74)  | 49              | 6 (12.24)  | 0.480          | 0.488   |
| Renal cyst         | 26       | 2 ( 7.69)  | 63              | 6 ( 9.52)  | 0.000          | 1.000   |
| SEGA               | 31       | 1 ( 3.23)  | 75              | 5 ( 6.67)  | 0.055          | 0.814   |
| RH                 | 17       | 2 (2/17)   | 31              | 0 ( 0.00)  | —              | 0.121   |

大,故 *TSC2* 基因突变率较 *TSC1* 基因高,本组有 80.98% 患者 (132/163) 发生 *TSC2* 突变、19.02% (31/163) 发生 *TSC1* 突变,前者约为后者的 4 倍,与文献报道的结果相近<sup>[12]</sup>。*TSC2* 基因编码的 Tuberin 结构和功能十分复杂,故其突变可以引起严重的临床表现。有研究显示,与 *TSC1* 突变相比,*TSC2* 突变患者癫痫发作起始年龄更小、发生认知损害的概率更高、大脑皮质结节更多且占脑体积的比例更大<sup>[13]</sup>。本组 *TSC2* 基因突变患者色素脱失斑发生率较 *TSC1* 基因突变患者高。本组错义突变 51 例,其他类型突变 112 例,前者仅引起编码蛋白的 1 个氨基酸改变,后者多导致移码突变,使其所编码的蛋白在突变位点以后的序列完全改变,甚至提前出现终止密码子,从而失去正常生物学功能。错义突变患者面部血管纤维瘤发生率较其他类型突变高,但其他临床表现无明显差异。Au 等<sup>[10]</sup>根据基因突变是否造成阅读框改变继而产生不成熟的截短蛋白,分为不成熟蛋白突变和错义突变两种类型,除甲周纤维瘤和非肾脏错构瘤发生率较低外,临床表型无明显差异。由此可见,错义突变与其他类型突变导致的临床表型差异并不明显,其原因尚待进一步深入研究。

结节性硬化症临床表现复杂多样,个体差异大,基因突变多样,无热点突变。对基因型与临床

表型之间的关系进行深入研究,将为个体化治疗和预后评价提供理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*, 2013, 49:243-254.
- [2] van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, Lindhout D, van den Ouweland A, Halley D, Young J, Burley M, Jeremiah S, Woodward K, Nahmias J, Fox M, Ekong R, Osborne J, Wolfe J, Povey S, Snell RG, Cheadle JP, Jones AC, Tachataki M, Ravine D, Sampson JR, Reeve MP, Richardson P, Wilmer F, Munro C, Hawkins TL, Sepp T, Ali JB, Ward S, Green AJ, Yates JR, Kwiatkowska J, Henske EP, Short MP, Haines JH, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ. Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science*, 1997, 277:805-808.
- [3] European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*, 1993, 75:1305-1315.
- [4] Li YQ, Cao JQ, Yang J, Zhang BF, Feng SW, Wang YY, Zhang Y, Chen F, Kong J, Zheng MY, Zhang X, Zhang C. Clinical features and genetic analysis of tuberous sclerosis pedigrees. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12: 300-306. [李亚勤, 操基清, 杨娟, 张保锋, 冯善伟, 王艳云, 张瑶, 陈菲, 孔杰, 郑民纓, 张旭, 张成. 结节性硬化症家系临床特点与基因分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12: 300-306.]
- [5] Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J*

Child Neurol, 1998, 13:624-628.

[6] Pradhan SA, Rather MI, Tiwari A, Bhat VK, Kumar A. Evidence that TSC2 acts as a transcription factor and binds to and represses the promoter of Epiregulin. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42:6243-6255.

[7] Ehninger D. From genes to cognition in tuberous sclerosis: implications for mTOR inhibitor -based treatment approaches. *Neuropharmacology*, 2013, 68:97-105.

[8] Shimobayashi M, Hall MN. Making new contacts: the mTOR network in metabolism and signalling crosstalk. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15:155-162.

[9] Curatolo P, Maria BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111:323-331.

[10] Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, Wheless JW, Baumgartner JE, Roa BB, Wilson CM, Smith - Knuppel TK, Cheung MY, Whittemore VH, King TM, Northrup H. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*, 2007, 9:88-100.

[11] Fu C, Ess KC. Conditional and domain-specific inactivation of the Tsc2 gene in neural progenitor cells. *Genesis*, 2013, 51:284-292.

[12] Napolioni V, Moavero R, Curatolo P. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. *Brain Dev*, 2009, 31:104-113.

[13] van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet*, 2012, 20:510-515.

(收稿日期:2015-01-15)

· 临床医学图像 ·

纤维型(纤维母细胞型)脑膜瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.04.017

Fibrous (fibroblastic) meningioma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: ll934065@126.com)

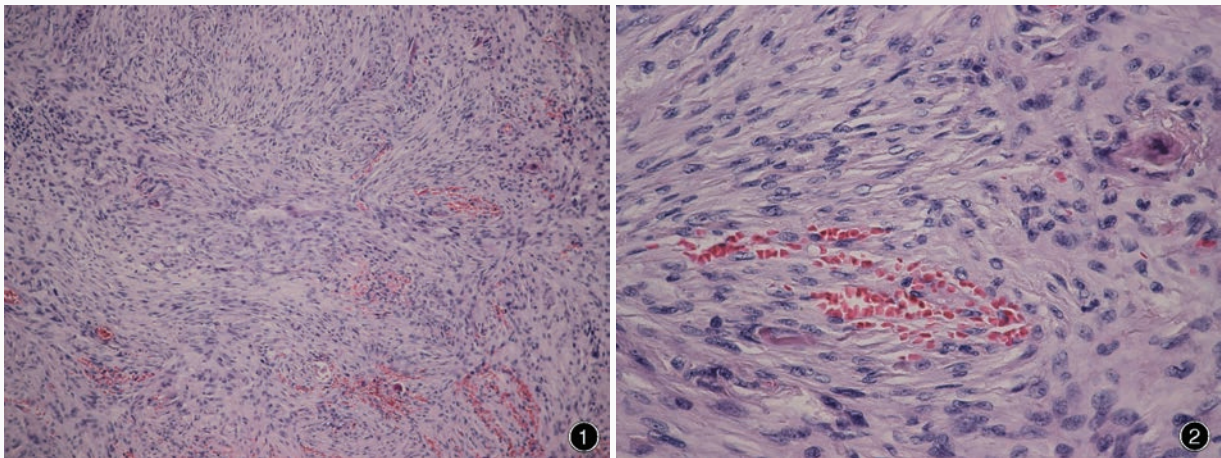


图1 光学显微镜观察显示,纤维型(纤维母细胞型)脑膜瘤细胞呈束状交叉排列,细胞间胶原纤维数量不等 HE染色 低倍放大 图2 光学显微镜观察显示,纤维型(纤维母细胞型)脑膜瘤细胞胞核细长,局部仍具有脑膜皮型脑膜瘤细胞特点 HE染色 高倍放大

Figure 1 Optical microscopy findings. Fibrous (fibroblastic) meningioma with intersecting fascicles of spindle cells and variable intercellular collagen deposition could be found. HE staining low power magnified Figure 2 Optical microscopy findings. Fibrous (fibroblastic) meningioma cells had elongate nuclei, but retained the features of meningeal cells. HE staining high power magnified

纤维型(纤维母细胞型)脑膜瘤细胞密度相对较低,纤维母细胞样梭形细胞呈平行或束状交叉排列在富于胶原纤维和网状纤维的基质内(图1),“漩涡”状结构、砂粒体结构和核内假包涵体不常见。胞核呈卵圆形或细长,局部仍具有脑膜皮型脑膜瘤细胞特点(图2)。纤维型(纤维母细胞型)脑膜瘤细胞形成宽的束状结构,细胞间胶原纤维数量不等,在部分病例中可见数量较多的胶原纤维。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)