

# 原发性家族性脑钙化研究进展

陈悠 岑志栋 罗巍

**【摘要】** 原发性家族性脑钙化是一组以双侧对称性基底节区及其他脑区钙化为影像学特点的神经变性病,可伴多种神经精神症状,具有高度临床和遗传异质性。目前已知的 4 种致病基因(*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR1*)及其相关功能研究提示原发性家族性脑钙化可能与细胞内外无机磷转运障碍和血-脑屏障损害相关。本文拟对近年原发性家族性脑钙化诊断标准、分子遗传学机制、基因型与临床表型相关性、治疗等方面研究进展进行概述。

**【关键词】** 钙质沉着症; 脑疾病; 综述

## Recent study on primary familial brain calcification

CHEN You, CEN Zhi-dong, LUO Wei

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China

Corresponding author: LUO Wei (Email: luoweirock@126.com)

**【Abstract】** Primary familial brain calcification (PFBC), characterized by bilateral, symmetric calcifications in basal ganglia and other brain regions and visualized in neuroimaging and neuropsychiatric manifestations variable in type and severity, is a neurodegenerative disorder with clinical and genetic heterogeneity. The discovery of causative genes (namely *SLC20A2*, *PDGFRB*, *PDGFB* and *XPR1*) and functional studies indicated that PFBC may be related to inorganic phosphate transport dysfunction and blood-brain barrier deficiency. Since the understanding of PFBC has advanced dramatically in recent years, this review focuses on diagnosis, molecular genetics, genotype-phenotype relationship and treatment in PFBC.

**【Key words】** Calcinosis; Brain diseases; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571089).

原发性家族性脑钙化(PFBC)是一组以双侧对称性基底节区钙化,亦可累及小脑齿状核、半卵圆中心、大脑皮质、中脑和脑桥等其他脑区为特征的神经系统遗传性疾病,伴运动障碍、构音障碍、癫痫发作、共济失调、认知功能障碍以及心境障碍、强迫症等神经精神症状<sup>[1-2]</sup>,具有高度临床异质性和遗传异质性,血清钙、血清磷、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶(ALP)等均于正常水平<sup>[3]</sup>。本文拟对原发性家族性脑钙化诊断标准、分子遗传学机制、基因型与临床表型相关性、治疗等方面进展进行概述。

### 一、疾病命名

1850年,Delacour<sup>[4]</sup>报告首例颅内钙化患者,临床主要表现为双下肢僵硬、无力伴震颤,尸检显示颅内钙化灶以双侧纹状体区为主。1930年,Fahr<sup>[5]</sup>报告1例痴呆患者,尸检显示半卵圆中心区和纹状体区钙化灶,尽管该个案报道既非首例,也未对理解疾病做出实质性贡献,但“Fahr病(FD)”的称法一直沿用至今,用以描述以基底节区为主的特发性颅内钙化。此后文献又陆续出现30余种命名,如Fahr综合征(FS)、双侧纹状体-苍白球-齿状核钙质沉着(BSPDC)等<sup>[3]</sup>。1977年,Boller等<sup>[6]</sup>提出“家族性特发性脑钙化”的概念,首次强调疾病的家族遗传性特点。自20世纪90年代开始,全世界范围内广泛开展关于疾病的遗传学研究。早期遗传学研究多以“特发性基底节区钙化(IBGC)”命名<sup>[7]</sup>,故在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)也沿用这一术

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.07.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571089)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院神经内科

通讯作者:罗巍(Email:luoweirock@126.com)

语,根据报道时间顺序,依次命名为 IBGC1~6 型。鉴于此类患者的颅内钙化灶不仅局限于基底节区,且致病基因的发现使“特发性”名不副实,因此,近年来有学者建议将其命名为“原发性家族性脑钙化”<sup>[8]</sup>,本文也使用这一最新术语。

## 二、诊断标准

原发性家族性脑钙化具有高度临床异质性,可终身无症状,也可于不同年龄段发病,表现为严重程度不一、临床症状各异的神经精神症状,因此,有学者认为临床症状并非诊断必要条件<sup>[2]</sup>。既往报道的致病基因明确的原发性家族性脑钙化患者,临床症状外显率仅为 61%(95%CI:0.560~0.720),而影像学外显率达 100%<sup>[9]</sup>。作为诊断依据,影像学敏感性较高,但原发性家族性脑钙化的影像学表现缺乏特异性,表现为双侧基底节区钙化,伴或不伴其他脑区受累,这一特点也可见于正常老龄化过程或继发于代谢性、自身免疫性、线粒体相关等 50 余种病因<sup>[10]</sup>。因此,准确区分生理性或病理性钙化以及排查其他可能病因对诊断至关重要。Nicolas 等<sup>[2]</sup>于 2013 年率先提出一种评分体系,对 CT 显示的颅内钙化灶进行量化评价(表 1),该方法对 18 个脑区进行评价,即左侧和右侧豆状核、左侧和右侧尾状核、左侧和右侧丘脑、左侧和右侧大脑皮质下白质、左侧和右侧内囊、大脑皮质、左侧和右侧小脑半球、小脑蚓部、左侧和右侧中脑、脑桥、延髓,再将各脑区评分相加获得总钙化分数(TCS)。他们将 600 例神经科住院患者的头部 CT 资料根据年龄分为 3 组(<40 岁组、40~岁组和 ≥60 岁组,每组各 200 例),计算年龄相关钙化阈值,即该年龄段人群总钙化分数第 99 百分位数值,结果显示,3 组患者年龄相关钙化阈值分别为 0、4 和 5 分<sup>[2]</sup>。Nicolas 等<sup>[2]</sup>的诊断标准具备以下 3 项内容:(1)双侧豆状核钙化。(2)总钙化分数大于相应年龄段年龄相关钙化阈值。(3)排除其他可能引起基底节区钙化的疾病,如特发性甲状旁腺功能减退症、假性甲状旁腺功能减退症、线粒体脑肌病(ME)、DiGeorge 综合征、Kenny-Caffey 综合征、Aicardi-Goutières 综合征、Coats 叠加综合征、Labrune 综合征、Nasu-Hakola 病、Cockayne 综合征、二氢蝶啶还原酶缺乏症等<sup>[11]</sup>。该诊断标准具有良好的循证医学基础,但针对的是法国人群,中国人群尚未开展此类研究,不同种族的生理性年龄相关钙化阈值是否存有差异尚待进一步探究。

随着致病基因的相继鉴定与克隆,分子诊断技

表 1 Nicolas 等<sup>[2]</sup>的颅内钙化评分体系

Table 1. Intracranial Calcification Rating Scale (Nicolas, et al)<sup>[2]</sup>

Score	Definition
0	Absent calcification
1	Punctate calcification
2	Faint calcification, defined by a small calcified area and an intermediate apparent density
3	Moderate calcification, defined by a maximal apparent density (appearing homogeneously hyperdense) but not covering a large proportion of the location
4	Severe calcification, defined by a maximal apparent density and covering a large proportion of the location
5	Severe (defined as the Score 4) and confluent with at least one severe calcification of an adjacent location (only among the other locations scored)

术对明确诊断原发性家族性脑钙化也日趋重要。总结基因检测阳性患者的临床特点可能为制定基因检测相关指南提供指导。2016 年,Crütz 等<sup>[12]</sup>提出,根据影像学 and 年龄预测致病性突变概率,并将脑区分为 4 个区域,即基底节区(包括尾状核、壳核和苍白球)、丘脑和下丘脑神经核团、小脑、大脑皮质,存在以下情况者提示基因检测结果可能呈阳性:20~40 岁患者上述 4 个区域中至少 1 个存在双侧钙化灶,或者 41~70 岁患者上述 4 个区域中至少 2 个存在双侧钙化灶。他们在 1 个原发性家族性脑钙化家系(致病基因为 *SLC20A2* 基因)中采用这一方法,其灵敏度为 100%、特异度为 92.3%<sup>[12]</sup>。该项诊断技术的准确性尚待在更多的原发性家族性脑钙化家系或散发性患者中验证。

## 三、分子遗传学机制

原发性家族性脑钙化具有高度遗传异质性,迄今共发现 4 种致病基因(表 2)。2012 年,Wang 等<sup>[17]</sup>采用全基因组微卫星标记连锁分析,首次将原发性家族性脑钙化致病基因定位于 8p12~q11.23,并通过候选基因鉴定出首个致病基因 *SLC20A2*。此后,其他研究团队采用全外显子测序(WES)或全基因组测序(WGS)先后鉴定出原发性家族性脑钙化致病基因 *PDGFRB*<sup>[18]</sup>、*PDGFB*<sup>[19]</sup>和 *XPR1*<sup>[20]</sup>。然而目前仍有大量散发性或明确家族史的原发性家族性脑钙化患者未携带已知基因的致病性突变,其致病基因尚待进一步鉴定和分析。

上述已知致病基因相关功能研究显示,原发性家族性脑钙化发病机制可能与细胞内外无机磷转运障碍和血-脑屏障(BBB)损害相关。

### 1. *SLC20A2* 和 *XPR1* 基因突变影响细胞内外无

表 2 原发性家族性脑钙化致病基因

Table 2. Causative genes of PFBC

Phenotype	Year of identification	Inheritance	OMIM	Gene	Locus
IBGC1*	2012	AD	213600	<i>SLC20A2</i>	8p11.21
IBGC4	2009	AD	615007	<i>PDGFRB</i>	2q37
IBGC5	2013	AD	615483	<i>PDGFB</i>	5q32
IBGC6	2013	AD	616413	<i>XPR1</i>	22q13.1

\*The symbol IBGC3 previously referred to the locus on chromosome 8p11 that included the *SLC20A2* gene<sup>[13]</sup>. However, the family that originally defined as the putative IBGC1 locus on chromosome 14q<sup>[14]</sup> was later found to carry a pathogenic mutation in the *SLC20A2* gene, and the family that originally defined as the putative IBGC2 locus on chromosome 2q37<sup>[15]</sup> was also found to carry a pathogenic mutation in the *SLC20A2* gene<sup>[12,16]</sup>. Thus, the symbol IBGC1 now refers to the disorder caused by mutation in the *SLC20A2* gene on chromosome 8p11 and the symbol IBGC3 is no longer used. IBGC3 型致病基因原定位于 8p11(*SLC20A2* 基因定位于此)<sup>[13]</sup>, 而原定位于 14q 的 IBGC1 型<sup>[14]</sup>和原定位于 2q37 的 IBGC2 型<sup>[15]</sup>均证实系 *SLC20A2* 基因突变所致<sup>[12,16]</sup>, 故目前的 IBGC1 型指 *SLC20A2* 基因突变导致的疾病。OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, 在线人类孟德尔遗传数据库; IBGC, idiopathic basal ganglion calcification, 特发性基底节区钙化; AD, autosomal dominant, 常染色体显性遗传

机磷转运 (1)*SLC20A2* 基因:*SLC20A2* 基因可以编码 III 型钠磷协同转运体 2(PiT2), 后者高表达于神经元、星形胶质细胞和血管内皮细胞, 主要分布于大脑皮质、基底节和黑质<sup>[21]</sup>, 与 *SLC20A1* 基因编码的 III 型钠磷协同转运体 1(PiT1) 共同调节细胞内外无机磷转运过程。2012 年, Wang 等<sup>[17]</sup>在非洲爪蟾卵母细胞中导入原发性家族性脑钙化的突变型 PiT2 蛋白(p.Ser601Trp、p.Ser601Leu、p.Thr595Met、p.Glu575Lys、p.Gly498Arg 和 p.Val42del) 载体, 结果显示, 突变型 PiT2 蛋白向细胞内转运无机磷活性明显下降, 证实 *SLC20A2* 基因突变可以导致细胞内外无机磷转运障碍。2013 年, Jensen 等<sup>[22]</sup>构建 *Slc20a2* 纯合基因敲除小鼠模型, 发现 19 周龄小鼠丘脑、基底节和大脑皮质等部位均出现钙化灶, 从动物模型水平证实 PiT2 蛋白功能缺失可以导致颅内钙化; 病理学检查显示, 脑组织钙盐颗粒沿血管分布, 与原发性家族性脑钙化患者尸检结果一致, 提示突变型 PiT2 蛋白可能与血管钙化有关。研究显示, PiT2 蛋白功能缺失可以引起局部细胞外无机磷水平升高, 而细胞外高水平无机磷可以诱导血管平滑肌细胞钙化<sup>[23-25]</sup>。Wallingford 等<sup>[26]</sup>通过小干扰 RNA (siRNA) 敲除小鼠血管平滑肌细胞 *SLC20A2* 基因, 经高水平无机磷诱导后, 实验组钙化程度显著高于对照组, 推测 *SLC20A2* 基因致病性突变可以导致

PiT2 蛋白功能缺失, 局部无机磷代谢异常, 使血管平滑肌细胞对高水平无机磷诱导钙化的易感性增强, 从而导致钙化。(2)*XPR1* 基因:*XPR1* 基因编码一种多重跨膜蛋白, 表达于神经干细胞和脑组织, 近年研究显示其可以介导无机磷的输出功能<sup>[27]</sup>。2015 年, Legati 等<sup>[20]</sup>在人胚肾细胞 293(HEK293) 中导入原发性家族性脑钙化突变型 XPR1 蛋白(p.Ser136Asn、p.Leu140Pro、p.Leu145Pro 和 p.Leu218Ser) 载体, 结果显示, 突变型 XPR1 蛋白介导的无机磷输出功能损害, 导致细胞内无机磷水平升高, 细胞内钙和无机磷沉积增加。

2. *PDGFRB* 和 *PDGFB* 基因突变破坏血-脑屏障完整性 (1)*PDGFRB* 基因:*PDGFRB* 基因编码血小板源性生长因子受体β(PDGFRβ), 属 III 型酪氨酸激酶受体家族, 于神经元、脉络丛、血管平滑肌细胞和周细胞中均有表达, 主要分布于基底节和小脑齿状核<sup>[28-30]</sup>。*PDGFRB* 基因功能获得型突变与功能缺失型突变可以导致不同疾病, 前者导致婴儿型肌纤维瘤病<sup>[31]</sup>和 Penttinen 综合征<sup>[32]</sup>, 后者导致原发性家族性脑钙化<sup>[33]</sup>。(2)*PDGFB* 基因:*PDGFB* 基因编码血小板源性生长因子 B(PDGFB), 是 PDGFRβ 主要配体, 表达于血管内皮细胞、巨核细胞和神经元<sup>[34]</sup>。PDGFB/PDGFRβ 信号转导通路在脑血管周细胞发育过程中发挥关键作用, 周细胞对维持血-脑屏障完整性至关重要<sup>[35]</sup>。Keller 等<sup>[19]</sup>构建 *PDGFB* 基因保留结构域纯合敲除小鼠模型 *Pdgbret/ret*, 结果显示, 小鼠中脑、丘脑、脑桥、基底前脑等部位均出现年龄依赖性钙化灶。在 *PDGFB* 基因纯合敲除小鼠模型 *Pdgbf-/-* 中导入 2 个拷贝的野生型 *PDGFB* 基因, 可以防止颅内钙化; 而导入 1 个拷贝的野生型 *PDGFB* 基因仍可发生钙化<sup>[19]</sup>。*PDGFRB* 基因与 *PDGFB* 基因的相关研究显示, 血-脑屏障完整性破坏可能是原发性家族性脑钙化发病机制之一<sup>[18-19]</sup>。

#### 四、基因型与临床表型的相关性

原发性家族性脑钙化具有高度临床异质性和遗传异质性, 探讨基因型与临床表型的相关性对诊断与治疗的精准化具有重要意义。2013 年, Nicolas 等<sup>[2]</sup>在发现原发性家族性脑钙化第 2 个致病基因 *PDGFRB* 后, 首次对不同基因型与临床表型的相关性进行研究, 共纳入 25 例携带 *SLC20A2* 基因(4 例散发性患者, 6 例来自 2 个原发性家族性脑钙化家系) 或 *PDGFRB* 基因(2 例散发性患者, 13 例来自 1 个原发性家族性脑钙化家系) 突变的原发性家族性脑钙

化患者,结果显示,二者临床症状无差异,但携带 *SLC20A2* 基因突变者总钙化分数高于携带 *PDGFRB* 基因突变者。2015 年, Tadic 等<sup>[9]</sup> 纳入 15 篇文献(2012 年 1 月 1 日-2014 年 5 月 31 日)共 179 例致病基因(*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*)明确的原发性家族性脑钙化患者,其中 162 例来自 25 个原发性家族性脑钙化家系, *SLC20A2* 基因突变最为常见占 66.5%(12 例同时携带 *THAP1* 基因突变而未纳入统计分析), *PDGFB* 和 *PDGFRB* 基因突变分别占 17.9% 和 8.9%, 结果显示, 所有患者均存在颅内钙化灶, 病变部位依次为基底节区(70.6%)、皮质下白质(40.8%)、小脑(34.1%)和丘脑(28.5%); 平均发病年龄(27.90±22.30)岁, 携带不同致病基因的患者发病年龄差异未达到统计学意义; 运动障碍是最常见的临床症状, 主要包括帕金森综合征(12%)和肌张力障碍(19%)。2017 年, Batla 等<sup>[36]</sup> 纳入 20 篇文献(2012 年 1 月 1 日-2016 年 11 月 7 日)共 137 例致病基因(*SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB*、*XPR1*)明确的原发性家族性脑钙化患者, 来自 34 个原发性家族性脑钙化家系, *SLC20A2* 基因突变最为常见(54.74%, 75/137), *PDGFB*、*PDGFRB*、*XPR1* 基因突变分别占 31.39%(43/137)、9.49%(13/137)和 4.38%(6/137), 结果显示, 与其他致病基因相比, 携带 *SLC20A2* 基因突变的患者表现为帕金森病的概率更高, 且丘脑和齿状核受累更常见; 携带 *PDGFB* 基因突变的患者伴头痛的概率更高, 但进一步研究显示, 在大多数家系中这一症状并未与疾病共分离, 提示二者可能不存在因果关系; 携带 *PDGFRB* 基因突变的患者发病年龄更早、头痛和抑郁症状更常见, 但差异未达到统计学意义; 携带 *XPR1* 基因突变的患者出现认知功能障碍的概率更高、大脑皮质受累更常见, 由于 *XPR1* 基因是新发现的致病基因且纳入的病例数较少, 携带该基因突变的患者临床特点尚待进一步研究。上述研究均存在一定局限性, 如选择偏倚、某些致病基因的纳入病例数较少、不同研究对临床表型的描述无统一规范等。随着相关术语的规范化, 更多个案报道和人群筛查的研究, 将有助于进一步明确基因型与临床表型的相关性, 为原发性家族性脑钙化的诊断与治疗提供指导。

## 五、治疗

目前, 原发性家族性脑钙化主要以对症治疗为主, 包括左旋多巴治疗帕金森综合征、抗癫痫药物(AEDs)控制癫痫发作等, 然而尚无有效方法可以阻

断或延缓颅内钙化进展。Manyam<sup>[3]</sup> 采用钙拮抗剂尼莫地平进行治疗, 效果不甚理想。二膦酸盐类药物由于其在骨骼重建相关疾病(如 Paget 病、骨质疏松症、多发性骨髓瘤、恶性肿瘤骨转移等)中的广泛应用<sup>[37]</sup>, 获得研究者们的青睐。二膦酸盐类药物可以抑制钙和无机磷沉积, 阻断非结晶型磷酸钙转变为羟基磷灰石, 延缓磷灰石结晶进一步聚集<sup>[38]</sup>, 此外, 二膦酸盐类药物还可以透过血-脑屏障, 这一特性使其成为绝佳的候选药物。自 1998 年 Loeb<sup>[39]</sup> 率先采用二膦酸盐类药物依替膦酸钠治疗 1 例原发性家族性脑钙化患者后, 陆续有研究者进行类似尝试, 发现部分患者某些临床症状有所改善, 但颅内钙化程度并无变化<sup>[40-41]</sup>。由于存在样本量少、对照组缺乏、随访时间短等局限性, 依替膦酸钠的疗效仍不确定, 尚待进一步研究证实。近年来, 随着致病基因的相继发现和相关功能研究的逐步深入, 有助于阐明原发性家族性脑钙化的分子遗传学机制, 可能为研发新的治疗方法提供思路。

综上所述, 原发性家族性脑钙化是一种具有高度临床异质性和遗传异质性的神经变性病。鉴别生理性钙化与病理性钙化是诊断原发性家族性脑钙化的要点和难点。目前已鉴定和克隆出 4 种致病基因, 即 *SLC20A2*、*PDGFRB*、*PDGFB* 和 *XPR1*, 相关功能研究提示其发病机制可能与细胞内外无机磷转运障碍和血-脑屏障损害相关。由于研究纳入的样本量较少、选择偏倚、描述用语不规范等局限性, 原发性家族性脑钙化基因型与临床表型的相关性尚不确定, 尚待进一步研究。目前主要以对症治疗为主。未来随着更多致病基因的鉴定和相关功能研究的开展, 对原发性家族性脑钙化将有更深入的认识, 有助于进一步规范诊断流程、阐明分子遗传学机制、明确基因型与临床表型的相关性、研发有效的治疗方法等。

## 参 考 文 献

- [1] Zhao YC. Advances in idiopathic basal ganglia calcification. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:27-29. [赵迎春. 原发性基底节钙化研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:27-29.]
- [2] Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, Guyant-Maréchal L, Le Ber I, Pariente J, Labauge P, Ayrignac X, Defebvre L, Maltête D, Martinaud O, Lefaucheur R, Guillin O, Wallon D, Chaumette B, Rondepierre P, Derache N, Fromager G, Schaeffer S, Krystkowiak P, Verny C, Jurici S, Sauvée M, Vérin M, Lebouvier T, Rouaud O, Thauvin-Robinet C, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Campion D, Hannequin D; French IBGC Study Group. Phenotypic spectrum of probable

- and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. *Brain*, 2013, 136:3395-3407.
- [3] Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11:73-80.
- [4] Delacour A. Ossification des capillaires du cerveau. *Ann Med Psychol*, 1850, 2:458-461.
- [5] Fahr T. Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. *Zbl Allg Pathol Pathol Anat*, 1930, 50:129-133.
- [6] Boller F, Boller M, Gilbert J. Familial idiopathic cerebral calcifications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977, 40:280-285.
- [7] Kuroiwa Y, Boller F, Boller M. Computed tomographic demonstration of idiopathic familial basal ganglia calcification. *Comput Radiol*, 1983, 7:141-143.
- [8] Lemos RR, Ferreira JB, Keasey MP, Oliveira JR. An update on primary familial brain calcification. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 110:349-371.
- [9] Tadic V, Westenberger A, Domingo A, Alvarez - Fischer D, Klein C, Kasten M. Primary familial brain calcification with known gene mutations: a systematic review and challenges of phenotypic characterization. *JAMA Neurol*, 2015, 72:460-467.
- [10] Baba Y, Broderick DF, Uitti RJ, Hutton ML, Wszolek ZK. Heredofamilial brain calcinosis syndrome. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80:641-651.
- [11] Deng H, Zheng W, Jankovic J. Genetics and molecular biology of brain calcification. *Ageing Res Rev*, 2015, 22:20-38.
- [12] Grütz K, Volpato CB, Domingo A, Alvarez-Fischer D, Gebert U, Schifferle G, Buffone E, Wszolek ZK, Rademakers R, Ferbert A, Hicks AA, Klein C, Pramstaller PP, Westenberger A. Primary familial brain calcification in the 'IBGC2' kindred: all linkage roads lead to SLC20A2. *Mov Disord*, 2016, 31:1901-1904.
- [13] Dai X, Gao Y, Xu Z, Cui X, Liu J, Li Y, Xu H, Liu M, Wang QK, Liu JY. Identification of a novel genetic locus on chromosome 8p21.1-q11.23 for idiopathic basal ganglia calcification. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B:1305-1310.
- [14] Geschwind DH, Loginov M, Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease). *Am J Hum Genet*, 1999, 65:764-772.
- [15] Volpato CB, De Grandi A, Buffone E, Facheris M, Gebert U, Schifferle G, Schönhuber R, Hicks A, Pramstaller PP. 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal ganglia calcification (IBGC) in a large South Tyrolean family. *J Mol Neurosci*, 2009, 39:346-353.
- [16] Hsu SC, Sears RL, Lemos RR, Quintáns B, Huang A, Spiteri E, Nevarez L, Mamah C, Zatz M, Pierce KD, Fullerton JM, Adair JC, Berner JE, Bower M, Brodaty H, Carmona O, Dobricic V, Fogel BL, García-Estevez D, Goldman J, Goudreau JL, Hopfer S, Jankovic M, Jaumà S, Jen JC, Kirdlarp S, Klepper J, Kostic V, Lang AE, Linglart A, Maisenbacher MK, Manyam BV, Mazzoni P, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Mitchell PB, Mueller J, Novakovic I, Paucar M, Paulson H, Simpson SA, Svenningsson P, Tuite P, Vitek J, Wetchnaphanphesat S, Williams C, Yang M, Schofield PR, de Oliveira JR, Sobrido MJ, Geschwind DH, Coppola G. Mutations in SLC20A2 are a major cause of familial idiopathic basal ganglia calcification. *Neurogenetics*, 2013, 14:11-22.
- [17] Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, de Oliveira JR, Sobrido MJ, Quintáns B, Baquero M, Cui X, Zhang XY, Wang L, Xu H, Wang J, Yao J, Dai X, Liu J, Zhang L, Ma H, Gao Y, Ma X, Feng S, Liu M, Wang QK, Forster IC, Zhang X, Liu JY. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet*, 2012, 44:254-256.
- [18] Nicolas G, Pottier C, Maltête D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Legalle S, Rousseau S, Vaschalde Y, Guyant - Maréchal L, Augustin J, Martinaud O, Defebvre L, Krystkowiak P, Pariente J, Clanet M, Labauge P, Ayrignac X, Lefaucheur R, Le Ber I, Frébourg T, Hannequin D, Campion D. Mutation of the PDGFRB gene as a cause of idiopathic basal ganglia calcification. *Neurology*, 2013, 80:181-187.
- [19] Keller A, Westenberger A, Sobrido MJ, García - Murias M, Domingo A, Sears RL, Lemos RR, Ordoñez-Ugalde A, Nicolas G, da Cunha JE, Rushing EJ, Hugelshofer M, Wurnig MC, Kaech A, Reimann R, Lohmann K, Dobricic V, Carracedo A, Petrovic I, Miyasaki JM, Abakumova I, Mäe MA, Raschperger E, Zatz M, Zschiedrich K, Klepper J, Spiteri E, Prieto JM, Navas I, Preuss M, Dering C, Jankovic M, Paucar M, Svenningsson P, Saliminejad K, Khorshid HR, Novakovic I, Aguzzi A, Boss A, Le Ber I, Defer G, Hannequin D, Kostic VS, Campion D, Geschwind DH, Coppola G, Betsholtz C, Klein C, Oliveira JR. Mutations in the gene encoding PDGF - B cause brain calcifications in humans and mice. *Nat Genet*, 2013, 45:1077-1782.
- [20] Legati A, Giovannini D, Nicolas G, López-Sánchez U, Quintáns B, Oliveira JR, Sears RL, Ramos EM, Spiteri E, Sobrido MJ, Carracedo Á, Castro - Fernández C, Cubizolle S, Fogel BL, Goizzi C, Jen JC, Kirdlarp S, Lang AE, Miedzybrodzka Z, Mitarnun W, Paucar M, Paulson H, Pariente J, Richard AC, Salins NS, Simpson SA, Striano P, Svenningsson P, Tison F, Unni VK, Vanakker O, Wessels MW, Wetchnaphanphesat S, Yang M, Boller F, Campion D, Hannequin D, Sitbon M, Geschwind DH, Battini JL, Coppola G. Mutations in XPR1 cause primary familial brain calcification associated with altered phosphate export. *Nat Genet*, 2015, 47:579-581.
- [21] Lagrue E, Abe H, Lavanya M, Touhami J, Bodard S, Chalou S, Battini JL, Sitbon M, Castelnau P. Regional characterization of energy metabolism in the brain of normal and MPTP-intoxicated mice using new markers of glucose and phosphate transport. *J Biomed Sci*, 2010, 17:91.
- [22] Jensen N, Schröder HD, Hejbøl EK, Fuchtbauer EM, de Oliveira JR, Pedersen L. Loss of function of Slc20a2 associated with familial idiopathic basal ganglia calcification in humans causes brain calcifications in mice. *J Mol Neurosci*, 2013, 51:994-999.
- [23] Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38:S34-37.
- [24] Jono S, McKee MD, Murray CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 2000, 87:E10-17.
- [25] Lomashvili KA, Cobbs S, Hennigar RA, Hardcastle KI, O'Neill WC. Phosphate - induced vascular calcification: role of pyrophosphate and osteopontin. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15:1392-1401.
- [26] Wallingford MC, Chia JJ, Leaf EM, Borgeia S, Chavkin NW, Sawangmake C, Marro K, Cox TC, Speer MY, Giachelli CM. SLC20A2 deficiency in mice leads to elevated phosphate levels in cerebrospinal fluid and glymphatic pathway - associated arteriolar calcification, and recapitulates human idiopathic basal ganglia calcification. *Brain Pathol*, 2017, 27:64-76.
- [27] Giovannini D, Touhami J, Charnet P, Sitbon M, Battini JL. Inorganic phosphate export by the retrovirus receptor XPR1 in metazoans. *Cell Rep*, 2013, 3:1866-1873.
- [28] Hutchins JB, Jefferson VE. Developmental distribution of platelet - derived growth factor in the mouse central nervous

- system. *Brain Res Dev Brain Res*, 1992, 67:121-135.
- [29] Ishii Y, Oya T, Zheng L, Gao Z, Kawaguchi M, Sabit H, Matsushima T, Tokunaga A, Ishizawa S, Hori E, Nabeshima Y, Sasaoka T, Fujimori T, Mori H, Sasahara M. Mouse brains deficient in neuronal PDGF receptor-beta develop normally but are vulnerable to injury. *J Neurochem*, 2006, 98:588-600.
- [30] Lindahl P, Johansson BR, Levéen P, Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF - B - deficient mice. *Science*, 1997, 277:242-245.
- [31] Cheung YH, Gayden T, Campeau PM, LeDuc CA, Russo D, Nguyen VH, Guo J, Qi M, Guan Y, Albrecht S, Moroz B, Eldin KW, Lu JT, Schwartztruber J, Malkin D, Berghuis AM, Emil S, Gibbs RA, Burk DL, Vanstone M, Lee BH, Orchard D, Boycott KM, Chung WK, Jabado N. A recurrent PDGFRB mutation causes familial infantile myofibromatosis. *Am J Hum Genet*, 2013, 92:996-1000.
- [32] Johnston JJ, Sanchez-Contreras MY, Keppler-Noreuil KM, Sapp J, Crenshaw M, Finch NA, Cormier-Daire V, Rademakers R, Sybert VP, Biesscker LG. A point mutation in PDGFRB causes autosomal - dominant penttinen syndrome. *Am J Hum Genet*, 2015, 97:465-474.
- [33] Sanchez - Contreras M, Baker MC, Finch NA, Nicholson A, Wojtas A, Wszolek ZK, Ross OA, Dickson DW, Rademakers R. Genetic screening and functional characterization of PDGFRB mutations associated with basal ganglia calcification of unknown etiology. *Hum Mutat*, 2014, 35:964-971.
- [34] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet - derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*, 2008, 22: 1276-1312.
- [35] Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature*, 2010, 468:562-566.
- [36] Batla A, Tai XY, Schottlaender L, Erro R, Balint B, Bhatia KP. Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 37:1-10.
- [37] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83: 1032-1045.
- [38] Fleisch H. Bisphosphonates: a new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. *Recent Results Cancer Res*, 1989, 116:1-28.
- [39] Loeb JA. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. *Mov Disord*, 1998, 13:345-349.
- [40] Loeb JA, Sohrab SA, Huq M, Fuerst DR. Brain calcifications induce neurological dysfunction that can be reversed by a bone drug. *J Neurol Sci*, 2006, 243:77-81.
- [41] Oliveira JR, Oliveira MF. Primary brain calcification in patients undergoing treatment with the biphosphanate alendronate. *Sci Rep*, 2016, 6:22961.

(收稿日期:2017-06-05)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(二)

多巴反应性肌张力障碍 dopa-responsive dystonia(DRD)  
 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)  
 儿童期静态性脑病成年期神经变性  
 static encephalopathy (of childhood) with neurodegeneration  
 in adulthood(SENDA)  
 二代基因测序 next-generation sequencing(NGS)  
 发作性运动诱发性运动障碍  
 paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)  
 泛酸激酶相关性神经变性病  
 pantothenate kinase-associated neurodegeneration(PKAN)  
 非翻译区 untranslated region(UTR)  
 腓骨肌萎缩症 Charcot-Marie-Tooth disease(CMT)  
 分化抑制因子2 inhibitor of differentiation 2(ID2)  
 分泌型磷脂酶A2 secretory phospholipase A2(sPLA2)  
 辅酶A合成酶相关性神经变性病  
 coenzyme A-associated neurodegeneration(CoPAN)  
 肝豆状核变性 hepatolenticular degeneration(HLD)  
 [Wilson病 Wilson's disease(WD)]  
 Friedreich 共济失调 Friedreich's ataxia(FRDA)  
 共济失调毛细血管扩张症 ataxia-telangiectasia(AT)  
 孤独症谱系障碍 autism spectrum disorders(ASDs)  
 胱硫醚β-合成酶 cystathione-β-synthase(CBS)  
 国际疾病分类法-10  
 International Classification of Disease-10(ICD-10)

国际人类基因组组织 Human Genome Organisation(HUGO)  
 国际人类基因组组织基因命名委员会  
 Human Organisation Gene Nomenclature Committee  
 (HGNC)  
 黑色素细胞刺激素 melanocyte-stimulating hormone(MSH)  
 肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)  
 Emery-Dreifuss 肌营养不良症  
 Emery-Dreifuss muscular dystrophy(EDMD)  
 基质细胞衍生因子-1 stromal cell-derived factor-1(SDF-1)  
 极光激酶B aurora kinase B(AURKB)  
 脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)  
 脊髓性肌萎缩症 spinal muscular atrophy(SMA)  
 甲基丙二酸血症 methylmalonic acidemia(MMA)  
 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶  
 O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)  
 甲状旁腺激素 parathyroid hormone(PTH)  
 简易智能状态检查量表  
 Mini-Mental State Examination(MMSE)  
 碱性磷酸酶 alkaline phosphatase(ALP)  
 碱性纤维母细胞生长因子  
 basic fibroblast growth factor(bFGF)  
 精准医疗 precision medicine(PM)  
 α2巨球蛋白 α2-macroglobulin(α2M)  
 聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)