

RSTS与MKHK诊断的遗传机制分析

□田远

李女士的儿子已经13个月了,生长发育落后于同龄儿,面部有耳郭大、腭弓高等明显异常。在医生的建议下,李女士带着儿子做了基因检测,检测结果显示,患儿存在一个CREBBP基因的致病新发错义杂合变异,变异位于第26号外显子,变异分类证据提示,该变异位于CBP/p300型组蛋白乙酰转移酶结构域。然而,当她看到相关疾病一栏时,却发现这一栏描述了两种临床表现差异明显的疾病,分别为Rubinstein-Taybi综合征(RSTS)和Menke-Hennekam综合征(MKHK)。这两种疾病都是常染色体显性遗传病,但它们在临床描述上却存在明显区别,RSTS患者面部特征典型,常常表现为眉毛高度拱起,睫毛长,睑裂,鼻梁宽大,鼻中隔呈喙状,上颌高度拱起,轻度小颌畸形,会出现特征性的龇牙咧嘴或异常微笑;而MKHK患者的面部特征则相对不典型,也不常见,仅个别会出现腭裂、内眦赘皮、鼻梁凹陷、鼻短、鼻孔前倾等症状。与CREBBP基因缺陷相关的RSTS患者的平均智商在35至50,仅有一些与EP300基因缺陷相关的RSTS患者智力障碍较不严重,个别智力正常;而MKHK患者的智力发育可变性很大,相当一部分仅表现为轻度智力障碍。与RSTS相比,MKHK患者也不存在典型的拇趾宽大表现。

这份基因检测报告让李女士产生了疑问,为什么同一个基因的致病变异,相

关疾病栏里却列举了两种临床表现差异很大的疾病呢?

一、常染色体显性基因的致病变异存在不同的致病机制

对于常染色体显性遗传疾病来说,致病变异的致病机制主要分为三种:单倍剂量不足、功能获得和显性负效应。

1.单倍剂量不足:单倍剂量不足是一种功能丧失致病机制,指基因变异导致了原有蛋白功能的丧失。人类属于二倍体生物,共存在23对染色体,每对染色体都是一条遗传自父亲,另一条遗传自母亲,因此在常染色体上,同样的基因也会存在一个父源等位基因和一个母源等位基因。如果个体仅有一个等位基因发生了致病变异,而另一个等位基因是未发生变异的野生型,则该变异被叫作杂合变异。在单倍剂量充足的情况下,有些杂合变异虽然导致了蛋白功能丧失,但是因为还存在一个能够正常表达的等位基因野生型,因此仍可以表达标准的野生型表型。但有些致病变异会引起单倍剂量不足,即仅有一个等位基因是未发生变异的野生型,仍然不足以表达标准的野生型表型,这就可能导致表型表达的异常,从而引起疾病。一般来说,导致单倍剂量不足的基因变异大多为无义变异、移码变异、剪接变异等引起蛋白截短的变异。

2.功能获得:功能获得是指基因变异

导致了原有蛋白表达的增强,蛋白表达增强有时会产生异常的蛋白功能,当正常的蛋白功能被这些异常的蛋白功能取代时,就可能导导致表型表达异常,从而引起疾病。一般来说,导致功能获得的致病变异都是错义变异或整码变异。

3.显性负效应:指单个杂合致病变异,其产生的蛋白质会干扰由另一个等位基因产生的正常蛋白质,从而对两个等位基因表达的蛋白质功能都产生不利影响。这种干扰通常表现为二聚化、结合或阻断。在聚合物分子的情况下,显性负效应变异通常比功能丧失变异对蛋白功能的影响更为有害。一般来说,导致显性负效应的变异通常为错义变异,并且该错义变异往往位于特定的功能结构域。

二、RSTS与MKHK在致病机制上存在区别

1.RSTS的致病机制:CREBBP基因表达CREBB结合蛋白,具有内在组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性,可调节许多影响细胞通路的基因表达,例如细胞生长控制、细胞分化、细胞凋亡和肿瘤抑制。CREBBP基因的致病变异可导致CREBB结合蛋白发生截短或氨基酸取代。并且CREBBP基因位于CBP/p300型组蛋白乙酰转移酶结构域的致病变异可干扰组蛋白乙酰化,影响转录激活。因此,目前考虑RSTS具有单倍剂量不足和显性负效应两种致病机制。

2.MKHK的致病机制:CREBBP基因的致病变异位于第30号或31号外显子上ZNF2(锌指ZZ型)和ZNF3(锌指TAZ型)结构域的重叠区,可能会显著干扰这两个结构域的正确折叠,从而强烈影响域结构组织的稳定性。目前被发现的与MKHK相关的CREBBP基因致病变异均为错义变异。因此,虽然相关功能研究尚不充足,但是该疾病通常被认为由显性负效应机制引起。

综上所述,李女士儿子检出的CREBBP基因致病变异为错义变异,位于第26号外显子(不是第30号或31号外显子),并且位于CBP/p300型组蛋白乙酰转移酶结构域,因此可以认为该基因变异发生了导致RSTS的显性负效应机制。同时,李女士的儿子还存在腭弓高等与RSTS较一致的临床表现,可据此判断,李女士的儿子所患疾病为RSTS。

三、小结

基因变异的致病机制错综复杂,有时同一个基因的不同变异,其导致的疾病表型可能会存在很大差异,进而给临床诊疗提供困难。作为基因数据分析人员,在查出目的基因变异的同时,查询相关数据库,探明该基因变异导致相关疾病的遗传机制也是十分必要的,这有助于为临床诊疗提供对疾病诊断更精确的指导。

(作者供职于郑州大学第三附属医院)

慢阻肺患者怎样进行居家呼吸功能训练

□张月兰

一、什么是慢阻肺?

慢阻肺是慢性阻塞性肺病,简称COPD,是一种以气流受限为特征的疾病,呈进行性发展,不完全可逆,多与肺部有害颗粒物或有害气体导致的异常炎症反应有关。

二、引起慢阻肺的高危因素有哪些?

1.吸烟:吸烟可损害支气管上皮纤毛结构并影响纤毛运动,降低肺泡吞噬细胞的吞噬、灭菌功能,诱发支气管痉挛,增加气道阻力,造成气流受限。

2.感染:长期的病毒和细菌感染均可最终诱发慢阻肺。

3.大气污染:氯、一氧化氮、二氧化氮等化学气体或烟雾,二氧化碳、灰尘和部分农作物粉尘等长期作用,将对肺部组织造成损害。

4.过敏因素:慢性气管炎与过敏反应存在密切关系。

5.其他:冷空气可引起黏液分泌增加,减弱支气管纤毛运动。老年人和肾上腺皮质功能减退,喉头反射减弱,呼吸道防御功能差,维生素A、维生素C等营养物质缺乏之也可导致慢性支气管炎发病率增加。

三、慢阻肺患者怎样进行居家呼吸功能训练?

1.腹式呼吸:让横膈膜上下移动,吸气时横膈膜下降,腹部膨起,吐气时横膈膜比平常上升,从而进行深度呼吸。

2.缩唇呼吸:通常与腹式呼吸同步进行。患者静息呼吸,经鼻吸气,经口呼气,呼吸应缓慢、均匀,吸气时上腹部鼓起,呼气时凹陷,胸廓保持最小活动幅度或不

变。逐渐延长呼气时间,使吸气和呼气时间之比达到1:2-3。

3.呼吸训练器:呼吸训练器是一种恢复肺部功能的康复训练仪器,每个球柱上标示的数值表示使浮子上升所需的呼吸气流速,如“600cc”表示使此小球上升的呼吸气流速为每秒600毫升,当三个小球上升至顶部时,即达到最高呼吸气流速每秒1200毫升,表示肺活量接近正常。

4.有效咳嗽:深吸气,以达到必要的吸气容量,吸气后短暂闭气,以使气体在肺内得到最大分布,关闭声门,当气体分布达到最大范围后,再紧闭声门,以进一步增加气道中的压力,增加胸膜腔内压,当肺泡内压力明显增高时,突然将声门开放,排出痰液。

5.叩击排痰:将五指并拢成空杯状,运用腕关节摆动快速有节奏地叩击背部(胸部),从下至上、从外至内,由轻到重、由慢到快,频率为120次-180次/分,每个肺叶为1分钟-2分钟,总叩击时间为5分钟-15分钟,边叩击边鼓励患者咳嗽。注意避开乳房、心前区、肾区、脊柱、骨突部位。

6.呼吸训练操:推荐活动方式包括八段锦、呼吸操、弹力绷带、太极拳等。

7.长期氧疗:每天保持15小时以上的氧疗时间,低流量氧疗1升-2升/分,其目标为患者的血氧饱和度在90%以上或动脉血氧分压>60毫米汞柱(1毫米汞柱=133.322帕)。

(作者供职于河南省人民医院康复科一病区)

急性胰腺炎的预防和治疗

□陈三洋

一、急性胰腺炎的特征

急性胰腺炎(AP)是多种原因导致的胰酶激活,即以胰腺局部炎症反应为主要特征,伴或不伴有其他器官功能改变的疾病。急性胰腺炎的发病率高达4.9-73.4/10万人,从而带来沉重的社会经济负担。由于病情变化复杂多样,不仅给患者带来巨大痛苦,也给临床诊治工作带来巨大挑战。在临床上,大多数患者的病程呈自限性,但约20%的患者起病凶险,发展为重症急性胰腺炎,此时病死率较高。

二、急性胰腺炎的病因

急性胰腺炎的病因有很多,最常见的包括暴饮暴食、胆石症、酗酒、高脂血症等。在我国,50%以上的急性胰腺炎是由暴饮暴食和胆道疾病所致,而在西方国家主要是高脂血症导致,其次为胆道疾病和酗酒。

三、急性胰腺炎的症状

急性胰腺炎的典型症状有腹痛腹胀、恶心呕吐、发热等。

腹痛腹胀:是急性胰腺炎的主要症状,一般出现最早,常在饮酒或饱餐后突然发作,多为左上腹部持续性剧烈疼痛,可向左肩及左腰部放射。

恶心呕吐:发生较早,呕吐往往剧烈而频繁,呕吐物为胃十二指肠内容物,呕吐后腹痛不会缓解。

发热:多数伴有中等程度发热,与病情的严重程度有关。

若出现以上症状,一定要去医院就诊。

四、急性胰腺炎的辅助检查

1.血清酶学检查:血清淀粉酶及脂肪酶超过正常值3倍才可诊断为急性胰腺炎,尿淀粉酶变化仅作参考,血清淀粉酶活性高低与病情不呈相关性。

2.影像学诊断:B超及腹部CT检查可发现胰腺周围渗出。

五、急性胰腺炎的治疗

1.发病初期的处理:包括禁食、胃肠道减压,并纠正水电解质紊乱,防止局部及

全身并发症。

2.镇痛:疼痛剧烈时,可考虑镇痛治疗。

3.抑制胰腺外分泌和胰酶抑制剂应用:生长抑素及其类似物(奥曲肽)可以通过直接抑制胰腺外分泌而发挥作用。

4.抗生素应用:对于非胆源性急性胰腺炎不推荐常规使用抗生素,对于胆源性轻症急性胰腺炎或重症急性胰腺炎应常规使用抗生素。

5.营养支持:轻症患者只需要短期禁食,故不需要肠道或肠外营养。重症患者常先施行肠外营养,待病情趋向缓解,则考虑实施肠内营养。

6.中医药:单味中药如生大黄,复方制剂如清胰汤、柴胡承气汤等被临床实践证明有效。

7.手术治疗:胆总管结石、胆囊结石、壶腹周围癌等多在急性胰腺炎恢复后择期手术。

六、急性胰腺炎的预防

任何治疗都不如积极的预防措施。

1.养成良好的饮食生活习惯,避免过量饮酒,尤其不要暴饮暴食,并做到“五忌”,即忌油腻性食物、忌辛辣食物、忌饮食过饱、忌饮酒、忌生冷食物。

2.早期处理胆源性因素。定期复查彩超,了解胆结石等情况,早期干预。

3.高脂血症者要定期抽血,复查血脂情况,在医生指导下用药物控制血脂水平。

4.肥胖者要适当减重,勤锻炼,管住嘴,迈开腿,尽量清淡饮食。

5.避免胰腺外伤。胰腺位于上腹部,属于腹膜后器官,后方接近脊柱,所以上腹部的暴力外伤也容易损伤胰腺。

6.感染、糖尿病、情绪、药物等也有可能引发胰腺炎,所以保持好的心情,增强体质,积极控制糖尿病,避免摄入不明药物也能起到预防作用。

(作者供职于郑州大学第一附属医院急诊外科)

精神疾病不应被过度娱乐化

□韦娜 许晶晶

“社恐、强迫症、精神内耗、抑郁、自闭、精神分裂……”似乎每过一段时间,精神疾病有关的名词总会作为网络热词为人们所熟知。这些网络热词以这种方式进入人们的视野,虽然在一定程度上增加了人们对精神疾病的关注度,但是过度地娱乐化,容易让人们忽视精神疾病作为一种疾病的严重性,对其产生片面,甚至错误的认知,从而忽略真正的精神疾病患者的痛苦。

调查显示,精神疾病的终身患病率约为16.6%,其中最常见的是焦虑障碍和心境障碍,平均约13人中就有一位焦虑症患者,约15人中就有一位抑郁症患者。精神疾病有着严格的诊断标准,患者也饱受各种精神和躯体症状的痛苦,但是这种痛苦似乎随着这些词汇的过度使用,变成了网友口中因为听音乐而“emo”(一种网络流行语)的“玉玉症”,因为手机上点不掉的小红点而产生的“强迫症”、因为考试压力而产生的“焦虑”等。这些在健康人看来或许是好玩的话语,过多地使用却可能挤占真正精神疾病患者的表达空间。

在铺天盖地的“玩梗”下,精神疾病患者发出的声音不易被听到,甚至被当作了博取关注、无病呻吟。曾经就有重度抑郁症患者在网络上求助,却被当作想要博取同情而被网暴导致自残自杀。娱乐化地使用这些词汇,容易加深大家对精神心理疾病的误解,加重对疾病和患者的污名化。另一方面,将精神疾病过度地娱乐化,也可能让轻度患者不重视自己的症状,从而延误诊断和治疗。

这种对精神疾病娱乐化的现象的出现,可能是源于对精神疾病不够严肃的科普和泛滥的不正规的心理学量表。精神疾病需要依靠症状体征、量表,甚至仪器检查等多种方法来诊断,从临床表现、身体状况、人格、精神发育及心理社会环境等多方面来进行全面判断。如果对精神疾病了解不深,容易分不清自己产生的抑郁或焦虑情绪与抑郁症、焦虑症的区别,很容易看到症状就“对号入座”,给自己贴上精神疾病的标签。

在社交媒体上流传的许多偏娱乐化的量表和心理测试也同样会加深对精神疾病的误解。精神科医生使用的标准化量表主要用来帮助评估精神症状的严重程度,以及治疗后判断预后情况,需要医生结合症状综合判断,本身并不能当作诊断工具使用。但是大家却经常能在社交媒体上看到各种量表或测试的链接,有的是从专业量表里复制粘帖出来,还有很多量表缺乏科学性,内容被简化或者修改,做这些量表得出的结果并不具有参考意义,却因为网络营销和诱导让许多人信以为真,影响对精神疾病的正确认知,也会影响潜在的患者对真正的精神疾病症状的判断。

我国精神疾病患者的人数在1亿以上,而精神科医生的数量却相对不足,平均每10万人只拥有1.26名精神科医生。精神疾病相关的科普知识也比较少,人们对精神疾病的了解途径有限,往往只能通过网络媒体或者社会新闻了解到精神疾病,而这些报道往往是消极的或极端的,很容易让人们对精神疾病产生片面的刻板印象。精神疾病和相关患者一直饱受误解和污名化,这种污名化不仅会使人们对产生错误的认知,更会打击患者的自尊心,增加患者的病耻感,降低其寻求帮助意愿和行为,不利于患者的治疗和康复。精神疾病以娱乐化的方式进入人们的视野,并不能很好地加深人们对疾病的认知程度,反而会加大对疾病和患者的歧视和污名化。

因为反复的疫情和工作学习,人们的心理压力比较大,想要通过用精神疾病来“玩梗”排解压力似乎不可厚非,但是不应过度地娱乐化对患者带来的困扰,以及对疾病诊治带来的不便。消除这种现象,需要更多、更科学地科普宣传,也需要人们通过更专业的途径了解和认识精神疾病,如专业书籍和正规医院的公众号等,进一步加大对精神疾病的认知,消除对疾病和患者的污名化。

(作者供职于郑州大学第一附属医院病理科)

半月板损伤的治疗

□田慧

半月板是膝关节的重要组成部分,对膝关节实现其生理功能起到重要支持作用,其损伤将严重影响膝关节的活动功能。

半月板损伤是骨科的常见病,多由于一次性暴力外伤或自然老化引起半月板整体性受到破坏,好发于各个年龄段。目前,对于半月板损伤的治疗主要分为非手术治疗和手术治疗。

1.非手术治疗:非手术治疗主要治疗I级、II级半月板损伤,其目的是缓解或消除症状,尽可能恢复关节功能。在临床上常用的非手术治疗方法包括整复及固定、中医药治疗、关节腔注射等。中医对于半月板损伤的治疗具有独特的见解,从整体观念出发,辨证论治,为临床医生提供了新的治疗思路。根据其临床表现,半月板损伤属中医学“骨痹”之范畴。半月板损伤即伤筋,病机为气滞血瘀。在半月板损伤的早期采用活血药物外敷患处以消肿止痛,配以针刺相应穴位以舒筋活络;晚期则口服温经通络、补肝肾益肾的药物,外敷活血化瘀药物以祛瘀散结,再配以针灸推拿,可以起到活血化瘀、消肿止痛、祛瘀生新、疏通经络之功效,从而可以缓解或消除半月板损伤的临床症状。

关节腔注射玻璃酸钠、臭氧关节腔灌洗等方法对半月板损伤也有一定的疗效。透明质酸是人体关节腔内的正常物质,通过注射玻璃酸钠有助于减少软骨间的摩擦,缓解疼痛。臭氧关节腔灌洗能有效治疗轻中度半月板损伤,是一种经济、有效、安全的治疗方法。对于急性膝关节扭伤的患者,若发现红区损伤,如果患者坚持保守治疗,给予患者石膏固定5周。5周后,患者症状未明显好转,建议进行手术治疗;若伤及白区,建议手术治疗。

2.手术治疗:研究认为半月板的愈合能力较差,几乎无法愈合。因此,对于半月板损伤大多采用手术方法。传统的开放性手术对膝关节创伤较大容易导致膝关节不稳等远期并发症,关节镜手术不但能减少对周围组织的损伤还能诊治疾病,同时具有切口小、恢复快等优点,临床上半月板损伤的治疗已基本倾向于关节镜手术。关节镜手术包括半月板部分切除术、半月板成形术、半月板修复术等。

3.术后康复:半月板损伤术后康复是治疗半月板损伤很重要的一个环节,患者常因术后疼痛,以及对关节镜手术认知的偏差,忽略功能锻炼的重要性。术后给予患者镇痛干预能大大促进患者术后早期进行功能锻炼,防止关节僵硬,有利于恢复。半月板损伤术后积极进行股四头肌等功能锻炼有助于膝关节功能恢复,防止肌肉萎缩。关节镜术后应用玻璃酸钠,有利于半月板术后的康复;同时可配合舒筋活血、消肿止痛、气血并补等中药,以促进半月板术后恢复。

(作者供职于河南省人民医院)

脊髓损伤患者如何进行间歇导尿和康复护理

□刘怡

脊髓损伤的原因可能是脊柱受到外力打击,引起脊髓震荡,或者脊柱骨折压迫了脊髓,也可能是由于脊髓本身的病变(如脊髓炎、脊髓肿瘤、脊髓血管病变等原因)。脊髓损伤是脊椎损伤的最严重的并发症,往往导致受伤躯干平面以下肢体严重功能障碍,损伤的程度和临床表现取决于最初原发性损伤的部位和性质。脊髓损伤不仅会给患者本人带来身体和心理的严重伤害,还会给家庭和社会造成巨大的经济负担。

一、脊髓损伤患者如何进行间歇导尿?

首先进行常规消毒,消毒完成后插入导尿管进行导尿,待患者膀胱排空后注入

少量抗生素,如果患者尿液出现明显浑浊,要对患者的膀胱进行冲洗处理。每周对患者进行一次尿常规和尿培养检查。

导尿时间一般医院4次/间导,4小时至6小时一次,晨起一次,午后一次,晚饭后一次,睡前一次。

二、脊髓损伤患者如何进行康复护理?

1.翻身:患者进行翻身时,需要注意让患者始终保持轴线翻身,防止脊柱发生扭曲,导致脊髓损伤加重的情况发生;同时要定时进行翻身,并适当地给予合适的卧位,防止骨骼突出部位出现褥疮;还要经常对患者进行翻身拍背,防止患者发生坠积性肺炎。

2.抗凝药物:对于脊髓损伤患者要应用抗凝药物,防止血栓发生。

3.适当给予营养:患者的身体恢复需要补充适当的营养,但是要注意患者发生恶心、呕吐从而引起吸入性肺炎的情况。

4.适当活动:脊髓损伤患者由于活动受限,经常卧床,如果可能的患者可自行活动身体关节和肌肉,如果完全卧床的患者需要家属和医护人员协助进行关节和肌肉的活动,防止患者发生关节僵硬和肌肉萎缩的情况。

5.呼吸管理:注意患者的呼吸道情况,做好拍背、翻身和吸痰。

6.排泄护理:脊髓损伤患者都伴有不同程度的大小便功能障碍,所以要加强患

者的尿道及肛门附近的护理。

7.神经修复:可通过神经修复促进病情康复,将神经因子细胞输入体内,这些细胞分化成神经细胞,修复患者体内已丧失功能和坏死神经细胞,使其恢复正常神经传导功能。神经修复黄金恢复期是损伤后3个月,大多数在半年到两年可恢复。若两年后没有恢复,恢复可能性较小。

综上所述,脊髓损伤患者保持清洁卫生是非常重要的,需要家属和看护人员帮助清理,同时要按上述注意事项进行康复护理,保证患者关节和肌肉的活动性,对患者进行心理疏导,建立起康复的信心,积极治疗。

(作者供职于驻马店市中医康复科)