

## · 综述 ·

# Pendred 综合征的临床表型与遗传学机制

胡欣 陈国芳 刘超

**【摘要】** 耳聋-甲状腺肿综合征(Pendred综合征)是一种以感觉神经性耳聋、甲状腺肿及部分碘有机化障碍为特征的常染色体隐性遗传疾病,缘于编码pendrin的SLC26A4基因突变。Pendrin主要在甲状腺、内耳及肾脏内表达。在甲状腺内,pendrin分布于调节碘外排的甲状腺滤泡细胞游离缘膜。SLC26A4基因突变导致部分碘有机化障碍或许与滤泡腔内的碘离子减少有关。在肾脏内,pendrin则作为氯/碳酸氢盐泵以维持体内酸碱平衡。在内耳,pendrin参与阴离子转运及维持蜗内电位稳定。随着对pendrin研究的不断深入,其在甲状腺激素合成、肾脏内氯离子重吸收及内淋巴组成等方面的作用逐渐被人们所知晓。

**【关键词】** Pendred 综合征;Pendrin;SLC26A4;耳聋;甲状腺肿

**Clinical phenotype and genetic mechanisms of Pendred syndrome** Hu Xin, Chen Guofang, Liu Chao.  
Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,  
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China  
Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

**【Abstract】** Deafness-goiter syndrome (Pendred syndrome) is an autosomal recessive disorder characterized by sensorineural deafness, goiter and a partial defect in iodide organification. Pendred syndrome is caused by biallelic mutations in the SLC26A4 gene, which encodes pendrin. Pendrin is mainly expressed in thyroid, inner ear, and kidney. In the thyroid, pendrin localizes to the apical membrane of thyrocytes, where it may be involved in mediating iodide efflux. Mutations in the SLC26A4 gene are associated with a partial iodide organification defect, presumably because of a reduced iodide efflux into the follicular lumen. In the kidney, pendrin functions as a chloride/bicarbonate exchanger to maintain acid-based balance. In the inner ear, pendrin is important in the maintenance of a normal anion transport and the endocochlear potential. Elucidation of the function of pendrin has provided unexpected novel insights into the pathophysiology of thyroid hormone biosynthesis, chloride retention in the kidney, and composition of the endolymph.

**【Key words】** Pendred syndrome; Pendrin; SCL26A4; Deafness; Goiter

耳聋-甲状腺肿综合征,亦称为Pendred综合征,是一种以感觉神经性耳聋、甲状腺肿及部分碘有机化障碍为特征的常染色体隐性遗传性疾病。多数患者伴先天性耳聋,同时,亦可见前庭导水管扩大及先天性耳蜗畸形,即Mondini耳蜗。Pendred综合征是一种最为常见的综合征性耳聋。据报道,每十万人中发病率高达 7.5~10 人,约占先天性听力丧失者的 10%<sup>[1]</sup>。尽管该病的发病率并不低,但临床上对其重视程度相对不足。现就其临床表型和病因综述如下。

## 1 Pendred 综合征的临床表型

感觉神经性耳聋是Pendred综合征的主要临床症状。典型者听力丧失程度较为严重,且多在学语前。部分患者的听力损害发生于儿童时期,随后逐渐恶化。

当Pendred综合征患者出现耳聋时,多伴有内耳畸形,其中,以前庭导水管扩大最为常见,即半规管总脚至前庭导水管外口间 1/2 距离处直径  $\geq 1.5$  mm。颞骨解剖及影像学检查显示,大多数前庭导水管扩大伴或不伴Mondini耳蜗者,多伴随内耳淋巴囊和内淋巴管扩大<sup>[2]</sup>。而前庭导水管扩大及内淋巴囊、内淋巴管扩大可能是导致听力进行性下降的主要原因。

甲状腺肿亦是Pendred综合征的重要临床表现

之一。典型的甲状腺肿多于耳聋后出现,通常见于儿童期,在 20~30 岁时较为明显。起病早期多呈弥漫性,随后逐渐表现为多结节性甲状腺肿。另外,甲状腺肿的大小与听力障碍程度无明显相关。无论伴或不伴甲状腺肿大,SLC26A4 基因突变者的过氯酸盐排泌试验均提示部分碘有机化缺陷。在部分碘有机化缺陷时,Pendred 综合征患者仅在低碘饮食下才可能出现甲状腺功能减退症<sup>[3]</sup>。

## 2 Pendred 综合征的分子机制研究

Pendred 综合征由 SLC26A4 基因(亦称 PDS 基因)突变所致。PDS 基因位于染色体 7q22.3-2q31.1,其定位于 PDS 基因 D7S501 和 D7S692 之间约 1.7 cm 的 DNA 序列,编码 pendrin 蛋白。Pendrin 蛋白则是一种跨膜碘/氯转运蛋白,其主要在甲状腺、内耳、肾脏表达,除此之外,子宫内膜、胎盘、乳腺、肺、前列腺及睾丸亦有表达。

Pendrin 蛋白是溶质运载蛋白家族 26A 中的一员。除了毛细胞上表达的动力蛋白外,该家族所有成员均为阴离子转运蛋白。通过序列比对发现,人类基因 DRA (SLC26A3) 及 DTD (SLC26A2) 与 pendrin 之间的联系更为密切<sup>[4]</sup>。SLC26A3/DRA 编码氯离子/硫酸根转运蛋白,其在肠道及前列腺上高度表达。SLC26A3/DRA 基因变异将导致先天性失氯性腹泻。SLC26A2/DTD 作为一种硫酸根转运蛋白,通常表达于肠道及软骨上,当其突变时,则可引发一系列软骨发育异常表现。

Pendrin 是一个由 780 个氨基酸组成的相对分子质量为 73 000 的膜蛋白。Pendrin 蛋白上存在着硫酸根转运结构域、硫酸根转运及抗  $\sigma$  因子拮抗 (STAS) 结构域。STAS 区域被认为在与核苷酸结合或同其他蛋白如囊性纤维化跨膜调节因子相互作用过程中发挥重要作用。

Pendrin 蛋白能够介导氯与碳酸氢根、碘离子及甲酸根间的转换。在甲状腺内,pendrin 蛋白位于甲状腺滤泡细胞游离缘膜上,其功能为碘/氯泵。此外,pendrin 还位于内耳中内淋巴导管及内淋巴囊内,其功能为氯/碳酸氢根交换器。晚近,一项关于 SLC26A4/PDS 基因敲除小鼠的研究报道揭示,pendrin 在内耳液体循环及蜗内电位的产生中起到极为重要的作用<sup>[5]</sup>。在肾脏中,pendrin 位于皮质集合管及连接小管内 B 型闰细胞及非 A 非 B 型闰细胞游离缘膜上。Pendrin 不仅可通过调控碳酸氢根分泌以维持电解质平衡,而且,还可通过调节肾脏对氯

离子的吸收而发挥调节血压的作用。

## 3 Pendrin 的作用

3.1 甲状腺内 pendrin 的作用 尽管甲状腺细胞基底膜对碘摄取的调节机制已被广泛研究,但游离缘碘外排至滤泡腔内的过程仍有待探索。近些年,通过对质膜小泡内碘外排的电生理研究发现,游离缘膜存在两个碘离子通道<sup>[6]</sup>。当碘离子从甲状腺细胞基底膜缘吸收至甲状腺滤泡上皮细胞后,pendrin 蛋白将碘离子转运至滤泡腔内,与甲状腺过氧化物酶作用从而产生碘有机化,而 pendrin 在甲状腺细胞游离缘膜的表达及其转运碘离子的功能提示,其可能为甲状腺内调节游离缘膜碘外排的重要通道之一。再者,SLC26A4 等位基因突变患者部分碘有机化缺陷可能与 pendrin 在甲状腺激素合成中的作用相关。近些年来,pendrin 介导碘外排的作用已得到一系列研究的证实。与细胞单独表达的钠-碘转运体 (NIS) 相比,非极化中国仓鼠卵巢细胞共表达 NIS 及 pendrin,内碘外排程度更高<sup>[7]</sup>。另外,对 COS-7 细胞转染 pendrin 发现,当胞外处于高碘浓度时,碘外排现象更为明显,这恰恰说明其可能存在碘/氯交换。

然而,pendrin 介导游离缘膜碘转运的生理作用仍存在诸多争议。当在碘摄取充足的条件下,基因敲除小鼠 pendrin,无法造成甲状腺肿或甲状腺激素异常。这亦从另一方面说明,pendrin 蛋白不是游离缘膜上唯一的碘转运蛋白。在碘摄入正常的情况下,SLC26A4 等位基因突变者仅有轻度或无甲状腺表型。因此,或许存在其他碘通道和(或)转运体涉及游离缘膜碘外排,而 SLC5A8 及氯离子通道 5 (ClCn5) 被认为可能介导游离缘膜碘外排。但是,SLC5A8 后来被证实并未参与调节游离缘膜碘外排的过程。除此之外,甲状腺细胞游离缘膜 ClCn5 蛋白的位点及与 Pendred 综合征相似的 ClCn5<sup>-/-</sup> 缺乏小鼠的甲状腺表型提示,ClCn5 可能涉及介导游离缘膜碘外排或碘/氯交换<sup>[8]</sup>。所以,仍需更为深入的研究以明确 ClCn5 在甲状腺内所发挥的作用。

另一方面,虽然 SLC26A4 基因敲除小鼠的甲状腺激素水平正常,但滤泡腔内 pH 值却下降了,这提示 pendrin 与甲状腺细胞游离缘膜碳酸氢根转运相互关联<sup>[9]</sup>。而滤泡腔内酸化的生理意义仍待进一步阐明。

3.2 内耳内 pendrin 的作用 Pendrin 在内耳氯离子/碳酸氢根转运过程中起到不可或缺的作用。在内耳发育过程中,SLC26A4 mRNA 在内淋巴管及内淋巴囊内的不同区域中表达,而这些位点对维持内

淋巴的组成与吸收极为关键。

Pendrin 基因敲除小鼠的诞生无疑让人们更深刻地理解了 pendrin 在内耳内的作用及 Pendred 综合征耳聋的潜在机制。SLC26A4 基因缺陷小鼠表现为完全性耳聋及头部倾斜、步态不稳、绕圈、反应异常的前庭表型。从解剖结构来说,小鼠内耳一般在胎龄第 15 天时发育至正常,之后可出现内淋巴管及内淋巴囊扩张、感觉细胞退化、耳石及耳石膜的畸形等表现。Pendrin 基因敲除小鼠由于无法形成蜗内电位而导致钾离子通道 Kcnj10 表达缺失,而且,缺少 pendrin 介导的氯离子/碳酸氢根交换将造成内淋巴酸化,从而引起游离缘膜钙离子通道 (TRPV5 及 TRPV6) 失活<sup>[10]</sup>。在前庭系统内,这些通道的失活可导致内淋巴中钙离子浓度升高。再者,SLC26A4 缺失小鼠的蜗管扩大及耳蜗发育延迟。此外,调控 T<sub>3</sub> 的 2 型及 3 型脱碘酶以及 T<sub>3</sub> 调节基因 (诸如覆膜蛋白 B) 都将延迟表达。即便 SLC26A4 基因缺失小鼠的甲状腺激素处于正常水平,但其仍可能出现甲状腺功能减退症,而这正是诱发耳蜗发育迟缓的重要因素。

叉状头/翼状螺旋基因 Foxi1 靶向断裂的小鼠内耳缺少 pendrin 表达,呈现出类似于 pendrin 基因敲除小鼠模型的表型。Foxi1 基因缺失小鼠均表现为耳聋,同时伴有内淋巴管及内淋巴囊扩张,亦可见耳蜗内电位缺失。由此可知,Foxi1 是一个 pendrin 转录调节子,更重要的是,其突显了 pendrin 在维持内耳结构及淋巴平衡中的重要性<sup>[11]</sup>。

**3.3 肾脏内 pendrin 的作用** 在肾脏内,pendrin 在皮质集合管上表达。皮质集合管内的 pendrin 则位于 B 型闰细胞及非 A 非 B 型闰细胞的游离缘膜。其中,B 型闰细胞具有分泌碳酸氢根的作用,而 A 型则参与氢离子的分泌过程。然而,非 A 非 B 型闰细胞的生理作用尚未知晓。

当发生代谢性碱中毒时,碳酸氢根的分泌随之上升,而代谢性酸中毒时则相反。这反映了 pendrin 可能在 B 型闰细胞内发挥了阴离子泵作用。Pendrin 起初被认为在肾脏内介导氯离子与碳酸氢根、氢氧根、甲酸根间的交换。当小鼠体内处于代谢性碱中毒时,pendrin 表达明显上升,而这恰与游离缘膜蛋白的定位有关。相较而言,当代谢性酸中毒时,pendrin 表达下降,同时,亦可引起游离缘膜 pendrin 易位至细胞内。个别研究表明,碱负荷野生型小鼠体内分离的肾小管碳酸氢根分泌正常,可是,来自碱

负荷 pendrin 基因敲除小鼠的肾小管却无法分泌碳酸氢根<sup>[12]</sup>。由此可见,当发生代谢性碱中毒时,pendrin 调控碳酸氢根分泌。值得注意的是,Pendred 综合征患者及 pendrin 基因敲除小鼠肾功能均正常,而且,在基础状态下未出现酸碱失衡或水、电解质紊乱。这从另一个角度说明,可能存在其他氯泵以代偿 pendrin 缺失。

除了分泌碳酸氢根外,pendrin 亦与肾脏对氯离子的吸收有关。醛固酮类似物新戊酸脱氧皮质酮通过上调 pendrin 表达进而限制食物中氯离子的摄入。另外,醛固酮正是通过刺激肾脏对钠及氯的吸收而升高血管容量及血压。当限制氯化钠摄入以提高醛固酮时,与野生型小鼠相比,pendrin 缺失小鼠的血压更低,且更易出现严重的代谢性碱血症,究其原因,可能是由于该类小鼠对氯离子吸收及分泌碳酸氢根的作用减弱所致<sup>[13]</sup>。此外,pendrin 能够调节肾脏主细胞游离缘膜上皮钠离子通道蛋白水平及功能<sup>[14]</sup>。尤其在氯化钠受限时,pendrin 基因敲除小鼠内钠离子通道蛋白水平及功能明显下降。总而言之,上述研究提示 pendrin 通过调节酸性物质与氯离子分泌以维持电解质稳态及血压。因此,pendrin 可能是治疗高血压的潜在靶点。

#### 4 总结与展望

Pendred 综合征的发病率并不低,当其临床表现不典型或医生缺乏经验时可导致漏诊。若出现感觉神经性耳聋、甲状腺肿及部分碘有机化障碍的典型特征时应高度怀疑本病。基因诊断是 Pendred 综合征诊断的重要依据,对患者父母再生育前产前诊断及患者本人婚配前遗传咨询具有重要指导意义。关于 pendrin 功能的诸多疑问至今仍无法完全解释。碘可不依赖 pendrin 到达滤泡腔内,而这预示着甲状腺细胞内可能存在其他碘离子通道。由于 pendrin 在肾脏内的重要作用,其可能成为高血压治疗的靶点,鉴于当前证据有限,其对血压调节的病理机制仍需更深入的研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct [J]. *Thyroid*, 2014, 24(4): 639-648. DOI: 10.1089/thy.2013.0164.
- [2] Roesch S, Moser G, Rasp G, et al. CT-scans of cochlear implant patients with characteristics of Pendred syndrome [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(7): 166-172. DOI: 10.1159/000356636.

- [3] Kühnen P, Turan S, Fröhler S, et al. Identification of PENDRIN (SLC26A4) mutations in patients with congenital hypothyroidism and "apparent" thyroid dysgenesis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):E169-E176. DOI: 10.1210/jc.2013-2619.
- [4] Bai X, Moraes TF, Reithmeier RA. Effect of SLC26 anion transporter disease-causing mutations on the stability of the homologous STAS domain of *E. coli* DauA (YchM) [J]. *Biochem J*, 2016, 473(5):615-626. DOI:10.1042/BJ20151025.
- [5] Lee HJ, Jung J, Shin JW, et al. Correlation between genotype and phenotype in patients with bi-allelic SLC26A4 mutations[J]. *Clin Genet*, 2014, 86(3):270-275. DOI:10.1111/cge.12273.
- [6] Silveira JC, Kopp PA. Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(5):374-380. DOI: 10.1097/MED.000000000000188.
- [7] Kopp P. Mutations in the Pendred syndrome (PDS/SLC26A) gene: an increasingly complex phenotypic spectrum from goiter to thyroid hypoplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):67-69. DOI:10.1210/jc.2013-4319.
- [8] Soh LM, Druce M, Grossman AB, et al. Evaluation of genotype-phenotype relationships in patients referred for endocrine assessment in suspected Pendred syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2):217-226. DOI:10.1530/EJE-14-0679.
- [9] Fu C, Zheng H, Zhang S, et al. Mutation screening of the SLC26A4 gene in a cohort of 192 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(4):323-327. DOI: 10.1590/2359-3997000000108.
- [10] Kim BG, Kim JY, Kim HN, et al. Developmental changes of ENaC expression and function in the inner ear of pendrin knockout mice as a perspective on the development of endolymphatic hydrops[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95730. DOI:10.1371/journal.pone.0095730.
- [11] Pique LM, Brennan ML, Davidson CJ, et al. Mutation analysis of the SLC26A4, FOXI1 and KCNJ10 genes in individuals with congenital hearing loss[J]. *Peer J*, 2014, 2:e384. DOI:10.7717/peerj.384.
- [12] Soleimani M. The multiple roles of pendrin in the kidney[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8):1257-1266. DOI:10.1093/ndt/gfu307.
- [13] Jacques T, Picard N, Miller RL, et al. Overexpression of pendrin in intercalated cells produces chloride-sensitive hypertension[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(7):1104-1113. DOI:10.1681/ASN.2012080787.
- [14] Pech V, Wall SM, Nanami M, et al. Pendrin gene ablation alters ENaC subcellular distribution and open probability [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(2):F154-F163. DOI:10.1152/ajprenal.00564.2014.

(收稿日期:2016-09-19)

(上接第 315 页)

- [16] Delhanty PJ, van der Velde M, van der Eerden BC, et al. Genetic manipulation of the ghrelin signaling system in male mice reveals bone compartment specificity of acylated and unacylated ghrelin in the regulation of bone remodeling[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(11):4287-4295. DOI:10.1210/en.2013-2055.
- [17] Ma C, Fukuda T, Ochi H, et al. Genetic determination of the cellular basis of the ghrelin-dependent bone remodeling[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(3):175-185. DOI:10.1016/j.molmet.2015.01.002.
- [18] Aleidi S, Issa A, Bustanji H, et al. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. *Saudi Pharm J*, 2015, 23(3):250-256. DOI:10.1016/j.jsps.2014.11.011.
- [19] Zhang J, Li T, Xu L, et al. Leptin promotes ossification through multiple ways of bone metabolism in osteoblast: a pilot study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(8):758-762. DOI:10.3109/09513590.2013.798278.
- [20] Chen T, Wu YW, Lu H, et al. Adiponectin enhances osteogenic differentiation in human adipose-derived stem cells by activating the APPL1-AMPK signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2):237-242. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.03.168.
- [21] Alosco ML, Spitznagel MB, Strain G, et al. Improved serum leptin and ghrelin following bariatric surgery predict better postoperative cognitive function[J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11(1):48-56. DOI:10.3988/jcn.2015.11.1.48.
- [22] Auguet T, Terra X, Hernández M, et al. Clinical and adipocytokine changes after bariatric surgery in morbidly obese women[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(1):188-194. DOI:10.1002/oby.20470.
- [23] El Maataoui A, El Maghraoui A, Biaz A, et al. Relationships between vertebral fractures, sex hormones and vitamin D in Moroccan postmenopausal women: a cross sectional study[J]. *BMC Womens Health*, 2015, 15:41. DOI:10.1186/s12905-015-0199-9.
- [24] Samavat J, Facchiano E, Lucchese M, et al. Hypogonadism as an additional indication for bariatric surgery in male morbid obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5):555-560. DOI:10.1530/EJE-14-0596.
- [25] Costa TL, Paganotto M, Radominski RB, et al. Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(2):757-764. DOI:10.1007/s00198-014-2962-4.
- [26] Valderas JP, Padilla O, Solari S, et al. Feeding and bone turnover in gastric bypass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2):491-497. DOI:10.1210/jc.2013-1308.
- [27] Moore CE, Sherman V. Vitamin D supplementation efficacy: sleeve gastrectomy versus gastric bypass surgery[J]. *Obes Surg*, 2014, 24(12):2055-2060. DOI:10.1007/s11695-014-1261-7.
- [28] Meng J, Ma X, Wang N, et al. Activation of GLP-1 receptor promotes bone marrow stromal cell osteogenic differentiation through  $\beta$ -catenin[J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 6(4):579-591. DOI:10.1016/j.stemcr.2016.02.002.

(收稿日期:2016-11-15)