

“特殊类型糖尿病”专题

· 综述 ·

Wolfram 综合征的治疗进展

赵先鹏

博爱县中医院内科, 焦作 454450

通信作者: 赵先鹏, Email: 1620194763@qq.com

【摘要】 Wolfram 综合征 (WS) 是一种罕见的遗传疾病, 该病预后极差, 传统观念认为尚无阻止或逆转此病进展的治疗方式。近年来发现, 产前筛查与预防、早期诊断、多学科协作以及针对性治疗对 WS 病程的延缓和逆转有较大意义。因此, 基于国内外现有文献研究, 对 WS 的分型、临床表现、鉴别诊断进行综述, 重点对近年来 WS 的治疗方法进行总结, 为临床诊疗提供参考。

【关键词】 Wolfram 综合征; 诊断; 基因治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200609-06022

Research progress of Wolfram syndrome Zhao Xianpeng. Department of Internal Medicine Boai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaozuo 454450, China

Corresponding author: Zhao Xianpeng, Email: 1620194763@qq.com

【Abstract】 Wolfram syndrome (WS) is a rare genetic disease with poor prognosis. In the past, there has been no treatment to prevent or reverse the progression of the disease. Antenatal screening, early diagnosis, multidisciplinary collaboration and targeted therapy have been found to be of great significance in delaying and reversing the course of WS disease in recent years. So, WS classification, clinical manifestations and differential diagnosis are reviewed in this paper, with emphasis on the analysis and summary of WS treatment methods, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment of WS.

【Keywords】 Wolfram syndrome; Diagnosis; Gene therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200609-06022

Wolfram 综合征 (WS) 是一种罕见的疾病, 该病发病年龄较早, 且病程较长, 通常伴随患者一生。此疾病预后很差, 死亡年龄为 25 ~ 49 岁, 死因通常为脑干萎缩导致的呼吸衰竭^[1]。WS 给患者家庭乃至国家造成巨大的负担。尽管如此, 目前尚没有可以逆转患者病情发展的有效治疗措施, 新的治疗方法亟待发现。本文对该病进行较为全面的综述, 重点对近年来有望改善 WS 预后的治疗方式进行综述, 为临床诊疗提供参考。

1 疾病分型

根据患者的临床表现特征可以将 WS 分为完全型和不完全型。完全型 WS 即患者表现出所有 WS 的经典症状 (1 型糖尿病、视神经萎缩、耳聋、尿崩症)。而不完全型则临床表现不典型。已报道过的数百例 WS 多为不完全型, 完全型 WS 较为罕见。此外, 根据发病机制可将该病分为两型即 1 型

Wolfram 综合征 (WS1) 和 2 型 Wolfram 综合征 (WS2)。WS1 的发病机制为 *WFS1* 基因突变, WS2 为 *CISD2* 基因突变^[2]。

2 临床表现

WS 是一种罕见的神经退行性遗传疾病, 其特征是胰岛素依赖性糖尿病和视神经萎缩。WS1 型又称为 DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness), 最低确定性诊断标准是 15 岁之前合并发生糖尿病和视神经萎缩。其病程发展遵循一定规律: 患者在出生后在 0 ~ 10 岁出现视神经萎缩和糖尿病, 11 ~ 20 岁出现尿崩症和感音神经性耳聋, 21 ~ 30 岁出现泌尿道和神经系统异常, 最终因脑干萎缩引起的中央呼吸衰竭而死亡^[3]。WS2 则主要表现为早期视神经萎缩、糖尿病、耳聋、上消化道溃疡出血及血小板聚集不良等, 而不表现为尿崩症。WS 是一种危害性极高的多系

统疾病,并且伴有较多可变的非经典临床症状,糖尿病并不一定是首发症状。因此,明确掌握该病与常见病的鉴别诊断显得尤为重要。

3 鉴别诊断

WS 需要与单纯 1 型糖尿病、2 型糖尿病和线粒体基因突变型糖尿病进行鉴别诊断。

单纯 1 型糖尿病发病机制为人类白细胞抗原异常使淋巴 T 细胞产生谷氨酸脱羧酶抗体及胰岛细胞抗体导致自身胰岛 β 细胞受损,胰岛素绝对缺乏。当血糖水平得到有效控制后多饮、多尿症状会明显改善,若血糖控制至正常水平后症状未改善应考虑 WS,确诊依赖分子学检测^[4]。2 型糖尿病则以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷为特征,压力过大、高糖饮食及体重指数(BMI) $>25 \text{ kg/m}^2$ 均是其发病因素,患者体内多无特异性抗体存在。与 2 型糖尿病不同 WS 多表现为 1 型糖尿病特征。线粒体基因突变型糖尿病同样为遗传性疾病,表现为 2 型糖尿病,同样可伴发神经性耳聋及视神经病变。与 WS 不同的是,前者为母系遗传疾病,后者为常染色体隐性遗传。家系遗传谱调查及多位点的突变基因检测是鉴别两种疾病较可靠的方法。

总之,WS 的临床表现多样,需要详细询问家族史,绘制家族遗传谱并结合患者疾病进程,通过基因检测明确该病的诊断。

4 发病机制

WS1 的发病机制在于编码 Wolframin 蛋白的 *WFS1* 基因发生错义、移码缺失和插入改变,致病基因定位于染色体 4p16.1;而 WS2 的发病机制则是编码内质网膜间小蛋白(Eris)的 *CISD2* 基因发生外显子缺失突变,致病基因定位于染色体 4q22。Wolframin 蛋白是一种内质网因子,在维持细胞内质网的动态平衡方面具有重要作用。该蛋白的缺失一方面会引起 β 细胞功能障碍,另一方面会触发未折叠蛋白反应途径,导致髓鞘形成障碍造成神经系统缺陷^[5]。*CISD2* 基因突变导致其编码蛋白缺失是 WS2 的主要原因。*CISD2* 参与哺乳动物的寿命控制、未折叠的蛋白质反应、 Ca^{2+} 缓冲和自噬调节,对于线粒体完整性和细胞内 Ca^{2+} 稳态至关重要。*CISD2* 突变不仅会加速衰老表型,减少细胞寿命,而且会使 Ca^{2+} -ATPase 活性失调从而破坏 Ca^{2+} 稳态,致呼吸链缺陷,ATP 水平降低^[6]。

尽管探究 WS 发病机制的报道较多,但其发病机制仍不完善,需要进一步探究。针对可能的发病机制,一些治疗措施已被证明能够在一定程度上改善 WS 的预后。

5 治疗

5.1 产前筛查与预防 由于该病为单基因遗传病,且遗传方式为常染色体隐性遗传,故产前筛查可以降低胎儿发病率,预防 WS 的发生。筛查的适用人群主要为近亲结婚者以及有家族遗传史的人群。筛选内容主要有家族遗传谱分析和致病基因检测。由于该病尚无根治方法,故对于有 WS 家族史的患者而言产前筛查显得尤为重要,通过筛查可对 WS 起到良好的预防作用。

5.2 早期诊断与多学科协作 Pallotta 等^[7] 认为通过快速诊断,积极治疗并发症可显著降低 WS 的死亡率。这要求临床医师在诊疗过程中警惕 WS 的出现。Wang 等^[8] 报道称基于临床表现和基因检测的精确诊断将成为诊断 WS 的金标准。但该病的基因变异丰富,对于不同的患者临床表现也各不相同,对人体的伤害更是遍及各大系统。正因如此,误诊、漏诊并不少见,这就要求加强多学科间的协作,在做到早期诊断的基础上协同各学科对该病做到全面治疗。

5.3 对症支持治疗 目前临床上对于 WS 的治疗仍以对症为主,针对其主要临床症状进行支持治疗。首先,由于 WS 表现为胰岛素依赖性糖尿病,故胰岛素依旧为控制其血糖的最佳方式,血糖的监测及胰岛素的规律治疗对 WS 患者症状的改善具有重要意义。其次,对于视神经萎缩及神经性耳聋则可通过佩戴助听器及视光学智能辅助设备得到改善,随着生物智能的进一步开发,器官辅助设备的功能也逐渐趋于普遍化。最后,对于 WS 患者的中枢性尿崩症则多通过激素替代治疗如抗利尿激素等进行对症治疗。

5.4 针对性治疗 近年来,随着对 WS 致病机制研究的深入,该病的治疗方式得到创新。各种治疗方案逐渐由动物实验走向临床验证,靶向药物治疗及基因治疗具有较好的应用前景。药物治疗主要包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、内质网化学伴侣、内质网稳定剂(表 1)。基因治疗则包括基因修饰及细胞再生治疗。

5.4.1 GLP-1 受体激动剂 GLP-1 有抑制胃排空、减少肠蠕动的效果,故有助于控制摄食,减轻体重,目前主要用于 2 型糖尿病的治疗。近期的研究表明 GLP-1 受体激动剂能通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶-转录激活因子 4 (PERK-ATF4) 途径,减少内质网应激介导的胰岛 β 细胞凋亡,促进 β 细胞的生长^[9-11]。动物实验发现艾塞那肽能促进胰岛素的释放,纠正 Wolframin 蛋白缺乏引起的胰岛素分泌障碍,降低患者血糖水平^[12]。临床研究同样发现利拉鲁肽能改善患者的血糖,减少 20% ~ 70% 胰岛素用量,血糖控制效果更佳^[13]。此外,最新的研究表明利拉鲁肽除了能缓解 WS 患者糖尿病的症状,对患者的视网膜神经节细胞和视神经轴突也有保护作用。由此可见,GLP-1 确实具有多种生理作用,对患者的 β 细胞及神经细胞均有保护作用。正因如此,GLP-1 在动物模型和人类 WS 患者的治疗中显示出巨大的潜力。

5.4.2 内质网化学伴侣 内质网化学伴侣是一类帮助内质网上蛋白质折叠的化学分子。生理条件下,内质网化学伴侣与其管腔内免疫球蛋白结构域结合,使其处于非活性状态。当未折叠/错误折叠的蛋白质在内质网管腔中积累时,内质网伴侣从这些复合体中释放出来,帮助累积的蛋白质折叠^[14]。对于 WS1 而言,由于 Wolframin 蛋白缺乏会触发未折叠的蛋白质反应途径,从而导致内质网内蛋白折叠受阻,也正是基于这一点,内质网伴侣可以起到重要作用。已有实验证明此类药物不仅可以通过减少内质网的压力稳定折叠过程中蛋白质构象,而且能改善突变蛋白质的运输,从而促进胰岛素分泌模式的恢复^[15]。由此可见,内质网伴侣可以通过减少受影响细胞类型中错误折叠的 WFS1 蛋白负荷来延缓 WS 疾病的进展,从而挽救剩余的组织功能。

5.4.3 内质网稳定剂 内质网是细胞的细胞器,对细胞的生存起着至关重要的作用。内质网内环境受多种因素干扰,例如感染、毒素作用、基因突变等。WS 患者由于编码内质网相关蛋白的基因 *WFS1* 和 *CISD2* 的突变使 Eris 蛋白和 Wolframin 蛋白的表达减少,导致内质网内环境紊乱,应激的出现。因此,内质网稳定剂可能对延缓疾病进展有重要作用。动物实验已发现丹曲林钠可以靶向阻断内质网上的兰尼定受体,抑制内质网内钙离子的外流,减轻内质网应激,继而保护 β 细胞和神经细胞功能的完整性。Abreu 等^[16] 通过 I b/ II a 期临床试验发现 WS 受试者均可以安全耐受丹曲林钠,但其仅对少数受试者的 β 细胞功能有所改善。这说明该药在 WS 患者的个性化治疗中有一定价值。还有一些研究报道了抗癫痫药物丙戊酸钠可以通过抑制内质网应激,促进内质网伴侣蛋白的表达发挥神经营养作用,减少内质网诱导的细胞凋亡发生^[17]。吡格列酮和雷帕霉素也被证明能通过抑制三磷酸肌醇介导的内质网钙释放,起到减少胞浆内钙离子的作用^[18],但是由于前者副作用较多故临床应用受限,而后者不仅不良反应较多而且价格较为昂贵,故临床应用要慎重。总之,此类药物相关临床报道较少,疗效并不确切,需要大量临床试验探究其临床疗效。

5.4.4 基因治疗 由于 WS 是一种常染色体隐性遗传疾病,从基因角度出发才能使疾病有根治的可能。Hamel 等^[19] 使用腺相关病毒系统,将野生型 *WFS1* 基因转移到 WS 小鼠的视网膜神经节细胞中,发现视盘苍白和视神经损伤减少。Urano 等^[20] 提出利用患者的皮肤细胞诱导多能干细胞,并将这些诱导多能干细胞分化为 β 细胞、视网膜细胞和神经元进行移植,从而替换受损细胞。由此可见,受损组织的替换和更新成为基因治疗努力的方向。

表 1 Wolfram 综合征药物治疗汇总

分类	参考文献	代表药物	药理作用
胰高血糖素样肽-1 受体激动剂	[17-18]	艾塞那肽、利拉鲁肽、埃塞那肽	通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶-转录激活因子 4 途径,减少内质网应激介导的胰岛 β 细胞凋亡,促进 β 细胞的生长
内质网伴侣	[12-13]	4-苯基丁酸、牛磺酸脱氧胆酸	在折叠过程中稳定蛋白质构象,改善突变蛋白质的运输,抑制未折叠的蛋白质聚集
内质网稳定剂	[15-16]	丹曲林钠、丙戊酸钠、吡格列酮、雷帕霉素	1. 阻断内质网膜兰尼定受体:通过抑制钙离子从内质网向胞浆的外流来稳定内质网钙水平 2. 抑制三磷酸肌醇介导的内质网钙释放,减少胞浆内钙离子浓度

6 展望

随着人们对 WS 致病机制的深入了解,新的治疗药物以及治疗手段也接踵而至。然而,目前许多药物对该病的治疗效果仍停留在理论有效和动物实验有效的阶段,仍需要进一步通过临床试验评判药物的动力学、不良反应以及有效性。针对不同的患者采用个性化方案可能是我们进一步努力的方向。现已发现可以治疗该病的新兴药物较多,而药物作用靶点相互重叠,如何选择合适的组合使药物治疗更有针对性,值得我们进一步思考。当前基因治疗为根治此病提供可能,但技术还不够完善,其安全性也需要进一步考量。不过,值得相信,随着疾病机制的进一步阐明,遗传基因数据库的不断丰富,治疗手段的进一步完善以及多学科协作的加持,逆转 WS 患者的疾病进展将变为可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome; MAMs' connection? [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3):364. DOI:10.1038/s41419-018-0406-3.
- [2] 王丹丹, 吴继红. WFS1 相关 Wolfram 综合征 1 型的遗传学与临床最新进展[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2019, 19(3):207-211. DOI:10.14166/j.issn.1671-2420.2019.03.021.
- [3] Tarała W, Drachal E, Mazur A, et al. Wolfram Syndrome. Case report[J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2016, 22(1):39-42. DOI:10.18544/PEDM-22.01.0049.
- [4] Rigoli L, Aloï C, Salina A, et al. Wolfram syndrome 1 in the Italian population: genotype-phenotype correlations[J]. Pediatr Res, 2020, 87(3):456-462. DOI:10.1038/s41390-019-0487-4.
- [5] Samara A, Rahn R, Neyman O, et al. Developmental hypomyelination in Wolfram syndrome: new insights from neuroimaging and gene expression analyses[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1):279. DOI:10.1186/s13023-019-1260-9.
- [6] Yeh CH, Shen ZQ, Hsiung SY, et al. Cisd2 is essential to delaying cardiac aging and to maintaining heart functions[J]. PLoS Biol, 2019, 17(10):e3000508. DOI:10.1371/journal.pbio.3000508.
- [7] Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives[J]. J Transl Med, 2019, 17(1):238. DOI:10.1186/s12967-019-1993-1.
- [8] Wang DD, Hu FY, Gao FJ, et al. The precise diagnosis of Wolfram syndrome type 1 based on Next-Generation sequencing[J]. Front Genet, 2019, 10:1217. DOI:10.3389/fgene.2019.01217.
- [9] Toots M, Seppa K, Jagomäe T, et al. Preventive treatment with liraglutide protects against development of glucose intolerance in a rat model of Wolfram syndrome [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):10183. DOI:10.1038/s41598-018-28314-z.
- [10] Seppa K, Toots M, Reimets R, et al. GLP-1 receptor agonist liraglutide has a neuroprotective effect on an aged rat model of Wolfram syndrome[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):15742. DOI:10.1038/s41598-019-52295-2.
- [11] Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, et al. Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome [J]. Diabetologia, 2018, 61(10):2189-2201. DOI:10.1007/s00125-018-4679-y.
- [12] Sedman T, Rünkorg K, Krass M, et al. Exenatide is an effective antihyperglycaemic agent in a mouse model of Wolfram syndrome 1 [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:9239530. DOI:10.1155/2016/9239530.
- [13] Toppings NB, Mcmillan JM, Au PYB, et al. Wolfram Syndrome: a case report and review of clinical manifestations, genetics pathophysiology, and potential therapies [J]. Case Rep Endocrinol, 2018, 2018:9412676. DOI:10.1155/2018/9412676.
- [14] So JS. Roles of endoplasmic reticulum stress in immune responses [J]. Mol Cells, 2018, 41(8):705-716. DOI:10.14348/molcells.2018.0241.
- [15] Shang L, Hua H, Foo K, et al. β -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of Wolfram syndrome [J]. Diabetes, 2014, 63(3):923-933. DOI:10.2337/db13-0717.
- [16] Abreu D, Stone SI, Pearson TS, et al. A phase Ib/IIa clinical trial of dantrolene sodium in patients with Wolfram syndrome[J]. JCI Insight, 2021, 6(15):e145188. DOI:10.1172/jci.insight.145188.
- [17] Li Z, Wu F, Zhang X, et al. Valproate attenuates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in SH-SY5Y cells via the AKT/GSK3 β signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):315. DOI:10.3390/ijms18020315.
- [18] Sun XY, Qin HJ, Zhang Z, et al. Valproate attenuates diabetic nephropathy through inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1):661-668. DOI:10.3892/mm.2015.4580.
- [19] Hamel C, Jagodzinska J, Bonner-Wersinger D, et al. Advances in gene therapy for Wolfram syndrome[J]. Acta Ophthalmologica, 2017, 95(S259). DOI:10.1111/j.1755-3768.2017.03174.
- [20] Urano F. Wolfram syndrome iPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease [J]. Diabetes, 2014, 63(3):844-846. DOI:10.2337/db13-1809.

(收稿日期:2020-06-09)