

葡萄糖转运体缺乏综合征研究进展

王东^{1*}, 孙若鹏², 王霞³, 杨如¹, 杨红¹, Pascual Juan M.¹, De Vivo Darryl C.¹

1. Department of Neurology, Columbia University, New York, NY, 10032, USA
2. 山东大学齐鲁医院儿科, 济南市, 250014
3. 日照市人民医院妇科, 日照市, 276500

*联系人: 王东

联系地址: 710 W 168th Street NI 9-100

New York, NY 10032

U.S.A.

E-mail: Giblinlabs@neuro.columbia.edu

www.GiblinLabs.org

关键词:

葡萄糖转运体; SGLT; GLUT; 葡萄糖一半乳糖吸收不良; GLUT-1 缺乏综合征; Fanconi-Bickel 综合征

葡萄糖是哺乳动物细胞能量代谢的主要原料。它是一种极性分子，只能以主动转运和易化扩散的方式通过细胞膜，其跨膜转运分别是通过钠依赖的葡萄糖转运体(Sodium dependent glucose transporter SGLTs)和易化扩散的葡萄糖转运体(Facilitated glucose transporter, GLUTs)(1-6)两大家族来完成。迄今为止，SGLT 家族中已发现三种亚型：SGLT-1、SGLT-2 和 SGLT-3(7)，GLUT 家族中也已发现 12 种亚型(GLUT-1 - GLUT-12)(8)。每种葡萄糖转运体都有特异的组织分布和生化特性，这些特点决定了它们在葡萄糖代谢中的功能。GLUTs 除转运葡萄糖外，还可转运去氢抗坏血酸(9)、D-甘露醇、D-半乳糖和 D-果糖等(1)。

SGLTs 和 GLUTs 的发现，加深了人们对于葡萄糖代谢及其有关疾病的认识。人们不仅发现了一些新的疾病(如葡萄糖-半乳糖吸收不良、GLUT-1 缺乏综合征)，而且也进一步认识了一些疾病(如 Fanconi-Bickel 综合征)的发病机理。本文将重点讨论与葡萄糖转运功能缺乏有关的几种疾病的最新进展。

一. 葡萄糖-半乳糖吸收不良 (Glucose-Galactose Malabsorption, GGM, OMIM 182380)

早在 1962 年，法国的 Lamplane 和瑞典的 Lindquist 和 Meeuwisse 就报导了本病(10, 11)。本病的临床特点是：有家族性，婴幼儿起病(典型患者于生后 4 个月内发病)，表现为慢性、酸性水样腹泻，常可继发严重脱水而致死。本病为常染色体隐性遗传病。

1989 年，Hediger 以兔的 SGLT-1 为探针，从小肠的 cDNA 文库中分离出人的 SGLT-1 的 cDNA(12)。该基因位于 22 号染色体长臂上(22q13.1)(13)，长约 72kb，包括 15 个外显子(14)。SGLT-1 蛋白的结构模型由 14 个跨膜区段组成，其氨基和羧基末端都位于细胞外，第 6、7 跨膜区段之间有一个 N-糖基化位点。1991 年，Turk 等人不仅率先找到了引起葡萄糖、半乳糖吸收不良的 SGLT-1 基因突变(D28N)(15)，而且还通过体外试验证明，突变(D28N)的 SGLT-1 蛋白丧失了转运葡萄糖和半乳糖的功能。此后，他们又报道了约 200 例患者，发现了 30 多种突变。这些突变包括纯和的误义突变，无义突变，插入突变，小片段缺失突变和剪接位点突变。这些突变导致蛋白断裂，或不能表达达到细胞膜上，或产生无功能蛋白，进而导致细胞膜转运功能的丧失。

在小肠内，葡萄糖和半乳糖的吸收与 Na^+ 顺浓度梯度转运相耦联，首先经 SGLT-1 转运进入小肠上皮细胞，然后通过小肠上皮细胞基底膜上的 GLUT-2 转运至细胞外组织间液，最后进入血液。 Na^+ 则由小肠上皮细胞基底膜上的 Na^+ / K^+ ATP 酶泵出，从而维持细胞内外 Na^+ 浓度梯度，并间接为葡萄糖和半乳糖转运提供能量。由于肠粘膜上突变的 SGLT-1 蛋白丧失了转运葡萄

糖和半乳糖的能力，因此，患者不能正常吸收肠腔内的葡萄糖和半乳糖。这两种单糖经肠内细菌酵解产生大量的乳酸和氢气，引起慢性、酸性水样便而致严重的脱水。氢气呼气试验可为临床诊断提供依据。口服 2g/Kg 体重的葡萄糖或半乳糖，然后收集 0-4 小时内呼气中的氢气，用气相测谱仪测定其浓度，高于基础水平 20ppm 为异常(16)。由于肾小管上皮细胞上的 SGLT-1 转运功能障碍，肾脏对葡萄糖的重吸收能力降低，引起糖尿。

目前，葡萄糖—半乳糖吸收不良无特效治疗。用果糖或木糖代替食物中的葡萄糖和半乳糖，可以控制病人的腹泻和脱水。但是，倘若病人此后再接触葡萄糖和/或半乳糖，仍会出现临床症状。

二、GLUT-1 缺乏综合征 (Glut-1 Deficiency Syndrome, Glut-1 DS, OMIM #606777)

GLUT-1 缺乏综合征是由 De Vivo 医生及其同事于 1991 年首次发现的一种临床综合征(17)。此病为常染色体显性遗传病(18-20)，大多数属于散发病例。目前，在全世界范围内，已发现近 100 例病人。国内尚无报道。

1、病因及发病机理

葡萄糖是脑代谢的主要能量供应物质。在胎儿期和出生时，大脑对葡萄糖的代谢率较低，出生后随着大脑的发育而迅速上升，3 岁左右达高峰，此后持续保持这种高的代谢率，10 岁后逐渐降低，于 20 岁前降至成人水平(21)。葡萄糖通过位于血脑屏障上的毛细血管内皮细胞膜上的 GLUT-1 转运入脑。人的 GLUT-1 是由 492 个氨基酸组成的，其结构模型含有十二个跨膜区段。其基因长约 35kb，由 10 个外显子和 9 个内含子组成，位于 1 号染色体的短臂上 (1p35 - 31.3) (22)。现已证实，GLUT-1 基因突变导致了表达在血脑屏障上的葡萄糖转运体数量减少或部分丧失功能，葡萄糖不能有效地通过血脑屏障，使得脑组织长期缺乏能量供给，脑发育出现障碍。

2、临床特征

癫痫发作常出现于 1-4 个月的婴幼儿。早期有窒息发作或眼球异常运动，而后逐渐出现典型的癫痫发作，可表现为全身强直阵挛、肌阵挛、不典型失神和失张力等。有些病人每日都有发作，有些病人数天、数周、数月才有一次发作，极少数病人从无临床癫痫发作。此外，病人还有一些其它发作性症状，如间歇性共济失调、神志模糊、昏睡或嗜睡、偏瘫、运动或姿势异常、全身瘫痪、睡眠障碍和复发性头痛等。这些症状时轻时重，可受自身一般状况的影响，如饥饿或疲劳等。所有患儿的语言理解和表达能力都受影响，后者更为明显，表现为构词困难或语言不流畅。另外，

出生时头围正常，出生后头生长减速而致获得性小头畸形。患儿都有不同程度的发育障碍。家系中受累的成员，仍可生长发育至成人且可生育，其子女发病率 50%。

2、实验室资料

脑脊液葡萄糖含量降低是该病的特征。患儿空腹时 CSF/Blood 葡萄糖之比值持续降低约为 0.33（正常人是 0.65）(23)。更为重要的是，病人脑脊液中葡萄糖的绝对值很少超过 40mg / dl，脑脊液中乳酸在正常值下限或低于正常。

视频脑电图（Video-EEG）显示，婴儿期，EEG 上有颞部或后部的局灶棘波发放；儿童时期，EEG 表现为广泛性痫性棘慢波。

CT 和 MRI 等影像学检查均正常。PET 扫描显示脑摄取葡萄糖普遍降低，特别是颞中部和丘脑代谢率更低，但基底节摄取葡萄糖相对增加(24)。

用红细胞葡萄糖摄取试验对该病进行筛查有诊断价值。大部分病人的红细胞摄取葡萄糖的能力降低约 50% (25)。

荧光原位杂交试验 (FISH) 可以诊断半合子的病人。我们已经证实了 3 个病人是半合子 (Hemizyosity) (26, 27)。如果病人 FISH 检查为阴性，则需要通过 DNA 测序去寻找 GLUT -1 基因突变。目前我们已鉴定出 38 种基因突变，包括 16 个误义突变、5 个无义突变、5 例插入突变、9 个小片段缺失突变和 3 个剪接位点突变(26-28)。

3、临床治疗

生酮饮食 (Ketogenic Diet) 治疗是从 1991 年开始试用的(17)。当时尚未证实病人的葡萄糖转运体有功能缺陷。酮体经单羧酸盐转运体转运入脑，可以替代葡萄糖，作为脑细胞代谢的燃料。10 年的经验表明，生酮饮食疗法对控制癫痫发作是非常有效的，但治疗后病人仍有不同程度的神经行为缺陷，如认知功能和社会适应能力等。

病人大多用过苯巴比妥。苯巴比妥不但不利于癫痫的控制，反而使症状加重。Klepper 等人利用病人的红细胞做体外试验，发现巴比妥类药物可进一步加重葡萄糖的转运功能障碍(29)。Ho 等人也发现甲基黄嘌呤 (Methylxanthines) 也影响 GLUT-1 对葡萄糖的转运(30)。因此病人要避免用巴比妥类药物、咖啡及含咖啡的饮料。

4. 研究前景

我们利用纯合子重组技术已制作出 GLUT-1 缺乏综合征的小鼠动物模型。利用这种模型,人们可以进一步研究该综合征的病理生理,探讨新生儿头围生长减速和小头畸形的分子和结构改变,继续寻找有效的基因治疗方法。体外硫辛酸(Thioctic acid)对 GLUT-1 转运系统影响的研究发现,硫辛酸可增加 GLUT-1 的合成而促进葡萄糖转运(31,32)。最近 Kulicova-Schupack 等人用 GLUT-1 缺乏综合征病人的皮肤成纤维母细胞做试验,发现硫辛酸能有效地提高 GLUT-1 的活性,促进葡萄糖转运(31)。如用 GLUT-1 缺乏综合征小鼠动物模型试验也能证明硫辛酸有类似的作用,在临床上有望治愈 GLUT-1 缺乏综合征。同时,我们也将利用小鼠动物模型来试验其它可增加 GLUT-1 合成的药物或其他饮食疗法。

三. Fanconi-Bickel 综合征 (Fanconi-Bickel Syndrome, FBS, OMIM #227810)

Fanconi-Bickel 综合征是一种少见的常染色体隐性遗传的临床综合征。它是由 Fanconi 和 Bickel 在 1949 年首先报道的(33)。全世界已从 88 个家族中发现了 109 例病人(34)。目前在国内尚无报导。本病的临床特征是继发于糖原积累的肝脏肿大,葡萄糖及半乳糖的耐受能力降低,餐前低血糖,餐后高血糖,高半乳糖血症,肾小管肾病,佝偻病及明显的发育障碍。直到 1997 年,人们才认识到本病的病理基础为 GLUT-2 的基因突变,正是这些突变导致了 GLUT-2 转运体对葡萄糖及半乳糖的转运功能障碍(35)。

已发现的 109 例病人来自世界各地的绝大多数种族,其中 71%的病人父母为近亲结婚。病人常于生后 3-10 个月发病,多表现为发热,呕吐,发育停止及佝偻病。出生时,肝脏大小正常或轻度增大,至婴儿期显著增大。青春期后,肝脏体积可减小。随着年龄的增长,病人逐渐表现为侏儒、腹部隆凸、满月脸、脂肪沉积于肩腹部,常有出牙推迟、牙齿不整及牙釉质缺陷,青春期延迟。佝偻病及骨质疏松病常持续存在。其并发症为骨折及胰腺炎。目前至少两人已发育至成年,尚无人生育(36)。

病人常有多尿。尿中氨基酸、磷及尿酸升高,尿钙也升高并有轻度肾小管性蛋白尿。肾的碳酸盐阈值升高,导致中度代谢性酸中毒。在血糖正常或降低两种情况下,病人都出现肾性糖尿。葡萄糖清除率下降,葡萄糖与胰岛素清除比率在 0.5-1.0 之间,此比率与血糖水平无关。肾活检显示肾小球间质及血管正常。电镜检查发现某些近端肾小管糖原沉积显著,以直袢最为明显。肝脏活检显示肝糖原含量显著升高。放射学检查显示大多数病人肾脏发育的大小与体重的比例增大(36)。

Santer 等人利用 PCR 把 GLUT-2 基因的 10 个外显子及其附近的内含子放大,然后直接测

序来寻找基因突变 (34)。目前他们已完成 63 例病人的 GLUT-2 基因分析, 在其中 53 例病人的基因上找到 34 种不同的基因突变。这些突变包括: 9 种误义突变, 7 种无义突变, 10 种阅读框架移码突变和 7 种剪切点突变。其中绝大多数病人为纯合子突变, 10 例病人带有复合的杂合突变。另外, R310X 和 R365X 突变分别发生在 4 个不同的家族中, 说明这两个位点是突变热点。

GLUT-2 因突变丧失功能, 导致轻度葡萄糖及半乳糖吸收不良, 血中转运入肝的葡萄糖量减少, 转运葡萄糖至 β 细胞内的过程也受到影响, 致使胰岛素分泌减少, 餐后出现高血糖及高半乳糖血症。空腹时, 因为肝细胞内的葡萄糖向外转运受阻, 加之肾性糖尿丢失葡萄糖, 致使血糖降低, 肝脏则因糖原沉积而增大。肾小管上皮细胞基底膜上突变的 GLUT -2 不能有效地重吸收葡萄糖, 致使病人出现尿糖及肾小管上皮细胞内糖原沉积, 进一步加重 Fanconi 肾病(35)。

Fanconi-Bickel 综合征目前无特效治疗。对症治疗包括纠正代酸, 维持水电平衡, 补充维生素 D 和磷; 限制半乳糖, 采用类似糖尿病饮食, 少量多餐, 保证足够能量供应(36)。病人还可以试用能缓慢释放葡萄糖的未烹饪的玉米淀粉(37)。由于小肠粘膜上的果糖转运蛋白 GLUT-5 仍正常 (36), 因此, 饮食中可以加入果糖, 代替其它碳水化合物。

参考文献

1. Bell, G. I., Burant, C. F., Takeda, J., and Gould, G. W. (1993) *J Biol Chem* **268**, 19161-19164
2. Carruthers, A. (1990) *Physiol Rev* **70**, 1135-1176
3. Longo, N., and Elsas, L. J. (1998) *Adv Pediatr* **45**, 293-313
4. Gould, G. W., and Holman, G. D. (1993) *Biochem J* **295** (Pt 2), 329-341
5. Wells, R. G., Mohandas, T. K., and Hediger, M. A. (1993) *Genomics* **17**, 787-789
6. Kong, C. T., Yet, S. F., and Lever, J. E. (1993) *J Biol Chem* **268**, 1509-1512
7. Hediger, M. A., Budarf, M. L., Emanuel, B. S., Mohandas, T. K., and Wright, E. M. (1989) *Genomics* **4**, 297-300
8. Joost, H. G., and Thorens, B. (2001) *Mol Membr Biol* **18**, 247-256
9. Vera, J. C., Rivas, C. I., Fischbarg, J., and Golde, D. W. (1993) *Nature* **364**, 79-82
10. Laplane, R., Polonovski, C., etienne, M., Debray, P., Lods, J., and Passarro, B. (1962) *Arch. Fr. Pediatr.*, 895-944
11. Lindquist, B., and Meeuwisse, G. (1962) *Acta Paediatr*, 674-685
12. Hediger, M. A., Turk, E., and Wright, E. M. (1989) *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**, 5748-5752
13. Turk, E., Klisak, I., Bacallao, R., Sparkes, R. S., and Wright, E. M. (1993) *Genomics* **17**, 752-754
14. Turk, E., Martin, M. G., and Wright, E. M. (1994) *J Biol Chem* **269**, 15204-15209
15. Turk, E., Zabel, B., Mundlos, S., Dyer, J., and Wright, E. M. (1991) *Nature* **350**, 354-356
16. Wright, E. M. (1998) *Am J Physiol* **275**, G879-882
17. De Vivo, D. C., Trifiletti, R. R., Jacobson, R. I., Ronen, G. M., Behmand, R. A., and Harik, S. I. (1991) *N Engl J Med* **325**, 703-709
18. Brockmann, K., Wang, D., Korenke, C. G., von Moers, A., Ho, Y. Y., Pascual, J. M., Kuang, K., Yang, H., Ma, L., Kranz-Eble, P., Fischbarg, J., Hanefeld, F., and De Vivo, D. C. (2001) *Ann Neurol* **50**, 476-485
19. Klepper, J., Willemsen, M., Verrrips, A., Guertsen, E., Herrmann, R., Kutzick, C., Florcken, A., and Voit, T. (2001) *Hum Mol Genet* **10**, 63-68
20. Ho, Y., Wang, D., Hinton, V., Yang, H., Vasikescu, A., Engelstad, K., Jhung, S., Honson, K., Wolf, J., and De Vivo, D. C. (2001) *Annals of neurology*, S125
21. Chugani, H. T., Phelps, M. E., and Mazziotta, J. C. (1987) *Ann Neurol* **22**, 487-497
22. Shows, T. B., Eddy, R. L., Byers, M. G., Fukushima, Y., Dehaven, C. R., Murray, J. C., and Bell, G. I. (1987) *Diabetes* **36**, 546-549
23. De Vivo, D. C., Garcia-Alvarez, M., Ronen, G.M., Behmand, R.A., and Trifiletti, R.R. (1995) *international Pediatrics* **10**, 51-56
24. Pascaul, J., van heertum, R., Wang, D., Engelstad, K., and De Vivo, D. (2002) *Annals of neurology*
25. Klepper, J., Garcia-Alvarez, M., O'Driscoll, K. R., Parides, M. K., Wang, D., Ho, Y. Y., and De Vivo, D. C. (1999) *J Clin Lab Anal* **13**, 116-121
26. Seidner, G., Alvarez, M. G., Yeh, J. I., O'Driscoll, K. R., Klepper, J., Stump, T. S., Wang, D., Spinner, N. B., Birnbaum, M. J., and De Vivo, D. C. (1998) *Nat Genet* **18**, 188-191

27. Wang, D., Kranz-Eble, P., and De Vivo, D. C. (2000) *Hum Mutat* **16**, 224-231
28. Klepper, J., Wang, D., Fischbarg, J., Vera, J. C., Jarjour, I. T., O'Driscoll, K. R., and De Vivo, D. C. (1999) *Neurochem Res* **24**, 587-594
29. Klepper, J., Fischbarg, J., Vera, J. C., Wang, D., and De Vivo, D. C. (1999) *Pediatr Res* **46**, 677-683
30. Ho, Y. Y., Yang, H., Klepper, J., Fischbarg, J., Wang, D., and De Vivo, D. C. (2001) *Pediatr Res* **50**, 254-260
31. kulikova-Schupak, R., Ho, Y. Y., Kranz-Eble, P., Yang, H., Wang, D., and De Vivo, D. C. (2001) *J.Inherit. Metab. Dis.*, S106
32. Klip, A., Tsakiridis, T., Marette, A., and Ortiz, P. A. (1994) *Faseb J* **8**, 43-53
33. Fanconi, G., and Bickel, H. (1949) *Helv. Paediat. Acta*, 359-396
34. Santer, R., Groth, S., Kinner, M., Dombrowski, A., Berry, G. T., Brodehl, J., Leonard, J. V., Moses, S., Norgren, S., Skovby, F., Schneppenheim, R., Steinmann, B., and Schaub, J. (2002) *Hum Genet* **110**, 21-29
35. Santer, R., Schneppenheim, R., Dombrowski, A., Gotze, H., Steinmann, B., and Schaub, J. (1997) *Nat Genet* **17**, 324-326
36. Manz, F., Bickel, H., Brodehl, J., Feist, D., Gellissen, K., Gescholl-Bauer, B., Gilli, G., Harms, E., Helwig, H., Nutzenadel, W., and et al. (1987) *Pediatr Nephrol* **1**, 509-518
37. Lee, P. J., Van't Hoff, W. G., and Leonard, J. V. (1995) *J Inherit Metab Dis* **18**, 153-156