

文章编号: 1001-6325(2021)04-0584-05

## 假性甲状旁腺功能减退症的 临床特点和分子遗传学机制研究进展

赵平平, 刘靖芳\*

(兰州大学第一医院 内分泌科, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**假性甲状旁腺功能减退症(PHP)是一种罕见的遗传性内分泌疾病,以甲状旁腺激素(PTH)抵抗、低血钙、高血磷为主要特征。发病机制多与编码Gs $\alpha$ 蛋白的GNAS基因突变导致Gs $\alpha$ 表达减少或功能下降,从而使Gs $\alpha$ /cAMP/PKA信号通路受损有关。

**关键词:**假性甲状旁腺功能减退症;GNAS;临床特点;分子遗传学机制

中图分类号:R582+.2 文献标志码:A

## Research progress on clinical characteristics and molecular genetic mechanism of pseudohypoparathyroidism

ZHAO Ping-ping, LIU Jing-fang\*

(Department of Endocrinology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a rare genetic disease characterized by parathyroid hormone (PTH) resistance, hypocalcemia and hyperphosphatemia. The pathogenesis is mainly related to the decrease of Gs $\alpha$  expression or impaired function caused by the mutation of GNAS gene encoding Gs $\alpha$  protein, which leads to the damage of Gs $\alpha$ /cAMP/PKA signal pathway. The purpose of this study is to explore the clinical features and molecular genetic mechanism of different types of PHP.

**Key words:** pseudohypoparathyroidism; GNAS; clinical characteristics; molecular genetic mechanism

假性甲状旁腺功能减退症(pseudohypoparathyroidism, PHP)是一种以甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)抵抗、低血钙、高血磷为主要特征的罕见遗传性疾病。根据不同的临床表现分为PHPI型和II型。PHPI型又分为PHPIa、PHPIb、PHPIc、假-假性甲状旁腺功能减退症(Pseud-PHP, PPHP)和进行性异位骨化症(progressive osseous heteroplasia, POH)5个亚型。PHP患者的发病多与编码Gs $\alpha$

蛋白的GNAS基因突变导致Gs $\alpha$ 表达减少或功能下降有关,本文主要从各亚型PHP的临床特点及分子遗传机制进行综述。

### 1 PHP的临床特点及分型

PHP是一组遗传性内分泌疾病,血清PTH水平升高、低血钙、高血磷是其主要特征。主要表现为癫痫和低钙血症导致的神经肌肉兴奋性增高,颅内基

收稿日期:2020-05-12 修回日期:2020-08-04

基金项目:国家自然科学基金(81960155)

\*通信作者(corresponding author):ljf824168@126.com

底神经节钙化和长期低钙血症和高磷血症导致的白内障<sup>[1-2]</sup>。

除 PTH 抵抗外,PHP 患者还常表现其他激素抵抗,如促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抵抗、(luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone, LH/FSH)抵抗、生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone, GHRH)抵抗。TSH 抵抗主要表现为甲状腺功能减退。LH/FSH 抵抗表现为性腺功能减退,女性性成熟延迟或不完全,闭经/月经过少,和/或不孕不育<sup>[3]</sup>。GHRH 抵抗者生长激素分泌不足,导致身材矮小。

PTH 作用于近端肾小管的 PTH 受体后,受体与 G 蛋白偶联,导致环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)生成,根据检测注射外源性 PTH 后尿液中 cAMP 和磷酸盐的含量,PHP 分为 I 型(尿中 cAMP 和磷酸盐含量均不增加)和 II 型(尿中 cAMP 增加,但磷酸盐含量不增加)。PHPI 型又可分为 PHPIa、PHPIb、PHPIc、PPHP 和 POH 5 种亚型。PHPIa 型患者除具有 PTH、TSH、GHRH 等多种激素抵抗外,还常出现 Albright 遗传性骨营养不良症(albright's hereditary osteodystrophy, AHO)的体征,如短指/趾、圆脸、身材矮小和皮下钙化等,红细胞 Gs $\alpha$  活性下降 50%;PHPIb 型患者仅有 PTH 抵抗,不具有其他激素抵抗和 AHO 表现,红细胞 Gs $\alpha$  活性正常;PHPIc 患者临床表现与 PHPIa 类似,但其 Gs $\alpha$  活性正常;PPHP 型表现为 AHO,缺乏激素抵抗,Gs $\alpha$  活性下降<sup>[4-6]</sup>;POH 缺乏激素抵抗的表现或 AHO 的典型特征,Gs $\alpha$  活性下降。

## 2 PHP 不同亚型的临床特点和分子遗传学机制

### 2.1 GNAS 基因的结构和表达

GNAS 是一种位于染色体 20 q13 的复杂印记基因<sup>[7]</sup>。如图 1,GNAS 基因除通过 1~13 外显子产生刺激性 G 蛋白  $\alpha$  亚单位(Gs $\alpha$ )外,其上游的 GNAS-XL $\alpha$ s、GNAS-A/B、GNAS-NESP55 转录本分别通过各自的第一外显子替代 GNAS 的 1 号外显子,并与 GNAS 的 2~13 号外显子拼接形成 3 种新的转录产物,GNAS-AS 则反向转录形成一种产物<sup>[8]</sup>,包括 Gs $\alpha$  特大片段(XL $\alpha$ s)、神经内分泌蛋白 55(NESP55)、未翻译的外显子 A/B(即外显子 1 A)和附加反义转录本 AS<sup>[4,9]</sup>。GNAS 基因包含多个差异甲基化区域(differentially methylated region, DMR),GNAS-AS、GNAS-XL $\alpha$ s、GNAS-A/B 和 GNAS-NESP55 的启动子均位于该区域<sup>[10-11]</sup>,XL $\alpha$ s、A/B 及 AS 转录本的启动子在母系 GNAS 基因上是甲基化的,在父系 GNAS 基因是未甲基化的,而 NESP55 转录本启动子区域在父系 GNAS 基因是甲基化的,母系 GNAS 基因是未甲基化的<sup>[7, 12-13]</sup>。DNA 甲基化是一种基因表达的调控方式,与其他基因位点相同,甲基化的启动子通常保持沉默,因此,XL $\alpha$ s、A/B 及 AS 转录本只能由父系 GNAS 基因单一表达,NESP55 由母系 GNAS 基因单一表达<sup>[7]</sup>。而 Gs $\alpha$  启动子不位于 DMR 且在父母等位基因上均未甲基化,所以在大多数组织是双等位基因表达的,但在近端肾小管、新生儿棕色脂肪组织、垂体、甲状腺、性腺等组织中,父系基因保持沉默,单纯由母系基因表达,即 Gs $\alpha$  的组织特异性表达<sup>[14-15]</sup>。

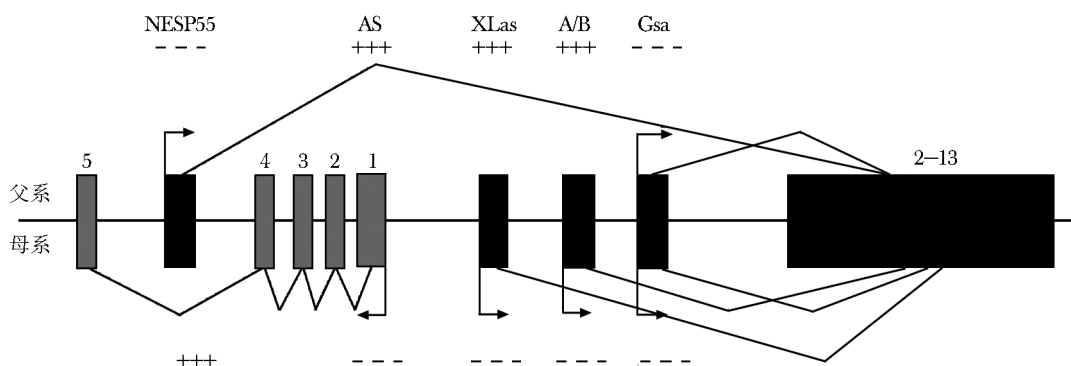


图 1 GNAS 基因的结构和表达

Fig 1 Structure and expression of GNAS gene

另外,目前认为 *GNAS* 内部或附近至少存在两个印记控制区域,一个是 *GNAS* 基因上游 220 kb 处存在编码突出融合蛋白 16 的 *STX16* 基因,推测其对 *GNAS*-A/B 甲基化状态的调节至关重要,可以影响  $Gs\alpha$  的表达<sup>[14-16]</sup>,另一个包含 AS 第 3 和第 4 外显子,控制整个 *GNAS* 的印记状态<sup>[7,9]</sup>。

*GNAS* 基因编码的  $Gs\alpha$  与  $\beta$  和  $\gamma$  形成异源三聚体,当 PTH 作用于靶细胞上的 PTH 受体后,形成  $Gs\alpha$ /cAMP/PKA 通路,产生一系列生物效应<sup>[1,7]</sup>。

## 2.2 PHPI 型的临床特点和分子遗传学机制

PHPI 型的发病主要与 *GNAS* 基因异常有关,不同亚型 *GNAS* 基因异常的特点不同。

PHPIa 型的发病机制主要是母系遗传的 *GNAS* 基因 1-13 号外显子突变<sup>[16]</sup>,目前报道的 *GNAS* 突变方式包括移码、错义、无义、剪接点突变、框内缺失或插入,以及全部或部分基因缺失导致蛋白质被截断, $Gs\alpha$  表达减少和活性下降<sup>[17]</sup>。*GNAS* 基因第 7 外显子 4 bp 缺失突变(c. 56-5568 delGACT)是伴有 AHO 体型患者的突变热点<sup>[7]</sup>。

在多数组织中, $Gs\alpha$  是父母双方的等位基因同时表达, $Gs\alpha$  仍可有 50% 存留,但在近端肾小管、新生儿棕色脂肪组织、垂体、甲状腺和性腺这些组织中,由于  $Gs\alpha$  缺失,导致这些组织中  $Gs\alpha$ /cAMP/PKA 信号通路受损,进而产生 PTH、TSH、GHRH、LH/FSH 等多种激素抵抗,因此,临床上不仅出现痉挛、癫痫、颅内基底神经节钙化和白内障等低血钙症状,还可表现为身材矮小、甲状腺功能减退、性腺功能减退等<sup>[4-5,18]</sup>。

PHPIa 型患者常出现肥胖和智力发育障碍,提示大脑某些部位也存在  $Gs\alpha$  印记状态,即父系基因沉默,母系基因表达<sup>[7]</sup>。在多数组织中  $Gs\alpha$  蛋白活性降低 50%,足以维持大多数细胞的正常信号活动,但在皮肤成纤维细胞、红细胞、骨骼细胞及生长板,由于  $Gs\alpha$  单链表达不足,导致了 AHO 表型的出现。研究显示  $Gs\alpha$  单倍体不足,甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTH/PTHrP)依赖的  $Gs\alpha$ /cAMP/PKA 信号通路异常可以导致管状骨和长骨骨骺端提前融合,生长板提前关闭,从而造成短趾/指和矮小等骨骼异常<sup>[7,19]</sup>。

PHPIb 型分为家族性和散发性。家族性 PHPIb 最常见的原因是母系 *GNAS* 基因上 A/B-DMR 甲基

化缺失,而其余 3 个外显子(XLa、AS、NESP55)甲基化状态正常,并通常伴有 *GNAS* 上游 220 kb 处的 *STX16* 基因第 4~6 号外显子 3.0 kb 大片段缺失,这种缺失导致母系 *GNAS*-AS 甲基化缺失<sup>[14-15,20]</sup>。另外,*STX16* 基因第 2~4 外显子 4.4 kb 的大片段缺失也有个别家系报道<sup>[7]</sup>,而且有研究显示来源于母系的 AS(3~4 号外显子)缺失伴或不伴有 NESP 缺失也与家族性 PHPIb 有关<sup>[7,10]</sup>。由于母系 A/B 甲基化缺失,近端肾小管、垂体等组织特异性表达一个负性调控元件,结合母系未甲基化的 *GNAS*-A/B,从而抑制  $Gs\alpha$  启动子,导致  $Gs\alpha$  缺失,故而 PHPIb 型患者会出现 PTH 抵抗<sup>[10,20]</sup>。而在皮肤成纤维细胞、红细胞、骨骼细胞等组织中由于不表达这种负性调控元件, $Gs\alpha$  表达正常,因此 PHPIb 型患者常不出现 AHO 表型。散发型 PHPIb 患者目前病因不清,既往多认为母系 *GNAS* 基因上 XLaS、AS、A/BDMR 区域的甲基化缺失及 NESP55DMR 区域的过度甲基化是散发型 PHPIb 患者的主要病因,但近年来发现部分散发型 PHPIb 患者也存在单纯母系 *GNAS*-AS 缺失或伴有 NESP 缺失<sup>[1]</sup>。

既往认为 PHPIb 型患者仅存在 PTH 抵抗,无 AHO 表型<sup>[11]</sup>。但近年来也有部分 PHPIb 患者出现了轻微的 AHO 表型和 TSH 抵抗<sup>[21]</sup>,而且部分 PHPIb 患者红细胞  $Gs\alpha$  活性下降,尤其是合并短趾等骨骼畸形的 PHP 患者<sup>[7]</sup>。因此,临床上有时鉴别 PHPIb 型和 PHPIa 型患者存在一定困难。

目前推测 PHPIc 型患者可能是由于 G 蛋白偶联信号通路受到影响而引起的,因为部分 PHPIc 型患者存在母系 *GNAS* 基因第 13 号外显子突变<sup>[6]</sup>,突变的  $Gs\alpha$  激活 cAMP,选择性地影响配体-G 蛋白偶联,使得  $Gs\alpha$  功能丧失。在体外用 GTP 类似物激活  $Gs\alpha$  后,红细胞  $Gs\alpha$  活性正常<sup>[1,4]</sup>。目前认为这些突变位于  $Gs\alpha$  的 C 端,该区域是受体偶联重要的区域,因此可能干扰受体偶联导致患者出现多种激素抵抗和 AHO 表型<sup>[7]</sup>。但近来报道一些 PHPIc 型患者存在 *GNAS* 基因印记异常<sup>[6]</sup>。

PPHP 型患者的发病机制与 PHPIa 型患者类似,不同的是,PPHP 型患者常由于父系 *GNAS* 基因失活突变<sup>[14]</sup>,由于  $Gs\alpha$  的组织特异性表达,来源于父系的突变不影响  $Gs\alpha$  在近端肾小管、垂体等组织中的表达,但影响其在皮肤成纤维细胞、红细胞、骨

髓细胞及生长板等组织中的表达,因此 PPHP 型患者仅表现为 AHO 表型,不出现激素抵抗。

大多数 POH 型患者是由父系 *GNAS* 基因杂合性失活突变引起的。POH 是 AHO 的一种特殊表型,这型患者通常没有激素抵抗和 AHO 的典型表型<sup>[7]</sup>,主要表现为从婴儿期开始的皮肤骨化,然后在深部肌肉和筋膜中增加,并导致广泛的骨形成。父系遗传的 *Gsα* 失活突变会损害骨髓间充质干细胞的脂肪生成并促进成骨,患者通常体型瘦小,比较虚弱<sup>[7]</sup>。尽管在 POH、PHPIa 和 PPHP 型患者中发现了相同的 *GNAS* 突变,但为何有些患者表现为 POH,目前尚不清楚,可能这些 *GNAS* 突变所致的表型受环境和遗传背景影响,且大多数病例显示这些 *GNAS* 突变来源于父亲,类似于 PPHP,来源于父亲的突变不会导致激素抵抗,或许这可以解释 POH 患者没有激素抵抗<sup>[7]</sup>。

### 2.3 PHPII 型的临床特点和分子遗传学机制

截至目前,PHPII 型的分子遗传学机制仍不清楚。推测 PHPII 型患者可能是继发于维生素 D 缺乏的获得性缺陷导致,因为补充钙剂和维生素 D 可使一些患者对 PTH 的磷酸反应正常化。另外,也可能是由于 *Gsα* 下游缺陷,如肢端发育不良(acrodysostosis, ACRDYS)患者中存在蛋白激酶 cAMP 依赖性 I 型调节亚基(protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha, *PRKAR1A*)和磷酸二酯酶-4D(phosphodiesterase 4D, *PDE4D*)杂合突变,*PRKAR1A* 和 *PDE4D* 都在 *Gsα* 下游 cAMP 的产生中起作用,部分肢端发育不良患者出现 PHPII 型患者相同的生化异常,如注射外源性 PTH 后,尿中 cAMP 增加,但磷酸盐含量改变不明显<sup>[22]</sup>。目前报道的

PHPII 型患者多是因为手足抽搐、四肢麻木和肌肉痉挛等低血钙症状就诊,无典型的 AHO 体征,多数患者同时合并其他自身免疫性疾病,例如桥本甲状腺炎、干燥综合征和 Graves 病<sup>[23]</sup>。因此对于维生素 D 缺乏、低血钙症且合并其他自身免疫性疾病的患者,需要考虑合并 PHPII 的可能性。

### 3 问题与展望

综上所述,PHP 主要的分子遗传学机制是 *GNAS* 基因失活突变或印记缺陷导致 *Gsα* 表达减少或活性下降,不同的分子机制会导致不同的 PHP 亚型,母系 *GNAS* 基因突变与 PHPIa 和 PHPIc 型有关;父系 *GNAS* 突变与 PPHP 型和 POH 型相关;母系 *GNAS* 印记缺陷与 PHPIb 型相关。探讨不同类型 PHP 患者的表现型与发病机制之间的联系具有重要的临床价值。但近年来的研究数据显示,PHP 各亚型之间存在表型重叠,部分 PHPIb 型患者出现了轻度的 AHO 表型和 TSH 抵抗,红细胞 *Gsa* 活性下降。部分 PHPIc 型患者存在 *GNAS* 基因印记异常,而且在 ACRDYS、高血压合并短趾综合征等疾病的患者中也出现了 AHO 表型,因此,仅依据 *GNAS* 突变、AHO 表型、激素抵抗、甲基化异常等确定 PHP 分型已不准确。目前国际上有学者提出了 IPPSD (inactivating PTH/PTHrP signaling disorder) 的概念,即 PTH/PTHrP 信号传导障碍类疾病,包括了上述提到的 PHPIa、PHPIb、PHPIc、PPHP,还包括 POH、ACRDYS、高血压合并短趾综合征等<sup>[2,22]</sup>,不久的将来这种新的分类方式有可能会逐渐运用到 PHP 的诊断和治疗中。

### 参考文献:

- [1] Yang Y, Chu X, Nie M, et al. A novel long-range deletion spanning STX 16 and NEPEP1 causing imprinting defects of the *gnas* locus discovered in a patient with autosomal-dominant pseudohypoparathyroidism type 1b [J]. *Endocrine*, 2020, 5. doi: 10.1007/s12020-020-02304-6.
- [2] Elli FM, Pereda A, Linglart A, et al. Parathyroid hormone resistance syndromes-inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (ippsds) [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32:941-954.
- [3] Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders [J]. *Parathyroid Disorders*, 2019, 3. doi: 10.1159/000491045.
- [4] Li YL, Han T, Hong F. Cutaneous nodules and a novel *GNAS* mutation in a chinese boy with pseudohypoparathy-

- roidism type 1a: a case report and review of literature[J]. *World J Clin Cases*. 2020,8;587-593.
- [5] De Silva SW, De Silva SDN, De Silva CE. A patient with extensive cerebral calcification due to pseudohypoparathyroidism: a case report[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19;142.
- [6] Brix B, Werner R, Staedt P, *et al.* Different pattern of epigenetic changes of the GNAS gene locus in patients with pseudohypoparathyroidism type 1c confirm the heterogeneity of underlying pathomechanisms in this subgroup of p-pseudohypoparathyroidism and the demand for a new classification of GNAS-related disorders[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99;1564-1570.
- [7] Turan S, Bastepe M. GNAS spectrum of disorders[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015,13;146-158.
- [8] Loid P, Pekkinen M, Reyes M, *et al.* GNAS, PDE4D, and PRKARIA mutations and GNAS methylation changes are not a common cause of isolated early-onset severe obesity among Finnish children[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8. doi:10.3389/fped.2020.00145.
- [9] Han SR, Lee YA, Shin CH, *et al.* Clinical and molecular characteristics of GNAS inactivation disorders observed in 18 Korean patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019,3. doi:10.1055/a-1001-3575.
- [10] Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018,47; 865-888.
- [11] Brancatella A, Mantovani G, Elli FM, *et al.* A severe inactivating PTH/PTHrP signaling disorder type 2 in a patient carrying a novel large deletion of the GNAS gene: a case report and review of the literature[J]. *Endocrine*, 2020,67;466-472.
- [12] Schneller-Pavelescu L, Vergara de Caso E, Pastor-Tomas N, *et al.* Presentation of pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism with skin lesions: case reports and review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2019, 36; 355-359.
- [13] Labbadia R, Bizzarri C, Mucciolo M, *et al.* Renal tubular dysfunction fully accounts for plasma biochemical abnormalities in type 1a pseudohypoparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019,104;823-826.
- [14] Sano S, Nakamura A, Matsubara K, *et al.* (Epi) genotype-phenotype analysis in 69 Japanese patients with pseudohypoparathyroidism type 1[J]. *J Endocr Soc*, 2018,2;9-23.
- [15] Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019,31;537-549.
- [16] Yavropoulou MP, Chronopoulos E, Trovas G, *et al.* Hypocalcemia in pseudohypoparathyroidism type 1a and type 1b[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019,5. doi:10.1530/EDM-18-0125.
- [17] Long XD, Xiong J, Mo ZH, *et al.* Identification of a novel GNAS mutation in a case of pseudohypoparathyroidism type 1a with normocalcemia[J]. *BMC Med Genet*, 2018,19;132.
- [18] Liu XJ, Yan C, Jia JY. A typical 22q11.2 deletion syndrome and pseudohypoparathyroidism: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98. doi:10.1097/MD.00000000000016109.
- [19] Munteanu M, Kiewert C, Matar, *et al.* Resistance to GHRH but not to PTH in a 15-year-old boy with pseudohypoparathyroidism 1a[J]. *J Endocr Soc*, 2019,3;1383-1389.
- [20] Martos-Moreno GÁ, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implication in paediatrics of the first international consensus statement for the diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders[J]. *An Pediatr*, 2019,90. doi:10.1016/j.anpede.2019.01.001.
- [21] Kagami R, Sato T, Ishii T, *et al.* Central precocious puberty in a boy with pseudohypoparathyroidism type 1a due to a novel GNAS mutation[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020,29;89-90.
- [22] Turan S. Current nomenclature of pseudohypoparathyroidism: Inactivating parathyroid hormone/parathyroid hormone-related protein signaling disorder[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017,9;58-68.
- [23] Murakami T, Nambu T, Morimoto Y, *et al.* Pseudohypoparathyroidism type 2 in a woman with a history of thyroid surgery[J]. *Intern Med*, 2014,53;743-747.