

## 编者按

遗传代谢病是罕见病中的一类代表性疾病,已知 1400 多种疾病,多在儿童时期发病,可能导致单个器官或多系统损害,致残或致死,是遗传病、罕见病防治研究的模板。遗传代谢病缺乏特异性症状与体征,常常隐藏在生长障碍、发育迟缓、器官功能损害、代谢紊乱、危重症背后,临床识别与诊疗面对巨大挑战。随着生化代谢及基因诊断技术的提高,很多遗传代谢病患者得以在无症状期或疾病早期获得精准诊断,个性化饮食、运动、药物、生活管理是保障生长发育的关键。通过饮食、药物、手术治疗控制疾病进展,一些患者可以带病生存,正常就学就业,成为家庭及社会的栋梁。并且,在遗传学诊断明确的基础上,通过生育指导,很多患者及其家庭可以孕育健康后代。本期专题以儿童遗传代谢病为重点,详细解读了单基因病中的阿拉杰里综合征、Cockayne 综合征、多巴反应性肌张力不全、家族性糖皮质激素缺乏症、支链氨基酸代谢病、原发性辅酶 Q10 缺乏症、酮体代谢障碍、糖尿病所致代谢异常,探讨诊疗经验,梳理诊断、治疗、预防及全生命周期多学科管理策略。

# Cockayne 综合征诊断与治疗研究进展

丁圆<sup>1</sup>,吴迪<sup>1</sup>,杨艳玲<sup>2</sup>

1. 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科,北京 100045;2. 北京大学第一医院儿童医学中心,北京 102600

**【摘要】** Cockayne 综合征(Cockayne syndrome, CS)是一种罕见病,为常染色体隐性遗传病,主要由于 ERCC6 和 ERCC8 基因突变致病,分别引起 CSB、CSA 型,导致转录偶联核苷酸切除修复缺陷,引起生长迟缓、智力运动落后、早衰、营养不良、光敏感、神经退行性疾病、视网膜色素变性、肝损害、骨病等多系统损害。近年来,随着分子生物学和基因组学技术的发展,Cockayne 综合征的病理机制逐渐明确,诊断和治疗策略取得了显著进展。

**【关键词】** Cockayne 综合征;转录偶联核苷酸切除修复;ERCC6;ERCC8;多系统损害;早衰

**【中图分类号】** R725.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)01-0001-07

**Research progress on the diagnosis and treatment of Cockayne syndrome** DING Yuan<sup>1</sup>, WU Di<sup>1</sup>, YANG Yan-ling<sup>2</sup> 1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102600, China

**【Corresponding author】** YANG Yan-ling

**【Abstract】** Cockayne syndrome (CS) is a rare autosomal recessive disorder. It is mainly caused by pathogenic variants in the ERCC6 and ERCC8 genes. The variants cause CSB and CSA types respectively. The variants lead to transcription-coupled nucleotide excision repair defects. The defects cause multi-system damages including growth retardation, intellectual and motor developmental delay, premature aging, malnutrition, photosensitivity, neurodegenerative diseases, retinitis pigmentosa, liver damage, and bone disorders. In recent years, with the development of molecular biology and genomic technologies, the pathological mechanisms of Cockayne syndrome have gradually become clear. A significant progress has also been made in diagnosis and treatment strategies.

**【Key words】** Cockayne syndrome; ERCC6; ERCC8; Transcription-coupled nucleotide excision repair (TC-NER); Multisystem damage; Premature aging

Cockayne 综合征(Cockayne syndrome, CS)于 1936 年由英国医生 Edward Alfred Cockayne 博士首

次发现<sup>[1]</sup>,是一种罕见病,为常染色体隐性遗传病,导致多系统进行性损害,属于核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)缺陷相关疾病,临床特征是智力运动落后、小头畸形、严重生长障碍、营养不良、早衰、进行性色素性视网膜病变、感音神经性听力损失、皮肤光敏性损害和神经退行性病变<sup>[2]</sup>。尽管 CS 的发病率较低,但病理机制复杂,多系统受累,成为研究 DNA 修复、线粒体功能、代谢紊乱和早衰的重要模型。CS 欧洲发病率约为 2/100 万,日本的发病率为 1/277 万<sup>[3,4]</sup>,没有关于种族或性别偏好的报道<sup>[5]</sup>,我国尚无统计学报道。患者对紫外线

**【基金项目】**北京市自然科学基金资助项目(编号:7234365)

**【通讯作者简介】**杨艳玲,女,医学博士,教授,博士生导师。中国妇幼保健协会儿童药食同源代谢干预专业委员会主任委员、出生缺陷防治与分子遗传分会副主任委员,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专委会常委及新生儿筛查学组副组长,中国医师协会医学遗传医师分会遗传代谢学组副组长,中国营养保健食品协会罕见病营养专业委员会副主任委员,中国医院协会罕见病专业委员会常委,北京医学会罕见病分会常委、遗传代谢病学组组长,亚洲遗传代谢病学理事会理事。主要研究方向:遗传代谢病的诊断和治疗。

敏感,但不会表现出更高的癌症发病率。CS 的治疗主要对症治疗、营养支持、代谢干预,重点是管理和预防脏器并发症。患者预期寿命缩短,大多数在青春期早期死亡。因此,多学科医疗团队的早期参与对于降低患者发病率和提高整体生活质量至关重要。

## 1 遗传与发病机制

CS 是一种罕见的早老综合征,临床上,CS 分为 I 型(经典型)、II 型(早发型)、III 型(晚发型,症状较轻)、着色性干皮病(xeroderma pigmentosum, XP) CS 型和着色性干皮病 CS 伴范可尼贫血。CS 的根本原因是基因缺陷,导致 CSB、CSA、XPB(ERCC3)、XPD(ERCC2)、XPF(ERCC4)/ERCC1 和 XPG(ERCC5)等类型,造成转录偶联 NER(TC-NER)途径受损,引起 DNA 损伤积累和多系统功能障碍<sup>[6]</sup>。

迄今已经确定了 30 多个导致 CSA 和 78 个导致 CSB 的基因变异。10q11 上 ERCC6 编码 CS 互补组 B(CSB)蛋白,而 5q12.1 上 ERCC8 编码 CS 互补组 A(CSA)蛋白,两者都参与 TC-NER,与人类转录因子 II 相互作用,转录因子 II 是启动 RNA 聚合酶 II 和 NER 系统所必需的蛋白质,该系统参与去除二嘧啶光产物,修复由紫外线照射引起的主要 DNA 损伤,DNA 损伤导致转录过程中 RNA 聚合酶 II 停滞<sup>[7]</sup>。CSB 蛋白是一种 ATP 依赖性染色质重塑因子,当 RNAP II 停滞时,CSB 蛋白在募集 Cullin RING E3 泛素连接酶复合物 4 及 RNAP II 特异性衔接蛋白 CSA 中起着至关重要的作用<sup>[8]</sup>。

CSA 和 CSB 蛋白的参与对于转录偶联修复(transcriptional coupling repair,TCR)至关重要,TCR 代表了 NER 的一个亚通路。CSB 基因的缺陷导致抗血管生成因子和细胞周期相关基因和蛋白的表达异常。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1 在 DNA 损伤应答中发挥关键作用,通过介导细胞周期阻滞连接 DNA 修复信号与细胞周期进程。这种阻滞可能抑制细胞生长与增殖<sup>[9]</sup>。当暴露于中波紫外线时,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1 与增殖细胞核抗原结合,阻碍 DNA 复制并阻止进入有丝分裂。这种机制降低了恶性肿瘤的风险,因为受损细胞倾向于发生凋亡而非肿瘤形成,而存活下来的细胞则表现出相对正常的全基因组修复能力。着色性干皮病-CS 重叠复合体由不同的 ERCC 基因(如 ERCC2/XPD、ERCC3/XPB 等)的突变引起。这些遗传异常导致 DNA 修复机制受损,显著增加细胞对紫外线辐射的敏感性。受损细胞表现出多种分子病理特征,包括 DNA 与 RNA 合成减少、姐妹染色单体交换频率升高以及染色体断裂率增加等<sup>[10,11]</sup>。

在正常情况下,CSA/CSB 复合物通过诱导泛素化依赖性降解,清除受阻的 RNA 聚合酶 II,随后招募 NER 相关蛋白以修复受损 DNA。当 TC-NER 途径缺陷时,受损 DNA 无法被及时修复,导致 RNA 聚合酶持续停滞,引发基因组不稳定,最终触发程序性细胞死亡。

CS、色素性干皮病及毛硫营养不良均由 NER 和 RNA 转录过程的遗传缺陷所致。这些疾病的共同病理生理基础是 DNA 修复缺陷导致的细胞对紫外线照射的高敏感性。NER 通路在防御紫外线诱导的 DNA 损伤中发挥关键作用。与 XP 不同,CS 患者的大多数基因组 DNA 修复能力(全基因组 NER,GG-NER)仍保持正常,因此其皮肤癌发生风险显著降低。相较之下,XP 患者由于全基因组 NER 功能受损而表现出明显的皮肤癌易感性;而 CS 和毛硫营养不良患者虽对紫外线敏感,但并不表现出类似的致癌倾向<sup>[12]</sup>。

CS 与线粒体疾病有着惊人的相似之处,在典型的线粒体疾病患者中也很常见 CS 的大多数症状和体征,如生长迟缓、神经退行性变、视网膜病变、感音神经性听力损失。研究发现,CSA、CSB 蛋白不仅分布于细胞核内,也存在于线粒体中。近年来,其在线粒体功能稳态和动力学调控中的作用逐渐被揭示。越来越多的证据表明,在 CS 发病机制中线粒体功能障碍起着重要作用,患者线粒体呼吸链复合物活性降低,ATP 生成减少,活性氧水平升高,加剧氧化应激<sup>[13]</sup>。此外,CSB 蛋白通过与多种碱基切除修复相关酶直接或间接相互作用参与 DNA 修复过程,这些酶包括 8-羟基鸟嘌呤糖苷酶/脱嘌呤裂解酶、内切酶 VIII 样蛋白、脱嘌呤内切酶 1 和多聚 ADP-核糖聚合酶 1<sup>[14~17]</sup>。多种碱基切除修复对于修复氧化性单碱基损伤中发挥核心作用,其缺陷被认为可能驱动 CS 的神经系统表型。值得注意的是,一些多种碱基切除修复途径缺陷已证实与神经退行性变有关<sup>[16]</sup>。

## 2 临床表现

CS 是一种进行性退行性疾病,主要表现为神经功能的持续恶化。大多数患者会出现中枢及外周神经系统受损,伴有椎体、椎体外系、小脑和周围神经体征的多系统组合。CS 的发病与 DNA 修复和转录过程缺陷密切相关,与 XP、毛硫营养不良一起属于 NER 疾病家族<sup>[18]</sup>。在功能诊断方面,RNA 合成的恢复率降低和计划外 DNA 合成正常被视为 CS 成纤维细胞的经典金标准功能测定法<sup>[19]</sup>。所有 CS 患者均表现出相似的临床特征,但发病年龄及病情严重程度差异显著。多数患者出生时外观正常,逐渐

出现症状并随时间加重。根据发病年龄和临床特征将 CS 分为三种类型,但实际上疾病呈连续谱分布,不同亚型之间无明确分界。近年来,国际提出了修订版诊断标准<sup>[20]</sup>及新的严重程度分级<sup>[21]</sup>,旨在提高 CS 的诊断准确性及预后评估能力。然而,这些标准目前仍主要基于定性评估方法,亟需结合分子与量化指标以实现更精准的分级诊断。

## 2.1 临床分型

**2.1.1 I 型** 即经典型,是 CS 最常见的形式,特征是胎儿期生长正常,2 岁内出现生长障碍和发育异常,运动落后,语言交流减少,但可以与同伴简单互动,可存活至青春期或成年,主要死因为呼吸或肾功能衰竭。多与 CSA 基因突变有关。

**2.1.2 II 型** 早发型,即严重的婴儿型,3 月龄内发病,出生时有生长障碍和眼部异常,神经系统发育停滞或重度落后,不能独立行走,语言障碍严重。平均死亡年龄为 5~6 岁。多与 CSB 基因突变有关。

**2.1.3 III 型** 多在儿童期发病,精神运动发育基本正常,或后期出现发育落后,症状较经典型轻。

**2.1.4 IV 型** 病情较轻,由于 CSB 基因的某些突变导致,仅表现为皮肤光过敏,没有典型的 CS 症状(如侏儒症、消瘦、视网膜色素沉着和感音神经性耳聋),在成年期可能出现衰老和神经退行性表型。在这些患者细胞中发现了 RNA Pol II 的部分降解,可能是通过不依赖 CSA 的 E3 连接酶进行的代谢<sup>[22]</sup>。

**2.1.5 脑-眼-面-骨骼综合征 (cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome, COFS)** 是最严重类型,特征是胎儿期发病。最初报道为曼尼托巴土著患者,主要表现为关节屈曲、严重的小头畸形、胎儿生长受限、白内障及小眼畸形,大多数于 3 岁前死亡<sup>[23]</sup>。

**2.1.6 紫外线敏感综合征 (ultraviolet-sensitive syndrome, UVSS)** 为 CS 变异型,与经典 CS 具有相同的分子和细胞缺陷,但仅表现为皮肤光敏感、雀斑,无其他临床症状,亦无肿瘤发生倾向。

**2.1.7 XP-CS** 与 ERCC2、ERCC3 和 XPD 基因突变有关, RNA 合成的恢复率和计划外 DNA 合成检测中 DNA 修复减少<sup>[24]</sup>。根据基因型分为不同的亚型,临床特点包括 XP 典型的面部雀斑和早期皮肤癌,以及 CS 的临床特征,如智力损害、癫痫、体格落后及性腺功能低下。

## 2.2 临床表现

**2.2.1 生长障碍和身体特征** 生长障碍是 CS 的一个突出且持续的特征,是主要诊断标准之一,通常是患者最早迹象之一。患者进行性生长迟缓,发病年龄及生长速度因 CS 亚组而异,与其他关键症

状的严重程度相似,特征是矮小和进行性小头畸形。随着年龄增长,皮下脂肪减少,导致面部过早衰老和畸形特征,如突出的耳朵、凹陷的眼睛、鹰钩鼻和瘦弱的身体和细长的四肢。I 和 II 型患者体质比身高更早地受到影响,并且受累程度更严重,而轻型患者身材矮小是最主要的表现。I 型患者 1 岁内,III 型患者 2 岁内通常生长速度减缓, I 和 III 型患者出生时的体质量和身长往往正常, II 型在婴儿期、I 型在儿童期、III 型在青少年晚期分别出现体格生长减缓或停滞,所有 CS 患儿的体质量和身高最终均  $< -3SD$ <sup>[24]</sup>。

**2.2.2 神经系统疾病** 发育迟缓是 CS 的另一个主要诊断,在疾病后期所有亚型均可能发生神经系统退化和认知衰退。发育迟缓的严重程度常与疾病的严重程度相关。神经系统症状逐渐发展,由脱髓鞘引起。患儿可能出现一系列症状,包括进行性感神经性听力丧失,导致深度耳聋、智力障碍、行走困难、步态不稳、平衡能力差、共济失调、震颤,常有下肢痉挛性瘫痪,肌张力增高,腱反射亢进,可有癫痫,不同程度语言障碍,以及多发性神经病变,其中感觉运动脱髓鞘神经病变最常见。大多数 CS 患者有锥体、锥体外系、小脑及外周神经损害,并随年龄加重。几乎所有患者有程度不同的共济失调、动作性震颤、构音障碍等小脑损害体征。小脑共济失调可能是晚发型亚组的首发体征<sup>[25]</sup>。COFS 和 CS II 型患者的神经发育很差,新生儿期常出现喂养不良和哭声微弱,伴近端肌张力减低和远端肌张力亢进表现。患儿通常无法独坐或独站,语言无发育或仅少量单词。I 型患者在几月龄内发育里程碑正常,1~2 岁出现运动和语言发育迟缓,可以理解并简单造句,通常能走路,随着疾病进展,最终瘫痪。III 型患者小学时可能只有轻度智力落后和学习困难。IV 型患者仅表现为皮肤光过敏,没有典型的 CS 症状,智力正常,可能在成年期出现早衰和神经退行性表型,症状较轻且进展缓慢<sup>[22]</sup>。小头畸形为第三个主要表型,COFS 和 II 型患者出生时头围偏小; I 型 3 岁以前无小头畸形。患儿的小头畸形随着年龄增长进行性加重,始终低于  $-3SD$ <sup>[21]</sup>。

虽然癫痫不是 CS 的主要特征,但其癫痫发生率高于一般人群。

进行性大小脑萎缩、颅内钙化和白质异常是 CS 的主要神经影像学特征,随着时间推移而进展。颅内钙化可见于脑基底节、齿状核及皮层下白质,1 岁以内不明显。密集或点状、对称性壳核钙化主要见于 I 型和 III 型患者,并与后期齿状核钙化相关;弥漫性皮质下钙化主要见于 II 型和 COFS 患者。脑膜

血管钙化也常见于 CS 患者病理报告中。进行性小脑萎缩也是一种早期常见的体征,白质减少、小脑萎缩和脑室扩大是最早可检测到的异常<sup>[23]</sup>。

**2.2.3 皮肤损害** 皮肤光敏性损害是 CS 的一个主要表现,患者皮肤薄而敏感,容易受到严重的晒伤。即使是极少量的紫外线照射也会导致晒伤并留下疤痕。光敏性增加也损害眼睛,畏光,流泪。光敏性皮疹表现为红斑和脱屑。皮肤也可表现为色素沉着、毛细血管扩张和萎缩。皮下脂肪萎缩导致眼窝凹陷和早老外观。常见的皮肤表现还包括四肢青紫性肢端水肿、指甲营养不良和毛发异常<sup>[26]</sup>。

**2.2.4 牙齿发育异常** 患儿乳牙可能出现较晚,并有小、不规则和不正常间距等特征。恒牙可能不发育,几乎所有患儿牙釉质发育不良。龋齿是次要诊断标准之一,50%~75%的患儿有龋齿<sup>[2]</sup>。

**2.2.5 骨骼** 患者神经功能退化,会引起进行性关节僵硬和变形。常见髋关节、膝关节、踝关节挛缩,也有颅骨增厚、硬化性骨骺、椎体和盆腔异常,为腿部痉挛、共济失调以及臀部、膝盖和脚踝挛缩所致。关节弯曲和先天性脊柱后凸是 COFS 的特征性标志。

**2.2.6 眼睛** 眼病是 CS 的主要合并症,60%~100%的患儿有色素性视网膜病变及视神经萎缩,典型患儿眼底视网膜病变呈“胡椒盐征”,视网膜电图可显示出异常明视与暗视反应。视网膜病变的严重程度与疾病的严重程度平行。视盘苍白通常与视网膜变性相关。眼球内陷是由于球后脂肪垫丢失引起。患者常有瞳孔缩小、斜视、白内障(约 50%)、视神经萎缩、角膜混浊、眼睑角结膜炎、畏光、泪液减少或消失、眼球震颤、视网膜小动脉狭窄。此外,葡萄膜炎或结膜炎可能进一步加剧视力损害<sup>[25]</sup>。

**2.2.7 听力异常** 进行性感音神经性听力受损是 CS 患者特征,在疾病早期阶段不明显,听力损失的严重程度与疾病的整体严重程度密切相关。助听器适用 I 型患者,且耐受性好。III 型患者通常仅有轻度或晚期听力障碍<sup>[2]</sup>。

**2.2.8 肝损害** CS 可累及肝脏,基本无症状,偶尔体格检查可发现肝肿大。主要表现为血浆转氨酶水平升高(正常范围上限的 2~10 倍)。通常没有凝血功能异常。少数患儿有无症状胆汁淤积。甲氨蝶呤是禁忌症,应避免使用。对阿片类药物和镇静剂的使用格外警惕<sup>[27]</sup>。

**2.2.9 肾脏疾病** CS 患者肾损害可为慢性或急性,常见慢性高血压、中度蛋白尿、高尿酸血症,可

导致肾衰竭。在疾病晚期急性肾病、肾衰竭是导致死亡的原因之一<sup>[20]</sup>。

**2.2.10 内分泌功能异常** 约 30% 的男性患者性腺功能减退,常有隐睾和生殖器发育不全。女性由于内分泌功能障碍导致月经不调,有报道数例轻型女性患者怀孕,但由于母亲身材矮小,容易引起流产或早产<sup>[28]</sup>。常见高胰岛素血症和糖耐量异常,一些 III 型患者合并糖尿病、高脂血症等。血清胰岛素样生长因子-1 和甲状腺激素通常正常,生长激素可能升高或降低,虽然患者患恶性肿瘤风险似乎没有增加,理论上生长激素治疗有可能逆转这种代偿作用并促进肿瘤生长,因此,在缺乏安全性和有效性数据情况下,不推荐使用生长激素<sup>[20]</sup>。

**2.2.11 胃肠道功能异常** 喂养困难、吞咽困难、营养不良是 CS 患者的主要问题,经口摄食困难,常见胃食管返流及反复呕吐,需要少量多餐喂养。II 型患者需要胃造瘘喂养<sup>[2]</sup>。

### 3 诊断与鉴别诊断

**3.1 临床诊断** 1992 年 Nance 和 Berry 定义了最初的 CS 临床诊断标准,当时尚无成熟的基因诊断技术。2013 年 Laugel 进行了修订(表 1),对诊断的特异性和敏感性均分别达到 98%、90%,阳性和阴性预测值为 97%。受 Niemann-Pick 综合征诊断评分系统启发,临床评分与 CS 具有相似神经退行性模式<sup>[29]</sup>。

表 1 CS 的临床诊断标准

	1992 年 Nance 和 Berry 设定 <sup>[6]</sup>	2013 年 Laugel 修正 <sup>[2]</sup>
主要标准	发育落后 生长迟缓	发育落后 生长迟缓 小头畸形
次要标准	皮肤光敏感 色素性视网膜病和/或白内障 感音神经性耳聋 龋齿 恶性侏儒	皮肤光敏感 色素性视网膜病和/或白内障 进行性感音神经性耳聋 牙釉质发育不全 眼球凹陷
排除标准	无小头畸形	

2013 年修正后的标准仍然只适用于狭义的 CS,即 I~III 型,不适用于 COFS 和 UVSS。CS 具有连续的严重程度谱,并且亚组之间没有明显的阈值,最新文献提出修订的诊断版本及严重程度分类以提高对疾病识别和预后的准确性<sup>[21]</sup>。另外,在疾病早期即使只符合 2 个主要标准也要考虑 CS。

CS 临床评分见表 2。高度怀疑 CS 诊断  $\geq 10$  分;中度怀疑 CS 诊断  $> 7$  分,  $< 10$  分;低度怀疑 CS 诊断  $\leq 7$  分。临床评分最佳敏感性和特异性分别为 96.7% 和 86.4%。

表 2 CS 临床评分表

项目	评分
身材矮小	每个 3 分
眼球凹陷	
皮肤光敏性	
听力障碍	每个 2 分
龋齿	
牙釉质发育不全	
牙齿形态异常	
白内障	每个 1 分
反射消失	
痉挛状态	
总分	20 分

CS 临床影像学评分见表 3。>16 分高度怀疑 CS 诊断；>14 分，≤16 分中度怀疑 CS 诊断；≤14 分低度怀疑 CS 诊断。

表 3 CS 临床影像学评分表

项目	评分
皮肤光敏感	6 分
龋齿	5 分
眼球凹陷	每个 4 分
牙釉质发育不全	
牙齿形态异常	
白内障	每个 3 分
脑白质异常	
身材矮小	每个 2 分
听力异常	
反射消失	
痉挛状态	
颅内钙化灶	
总分	39 分

严重程度评分的设计基于婴儿蜡样脂褐质沉积症的严重程度评分系统,并结合了预后标准建立了严重程度评分。基于小头畸形、生长障碍严重程度、神经感觉检查、运动自主性、沟通技巧等 5 个项目。每个项目的评分范围为 0(最严重程度)至 3(符合年龄)。见表 4。

**3.2 实验室诊断** 对疑似 CS 患者需多学科评估,以排除其他诊断,包括遗传学、发育、营养、眼科(视网膜色素变性、白内障、视神经萎缩)、神经科(脑电图和头颅 CT、头颅核磁扫描)、耳鼻喉(感音神经性耳聋)、皮肤科、口腔科(牙釉质发育不良、龋齿)、肝肾、内分泌相关功能评估。

目前,基因诊断主要采用二代测序技术分析 DNA 或 RNA。对于临床高度怀疑 CS 患者,若全外显子未发现明显变异,需注意内含子区域变异,需要全基因组测序。染色体断裂研究和 DNA 突变分

析是排除 Bloom 综合征和色素性干皮病的关键。RNA 合成的恢复率降低和计划外 DNA 合成正常是经典的金标准功能测定法,用于确定培养的 CS 成纤维细胞的 DNA 修复能力下降诊断(需要检测皮肤活检标本)<sup>[21]</sup>。

表 4 CS 严重程度评分表(分)

项目	得分
头围	
与年龄相符的头围	3
头围在-2 SD~-3 SD	2
头围在-3 SD~-5 SD	1
头围≤-5 SD	0
体重/身高	
无生长迟缓	3
体重和/或身高位于-2 SD~-3 SD	2
体重和/或身高位于-3 SD~-5 SD	1
体重和/或身高≤-5 SD	0
神经感觉症状	
无神经感觉症状	3
来自一类或两类 <sup>a</sup> 的神经感觉症状	2
神经感觉症状分为三类 <sup>a</sup>	1
神经感觉症状分为四类 <sup>a</sup>	0
运动自主性	
符合年龄的正常运动	3
中度运动障碍	2
严重运动障碍(或 2 岁后没有站立能力)	1
无运动发育/卧床不起	0
沟通能力	
符合年龄的正常沟通和语言发育	3
中度沟通障碍/语言发育落后	2
重度沟通障碍(或仅在 2 岁后进行非语言交流)	1
无沟通能力	0
总分	15

<sup>a</sup> 神经感觉类别: 1—小脑体征(共济失调、动作性震颤、小脑构音障碍); 2—锥体或锥体外系体征(痉挛、僵硬、运动不能); 3—周围神经受累(反射减弱或反射消失); 4—感觉障碍(神经感觉性听力损失、视网膜病变、白内障)

头颅计算机断层扫描和磁共振成像扫描可以揭示一系列脑损害,包括中枢神经系统白质脱髓鞘、严重的脑白质萎缩、小脑萎缩、小脑和基底节区血管周围钙化、斑片状脱髓鞘,通常被称为“虎皮征脑白质营养不良”,脑室扩大及压力性脑积水。四肢长骨及脊柱骨 X 射线检查可以发现骨质疏松及锥体发育异常<sup>[20]</sup>。

**3.3 基因型-表型相关性** 迄今尚未确定 ERCC6 或 ERCC8 的基因型-表型有相关性。ERCC8 变异的患者临床表现似乎明显轻于 ERCC6 变异患者<sup>[21]</sup>。

对于 ERCC6 致病性变异的个体,内含子 5 中 Piggy-Bac 转座子衍生蛋白 3 的上游变异比该转座子下游的致病性变异临床症状更轻<sup>[30]</sup>。

**3.4 鉴别诊断** CS 需与其他早衰样疾病及 DNA 修复障碍疾病相鉴别。如早衰症:因 LMNA 基因突变引起,表现为早衰,但无光敏感或神经系统退化。XP:同属 NER 缺陷疾病,有皮肤癌高风险,神经系统症状较轻(除 XP-D 和 XP-G 亚型)。毛发硫营养不良症:部分患者有光敏感,典型表现为脆发、鱼鳞病及发育迟缓,无进行性神经退化。共济失调-毛细血管扩张症:小脑性共济失调、免疫缺陷等疾病,但无光敏感或早衰表现。以及其他早衰综合征(如 Werner 综合征)。

#### 4 治疗

CS 目前尚无根治方法,以对症支持及营养治疗为主,避免紫外线暴露,使用物理或化学防晒方式,高热量、高蛋白饮食或胃造瘘喂养,改善营养不良<sup>[27]</sup>。采用物理康复延缓关节挛缩和肌肉萎缩等。有动物模型中使用 N-乙酰半胱氨酸减少氧化应激,改善神经元存活<sup>[31]</sup>。使用雷帕霉素增加线粒体自噬功能,延缓细胞衰老,但临床数据有限<sup>[32]</sup>。补充辅酶 I 及其前体(如烟酰胺和烟酰胺单核苷酸等)可以纠正 CSA 或 CSB 蛋白的原代细胞中的线粒体动力学障碍和线粒体自噬缺陷,恢复线粒体稳态,显著改善 CS 线虫健康并延长其寿命,还能逆转 CS 小鼠动物模型听力受损<sup>[33]</sup>。近年研究聚焦于延缓疾病进展和靶向修复 DNA 损伤,利用 CRISPR/Cas9 技术修复 ERCC6 和 ERCC8 基因突变,通过病毒载体将正常基因导入突变细胞,为 CS 治疗提供新思路及方案<sup>[34]</sup>。

综上,CS 是一种复杂的多系统疾病,涉及 DNA 修复缺陷、线粒体功能障碍和代谢紊乱。CS 是研究衰老机制的自然疾病模型,针对线粒体功能障碍及 DNA 损伤修复为干预靶点的治疗是治疗的研究热点。随着分子生物学和基因组学技术的发展,CS 的诊断和治疗取得了显著进展。未来的研究应聚焦于精准医学和新药开发,为患者提供更有效的治疗方案。

#### 【参考文献】

- [1] Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness[J]. Arch Dis Child, 1936,11(61):1-8.
- [2] Laugel V. Cockayne syndrome: the expanding clinical and mutational spectrum[J]. Mech Ageing Dev, 2013,134(5-6):161-170.
- [3] Kleijer WJ, Laugel V, Bernburg M, et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy [J]. DNA Repair (Amst), 2008, 7(5):744-750.
- [4] Kubota M, Ohta S, Ando A, et al. Nationwide survey of Cockayne syndrome in Japan: Incidence, clinical course and prognosis [J]. Pediatr Int, 2015, 57(3): 339-347.
- [5] Pascucci B, Fragale A, Marabitti V, et al. CSA and CSB play a role in the response to DNA breaks[J]. Oncotarget,2018, 9(14): 11581-11591.
- [6] Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases [J]. Am J Med Genet, 1992, 42(1):68-84.
- [7] 胡丽竹,王静,王秋红,等. Cockayne 综合征衰老机制及其治疗进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2023,22(1):67-70.
- [8] Kokic G, Wagner FR, Chernev A, et al. Structural basis of human transcription-DNA repair coupling[J]. Nature. 2021, 598(7880): 368-372.
- [9] Batenburg NL, Thompson EL, Hendrickson EA, et al. Cockayne syndrome group B protein regulates DNA double-strand break repair and checkpoint activation[J]. EMBO J, 2015, 34(10):1399-1416.
- [10] Pines A, Dijk M, Makowski M, et al. TRiC controls transcription resumption after UV damage by regulating Cockayne syndrome protein A [J]. Nat Commun,2018,9(1):1040.
- [11] Cordisco S, Tinaburri L, Teson M, et al. Cockayne syndrome type A protein protects primary human keratinocytes from senescence [J]. J Invest Dermatol,2019,139(1):38-50.
- [12] Paccosi E, Costanzo F, Costantino M, et al. The Cockayne syndrome group A and B proteins are part of a ubiquitin-proteasome degradation complex regulating cell division [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020,117(48): 30498-30508.
- [13] Scheibye-Knudsen M, Croteau DL, Bohr VA. Mitochondrial deficiency in Cockayne syndrome [J]. Mech Ageing Dev, 2013, 134(5-6):275-83.
- [14] Tuo J, Chen C, Zeng X, et al. Functional crosstalk between hOgg1 and the helicase domain of Cockayne syndrome group B protein [J]. DNA Repair (Amst),2002,1(11):913-927.
- [15] Muftuoglu M, de Souza-Pinto NC, Dogan A, et al. Cockayne syndrome group B protein stimulates repair of formamidopyrimidines by NEIL1 DNA glycosylase [J]. J Biol Chem,2009,284(14):9270-9279.
- [16] Wong HK, Muftuoglu M, Beck G, et al. Cockayne syndrome B protein stimulates apurinic endonuclease 1 activity and protects against agents that introduce base excision repair intermediates [J]. Nucleic Acids Res, 2007,35(12):4103-4113.
- [17] Thorslund T, von Kobbe C, Harrigan JA, et al. Cooperation of the Cockayne syndrome group B protein and poly(ADP-ribose) polymerase I in the response to oxidative stress [J]. Mol Cell Biol, 2005,25(17):7625-7636.
- [18] Imam SZ, Indig FE, Cheng WH, et al. Cockayne syndrome protein B interacts with and is phosphorylated by c-Abl tyrosine kinase [J]. Nucleic Acids Res, 2007,35(15):4941-4951.
- [19] Lehmann AR, Kirk-Bell S, Mayne L. Abnormal kinetics of DNA synthesis in ultraviolet light-irradiated cells from patients with Cockayne's syndrome [J]. Cancer Res, 1979, 39(10):4237-4241.
- [20] Keng WT, King MD, McCann E, et al. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care [J]. Genet Med, 2016,18(5):483-493.
- [21] Spitz MA, Severac F, Obringer C, et al. Diagnostic and severity scores for Cockayne syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2021,16(1):63.