

不同遗传背景下帕金森病的认知表型

朱袁园 许二赫 毛薇 陈彪

【关键词】 帕金森病; 基因; 遗传; 认知; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.004

Cognitive phenotype of Parkinson disease under different genetic background ZHU Yuan-yuan, XU Er-he, MAO Wei, et al. Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Key words】 Parkinson disease; Genes; Heredity; Cognition; Review

流行病学调查显示,约25%的帕金森病(Parkinson Disease, PD)患者合并痴呆^[1],新诊断的PD患者普遍存在认知功能下降^[2-3],病程超过20年的患者中痴呆比例高达80%^[1,4]。认知障碍相对于PD其他非运动症状更能预示不良结局。诸多数据表明,PD患者认知功能损伤的模式和发展方向很大程度受遗传因素影响^[2-3,5]。未来用于治疗PD认知障碍的药物有望以某些基因相关病理标记物^[6]或者基因产物^[7]为靶点。本文探讨两类影响PD认知功能的基因,一类促进PD本身发生发展同时还影响患者认知功能,另一类虽与PD发生无显著因果关系,但对患者的认知表型有不可忽视的修饰作用。

1 PD的致病基因

这些基因大多在一些遗传性PD家系中被发现,通过不同的机制引发PD,对患者认知功能的影响也各具特点。有些基因(如LRRK2, Parkin, PINK1)突变虽然增加了PD的发病风险,但患者认知功能相对保留,甚至较散发型PD认知受损更轻。另外一些基因(如SNCA, GBA)不仅导致PD发生还使患者认知恶化。

1.1 葡萄糖脑苷脂酶(Glucocerebrosidase, GBA)基因 GBA功能缺失突变纯合子致戈谢病(一种隐性遗传的溶酶体疾病)^[8],GBA基因的杂合突变增加患PD的风险和患者发展为痴呆的风险^[9]。携带GBA

功能缺失突变或E326K突变的患者在进行工作记忆/执行功能测试、非词语记忆测试和视空间测试时的表现不如非携带者^[9-10]。携带GBA突变的PD患者和散发性PD患者在短期视觉记忆测试中出现的错误均较健康非携带者多,但两者错误的类型不同,前者的错误类型可归因于海马和颞叶内侧功能缺陷,而后者更多出现随机错误,更可能与认知波动相关,难以定位^[11]。一种算法以9个大型PD队列的数据为依据,用来预测患者10年内痴呆的转化风险,7个预测因素中唯一被纳入的基因预测因子即GBA,该算法的阳性和阴性预测值分别为0.88和0.92^[12]。

1.2 α -突触核蛋白(α -Synuclein, SNCA)基因 SNCA基因存在多种错义突变和多倍重复突变,它们导致常染色体显性遗传的PD^[13-14]。而 α -突触核蛋白亦在非SNCA基因突变的PD患者中发生聚集提示SNCA基因的非突变多样性与散发性PD的发生发展相关^[15]。来自6个家族的8例PD患者以SNCA G209A突变为致病基因,他们较散发性PD患者认知功能下降更快,患者的记忆力、视觉构造、执行功能受损明显^[14],SNCA基因3倍重复导致的PD患者痴呆出现较早且进展迅速^[13]。而SNCA基因2倍重复所致PD与散发性PD的病情进展相似,认知损害并不明显^[16]。

1.3 富亮氨酸重复激酶2(Leucine-rich Repeat Kinase 2, LRRK-2)基因 LRRK2突变是目前为止致晚发性PD最常见的基因,其最常见的突变形式为G2019S, LRRK2突变可能是世界上相当一部分散发性PD潜在的致病基因^[7]。携带G2019S突变的PD患者总体认知水平和执行功能较非携带者要好,且诊断为痴呆的比例更低^[17]。欧洲人群中第2常见的R1441G突变引发的PD与散发性PD在各个认知域的表现并无明显差异^[18]。

基金项目:国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项(2017YFC1310202);北京市医院管理局“使命”计划专项经费资助项目(SML20150803);北京市科学技术委员会资助项目(Z16110000216140, Z171100000117013)

作者单位:100053 首都医科宣武医院神经内科(朱袁园、许二赫、毛薇、陈彪);国家老年病临床医学研究中心(朱袁园、陈彪);北京市老年病医疗研究中心(陈彪)

通讯作者:陈彪 Email: pbchan@hotmail.com

1.4 Parkin基因及磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)-诱导的蛋白激酶1(Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)-Induced Kinase 1, PINK1)基因 Parkin 和PINK1基因突变通过线粒体相关途径导致常染色体隐性遗传性帕金森综合征,这类患者临床表现与散发性PD相似,认知损伤不突出^[19]。

2 对PD认知功能起修饰作用的基因

由于这些基因在其他神经退行性病变中对认知功能的影响而引起了PD研究者的关注。而且,特定基因突变往往呈现特定认知表型^[20],不同基因预测痴呆发生风险的价值不同^[21]。据此,有人提出了Daul综合征假说,将由儿茶酚胺氧位甲基转位酶(Catechol-O-methyl Transferase, COMT)基因型和多巴胺介导的额叶执行功能障碍与微管相关Tau蛋白(Microtubule-Associated Protein Tau, MAPT)、载脂蛋白E(Apolipoprotein E, APOE)和丁酰胆碱酯酶(Butyrylcholinesterase, BuChE)基因分别介导的以视空间、记忆损伤为特点的后皮质综合征区分开^[2, 21]。因为,前者与痴呆发生的风险无关,而后者能更准确预测帕金森病痴呆(Parkinson Disease with Dementia, PDD)^[2, 20-21]。

2.1 APOE基因 人们发现APOE基因与非PD人群认知功能有联系由来已久,APOE存在3种主要的变异:ε2, ε3, ε4, APOE ε4加重阿尔茨海默症(AD)认知受损风险已被人们发现20余年^[1, 22]。尽管APOE对PD患者认知功能的影响尚有争议,但大多数证据显示APOE ε4在痴呆患者中出现的频率较非痴呆患者中更高^[23],一项Meta分析显示APOE ε4更多出现在认知水平较低的PD患者中,尽管这种相关性较其与AD的联系更弱。前瞻性研究表明APOE ε4携带者较非携带者认知下降更为迅速^[1, 20]。携带APOE ε4的PD患者的总体认知、记忆力、语言处理能力、执行力能力较非携带者差^[24]。值得注意的是,尚未痴呆的PD患者仅在记忆力和语义流利测试中的表现不如非携带者^[24],这与早期AD认知损伤特点相似^[25]。在进行记忆编码测试时,携带APOE ε4的PD患者的相关脑功能区的激活度较非携带者弱^[2]。

2.2 BuChE基因 BuChE-K是BuChE最常见的变异^[26]。在路易小体疾病中,APOE ε4和(或)BuChE-K在路易体痴呆(Dementia with Lewy Body, DLB)患者中出现的频率较在PDD患者中更高^[6],说明携带APOE ε4和(或)BuChE-K的患者由于认知功能下降较快更有可能被“一年规则”^[27]诊断为DLB而非PDD。对部分PDD患者随访发现,同时携带APOE ε4和BuChE-K的患者认知功能下降更快^[6],有趣的是,那些仅携带BuChE-K而不携带APOE ε4也无高同型半胱氨酸

血症的PDD患者认知下降最为缓慢,提示BuChE-K本身并不增加路易体疾病患者认知受损风险,但其或许通过与APOE ε4或高同型半胱氨酸血症发生交互作用最终使患者认知受损^[6]。

2.3 MAPT基因 H1和H2是MAPT两种主要的单倍群,其中H1增加患某些神经退行性疾病的风险,如皮质基底节退化(Corticobasal Degeneration, CBD)和进行性核上性麻痹(Progressive Supranuclear Palsy, PSP)^[22]。H1使PD患者认知下降速度及发展为PDD的风险增加^[1],MAPT H1/H1是PD发展为PDD的独立危险因素^[5]。影像学研究显示MAPT多样性调节患者顶叶在进行空间旋转测试时的激活程度^[2]。与在PD中情况不同,以往多数研究并未发现MAPT基因型与AD的发生风险相关^[22, 28]。PD所具备的某些不同于AD的特征性病理生理改变或许参与了该基因对PD患者认知的影响^[28]。

2.4 COMT基因 COMT酶蛋白参与降解多巴胺,COMT常见的单核苷酸多样性导致酶蛋白第158个氨基酸位点蛋氨酸与缬氨酸的替换(COMT Met158Val),Val型酶蛋白较Met型活性更高,携带COMT-Met基因的PD患者交易出现前额叶相关执行功能障碍^[1],功能核磁显示COMT多样性调节左旋多巴对计划功能相关额顶叶网络的激活度的影响结果^[2]。值得注意的是,COMT基因对额叶功能的影响随疾病进展发生动态变化,COMT基因型不能预测PDD的发生风险^[5]。

3 基因影响PD患者认知表型时发生的病理生理改变

PD的进展主要与神经元内α-突触核蛋白的纤维化相关^[21, 29],路易小体、神经纤维缠结、淀粉样斑块和血管病变等病理改变则在PDD患者中更常见^[21]。前面所提及的基因也许通过参与这些病理性标记物的形成和降解影响患者认知功能^[29]。

3.1 β淀粉样蛋白 APOE ε4使AD患者脑组织中的β淀粉样斑块含量增加^[26],在PD患者中,携带APOE ε4患者的颞叶皮层β淀粉样斑块密度和扣带回路易小体密度显著高于非携带者^[30]。在携带APOE ε4的非痴呆PD患者中率先出现的记忆力和语义流利功能损伤亦是早期AD常见的表现^[24-25],提示APOE基因对PD认知功能的影响与其在AD中相似。而BuChE基因的BuChE-K变异使该酶蛋白表达下调,继而降低了该酶通过非催化作用对β淀粉样肽聚集的抑制作用^[6]。因此,BuChE-K对路易体疾病认知功能的影响,也与其对AD的影响^[26]相似,即在APOE ε4增加β淀粉样斑块的基础上,使携带者脑内β淀粉样蛋白降解减少,最后β淀粉样蛋白对胆碱能神经通路造成的毒损也相应增加。至

于 BuChE-K 对非 APOE ϵ 4 携带者认知功能起保护作用^[6]可能与该突变降低胆碱酯酶活性相关。上述研究提示 APOE 和 BuChE 基因影响 PD 和 AD 认知功能的病理生理机制很大程度发生重叠。不过, PD 典型的路易小体还能进一步加重淀粉样斑块对上行胆碱能通路的毒害^[26]。

3.2 Tau 蛋白 MAPT 基因能表达不同亚型的 Tau 蛋白, 在 MAPT 基因突变所致的神经退行性疾病(额颞叶痴呆、CBD、PSP)家系中发现了 4R Tau 相对于 3R Tau 表达增加, 这些疾病往往伴发显著且进行性加重的认知损伤^[1, 31]。路易小体疾病中 MAPT H1 翻译的 4R Tau 含量相对于 H2 增加 20%^[13], 所以与 MAPT H1 相伴随的 4R-Tau 的增加或者 4R/3R 比值的改变是影响 PD 患者认知功能的原因之一, 但目前尚不清楚其具体机制。更令人不解的是, 尽管 MAPT 基因编码的 Tau 蛋白是 AD 的病理标记物——神经纤维缠结的主要成分^[28], 多数研究并未发现 MAPT 与 AD 发生风险之间的相关性^[22]。也许 MAPT 对 PD 患者认知功能的影响需建立在本病特有的病理生理基础之上, 比如参与路易小体的形成, 一项对路易小体患者的免疫组织学研究发现, 80% 的 PD/DLB 患者脑组织中的路易小体内含 Tau 蛋白^[28], 也许 4R Tau 能通过促进这种路易小体的形成加重认知损害。

3.3 路易小体 相当一部分 PDD 患者仅存在路易小体一种病理改变^[4, 32], 且路易小体的密度与患者认知下降速率及痴呆发生率显著相关^[23, 32]。对 SNCA 突变所致 PD 的病理研究表明, α -突触核蛋白是路易病理的主要成分, α -突触核蛋白在细胞内纤维化促进了路易小体和路易神经炎的形成^[29]。由 GBA 基因突变致病的帕金森综合征患者脑内 75% 的路易小体含葡萄糖脑苷脂酶, 而非 GBA 基因突变所致的 PD 患者的路易小体中葡糖脑苷脂酶缺失或含量很低^[29]。由路易小体包含物的异质性推测, PD 患者脑组织中形成路易小体的方式或许存在差异, 这些差异一定程度上归因于某些基因^[29], 但路易病理的形成很有确是一些基因改变疾病认知功能的共同途径。相反, LRRK2 和 Parkin 所致 PD 患者脑内常缺乏路易小体, 恰好与这些患者认知功能相对保留一致^[7, 18, 29]。

3.4 与认知紧密联系的神经网络结构发生退行性变 由 SNCA 三倍重复所致 PD 中, 除大量路易小体沉积于海马、下丘脑、迈内特基底神经核、颞叶皮层以外, 这些部位神经细胞的丢失亦是此种遗传性帕金森综合征的典型特征^[13]。这一改变很大程度上与该病显著且严重的认知功能受损吻合。当然, 前面提及的神经病理标记物对神经元的毒性作用也是间接加速认知相关结构退行性变的重要原因, 如

APOE ϵ 4 相关的 β 淀粉样斑块就能对基底前脑——大脑皮层的胆碱能通路产生明显的毒性, 进而导致这部分结构的严重退变^[26], 又因为路易小体病理能加重神经系统对 β 淀粉样蛋白的易感性^[6], 所以像 SNCA 和 GBA 等与路易小体病理形成相关的基因或许会和 APOE ϵ 4 协同加重患者认知损伤。

3.5 多巴胺递质紊乱 中脑输送多巴胺至前额叶皮层对工作记忆、计划、注意的维持十分重要, 多巴胺 D1 受体的激活程度与额叶执行功能之间的关系呈倒 U 型曲线, 太弱或者太强的刺激都不利于额叶功能表现最佳^[33], 存在一个最佳刺激强度(最适宜多巴胺水平)。由于 COMT Val 纯合子相对 Met 纯合子的 COMT 酶活性高 40%, 所以对于多巴胺水平偏高的早期 PD 患者而言, COMT Met 型患者较易因前额叶多巴胺高于最佳水平而有损额叶功能^[5]。

4 小结

认知功能障碍只是 PD 患者常见的非运动症状之一, 但因其对患者生活质量和预后的显著影响而被重视。某些临床特征会提示认知预后不良, 如发病年龄较大、语义流利性测试表现不佳和不能复制交叉五边形等^[5]。但这些临床特征仅为疾病表型的一部分, 加上评估误差, 使得它们与疾病认知演变之间的联系存在较大的不确定性。所以, 很多人将目光投向了路易小体、神经纤维缠结、 β 淀粉样蛋白等病理标记物, 它们与 PD 认知损伤类型及转归的联系的确更确切了一些^[21, 27, 32], 但这些病理标记物也仅仅是疾病启动后出现的产物, 无论它们与 PD 患者认知功能改变之间是伴发抑或是因果关系, 这些病理标记物毕竟不是疾病最初的触发因素。因此, 需通过追溯遗传因素这一更深层的原因来揭示疾病的发生发展过程。通过上面的回顾我们似乎找到了一些基因与疾病发生以及患者认知状态之间的联系, 但不同基因的致病机制和相应的认知表型有很强的异质性^[1], 限于研究手段的局限性, 我们不得不回到病理标记物的层面, 因为不同遗传因子相关的认知改变确实与他们共有的病理标记物相关^[20], 提示不同基因变异共享相同的病理生理通路^[26]。

目前为止, 经 FDA 认证可用于治疗 PDD 的药物仅有卡巴拉汀, 这种 BuChE 和 AChE 双重抑制剂仅改善症状, 不能阻止患者认知功能进行性恶化, 本药对 PDD 的作用很大程度上得益于提升乙酰胆碱水平^[34]。前文提及的基因突变并非都能使患者认知功能恶化, 如 LRRK2 突变相关 PD 的认知功能相对散发性 PD 保留^[17], 对这类基因突变的研究或许是挖掘新的治疗 PD 认知障碍的方法的契机。

参 考 文 献

- [1] Mollenhauer B, Rochester L, Chen-Plotkin A, et al. What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(5): 622-633.
- [2] Nombela C, Rowe JB, Winder-Rhodes SE, et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 10): 2 743-2 758.
- [3] Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 7): 1 787-1 798.
- [4] Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 837-844.
- [5] Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIG cohort [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 2 958-2 969.
- [6] Lane R, He Y, Morris C, et al. BuChE-K and APOE epsilon4 allele frequencies in Lewy body dementias, and influence of genotype and hyperhomocysteinemia on cognitive decline [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(3): 392-400.
- [7] Pais ú n-Ruiz C, Lewis PA, Singleton AB. LRRK2: cause, risk, and mechanism [J]. *J Parkinsons Dis*, 2013, 3(2): 85-103.
- [8] Lesage S, Anheim M, Condroyer C, et al. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 202-210.
- [9] Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, et al. GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(1): 95-102.
- [10] Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study [J]. *Neurology*, 2012, 78(18): 1 434-1 440.
- [11] Zokaei N, McNeill A, Proukakis C, et al. Visual short-term memory deficits associated with GBA mutation and Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2 303-2 311.
- [12] Liu G, Locascio JJ, Corvol JC, et al. Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(8): 620-629.
- [13] Farrer M, Kachergus J, Forno L, et al. Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2): 174-179.
- [14] Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, et al. Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation [J]. *Mov Disord*, 2001, 16(6): 1 007-1 013.
- [15] Khan NL, Jain S, Lynch JM, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 12): 2 786-2 796.
- [16] Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2004, 364(9 440): 1 167-1 169.
- [17] Srivatsal S, Cholerton B, Leverenz JB, et al. Cognitive profile of LRRK2-related Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(5): 728-733.
- [18] Estanga A, Rodriguez-Oroz MC, Ruiz-Martinez J, et al. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease related to the R1441G mutation in LRRK2 [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(10): 1 097-1 100.
- [19] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-273.
- [20] Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(4): 512-518.
- [21] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis [J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(2): 79-92.
- [22] Abraham R, Sims R, Carroll L, et al. An association study of common variation at the MAPT locus with late-onset Alzheimer's disease [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, 150B(8): 1 152-1 155.
- [23] Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(4): 587-598.
- [24] Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, et al. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11): 1 405-1 412.
- [25] Murphy KJ, Rich JB, Troyer AK. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2006, 12(4): 570-574.
- [26] Lane RM, He Y. Emerging hypotheses regarding the influences of butyrylcholinesterase-K variant, APOE epsilon 4, and hyperhomocysteinemia in neurodegenerative dementias [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(2): 230-250.
- [27] McKeith IG, Mosimann UP. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10 Suppl 1: S15-S18.
- [28] Ishizawa T, Mattila P, Davies P, et al. Colocalization of tau and alpha-synuclein epitopes in Lewy bodies [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62(4): 389-397.
- [29] Kalia LV, Kalia SK. α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease [J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(4): 375-381.
- [30] Wakabayashi K, Kakita A, Hayashi S, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and progression of cortical Lewy body pathology in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 1998, 95(5): 450-454.
- [31] Skoglund L, Viitanen M, Kalimo H, et al. The tau S305S mutation causes frontotemporal dementia with parkinsonism [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(2): 156-161.
- [32] Aarsland D, Perry R, Brown A, et al. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(5): 773-776.
- [33] Seamans JK, Yang CR. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex [J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 74(1): 1-58.
- [34] Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, et al. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(5): 368-373.

(收稿日期: 2017-08-28)