

· 帕金森病专题 ·

DJ-1 基因突变所致早发帕金森病 1 例报道

刘婧玥 毛薇 许二赫 陈彪

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者:毛薇, Email: mmaowei729@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.007

【关键词】 帕金森病,早发; 基因突变; DJ-1

基金项目:北京市医院管理局“使命”人才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(Z161100000216140, Z171100000117013);北京市卫生和计划生育委员会“老年重大疾病关键技术研究”(PXM2018-026283-000002)

DJ-1 in early-onset Parkinson disease: a case report and analysis Liu Jingyue, Mao Wei, Xu Erhe, Chen Biao
Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Corresponding author: Mao Wei, Email: mmaowei729@qq.com

【Key words】 Early-onset Parkinson Disease (EOPD); Gene mutation; DJ-1 mutation

Fund programs: Beijing Hospital Authority's "Mission" Plan Special Funding Project (SML20150803); Project funded by the Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z161100000216140, Z171100000117013); Research on Key Technologies of important Diseases for the Elderly in Beijing municipal Health and Family Planning Commission (PXM2018-026283-000002)

早发帕金森病(early-onset Parkinson disease, EOPD)不同于老年起病的经典PD,一般50岁以前起病^[1]。发病率占PD患者的5%~10%。除发病年龄早外,其临床表现、发病机制、病理生理改变、病程进展及对药物治疗的反应等均与经典PD有一定差异^[2]。Parkin、PINK1和DJ-1基因是EOPD患者较常见的致病突变基因,本文将对一例DJ-1基因突变导致的EOPD病例进行分析及讨论。

临床资料 患者,男性,30岁,4年前患者无明显诱因出现双上肢乏力,休息后不能缓解,未诊治。2年前症状逐渐加重,诊断为“帕金森综合征”,予美多芭125 mg, t.i.d.,自觉服药后症状无明显缓解,遂自行停药。半年前双上肢乏力加重,表现为持重物困难,双上肢持物时抖动,同时伴有全身疲劳,站起、行走、过狭窄空间困难,转身缓慢,并出现睁眼困难。家族史父母为表兄妹,近亲结婚,均体健。患者自幼体弱,学习成绩中等,体育成绩差,听力下降8年。嗅觉无明显减退。长期便秘,尿频,夜尿多(2~3次/夜)。睡眠中梦呓、叫喊,但无肢体动作。性格内向,急躁易怒,不愿与人接触。查体见神清,言语稍含糊,高级皮层功能粗测正常;粗测双耳听力下降,四肢肌力V级,四肢肌张力增高,双上肢为著,呈齿轮样;双上肢姿势性震颤,双上肢腱反射减弱,双下肢腱反射亢进;双侧踝阵挛(+),病理征(-);四肢长手

套、长袜套样痛觉过敏;双上肢指鼻试验稳准,跟膝胫稳准;双上肢对指、轮替欠灵活,双下肢踏步、足拍打欠灵活;步态未见明显异常。后拉试验(-)。统一帕金森评定量表(UPDRS)总分:23分,UPDRS-III:15分。辅助检查:K-F环阴性,血铜蓝蛋白正常,血清生化全项、甲功全项未见异常,血清叶酸、维生素B₁₂均在正常范围内。头颅MRI未见明显异常。多巴胺转运体(DAT)-PETCT(2年前)示双侧壳核后部代谢分布不均匀,最大标准摄取值(standard uptake value, SUV)1.61(左),1.45(右)。¹⁸F-AV-133 PET-MRI示双侧壳核、尾状核代谢对称减低(见图1)。氨基酸、酰基肉碱、尿代谢物未见明显异常。肌电图:左腓总神经远端潜伏期延长;双正中神经、双尺神经感觉传导波幅减低。多导睡眠图示REM睡眠期未见异常肌电活动增高(检查整夜仅一次REM睡眠,仅占总睡眠时间的0.7%)。基因检测发现该样本在常染色体隐性遗传早发性帕金森氏病7型相关基因PARK7(又称DJ-1)存在一处纯合突变,该突变为致病突变,家系验证结果显示此纯合突变分别来自于其父母(见图2)。诊断为“早发帕金森病”,药物调整至美多芭125 mg, t.i.d.,森福罗0.25 mg, t.i.d.,金刚烷胺50 mg, b.i.d.,症状明显改善。

讨论 患者青年男性,隐袭起病,缓慢进展。主要表现为双侧对称运动迟缓、肌张力增高、姿势

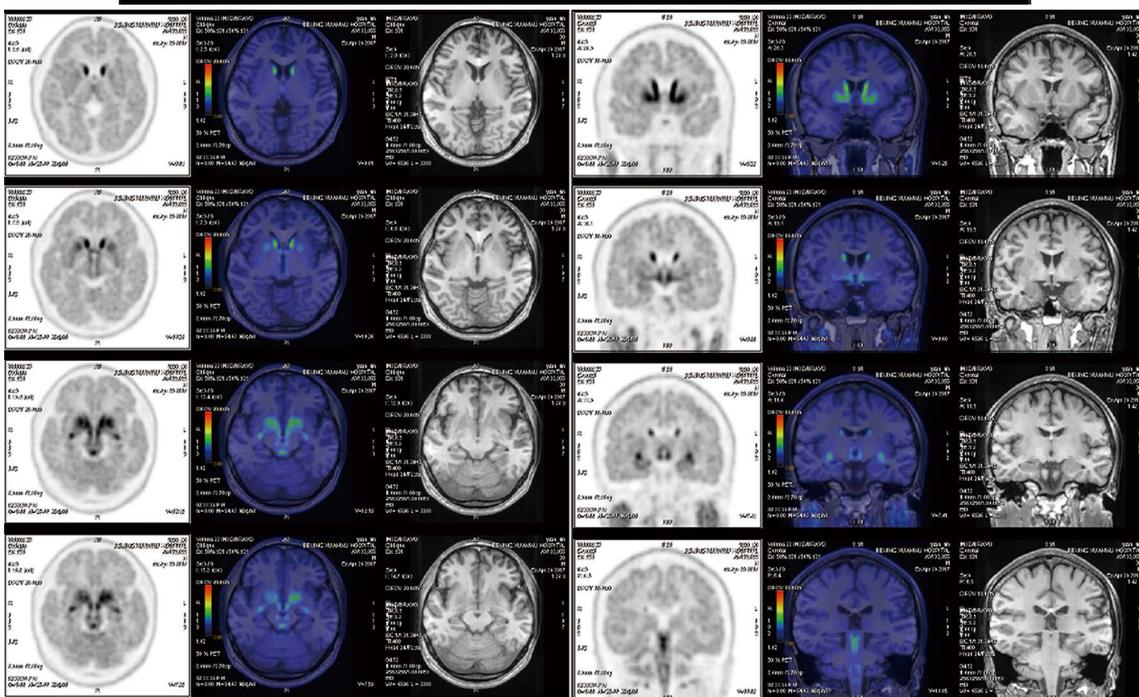
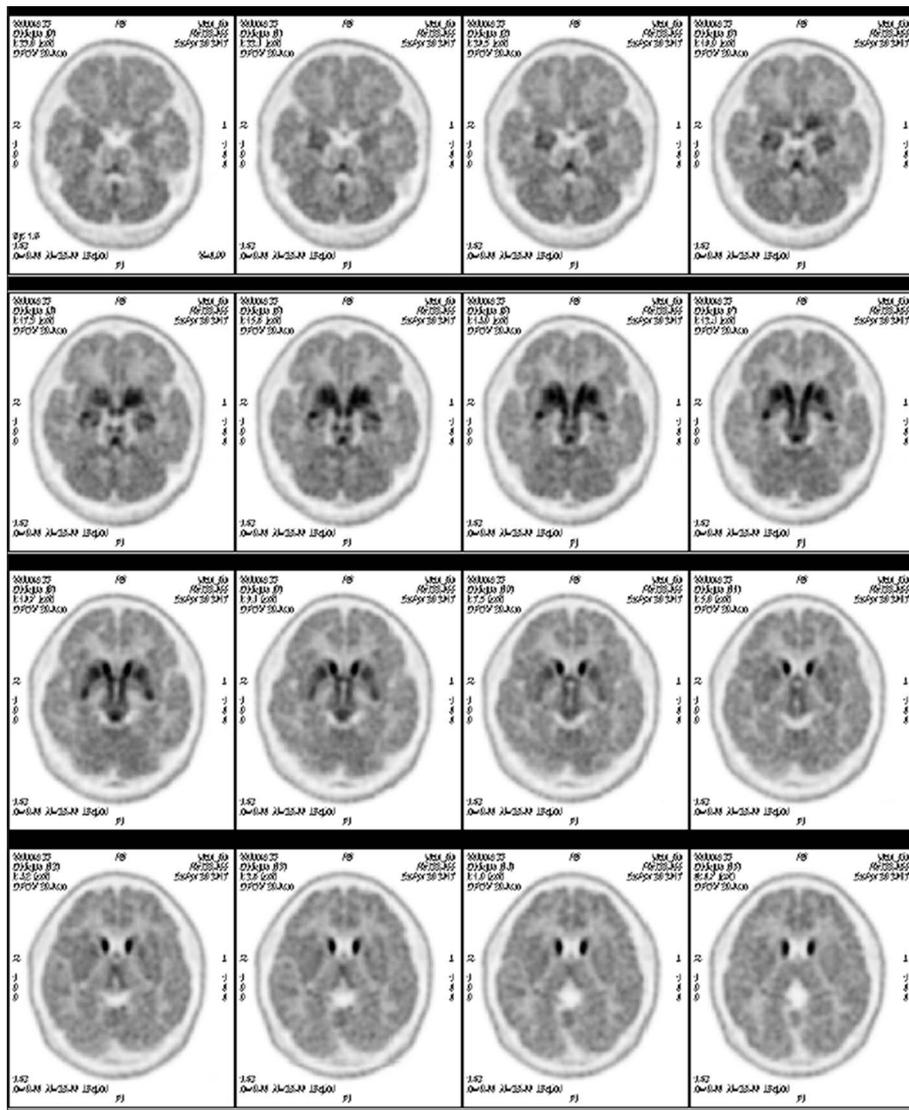
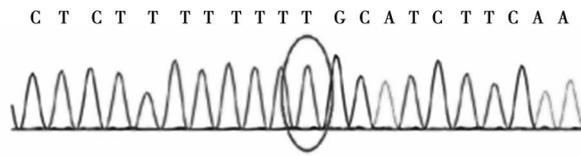
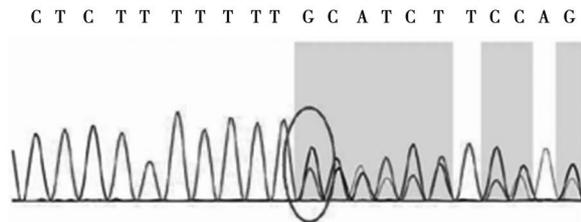


图1 头¹⁸F-AV-133 PET-MRI示患者双侧壳核及尾状核代谢减低,且较为对称

患者 (NG17054754), chr1: 8025475存在c.183dupA的纯合突变



患者之父 (SH17067393), chr1: 8025475存在c.183dupA的杂合突变



患者之母 (SH17067394), chr1: 8025475存在c.183dupA的杂合突变

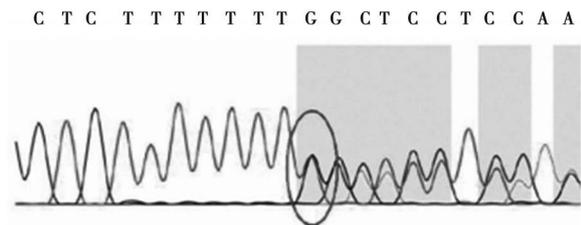


图2 患者及父母基因检测结果

性震颤等运动症状,同时有便秘、尿频、夜尿多、可疑REM期睡眠行为障碍等非运动症状。根据运动障碍病联盟(MDS)PD诊断标准符合帕金森综合征,不符合排除标准,存在一项支持项(明确且显著的左旋多巴治疗应答)与一项警示项(双侧对称的帕金森综合征)相抵消,故可诊断临床很可能PD。基因检测提示PARK7基因纯合致病突变(又称DJ-1)(图2),故确诊为“DJ-1基因突变所致的早发帕金森病”。

EOPD 50岁前起病,多呈常染色体隐性遗传,其中常见的致病基因为Parkin、PINK1和DJ-1基因,其中Parkin基因突变最常见。EOPD发病机制与线粒体功能障碍密切相关。Parkin、PINK1和DJ-1基因编码的蛋白质在线粒体自噬、线粒体融合分裂、氧化应激及物质运输等方面起到重要作用。它们具体机制不同但相互之间存在着直接和间接联系,如PINK1在线粒体外膜上磷酸化活化Parkin,使线粒体通道失调引起自噬^[3]。临床表现上EOPD与经典PD相比较为不典型,如发病年龄早、病情进展缓慢,可见动作性和姿势性震颤,而经典的静止性震颤较少,常伴有足部为主的肌张力障碍,症状晨轻暮重,睡眠改善效应等^[2]。不同基因突变所致的EOPD在临床表现上也有细微的差别。

以下将结合此病例讨论DJ-1基因型所致的EOPD。

1.流行病学:最早2001年Van Duijn等^[4]在荷兰一常染色体隐性遗传的PD家系中确定了其致病基因为Park7。2003年Bonifati等^[5]确定了该位点上的基因为DJ-1。目前尚未在晚发PD患者中找到DJ-1突变病例^[6]。虽然DJ-1是常见的EOPD的基因突变类型之一,但其仍为罕见突变。多个研究表明,DJ-1基因突变在亚洲人中似乎并不常见。陈文军和彭蓉^[7]用DNA测序等方法对四川汉族人群中63例散发性PD患者进行基因测序,并未发现本类型基因突变。Lockhart等^[8]对41例台湾地区散发PD患者基因检查,也未发现本基因突变。Tan等^[9]在包括华人、马来西亚和印度人的亚洲多种族队列中也未发现DJ-1基因突变。

2.相关机制:人类的DJ-1基因又称Park7基因,位于1p36,含有8个外显子,长度为24kb,编码189个氨基酸的DJ-1蛋白。DJ-1蛋白是一种多功能孔蛋白,在细胞抗氧化应激等过程中起重要作用^[3]。当遇到氧化应激时,DJ-1蛋白会变形为一种偏酸性的亚型来降低氧化应激水平。Miller等^[10]的试验表明当不表达DJ-1的细胞暴露于H₂O₂等氧化剂中时细胞凋亡增加,而过表达DJ-1的细胞会逐渐清除氧化应激源。Thomas等^[11]提到,DJ-1基因敲除的动物模型中发现其线粒体的多种活性减少,且线粒体膜蛋白减少,在结构上其连接网络脆性增加、线粒体长度变短,这表明DJ-1在线粒体功能和结构上均起到重要作用。其他研究表明DJ-1通过激活VMAT2将毒性多巴胺突出小泡通过胞吐排除、降低细胞内活性氧含量从而保护多巴胺能神经元。DJ-1也可以通过影响酪氨酸羟化酶的基因表达影响多巴胺的合成。Bonilha等^[12]在动物实验中发现,DJ-1基因敲除的小鼠会出现与PD患者相同的视网膜形态学改变,且这种变化随年龄增长而加重。总而言之,DJ-1在维持线粒体环境、稳定线粒体结构、对抗氧化应激、保护多巴胺能神经元上起到重要作用。

3.临床表现: EOPD临床表现特点为进展缓慢,较经典PD不典型,较少出现静止性震颤,其他类型震颤如动作、姿势性震颤可见。肌张力障碍为EOPD常伴表现,足部为著。非运动症状往往不明显。本患者诉自幼多梦,有梦呓,住院期间病友诉有睡眠中大喊大叫、拳打脚踢现象,可疑存在REM期睡眠行为障碍,但PSG检查未见REM期阵发性肌张力增高,不能证实其存在。但具体分析发现患者PSG检查时整夜仅见1次短暂的REM睡眠(仅占整夜睡眠的0.7%),故考虑可能与PSG检查的首夜效应有关,需复查PSG进一步证实患者是否存在REM期睡眠行为障碍。EOPD也可伴有锥体束受累,表现

为腱反射亢进及病理征阳性。不同基因突变所致的EOPD临床表现有细微差别，DJ-1基因突变所致的EOPD其病程进展相对缓慢，早期可能出现精神行为异常，严重焦虑等精神症状发生风险高于其他基因型。本患者有严重焦虑情绪，不愿与人接触，急躁易怒，与此特点相符。Luoma等^[13]研究表明线粒体DNA复制障碍时在一些帕金森综合征患者中会出现进行性眼外肌麻痹，该患者虽无明显眼睑下垂及复视，但睁眼困难症状或许与线粒体功能障碍有关。本病例中的其他临床表现如双耳听力下降、四肢痛觉过敏等，推测也可能与该机制相关。

4. 辅助诊断：EOPD在传统影像学检查很难找到蛛丝马迹，多巴转运体(DAT)或单胺囊泡转运体(AV133)PET可显示其突触前多巴胺代谢降低，对诊断与鉴别诊断有一定帮助，还需进一步通过基因检测确定致病基因。其他辅助检查如黑质超声、震颤分析、多巴负荷试验等也在诊断及鉴别诊断中有一定的价值。

5. 鉴别诊断：EOPD发病年龄较早，运动症状及非运动症状均不典型，故应与其他遗传变性相关疾病鉴别，如脊髓小脑共济失调、多巴反应性肌张力障碍、肝豆状核变性、亨廷顿舞蹈病，以及其他继发帕金森综合征如病毒性脑炎、一氧化碳中毒、脑外伤、药物继发性帕金森综合征等。

6. 治疗：DJ-1基因突变导致的EOPD对多巴类药物治疗反应好，但容易较早出现运动症状波动，影响患者的长期治疗及生活质量。故优先予多巴受体激动剂、MAO-B抑制剂、安坦、金刚烷胺等药物治疗，症状严重患者或根据其社会及生活功能改善需要可添加左旋多巴治疗但需维持较低剂量，尽量推迟运动症状波动的发生^[2]。EOPD患者情绪问题较突出，临床研究提示行为治疗辅助普拉克索对EOPD情绪及其他非运动症状改善有效^[14-15]。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 收集资料、文章撰写为刘婧玥，文章修订为毛薇，文章指导为许二赫、陈彪

参 考 文 献

[1] van der Merwe C, Jalali SDZ, Christoffels A, et al. Evidence for a common biological path-way linking three Parkinson’s disease-causing genes: parkin, PINK1 and DJ-1 [J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 41(9): 1113-1125. DOI: 10.1111/ejn.12872.

[2] 毛薇, 许二赫, 张慧, 等. 早发帕金森病临床特征、多巴转运体PET显像及基因突变分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(1): 2-6. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.01-002.

Mao W, Xu EH, Zhang H, et al. The clinical, DAT PET scan and genetic characteristics of early-onset Parkinson’s disease[J].

Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2017, 24(1): 2-6.

[3] Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al. Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin[J]. *Nature*, 2006, 441(7097): 1162-1166. DOI: 10.1038/nature04779.

[4] van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, et al. PARK7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36 [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(3): 629-634. DOI: 10.1086/322996.

[5] Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with auto-somal recessive early-onset parkinsonism[J]. *Science*, 2003, 299(5604): 256-259. DOI: 10.1126/science.1077209.

[6] Yokota T, Sugawara K, Ito K, et al. Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2003, 312(4): 1342-1348.

[7] 陈文军, 彭蓉. DJ-1与帕金森病[J]. *华西医学*, 2006, 21(1): 218-220. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0179.2006.01.156.

[8] Lockhart PJ, Bounds R, Hulihan M, et al. Lack of mutations in DJ-1 in a cohort of Tai-wanese ethnic Chinese with early-onset parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1065-1069.

[9] Tan EK, Tan C, Zhao Y, et al. Genetic analysis of DJ-1 in a cohort Parkinson’s disease patients of different ethnicity [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367(1): 109-112. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.05.090.

[10] Miller DW, Ahmad R, Hague S, et al. L166P mutant DJ-1, causative for recessive Parkinson’s disease, is degraded through the ubiquitin-proteasome system[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(38): 36588-36595. DOI: 10.1074/jbc.M304272200.

[11] Thomas KJ, McCoy MK, Blackinton J, et al. DJ-1 acts in parallel to the PINK1/parkin pathway to control mitochondrial function and autophagy[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(1): 40-50. DOI: 10.1093/hmg/ddq430.

[12] Bonilha VL, Bell BA, Rayborn ME, et al. Loss of DJ-1 elicits retinal abnormalities, visual dysfunction, and increased oxidative stress in mice[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 139: 22-36. DOI: 10.1016/j.exer.2015.07.014.

[13] Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study[J]. *Lancet*, 2005, 364(9437): 875-882.

[14] 惠晓亮, 周育苗, 毛滢. 行为治疗辅助普拉克索对早发帕金森病伴抑郁患者抑郁程度和非运动症状的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(4): 105-107, 110. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.04.32.

Hui XL, Zhou YM, Mao Y. Effect of behavioral therapy combined with pramipexole on the degree of depression and non-motor symptoms in early-onset Parkinson’s disease and depression [J]. *Chin J Bio Chem Pharm*, 2016, 36(4): 105-107, 110.

[15] 欧阳櫻君, 邱恒峰, 赖明君, 等. 普拉克索治疗帕金森病合并抑郁的效果及患者磁共振波谱的改变[J]. *广东医学*, 2014, 35(15): 2420-2421. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2014.15.044.

(收稿日期: 2018-03-29)

(本文编辑: 赵金鑫)