

· 帕金森病专题 ·

VPS13C 基因新发变异相关早发型帕金森病 1 例报道并文献复习

徐欢 文娟 周孟瑶 陈榕骅 吴昊昊 黄保岗 保建见 巴瑞琼 杜康

655000 曲靖市第一人民医院神经内科

通信作者: 杜康, Email: dukangyn@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.006

【关键词】 VPS13C 基因; 早发型帕金森病; 小脑萎缩; 异质性; 线粒体功能障碍

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金(2023J0315); 曲靖市第一人民医院 2023 年院级科研课题(2023YJKT02)

A novel variant of VPS13C gene related early-onset parkinson disease: a case report and literature review Xu Huan, Wen Juan, Zhou Mengyao, Chen Ronghua, Wu Haohao, Huang Baogang, Bao Jianjian, Ba Ruiqiong, Du Kang

Department of Neurology, Qujing First People's Hospital, Qujing 655000, China

Corresponding author: Du Kang, Email: dukangyn@126.com

【Key words】 VPS13C gene; Early-onset parkinson disease; Cerebellar atrophy; Heterogeneity; Mitochondrial dysfunction

Fund programs: Research Fund of Yunnan Provincial Department of Education (2023J0315); Qujing First People's Hospital 2023 Academic Research Project (2023YJKT02)

早发型帕金森病(early-onset parkinson disease, EOPD)是一种与遗传因素相关的神经退行性疾病,其特征为运动特征,包括运动迟缓、僵硬、震颤和姿势不稳以及各种非运动症状,如认知能力下降和精神问题^[1]。到目前为止,约有 30 个基因

被发现是 PD 的致病基因^[1-2]。VPS13C 基因参与线粒体活动和载体运输,既往全基因组测序关联研究已确定 VPS13C rs2414739 是包括俄罗斯、法国、中国、日本等国家人群 PD 的风险变异^[2-3]。2016 年, Suzanne 等报道了 1 例土耳其 EOPD 父母近亲结婚的

- [44] Djemai K, Drancourt M, Tidjani Alou M. Bacteria and methanogens in the human microbiome: a review of syntrophic interactions[J]. Microb Ecol, 2022, 83(3): 536-554. DOI: 10.1007/s00248-021-01796-7.
- [45] Borrel G, Brugère JF, Gribaldo S, et al. The host-associated archaeome[J]. Nat Rev Microbiol, 2020, 18(11): 622-636. DOI: 10.1038/s41579-020-0407-y.
- [46] Leta V, Urso D, Batzu L, et al. Viruses, parkinsonism and Parkinson's disease: the past, present and future[J]. J Neural Transm (Vienna), 2022, 129(9): 1119-1132. DOI: 10.1007/s00702-022-02536-y.
- [47] Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients[J]. Genome Med, 2017, 9(1): 39. DOI: 10.1186/s13073-017-0428-y.
- [48] Deng L, Fu P, Ding L, et al. Virome analysis provides new insights into the association between viruses and Parkinson's disease[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28111. DOI: 10.1002/jmv.28111.
- [49] Karst SM. Viral safeguard: the enteric virome protects against gut inflammation[J]. Immunity, 2016, 44(4): 715-718. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.004.
- [50] Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, et al. Meta-analysis of gut dysbiosis in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2020, 35(9): 1626-1635. DOI: 10.1002/mds.28119.
- [51] Lu CS, Chang HC, Weng YH, et al. The add-on effect of lactobacillus plantarum PS128 in patients with Parkinson's disease: a pilot study[J]. Front Nutr, 2021, 8: 650053. DOI: 10.3389/fnut.2021.650053.
- [52] 牛露露, 张飒乐. 基于肠脑轴探讨帕金森病治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(9): 21-24. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.136.
- Niu LL, Zhang SL. Research progress on the treatment of Parkinson's disease based on the gut-brain axis[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2024, 32(9): 21-24.

(收稿日期: 2024-07-04)

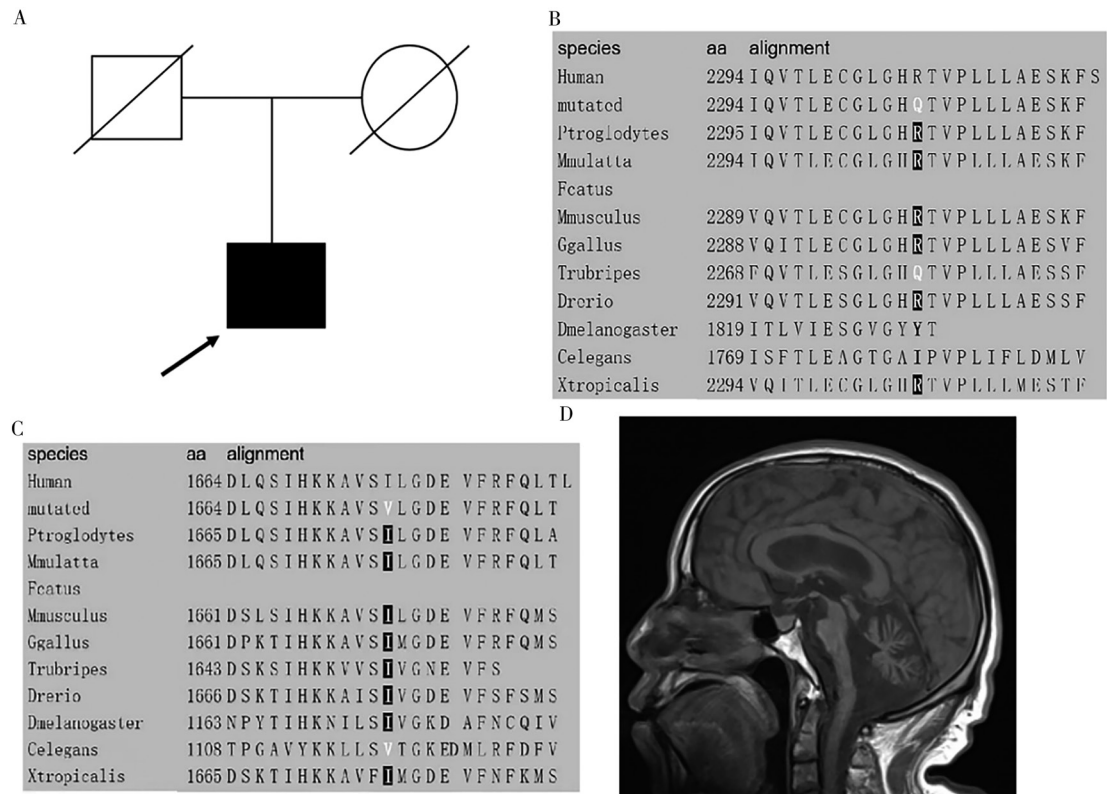
(本文编辑: 王影)

*VPSI3C*基因纯合突变患者,并在另外2例散发型法国EOPD患者中发现了*VPSI3C*复合杂合突变,表明*VPSI3C*基因在常染色体隐性遗传的EOPD发病机制中的重要作用^[4]。本研究报道1例*VPSI3C*基因新发变异相关的EOPD,并对该基因相关EOPD既往已报道家系的临床特点进行回顾。本研究已获曲靖市第一人民医院伦理委员会审批(批号:2023-008)。

临床资料 患者男,54岁,主因“头昏、言语笨拙、行走不稳7年,加重2年”入院。该患者7年前开始出现阵发性头昏,自觉说话笨拙、言语不清,行走不稳,自觉双下肢乏力、行走右偏,有俯冲姿势。近2年患者头昏、言语笨拙、行走不稳的症状进一步加重,表现为频繁摔倒,需要卧床或轮椅,但转弯及翻身无明显困难,不伴肢体静止性震颤、肌强直、肢体麻木。患者言语笨拙,但不伴饮水呛咳、吞咽困难;自觉反应力较前下降,但与家人交流无明显障碍。随疾病发展,患者开始出现尿频、尿急和尿潴留等泌尿系统症状。入院后,患者出现情绪低落、消极等焦虑抑郁症状。患者自幼智力发育及运动发育正常,既往体健,无慢性疾病及手术史。家族中父母已去世(基因检测前),去世前无走路不稳、震颤等症状,三代以内其他近家属无类似症状。神经系统体格检查:体温36.4℃;脉搏87次/min;呼吸20次/min;血压143/94 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。床旁卧立位血压卧位时,右上肢血压135/75 mmHg,心率85次/min;立位1 min时,右上肢血压138/72 mmHg,心率80次/min;立位3 min时,右上肢血压129/78 mmHg,心率81次/min。患者神志清楚,构音不良,查体部分合作,对答切题,时间、地点及人物定向力正常,记忆力正常,计算力下降,双侧瞳孔等大等圆,直径3.0 mm,光反射存在,眼球活动可,双侧鼻唇沟对称,口角无偏斜,伸舌居中,咽反射存在,颈软,脑膜刺激征阴性,四肢肌力5级,肌张力正常,双下肢膝腱反射(++),余腱反射正常,四肢病理征阴性,双上肢指鼻试验及双手轮替试验欠稳准,闭目难立征(+),直线行走不能,感觉查体未见异常,双下肢轻度水肿。该患者完善全基因组测序提示*VPSI3C*基因复合杂合变异,即c.6881G>A(p.Arg2294Gln)、c.4990A>G(p.Ile1664Val)。见图1A。c.6881G>A该位点尚未见报道,MutationTaster软件预测为致病性,概率为0.999 9;PolyPhen-2软件预测为良性;该位点在ExAC数据库中仅发现5例杂合变异,在千人基因组数据库中仅发现1例杂合变异,2个数据库中均未发现纯合变异。见图1B。c.4990A>G该位点

尚未见报道,MutationTaster软件预测为致病性,概率为0.999 9;PolyPhen-2软件预测为可能致病性;该位点在ExAC数据库中仅发现16例杂合变异,在千人基因组数据库中仅发现1例杂合变异,在2个数据库中均未发现纯合变异。两突变位点保守性分析均提示中高度保守。见图1C。辅助检查结果提示血、尿、便常规、生化指标、肝炎、梅毒、HIV、凝血功能等均未见异常,心脏超声未见异常;泌尿系超声及残余尿测定提示前列腺增生,膀胱残余尿238 ml;头颅MRI平扫提示小脑明显萎缩,见图1D。与患者及其家属明确表达需进行腰椎穿刺的诊疗方案后患者及家属表示拒绝。患者最终被诊断为*VPSI3C*基因相关EOPD、前列腺增生症可能。但患者拒绝多巴丝肼口服治疗,仅予以营养神经的维生素B类药物、肠内营养及维持水盐电解质等对症支持治疗。完善泌尿外科会诊后应用选择性 α_1 肾上腺素受体阻断剂(坦索罗辛)后症状有改善。出院后4个月电话随访患者,家属告知,患者近期因重症肺炎感染已去世,去世前走路、言语、认知及排尿情况较出院时无明显变化。

文献回顾 本研究通过Pubmed、万方医学网、中国知网等数据库检索关键词“*VPSI3C*”“parkinsonism”“帕金森”,对既往已报道中英文的*VPSI3C*基因相关EOPD患者和本研究患者进行总结分析。见表1。通过文献回顾发现,*VPSI3C*相关的帕金森综合征患者大部分表现为典型的运动症状,包括运动迟缓、静止性震颤、肌张力障碍;同时也常出现非运动症状,包括自主神经功能异常、认知功能下降等。起病年龄超过40岁10例,占52.6%;且所有患者均为成年起病(≥ 18 岁),其中起病年龄最高为62岁^[5]。男女比为5:12;男性患者起病年龄(38.0 ± 6.6)岁,女性起病年龄(38.1 ± 12.4)岁。12例(12/19)患者以肢体僵硬为首发症状,9例(9/19)以运动迟缓、4例(4/19)以认知障碍为首发症状,其他少见的首发症状包括静止性震颤(3/19)、抑郁(2/19)、听力障碍和足背疼痛症状(1/19)、头晕和语言笨拙(1/19)。11例患者完善头颅MRI检查,8例(8/11)患者出现脑萎缩,其中4例(4/8)患者有不同程度的额叶萎缩,2例(2/8)患者出现小脑萎缩。8例中国家系患者中,男女比3:5;男性患者起病年龄(38.0 ± 6.6)岁;女性起病年龄(38.1 ± 12.4)岁;其中最常见的突变为c.1291-4A>G突变(3/8),其次为c.1185G>C突变(2/8)、c.1330G>C突变(2/8)、c.2755G>T突变(2/8)、



注：A为本研究患者家系图，箭头为先证者；B为c.6881G>A位点保守性分析，提示高度保守；C为c.4990A>G位点保守性分析，提示高度保守；D为患者头颅磁共振成像，矢状位T1加权相可见小脑明显萎缩

图1 患者相关资料图

c.10522C>T突变(2/8)，其他突变类型少见；最常见的临床表现为运动迟缓8例(8/8)、自主神经功能障碍5例(5/8)、静止性震颤4例(4/8)、认知障碍4例(4/8)，其中以运动迟缓为首发症状最为常见，共7例(7/8)。在6例来自欧美的患者中，土耳其1例，法国2例，美国1例，意大利2例，男女比为1：2^[3, 7-8]；最常见的临床表现为运动迟缓6例(6/6)、认知障碍6例(6/6)、自主神经功能障碍5例(5/6)、肌张力障碍4例(4/6)、静止性震颤2例(2/6)；其中以肢体僵硬为发病症状最为常见，共4例(4/6)。1例伊朗及2例日本患者中^[5, 9]，均为女性；常见的临床症状为运动迟缓2例(2/3)、认知障碍2例(2/3)，肢体僵硬、运动迟缓和静止性震颤1例(1/3)；最常见的发病症状为认知障碍2例(2/3)、精神行为异常2例(2/3)。已报道的突变位点中，最常见的突变为c.1291-4A>G突变3例家系(3/19)^[6]；其次为c.1185G>C突变2例家系(2/19)、c.1330G>C突变2例家系(2/19)^[10]，c.2755G>T突变2例家系(2/19)、c.10522C>T突变2例家系(2/19)^[5]，其他突变类型较为少见。其中c.1291-4A>G位点突变仅发生在中国患者中，c.2755G>T和c.10522C>T突变位点仅发生于日本患者中。突变类型中，复合

杂合突变共16例(16/19)，纯合突变为3例(3/19)。携带复合杂合突变患者的发病年龄为(38.9±9.9)岁；最常见的首发症状为肢体僵硬9例(9/16)，临床症状表现出认知障碍12例(12/16)，自主神经功能障碍8例(8/16)，静止性震颤7例(7/16)，肌张力障碍4例(4/16)，共济失调2例(2/16)；其中9例患者接受左旋多巴治疗且均治疗有效。纯合突变患者的发病年龄为(31.6±11.1)岁，3例患者均为女性，其中土耳其2例、伊朗1例、意大利1例；最常见的首发症状为肢体僵硬2例(2/3)、运动迟缓2例(2/3)、抑郁症状1例(1/3)，临床症状中运动迟缓3例(3/3)、自主神经功能障碍2例(2/3)，认知障碍2例(2/3)，3例患者均对左旋多巴治疗有效。

讨论 *VPSI3C*基因位于15q22.2区域，拥有88个外显子。在*VPSI3C*位点的一个风险变异具有全基因组意义，其估计比值比为1.1^[11-13]，这一发现对于理解基因变异与疾病风险之间的关系具有重要意义。在Schormair等^[7]针对法国80例EOPD患者的诊断性全外显子组测序研究中，发现1例EOPD患者*VPSI3C*基因存在典型剪接位点的复合杂合变异，导致出现提前终止翻译密码子。该患者虽然运

表1 既往已报道18例和本研究患者VPS13C基因相关EOPD总结

序号	家系来源	性别	首发症状	发病年龄(岁)	临床表现					头MRI	变异类型		作者及发表年份	
					运动迟缓	静止性震颤	肌张力障碍	共济失调	自主神经功能障碍		认知障碍	左旋多巴反应		变异1
1	土耳其	女	肢体僵硬、抑郁	46	阳性	阴性	阴性	阴性	阳性	阳性	额、顶、颞叶不对称萎缩	c.8445+2T>G(homozygous)		Lesage等 ^[3] , 2016
2	法国	男	肢体僵硬、静止性震颤、肌张力障碍	33	阳性	阳性	阳性	阴性	阳性	阳性	正常	c.806_807insCAGA	c.9568G>T	Lesage等 ^[3] , 2016
3	法国	女	肢体僵硬、肌张力障碍	25	阳性	阴性	阳性	阴性	阴性	阳性	正常	c.4165G>C	c.4777del	Lesage等 ^[3] , 2016
4	日本	女	精神症状、认知障碍	48	阳性	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性	脑萎缩	c.2755G>T	c.10522C>T	Kobayashi等 ^[5] , 2020
5	日本	女	精神症状、认知障碍	62	阴性	阴性	阴性	阴性	阴性	阳性	脑萎缩	c.2755G>T	c.10522C>T	Kobayashi等 ^[5] , 2020
6	中国	男	肢体僵硬、运动迟缓	32	阳性	阳性	NA	阴性	阳性	阴性	NA	c.6241A>T	c.2086C>A	Gu等 ^[6] , 2021
7	中国	女	肢体僵硬、运动迟缓	41	阳性	阴性	NA	阴性	NA	NA	NA	c.6880C>T	c.1290+1G>A	Gu等 ^[6] , 2021
8	中国	女	肢体僵硬、运动迟缓	18	阳性	阴性	NA	阴性	阳性	阳性	NA	c.6554C>T	c.2771T>G	Gu等 ^[6] , 2021
9	中国	男	肢体僵硬、运动迟缓	35	阳性	阳性	NA	阴性	阳性	阴性	NA	c.10237A>C	c.1291-4A>G	Gu等 ^[6] , 2021
10	中国	女	肢体僵硬、运动迟缓	44	阳性	阴性	NA	阴性	阳性	阳性	NA	c.1291-4A>G	c.809C>T	Gu等 ^[6] , 2021
11	中国	女	肢体僵硬、运动迟缓	36	阳性	阳性	NA	阴性	阴性	阴性	NA	c.392A>G	c.11038C>T	Gu等 ^[6] , 2021
12	中国	女	肢体僵硬、运动迟缓	36	阳性	阳性	NA	阴性	阴性	阳性	NA	c.1291-4A>G	c.6128C>G	Gu等 ^[6] , 2021
13	美国	女	肢体僵硬、震颤	39	阳性	阳性	阳性	阴性	阳性	阳性	NA	c.2029+2T>G	c.3215-1G>T	Schormair等 ^[7] , 2018
14	意大利	女	轻度运动迟缓	42	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阳性	中度额叶皮质萎缩	c.860_866dupATATCC(homozygous)		Monfrini等 ^[8] , 2022
15	意大利	男	听力障碍、右足背疼痛	43	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阳性	轻度小脑皮质萎缩	c.532delA+c.4669G>C	c.7806C>G	Monfrini等 ^[8] , 2022
16	伊朗	女	肢体僵硬、运动迟缓、静止性震颤	20	阳性	阳性	阴性	阴性	阴性	阴性	正常	c.1353+3558_9106-7010del(homozygous)		Darvish等 ^[9] , 2018
17	NA	NA	认知障碍	42	阳性	阳性	阴性	阴性	阴性	阳性	额叶、双侧顶叶、中度双侧前额叶萎缩	c.1185G>C	c.1330G>C	Smolders等 ^[10] , 2021
18	NA	NA	焦虑、抑郁、认知障碍	41	阳性	阴性	阴性	阳性	阴性	阳性	额叶萎缩	c.1185G>C	c.1330G>C	Smolders等 ^[10] , 2021
19	中国	男	头昏、语言笨拙、行走不稳、频繁跌倒	47	阳性	阴性	阴性	阳性	阳性	阳性	橄榄桥脑小脑萎缩	c.6881G>A	c.4990A>G	本研究

注: EOPD 早发型帕金森病; MRI 磁共振成像; NA 为数据未获得

动症状较轻,疾病进展缓慢,但认知功能却迅速恶化,揭示了*VPS13C*基因变异与认知功能恶化之间的潜在联系。此外,在Darvish等^[9]的研究中,1例散发性感运动多发性神经病和EOPD患者中进行全基因组测序,发现*VPS13C*基因的17~66号外显子存在较大的纯合缺失。尽管该患者的认知功能正常,疾病严重程度较轻,但这一发现进一步扩展了对*VPS13*基因变异多样性的认识。我国研究团队Gu等^[6]也在669例EOPD队列中发现7例(1.05%)患者的*VPS13C*基因存在罕见的复合杂合错义、无义和剪接位点变异,其中4例为复合杂合变异。这些研究证实了*VPS13C*基因突变的罕见性,也提示该基因与EOPD的关联性^[3]。但关于*VPS13C*基因错义突变对蛋白表达和功能的具体影响尚不清楚^[10]。未来的研究需要进一步深入探索这些机制,以便为疾病的预防和治疗提供更有效的策略。

本研究通过文献回顾发现*VPS13C*基因相关EOPD在女性患者中更常见,且患者的发病年龄平均约38岁,但具体机制尚不清楚。临床表现方面,*VPS13C*基因相关EOPD的典型首发症状包括肢体僵硬、运动迟缓和认知障碍,但也有少数患者以抑郁、听力障碍或语言笨拙为首发症状^[8],这些非典型表现值得临床医师更多关注。同时,*VPS13C*基因相关EOPD患者出现自主神经功能障碍症状比例较高,部分患者表现为排尿功能障碍。特别值得关注的是,在一些患者中还出现了听力障碍、足背部疼痛、动眼肌障碍、抑郁以及自残行为等特殊的临床表现^[8]。治疗方面,该病绝大部分患者对左旋多巴治疗有反应,这为疾病的治疗提供了一定的希望。多巴胺能治疗在多数病例中展现出一定的疗效,但鉴于该病的发病年龄较早且临床进展较快,仍需不断探索更为有效的治疗手段。Monfrini等^[8]的研究发现,该病大多数患者随疾病进展出现进行性认知功能下降,11例患者头颅MRI检查中,8例出现脑萎缩,主要为额叶和小脑萎缩,额叶萎缩貌似较小脑萎缩更常见,这部分解释了患者的认知下降及共济失调表现,但具体的发生机制尚不清楚。

突变类型方面,本研究回顾文献发现最常见的突变位点为c.1291-4A>G,这一突变位点的家系报道占我国已报道的38%^[9]。但在国外报道中,c.2755G>T和c.10522C>T突变位点则更为普遍,主要集中在日本患者中^[5]。携带c.1291-4A>G位点突变患者的首发症状通常为肢体僵硬和运动迟缓^[6];而国外常见的c.2755G>T和c.10522C>T位点突变患者的首发

症状则通常为认知障碍和精神症状,特别是焦虑、抑郁等情感障碍紧密相关^[5],提示了*VPS13C*基因不同突变类型与EOPD临床表型之间的关系。在临床实践中,应加强对EOPD患者运动症状等多方面的综合评估。*VPS13C*基因相关EOPD患者相对罕见,国外研究发现*VPS13C*基因在EOPD中的突变比例为0.22%(3/1348)^[3]~1.25%(1/80)^[7]。另外,Rudakou等^[14]针对1567例PD的研究中并未发现纯合或复合杂合的*VPS13C*基因突变。Gu等^[6]在669例EOPD患者的大队列研究中发现*VPS13C*基因突变比例也仅约1%,这些突变类型包括错义突变、剪接位点突变、移码突变或大片段缺失等^[3,7,9]。这些无义或剪接位点突变可导致蛋白质截断,是该基因致病性的有力证据^[6]。本研究报道的错义变异病例拓展了*VPS13C*基因突变谱,进一步证实了*VPS13C*基因的错义突变同样可能具有致病性。此外,鉴于这些突变广泛分布于*VPS13C*基因的不同区域,因此需要开展更多深入的功能研究,以明确各个结构域的具体功能和作用机制。

本研究患者携带有*VPS13C*基因的复合杂合突变c.6881G>A和c.4990A>G,这与大多数*VPS13C*基因其他复合杂合突变的EOPD患者的临床表现有显著差异。该患者主要表现为帕金森病、自主神经功能障碍症状以及共济失调,其临床表现与多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)的临床表现相似,且疾病进展迅速^[15]。在既往报道病例中,仅发现1例*VPS13C*基因c.1185G>C/c.1330>C突变的比利时人在疾病晚期出现上肢共济失调^[10],提示MSA样表型是否可能为*VPS13C*基因相关EOPD患者的一个独特临床亚型。然而,这一假设仍需通过更多深入的研究和病例积累加以证实。

EOPD尽管发病率相对较低,但其致残率和致死率却较高^[16]。本研究发现,*VPS13C*基因的复合杂合突变c.6881G>A和c.4990A>G所致的EOPD也表现出这一特点。既往研究发现绝大多数与*VPS13C*基因相关的EOPD患者对左旋多巴有效。但治疗时机延误,可能会增加异动症的发生风险,且导致更为明显的开关期波动^[17]。因此,早期诊断对于早期启动抗PD治疗缓解病情具有重要的临床意义。在本例患者的治疗中,由于其拒绝接受多巴丝肼口服治疗,但接受了维生素B₁₂肌内注射治疗,患者出院时,症状较入院时改善。在PD的细胞模型中,已证实维生素B₁₂可通过降低ROS水平改善PD患者的氧化应激状况^[18]。Wu等^[19]的研究发现,

维生素B₁₂可通过减少丝苏氨酸蛋白激酶磷酸化,进而优化线粒体生物发生调节剂过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 共激活因子功能。

本研究存在一些局限性:由于*VPS13C*基因相关EOPD在中国人群中的研究样本量相对较小,本研究对不同*VPS13C*基因突变回顾的临床与表型的比较存在局限。未来需要多中心大样本研究明确中国*VPS13C*基因相关EOPD患者的临床和遗传学特点,增加临床医生对该病临床和遗传特点的认识。

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 设计论文框架、起草论文为徐欢,研究过程的实施为徐欢、文娟、杜康,数据收集、统计学分析为徐欢、文娟、周孟瑶、黄保岗、吴昊昊、杜康,论文修改为陈谿谿、保建见、巴瑞琼、杜康,拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿为杜康

参 考 文 献

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17013. DOI: 10.1038/nrdp.2017.13.
- [2] Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease[J]. Rev Neurol (Paris), 2018, 174(9): 628-643. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.08.004.
- [3] Lesage S, Drouet V, Majounie E, et al. Loss of VPS13C function in autosomal-recessive Parkinsonism causes mitochondrial dysfunction and increases PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(3): 500-513. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.01.014.
- [4] Foo JN, Tan LC, Irwan ID, et al. Genome-wide association study of Parkinson's disease in East Asians[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(1): 226-232. DOI: 10.1093/hmg/ddw379.
- [5] Kobayashi R, Naruse H, Koyama S, et al. Familial dementia with Lewy bodies with VPS13C mutations[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 81: 31-33. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.10.008.
- [6] Gu X, Li C, Chen Y, et al. Mutation screening and burden analysis of VPS13C in Chinese patients with early-onset Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2020, 94: 311.e1-311.e4. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.005.
- [7] Schormair B, Kemlink D, Mollenhauer B, et al. Diagnostic exome sequencing in early-onset Parkinson's disease confirms VPS13C as a rare cause of autosomal-recessive Parkinson's disease[J]. Clin Genet, 2018, 93(3): 603-612. DOI: 10.1111/cge.13124.
- [8] Monfrini E, Spagnolo F, Canesi M, et al. VPS13C-associated Parkinson's disease: two novel cases and review of the literature[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2022, 94: 37-39. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.11.031.
- [9] Darvish H, Bravo P, Tafakhori A, et al. Identification of a large homozygous VPS13C deletion in a patient with early-onset Parkinsonism[J]. Mov Disord, 2018, 33(12): 1968-1970. DOI: 10.1002/mds.27516.
- [10] Smolders S, Philtjens S, Crosiers D, et al. Contribution of rare homozygous and compound heterozygous VPS13C missense mutations to dementia with lewy bodies and Parkinson's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 25. DOI: 10.1186/s40478-021-01121-w.
- [11] Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdottir IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci[J]. Nat Genet, 2017, 49(10): 1511-1516. DOI: 10.1038/ng.3955.
- [12] Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(12): 1091-1102. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30320-5.
- [13] Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease[J]. Nat Genet, 2014, 46(9): 989-993. DOI: 10.1038/ng.3043.
- [14] Rudakou U, Ruskey JA, Krohn L, et al. Analysis of common and rare VPS13C variants in late-onset Parkinson disease[J]. Neurol Genet, 2020, 6(1): 385. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000385.
- [15] Kaindlstorfer C, Granata R, Wenning GK. Tremor in multiple system atrophy- a review[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2013, 3: tre-03-165-4252-1 [pii]. DOI: 10.7916/D8NV9GZ9.
- [16] de Oliveira P, Montanaro V, Carvalho D, et al. Severe early-onset Parkinsonian syndrome caused by PLA2G6 heterozygous variants[J]. Mov Disord Clin Pract, 2021, 8(5): 794-796. DOI: 10.1002/mdc3.13230.
- [17] 吴珺, 陆爱东, 张乐萍, 等. 儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病疗效及预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(1): 52-57. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.010. Wu J, Lu AD, Zhang LP, et al. Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia[J]. Chin J Hematol, 2019, 40(1): 52-57.
- [18] Schaffner A, Li X, Gomez-Llorente Y, et al. Vitamin B12 modulates Parkinson's disease LRRK2 kinase activity through allosteric regulation and confers neuroprotection[J]. Cell Res, 2019, 29(4): 313-329. DOI: 10.1038/s41422-019-0153-8.
- [19] Wu Y, Zhao Z, Yang N, et al. Vitamin B12 ameliorates the pathological phenotypes of multiple Parkinson's disease models by alleviating oxidative stress[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(1): 153. DOI: 10.3390/antiox12010153.

(收稿日期: 2024-05-20)

(本文编辑: 王影)