

帕金森病患者异动症临床特征及与 GRIN2B 基因多态性的关联性分析

付利惠 江名芳

摘要 **目的** 探讨帕金森病患者异动症临床特征及与 GRIN2B 基因多态性的关联性。**方法** 自 2012 年 1 月~2015 年 12 月,前瞻性收集帕金森患者 178 例,根据患者是否合并异动症,将患者分为异动症组 and 对照组,主要观察指标为 GRIN2B 基因的多态性,次要观察指标为两组患者的主要临床特征。**结果** 与对照组相比,异动症组患者发病年龄显著降低(46.34 ± 12.32 岁 vs 54.45 ± 11.35 岁, $P=0.000$);病程显著延长(8.94 ± 3.21 年 vs 7.34 ± 2.48 年, $P=0.000$);服药时间显著延长(69.435 ± 19.43 月 vs 59.65 ± 11.46 月, $P=0.000$);左旋多巴剂量显著增高(577.34 ± 248.54 mg/d vs 475.87 ± 290.43 mg/d, $P=0.000$);H-Y 分期评分显著增加(3.43 ± 1.19 vs 2.14 ± 0.89 , $P=0.015$)。两组患者临床分型和性别等差异无统计学意义($P=0.596$)。GRIN2B 基因遗传多态性位点共出现 rs34315573、rs7301328、rs1805522、rs1806201、rs1806191 和 rs1805246 共 6 个多态位点。与对照组相比,异动症组患者 rs34315573 基因型和 rs1806191 基因型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者 rs7301328 基因型、rs1805522 基因型、rs1806201 基因型和 rs1805246 基因型分布差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 帕金森病患者异动症发病具有年轻化、病程长、服药时间长、H-Y 评分增加等特点,并与 GRIN2B 基因多态性相关。

关键词 GRIN2B 基因多态性 帕金森病 异动症 临床特征

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.012

Clinical Features of Dyskinesia and Its Association with GRIN2B Gene Polymorphisms in Parkinson's Disease Fu Lihui, Jiang Mingfang.

Department of Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia 010050, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical features of dyskinesia and its association with GRIN2B gene polymorphisms in Parkinson's disease. **Methods** From Jan 2012 to Dec 2015, 178 patients with Parkinson's disease were enrolled in this prospectively study. Patients were signed into dyskinesia group if they developed dyskinesia, while the others were assigned into the control group. The primary outcomes were GRIN2B gene polymorphisms and the secondly primary outcomes were clinical features. **Results** When compared with patients in the control group, patients in the dyskinesia group got a significantly lower age of onset Parkinson's disease (46.34 ± 12.32 years vs 54.45 ± 11.35 years, $P=0.000$); a significantly longer course of disease (8.94 ± 3.21 years vs 7.34 ± 2.48 years, $P=0.000$); a significantly longer drug administration time (69.435 ± 19.43 months vs 59.65 ± 11.46 months, $P=0.000$); a significantly higher dosage of L dopamine per day (577.34 ± 248.54 mg/d vs 475.87 ± 290.43 mg/d, $P=0.000$); and a significantly higher classification score of H-Y (3.43 ± 1.19 vs 2.14 ± 0.89 , $P=0.015$). There was no difference between two groups in clinical type of Parkinson's disease and gender ($P>0.05$). Six GRIN2B gene polymorphisms included rs34315573, rs7301328, rs1805522, rs1806201, rs1806191 and rs1805246 were found in these patients. Significant differences were found between the two groups in rs34315573 and rs1806191 gene types ($P<0.05$), while there were no differences in rs7301328, rs1805522, rs1806201 and rs1805246 gene types ($P>0.05$). **Conclusion** Parkinson patients with dyskinesia has the characteristics of younger age, longer disease duration, longer medication time and higher H-Y score, and it got an apparently association with GRIN2B gene polymorphisms.

Key words GRIN2B; Gene polymorphisms; Parkinson's disease; Dyskinesia; Clinical features

随着我国生活方式的改变和社会人口的老龄化,目前全世界范围内帕金森病的发生率呈逐年升高趋

势,严重影响了老年患者的生活质量^[1~3]。目前尚无根治帕金森病的方法,临床治疗主要是通过外源性补充左旋多巴药物进而缓解患者的临床症状^[4,5]。然而,随着病程的延长,部分患者可出现异动症,严重影响了左旋多巴药物的治疗效果^[6,7]。临床研究发现,不同帕金森病患者群出现异动症的概率和时间等存在差异,这提示异动症不仅与左旋多巴药物服用有

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2014MS0874)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院神经内科

通讯作者:江名芳,博士,副主任医师,电子信箱:mingfang_jiang@

163.com

关,还与不同患者的易感性紧密相关^[8,9]。Hao 等^[10]发现儿茶酚胺氧位甲基转移酶编码的 V108M 单核苷酸的基因多态性与异动症明显相关。2011 年 Lee 等^[11]临床研究显示 NMDA 受体 NR2B 亚单位的基因 GRIN2B 的其中 3 个遗传多态性 (rs1806201, rs7301328 和 rs1019385) 与异动症可能存在一定的关联性,但差异无统计学意义。基于上述帕金森病合并异动症对患者的危害和基因的易感性。有必要再对帕金森病患者 GRIN2B 进行进一步的临床研究,为以后临床干预提供依据。

本研究旨在探讨帕金森病患者异动症临床特征及与 GRIN2B 基因多态性的关联性。

资料与方法

1. 一般资料:自 2012 年 1 月~2015 年 12 月,前瞻性收集帕金森病患者 178 例。纳入标准:①帕金森病(英国帕金森病协会脑库标准);②病程 ≥ 3 年。排除标准:①不同意参与本研究;②其他神经系统变性病;③严重精神疾病、电解质紊乱和感染;④颅内占位性病变;⑤脑部手术既往史;⑥长期服用抗精神病药物;⑦长期服用成瘾性药物。研究期间,共收集符合纳入标准的患者 187 例,其中 2 例不同意参与本研究,1 例合并其他神经系统变性病,3 例合并严重精神疾病、电解质紊乱和感染,1 例颅内占位性病变,1 例脑部手术既往史,1 例长期服用抗抑郁药物,最终共纳入 178 例。根据患者是否合并异动症,将患者分为异动症组和对照组。其中异动症组患者 67 例,对照组 111 例。所有患者对本研究均知情同意,本研究通过笔者医院伦理委员会批准。

2. GRIN2B 基因 5'UTR 及外显子区的遗传多态

性测定方法:取患者肘静脉血 10ml,使用肝素抗凝管 4℃ 保存,48h 内抽取基因组 DNA。具体措施:①采用酚/氯仿抽提法提取基因组 DNA,将 DNA 连同 1ml 无水乙醇吸入 1 支 1.5ml 的 EP 管内;②将基因组 DNA 处理成模板工作液并测定浓度,根据测定值用 1 × TE 稀释成 50ng/ μ l 的 DNA 工作液;③使用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增片段;④使用聚丙烯酰胺凝胶电泳检测 PCR 扩增产物;⑤ DNA 序列测定及分析,回收并纯化 PCR 产物后,使用 ABI3100 测序仪对样品进行正反向测序,应用 DNASTAR 软件对比较测序结果和人类基因组 GRIN2B 基因序列进行比较;⑥使用飞行质谱分析 GRIN2B 多态性的分布特征。

3. 数据收集:主要观察指标为 GRIN2B 基因的多态性 (rs34315573、rs7301328、rs1805522、rs1806201 和 rs1805246)。次要观察指标为性别、发病年龄、病程、服药时间、左旋多巴胺药物服用浓度 (mg/d)、病情严重程度 H-Y 分级和临床分型。

4. 统计学方法:本研究中所有数据分析均采用 SPSS 22.0 完成,经检测本研究中所有计数资料均符合正态分布,使用 *t* 检验进行统计分析。分类资料使用 χ^2 (Pearson) 检验进行统计分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 帕金森患者异动症基本临床特征:与对照组相比,异动症组患者发病年龄显著降低 ($P = 0.000$),病程显著延长 ($P = 0.000$),服药时间显著延长 ($P = 0.000$),左旋多巴剂量显著增高 ($P = 0.000$)。两组患者性别差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 帕金森病患者异动症临床特征

组别	<i>n</i>	男性 [<i>n</i> (%)]	发病年龄(岁)	病程(年)	服药时间(月)	左旋多巴剂量(mg/d)
异动症组	67	38(56.72)	46.34 ± 12.32	8.94 ± 3.21	69.44 ± 19.43	577.34 ± 248.54
对照组	111	62(55.86)	54.45 ± 11.35	7.34 ± 2.48	59.65 ± 11.46	475.87 ± 290.43
<i>t</i> / χ^2		0.013	15.324	9.453	11.629	14.325
<i>P</i>		0.911	0.000	0.000	0.000	0.000

2. 帕金森病患者异动症与病情严重程度和临床分型的关联性:与对照组比较,异动症组患者 H-Y 分期评分显著增加 ($P = 0.015$)。两组患者临床分型差异无统计学意义 ($P = 0.596$),详见表 2。

3. 帕金森病患者异动症与 GRIN2B 基因的多态性的关联性:GRIN2B 基因 5'UTR 及外显子区的遗传多态性位点共出现 rs34315573、rs7301328、

rs1805522、rs1806201、rs1806191 和 rs1805246 共 6 个多态位点。与对照组相比,异动症组患者 rs34315573 基因型和 rs1806191 基因型分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者 rs7301328 基因型、rs1805522 基因型、rs1806201 基因型和 rs1805246 基因型分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 3 ~ 表 5。

表 2 帕金森病患者异动症与病情严重度和临床分型的关联性

组别	n	H - Y 分期评分	临床分型[n(%)]		
			震颤	强直/僵硬	混合
异动症组	67	3.43 ± 1.19	16(23.88)	32(47.76)	19(28.36)
对照组	111	2.14 ± 0.89	29(26.13)	58(52.25)	24(21.62)
ν/χ^2		5.435		1.035	
P		0.015		0.596	

表 3 帕金森病患者异动症与 GRIN2B 基因的多态性的关联性 [n(%)]

组别	n	rs34315573 基因型分布			rs7301328 基因型分布		
		GG	GA	AA	CC	CG	GG
异动症组	67	41(61.19)	19(28.36)	7(10.45)	17(25.37)	31(46.27)	19(28.36)
对照组	111	69(62.16)	41(36.94)	1(0.90)	24(21.62)	61(54.95)	26(23.42)
ν/χ^2			9.391			1.268	
P			0.009			0.531	

表 4 帕金森病患者异动症与 GRIN2B 基因的多态性的关联性[n(%)]

组别	n	rs1805522 基因型分布			rs1806201 基因型分布		
		TT	TC	CC	TT	TC	CC
异动症组	67	4(5.97)	15(22.39)	48(71.64)	19(28.36)	31(46.27)	17(25.37)
对照组	111	5(4.50)	21(18.92)	85(76.58)	25(22.52)	59(53.15)	27(24.32)
ν/χ^2			0.562			0.986	
P			0.755			0.611	

表 5 帕金森病患者异动症与 GRIN2B 基因的多态性的关联性[n(%)]

组别	n	rs1806191 基因型分布			rs1805246 基因型分布		
		TT	TC	CC	TC	CC	
异动症组	67	4(5.97)	7(10.45)	56(83.58)	1(1.49)	23(34.33)	43(64.18)
对照组	111	1(0.90)	2(1.80)	108(97.30)	0(0)	38(34.23)	73(65.76)
ν/χ^2			10.852			1.673	
P			0.004			0.433	

讨 论

合并异动症是帕金森患者预后不良的一个主要因素,因此探讨帕金森病合并异动症患者的临床特点和发病机制具有十分重要的临床意义^[12]。本研究结果显示异动症组患者发病年龄显著降低(46.34 ± 12.32 岁 vs 54.45 ± 11.35 岁, $P=0.000$);病程显著延长(8.94 ± 3.21 年 vs 7.34 ± 2.48 年, $P=0.000$);服药时间显著延长(69.44 ± 19.43 个月 vs 59.65 ± 11.46 个月, $P=0.000$);左旋多巴剂量显著增高(577.34 ± 248.54mg/d vs 475.87 ± 290.43mg/d, $P=0.000$);H - Y 分期评分显著增加(3.43 ± 1.19 vs 2.14 ± 0.89, $P=0.015$),表明发病时年轻、病程长、服药时间长、左旋多巴剂量增加和病情严重等是帕金森病患者发生异动症的危险因素。车雁芳等研究与本研究相似,该研究显示帕金森病患者异动症发生率高,服药时间、左旋多巴等效剂量、H - Y 分级是帕金

森患者发生异动症的危险因素^[13]。为了探讨帕金森病患者发生异动症的机制,近些年来国际上有少量研究探讨了帕金森病患者异动症与 GRIN2B 基因多态性的关联性,2011 年韩国研究者 Lee 等^[11]探讨了 GRIN2B 基因多态性在帕金森病患者合并异动症中的作用,发现 NMDA 受体 NR2B 亚单位的基因 GRIN2B 的其中 3 个遗传多态性(rs1806201,rs7301328 和 rs1019385)与异动症可能存在一定的关联性,但差异无统计学意义。GRIN2B 基因编码的 NMDA 受体 NR2B 蛋白在神经元电生理模式中具有重要的作用^[14]。而帕金森病合并异动症的发生可认识是神经元突触的病理性适应造成的^[15]。这可能是 GRIN2B 基因异常导致帕金森患者发生异动症的原因之一。本研究同样分析了帕金森病合并异动症患者 GRIN2B 基因的多态性,发现异动症组患者 rs34315573 基因型和 rs1806191 基因型分

布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者 rs7301328 基因型、rs1805522 基因型、rs1806201 基因型和 rs1805246 基因型分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，表明帕金森病发生异动症与 GRIN2B 基因多态性相关。然而，目前相关研究甚少，有关 GRIN2B 基因多态性与帕金森病患者异动症发生关联性的研究尚不够深入。因此有必要对此进行进一步探讨。此外，对 GRIN2B 基因多态性与帕金森病患者异动症发生关联性的研究不够深入，也是本研究的主要不足。

参考文献

- 1 Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, *et al.* Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Rev Neurol (Paris)* 2016, 172(1): 14-26
- 2 Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2016, 87(1): 75-85
- 3 Ylikotila P, Tiirikka T, Moilanen JS, *et al.* Epidemiology of early-onset Parkinson's disease in Finland[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(8): 938-942
- 4 Moldovan AS, Groiss SJ, Elben S, *et al.* The treatment of Parkinson's disease with deep brain stimulation: current issues[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(7): 1018-1022
- 5 Stocchi F, Fossati C, Torti M. Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(14): 2231-2241
- 6 Lenderking WR, Mannix S, Petrillo J, *et al.* Assessment of Parkinson's disease levodopa-induced dyskinesia: a qualitative research study[J]. *Qual Life Res*, 2015, 24(8): 1899-1910
- 7 Jalloul N, Poree F, Viardot G, *et al.* Detection of Levodopa Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease patients based on activity classification[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 20(15): 5134-5137
- 8 Johnston TM, Fox SH. Symptomatic models of parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia in non-human primates[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 22(4): 221-235
- 9 Spinnewyn B, Mautino G, Marin JG, *et al.* BN82451 attenuates L-dopa-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(4): 692-700
- 10 Hao H, Shao M, An J, *et al.* Association of Catechol-O-Methyltransferase and monoamine oxidase B gene polymorphisms with motor complications in parkinson's disease in a Chinese population[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(10): 1041-1045
- 11 Lee JY, Cho J, Lee EK, *et al.* Differential genetic susceptibility in diphasic and peak-dose dyskinesias in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1): 73-79
- 12 Taboada GF, Lima GA, Castro JE, *et al.* Dyskinesia associated with hyperglycemia and basal ganglia hyperintensity: report of a rare diabetic complication[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(1): 107-110
- 13 车雁芳, 蔡春生, 曾明旋, 等. 帕金森病患者异动症及症状波动发生情况及其影响因素研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(3): 23-26
- 14 Wang D, Cui Z, Zeng Q, *et al.* Genetic enhancement of memory and long-term potentiation but not CA1 long-term depression in NR2B transgenic rats[J]. *PLoS One*, 2009, 4(10): 7486-7491
- 15 Cenci MA, Konradi C. Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *Prog Brain Res*, 2010, 183(3): 209-233

(收稿日期: 2016-05-07)

(修回日期: 2016-05-21)

介入栓塞治疗颅内前交通动脉瘤的临床疗效及其对认知功能、SDF-1A、TGF- β 和炎症因子水平的影响

王 彬 农海琴 叶 静 潘敏夫 莫胜勇 符黄德 罗起胜

摘 要 **目的** 探讨介入栓塞治疗颅内前交通动脉瘤的临床疗效及其对认知功能、基质细胞衍生因子(stromal cell derived factor 1A, SDF-1A)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和炎症因子水平的影响。**方法** 选取2008年2月~2014年6月间百色市人民医院神经外科诊治的68例颅内前交通动脉瘤患者为研究对象,依据治疗方案的不同将患者分为开颅动脉瘤夹闭组(对照组)和介入栓塞治疗组(栓塞组),每组各34例。分别比较两组患者的临床疗效、认知功能、SDF-1A、

基金项目:广西壮族自治区自然科学基金资助项目(2014GXNSFBA118156)

作者单位:533000 百色市人民医院神经外科(王彬、农海琴、叶静、潘敏夫、莫胜勇);533000 右江民族医学院附属医院神经外科(符黄德、罗起胜)

通讯作者:叶静,副主任医师,电子信箱:jingyeb@sina.com