

## SNCA 基因多态性与帕金森病认知障碍的相关性分析\*

宋天琦<sup>1</sup>,白洋<sup>2</sup>,闫旭<sup>3</sup>

(1. 北华大学附属医院神经内三科,吉林吉林 132011;2. 吉林大学第一医院超声科,长春 130021;

3. 吉林大学第一医院病理科,长春 130021)

**[摘要]** **目的** 对帕金森病(PD)患者  $\alpha$ -突触核蛋白(SNCA)rs356200 和 rs356165 位点的多态性进行研究,探讨 SNCA 基因多态性与 PD 认知障碍的相关性。**方法** 选择 2014 年 6 月至 2015 年 12 月该院神经内科 120 例 PD 患者(PD 组)和 120 例健康者(对照组)作为研究对象,PD 患者根据是否有认知功能障碍分为认知障碍组和非认知障碍组。对各组患者 rs356200 及 rs356165 等位基因频率和基因型进行研究。**结果** PD 组和对照组 rs356200 等位基因频率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PD 组和对照组 rs356200 G/G、A/A 和 A/G 基因型比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PD 组和对照组 rs356165 等位基因频率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),PD 组和对照组 rs356165 G/G、A/A 和 A/G 基因型比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PD 认知障碍组和非认知障碍组 rs356200 及 rs356165 等位基因频率和基因型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** PD 的发病和 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性有关,PD 患者的认知功能障碍和 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性没有显著相关性。

**[关键词]**  $\alpha$ -突触核蛋白;基因多态性;帕金森病;认知功能障碍**[中图分类号]** R749.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)33-4650-03

## Analysis on correlation between SNCA gene polymorphism and cognitive disorders of Parkinson's disease\*

Song Tianqi<sup>1</sup>, Bai Yang<sup>2</sup>, Yan Xu<sup>3</sup>

(1. Third Department of Neurology, Affiliated Hospital of North China University, Jilin, Jilin 132011, China;

2. Department of Ultrasound, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China;

3. Department of Pathology, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China)

**[Abstract]** **Objective** To study  $\alpha$ -synuclein(SNCA)rs356200 and rs356165 loci polymorphism in the patients with Parkinson's disease(PD)and to investigate the correlation between SNCA gene polymorphism and PD cognitive impairment. **Methods** One hundred and twenty cases of PD in our hospital from June 2014 to December 2015 and 120 healthy people were selected as the research subjects. The PD cases served as the PD group and 120 healthy subjects as control group. The PD cases were also divided into the cognitive impairment group and non-cognitive impairment group according to the cognitive impairment. The rs356200 and rs356165 allele frequencies and genotype in each group were studied. **Results** The rs356200 allele frequency had statistical difference between the PD group and control group( $P < 0.05$ ), the rs356200 G/G, A/A and A/G genotype had statistical difference between the PD group and control group( $P < 0.05$ ). The rs356165 allele frequency had no statistical difference between the PD group and the control group( $P > 0.05$ ), the rs356165 G/G, A/A and A/G genotype had statistical difference between the PD group and control group( $P < 0.05$ ). The rs356200 and rs356165 allele frequencies and genotype had no statistical difference between the cognitive impairment group and non-cognitive impairment group( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The morbidity of PD is related to SNCA gene rs356200 and rs356165 sites polymorphism. PD cognitive dysfunction has no significant correlation with SNCA gene rs356200 and rs356165 loci polymorphism.

**[Key words]**  $\alpha$ -synuclein gene polymorphism; Parkinson's disease; cognitive dysfunction

帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发病机制尚不清楚,目前认为 PD 的发病可能和免疫/炎症、氧化应激、氨基酸毒性以及线粒体功能异常等多种机制有关,是在年龄老化的情况下遗传因素和环境因素共同作用引起的<sup>[1-2]</sup>。在遗传方面,发现了一系列的 PD 致病基因, $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein gene polymorphism, SNCA)基因是 PD 的致病基因之一,PD 的病理改变是由 SNCA 蛋白聚集而成的小体构成,家族性的 PD 的发病和 SNCA 基因的重复突变和点突变有关,散发性的 PD 和 SNCA 基因关系也比较密切<sup>[3-4]</sup>,SNCA 基因的多态性和 PD 患者的认知功能也有一定关系<sup>[5-6]</sup>。SNCA 基因的多个多态位点(rs3822086、rs1372525、rs356165 等)和 PD 的发病有关,但

研究结果不尽相同。本文对 PD 患者 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性进行研究,探讨 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性与 PD 认知障碍的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 6 月至 2015 年 12 月北华大学附属医院神经内科 120 例 PD 患者(PD 组)和体检中心健康体检的 120 例健康者(对照组)作为研究对象,PD 组根据是否有认知功能障碍分为认知障碍组和非认知障碍组;PD 组男 67 例,女 53 例,年龄( $61.34 \pm 6.7$ )岁;对照组男 61 例,女 59 例,年龄( $60.31 \pm 8.1$ )岁,对照组和 PD 组患者性别和年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。排除标准:有精神

病史者,有颅内器质性疾病者,有肝、肾、心、肺严重疾病者,有血管性痴呆等可能引起认知功能异常者。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评估 所有研究对象均进行 MoCA 评估认知功能,根据 MoCA 评估结果将 PD 患者分为认知障碍组和非认知障碍组,认知功能障碍为 MoCA 评分小于 26 分,认知功能正常为 MoCA 评分大于或等于 26 分。

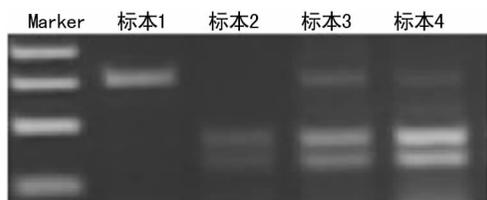
1.2.2 rs356200 和 rs356165 基因型测定 采集受试者外周血,采用氯仿法提取患者外周血基因组 DNA,根据 SNCA 基因的 rs356200 和 rs356165 位点两侧序列,用 Primer5.0 软件设计引物,采用聚合酶链反应(PCR)进行扩增,总反应体系为 20  $\mu$ L,PCR 反应为 95  $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95  $^{\circ}$ C、60  $^{\circ}$ C 和 72  $^{\circ}$ C 各 30 s,72  $^{\circ}$ C 延伸 5 min,共 40 个循环。将 PCR 酶切产物进行琼脂糖凝胶电泳分离确定 rs356200 和 rs356165 基因型。

1.3 观察指标 观察 PD 组和对照组 rs356200 及 rs356165 等位基因频率和基因型,认知障碍组和非认知障碍组 rs356200 及 rs356165 等位基因频率和基因型。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行分析,基因型分布频率采用 Hardy-Weinberg 检测,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

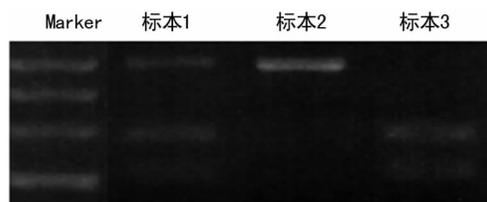
2 结果

2.1 rs356200 和 rs356165 电泳分型结果 rs356200 位点有 3 个基因型:G/G、A/A、A/G,A/A 纯合子不能被酶切开,只有 1 个 229 bp 基因型片段,G/G 纯合子被切成 64 bp 和 165 bp 2 个基因型片段,A/G 杂合子被切为 64、165 bp 和 229 bp 3 个片段(图 1)。rs356165 位点有 3 个基因型:G/G、A/A、A/G,A/A 纯合子不能被酶切开,只有 1 个 297 bp 基因型片段,G/G 纯合子被切成 139 bp 和 158 bp 2 个基因型片段,A/G 杂合子被切为 139、158 bp 和 297 bp 3 个片段(图 2)。



标本 1:A/A 纯合子;标本 2:G/G 纯合子;标本 3 和标本 4:A/G 杂合子。

图 1 rs356200 部分电泳图



标本 1:A/G 杂合子;标本 2:A/A 纯合子;标本 3:G/G 纯合子。

图 2 rs356165 部分电泳图

2.2 PD 组和对照组 rs356200 等位基因频率和基因型比较 PD 组和对照组 rs356200 等位基因频率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),PD 组和对照组 rs356200 G/G、A/A 和 A/G 基因型比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明 PD 的发病可能和 rs356200 基因多态性有关,见表 1。

2.3 PD 组和对照组 rs356165 等位基因频率和基因型比较

PD 组和对照组 rs356165 等位基因频率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),PD 组和对照组 rs356165 G/G、A/A 和 A/G 基因型比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明 PD 的发病可能和 rs356165 基因多态性有关,见表 2。

2.4 认知障碍组和非认知障碍组 rs356200 等位基因频率和基因型比较 认知障碍组和非认知障碍组 rs356200 等位基因频率和基因型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明 PD 认知功能障碍和 rs356200 基因多态性没有相关性,见表 3。

表 1 PD 组和对照组 rs356200 等位基因频率和基因型比较[n(%)]

组别	n	等位基因		基因型		
		G	A	G/G	A/A	A/G
PD 组	120	76(31.7)	164(68.3)	10(8.3)	40(33.3)	70(58.3)
对照组	120	103(42.9)	137(57.1)	13(10.8)	28(23.3)	79(65.8)
$\chi^2$		5.179		8.894		
P		0.018		0.011		

表 2 PD 组和对照组 rs356165 等位基因频率和基因型比较[n(%)]

组别	n	等位基因		基因型		
		G	A	G/G	A/A	A/G
PD 组	120	137(57.1)	103(42.9)	26(21.7)	12(8.0)	82(68.3)
对照组	120	125(52.1)	115(47.9)	6(5.0)	3(2.5)	111(92.5)
$\chi^2$		1.201		15.963		
P		0.281		0.000		

表 3 认知障碍组和非认知障碍组 rs356200 等位基因频率和基因型比较[n(%)]

组别	n	等位基因		基因型		
		G	A	G/G	A/A	A/G
认知障碍组	64	40(31.3)	88(68.8)	5(7.8)	21(32.8)	38(59.4)
非认知障碍组	56	37(33.0)	75(67.0)	4(7.1)	19(33.9)	33(58.9)
$\chi^2$		2.031		1.864		
P		0.320		0.247		

2.5 认知障碍组和非认知障碍组 rs356165 等位基因频率和基因型比较 认知障碍组和非认知障碍组 rs356165 等位基因频率和基因型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明 PD 认知功能障碍和 rs356165 基因多态性没有相关性,见表 4。

表 4 认知障碍组和非认知障碍组 rs356165 等位基因频率和基因型比较[n(%)]

组别	n	等位基因		基因型		
		G	A	G/G	A/A	A/G
认知障碍组	64	73(57.0)	55(43.0)	14(21.9)	5(7.8)	45(70.3)
非认知障碍组	56	65(58.0)	47(42.0)	12(21.4)	4(7.1)	40(71.4)
$\chi^2$		1.234		1.641		
P		0.651		0.436		

3 讨论

SNCA 基因是 PD 的致病基因,SNCA 蛋白相对分子质量

比较小,在神经可塑性、信号传递和细胞分化等的调节方面发挥一定作用,SNCA 蛋白的异常积聚由 SNCA 基因的重复突变或者点突变引起,异常积聚的 SNCA 蛋白使神经细胞死亡或者发生功能障碍,引起大脑萎缩<sup>[7]</sup>。SNCA 蛋白聚集形成的路易小体是 PD 的主要病理特征,SNCA 基因的位点多态性和基因重复序列能够使 SNCA 蛋白的表达水平升高,影响 PD 的发病。SNCA 基因重复序列越长越容易引起 PD 的发生,SNCA 基因的多个位点的多态性和散发性 PD 的发病关系密切,如 rs3857059、rs3733449、rs11931074 和 rs356165 等多种基因位点,SNCA 基因位点的多态性增加 PD 的发病风险<sup>[8]</sup>。本研究对北华大学附属医院神经内科 120 例 PD 患者和 120 例健康者作为研究对象,PD 患者根据是否有认知功能障碍分为认知障碍组和非认知障碍组。对各组患者 rs356200 及 rs356165 等位基因频率和基因型进行研究。结果发现:PD 组和对照组 rs356200 等位基因频率比较差异有统计学意义,PD 组和对照组 rs356200 G/G、A/A 和 A/G 基因型比较差异有统计学意义。PD 组和对照组 rs356165 等位基因频率比较差异无统计学意义,PD 组和对照组 rs356165 G/G、A/A 和 A/G 基因型比较差异有统计学意义。表明 PD 的发病和 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性有关。基因的多态性和地区差异等有关,不同地区患者的基因多态性可能不同,本文对我国汉族人群的 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性进行研究,表明在中国汉族人群中,SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性和 PD 的发病有关。

PD 不仅存在运动功能障碍,还包含痴呆、感觉障碍、认知功能障碍等其他非运动症状<sup>[9]</sup>,其中痴呆和认知功能障碍是 PD 比较常见的非运动症状,PD 的认知功能障碍的发病机制不清楚<sup>[10-11]</sup>。SNCA 基因除了和 PD 的发病易感性有关,和 PD 的认知功能也存在一定关系,PD 患者中认知功能障碍是一种比较常见的现象,认知功能障碍和 PD 的路易小体病理改变关系密切。PD 患者边缘系统和皮层的 SNCA 聚集形成路易小体,路易小体的形成是 PD 认知功能障碍的病因之一,SNCA 基因可能通过调节多巴胺的水平影响患者的记忆功能<sup>[12-13]</sup>。本研究通过对 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性与 PD 认知障碍的相关性进行研究,结果发现:帕认知障碍组和非认知障碍组 rs356200 等位基因频率和基因型比较差异均无统计学意义,帕认知障碍组和非认知障碍组 rs356165 等位基因频率和基因型比较差异均无统计学意义,表明 PD 认知功能障碍和 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性没有相关性。关于 PD 认知功能障碍和 SNCA 基因多态性相关性的研究在不同国家和不同地区结果不同<sup>[14-15]</sup>,因本研究是对中国汉族人群进行的研究,且样本量较少,为进一步明确 SNCA 基因 rs356200 和 rs356165 位点的多态性与 PD 认知障碍的相关性,需要进行大样本、多种族、多地区进行进一步的研究。

## 参考文献

[1] Yun JW, Ahn JB, Kang BC. Modeling Parkinson's disease in the common marmoset (*Callithrix jacchus*): overview of models, methods, and animal care [J]. *Lab Anim Res*, 2015, 31(4): 155-165.

[2] Saito Y, Shioya A, Sano T, et al. Lewy body pathology in-

volves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(1): 135-138.

- [3] Parnetti L, Cicognola C, Eusebi P, et al. Value of cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein species as biomarker in Parkinson's diagnosis and prognosis [J]. *Biomark Med*, 2016, 10(1): 35-49.
- [4] 曾克军, 任惠.  $\alpha$ -synuclein 和 PD 的关系研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(5): 468-471.
- [5] Leaver K, Poston KL, Do CSF. Biomarkers predict progression to cognitive impairment in parkinson's disease patients? A systematic review [J]. *Neur Rev*, 2015, 25(4): 411-423.
- [6] Skogseth RE, Bronnick K, Pereira JB, et al. Associations between cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early untreated Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(4): 783-792.
- [7] Majbour NK, Vaikath NN, van Dijk KD, et al. Oligomeric and phosphorylated alpha-synuclein as potential CSF biomarkers for Parkinson's disease [J]. *Mol Neur*, 2016, 11(1): 7.
- [8] Stuenkel A, Kunadt M, Kruse N, et al. Induction of  $\alpha$ -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 2): 481-494.
- [9] Gunay MS, Ozer AY, Chalon S. Drug delivery systems for imaging and therapy of Parkinson's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(4): 376-391.
- [10] Locascio JJ, Eberly S, Liao Z, et al. Association between  $\alpha$ -synuclein blood transcripts and early, neuroimaging-supported Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 9): 2659-2671.
- [11] Toribio-Diaz ME, Carod-Artal FJ. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease and factors predicting its becoming dementia [J]. *Rev Neurol*, 2015, 61(1): 14-24.
- [12] Stav AL, Aarsland D, Johansen KK, et al. Amyloid- $\beta$  and  $\alpha$ -synuclein cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(7): 758-764.
- [13] Zhao X, Sun X, Cai S, et al. Role of  $\alpha$ -synuclein in cognitive dysfunction: studies in *drosophila melanogaster* [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2683-2688.
- [14] Magen I, Torres ER, Dinh D, et al. Social cognition impairments in mice overexpressing alpha-synuclein under the thyl promoter, a model of pre-manifest Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(3): 669-680.
- [15] Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, et al. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson's disease [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11): 1405-1412.