

· 临床研究 ·

中国帕金森病患者认知功能障碍与COMT基因多态性及其相关因素分析

戴 洪¹, 郝宏莹², 邵 明^{3*}, 陈 彪⁴

(¹总参警卫局卫生保健处, 北京 100017; ²青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院神经科重症监护室, 烟台 264000; ³重庆医科大学附属四川省康复医院神经康复科, 成都 611135; ⁴首都医科大学宣武医院神经内科及神经生物学研究室, 北京脑重大疾病研究院帕金森病重点实验室, 北京 100063)

【摘要】目的 认知功能障碍是帕金森病(PD)患者严重的非运动症状, 即使在疾病的早期也常出现。本研究旨在分析儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)基因多态性及其相关因素与PD认知功能障碍的关联性。**方法** 在全国29家帕金森病研究协作医院组成的中国帕金森病研究协作组(CPSG)征集1087例PD患者, 详细询问病史按照是否伴有认知功能障碍分为认知功能障碍组(385例)及非认知功能障碍组(702例), 并检测COMT基因的多态性。用 χ^2 检验及Fisher精确概率法分析比较PD认知功能障碍与COMT基因型之间的关联, 并利用二分类logistic回归分析法筛选PD认知功能障碍的危险因素。**结果** 认知功能障碍组与非认知功能障碍组相比, 两组间COMT基因型及等位基因差异无统计学意义($P>0.05$)。logistic回归分析结果显示发病年龄、Hoehn-Yahr分期、PD综合评分量表(UPDRS)Ⅲ评分与认知功能障碍呈正相关, 即发病年龄越大、Hoehn-Yahr分期越高、UPDRSⅢ评分越高的患者越容易发生认知功能障碍。**结论** PD患者认知功能障碍与疾病严重程度及发病年龄相关。

【关键词】 帕金森病; 儿茶酚-O-甲基转移酶; 认知功能障碍

【中图分类号】 R742.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.099

Association of COMT gene polymorphism and related factors with cognitive impairment in Parkinson's disease in Chinese population

DAI Hong¹, HAO Hong-Ying², SHAO Ming^{3*}, CHEN Biao⁴

(¹Health Care Division, Security Bureau of Headquarters of the General Staff, Beijing 100017, China; ²Intensive Care Unit of Neurological Department, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital, Medical College of Qingdao University, Yantai 264000, China; ³Department of Neurological Rehabilitation, Sichuan Provincial Rehabilitation Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chengdu 611135, China; ⁴Department of Neurology and Neurobiology, Beijing Key Laboratory of Parkinson's Disease, Beijing Institute for Brain Disorders, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100063, China)

【Abstract】Objective Cognitive impairment is one of the most serious non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD), and appears even in early stage of the disease. Our study aimed to analyze the association of catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and related factors with cognitive impairment in Chinese PD population. **Methods** A total of 1087 Chinese PD patients were recruited by Chinese Parkinson Study Group (CPSG) from 29 research centers throughout all over the country. They were divided into cognitive impairment group ($n=385$) and non-cognitive impairment group ($n=702$) according to their medical history and clinical data. COMT genotype was sequenced. *Chi-square* test and Fisher's exact test were used to analyze the association between cognitive impairment and COMT polymorphism, and binary logistic regression model was used to screen the risk factors for cognitive impairment. **Results** There were no significant differences in the genotype and allele of the objective gene between the two groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that age at onset, Hoehn-Yahr score, and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Ⅲ score were positively correlated with cognitive impairment. The PD patients with older age at onset, higher scores in Hoehn-Yahr scale and UPDRS Ⅲ were prone to have cognitive impairment. **Conclusion** Cognitive impairment is related to the age at onset and severity of the disease.

【Key words】 Parkinson's disease; catechol-O-methyltransferase; cognitive impairment

收稿日期: 2015-04-03; 修回日期: 2015-04-22

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)项目(2006AA02A408, 2012AA02A514); 瑞士诺华制药有限公司科研基金

通信作者: 邵 明, E-mail: yimshao@gmail.com

This work was supported by the National High Technology Research and Development Projects (863 Program, 2006AA02A408, 2012AA02A514) and the Novartis Trial Fund.

Corresponding author: SHAO Ming, E-mail: yimshao@gmail.com

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经系统变性疾病, 主要临床表现是静止性震颤、肌僵直、运动减少和姿势不稳等运动症状以及抑郁、睡眠障碍和认知功能障碍等非运动症状。其中认知功能障碍是PD最严重的非运动症状之一, 即使在疾病的早期也常出现^[1,2]。最常受影响的认知功能包括执行、记忆、注意力转移控制等功能, 这些功能障碍可能与纹状体前多巴胺通路功能障碍相关。而儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 是体内多巴胺降解的关键酶, 其基因多态性与COMT高、中或低活性相关。因此研究者们推测COMT基因多态性可能与认知功能障碍具有一定的关联性。我们检测了全国范围内1087例PD患者的COMT单核苷酸突变位点rs4680的基因多态性, 同时详细询问其病史, 并分析PD患者认知功能障碍的相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择自2008年7月至2012年8月由中国帕金森病研究协作组 (CPSG) 收集的来自全国29家研究协作医院的1087例PD患者, 每名患者由两名PD专科医师分别进行病史询问、指导患者完成PD量表并进行评分。1087例PD患者年龄63.0 (55.0, 70.0) 岁, 病程3.0 (1.0, 6.0)。其中男性631例, 女性456例。所有PD患者诊断均符合英国脑库PD诊断标准^[3], 研究方案通过首都医科大学宣武医院及各研究中心当地伦理委员会审查, 所有患者均签署知情同意书。

对所有PD患者进行详细的病史询问, 包括发病年龄、病程及详细的用药情况。简易智能精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 是临床、科研及社区工作中最有名及应用最广的对认知功能障碍进行全面评估的工具^[4], 主要通过定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力等5个方面评估患者是否存在认知功能障碍。MMSE总分30分, 27~30分者为认知功能正常, ≤ 27 分者表示有认知功能障碍。将1087例中国PD患者按照是否伴有认知功能障碍分为认知功能障碍组 (385例) 及非认知功能障碍组 (702例)。认知功能障碍组, 发病年龄 (60.0 ± 10.4) 岁; 非认知功能障碍组, 发病年龄 (57.0 ± 10.7) 岁。

由经过专门培训的神经内科医师统一完成帕金

森病综合评定量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 评分和Hoehn-Yahr分期评定。

1.2 基因分析

患者入组时取肘静脉血5ml, 置于乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝管, 提取并纯化DNA。参照相关文献设计引物^[5], 扩增编码为COMT (rs4680) 的基因。COMT (rs4680) 基因的引物序列为F: 5'-TCGTGGAGG-CCGTGATTTCAGG-3', R: 5'-AGGTCTGACAAC-GGGTCAGGC-3', 其PCR产物大小为217bp。采用Sanger双脱氧链终止法 (ABI3700xl测序仪, 美国) 对PCR产物进行基因测序 (正向测序)。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件包进行统计学处理, 描述性分析中, 计量资料正态性分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布数据以中位数 (四分位数间距) 表示; 计数资料以频数 (频率) 表示。认知功能障碍组与非认知功能障碍组基因型及等位基因比较采用 χ^2 检验及Fisher精确概率法, 非正态分布数据采用Mann-Whitney U检验进行比较, 用二分类logistic回归分析筛选PD认知功能障碍发生的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 认知功能障碍程度评估

Hoehn-Yahr分期及UPDRS评分是评估PD病情严重程度的工具, 评分越高, PD病情越重。与非认知功能障碍组比较, 认知功能障碍组的Hoehn-Yahr III及UPDRS的评分均偏高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表1)。

2.2 基因分布情况与认知功能障碍

基因分布情况如表2所示。用 χ^2 检验及Fisher精确概率法比较分析两组间基因型及等位基因分布差异, 结果显示两组间比较基因型及等位基因差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 logistic回归分析

将1087例PD患者的年龄、起病年龄、病程、UPDRS III评分、Hoehn-Yahr分期、COMT基因型数据与MMSE评分同时引入二分类logistic回归模型, 以逐步向前法进行认知功能障碍的危险因素

筛查(表3),结果显示发病年龄、Hoehn-Yahr分期、UPDRSⅢ评分与认知功能障碍正相关,即发病年龄越大、Hoehn-Yahr分期越高、UPDRSⅢ评分越高的患者越易发生认知功能障碍。所有基因型经Hardy-Weinberg遗传平衡定律检验均符合遗传定律。

3 讨论

认知功能障碍使PD患者的生活质量明显降低。有研究表明,诊断初期的PD患者中24%~62%伴有认知功能障碍,诊断3年后可升至57%^[1,6]。认知功能障碍可能与纹状体前多巴胺通路功能障碍相关,而COMT在多巴胺的代谢中发挥重要作用,其基因多态性使不同个体COMT酶活性各不相同。COMT基因位于22号染色体长臂11区21带(22q11.21),其第四外显子1947位核苷酸发生G→A突变(rs4680),使COMT酶第158/108位缬氨酸被甲硫氨酸替代(Val→Met),COMT酶活性降低50.0%~66.7%^[7,8],并以共显性的方式遗传,其中基因型为AA、AG、GG的个体COMT酶活性分别为低活性、中等活性、高活性。

本研究是国内第一个分析中国PD患者认知功能障碍与COMT基因多态性及相关因素的大样本

研究,研究结果显示认知功能障碍与COMT基因多态性无关,Bialecka等^[9]的研究得出了同样的结果,虽然COMT将左旋多巴代谢成同型半胱氨酸,而PD患者认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸水平相关,但COMT多态性与认知功能障碍无直接关联性,其机制尚不明确。同样,Hoogland等^[10]的研究也显示,COMT基因多态性与认知功能障碍无直接相关,COMT可能通过与多巴胺能药物相互作用而影响认知功能。我们的研究结果还显示,PD认知功能障碍与起病年龄、Hoehn-Yahr分期、UPDRSⅢ评分正相关,即起病年龄越大、Hoehn-Yahr分期越高、UPDRSⅢ评分越高的患者越易发生认知功能障碍。PD患者认知功能障碍与疾病严重程度及起病年龄相关,可能与疾病进展过程中皮质路易体范围逐渐扩大有关^[11]。

而另有研究显示,PD患者中,前额叶背外侧皮质多巴胺相对过剩,COMT(GG)基因型的患者COMT酶活性较高,可以更好地代谢相对过剩的多巴胺,使皮质活动更强,认知功能相对较好^[12,13]。目前各项研究尚未得到一致的结果,可能以下几方面原因:(1)种族不同使基因型分布不同,从而可能影响疾病的临床表型;(2)在不同的研究中,使用的评估工具也不尽相同,影响研究结果。(3)

表1 认知功能障碍组与非认知功能障碍组PD患者量表评分
Table 1 Rankin Scale of cognitive impairment group and non-cognitive impairment group in patients with PD [M(Q1, Q3)]

Item	Cognitive impairment group (n = 385)	Non-cognitive impairment group (n = 702)	P
Hoehn-Yahr score	2 (1.5,2.5)	2 (1.0,2.5)	0.000
UPDRS Ⅲ score	29 (19.0,41.0)	20 (13.0,28.0)	0.000
UPDRS total score	43 (30.0,61.5)	30.5 (21.0,44.0)	0.000

PD: Parkinson's disease; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

表2 认知功能障碍组与非认知功能障碍组COMT基因型及等位基因分布比较
Table 2 Comparison of COMT genotypes and alleles between cognitive impairment group and non-cognitive impairment group [n(%)]

Genotype	Total	Cognitive impairment group (n = 385)	Non-cognitive impairment group (n = 702)	P
AA	100 (9.2)	33 (8.6)	67 (9.5)	0.867
AG	453 (41.7)	162 (42.1)	291 (41.5)	
GG	534 (49.1)	190 (49.3)	344 (49.0)	
Allel				0.769
A	653 (30.0)	228 (29.6)	425 (30.3)	
G	1521 (70.0)	542 (70.4)	979 (69.7)	

COMT: catechol-O-methyltransferase

表3 PD患者认知功能障碍危险因素logistic回归分析结果
Table 3 Logistic regression analysis of risk factors of cognitive impairment in patients with PD

Factor	β	OR	95% CI	P
Onset Age	0.033	1.034	1.018-1.050	0.000
Hoehn-Yahr score	0.274	1.316	1.003-1.726	0.048
UPDRS Ⅲ score	0.030	1.030	1.015-1.046	0.000

PD: Parkinson's disease; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

样本量大小及统计方法不同,也会造成研究结果不同。本研究为国内首个PD认知功能障碍与COMT基因多态性及相关因素的研究,研究对象来自全国29个研究中心,覆盖范围广且样本量较大,所有患者临床数据完善,病史全面、可靠,我们应用MMSE评分评估患者认知功能,评估方法简单全面。我们的研究为进一步在中国人群中进一步进行PD认知功能障碍相关因素分析提供了临床及遗传学的线索和依据。同时,我们也将继续对这些PD患者进行随访,优化评估方法从而做进一步研究。

致谢 中国帕金森病研究协作组(CPSG)成员在研究对象征集及研究所用PD患者静脉血样本采集工作中作出了巨大贡献,谨在此予以衷心的感谢。CPSG由以下成员组成(按提供研究对象多少排序):陈彪,邵明,徐严明,冯涛,梁战华,包华,刘艺鸣,管小婷,叶钦勇,陈海波,沈霞,陈秋慧,顾平,许予明,吕文,刘平,陈玲,刘春风,于宝成,徐远,万新华,张宝荣,陈生弟,罗本燕,王萍,孙圣刚,王震宇,陈新平,禚彩霞。

【参考文献】

- [1] Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, *et al.* The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 3): 550-560.
- [2] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, *et al.* Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1239-1245.
- [3] Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research[J]. *J Neural Transm*, 1993, 39: 165-172.
- [4] Torkaman-Boutorabi A, Ali Shahidi G, Choopani S, *et al.* Association of monoamine oxidase B and catechol-O-methyltransferase polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in an Iranian population[J]. *Folia Neuropathol*, 2012, 50(4): 382-389.
- [5] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, *et al.* Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 3: CD010783.
- [6] Elgh E, Domellöf M, Linder J, *et al.* Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(12): 1278-1284.
- [7] Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, *et al.* Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the termolabile variant of the enzyme[J]. *Biochemistry*, 1995, 34(13): 4202-4210.
- [8] Chen J, Lipska BK, Halim N, *et al.* Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase(COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain[J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75: 807-821.
- [9] Bialecka M, Kurzawski M, Roszmann A, *et al.* Association of COMT, MTHFR, and SLC19A1(RFC-1) polymorphisms with homocysteine blood levels and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2012, 22(10): 716-724.
- [10] Hoogland J, de Bie RM, Williams-Gray CH, *et al.* Catechol-O-methyltransferase val158met and cognitive function in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15): 2550-2554.
- [11] Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 188-195.
- [12] Williams-Gray CH, Hampshire A, Barker RA, *et al.* Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val¹⁵⁸met genotype[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 2): 397-408.
- [13] Williams-Gray CH, Hampshire A, Robbins TW, *et al.* Catechol O-methyltransferase val¹⁵⁸met genotype influences frontoparietal activity during planning in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(18): 4832-4838.

(编辑: 刘子琪)