

Tau 基因 A0 多态性与中国人散发性帕金森病的相关性

陶恩祥, 石巧云, 刘翔, 邢诒刚, 邵明
(中山大学附属第二医院神经内科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】为了探讨 tau 基因多态性与帕金森病的关系。【方法】本实验用 PCR-片段长度多态性分析法检测了 123 例中国散发性帕金森病病人和 114 个正常对照的微管相关蛋白 (tau) 基因 A0 等位基因多态性。

【结果】我们发现 tau 基因 A0 等位基因和 A0/A0 基因型在帕金森病组的出现率略高于对照组, 分别为 77.6% : 74.1% 和 61% : 57%, 但无统计学意义。【结论】A0 多态性与我国散发性帕金森病发病无关。

关键词: 帕金森病/遗传学; 基因 tau; 多态性(遗传学)

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)05-0471-03

Association Between Tau Gene A0 Polymorphism and Sporadic Parkinson's Disease

TAO En-xiang, SHI Qiao-yun, LIU Xiang, XING Yi-gang, SHAO Ming
(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To study whether or not the tau gene polymorphism plays a role in idiopathic Parkinson's disease (IPD). 【Methods】Tau gene A0 polymorphism was studied by polymerase chain reaction-amplification fragment length polymorphism (PCR-AFLP) in 123 sporadic PD patients and 114 normal controls. 【Results】Although higher frequency of allele A0 (77.6% vs 74.1%) and genotype A0/A0 (61% vs 57%) were observed in PD patients compared with controls, the differences were not statistically significant. 【Conclusion】The result suggests that A0 polymorphisms of tau gene is not related to the pathogenesis of sporadic Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease/genetics; genes, tau; polymorphisms (genetics)

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(5): 471 - 473]

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的病因尚不清, 但多数学者认为它是遗传易感性与环境“触发因素”共同作用的结果^[1]。在暴露于相同环境毒素的群体调查中发现: 尽管不同个体接触的环境毒素相同, 但少部分人发病, 这提示在 PD 发病中存在着一种“个体选择性”, 可能含有对 PD 的易感基因。哪些是导致 PD 遗传易感性的候选基因? 许多神经系统变性疾病在临床表现与病理改变上与 PD 有相似之处, 这些疾病被称为“帕金森-叠加综合征”, 包括进行性核上性麻痹、老年性痴呆、Guam-帕金森-痴呆综合征等。近来发现, 这些疾病均与

tau 蛋白的功能障碍有关, 在多个家系中检测到相应的 tau 基因突变, 尤其是 tau 基因 A0 等位基因的多态性与以上疾病关系密切^[2-4]。因此, 我们检测了 PD 散发病例中 tau 基因 A0 等位基因的多态性, 以明确 A0 与 PD 的关系, 筛选 PD 的易感基因。

1 材料和方法

1.1 病例选择

123 例散发性 PD 均为 1999 - 2001 年在原中山大学孙逸仙纪念医院和北京宣武医院住院

收稿日期: 2003-12-16

基金项目: 卫生部优秀青年人才基金资助项目(99012); 广东省科技厅攻关课题基金资助项目(2KM04602S)

作者简介: 陶恩祥(1961 -)男, 山东莱芜人, 博士, 副教授. E-mail: tao_enxiang@hotmail.com

的汉族患者。PD 诊断标准见文献^[5]。年龄 50~75 岁,平均 62.9 岁。男 69 例,女 54 例。

1.2 对照选择

114 名健康对照,来自北京和广州的健康体检者,均为汉族。无帕金森病及帕金森-叠加综合征家族史。年龄 48~78 岁,平均 63.4 岁。男 65 例,女 59 例。年龄和性别均与 PD 组无显著性差异。

1.3 DNA 提取

抽静脉血 10 mL,肝素抗凝,采用常规酚-氯仿抽提法提取 DNA。

1.4 基因多态性检测

A0、A1、A2、A3、A4 分别代表内含子 11 上的 (TG)₁₁、(TG)₁₂、(TG)₁₃、(TG)₁₄、(TG)₁₅ 短串联重复序列^[6],每相邻等位基因之间相差两个碱基。由于 DNA 分子质量不同,电泳时迁移率不同,所以我们用扩增片段长度多态性分析法 (PCR-AFLP),将 PCR 产物通过变性聚丙烯酰胺凝胶电泳后银染法,观察迁移的速度,确定基因型。

1.5 统计处理

所有数据的处理均在统计软件包 SPSS 8.0 上完成,采用 R×C 表格的 χ^2 检验。

2 结果

PD 患者与正常对照组的 tau 基因 A0 等位基因多态性比较见表 1,基因型比较见表 2。结果显示 A0 等位基因和 A0/A0 基因型在 PD 组的出现率高于对照组,分别为 77.6% :74.1% 和 61% :57%,但两者之间的差别无统计学意义 (P 分别为 0.783 和 0.536)。计算了两组基因型 A0/A0 + A0/A1 + A0/A2 的 χ^2 值,但差别仍没有统计学意义 ($\chi^2 = 0.076, P = 0.783$)。在核上性麻痹中,研究发现等

表 1 两组 A0 等位基因频率比较

Table1 Comparison of A0 allele frequency between Parkinson's disease patients and controls

Allele	PD (n = 246)	Control (n = 228)
A0	191 (77.6%)	169 (74.1%)
A1	9 (3.7%)	15 (6.6%)
A2	1 (0.4%)	2 (0.9%)
A3	45 (18.3%)	42 (18.4%)
A4	0	0

PD: Parkinson's disease; Comparison of each allele between the PD group and the control χ^2 test all $P > 0.05$

位基因 A3 是其发病的保护因素^[7],但在我们实验中 A3 在病例组和对照组的出现不具有显著性差别 ($\chi^2 = 0.651, P = 0.420$),基因型 A3/A3 ($P = 0.823$)、A3/A3 + A1/A3 ($P = 0.499$) 在病例组和对照组之间也没有显著性差异。

表 2 两组 A0 基因型比较

Table 2 Comparison of A0 genotype between Parkinson's disease patients and controls

Genotype	PD (n = 123)	Control (n = 114)
A0/A0	75 (61%)	65 (57%)
A0/A1	7 (5.7%)	10 (8.8%)
A0/A2	1 (0.8%)	0
A0/A3	33 (26.8%)	29 (25.4%)
A1/A3	2 (1.6%)	5 (4.4%)
A2/A2	0	1 (0.9%)
A3/A3	5 (4.1%)	4 (3.5%)
A0/A0 + A0/A1 + A0/A2	83	75
A1/A3 + A3/A3	7	9

PD: Parkinson's disease; Comparison of each genotype between the PD group and the control χ^2 test all $P > 0.05$

3 讨论

在本实验中,尽管 tau 基因 A0 等位基因及 A0/A0 基因型在 PD 组的出现率稍高于对照组 (分别为 77.6% :74.1% 和 61% :57%),但两者之间的差别没有统计学意义。这与 Morris 等^[8]的研究结果相似,但西班牙 Pastor 等^[4]在 152 名 PD 患者和 150 名正常人的病例-对照研究中发现 PD 组 A0 等位基因和 A0/A0 基因型的出现率高于对照组,分别为 79.2% :71% 和 63.8% :52.66%,两者差别有统计学意义 ($P = 0.049$)。

为什么本实验、Morris 和 Pastor 的研究结果不一致呢?这可能有以下原因:①病例选择差异: Pastor 等^[4]研究中有 49 例为家族性帕金森病患者 (占 32.2%),15 例为 ≤ 40 岁起病 (占 9.82%),而本实验所有病例均为散发患者,年龄最小为 50 岁,基本排除家族性患者。家族性、年青起病的 PD 者与遗传因素的关系较散发性、年老起病者大,且 Pastor 研究结果也显示家族性 PD 组 A0、A0/A0 出现率较散发组高 (分别为 82.7% :77.2% 和 69.4% :60%)。若把 Pastor 的结果分为家族性和散发性两组分析,则家族性 PD 组 A0 和 A0/A0 的差异有统计学意义 (P 分别为 0.023 和 0.040),而散

发性PD组A0和A0/A0的差异却没有统计学意义(P 分别为0.136和0.269)。这与本实验结果一致。②抽样误差:Morris等^[8]研究的病例数较少(病例组50人,对照组75人),可能存在因病例数少而产生的抽样误差,本实验及Pastor的实验均为大样本,基本可排除抽样误差。③核上性麻痹与PD共存问题^[9]:部分核上性麻痹患者脑中也有Lewy体,他们也具有PD的临床表现,但这在过去一直不被重视,因为一向认为核上性麻痹脑中Lewy体较罕见,即使出现也被认为与脑的老化有关,因为Lewy体也可见于正常老化的脑组织。Mori等^[10]对16例临床诊断为核上性麻痹的患者脑片检查发现,5例有Lewy体(占31.3%)4例(占25%)Lewy体主要分布在脑干,这与PD相似。双重免疫组化显示这些患者神经元内同时有tau和 α -共核蛋白,提示核上性麻痹与PD共存。

尽管本实验结果显示A0多态性与散发性PD无关,但不能就此排除tau参与PD发病的可能性,我们目前只检测了国外报道的被认为关系最密切的多态性。其它基因型是否与我国PD的发病有关,我们将进行深入研究。

参考文献:

- [1] Barbeau A, Roy M. Etiology of Parkinson's disease: a research strategy[J]. *Can J Neurol Sci*, 1984, 11(4): 24-8.
- [2] D' Souza I, Poorkaj P, Hong M, *et al.* Missense and silent tau gene mutations cause frontotemporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(10): 5598-603.
- [3] Higgins J J, Litvan I, Pho L T, *et al.* Progressive supranuclear gaze palsy is in linkage disequilibrium with the τ and not the α -synuclein gene[J]. *Neurology*, 1998, 50(1): 270-3.
- [4] Pastor P, Ezquerro M, Munoz E, *et al.* Significant association between the tau gene A0/A0 genotype and parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(2): 242-5.
- [5] Calne D B, Snow B J, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 1992, 32(S): S125-7.
- [6] Conrad C, Andreadis A, Trojanowski J Q, *et al.* Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear gaze palsy [J]. *Ann Neurol*, 1997, 41(2): 277-81.
- [7] Mandelkow E M, Biernat J, Drewes G, *et al.* Microtubule-associated protein tau, paired helical filaments and phosphorylation[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1993, 695(1): 209-16.
- [8] Morris H R, Jassen J C, Bandmann O, *et al.* The tau gene A0 polymorphism in progressive supranuclear palsy and related neurodegenerative disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(5), 665-7.
- [9] Judkins A R, Forman M S, Uryu K, *et al.* Co-occurrence of Parkinson's disease with progressive supranuclear palsy[J]. *Acta Neuropathol [Berl]*, 2002, 103(5), 526-30.
- [10] Mori H, Oda M, Komori H, *et al.* Lewy bodies in progressive supranuclear palsy[J]. *Acta Neuropathol [Berl]*, 2002, 104(3): 273-8.

(编辑 刘清海)