

## · 简 报 ·

细胞色素 P450<sub>2D6</sub>Ch 型突变与帕金森病遗传易感性陶恩祥<sup>1</sup> 刘焯霖<sup>1</sup> 陈 彪<sup>2</sup> 潘锡榜<sup>1</sup>

(1 中山医科大学神经病学教研室; 广州, 510080 2 美国帕金森病研究所)

主题词 细胞色素 C 氧化酶; 帕金森病/遗传学

中图分类号 R 742.5; 394

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的病因仍不清楚, 多数资料认为它是由于环境毒素和遗传易感性相互作用所致。其中环境因素, 即: 机体对环境毒素的暴露导致毒素在体内的蓄积和对神经系统的慢性破坏<sup>[1]</sup>。但是, 遗传易感性的实质尚不清楚。这是否由于机体对环境毒素的解毒功能异常所致, 本研究对一组 PD 病人和正常人的解毒酶细胞色素 P450<sub>2D6</sub>Ch 型(CYP<sub>2D6</sub>Ch)突变频率进行了对照研究, 以弄清该酶基因突变与 PD 发病的关系。

## 1 材料和方法

100 例原发性帕金森病病人。其中男 53 例, 女 47 例; 年龄 41~79 岁, 平均 63 岁。100 名健康人员, 与病人组的年龄和性别基本匹配, 作为正常对照组。

抽静脉血 10 mL, 肝素抗凝, 利用常规酚/氯仿抽提法提取 DNA。用 PCR-RFLP 方法检测 CYP<sub>2D6</sub>Ch 突变, PCR 引物的设计和合成方法参见以前报道<sup>[2]</sup>, 各种突变的特点及检测所需的特异性内切酶见表 1。

表 1 CYP<sub>2D6</sub>Ch 突变的部位和检测方法Table 1 CYP<sub>2D6</sub>Ch mutation locus and their detecting methods

Locus	reason	changing of endonuclease site
188	C <sub>188</sub> →T	HphI(+)
2938	C <sub>2938</sub> →T	HhaI(-)
4268	C <sub>4268</sub> →C	Bst EII(+)

(-) loss of the endonuclease site; (+) create a new endonuclease site

## 2 结 果

PD 病人与正常组 CYP<sub>2D6</sub> 基因 3 个位点多态

性分布频率分析见表 2。正常人与 PD 病人的 CYP<sub>2D6</sub>Ch 基因 188、2938 和 4268 位点多态性比较见表 3。

表 2 两组间 CYP<sub>2D6</sub>Ch 基因 3 个位点多态性频率 (n=200)Table 2 Frequencies of the CYP<sub>2D6</sub>Ch polymorphism between the two groups (n=200)

locus	control	PD	OR	P
T <sub>188</sub>	0.57	0.67	1.52	0.051
C <sub>4268</sub>	0.63	0.71	1.40	0.111
T <sub>2938</sub>	0.20	0.39	2.58	<0.01

n: number of chromosome; OR: odds ratio

表 3 两组间 CYP<sub>2D6</sub> 基因 3 个位点突变的基因型比较 (n=100)Table 3 Genotype analysis of the CYP<sub>2D6</sub>Ch gene between the two groups (n=100)

genotype	control	PD	OR	P
T <sub>188</sub> /T <sub>188</sub>	32	42	1.53	0.413
C <sub>4268</sub> /C <sub>4268</sub>	42	55	1.69	0.066
T <sub>2938</sub> /T <sub>2938</sub>	8	20	2.75	0.015

n: number of people; OR: odds ratio

## 3 讨 论

本实验对 CYP<sub>2D6</sub>Ch 突变与 PD 的关系做了全面的研究, 结果发现第 188 位点的 C<sub>188</sub>→T 和第 4268 位点的 G<sub>4268</sub>→C 使患 PD 的危险度分别提高为 1.52 和 1.40 倍, 但是, 两个位点的多态性频率在 PD 病人组与正常对照组之间的差异均无显著性 (P>0.05)。PD 病人组第 2938 位点的 C<sub>2938</sub>→T 突变的频率较对照组增高, 差异有非常显著性 (P

< 0.01); 该位点突变使患 PD 的危险度增加 2.58 倍。

PD 病人 T<sub>188</sub>/T<sub>188</sub> 纯合子的频率较对照组高, 虽然比较无显著性差异, 但是该基因型使患 PD 的危险性提高 1.53 倍; PD 病人 C<sub>4268</sub>/C<sub>4268</sub> 基因型的频率较正常组高, 该基因型患 PD 的危险性增高 1.69 倍; T<sub>2938</sub>/T<sub>2938</sub> 基因型频率在 PD 组较对照组增高, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ ), 该基因型使患 PD 的危险度提高了 2.75 倍。而其它基因型频率在 PD 病人与对照组之间无明显差异。

PD 病人组 CYP<sub>2D6</sub> 基因 C<sub>2938</sub>→T 的频率较对照组明显增高, 而且该位点多态性较 188 和 4268 位点多态性患 PD 的危险性高。有人报道<sup>[3]</sup>, 虽然 CYP<sub>2D6</sub> 酶对 30 余种药物有代谢作用, 但是在 CYP<sub>2D6</sub> 基因的多种突变中, 一种突变可能仅仅对某种(或某一类)药物的代谢障碍, 而对其它药物的

代谢正常, 这可能是 2938 位点多态性引起 PD 危险性较其它位点高的原因。

#### 参 考 文 献

- 1 陈 彪, 刘焯霖, 梁秀龄, 等. 帕金森氏病病因学研究. 中山医科大学学报, 1991, 12(2): 143
- 2 陶恩祥, 刘焯霖, 陈 彪, 等. 中国人细胞色素 P450<sub>2D6</sub> 基因第 1 和第 9 号外显子多态性研究. 中山医科大学学报, 1997, 18(S): 5
- 3 Su-Lan W, Jin-Ding H, Ming-Deng L, *et al.* Molecular basis of genetic variation in debrisoquine hydroxylation in Chinese subjects: polymorphism in RFLP and DNA sequence of CYP<sub>2D6</sub>. Clin Pharmacol Ther, 1993, 53(4): 410

(1997-09-01 收稿 1997-11-26 修回)

#### 简 讯

### 乙型肝炎控制促进委员会召开广州地区研讨会

由乙型肝炎控制促进委员会发起的“乙型肝炎控制广州地区研讨会”于 1997 年 9 月 6 日在广州召开。出席本次会议的有卫生部副部长张文康、原疾病控制司戴志澄司长、药品生物制品检定所所长周海钧、广东省卫生厅关敏文副厅长等。参加代表 230 人, 主要来自传染病专业以外的妇产科、儿科、内科、外科以及行政管理部门、省、市地区卫生防疫人员。本次会议主办机构为乙型肝炎控制促进委员会(Committee of Hepatitis B Control Initiative)。该委员会于 1996 年 5 月在北京成立, 为期 3 年。张文康副部长任主席、戴志澄司长任副主席, 专家由北京、上海、广州、四川等地 13 位著名专家以及国外有关合作单位组成。我校姚集鲁教授为该委员会委员之一。

秉着委员会的宗旨, 通过对医务人员和公众的特定公共卫生教育活动, 增进医务人员和公众对乙型肝炎的知识、诊断及防治的进一步了解, 努力实现在中国达到全国控制乙型肝炎的最终目的。本次广州地区研讨会参会对象选定非传染病专业, 但与乙型肝炎防治有密切关系的群体, 如妇产科、儿科等临床科室的医务人员以及从事卫生保健人员。会议内容包括: 邓子德博士报告“乙型肝炎的传播与控制”、肖杰生教授讲授“病毒性肝炎被关注的几个问题”及姚集鲁教授介绍“病毒性肝炎的临床问题”。这些专题报告向参会代表主要介绍: ① 乙型肝炎流行的现状: 我国乙型肝炎年发病率为 230/10 万, 流行率为 HBV 57.63%, HBsAg 携带率为 9.75%, 约有 1.2 亿的现症感染者。广东省 HBsAg 阳性率为 17.8%, 推测省内约有 900 万 HBV 现症感染者。② 乙型肝炎传播: 以血源传播为主, 日常生活密切接触具有较大的风险, 母婴传播中胎盘感染 5%~10%, 乙型肝炎携带者中 1/3 以上由母婴传播。其它传播途径如性传播、唾液传播等亦可发生。③ 乙型肝炎的预防接种: 包括介绍 HBIG (高效价免疫球蛋白) 乙肝疫苗的种类选择, 接种对象、接种方案及考核等。④ 乙型肝炎治疗措施: 强调综合治疗、适当休息、合理营养、精神方法, 同时介绍了目前干扰素及其它抗病毒药(如 lamivudine) 和抗纤维化药物治疗的现状。

会议期间, 姚集鲁教授等专家代表接受了多家传媒记者采访, 除向新闻媒介介绍本次会议的内容以外, 还针对目前市面各种游医广告的不实之词进行批评, 通过新闻媒介向社会宣传乙型肝炎防治的科学方法, 打击那些利用乙型肝炎患者求医心切的心理进行欺骗活动的游医、商贩。同时也呼吁各管理层及新闻媒体加大监控和管理力度, 特别是对广告宣传的管理力度。本次会议结束时, 安排了问卷式测验, 90% 的到会代表参加了答卷。其中会前完全正确为 5%, 会后完全正确达 15%, 基本正确的会前为 70%, 会后达 90%, 收到了很好的预期效果。到会代表最后就自己关心的问题提出了大约 50 多个问题, 从一个侧面也说明了他们非常关心乙型肝炎的防治, 同时也说明了乙型肝炎目前确实是一个社会所关心的焦点问题。通过这次会议, 期望推动广东地区的乙型肝炎防治工作。同时, 也提醒各有关专业人员须多做社会宣传工作。

(高志良)