

## 家族性阿尔茨海默病研究现状

李兴强 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

**摘要:** 家族性阿尔茨海默病与常染色体显性突变密切相关,随着分子遗传生物与临床症状认识的提高,对其辨别力也随之提高。本文从分子遗传学与临床症状特点上系统的描述了家族性阿尔茨海默病,对其发病特点进行了综述。

**关键词:** 家族性阿尔茨海默病; 早发性家族性阿尔茨海默病; 晚发性家族性阿尔茨海默病; 基因突变

随着人口老龄化的发展,老年性痴呆中最常见的阿尔茨海默病(AD)越来越受到人们的关注。临床中AD又分多发的散发性阿尔茨海默病(sporadic Alzheimer's disease, SAD)与有家族遗传史的家族性阿尔茨海默病(familial Alzheimer's disease, FAD),按发病年龄(age at onset, AAO)又分为早发性AD(early-onset Alzheimer's disease, EOAD)(< 65岁)和晚发性AD(late-onset Alzheimer's disease, LOAD)(≥65岁)。以上类型在病理改变上无本质差异,包括神经原纤维缠结、老年斑(senile plaques, SP)等。临床表现为进行性加重的认知功能障碍。AD病因至今仍不清楚,除了老化外,家族遗传史是其主要危险因素,目前已知的与FAD遗传有关的编码蛋白基因至少有3个:淀粉样蛋白前体(amyloid-β protein precursor, APP)、早老素1(presenilin 1, PSEN1)、早老素2(presenilin 2, PSEN2),已经发现200多种基因位点的突变与FAD的发病相关<sup>[1]</sup>。目前的研究致力于对FAD的早期基因及临床特点的诊断以期能尽早进行干预以期延缓病情的进展。

### 1 分子遗传学研究

FAD可分为早发性家族性AD(early onset familial AD, EOFAD)(< 65岁)与晚发性家族性AD(late onset familial AD, LOFAD)(≥65岁),EOFAD相关的遗传学报道已经很多,而LOFAD由于缺少明确的家族遗传史以及本身患者基数较大,相关基因突变的发现比较困难。

#### 1.1 早发性家族性AD

EOFAD是EOAD的主要病因(约占30%),目前研究发现EOFAD具有常染色体显性遗传的特

点,即在APP、PSEN1、PSEN2上存在错义突变个体的后代中EOFAD的发病风险为50%,其中PSEN1突变是最常见的,PSEN2突变最少<sup>[2]</sup>。

PSEN1突变是由George-Hyslop等在1995年首次发现的,占显性遗传FAD致病基因的30%~50%。PSEN1基因定位于14q24.3上,长75 kb,编码467个氨基酸残基蛋白质,到目前为止在PSEN1上已经发现有185种病理性突变,大部分突变在FAD家系已得到证实。PSEN1上大部分的突变为单核苷酸置换(single nucleotide substitution, SNS)突变,属于错义突变的一种,最近Hooli等<sup>[3]</sup>报道了位于PSEN1上十个少见的SNS变异引起的EOFAD,包括A2BP1、ABAT、CDH2等。除了常见的错义突变外,还存在一种剪切位点突变,为内含子9的3'侧端存在G→T改变,这一突变导致剪切位点的破坏,从而产生不含外显子9的PSEN1 mRNA,表达PSEN1的HL-VI短于正常PSEN1。

PSEN2突变是Schellenberg等在研究FAD的Volga-German(VG)家系基因突变时首次发现的,到目前为止已经发现有18种错义突变,是引起EOFAD的少见原因。PSEN2基因定位于1q42.1上,编码区由10个外显子组成,长90 kb,序列分析表明有448个氨基酸的开放阅读框架,PSEN2基因突变除外显子8缺失外还有密码子324的谷氨酸缺失等,值得一提的是PSEN2上有三种突变存在特殊表现型:A85突变引起路易氏体(Lewy body)病理改变,M239与T122R突变伴发普遍的日常行为障碍。

APP突变是第一个在EOFAD家系中被发现的突变,其发现源于对21体综合征(Down syndrome)

收稿日期:2013-12-13;修回日期:2014-03-30

作者简介:李兴强(1989-),男,中国医科大学在读硕士,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。

通讯作者:曹云鹏,教授。E-mail: ypengcao@yahoo.com。

的猜想,由于 Down 综合征的临床与神经病理学改变和 FAD 十分类似,引起了人们对 21 号染色体上存在引起 FAD 的致病突变的怀疑,George-Hyslop 等于 1987 年对四个显性遗传 FAD 的大型家族进行基因连锁分析首次发现了 APP 突变的存在,目前已经包括基因复制突变在内的 32 种突变。APP 基因定位于 21 号染色体,长 190 kb 或更长,含 19 个外显子,75% 的 APP 突变为 16 与 17 外显子缺失引起的错义突变,25% 为基因重复变异。

## 1.2 晚发性家族性 AD

由于 AD 中的绝大多数还是 LOAD,即使一个低频率的突变就能让很多家族受累,因此对于 LOFAD 的大样本量的遗传学统计十分的困难。目前普遍公认定位于 19q 13 的 APOE 基因突变能明显增加 LOFAD 的发病风险,另外众所周知在 APP、PSEN1、PSEN2 上的基因突变能引起 EOFAD,那么 LOFAD 的发生与这几个基因的突变是否存在相关性?虽然 PSEN1 家族成员平均发病年龄在 45.5 岁,在 Met239Val 突变家族中最晚有 88 岁发病的 PSEN1 突变家族成员<sup>[4]</sup>,Brickell 等<sup>[5]</sup>发现 PSEN2 突变家族中有 16% 患者发病年龄在 65 岁以后,可以推测在 APP、PSEN1、PSEN2 上的突变也能引起 LOFAD,而且还有很多未知的基因位点突变还在研究。

过去的一些报道只有小样本量的观察或有较大样本量的调查却无法确定与 LOFAD 发病相关性。Livia 等<sup>[6]</sup>报道了一例少见的 PS2 突变的 LOFAD 家族,分子基因学检测发现 PS2 基因上第 5 外显子第 139 个密码子开头少见的杂合的 G 至 A 过渡,引起 Val139Met 的置换突变。Zuchner 等<sup>[7]</sup>为了确定 9 号染色体与 LOFAD 发病相关性,对 674 个 LOFAD 家族患者进行观察分析,通过运用单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)基因连锁标记分析确定 LOFAD 与 9p 21.3 上 CDKN2A 突变有显著相关性,虽然不能排除基因多态性的影响,但其相关性已经得到确认。

最近 Carlos 等<sup>[8]</sup>通过大样本量观察,对 439 个不少于 4 代家族史的 LOFAD 家族成员进行基因域相关性研究(genome wide association study, GWAS),60 个(13.7%)家族发现有致病基因,14 个可以确定的显性遗传 LOFAD,检测出的基因有 8 个,其中包括 PSEN1 (A79V、G206A)、GRN (R110X、R493X、G515A、c.1414-1G>T)、APP (N660Y)、

微管相关性 Tau 蛋白(microtubule associated protein tau, MAPT) (G210S),其中 APP N660Y (外显子 16)、MAPT G201S (外显子 9)、GRN c.1414-1G>T 是最新发现的罕见的致病基因。观察中发现 AAO 最晚的是 GRN G515A 突变患者,大约 88 岁,最早的是 APP N660Y 突变患者,大约 65 岁。

大量的证据显示 PSEN1、PSEN2、APP、MAPT、GRN 基因突变与 LOFAD 发病有相关性,但仍缺乏大样本量的临床症状及基因型的观察,这与 LOFAD 发病年龄晚、家族史少见密切相关。

## 2 临床表现

对于 FAD 的临床诊断,除了典型的进行性认知功能障碍及精神症状,还包括发病年龄及家族史,MMSE 等量表评分下降及影像学上脑组织萎缩,为了提高对 FAD 早期认识,对其特征性临床症状的认识尤其需要,下面就介绍一下各种类型 FAD 特征性临床表现。

### 2.1 EOFAD 患者临床表现

对 EOFAD 患者的认识不论是在基因遗传学还是临床症状学上已经报道过很多,不同染色体上的基因突变所引起的 EOFAD 症状不尽相同。

2.1.1 PSEN1 相关性 EOFAD PSEN1 突变相关的 EOFAD 发病年龄大概在 40 岁,疾病持续时间为在 5~7 年。PSEN1 相关 EOFAD 患者常出现一些特殊的临床表现如肌阵挛、抽搐发作。

散发性 EOAD 患者的一些症状也可以出现在 EOFAD 患者中,只是发病与持续时间的不同,这也对临床上鉴别 EOFAD 与散发性 EOAD 患者造成了一定困难。Aditi 等<sup>[9]</sup>通过对 81 例散发性 EOAD 与 32 例有可靠家族史的 PSEN1 突变相关 EOFAD 患者长时间观察发现,EOFAD 较散发性 EOAD 患者平均发病年龄早(平均早 14 年)、疾病持续时间长(平均长 2 年)、MMSE 得分更低(平均低 10 分左右),更易出现明显的头痛、肌阵挛等症状,发病后 5~12 年甚至还能出现癫痫发作的症状,影像上还可出现颞顶区新皮质萎缩。散发性 EOAD 患者则更易出现一些早期语言功能损伤、视空间缺损、失用症、日常行为功能障碍等,可以综合临床症状进行鉴别。相对于 PSEN2、APP 基因突变引起的 EOFAD, PSEN1 突变患者更易出现肌阵挛、癫痫、锥体外系症状及精神行为异常,而语言功能损伤、小脑性共济失调及痉挛性下肢轻瘫则比较少见。

Estrilla 等<sup>[10]</sup>进一步总结不同位点突变的临床

特点, PSEN1 上 P117R、L226F、V272A 突变 AAO 在 20 ~ 30 岁, E120G、H163R、V261L、L282R 突变 AAO 在 40 ~ 50 岁, F105、I439S 突变 AAO 在 50 ~ 60 岁, E120G 突变易出现早期癫痫的症状, V261L 突变更易出现痉挛性下肢轻瘫, V272A 患者易出现皮质下痴呆与帕金森症, L226F 突变则出现早期语言功能损伤、额叶体征及肌阵挛, 而 H163R 与 L282R 突变则在晚期出现肌阵挛与癫痫症状。可见就算是单独 PSEN1 上不同位点的突变所引起的 EOFAD 临床表现也不尽相同, 除了掌握明确家族史外, 这些典型症状的提示对疾病的诊断也尤其的重要。

PSEN1 相关的 EOFAD 患者的临床诊断除了进行性认知功能障碍及 MMSE、影像学改变外, 关注其抽搐及肌阵挛等症状更有助于 EOFAD 的诊断, 针对临床症状不典型的老年患者, 在出现 EOFAD 特有的临床表现后也应高度怀疑并对患者认知功能进行进一步检查及随访。

2.1.2 PSEN2 相关性 EOFAD 在引起 EOFAD 的三种常见常染色体基因突变中, PSEN2 基因突变是最少见的, 平均发病年龄 39 ~ 72 岁, 平均疾病持续时间 4 ~ 10 年。

PSEN2 上 N141I 基因突变的 Volga German 家族是目前研究最多、最大的群体。对 Volga German 家族成员研究发现, 30% 的患者出现肌阵挛, 32% 的患者出现幻觉、妄想、精神症状, 在少数病例中出现严重的淀粉样血管病以及脑出血<sup>[11]</sup>。在一个以 PSEN2 上 A85V 基因突变为特点的意大利家族临床表现十分的特异, 原发病例表现出十分严重的锥体外系症状, 神经病理上除了表现出 AD 的典型病理损伤之外还有广泛大量的 Lewy 体的存在, 临床表现出现进行性痴呆、视幻觉、沮丧、认知功能波动变化以及帕金森症状<sup>[12]</sup>。Gabriella 等<sup>[13]</sup>也报道了一个意大利家族少见的 PSEN2 突变 (Y231C), 在 50 岁时以行为异常及语言功能损伤为首发症状起病, 晚期出现严重的视空间障碍及认知功能下降。

EOFAD 相关性 PSEN2 突变还是比较少见, 临床症状除了典型的 AD 症状及家族史外, 精神症状是其特征性临床表现, 在诊断中应特别注意。

2.1.3 APP 相关性 EOFAD APP 突变相关的 EOFAD 患者发型年龄波动于 40 ~ 70 岁, 持续时间 4.4 ~ 10.8 年。

APP 基因突变的 32 个家族的报道中, Flemish

(A692G)、Dutch (E693Q)、Arctic (E693G)、Iowa (D694N) 的临床症状是研究最详细的<sup>[14]</sup>。病理改变与 PSEN1 与 PSEN2 突变相比, APP 突变更易出现严重的淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 的病理表现, 会导致一些类似脑出血与中风发作的脑血管事件、白质脑病甚至皮质的钙化。Flemish 突变患者主要临床表现不是脑血管事件的发生就是认知功能的下降, 而 Dutch 突变主要表现为脑出血并不常出现认知功能的改变或痴呆症状, Iowa 突变患者主要表现为进展性失语性痴呆与脑白质病而无严重的临床表现, 却经常伴有枕骨的钙化。Arctic 突变更像典型的 AD 的表现, 主要是多种认知功能障碍不伴脑出血等脑血管病变。主要临床表现为进行性的痴呆, 常伴发脑出血 (26%)、抽搐发作 (57%), 痴呆通常出现在 42 ~ 59 岁之间, 脑出血在 53 ~ 64 岁这段时间是高峰, 大部分患者不到 79 岁时就已死亡。

由于 APP 与 PSEN1 患者在临床表现上还是有很多类似的地方, 临床上的鉴别诊断有一定困难。Ryan 等<sup>[15]</sup>对比 66 例 PSEN1 突变与 29 例 APP 突变相关 EOFAD 患者的临床症状, 97% 的 APP 与 83% 的 PSEN1 患者最早的表现是记忆受损, APP 突变患者主要特征症状是计算力障碍, PSEN1 患者中 50% 出现了肌阵挛, 20% 出现抽搐发作。APP 患者中 24% 有肌阵挛, 28% 有抽搐发作。

可见肌阵挛与抽搐发作在两者中均普遍存在, 在 APP 患者中首发症状可能与行为、语言及计算能力相关, 而在 PSEN1 患者中锥体外系症状与痉挛性下肢轻瘫并不常见。

值得注意的是, 除了常见的常染色体显性遗传的 FAD 病例, Hyunbum 等<sup>[16]</sup>报道了与 EOFAD 相关的 APP 上少见的隐性遗传, APP 上的  $\Delta$ E693 突变除了产生过量的淀粉样蛋白沉积之外还引起谷氨酸的缺乏, 被取名为大阪突变 (Osaka mutant)。

由于 EOFAD 是一种持续进展且对认知功能造成毁灭性损伤的显性遗传性疾病, 所以早期诊断并进行干预显得尤为重要, 在认知功能改变尚不明显但存在 AD 家族史及早期出现 EOFAD 特征临床表现的患者, 应高度怀疑其 EOFAD 的可能性。

## 2.2 LOFAD 患者临床表现

LOAD ( $\geq 65$  岁) 分为家族性 LOAD 与散发性 LOAD, 这两者的临床症状有无明显差异? Clive 等<sup>[17]</sup>通过观察 374 位 LOAD 患者, 在 82 例有明确

家族史的患者中,60% 以上的 LOFAD 患者出现妄想及恍惚的症状,47.6% 出现激越易怒的表现,除了 LOFAD 的 AAO 相对早于散发性 LOAD 外,两者临床表现无明显统计学差异。

关于 LOFAD 患者的临床特点报道较少,Livia 等曾报道的一例少见的 PSEN2 基因突变相关 LOFAD 患者,临床症状表现为从 76 岁开始出现近期记忆及语言功能障碍并有家族史(父亲及两个姐姐),随着病情进展逐渐出现空间定向力障碍、无法分辨家庭成员及激越易怒,通过 MMSE 等量表评分及 SPECT 检查临床诊断 AD,到 86 岁时病情恶化为语言功能基本丧失直至最后只能卧床。

可见,区别家族性 LOAD 与散发性 LOAD 主要还是要依靠明确的家族史与发病年龄,妄想及激越为较多见的临床表现,疾病随老化进展明显恶化,因此对于 LOFAD 患者早期治疗尤为重要。

### 3 结语与展望

PSEN1、PSEN2、APP 基因上不同位点突变以及不同临床表现的陆续发现,一方面肯定了 FAD 具有遗传异质性。对 FAD 临床表现的更进一步的掌握不仅有利于与额颞叶痴呆、精神心理疾病的鉴别,还能引导发现新的致病基因,深入对基因多态性的研究,以及较早的对疾病进行干预及诊断,延缓病情的恶化,具有十分重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(2): 168-174.
- [2] Clarimon J, Djaldetti R, Lleo A, et al. Whole genome analysis in a consanguineous family with early onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(12): 1986-1991.
- [3] Hooli BV, Kovacs Vajna ZM, Mullin K, et al. Rare autosomal copy number variations in early onset familial Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2013, 1-6.
- [4] Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1995, 375(6534): 754-760.
- [5] Brickell KL, Leverenz JB, Steinbart EJ, et al. Clinicopathological concordance and discordance in three monozygotic twin pairs with familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2007, 78(10): 1050-1055.
- [6] Bernardi L, Tomaino C, Anfossi M, et al. Late onset familial Alzheimer's disease: novel presenilin 2 mutation and PS1 E318G polymorphism. *J Neurol*, 2008, 255(4): 604-606.
- [7] Zuchner S, Gilbert JR, Martin ER, et al. Linkage and association study of late onset Alzheimer disease families linked to 9p21.3. *Ann Hum Genet*, 2008, 72(6): 725.
- [8] Cruchaga C, Chakraverty S, Mayo K, et al. Rare variants in APP, PSEN1 and PSEN2 increase risk for AD in late onset Alzheimer's Disease Families. *PLoS ONE*, 2012, 7(2): e31039.
- [9] Joshi A, Ringman JM, Lee AS, et al. Comparison of clinical characteristics between familial and nonfamilial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol*, 2012, 259(10): 2182-2188.
- [10] Tortosa EG, Barquero S, Baron M, et al. Alzheimer's Disease Caused by presenilin 1 Mutations. *J Alzheimer's Dis*, 2010, 19(3): 873-884.
- [11] Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain*, 2010, 133(Pt4): 1143-1154.
- [12] Piscopo P, Marcon G, Piras MR, et al. A novel PSEN2 mutation associated with a peculiar phenotype. *Neurology*, 2008, 70(17): 1549-1554.
- [13] Marcon G, Di Fede G, Giaccone G, et al. A Novel Italian Presenilin 2 Gene Mutation with Prevalent Behavioral Phenotype. *J Alzheimer's Dis*, 2009, 16(3): 509-511.
- [14] Wu LY, Rosa-Neto P, Hsiung GYR, et al. Early Onset Familial Alzheimer's Disease. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39(4): 436-445.
- [15] Ryan N, Rossor MN, Fox NC, et al. Characterising the clinical phenotype of Familial Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: e4.
- [16] Jang H, Arce FT, Ramachandran S, et al. Familial Alzheimer's Disease Osaka Mutant(ΔE22) β Barrels Suggest an Explanation for the Different Aβ1-40/42 Preferred Conformational States Observed by Experiment. *J Physical Chemistry*, 2013, 117: 11518-11529.
- [17] Holmes C, Lovestone S. The clinical phenotype of familial and sporadic late onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17(2): 146-149.