

- mate-induced asthma, 'hot-dog headache', pugilistic Alzheimer's disease, and other disorders. *Med Hypotheses*, 1992, 38(3): 185-188.
- [16] Van den Schueren BJ, Verbrugge FH, Verbesselt R. No arguments for increased endothelial nitric oxide synthase activity in migraine based on peripheral biomarkers. *Cephalalgia*, 2010, 30(11): 1354-1365.
- [17] Rossoni de Oliveira V, Camboim Rockett F. Body mass index, abdominal obesity, body fat and migraine features in women. *Nutr Hosp*, 2013, 28(3): 1115-1120.
- [18] Cavestro C, Mandrino S. Thrombophilic disorders in migraine. *Front Neurol*, 2014, 5: 120.
- [19] Rajan R, Ahluwalia J, Lal V. Prothrombotic states in migraine. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(8): 851-856.
- [20] Mathew PG, Dun EC, Luo JJ. A cyclic pain: the pathophysiology and treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68: 130-140.
- [21] Aydinlar EI, Dikmen PY. IgG-based elimination diet in migraine plus Irritable Bowel Syndrome. *Headache*, 2013, 53(3): 514-525.
- [22] Yorns WR Jr, Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol*, 2013, 20(3): 188-193.
- [23] Colombo B, Saraceno L, Comi G. Riboflavin and migraine: the bridge over troubled mitochondria. *Neurol Sci*, 2014, 35(1): 141-144.
- [24] Markley HG. CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection. *Headache*, 2012, 52(2): 81-87.
- [25] Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 2002, 22(2): 137-141.
- [26] Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache*, 2007, 47(1): 73-80.
- [27] Magis D, Ambrosini A, Sandor P. A randomized double-blind placebo-controlled trial of thioctic acid in migraine prophylaxis. *Headache*, 2007, 47(1): 52-57.
- [28] Samaie A, Asghari N, Ghorbani R, et al. Blood magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study. *Pan Afr Med J*, 2012, 11: 46.
- [29] Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(3): 369-379.
- [30] Camboim Rockett F, Castro K, Rossoni de Oliveira V. Perceived migraine triggers; do dietary factors play a role? *Nutr Hosp*, 2012, 27(2): 483-489.
- [31] Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol*, 2007, 178(1): 27-32.

## PITX3 基因多态性与帕金森病相关性的研究进展

孙晓倩 孟宪月 综述 李雪莉 审校

泰山医学院聊城临床学院/聊城市人民医院神经内科, 山东省聊城市 252000

**摘要:** PITX3 基因是垂体同源盒基因家族的成员之一, 其表达产物在中脑黑质多巴胺 (DA) 能神经元终末分化和生存维持中起关键作用。诸多研究表明 PITX3 单核苷酸多态性 (SNP) 与帕金森病 (PD) 有关。已经报道的 PITX3 基因有三个 SNP 位点, 分别为 rs2281983、rs4919621 和 rs3758549, 有学者认为 PITX3 基因 rs3758549 基因的多态可能是 PD 的危险因素, 但也有研究认为两者并无关联。而多项研究证实 PITX3 基因 rs2281983 和 rs4919621 的基因多态性不是 PD 的危险因素。

**关键词:** PITX3 基因; 基因多态性; 帕金森病; 研究进展

1817 年英国医师 James Parkinson 首次报道了帕金森病 (Parkinson's disease, PD), 其主要病理学

改变主要为以中脑黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc) 为主的多巴胺 (dopamine, DA) 能

收稿日期: 2015-09-06; 修回日期: 2015-11-19

作者简介: 孙晓倩 (1989-), 女, 硕士研究生, 主要从事帕金森病的研究。E-mail: sunxiaoq168@163.com。

通讯作者: 李雪莉 (1974-), 女, 主任医师, 硕士生导师, 博士, 主要从事帕金森病的研究。E-mail: lixueli2001@163.com。

神经元的进行性丢失以及胞浆内出现包涵体物质即路易小体 (Lewy body)。PD 是一种发生于中老年人中枢神经系统的退行性疾病,以静止性震颤、肌肉僵直、运动迟缓、姿势步态异常为主要临床特征,也可出现情绪障碍、嗅觉障碍、认知功能下降等非运动症状,严重影响患者的工作、学习和生活,降低了患者的生活质量。PD 在 40 岁以上人群中发病率为 0.1% 左右,65 岁以上人群的发病率可高达 2%,其较高的发病率和伤残率给家庭和社会带来了极大的负担。近年来,全基因组分析发现了多种与 PD 的发生可能相关的基因,如  $\alpha$ -突触核蛋白基因 (SNCA)<sup>[1]</sup>、富亮氨酸重复激酶基因 (leucine-rich repeat receptor-like kinase gene, LRRK)、帕金森病致病基因 (Parkin)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶 (PTEN) 诱导激酶基因 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 和泛素羧基末端水解酶 (ubiquitin COOH-terminal hydrolase-L1, UCH-L1) 等,它们分布在不同的染色体上,且具有多个不同的突变位点,很可能存在与 PD 有关的基因多态性,从而影响 PD 的发病过程。寻找更多 PD 相关基因并研究其基因多态性,对 PD 的基因诊断和治疗至关重要。有学者发现 PITX3 基因多态性可增加 PD 的易感性。本文就 PITX3 基因多态性与帕金森病相关性综述如下。

## 1 PITX3 的结构与生理功能

### 1.1 PITX3 的结构

PITX3 属于垂体同源家族的一种同源域包涵转录因子<sup>[2]</sup>,由 Semina 和 Smidt 分别于 1996 年和 1997 年发现,在多个物种中的表达高度保守,与 PITX1 和 PITX2 两个高度同源的蛋白构成了 PITX 亚家族。小鼠 PITX3 基因位于 19 号染色体,其中包括四个外显子三个内含子,其 cDNA 长度为 1379bp,蛋白长度为 302 氨基酸。在人体中 PITX3 基因位于 10 号染色体,同样也包括四个外显子,cDNA 长度为 1407bp,蛋白长度也是 302 氨基酸<sup>[3]</sup>。小鼠 PITX3 蛋白与人类 PITX3 蛋白一致性达 98%,因此,国内外学者均通过小鼠基因水平进行人体 PITX3 基因的相关探测研究。

### 1.2 PITX3 的生理功能

PITX3 参与多巴胺能神经元的产生、维持和存活,在中脑 SNpc 多巴胺能神经元的发育中有重要作用,是其特异性的转录因子<sup>[4]</sup>。Solís 等<sup>[5]</sup>通过 PITX3 基因敲除小鼠研究发现,PITX3 在中脑 SNpc

和中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 高度限制性和组成性的表达。在小鼠发育过程中由于 PITX3 缺失可以导致黑质纹状体通路的缺失,中脑黑质区多巴胺能神经元数量显著减少,多巴胺能神经元的发育及功能出现显著障碍,中脑黑质多巴胺能神经元及黑质纹状体通路不能正常发育<sup>[6]</sup>。同时有研究显示 PITX3 能够激活酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的转录,也是影响黑质纹状体多巴胺能神经元中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 表达的重要介质。

## 2 PITX3 的基因多态性

在生物群体中,基因多态性现象十分普遍,通常把其分为 DNA 片段长度多态性、DNA 重复序列多态性、单核苷酸多态性 (SNPs) 三大类。研究发现,SNPs 可以引起基因核苷酸的改变,从而改变 PITX3 基因与其他基因的结合位点,影响其他信号分子的表达,阻碍信号通路的传递进而影响正常生理功能<sup>[7]</sup>。文献已经报道的 PITX3 基因有三个 SNP 位点,分别为 rs2281983、rs4919621 和 rs3758549,其扩增片段大小分别为 234 bp、268 bp 和 264 bp。研究显示中国汉族人群中 PITX3 基因 rs2281983 位点和 rs3758549 位点均有 CC、TC、TT 三种基因型,PITX3 基因 rs4919621 位点存在 AA、TA、TT 三种基因型。近期桂雅星等<sup>[8]</sup>筛查出新的 PITX3 同义 SNPc. 219G > A 可能与帕金森病致病相关联,但其具体相关性还有待深入筛查与研究。

## 3 PITX3 基因多态性与帕金森病的关系

PITX3 基因多态性被发现以来,研究者对其与 PD 的相关性进行了大量的研究,通过动物实验研究显示 PITX3 基因多态性通过影响多巴胺能神经元的早期变性,从而影响 PD 的易感性。有学者经小鼠实验证实 PITX3 基因可显著增加神经干细胞来源的多巴胺神经元的数量,PITX3 对于小鼠胚胎 11.5 d 之后多巴胺能神经元从中脑区迁移出去是必需的。PITX3 有利于神经干细胞存活并区分多巴胺能神经元<sup>[9]</sup>。PITX3 基因多态性可导致多巴胺能神经元的发育及功能出现显著障碍,增加罹患 PD 的风险。通过对不同种族和地区人群的实验研究,探测筛查出与 PD 相关的多个 PITX3 基因位点,得出的结论不尽相同。尽管对 PITX3 基因的不同基因位点的研究存在争议,但大量研究提示

PITX3 基因多态性可能确实与 PD 的发生相关。因此,很多学者致力于 PD 相关基因多态性的筛查及关联分析,现已成为研究帕金森病相关基因及其功能的主要手段。

### 3.1 国内 PITX3 基因多态性与 PD 相关性的研究现状

林庆玲等<sup>[10]</sup>通过多重连接酶检测反应(ligase detection reaction, LDR)法,分析了509例迟发散发性帕金森病患者和494例正常对照者中PITX3基因单核苷酸多态性(SNPs)位点rs2281983、rs4919621和rs3758549。结果证实三者与迟发散发性PD无关联,进而提出中国人群中,PITX3基因不是迟发散发性PD的易感因素。该结论与Yu等<sup>[11]</sup>报道的在中国人群中rs3758549与迟发性PD无关的结果一致。刘佳等<sup>[12]</sup>通过应用限制性片段长度多态性分析(restriction fragment length polymorphism, RFLP)和直接测序方法对512例中国大陆的散发性PD患者和506名健康人的PITX3基因rs2281983、rs4919621和rs3758549三个单核苷酸多态性位点进行检测,得出与林庆玲等<sup>[10]</sup>和Yu等<sup>[11]</sup>研究的结果不同的结论,PITX3基因rs3758549基因的多态可能是中国人群迟发性帕金森病的危险因素,而rs2281983和rs4919621多态不是中国人群散发性帕金森病的危险因素。

近期吴晋等<sup>[13]</sup>采用多重连接酶反应的方法,选择江苏地区汉族的215例PD患者作为实验组,250例同期健康体检者作为对照组,检测2实验组PITX3基因中2个SNP位点rs2281983和rs3758549基因分布,分析各基因型、等位基因频率、单倍型与PD易感性的关系。得出的结果显示江苏地区汉族人群中,PITX3基因的rs3758549位点基因型分布和等位基因频率与PD易感性之间有显著关联性,PITX3基因的单倍型TT可能与PD易感性相关。

桂雅星等<sup>[8]</sup>采用ABI-3100测序仪对全部PITX3基因多态性进行PCR测序,对356例散发性PD患者和300例健康老年人对照实验研究表明,PITX3基因多态性与帕金森病显著关联,也进一步筛查出一项PITX3基因新的基因多态性c.219G>A与帕金森病相关联,同时通过研究提出既往文献报道的PITX3基因三个SNPs位点(rs2281983、rs4919621和rs3758549)与PD无明显关联的观点。

### 3.2 国外 PITX3 基因多态性与 PD 相关性的研究现状

Fuchs等<sup>[14]</sup>在699位PD患者和699位健康人中重复检测了7个相关SNPs,结果发现在PITX3基因的启动子区域的一个SNPs位点rs3758549C>T与PD相关联,为潜在风险的等位基因。该等位基因的调节异常可能增加PD易感性。Bergman等<sup>[15]</sup>通过对瑞典361例PD患者和333例健康老年人基因型PITX3 SNPs位点rs3758549测序发现,PITX3基因多态性可能与早发性PD相关,与Fuchs等<sup>[14]</sup>临床研究的结果相一致。Haubenberger等<sup>[16]</sup>通过对澳大利亚365例PD患者和418例健康老年人基因型对照分析,检测出整个基因组区域中PITX3和EN1基因相关的9个SNPs,发现PITX3 SNPs rs3758549位点与PD之间有强相关性,此外,还提出其与帕金森病发病年龄无关。该项研究为PITX3和EN1基因多态性作为散发性PD的潜在遗传危险因素提供了进一步的证据。

Le等<sup>[17]</sup>在265例北美PD患者和210例健康对照实验中检测了PITX3基因SNPs rs2281983和rs4919621位点。研究发现rs2281983位点的C/T型和rs4919621位点的A/T型在PD患者中明显增多,该变化在早发性PD患者中更加明显。

Qiu等<sup>[18]</sup>通过对不同种族和年龄组PD发病情况分析提出,在亚洲人群中,PITX3 SNPs rs3758549位点与帕金森病易感性显著相关,在白种人群中与PD易感性无明显相关关系。而通过对亚洲人群中早发性PD和迟发性PD的研究发现PITX3 SNPs rs3758549位点多见于早发性PD,从而得出结论,种族与发病年龄对PD的发生有重要影响,PITX3 SNPs rs3758549位点可能与亚洲人群中PD的发生相关,在亚洲人群中的早发性PD发病相关性尤为显著。该分析有助于协助我们找到PD高危人群预防或治疗的理想途径。

## 4 结语和展望

目前PITX3基因多态性与PD的相关性研究有限,其研究结果存在较多争议,考虑可能与以下因素有关:①PD是多基因遗传病,致病因素复杂,单一基因的改变并不足以揭示其发病机制;②不同种族之间等位基因频率存在较大差异;③不同区域、国家对实验研究对象的选择标准不同。总之,PD与基因多态性的关联存在种族、区域特征的差异性,不同人群的PD遗传背景也不尽相同。因此,

对于 PD 的研究需在不同区域、不同种族中进行大量多基因、多位点的筛查检测工作,深入研究基因组信息的作用,进而阐明 PD 发病机制。建立客观和可靠的诊断手段,同时探究非常有效而不良反应少的治疗药物及治疗方法。PITX3 基因多态性与 PD 的相关性仍然需要以群体为基础的大样本的基因遗传和基因结构分析,研究其相关机制为 PD 预防、诊断、治疗、随访以及判断预后提供准确依据,为解除 PD 病人的痛苦带来新的希望。

#### 参 考 文 献

- [1] 冯娅,吴云成. 线粒体功能异常在帕金森病发病机制中的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(4): 349-352.
- [2] Papanikolaou T, Amano T, Lenington J, et al. In-vitro analysis of Pitx3 in mesodiencephalic dopaminergic neuron maturation. Eur J Neurosci, 2009, 29(12): 2264-2275.
- [3] 张振. Nurr1 基因激活剂在帕金森病模型中的神经保护机制研究. 山东大学, 2012.
- [4] Cisbani G, Drouin-Ouellet J. Cystamine/cysteamine rescue the dopaminergic system and show neurorestorative properties in an animal model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis, 2015, 82: 430-444.
- [5] Solís O, Espadas I, Del-Bel EA, et al. Nitric oxide synthase inhibition decreases L-DOPA-induced dyskinesia and the expression of striatal molecular markers in Pitx3 (-/-) aphakia mice. Neurobiol Dis, 2015, 73: 49-59.
- [6] Ding S, Li L, Zhou FM. Nigral dopamine loss induces a global upregulation of presynaptic dopamine D1 receptor facilitation of the striatonigral GABAergic output. Neurophysiol, 2015, 113(6): 1697-1711.
- [7] Gatt AP, Jones EL, Francis PT, et al. Association of a polymorphism in mitochondrial transcription factor A (TFAM) with Parkinson's disease dementia but not dementia with Lewy bodies. Neurosci Lett, 2013, 557(Pt B): 177-180.
- [8] Gui Y, Zhao Y, Liu H, et al. A novel synonymous SNP in PITX3 is associated with Parkinson's disease in Chinese population. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13521.
- [9] Sunberg M, Isacson O. Advances in stem-cell-generated transplantation therapy for Parkinson's disease. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(4): 437-453.
- [10] 林庆玲,蔡彦宁,丁晖,等. 中国人群 pitx3 基因多态性与晚发散发性帕金森病的相关研究. 首都医科大学学报, 2011, 32(6): 764-766.
- [11] Yu LH, Lin ZF, Liu Y, et al. The transcription factor pitx3 is a risk modifier for Parkinson's disease in a Chinese Han Population. Eur J Neurol, 2011, 18(5): 778-783.
- [12] Liu J, Sun QY, Tang BS, et al. PITX3 gene polymorphism is associated with Parkinson's disease in Chinese population. Brain Res, 2011, 1392: 116-120.
- [13] 吴晋,潘风华,鲁翔. Pitx3 基因多态性与帕金森病易感性的相关性研究. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(10): 1050-1053.
- [14] Fuchs J, Mueller JC, Lichtner P, et al. The transcription factor PITX3 is associated with sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 2009, 30(5): 731-738.
- [15] Bergman O, Hakansson A, Westberg L, et al. PITX3 polymorphism is associated with early onset Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 2010, 31(1): 114-117.
- [16] Haubenberger D, Reinthaler E, Mueller JC, et al. Association of transcription factor polymorphisms PITX3 and EN1 with Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 2011, 32(2): 302-307.
- [17] Le W, Nguyen D, Lin XW, et al. Transcription factor PITX3 gene in Parkinson's disease. Neurobiol Aging, 2011, 32(4): 750-753.
- [18] Qiu G, Fu C, Liang GH. Association between PITX3 promoter polymorphism and risk of Parkinson's disease: the impact of ethnicity and onset age. Neurosci Lett, 2014, 561: 128-133.