

## 单核苷酸多态性 SNCA rs356221 对帕金森病认知功能的影响

夏静

四川绵阳四〇四医院神经内科,四川 绵阳 621000

**摘要:**目的 探讨单核苷酸多态性 SNCA rs356221 与帕金森病患者认知功能之间的关系。方法 共收集 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在四川绵阳四〇四医院神经内科帕金森病专科门诊就诊的帕金森病患者 361 例。所有患者均接受神经心理学评估(包括听觉词语学习测试,AVLT)、简易精神状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知评估(MoCA)和 Stroop 色词测验(SCWT)。利用 SNaPShot 方法进行 SNCA rs356221 的基因分型。结果 利用 SCWT 量表,发现卡片 C 耗时 SNCA rs356221 携带者组较 SNCA rs356221 野生型组耗时延长( $199.80 \pm 0.15$  s vs  $153.40 \pm 0.15$  s,  $P < 0.001$ )。SNCA rs356221 携带者组的干扰指数要比 SNCA rs356221 野生型组显著增高( $3.75 \pm 0.15$  vs  $2.88 \pm 0.24$ ,  $P < 0.001$ )。结论 SNCA rs356221 单核苷酸多态性对帕金森病的执行功能有一定的影响。

**关键词:** 帕金森病; 执行功能; 认知功能; 单核苷酸多态性

中图分类号: R742.5

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.017

## Influence of SNCA rs356221 single nucleotide polymorphism on cognitive function in Parkinson's disease

XIA Jing. Department of Neurology, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China. Email: xiayixin420@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the association between SNCA rs356221 single nucleotide polymorphism and cognitive function in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 361 PD patients who attended the special clinic of PD in Department of Neurology, Sichuan Mianyang 404 Hospital, from January 2015 to December 2018 were enrolled. All patients received neuropsychological assessments (including Auditory-Verbal Learning Test), Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Stroop color-word test (SCWT). The SNaPShot method was used to determine the genotype of SNCA rs356221. **Results** The results of SCWT showed that the patients carrying SNCA rs356221 spent a significantly longer time in identifying Card C than those carrying wild-type SNCA rs356221 ( $199.80 \pm 0.15$  s vs  $153.40 \pm 0.15$  s,  $P < 0.001$ ). The patients carrying SNCA rs356221 had a significantly higher interference index than those carrying wild-type SNCA rs356221 ( $3.75 \pm 0.15$  vs  $2.88 \pm 0.24$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** SNCA rs356221 single nucleotide polymorphism has certain influence on the executive function of PD patients.

**Key words:** Parkinson's disease; executive function; cognitive function; single nucleotide polymorphism

帕金森病(Parkinson's disease)作为常见的神经退行性运动障碍性疾病,临床症状主要包括运动症状及非运动症状<sup>[1-3]</sup>。认知功能障碍在其中很常见,其影响因素众多<sup>[4-6]</sup>。高龄、疾病的晚发、长病程及运动症状严重等均为帕金森病认知功能障碍的危险因素<sup>[6-10]</sup>。随着基因高通量测序技术的发

展,借助全基因组关联分析(genomewide association study)等技术,与帕金森病发病相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism)被陆续挖掘出来,SNCA rs356221 就是其中之一。然而,SNCA rs356221 在临床表型中的作用并不明确。因此,本研究采用神经心理学评估来检测 SNCA

收稿日期:2020-01-10;修回日期:2020-04-11

作者简介:夏静(1983-),女,主治医师,本科,主要从事脑血管病及神经系统退行性疾病的研究。Email:xiayixin420@sina.com。

rs356221 携带者与 SNCA rs356221 野生型患者的认知功能, 并进行比较, 以评估其与认知功能之间的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本研究收集了 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在四川绵阳四〇四医院神经内科帕金森病专科门诊就诊的帕金森病患者 361 例。

帕金森病的入组标准为: ①符合英国帕金森病协会脑库临床诊断标准; ②无心、肝、肺、肾等内科疾病; ③利用汉密尔顿焦虑量表及汉密尔顿抑郁量表排除焦虑症及抑郁症, 即汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAMA) 评分 < 11 分, 汉密尔顿抑郁量表-17 项 (Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD) 评分 < 7 分; ④排除色弱及色盲; ⑤充分知情同意并签署知情同意书。

为进一步比较, 本研究于 2020 年 4 月在四川绵阳四〇四医院周边社区对健康人群进行检测。健康人群的入组标准为: ①排除帕金森病等神经系统疾病; ②无心、肝、肺、肾等内科疾病; ③利用汉密尔顿焦虑量表及汉密尔顿抑郁量表排除焦虑症及抑郁症, 即 HAMA 评分 < 11 分, HAMD 评分 < 7 分; ④排除色弱及色盲; ⑤充分知情同意并签署知情同意书。

本研究为横断面研究, 经四川绵阳四〇四医院医学伦理委员会批准, 批准号: 2014-001。所有受试者自愿入组参加本研究, 签署知情同意书, 并可随时退出本研究, 研究数据保密。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床症状评定 应用 Hoehn-Yahr 分期评价帕金森病的严重程度。应用运动障碍协会的统一帕金森病评定量表第三部分 (movement disorders society-unified Parkinson's disease rating scale-III, MDS-UPDRS-III) 评价帕金森病组患者的运动功能<sup>[11]</sup>。

1.2.2 抑郁和焦虑状态评定 应用 HAMA 评定受试者有无焦虑状态, 应用 HAMD 评定受试者有无抑郁状态<sup>[12]</sup>。

1.2.3 智能状态评定 利用简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分和北京

版蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评分评价所有受试者的智能情况。

1.2.4 执行和记忆功能评定 利用 Stroop 色词测验 (Stroop Color Word Test, SCWT) 评定患者的执行功能, 计算干扰指数<sup>[13]</sup>。其中, 干扰指数为卡片 C 所需时间与卡片 A 所需时间之比。利用听觉词语学习测试 (Auditory Verbal Learning Test, AVLT) 评定患者的记忆功能<sup>[14]</sup>。

所有量表评估时间均为帕金森病专科门诊时, 均在下午 2 时至 5 时进行评估。评估时患者均处于开期。

1.2.5 SNCA rs356221 单核苷酸多态性测定 抽取帕金森病患者外周静脉血 2 ml, 利用酚氯仿法提取 DNA。利用 SNaPshot SNP 分型技术所选样本和位点进行 SNP 位点分型。应用 Primer 5 设计 30 对 PCR 扩增引物和 30 条单碱基延伸引物。PCR 产物经磷酸化酶 (FastAP, Applied biosystems) 和外切酶 I (EXO I, Applied biosystems) 纯化后, 用 ABI 公司的 SNaPshot Multiplex kit 进行延伸反应。延伸产物用磷酸化酶 (FastAP, Applied biosystems) 纯化后在 ABI3730xl (Applied biosystems) 上样。SNP 分型用 GeneMapper 4.0 (Applied biosystems) 来分析。其正向引物为 CTG ACC TTC CAG GGA ATC TGA G, 反向引物为 AAA TTG GCT AGA ATT GCA TAG GG, 延伸引物为 GTT CAT AAG AGA AGC CAT CCT AGT。

### 1.3 统计学方法

运用 R3.5.1 统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组之间比较采用 *t* 检验。计数资料用 [*n* (%)] 表示, 组间比较采用卡方检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SNCA rs356221 携带者与 SNCA rs356221 野生型组间基本资料比较

SNCA rs356221 野生型组有 145 例, SNCA rs356221 携带者有 216 例。两组之间年龄、性别、受教育程度、Hoehn-Yahr 分期、MDS-UPDRS-III 评分、HAMA 评分和 HAMD 评分差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表1 SNCA rs356221 携带者与 SNCA rs356221 野生型组的基本资料比较 [n(%); ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	SNCA rs356221 携带者组(n=216)	SNCA rs356221 野生型组(n=145)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	63.34 ± 11.12	62.76 ± 10.00	-0.509	0.611
性别(例,男/女)	129/87	77/68	1.551	0.213
受教育程度			3.995	0.136
≤6 年	36 (16.67)	32 (22.07)		
6~12 年	115 (53.24)	82 (56.55)		
>12 年	65 (30.09)	31 (21.38)		
病程(年)	5.33 ± 4.01	5.52 ± 4.18	-0.418	0.677
MDS-UPDRS-III 评分(分)	21.26 ± 12.80	22.90 ± 16.55	-0.936	0.350
Hoehn-Yahr 分期			2.695	0.753
1.0	68 (31.48)	41 (28.28)		
1.5	25 (11.57)	22 (15.17)		
2.0	99 (45.83)	70 (48.28)		
2.5	9 (4.17)	5 (3.45)		
3.0	13 (6.02)	5 (3.45)		
4.0	2 (0.93)	2 (1.38)		
5.0	0 (0.00)	0 (0.00)		
家族史	29 (13.43)	20 (13.79)	<0.001	1.000
HAMA 评分(分)	2.66 (2.75)	2.70 (2.69)	-0.134	0.894
HAMD 评分(分)	2.31 (2.26)	2.27 (2.33)	0.187	0.852

2.2 SNCA rs356221 携带者与 SNCA rs356221 野生型组组间神经心理学评估结果比较

两组之间的 AVLT、MMSE 和 MoCA 评分比较,差异无统计学意义。使用 SCWT 量表时,发现卡片 A 耗时在两组之间比较,差异无统计学意义( $P =$

0.885);卡片 C 耗时,SNCA rs356221 携带者组较 SNCA rs356221 野生型组耗时延长,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。SNCA rs356221 携带者组的干扰指数要比 SNCA rs356221 野生型组显著增高,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 2。

表2 SNCA rs356221 携带者与 SNCA rs356221 野生型组的神经心理学结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SNCA rs356221 携带者组(n=216)	SNCA rs356221 野生型组(n=145)	t 值	P 值
AVLT				
短时回忆(N1-N3)	26.72 ± 4.87	26.11 ± 4.68	-1.198	0.232
长时记忆	7.00 ± 2.00	7.28 ± 1.94	1.309	0.192
线索回忆	8.96 ± 2.07	8.71 ± 1.97	-1.149	0.252
再认	21.50 ± 1.65	21.49 ± 1.73	-0.031	0.975
SCWT				
卡片 A 耗时	53.24 ± 3.55	53.29 ± 3.41	0.144	0.885
卡片 C 耗时	199.80 ± 0.15	153.40 ± 15.33	-27.783	<0.001
干扰指数	3.75 ± 0.15	2.88 ± 0.24	-39.321	<0.001
MMSE	27.92 ± 3.09	27.88 ± 2.60	0.135	0.892
MoCA	24.14 ± 4.16	23.93 ± 4.15	0.454	0.650

2.3 健康对照组与 SNCA rs356221 野生型组组间神经心理学评估结果比较

共纳入 102 例健康对照者。健康对照组与 SNCA rs356221 野生型组之间人口学资料的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。健康对照组与 SNCA

rs356221 野生型组比较 SCWT 卡片 A 和卡片 C 的完成时间,差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。两组之间干扰指数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 健康对照组与 SNCA rs356221 野生型组的基本人口学资料及神经心理学结果比较 [n(%); ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	健康对照组 (n = 102)	SNCA rs356221 野生型组 (n = 145)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	61.61 $\pm$ 10.23	62.76 $\pm$ 10.00	-0.858	0.392
性别 (例,男/女)	41/61	77/68	3.498	0.061
受教育程度			0.349	0.840
$\leq$ 6 年	21 (20.59)	32 (22.07)		
6 ~ 12 年	56 (54.90)	82 (56.55)		
> 12 年	25 (24.51)	31 (21.38)		
家族史	7 (6.86)	20 (13.79)	2.285	0.131
HAMA 评分 (分)	2.05 $\pm$ 2.58	2.70 $\pm$ 2.69	-1.706	0.090
HAMD 评分 (分)	1.92 $\pm$ 2.24	2.27 $\pm$ 2.33	-1.343	0.181
AVLT				
短时回忆 (N1-N3)	25.80 $\pm$ 4.70	26.11 $\pm$ 4.68	-0.505	0.614
长时记忆	7.26 $\pm$ 1.97	7.28 $\pm$ 1.94	-0.082	0.934
线索回忆	8.84 $\pm$ 1.92	8.71 $\pm$ 1.97	0.530	0.597
再认	21.57 $\pm$ 1.70	21.49 $\pm$ 1.73	0.356	0.722
SCWT				
卡片 A 耗时	48.34 $\pm$ 3.46	53.29 $\pm$ 3.41	-11.17	<0.001
卡片 C 耗时	136.90 $\pm$ 14.33	153.40 $\pm$ 15.33	-8.691	<0.001
干扰指数	2.83 $\pm$ 0.24	2.88 $\pm$ 0.24	-1.512	0.132
MMSE	28.15 $\pm$ 3.14	27.88 $\pm$ 2.60	0.570	0.570
MoCA	24.46 $\pm$ 3.83	23.93 $\pm$ 4.15	0.614	0.540

3 讨论

通过神经心理学工具,我们发现 SNCA rs356221 与 SCWT 的卡片 C 完成时间及干扰指数有关,这提示 SNCA rs356221 可能干扰额叶功能。

SNCA 对帕金森病认知功能特别是执行功能有影响。在巴西帕金森病患者中,SNCA rs2583988 T、rs356219 G 和 rs2736990 T 与认知障碍有关<sup>[15]</sup>。SNCA Rep1 263 携带者的认知功能也更差<sup>[16]</sup>。在 SNCA p. A53V 的家族性帕金森病家系中,可发现认知功能减退<sup>[17]</sup>。通过<sup>[123I]</sup> FP-CIT 显像,可发现 APOE2、SNCA、COMT 和 GBA 可影响帕金森病患者额叶-纹状体功能障碍<sup>[18]</sup>。

SNCA 所编码的  $\alpha$ -突触核蛋白对帕金森病认知障碍也具有影响。 $\alpha$ -突触核蛋白与细胞核肌蛋白交互作用,通过 mGluR5 及 NMDAR2B 通路,对认知功能产生影响<sup>[19]</sup>。此外,在帕金森病痴呆的患者中,血浆  $\alpha$ -突触核蛋白含量相比帕金森病伴轻度认知障碍及正常认知功能的帕金森病患者显著增高<sup>[20]</sup>,这也提示  $\alpha$ -突触核蛋白在帕金森病中发挥一定作用及血浆  $\alpha$ -突触核蛋白水平可提示帕金森病认知功能障碍。

本研究还具有一定的局限性。首先,我们采用的认知功能检查不够全面,诸如视空间、语言等量表并没有纳入在本次研究中,还需要更多的神经心理学检查方法来进行评估。其次,我们仅评价了一

个单核苷酸多态性对帕金森病认知功能的影响,至于 SNCA 基因其他单核苷酸多态性对帕金森病认知功能的影响及其他基因对帕金森病认知功能的影响我们并没有进行探索。帕金森病认知功能的受影响因素是多方面的,后续的研究可能将对此进行深入的探讨。再次,本研究的样本量偏小,需要进行更大的研究及多中心研究。

综上所述,SNCA rs356221 单核苷酸多态性对帕金森病的执行功能具有一定的影响。目前,其相关具体机制的研究还不完善,未来需要通过现代神经生物技术与神经心理学评估的方法,进一步探索其背后的机制,为防治帕金森病认知功能障碍提供理论依据和策略。

参 考 文 献

[1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.

[2] 王谌菲,袁德智,张晓天,等. 脑深部电刺激术联合药物治疗帕金森病有效性和安全性的 meta 分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(4): 358-363.

[3] 田径,罗晓光. 左旋多巴治疗帕金森病发生剂末现象的相关因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(4): 387-390.

[4] Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, et al. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwe-

- gian ParkWest study [J]. *Neurology*, 2009, 72(13): 1121-1126.
- [5] Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN, et al. Cognitive decline in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(4): 605-608.
- [6] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1239-1245.
- [7] Riedel O, Klotzsch J, Spottke A, et al. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD) [J]. *J Neurol*, 2008, 255(2): 255-264.
- [8] Buter TC, Van Den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study [J]. *Neurology*, 2008, 70(13): 1017-1022.
- [9] Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, et al. Frequency of dementia in Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 1996, 53(6): 538-542.
- [10] Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(6): 722-729.
- [11] Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, et al. Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7): 755-763.
- [12] Cui SS, Du JJ, Fu R, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 270.
- [13] Zheng Y, Pei Z, Liu Y, et al. Cognitive Impairments in LRRK2-Related Parkinson's Disease: A Study in Chinese Individuals [J]. *Behav Neurol*, 2015, 2015: 621873.
- [14] Yang K, Shen B, Li DK, et al. Cognitive characteristics in Chinese non-demented PD patients based on gender difference [J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 16.
- [15] Campelo CLC, Cagni FC, De Siqueira Figueredo D, et al. Variants in SNCA Gene Are Associated with Parkinson's Disease Risk and Cognitive Symptoms in a Brazilian Sample [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 198.
- [16] Corrado L, De Marchi F, Tunesi S, et al. The Length of SNCA Rep1 Microsatellite May Influence Cognitive Evolution in Parkinson's Disease [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 213.
- [17] Yoshino H, Hirano M, Stoessl AJ, et al. Homozygous alpha-synuclein p. A53V in familial Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 57: 248. e7-e12.
- [18] Huertas I, Jesus S, Garcia-Gomez FJ, et al. Genetic factors influencing frontostriatal dysfunction and the development of dementia in Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175560.
- [19] Ferreira DG, Temido-Ferreira M, Vicente Miranda H, et al. alpha-synuclein interacts with PrP(C) to induce cognitive impairment through mGluR5 and NMDAR2B [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(11): 1569-1579.
- [20] Lin CH, Yang SY, Horng HE, et al. Plasma alpha-synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(10): 818-824.