

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.015
文章编号: 1005-8982 (2021) 09-0077-06

临床研究·论著

IL-6基因多态性与帕金森病预后的关系

张英丽, 王维, 谭淑慧

(聊城市人民医院 神经内科, 山东 聊城 252004)

摘要: 目的 探讨IL-6基因rs1800796多态性与帕金森病预后的关系。**方法** 收集2017年1月—2019年12月聊城市人民医院就诊的帕金森病患者80例作为帕金森病组; 同期收集该院体检的健康志愿者50例作为对照组。检测患者IL-6基因C-572G位点(rs1800796)的多态性, 比较两组研究对象基因型频率和等位基因频率的差异, 分析IL-6不同基因型帕金森患者经美多巴治疗后的疗效差异。**结果** 帕金森病组IL-6基因C-572G位点(rs1800796)CC野生型和等位基因C频率低于对照组(均 $P < 0.05$), 而GG纯合型和等位基因G频率高于对照组(均 $P < 0.05$)。美多巴治疗前、后UPDRS、PDQ-39、MMSE和MoCA评分CC型最低, CG型次之, 而GG型最高($P < 0.05$)。**结论** IL-6基因C-572G位点(rs1800796)多态性与帕金森病预后均存在密切的关系, 发生鸟嘌呤核苷酸(G)突变患者具有更为严重的病情。

关键词: 帕金森病; IL-6基因多态性; 预后

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

Relationship between IL-6 gene polymorphism and prognosis of Parkinson's disease

Ying-li Zhang, Wei Wang, Shu-hui Tan

(Department of Neurology, Liaocheng people's Hospital, Liaocheng, Shandong 252004, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between IL-6 gene (*rs1800796*) polymorphism and the clinical features of Parkinson's disease and the prognosis of Madopar treatment. **Methods** From January 2017 to December 2019, 80 patients with Parkinson's disease (PD group) were collected in our hospital, and 50 healthy volunteers who came to our hospital for physical examination at the same time were selected as the control group. The differences of genotype frequency and allele frequency between the two groups were compared, and the therapeutic effect of different IL-6 genotypes after Madopar treatment was analyzed. **Results** The percentages of CC wild type and allele C frequency at C-572G site of IL-6 gene (*rs1800796*) in patients with Parkinson's disease were lower than those in control group, while the frequencies of GG homozygote and allele G were higher than those in control group ($P < 0.05$). The serum IL-6, UPDRS, PDQ-39, MMSE, and MOCA scores were the lowest in CC group, followed by CG group and the highest in GG group ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of Madopar on Parkinson's disease is remarkable. The C-572G polymorphism of IL-6 gene (*rs1800796*) is closely related to the clinical characteristics of Parkinson's disease and the prognosis of Madopar treatment. Patients with guanine nucleotide (G) mutation have more serious disease condition.

Keywords: Parkinson disease; polymorphism, genetic, IL-6; prognosis

收稿日期: 2020-12-2

目前,关于帕金森病发生的病理学研究认为,由于中枢神经系统黑质多巴胺能神经元变性死亡导致机体神经运动功能障碍,从而出现典型的帕金森病临床表现^[1]。然而,导致黑质多巴胺能神经元变性死亡和帕金森病发生的起始因素尚不清楚^[2-3]。大量流行病学研究认为,其发生机制可能与环境、遗传等因素的相互作用有关^[4]。近年来,随着基因测序技术的成熟和普及,研究发现基因中存在大量的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),且SNP与多种疾病的发生存在密切相关性^[5-6]。例如,研究发现细胞分化蛋白 *sept14* 基因的SNP位点 rs73701167与鲁西南地区汉族人群帕金森病的发生具有密切相关性,其中等位基因C可能是发病的重要危险因素。亦有研究认为 *PITX3* 基因多态性与帕金森病存在密切相关性^[7]。因此,探寻帕金森病发生、发展和治疗预后相关的SNP,对帕金森病的治疗和疗效评估具有重要意义。

为此,本文探讨 *IL-6* 基因 rs1800796 多态性与帕金森病预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2017年1月—2019年12月聊城市人民医院就诊的帕金森病患者80例作为帕金森病组,同期收集本院体检的健康志愿者50例作为对照组。纳入标准:①结合患者临床表现、体征和影像学表现,确诊为帕金森病;②患者符合美多巴治疗适应证;③患者及家属了解研究内容和目的,愿意配合本调查研究。排除标准:①患者存在慢性炎症疾病,尤其是 *IL-6* 水平的异常升高现象;②患者存在严重的心肺肝肾功能不全疾病。两组研究对象的性别构成、年龄、收缩压及舒张压比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组研究对象一般临床资料的比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
帕金森病组	80	51/29	67.9 ± 10.7	131.5 ± 23.6	92.5 ± 10.3
对照组	50	28/22	66.8 ± 10.5	128.9 ± 23.1	91.3 ± 10.2
χ^2/t 值		0.775	0.612	0.856	0.625
P 值		0.298	0.533	0.571	0.577

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器 超低温-80℃冰箱(上海辅泽商贸有限公司),垂直层流超净工作台(济南博航科学仪器有限公司),全自动RT-PCR仪(美国ABI公司),低速离心机(上海翊圣生物科技有限公司),15 ml离心管、20 ml量筒、震荡器、吸水纸等。

1.2.2 等位基因鉴别 首先抽取两组研究对象肘静脉血2 ml,置于含有乙二胺四乙酸二钠(ethyl-ene-diamine-tetra-acetate, EDTA)的抗凝管中,采用人外周血DNA提取试剂盒(上海生工生物科技有限公司)提取各研究对象基因组DNA。通过NCBI gene数据库检索 *IL-6* 的基因序列,采用 primer 5 软件设计覆盖C-572G位点正反向的特异性引物,正向:5'-CGACGCGCTCAGTCCCCGGTG-3',反向:5'-GTCGCCACGTTGCACCCTAG-3',长度为

20 bp。采用Takara Taq酶进行PCR反应扩增目的片段,反应体系10 μ l,其中:DNA模板0.4 μ l, Taq DNA聚合酶0.5 μ l, mix反应液2 μ l, 正反向引物各0.2 μ l,加入ddH₂O至10 μ l。PCR程序为:94℃预变性10 min,然后进入40次PCR循环,具体条件如下:94℃变性30 s,50℃退火45 s,72℃延伸30 s,最后72℃延伸10 min。随后将上述PCR产物再次进行纯化、扩增和测序。测序结果采用Sequencer 5.0 Demo软件读取。

1.3 观察指标

分别采用帕金森病综合评分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)、简易精神状态评价量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和帕金森病生活质量问卷(39-item Parkinson disease questionnaire, PDQ-39)评价

患者经美多芭治疗后的疗效。

UPDRS分为4个维度,即精神行为和情绪,日常活动,运动功能,治疗的并发症,下设42个条目,其中前3个维度均采用5级评分法(0~4分),分值与症状严重程度呈正相关。

MMSE分为5个维度,即定向力、语言能力、注意力和计算力、记忆力,分值分别为10、9、5、3、3分,总分30分,分值与认知功能障碍程度呈负相关,分数<27分则为认知功能障碍。

MoCA分为执行功能、记忆、视空间技能、注意与集中、抽象思维、语言、计算和定向力,总分30分,分值与认知障碍程度呈负相关,<26分则为认知障碍。

PDQ-39量表共分为8个维度,即认知、身体活动、精神健康、交流、日常生活行为、社会支持、屈辱感、身体不适,下设39个条目,每个条目均为五级评分法(0~4分),分值与生活质量呈负相关。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较用t检验,多组间比较用单因素方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。通过比值比(\hat{OR})预测基因型及等位基因与帕金森病易感性之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-6基因C-572G位点(rs1800796)基因多态性的比较

根据表2可知,80例帕金森病患者中,CC型30例,CG型27例,GG型23例;而50例正常志愿者中CC型31例,CG型15例,GG型4例。帕金森病组和对照组基因多态性比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,CC型对照组高于帕金森病组,CG型和GG型帕金森病组高于对照组。帕金森病组和对照组等位基因比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,等位基因C频率对照组高于帕金森病组,等位基因G频率帕金森病组高于对照组。

通过比值比(\hat{OR})预测基因型及等位基因与帕金森病易感性之间的关系,并对其发病风险进行比较,CC型野生型的发病优势比为0.605,而GG型纯的发病优势比为3.593,等位基因C频率发病优势比为0.701,G频率发病优势比为2.093。

2.2 不同IL-6基因C-572G位点(rs1800796)基因多态性血清IL-6水平的比较

CC组、CG组、GG组患者血清IL-6水平比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$);与CC组比较,CG组、GG组IL-6水平较高($t = 13.613$ 和 18.989 ,均 $P = 0.000$);与CG组比较,GG组水平较高($t = 10.100$, $P = 0.000$)。见表3。

表2 IL-6基因C-572G位点(rs1800796)基因多态性的比较 例(%)

组别	n	基因型多态性			等位基因占比	
		CC(野生型)	CG(杂合型)	GG(纯合型)	等位基因C频率	等位基因G频率
帕金森病组	80	30(37.50)	27(33.75)	23(28.75)	87(55.0)	73(45.0)
对照组	50	31(62.00)	15(30.00)	4(8.00)	77(78.5)	23(21.5)
χ^2 值			20.198			13.526
P值			0.000			0.000

2.3 L-6基因C-572G位点(rs1800796)多态性帕金森病患者美多芭治疗前后评分比较

80例帕金森病患者经美多芭治疗前,CC型、CG型、GG型患者UPDRS、PDQ-39、MMSE和MoCA评分比较,经方差分析,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与CC型比较,CG型、GG型UPDRS、PDQ-

39、MMSE和MoCA评分均较高($P < 0.05$);与CG型比较,CC型UPDRS、PDQ-39、MMSE和MoCA评分较低,GG型较高($P < 0.05$)。见表4。

80例帕金森病患者经美多芭治疗后,CC型、CG型、GG型患者UPDRS、PDQ-39、MMSE和MoCA评分比较,经方差分析,差异均有统计学

表3 IL-6基因C-572G位点(rs1800796)多态性帕金森病患者血清IL-6水平的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6
CC型	30	3.8 ± 0.6
CG型	27	8.5 ± 1.8
GG型	23	14.3 ± 2.9
F值		13.125
P值		0.000

意义 ($P < 0.05$) ; 与 CC 型比较, CG 型、GG 型 UPDRS、PDQ-39、MMSE 和 MoCA 评分均较高 ($P < 0.05$) ; 与 CG 型比较, CC 型 UPDRS、PDQ-39、MMSE 和 MoCA 评分较低, GG 型较高 ($P < 0.05$)。见表 5。

表4 IL-6基因C-572G位点(rs1800796)多态性帕金森病患者治疗前的评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UPDRS	PDQ-39	MMSE	MoCA
CC型	30	42.38 ± 5.32	59.2 ± 5.9	20.52 ± 1.35	20.33 ± 1.73
CG型	27	45.52 ± 5.85 ^①	63.5 ± 5.8 ^①	21.43 ± 1.52 ^①	21.87 ± 1.85 ^①
GG型	23	47.76 ± 5.96 ^{①②}	67.8 ± 5.3 ^{①②}	22.65 ± 1.67 ^{①②}	23.51 ± 1.96 ^{①②}
F值		13.278	17.298	8.165	15.128
P值		0.000	0.000	0.011	0.000

注: ①与CC型比较, $P < 0.05$; ②与CG型比较, $P < 0.05$ 。

表5 L-6基因C-572G位点(rs1800796)多态性帕金森病患者治疗后的评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	UPDRS	PDQ-39	MMSE	MoCA
CC型	30	30.26 ± 3.28	32.49 ± 2.85	16.25 ± 0.87	17.12 ± 1.05
CG型	27	35.51 ± 3.86 ^①	38.72 ± 3.12 ^①	18.36 ± 0.95 ^①	19.25 ± 1.34 ^①
GG型	23	39.75 ± 4.27 ^{①②}	46.65 ± 3.23 ^{①②}	20.18 ± 0.93 ^{①②}	20.63 ± 1.56 ^{①②}
F值		12.123	13.505	7.123	12.977
P值		0.000	0.000	0.008	0.000

注: ①与CC型比较, $P < 0.05$; ②与CG型比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

帕金森病 (Parkinsons disease, PD) 又称震颤麻痹, 主要表现为静止时手颤抖、运动迟缓、肌强直和姿态不稳, 是神经系统最常见的退行性疾病之一, 其临床发病率高居神经退行性疾病的第2位, 严重威胁老年人的健康和生活方式, 尤以65岁以上的老年人群更为严重^[8-9]。目前, 关于帕金森病发生的具体病因、分子生物学机制均不是很清楚, 但研究均认为其发生是遗传因素和环境因素相互作用所致, 故大量临床流行病学研究主要针对遗传基因和环境因素两方面进行探索^[10]。单核苷酸多态性 (SNP) 是基因组水平上由于单个核苷酸的突变所致的DNA序列改变^[11]。SNP是人类可遗传变异中最常见的一类, 在人类基因组中广泛存

在, 尽管只是单个核苷酸改变, 但特殊部位的核苷酸改变可对整个编码基因的稳定性、生物学活性产生重要的影响, 甚至导致特殊疾病的发生^[12]。例如, 在糖尿病中, 研究发现转化生长因子- β (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 的+869T/C位点多态性具有增强TGF- β_1 稳定性作用, 突变患者具有较高的TGF- β_1 水平, 极易诱发胰岛素抵抗和胰岛细胞损伤, 从而导致糖尿病的发生^[13]。

近年来, 研究发现机体慢性炎症反应与帕金森病的发生密切相关^[14]。白细胞介素-6 (IL-6) 是调控机体炎症反应和免疫应答较为重要的炎症因子之一^[15]。有研究报道IL-6与机体运动存在对应关系, 即IL-6水平随人体离心运动而改变^[16]。同时, IL-6具有促进神经元修复的作用, 而在脑胶质瘤中, 异常高表达的IL-6具有促进肿瘤细胞增

殖、侵袭、抗凋亡等生物学作用^[17-18]。在帕金森病中,部分研究发现帕金森病患者存在异常高表达的*IL-6*水平,尽管*IL-6*具有促进神经元修复功能,但高水平的*IL-6*诱导的炎症反应可加重神经元的损伤,加重帕金森病患者的病情^[19-20]。而且,已有研究发现帕金森病的治疗可有效降低患者*IL-6*水平,如补肾活血通络方剂治疗可有效改善老年帕金森病、痴呆患者认知功能、生活质量,降低患者脑脊液*IL-6*水平^[21]。

鉴于异常高表达的*IL-6*在帕金森病发生、发展中可能具有的促进作用,进一步针对*IL-6*的SNP进行探索^[22]。*C-572G*是目前*IL-6*研究最多的SNP位点之一,即*IL-6*基因组第572胞嘧啶可突变为鸟嘌呤。目前,已有研究发现该位点突变可导致*IL-6*水平的异常升高^[23]。分析认为*C-572G*位点多态性位于*IL-6*启动子5'侧翼区,鸟嘌呤突变后可能具有促进*IL-6*转录的作用^[24]。而且,已有研究报道了*IL-6 C-572G*多态性位点与自发性早产密切相关^[25]。

鉴于上述分析,本研究首先针对*IL-6 C-572G*位点多态性与帕金森病是否存在相关性进行探讨。研究发现帕金森病患者*IL-6*基因*C-572G*位点(rs1800796)CC野生型和等位基因C频率均低于对照组,而GG纯合型和等位基因G频率均高于对照组。进一步针对*IL-6*基因*C-572G*位点(rs1800796)的发病风险进行比较,CC野生型的发病优势比仅为0.605,而CC纯合型的发病优势比高达3.593。单独比较等位基因C和G频率,其优势比分别为0.701和2.093。上述结果证实*IL-6 C-572G*位点(rs1800796)鸟嘌呤突变患者存在更高的帕金森病发病风险。

本研究发现纯合型GG患者血清*IL-6*水平明显高于野生CC型患者,证实*IL-6 C-572G*位点(rs1800796)的突变可导致更高水平的*IL-6*,该结论与既往关于*IL-6 C-572G*位点(rs1800796)研究的论断一致。

本研究结果显示,帕金森病患者治疗后MMSE与MoCA评分均有显著下降,同时帕金森病相关量表UPDRS、PDQ-39、MMSE和MoCA评分CC型最低,CG型次之,而GG型最高,证实*IL-6*基因*C-572G*位点(rs1800796)多态性与帕金森病预后存在密切的关系。

综上所述,通过对*IL-6*基因*C-572G*位点(rs1800796)多态性的检测,有助于对帕金森病发病风险和治疗预后的评估。

参 考 文 献 :

- [1] 钟倩,吕钱坤.星形胶质细胞与帕金森病相关基因的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(2):184-186.
- [2] 王雪梅,曹振汤,柳竹,等.原发性帕金森病与特发性震颤发展为帕金森病患者的临床分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(2):115-120.
- [3] 邓萍,张义.普拉克索联合美多芭治疗帕金森病的效果观察[J].当代医药论丛,2020,18(4):143-144.
- [4] 晏思,王子裕,黄卫,等.帕金森病震颤研究进展[J].中华神经科杂志,2019,52(10):861-865.
- [5] BALDASSARRO V A, KRĘŻEL W, FERNÁNDEZ M, et al. Neural stem cells of Parkinson's disease patients exhibit aberrant mitochondrial morphology and functionality[J]. Stem Cell Research, 2019, 37(1): 1-13.
- [6] 唐红梅,白雪,张德绸,等.美多芭单用及联合普拉克索对帕金森病的作用评价[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(34):165.
- [7] 孙晓倩,孟宪月.PITX3基因多态性与帕金森病相关性的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(6):548-551.
- [8] 张婷婷,尹安春,李涛,等.帕金森病患者坚韧性人格与生存质量的相关分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(4):348-351.
- [9] MARC B, JOÃO F A D S, PIERRE B, et al. The burden of normality as a model of psychosocial adjustment after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A systematic investigation[J]. Neuropsychology, 2019, 13(1): 1-11.
- [10] 李燕新,王全全,荆小马,等. SEPT14基因单核苷酸多态性与散发性帕金森病的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(3):263-267.
- [11] 刘琳,张玮,罗晓光,等.中国东北地区CD40及CD40L基因多态性与散发帕金森病的相关性分析[J].中风与神经疾病杂志,2019,36(4):331-334.
- [12] WANG L, WANG G, DUAN Y, et al. A comparative study of the diagnostic potential of plasma and erythrocytic α -synuclein in Parkinson's disease[J]. Neurodegenerative Diseases, 2019, 19(5/6): 204-210.
- [13] IKETANI R, FURUSHIMA D, IMAI S, et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotics for psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and bayesian network meta-analysis[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2020, 78(3): 1-10.
- [14] YANG C Y, CHEN R S, HUANG Y Z. Analysis and discrimination of surface electromyographic features for parkinson's disease during elbow flexion movements[J]. Journal of Motor Behavior, 2019, 18(1): 1-9.

- [15] DAN P F, BEUDEL M, LITTLE S, et al. Adaptive deep brain stimulation as advanced Parkinson's disease treatment (ADAPT study): protocol for a pseudo-randomised clinical study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(6): e029652.
- [16] SACHELI M A, NEVA J L, LAKHANI B, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2019, 34(5): 1-9.
- [17] OTTE K, ELLERMEYER T, VATER T S, et al. Instrumental assessment of stepping in place captures clinically relevant motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Sensors*, 2020, 20(19): 1-12.
- [18] ABDUL M M, DAVID P I, ZHAO P, et al. Generation of an induced pluripotent stem cell line (GIBHi003-A) from a Parkinson's disease patient with mutant PINK1 (p. I368N)[J]. *Stem Cell Research*, 2019, 41(13): 101607.
- [19] 李书娟, 徐耀, 陈应柱. 帕金森病相关致病基因的多态性及表型特点在中国人群的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2020, 10(4): 568-577.
- [20] 孙毓徽. 胡蜂蜇伤致 SIRS 与血清 IL-6 水平及其基因多态性的相关性研究[D]. 武汉: 湖北医药学院, 2018.
- [21] 宗寿洋. IL-6 受体基因 Asp358Ala 多态性与糖尿病易感性的 Meta 分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(32): 5-7.
- [22] 王跃帮, 吴娟, 崔倩, 等. IL-6 基因启动子区域 -572C>G 和 -174G>C 多态性与江苏宿迁汉族人群冠心病的相关性[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(3): 31-34.
- [23] ZHAO N, LIU H J, SUN Y Y, et al. Role of interleukin-6 polymorphisms in the development of allergic rhinitis[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(1): 14-17.
- [24] 杨晓, 彭薇, 朱丽娜, 等. IL-6 C-572G 多态性位点与自发性早产遗传易感性的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(7): 806-811.
- [25] 张杉. 帕金森病认知障碍临床表型与阿片受体基因多态性相关性分析[D]. 衡阳, 南华大学: 2019.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张英丽, 王维, 谭淑慧. *IL-6* 基因多态性与帕金森病预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(9): 77-82.

Cite this article as: ZHANG Y L, WANG W, TAN S H. Relationship between *IL-6* gene polymorphism and prognosis of Parkinson's disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(9): 77-82.