

特发性震颤相关基因研究进展

万雅兰 王朝霞

【摘要】 特发性震颤是临床常见的运动障碍性疾病,家族聚集性提示遗传因素在其发病机制中起重要作用。随着基因检测技术的迅速发展和广泛应用,越来越多的特发性震颤相关致病基因以及风险或保护基因被发现。不同基因的表达部位和细胞功能也为特发性震颤的发病机制研究奠定了基础。本文综述特发性震颤相关基因研究进展,以为临床研究提供指导。

【关键词】 特发性震颤; 基因; 综述

Advances in the study of genes related to essential tremor

WAN Ya-lan, WANG Zhao-xia

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

【Abstract】 Essential tremor (ET) is a common movement disorder. The phenomenon of familial aggregation suggests genetic factors play important role in its etiology. With the rapid development and wide application of gene sequencing technologies, more and more essential tremor related pathogenic genes and risk/protective genes have been discovered. The express location and cell function of different genes also laid a foundation for the study of the mechanism of essential tremor. In this study, the progress of genes related to essential tremor are reviewed to provide guidance for clinical research.

【Key words】 Essential tremor; Genes; Review

This study was supported by Peking University Health Science Center-Ulm University Neuroscience United Center (No. PKU2017ZC001-4).

Conflicts of interest: none declared

特发性震颤(ET)亦称为原发性震颤,是临床常见的运动障碍性疾病,患病率为0.9%,并且随年龄的增长而明显升高,65岁以上人群患病率为4.6%、95岁以上人群可达20%^[1]。特发性震颤主要表现为姿势性震颤和动作性震颤,最常累及手部及上肢,亦可累及下肢、头面部、躯干及发音。发病机制迄今尚未阐明,20世纪70年代提出的“下橄榄核模型”认为,下橄榄核中起搏神经元过度激活导致橄榄-小脑信号输出异常,引起震颤^[2];“小脑退化模型”成为近年研究热点,该模型基于特发性震颤患者小脑存在浦肯野细胞轴突和树突改变及浦肯野细胞移位和丢失、篮状细胞轴突改变、攀缘纤维与

浦肯野细胞连接异常分布,以及齿状核 γ -氨基丁酸受体(GABA_B)改变,进而提出小脑病变是导致特发性震颤的关键原因^[3]。基于脑电图(EEG)、脑磁图(MEG)和fMRI的神经网络研究显示,特发性震颤患者皮质-橄榄-小脑-丘脑环路活动增强,此环路将现有的特发性震颤相关理论较好地概括,且为脑深部电刺激术(DBS)以及周围电刺激术提供理论基础^[4](图1)。流行病学调查发现,约50%的特发性震颤患者有家族史, $\geq 80\%$ 的早发型(40岁前发病)患者存在1个及以上的一级亲属患病^[5],揭示遗传因素在特发性震颤的发病过程中起重要作用。既往研究多认为特发性震颤高度遗传且为单基因常染色体显性遗传性疾病,至65岁时可完全外显^[6]。但近5年的观点认为,特发性震颤是一种基因因素与环境因素共同作用的疾病,且存在基因不完全外显的情况^[7],相关表观遗传学研究较少。2019年,Paul等^[8]对12例特发性震颤患者进行尸检,发现小脑甲基化改变可能与特发性震颤的发病有关。而

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.015

基金项目:北京大学医学部-乌尔姆大学神经科学联合研究中心资助项目(项目编号:PKU2017ZC001-4)

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:王朝霞,Email: drwangzx@163.com

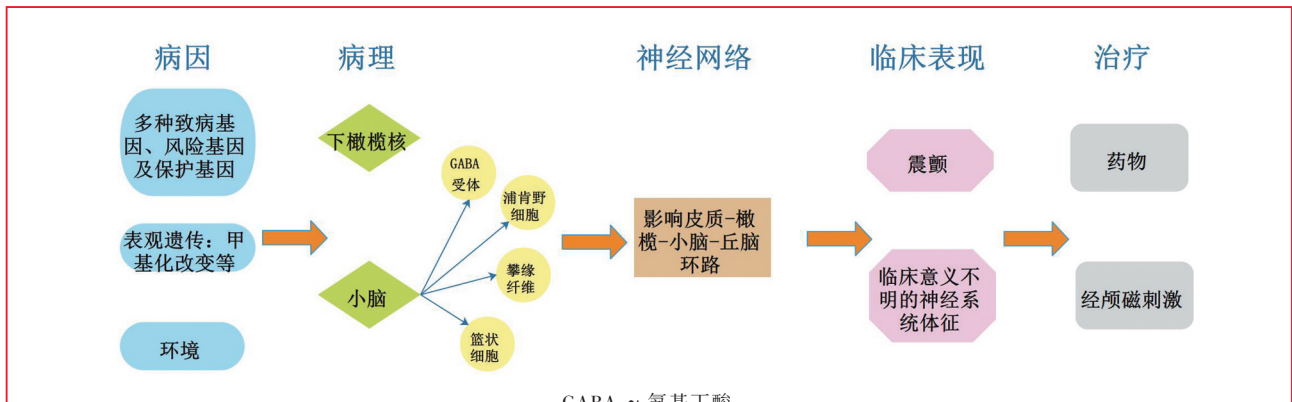


图 1 特发性震颤的疾病模式: 基因、表观遗传及环境因素共同作用, 导致下橄榄核及小脑病变, 进而影响皮质-橄榄-小脑-丘脑环路, 最终导致震颤, 伴或不伴临床意义不明的神经系统体征

Figure 1 Disease model of essential tremor: genetic, epigenetic and environmental factors work together to cause lesions in the inferior olive nucleus and cerebellum, which in turn affect the cortical-olive-cerebellum-thalamus circuits, and ultimately lead to tremor, with or without neurological signs of uncertain clinical significance.

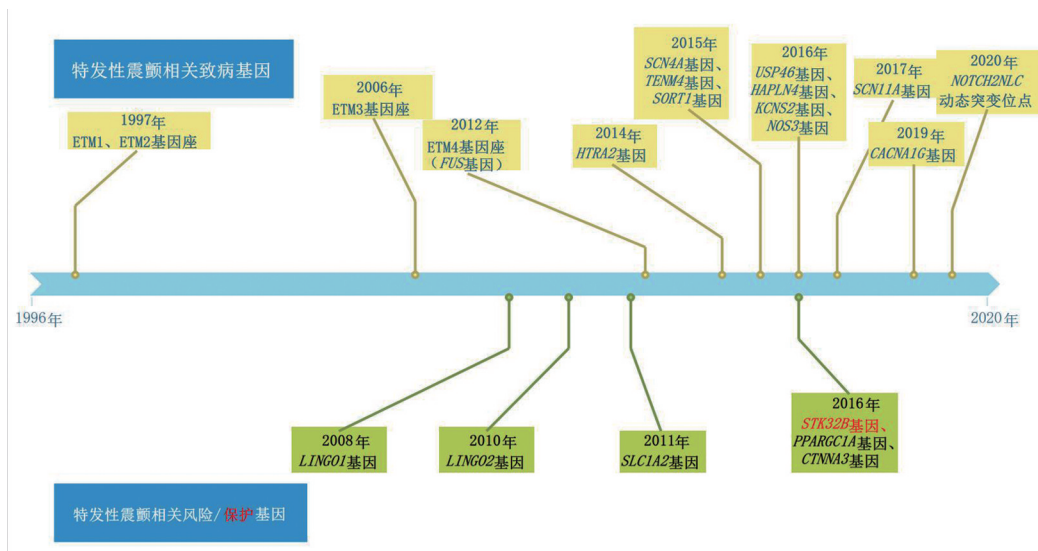


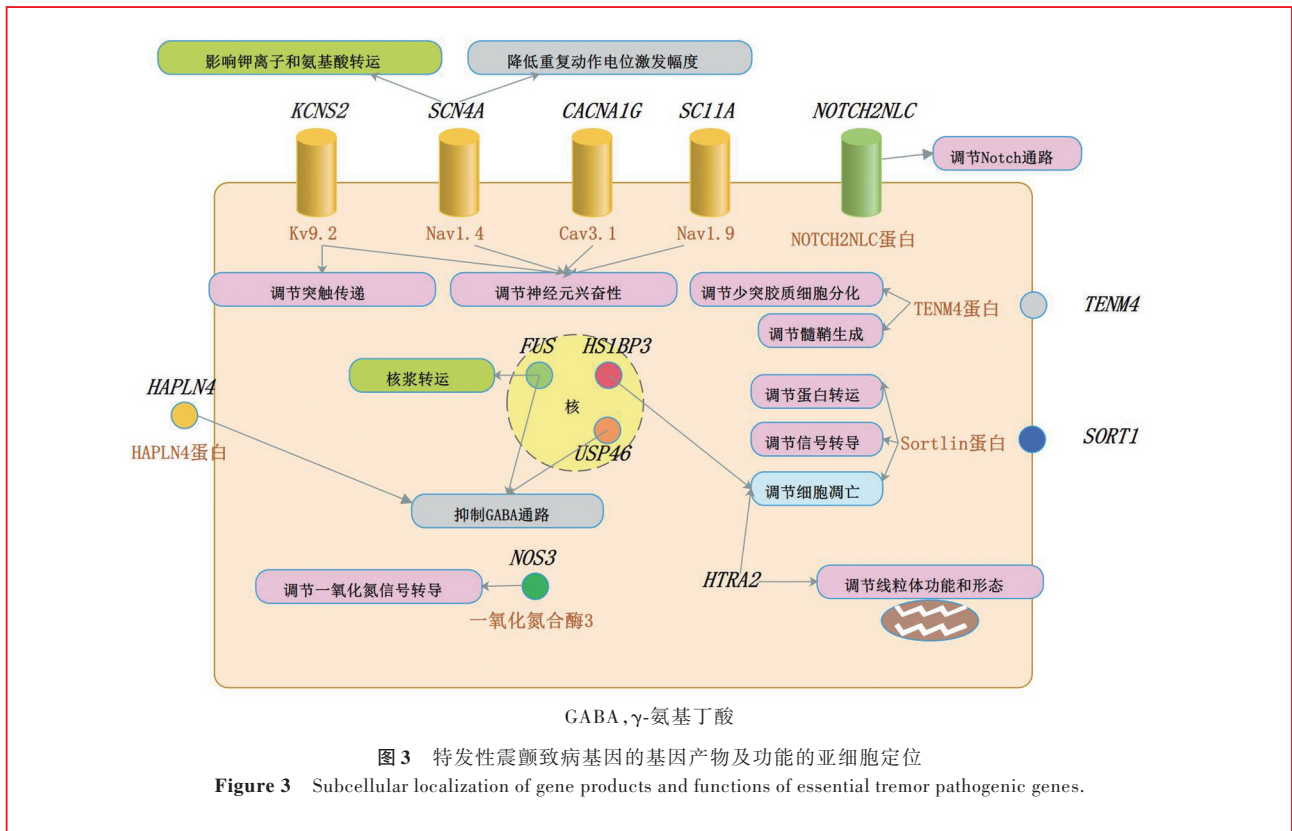
图 2 特发性震颤致病基因以及风险或保护基因研究的里程碑
Figure 2 Milestones in the study of essential tremor pathogenic genes and risk/protective genes.

其他表观遗传学机制, 如组蛋白修饰、微小 RNA (miRNA) 表达等暂未见报道。尽管目前仅有特发性震颤常染色体显性遗传模式的报道, 但仍有学者认为其可能存在双基因或多基因致病^[7]。

20 世纪 90 年代以来, 陆续有学者通过特发性震颤家系连锁分析 (linkage analysis) 确定 ETM1、ETM2、ETM3 共 3 个基因座; 以及通过全外显子组测序 (WES) 在个别患者或家系中发现 *FUS*、*TENM4*、*SCN4A*、*SCN11A*、*KCNS2*、*HTRA2*、*HAPLN4*、*SORT1*、*NOS3* 基因变异, 全基因组测序 (WGS) 发现 *CACNA1G* 基因变异, 全基因组关联分析 (GWAS) 发现 *LINGO1*、*LINGO2*、*SLC1A2*、*STK32B*、*PPARGC1A*、*CTNNA3* 等基因单核苷酸多态性 (SNP) 位点与特发

性震颤相关^[5]。2020 年, 唐北沙教授团队采用长读长高通量测序 (LRS) 发现, 特发性震颤患者存在 *NOTCH2NLC* 基因 5' 非翻译区 (5'UTR) 鸟嘌呤-鸟嘌呤-胞嘧啶 (GGC) 重复扩展突变^[9] (图 2), 未来有望通过第三代测序技术发现其他相关基因。

目前已发现的特发性震颤致病基因有 10 余个, 风险或保护基因也有 10 余个^[5], 这些基因涉及的细胞生物学功能包括调控细胞膜离子通道、小胶质细胞功能及髓鞘形成、细胞凋亡、 γ -氨基丁酸 (GABA) 能系统、线粒体功能、细胞核与细胞质之间物质转运等 (图 3)。其中一些基因如 *DRD3*、*HS1BP3*、*TENM4*、*CACNA1G*、*HAPLN4*, 在皮质-橄榄-小脑-丘脑环路中呈高表达, 其基因变异可能通过直接影响



环路而引起震颤；另一些基因如 *FUS*、*USP46*、*LINGO1*，在神经系统呈广泛表达，但这些基因变异导致的特发性震颤却仅表现为震颤，推测可能是由于皮质-橄榄-小脑-丘脑环路中神经元较其他脑区有一定特殊性，尚待更多基础研究加以证实；此外，还有一些基因例如 *STK32B*、*PPARGC1A*、*CTNNA3*，在神经系统表达较少，主要表达于其他组织器官如心脏、肾脏，其变异致震颤的作用机制鲜有报道（表 1, 2）^[9-24]。

一、特发性震颤相关致病基因

1. *ETM1*、*ETM2*、*ETM3* 基因座 *ETM1*、*ETM2* 和 *ETM3* 是通过连锁分析定位的 3 个与特发性震颤相关的基因座。2006 年，Jeanneteau 等^[25]在 23 个法国特发性震颤家系中发现位于 *ETM1* 基因座的 *DRD3* 基因 p.Ser9Gly 变异。*DRD3* 基因在基底节区呈高表达，在小脑浦肯野细胞也有表达。*DRD3* 蛋白是 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 多巴胺 D₂ 受体 (D₂R) 家族成员，通过抑制腺苷酸环化酶 (AC) 而抑制 cAMP/蛋白激酶 A (PKA) 信号转导通路，而 p.Ser9Gly 变异可加强此抑制作用，从而导致特发性震颤^[26]。2005 年，Higgins 等^[27]在 2 个美国特发性震颤家系中发现位于 *ETM2* 基因座的 *HS1BP3* 基因 p.Ala265Gly 变异。

HS1-BP3 蛋白在运动神经元和浦肯野细胞呈高表达，通过与磷脂酸结合以减少细胞自噬体形成，促使细胞凋亡，从而导致特发性震颤^[28]。*ETM3* 基因座定位于 6p23，理论上应该存在致病基因，但对该区域的 15 个基因进行测序并未确定特发性震颤相关致病基因^[17]，尚待进一步研究证实。

2. *FUS* 基因 *FUS* 基因位于 *ETM4* 基因座，对基因修复、基因转录、RNA 加工、细胞增殖均有调节作用^[29]。2012 年，Merner 等^[13]报告一特发性震颤家系存在 *FUS* 基因 p.Gln290* 变异。该变异可阻碍核蛋白输出，也可通过损害 GABA 信号转导通路导致运动障碍。

3. *TENM4* 基因 *TENM4* 基因位于 *ETM5* 基因座。2015 年，Hor 等^[14]报告 3 个西班牙特发性震颤家系中存在 *TENM4* 基因 p.Ala1442Thr 变异，但该变异在后续其他研究中未能得到验证^[30]。*TENM4* 蛋白主要表达于小脑白质，可调节少突胶质细胞分化，并在小直径轴突髓鞘形成过程中发挥重要作用。p.Ala1442Thr 变异通过造成小脑白质损害，继而引起特发性震颤^[31]。

4. 电压门控离子通道相关致病基因 钠、钾、钙离子通道相关基因与特发性震颤之间的关系于

表 1 特发性震颤相关致病基因

Table 1. Essential tremor related pathogenic genes

| 文献来源 | 最早报道年份(年) | 基因/位点 | OMIM | 染色体位点 | 变异位点 | 遗传方式 | 在中枢神经系统的表达 | 功能 |
|---------------------------------|-----------|---------------------------|--------------------|--------------|---|------|----------------------------|--|
| Gulcher 等 ^[10] | 1997 | ETM1 (<i>DRD3</i>) | 190300 | 3q13 | p.Ser9Gly | AD | 高表达于基底节,也表达于小脑浦肯野细胞 | 通过抑制腺苷酸环化酶抑制 cAMP/PKA 通路 |
| Higgins 等 ^[11] | 1997 | ETM2 (<i>HS1BP3</i>) | 602134 | 2p22-25 | p.Ala265Gly | AD | 高表达于运动神经元和小脑浦肯野细胞 | 通过与磷脂酸结合下调细胞自噬体形成 |
| Shatunov 等 ^[12] | 2006 | ETM3 | 611456 | 6p23 | 未确定 | AD | — | — |
| Merner 等 ^[13] | 2012 | ETM4 (<i>FUS</i>) | 614782 (137070) | 16p11.2 | p.Gln290*、 p.Pro431Leu、 p.Arg216Cys | AD | 在各组织细胞中广泛表达,尚缺乏特发性震颤患者病理结果 | 与核蛋白输出有关;参与 GABA 信号转导通路 |
| Hor 等 ^[14] | 2015 | ETM5 (<i>TENM4</i>) | 616736 (610084) | 11q14.1 | p.Ala1442Thr | AD | 高表达于小脑白质 | 调节少突胶质细胞分化,并且在小直径轴突髓鞘形成过程中发挥重要作用 |
| Bergareche 等 ^[15] | 2015 | <i>SCN4A</i> | 603967 | 17q23.1-25.3 | p.Gly1537Ser | AD | 高表达于大脑皮质 | 影响钠通道的离子选择性,也对钾离子和氨基酸的转运产生影响 |
| Leng 等 ^[16] | 2017 | <i>SCN11A</i> | 604385 | 3p22.2 | p.Arg225Cys | AD | 高表达于周围神经伤害感受器 | 调节静息神经元兴奋性 |
| Liu 等 ^[17] | 2016 | <i>KCNS2</i> | 602906 | 8q22.2 | p.Asp379Glu | AD | 高表达于小脑浦肯野细胞和颗粒细胞 | 调节高频率突触刺激 |
| Odgerel 等 ^[18] | 2019 | <i>CACNA1G</i> | 604065 | 17q21.33 | p.Arg456Gln | AD | 高表达于小脑浦肯野细胞及小脑深部核团 | 产生短脉冲电信号 |
| Unal Gulsuner 等 ^[19] | 2014 | <i>HTRA2</i> | 606441 | 2p13 | p.Gly399Ser | AD | 广泛分布于各个脑区 | 调节线粒体功能及形态,调节蛋白激酶活性,与细胞凋亡相关 |
| Liu 等 ^[17] | 2016 | <i>HAPLN4</i> | — | 19p13.11 | p.Gly350Arg | AD | 小脑 GABA 能神经元,包括浦肯野细胞和篮状细胞 | 抑制 GABA 信号转导通路 |
| Liu 等 ^[17] | 2016 | <i>USP46</i> | 612849 | 4q12 | p.Ala133Val | AD | 广泛表达于各个脑区 | 抑制 GABA 信号转导通路 |
| Sánchez 等 ^[20] | 2015 | <i>SORT1</i> | 602458 | 1p13 | p.Gln171Ala | AD | 广泛表达于中枢神经系统 | 编码 Sortlin 蛋白调节蛋白转运、信号转导、细胞凋亡,抑制 GABA 信号转导通路 |
| Liu 等 ^[17] | 2016 | <i>NOS3</i> | 163729 | 7q36 | p.Gly16Ser、 p.Pro55Leu | AD | 高表达于中枢神经系统(尤其是小脑) | 编码 NOS,介导神经元生存、突触可塑性、血管平滑肌细胞放松和内皮细胞渗透性 |
| Sun 等 ^[9] | 2020 | <i>NOTCH2NLC</i> | 618025 | 1q21.2 | GGC 拷贝数扩增 | AD | 高表达于放射状胶质细胞中 | 增强 Notch 通路的表达 |

—, no data, 无数据。OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, 在线人类孟德尔遗传数据库; AD, autosomal dominant, 常染色体显性遗传; GABA, γ -aminobutyric acid, γ -氨基丁酸; cAMP/PKA, cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate/phosphorylate protein kinase A, 环磷酸腺苷/环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶 A; NOS, nitric oxide synthase, 一氧化氮合酶

表 2 特发性震颤相关风险基因和保护基因

Table 2. Essential tremor related risk genes and protective genes

| 文献来源 | 最早报道年份(年) | 基因 | OMIM | 染色体位点 | 变异位点 | 在中枢神经系统的表达 | 功能 |
|----------------------------------|-----------|-----------------|--------|--------------|---|-----------------------------|--|
| Stefansson 等 ^[21] | 2009 | <i>LINGO1</i> | 609791 | 15q24 | rs9652490、 rs11856808 | 在不同脑区如大脑皮质、小脑、杏仁核、丘脑中广泛分布 | 参与神经元分化、少突胶质细胞成熟、抑制轴突生长、加速多巴胺能神经元的变性死亡 |
| Vilariño-Güell 等 ^[22] | 2010 | <i>LINGO2</i> | 609793 | 9p21.2-p21.1 | rs1412229、 rs7033345、 rs10812774 | 专一表达于中枢神经系统,在嗅球附近高表达 | 与 <i>LINGO1</i> 功能相似 |
| Thier 等 ^[23] | 2012 | <i>SLC1A2</i> | 600300 | 11p13-p12 | rs3794087 | 与特发性震颤有关的研究热点主要在浦肯野细胞轴突起始部分 | 编码谷氨酸再摄取转运蛋白,负责从突触间隙移除谷氨酸,解除谷氨酸神经毒性 |
| Müller 等 ^[24] | 2016 | <i>STK32B</i> | — | 4p16 | rs10937625 | 在神经系统中表达少,高表达于肾脏 | 编码丝氨酸/苏氨酸激酶,导致特发性震颤的机制尚未见报道 |
| Müller 等 ^[24] | 2016 | <i>PPARGC1A</i> | 604517 | 4p15.1 | rs17590046 | 在神经系统中表达少,高表达于肾脏、肝脏、心脏 | 调节线粒体功能及能量代谢,导致特发性震颤的机制尚未见报道 |
| Müller 等 ^[24] | 2016 | <i>CTNNA3</i> | 607667 | 10q21 | rs12764057、 rs10822974、 rs7903491 | 在中枢神经系统具体脑区中表达未见报道 | 编码的 α 降钙素 3 在细胞-细胞黏附过程中发挥作用 |

—, no data, 无数据。OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, 在线人类孟德尔遗传数据库

2015-2019 年陆续见诸报道^[15-18], 这些基因多与调节神经元兴奋性有关, 但导致特发性震颤的具体机制尚缺乏研究证实。有研究显示, 编码钠离子通道

α 亚基 Nav1.4 的 *SCN4A* 基因 p.Gly1537Ser 变异和编码 Nav1.9 的 *SCN11A* 基因 p.Arg225Cys 变异均与特发性震颤有关^[32]。*SCN4A* 基因高表达于肌肉以及

神经系统,通过降低丘脑神经元动作电位阈值以引起震颤。*SCN4A*基因变异影响钠离子通道的离子选择性,降低重复动作电位激发幅度,并影响钾离子和氨基酸的转运,从而影响丘脑相关的连接通路,引起特发性震颤^[33]。*SCN11A*基因变异通过延长阈下刺激的去极化,调节静息神经元的易兴奋性,增强神经系统兴奋性,继而引起特发性震颤^[5]。2019年,Hosoi等^[34]在特发性震颤小鼠模型中发现,编码Nav1.6的*SCN8A*基因与特发性震颤具有相关性,但迄今尚未在特发性震颤患者中发现这一变异。2016年,Liu等^[17]报告编码钾离子通道 α 亚基Kv9.2的*KCNS2*基因p.Asp379Glu变异与特发性震颤有关。*KCNS2*基因高表达于小脑浦肯野细胞和颗粒细胞,对调节高频率突触刺激具有重要作用。钾离子通道Kv3家族也在小脑浦肯野细胞表达^[35],但其与特发性震颤的关系尚未见诸文献报道。2019年,Odgerel等^[18]在一特发性震颤家系中发现*CACNA1G*基因p.Arg456Gln变异。*CACNA1G*基因高表达于小脑浦肯野细胞和小脑深部核团^[36],主要作用是产生短脉冲电信号,作用于非橄榄小脑束起源的运动通路,导致特发性震颤,但其具体机制尚待进一步研究^[37]。

5. 线粒体功能及细胞凋亡相关致病基因

Unal Gulsuner等^[19]于2014年在一土耳其特发性震颤大家系中发现*HTRA2*基因变异。当神经细胞受到凋亡性刺激时,*HTRA2*蛋白自线粒体膜间释放入细胞质,参与启动细胞凋亡^[38]。*HTRA2*基因p.Gly399Ser变异可导致线粒体功能紊乱、形态异常,降低蛋白激酶活性,过表达此变异的细胞在应激时更易死亡。*HTRA2*基因p.Gly399Ser变异为功能缺失变异,其导致特发性震颤可能与纹状体神经元缺失有关^[19],但这一观点尚缺乏相关研究证实。

6. GABA信号转导通路相关致病基因 震颤小鼠模型显示,注射 γ -氨基丁酸A型受体(*GABA_AR*)激动剂可减轻小鼠震颤症状^[39],提示GABA信号转导通路表达下调与特发性震颤的发病有关。*SORT1*^[20]、*HAPLN4*^[17]、*USP46*^[17]这3个GABA信号转导通路基因变异可能与特发性震颤的发病相关。2015年报道的一西班牙特发性震颤家系中存在*SORT1*基因p.Gly171Ala变异^[20]。*SORT1*基因编码的Sortlin蛋白在中枢神经系统广泛表达,Sortlin蛋白不仅通过调节蛋白转运和信号转导调节神经元功能,还通过与神经生长因子前体结合调控神经元

存亡。*SORT1*基因p.Gly171Ala变异可导致Sortlin蛋白减少,而与Sortlin结合的P75NTR蛋白增多,后者增多见于GABA信号转导通路受损^[5]。2016年的一项针对37个早发型特发性震颤家系的研究发现*HAPLN4*基因p.Gly350Arg变异及*USP46*基因p.Ala133Val变异^[17]。推测上述3个基因变异均通过下调GABA信号转导通路而导致特发性震颤,但二者之间的相关性尚缺乏多中心大样本研究验证。

7. 一氧化氮信号转导相关基因 一氧化氮在神经系统中参与介导神经元的生存、突触可塑性、血管平滑肌细胞松弛和血管内皮细胞渗透性^[40]。2016年,Liu等^[17]对37个早发型特发性震颤家系进行研究并报告*NOS3*基因p.Gly16Ser及p.Pro55Leu变异。*NOS3*基因高表达于中枢神经系统(尤其是小脑)神经元和血管内皮细胞,编码一氧化氮合酶(NOS),其导致特发性震颤的具体机制尚待进一步研究^[40]。

8. *NOTCH2NLC*基因三核苷酸拷贝数扩增突变 2020年,我国学者Sun等^[9]通过LRS测序对197个特发性震颤家系进行研究,发现*NOTCH2NLC*基因5'UTR GGC拷贝数扩增,约5.58%的患者携带该变异。*NOTCH2NLC*基因高表达于神经系统放射状胶质细胞,主要作用是增强Notch信号转导通路的表达,从而对大脑发育、神经元增殖和分化发挥至关重要的作用。但是位于*NOTCH2NLC*基因5'UTR的动态变异可能并非通过导致编码蛋白异常表达而致病,其作用机制更加复杂,目前有RNA毒性作用、重复相关非ATG翻译等假说^[41],尚待进一步研究验证。

二、特发性震颤相关风险和保护基因

1. 特发性震颤相关风险基因 (1) *LINGO*基因家族:2009年,Stefansson等^[21]在452例冰岛特发性震颤患者中发现*LINGO1*基因rs9652490和rs11856808单核苷酸多态性位点。全基因组的单核苷酸多态性微阵列分析发现,*LINGO1*基因在特发性震颤患者中存在拷贝数扩增^[42]。*LINGO1*基因广泛分布于不同脑区,通过与P75NTR或肿瘤坏死因子受体超家族成员19(TROY19)共同形成轴突生长抑制蛋白-66受体1(NgR1)复合物,参与神经元分化、少突胶质细胞成熟、抑制轴突生长、加速多巴胺能神经元变性死亡。病理学研究表明,特发性震颤患者*LINGO1*基因主要表达于小脑篮状细胞轴突内,在浦肯野细胞轴突起始部分形成刷状结构,从而影

响浦肯野细胞功能^[5]。此外, LINGO1 蛋白作为钾离子激活的钾离子通道亚单位, 可以引起钾离子通道的功能性敲除, 导致特发性震颤及运动障碍^[43]。2010-2011 年, 陆续有学者发现 LINGO2 基因 rs1412229、rs7033345、rs10812774 单核苷酸多态性位点^[22]。LINGO2 基因仅表达于中枢神经系统, 关于其引起特发性震颤的研究甚少, 有学者认为其与 LINGO1 基因功能相似^[22]。(2) 其他热点特发性震颤风险基因: 2012 年, Thier 等^[23]对 990 例特发性震颤患者和 1537 例健康对照者进行病例对照研究, 发现 SLC1A2 基因 rs3794087 单核苷酸多态性位点。SLC1A2 基因编码的谷氨酸再摄取转运蛋白兴奋性氨基酸转运体 2(EAAT2) 主要作用为将谷氨酸从突触间隙中移除, 从而解除谷氨酸的神经毒性作用。SLC1A2 基因表达于浦肯野细胞轴突起始部分, 在特发性震颤患者小脑皮质表达明显减少^[5]。2016 年, Müller 等^[24]发现, PPARGC1A 基因 rs17590046 及 CTNNA3 基因 rs12764057、rs10822974、rs7903491 单核苷酸多态性位点均可增加特发性震颤的患病风险, 但并未在后续研究中得到证实^[44]。PPARGC1A 基因编码过氧化物酶增殖激活受体 γ 共受体 1 α (PGC-1 α), 通过与解耦联蛋白 2 及核呼吸因子相互作用调节线粒体功能及能量代谢, 尸检研究显示, 帕金森病患者黑质及苍白球 PGC-1 α 异构体表达升高^[45]。CTNNA3 基因编码的 α 降钙素 3 在细胞-细胞黏附过程中发挥重要作用, 但其导致特发性震颤的机制尚待进一步研究验证^[44]。

2. 特发性震颤相关保护基因 2016 年, Müller 等^[24]对 2807 例欧洲特发性震颤患者及 6441 例健康对照者进行病例对照研究, 发现 STK32B 基因 rs10937625 单核苷酸多态性位点是特发性震颤的保护因素, 且这一结论在中国学者针对 218 例特发性震颤患者的 GWAS 研究中得以验证^[46]。STK32B 基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶, 但其功能尚不十分清楚。推测 STK32B 基因在特发性震颤患者小脑皮质的表达升高, 而 rs10937625 单核苷酸多态性位点可以导致 STK32B 基因在小脑皮质的表达减少, 从而成为特发性震颤的保护因素。

三、总结与展望

特发性震颤的遗传特征复杂, 致病基因谱十分宽泛^[47]。值得注意的是, 目前已报道的致病基因在特发性震颤患者中的阳性检出率均很低, 尚未发现高频率的致病基因, 因此特发性震颤并非某一种单

一致致病基因的疾病, 而是一组遗传异质性谱系疾病。此外, 疾病易感基因和表观遗传修饰也与特发性震颤的发病有关。因此, 特发性震颤的诊断应以病史、临床表现及体格检查为基础, 对经济条件允许的患者可进行基因检测以辅助诊断与鉴别诊断, 但不能过度依赖基因检测结果。在对基因检测结果进行分析时, 应注意测序结果的判读, 对检测到的变异应结合既往报道谨慎分析是否为致病性变异。总之, 特发性震颤相关基因研究有助于临床医师对疾病的认识更加深入。未来研究方向为, 通过新技术发现更多新的变异基因及位点、深入研究基因变异致病机制的同时, 紧密结合临床, 阐释不同变异位点与发病年龄、临床症状、药物反应的关系, 从而为精准治疗提供线索。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Shalash AS, Hamid E, Elrassas H, Bahbah EI, Mansour AH, Mohamed H, Elbalkimy M. Non-motor symptoms in essential tremor, akinetic rigid and tremor-dominant subtypes of Parkinson's disease[J]. PLoS One, 2021, 16:e0245918.
- [2] Louis ED, Faust PL. Essential tremor: the most common form of cerebellar degeneration[J]? Cerebellum Ataxias, 2020, 7:12.
- [3] Louis ED, Faust PL. Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections [J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16:69-83.
- [4] Pascual-Valdunciel A, Hoo GW, Avrillon S, Barroso FO, Goldman JG, Hernandez-Pavon JC, Pons JL. Peripheral electrical stimulation to reduce pathological tremor: a review [J]. J Neuroeng Rehabil, 2021, 18:33.
- [5] Deng H, Wu S, Jankovic J. Essential tremor: genetic update[J]. Expert Rev Mol Med, 2019, 21:e8.
- [6] Lenka A, Louis ED. Do we belittle essential tremor by calling it a syndrome rather than a disease: yes[J]? Front Neurol, 2020, 11:522687.
- [7] Louis ED. Essential tremor then and now: how views of the most common tremor diathesis have changed over time [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46 Suppl 1:70-74.
- [8] Paul JL, Dashtipour K, Chen Z, Wang C. DNA methylome study of human cerebellar tissues identified genes and pathways possibly involved in essential tremor [J]. Precis Clin Med, 2019, 2:221-234.
- [9] Sun QY, Xu Q, Tian Y, Hu ZM, Qin LX, Yang JX, Huang W, Xue J, Li JC, Zeng S, Wang Y, Min HX, Chen XY, Wang JP, Xie B, Liang F, Zhang HN, Wang CY, Lei LF, Yan XX, Xu HW, Duan RH, Xia K, Liu JY, Jiang H, Shen L, Guo JF, Tang BS. Expansion of GGC repeat in the human-specific NOTCH2NLC gene is associated with essential tremor [J]. Brain, 2020, 143:222-233.
- [10] Bulcher JR, Jónsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Kúrason A, Einarsdóttir IE, Stefánsson H, Einarsdóttir AS, Sigurthorðóttir S, Baldursson S, Björnsdóttir S, Hrafnkelsdóttir SM, Jakobsson F, Benedickz J, Stefánsson K. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13 [J]. Nat Genet, 1997, 17:84-87.
- [11] Higgins JJ, Pho LT, Nee LE. A gene (ETM) for essential tremor

- maps to chromosome 2p22-p25[J]. *Mov Disord*, 1997, 12:859-864.
- [12] Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, Elble R, Lee HS, Singleton AB, Dagvadorj A, Ji J, Zhang Y, Kimonis VE, Hardy J, Hallett M, Goldfarb LG. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 9):2318-2331.
- [13] Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa CV, Belzil VV, Rivière JB, Hince P, Levert A, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, Noreau A, Diab S, Szuto A, Fournier H, Raelson J, Belouchi M, Panisset M, Cossette P, Dupré N, Bernard G, Chouinard S, Dion PA, Rouleau GA. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91:313-319.
- [14] Hor H, Francescato L, Bartsaghi L, Ortega-Cubero S, Kousi M, Lorenzo-Betancor O, Jiménez-Jiménez FJ, Gironell A, Clarimón J, Drechsel O, Agúndez JA, Kenzelmann Broz D, Chiquet-Ehrismann R, Lleó A, Coria F, García-Martin E, Alonso-Navarro H, Martí MJ, Kulisevsky J, Hor CN, Ossowski S, Chrast R, Katsanis N, Pastor P, Estivill X. Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24:5677-5686.
- [15] Bergareche A, Bednarz M, Sánchez E, Krebs CE, Ruiz-Martinez J, De La Riva P, Makarov V, Gorostidi A, Jurkat-Rott K, Marti-Masso JF, Paísán - Ruiz C. SCN4A pore mutation pathogenetically contributes to autosomal dominant essential tremor and may increase susceptibility to epilepsy[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24:7111-7120.
- [16] Leng XR, Qi XH, Zhou YT, Wang YP. Gain - of - function mutation p.Arg225Cys in SCN11A causes familial episodic pain and contributes to essential tremor[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62: 641-646.
- [17] Liu X, Hernandez N, Kisselev S, Floratos A, Sawle A, Ionita-Laza I, Ottman R, Louis ED, Clark LN. Identification of candidate genes for familial early-onset essential tremor[J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24:1009-1015.
- [18] Odgerel Z, Sonti S, Hernandez N, Park J, Ottman R, Louis ED, Clark LN. Whole genome sequencing and rare variant analysis in essential tremor families[J]. *PLoS One*, 2019, 14:e0220512.
- [19] Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, Onat OE, Walsh T, Shahin H, Lee MK, Dogu O, Kansu T, Topaloglu H, Elibol B, Akbostanci C, King MC, Ozelek T, Tekinay AB. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111:18285-18290.
- [20] Sánchez E, Bergareche A, Krebs CE, Gorostidi A, Makarov V, Ruiz-Martinez J, Chorny A, Lopez de Munain A, Marti-Masso JF, Paísán - Ruiz C. SORT1 mutation resulting in sortilin deficiency and p75(NT) upregulation in a family with essential tremor[J]. *ASN Neuro*, 2015.[Epub ahead of print]
- [21] Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsson IH, Jonsdottir GA, Palsson ST, Jonsson T, Saemundsdottir J, Bjornsdottir G, Böttcher Y, Thorlacius T, Haubenberger D, Zimprich A, Auff E, Hotzy C, Testa CM, Miyatake LA, Rosen AR, Kristleifsson K, Rye D, Asmus F, Schöls L, Dichgans M, Jakobsson F, Benedikz J, Thorsteinsdottir U, Gulcher J, Kong A, Stefansson K. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor[J]. *Nat Genet*, 2009, 41:277-279.
- [22] Vilariño - Güell C, Wider C, Ross OA, Jasinska - Myga B, Kachergus J, Cobb SA, Soto-Ortolaza AI, Behrouz B, Heckman MG, Diehl NN, Testa CM, Wszolek ZK, Uitti RJ, Jankovic J, Louis ED, Clark LN, Rajput A, Farrer MJ. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease[J]. *Neurogenetics*, 2010, 11:401-408.
- [23] Thier S, Lorenz D, Nothnagel M, Poremba C, Papengut F, Appenzeller S, Paschen S, Hofschulte F, Hussl AC, Hering S, Poewe W, Asmus F, Gasser T, Schöls L, Christensen K, Nebel A, Schreiber S, Klebe S, Deuschl G, Kuhlenbäumer G. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor[J]. *Neurology*, 2012, 79:243-248.
- [24] Müller SH, Girard SL, Hopfner F, Merner ND, Bourassa CV, Lorenz D, Clark LN, Tittmann L, Soto-Ortolaza AI, Klebe S, Hallett M, Schneider SA, Hodgkinson CA, Lieb W, Wszolek ZK, Pendziwiat M, Lorenzo - Betancor O, Poewe W, Ortega - Cubero S, Seppi K, Rajput A, Hussl A, Rajput AH, Berg D, Dion PA, Wurster I, Shulman JM, Sruļijes K, Haubenberger D, Pastor P, Vilariño - Güell C, Postuma RB, Bernard G, Ladwig KH, Dupré N, Jankovic J, Strauch K, Panisset M, Winkelmann J, Testa CM, Reischl E, Zeuner KE, Ross OA, Arzberger T, Chouinard S, Deuschl G, Louis ED, Kuhlenbäumer G, Rouleau GA. Genome - wide association study in essential tremor identifies three new loci[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12):3163-3169.
- [25] Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, Sokoloff P. A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:10753-10758.
- [26] Yang P, Perlmutter JS, Benzinger TLS, Morris JC, Xu J. Dopamine D3 receptor: a neglected participant in Parkinson Disease pathogenesis and treatment[J]? *Ageing Res Rev*, 2020, 57:100994.
- [27] Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J, Jankovic J, Tan EK, Rooney JP. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor[J]. *Neurology*, 2005, 64:417-421.
- [28] Ludwig - Słomczyńska AH, Seweryn MT, Kapusta P, Pitera E, Handelman SK, Mantaj U, Cyganek K, Gutaj P, Dobrucka Ł, Wender-Ożegowska E, Małecki MT, Wołkow PP. Mitochondrial GWAS and association of nuclear-mitochondrial epistasis with BMI in T1DM patients[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13:97.
- [29] Chen C, Ding X, Akram N, Xue S, Luo SZ. Fused in sarcoma: properties, self-assembly and correlation with neurodegenerative diseases[J]. *Molecules*, 2019, 24:1622.
- [30] Yan YP, Xu CY, Gu LY, Zhang B, Shen T, Gao T, Tian J, Pu JL, Yin XZ, Zhang BR, Zhao GH. Genetic testing of FUS, HTRA2, and TENM4 genes in Chinese patients with essential tremor[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26:837-841.
- [31] Cheung A, Trevers KE, Reyes-Corral M, Antinucci P, Hindges R. Expression and roles of teneurins in Zebrafish [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:158.
- [32] Diez-Fairen M, Houle G, Ortega-Cubero S, Bandres-Ciga S, Alvarez I, Carcel M, Ibañez L, Fernandez MV, Budde JP, Trotta JR, Tonda R, Chong JX, Bamshad MJ, Nickerson DA, Aguilar M, Tartari JP, Gironell A, García-Martin E, Agundez JA, Alonso-Navarro H, Jimenez-Jimenez FJ, Fernandez M, Valdeoriola F, Martí MJ, Tolosa E, Coria F, Pastor MA, Vilariño - Güell C, Rajput A, Dion PA, Cruchaga C, Rouleau GA, Pastor P; University of Washington Center for Mendelian Genomics (UWCMG). Exome - wide rare variant analysis in familial essential tremor[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 82:109-116.
- [33] Lu Y, Yang X, Wang X, Xue P, Zhang J, Li Y. Analysis of SCN4A gene variation in a Chinese pedigree affected with skeletal muscle sodium channelopathies [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2019, 36:809-812.
- [34] Hosoi N, Shibasaki K, Hosono M, Konno A, Shinoda Y,

- Kiyonari H, Inoue K, Muramatsu SI, Ishizaki Y, Hirai H, Furuichi T, Sadakata T. Deletion of class II ADP-ribosylation factors in mice causes tremor by the Nav1.6 loss in cerebellar purkinje cell axon initial segments [J]. *J Neurosci*, 2019, 39: 6339-6353.
- [35] Wu J, Kaczmarek LK. Modulation of neuronal potassium channels during auditory processing [J]. *Front Neurosci*, 2021. [Epub ahead of print]
- [36] Hashiguchi S, Doi H, Kunii M, Nakamura Y, Shimuta M, Suzuki E, Koyano S, Okubo M, Kishida H, Shiina M, Ogata K, Hirashima F, Inoue Y, Kubota S, Hayashi N, Nakamura H, Takahashi K, Katsumoto A, Tada M, Tanaka K, Sasaoka T, Miyatake S, Miyake N, Saitsu H, Sato N, Ozaki K, Ohta K, Yokota T, Mizusawa H, Mitsui J, Ishiura H, Yoshimura J, Morishita S, Tsuji S, Takeuchi H, Ishikawa K, Matsumoto N, Ishikawa T, Tanaka F. Ataxic phenotype with altered Cav3.1 channel property in a mouse model for spinocerebellar ataxia 42 [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130:104516.
- [37] Weiss N, Zamponi GW. Genetic T-type calcium channelopathies [J]. *J Med Genet*, 2020, 57:1-10.
- [38] Su XJ, Huang L, Qu Y, Mu D. Progress in research on the role of Omi/HtrA2 in neurological diseases [J]. *Rev Neurosci*, 2019, 30:279-287.
- [39] Scholze P, Pökl M, Längle S, Steudle F, Fabjan J, Ernst M. Two distinct populations of $\alpha 1\alpha 6$ -containing GABAA-receptors in rat cerebellum [J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2020, 12:591129.
- [40] Oliveira-Paula GH, Coeli-Lacchini FB, Ferezin LP, Ferreira GC, Pinheiro LC, Paula-Garcia WN, Garcia LV, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Arginase II polymorphisms modify the hypotensive responses to propofol by affecting nitric oxide bioavailability [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77:869-877.
- [41] Tang BS, Zeng S. Pay attention to repeat expansion mutation related neurogenetic diseases [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2020, 53:161-165. [唐北沙, 曾胜. 关注多核苷酸重复扩展突变相关的神经遗传病 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53:161-165.]
- [42] Alakbarzade V, Iype T, Chioza BA, Singh R, Harlalka GV, Hardy H, Sreekantan-Nair A, Proukakis C, Peall K, Clark LN, Caswell R, Lango Allen H, Wakeling M, Chilton JK, Baple EL, Louis ED, Warner TT, Crosby AH. Copy number variation of LINGO1 in familial dystonic tremor [J]. *Neurol Genet*, 2019, 5: e307.
- [43] Dudem S, Large RJ, Kulkarni S, McClafferty H, Tikhonova IG, Sergeant GP, Thornbury KD, Shipston MJ, Perrino BA, Hollywood MA. LINGO1 is a regulatory subunit of large conductance, Ca^{2+} -activated potassium channels [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117:2194-2200.
- [44] Siokas V, Aloizou AM, Tsouris Z, Liampas I, Aslanidou P, Dastamani M, Brotis AG, Bogdanos DP, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E. Genetic risk factors for essential tremor: a review [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*, 2020, 10:4.
- [45] Soyal SM, Zara G, Ferger B, Felder TK, Kwik M, Nofziger C, Dossena S, Schwienbacher C, Hicks AA, Pramstaller PP, Paulmichl M, Weis S, Patsch W. The PPARGC1A locus and CNS-specific PGC-1 α isoforms are associated with Parkinson's Disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 121:34-46.
- [46] Zhang Y, Zhao Y, Zhou X, Li K, Yi M, Guo J, Yan X, Tang B, Sun Q. Assessment of three new loci from genome-wide association study in essential tremor in Chinese population [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:7981.
- [47] Louis ED. The essential tremors: evolving concepts of a family of diseases [J]. *Front Neurol*, 2021. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2021-06-02)

(本文编辑:袁云)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 1025282431, 昵称麦芽糖, 伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由, 请我刊作者添加其为微信好友, 借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等, 此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明: 我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心, 作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 www.xdjb.org, 进入“作者在线投稿”界面, 按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后, 需作者配合修改, 达到发表要求后方可待编、排期和刊出, 这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱 (xdsjbzz@263.net.cn) 和公用电话 [(022)59065611, 59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件, 欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索! 对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号, 我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效, 最终解释权归我刊所有。