

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241363

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20241363

· 临床病例分析 ·

GBA1 基因突变帕金森病 1 例报告

赵 轶¹, 李俊雯¹, 鞠春莲¹, 邱炜斌¹, 左 博¹, 杨志刚^{2*}, 李焰生^{3*}

1. 上海市徐汇区中心医院神经内科, 上海 200237

2. 复旦大学附属中山医院神经外科, 上海 200032

3. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127

[摘要] GBA1 基因突变是帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 发生的重要遗传危险因素。本文报道 1 例 43 岁男性 PD 患者, 全外显子组测序显示 GBA1 基因罕见 Thr408Met 杂合突变, 诊断为 GBA1 基因突变 PD。患者的运动症状以运动迟缓和肌强直为主, 无明显认知功能下降, 接受小剂量左旋多巴联合多巴胺受体激动剂治疗后症状明显改善。

[关键词] 帕金森病; GBA1 基因突变; 发病机制; 诊断; 治疗; 预后

[中图分类号] R 742.5 **[文献标志码]** B

GBA1 Thr408Met mutation in a patient with Parkinson's disease

ZHAO Yi¹, LI Junwen¹, JU Chunlian¹, QIU Weibin¹, ZUO Bo¹, YANG Zhigang^{2*}, LI Yansheng^{3*}

1. Department of Neurology, Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai 200237, China

2. Department of Neurosurgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] GBA1 gene mutation is an important genetic risk factor for Parkinson's disease (PD). This paper reports a case of a 43-year-old male PD patient carrying a rare heterozygous Thr408Met mutation in the GBA1 gene identified through whole-exome sequencing, leading to a diagnosis of GBA1-associated PD. The patient's motor symptoms were primarily characterized by bradykinesia and rigidity, without significant cognitive decline. Treatment with low-dose levodopa combined with a dopamine agonist resulted in significant symptomatic improvement.

[Key Words] Parkinson's disease; GBA1 gene mutation; pathogenesis; diagnosis; treatment; prognosis

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的进行性神经变性疾病, 以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍为主要临床特征。流行病学调查^[1]显示, PD 发病率约为 1.7%, 且随着年龄增长明显升高。PD 病因复杂, 遗传因素和环境因素被认为是 PD 发病的重要因素。PD 多为散发性, 但 5%~10% 的患者存在明确的家庭史, 提示遗传易感性与 PD 密切相关^[2]。

近年来, 随着分子遗传学的发展, 多个 PD 易感基因被相继发现, 如 SNCA (alpha-synuclein)、LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2)、

DJ-1、PINK1 (PTEN induced putative kinase 1)、Parkin 等。其中, GBA1 (glucocerebrosidase 1) 基因突变与 PD 相关性最为明确^[3]。GBA1 基因位于 1 号染色体长臂 21 区 (1q21), 编码溶酶体酶葡萄糖脑苷脂酶 (GCase)。GBA1 基因突变可引起溶酶体功能障碍, 导致 α -突触核蛋白 (alpha-synuclein, α -Syn) 聚集, 从而引发 PD^[4]。研究^[5]显示, GBA1 突变率在散发性 PD 患者中为 5%~10%, 在有家族史的 PD 患者中为 15%~20%。携带 GBA1 突变的 PD 患者临床特点与特发性 PD 存在一定差异, 表现为发病年龄更早、认知功能障

[收稿日期] 2024-11-30 **[接受日期]** 2025-02-13

[基金项目] 上海市卫生健康委员会项目 (202240126), 上海市徐汇区中心医院项目 (XZX202305)。Supported by Project of Shanghai Municipal Health Commission (202240126) and Project of Shanghai Xuhui Central Hospital (XZX202305)。

[作者简介] 赵 轶, 硕士, 副主任医师。E-mail: Lutyzhao@126.com

*通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-64041990, E-mail: yang.zhigang1@zs-hospital.sh.cn; Tel: 021-58752345, E-mail: 15801997009@163.com

碍更常见、运动症状进展更快、对左旋多巴反应性更差^[6]。因此,GBA1基因突变PD(GBA1-PD)逐渐成为PD研究的热点。目前,GBA1-PD的发病机制尚未完全阐明,特异性诊断和治疗方法有待进一步探索。本文报道1例GBA1-PD患者的临床资料和诊治过程,并结合相关文献进行分析,旨在提高临床医师对GBA1-PD的认识,并提供诊疗参考。

1 病例资料

1.1 临床表现 患者男性,43岁,因“左侧肢体活动不利2个月”于2024年5月入院。2024年3月,患者无明显诱因出现左侧肢体活动不利,穿衣时感左手不灵活,行走时左足略感费力,有轻度拖步,无头痛、头晕、视物模糊,无言语障碍、吞咽困难,无发热、抽搐,无胸闷、心悸等不适。随后,患者出现讲话不流利,反应变慢,就诊于上海市徐汇区中心医院。门诊查头颅CT示左侧基底节区可疑腔隙性缺血灶,为进一步评估收治入院。患者自述入院半年前出现夜眠时喊叫、手舞足蹈,自觉嗅觉正常,无便秘症状。既往体健,无特殊疾病史。个人史、婚育史无特殊。无类似症状的直系或旁系亲属家族史(无家族聚集现象)。

体格检查:体温36.5℃,脉搏77次/min,呼吸20次/min,血压130/80 mmHg。发育正常,营养中等。心脏、胸肺、腹部体格检查未见明显异常。神经系统检查:意识清晰,面部表情少,言语流利,声音正常,对答切题。双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。眼球运动未见异常。双侧额纹和鼻唇沟对称,伸舌居中,咽反射正常,饮水试验1级。颈部肌张力正常。四肢肌力正常,左侧肢体肌张力增高,以左上肢更为明显,可见姿势性震颤,未见静止性震颤。快速轮替试验左侧肢体差。起步转身正常,左上肢联带动作少,后拉试验阴性。左上肢浅感觉略差,左下肢浅感觉过敏。深感觉正常。双侧Babinski征阴性。嗅觉减弱(16根嗅棒测试中左侧识别9根,右侧识别10根,双侧识别10根)。帕金森综合评分量表(the Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS)3.0版^[7]13分,改良Barthel指数(modified

Barthel index, MBI)100分, Berg平衡量表55分(左单腿站立扣1分),简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)量表28分,蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)29分(受教育程度为大学),汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)1分,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)4分。

1.2 诊治过程 患者入院后查血常规、尿常规、粪常规正常,甲状腺功能、肝功能、肾功能、铜蓝蛋白、血糖、电解质、血脂、同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂均正常。颅脑MRI平扫+增强未见异常信号。脑电图正常。¹⁸F-FP-CIT PET示右侧纹状体摄取减少,提示黑质纹状体通路多巴胺能神经元功能减退。进一步行全外显子组测序,发现GBA1基因错义突变c.1223C>T(p.Thr408Met;图1),为杂合突变。LRRK2、SNCA、Parkin、PINK1等其他已知PD相关基因未检出致病性变异。

患者出现运动迟缓、肌强直2个PD典型症状,并伴有嗅觉减退、快速眼动期睡眠行为障碍2个非运动症状,辅助检查结果(¹⁸F-FP-CIT PET)显示黑质纹状体多巴胺能神经元功能减退,基因检测发现GBA1致病性突变,诊断为GBA1-PD。然而,诊断原发性PD须排除帕金森叠加综合征和继发性帕金森综合征。帕金森叠加综合征包括多系统萎缩、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性等。继发性帕金森综合征多有明确病因,包括药物性、血管性、中毒性、代谢性、脑炎、脑外伤等。根据《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[8],可排除上述疾病。生化检测显示铜蓝蛋白、肝功能及尿铜均正常,角膜无Kayser-Fleischer(K-F)环,可排除肝豆状核变性导致锥体外系体征。本例患者起病年龄较早,主要表现为动作迟缓和肌强直,伴有感觉异常,结合¹⁸F-FP-CIT PET和GBA1基因检测结果支持GBA1-PD的诊断。

患者接受小剂量左旋多巴(美多巴0.125g,每天3次)联合多巴胺受体激动剂(普拉克索0.125mg,每天3次)治疗,症状明显改善。患者治疗前UPDRS-I评分2分,UPDRS-II评分

9分,UPDRS-III评分14分。患者治疗2周后UPDRS-III评分下降至7分,出院后随访3个月

(2024年9月)UPDRS-III评分为6分,随访半年(2024年12月)UPDRS-III评分维持在6分。

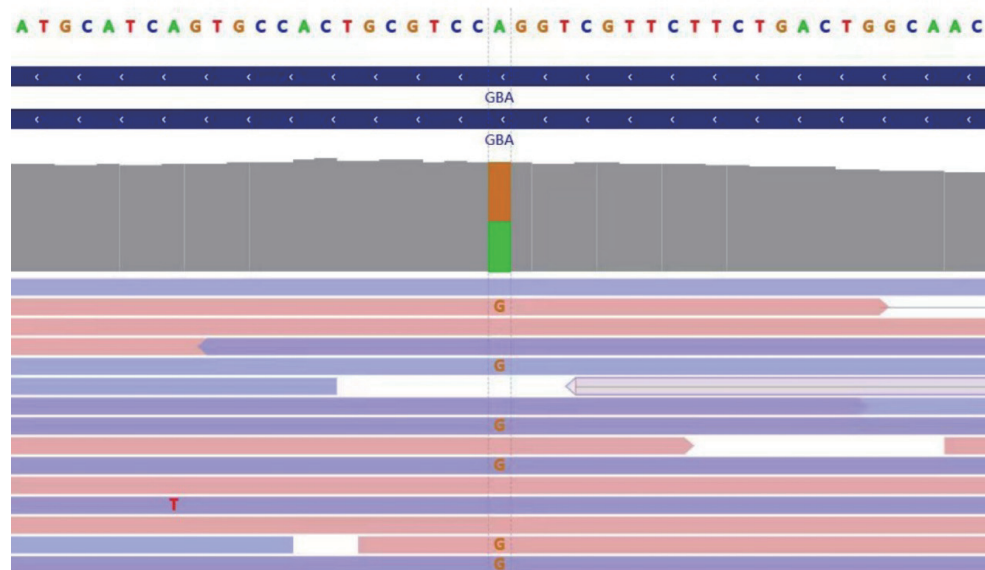


图1 GBA1基因错义突变位点

Figure 1 Missense mutation site of the gene GBA1

2 讨论

GBA1基因突变是PD发生的重要遗传危险因素,携带者罹患PD的风险显著增高。研究^[9-10]表明,高加索人GBA1突变携带者的PD患病率为5.5%~10.0%,是普通人的5~8倍;亚裔人群GBA1-PD的患病率为7.7%~8.0%^[11]。一项荟萃分析^[12]显示,在中国汉族散发性PD患者中,GBA1突变率为6.5%。在早发性和家族性PD中,GBA1突变比例进一步升高,其中高加索人15%~20%的家族性PD携带GBA1突变,该比例在中国汉族中约18%^[13]。不同人种GBA1突变率差异反映了遗传背景的影响。目前,N370S、L444P、R120W、IVS2+1G>A、H255Q、D409H、E326K、T369M等位点突变已被证实与PD发病风险增加相关,其中以N370S和L444P最为常见^[14]。在中国GBA1-PD中,有62.14%的基因变异为L444P变异^[15],而Thr408Met是一种新发现的突变,尚未见大样本报道。该突变位于GBA1基因第11号外显子,是苏氨酸到甲硫氨酸的错义突变,为罕见突变。生物信息学分析提示该突变很可能影响蛋白质功能(SIFT评分0.01,

PolyPhen-2评分0.995),具有致病性^[16]。

研究^[12]显示,散发性PD大多好发于老年人,发病中位年龄为61.3岁,而GBA1突变可使发病时间提前5~10年。静止性震颤是GBA1-PD最常见的运动症状,发生率高达75%,而散发性PD以运动迟缓、僵直多见^[11,17]。认知功能障碍在GBA1突变携带者中发生率可达36%,常表现为额颞叶功能受损^[11]。因此,对于有以上特点的PD患者,应警惕GBA1突变可能,及时行基因检测以明确诊断。本例患者临床特征并非与报道完全一致,运动症状主要以运动迟缓和肌强直为主,而非静止性震颤,目前无明显认知功能下降(MMSE量表28分、MoCA 29分)。

GBA1突变导致PD的发病机制复杂,与GCase活性缺陷引发的多重病理途径有关,如溶酶体功能障碍、 α -Syn聚集、线粒体损伤等,但其相互作用尚不完全清楚。研究^[18]发现,突变的GCase酶活性降低程度与PD风险和严重程度相关。除了GBA1突变携带者,散发性PD患者中GCase表达和活性也有所下降^[19],提示GCase缺陷可能是引起各类型PD的共同因素。 α -Syn

聚集是 PD 的另一个核心病理改变。研究^[20]显示, GBA1 突变可直接促进 α -Syn 聚集。 α -Syn 也抑制 GCase 活性、加重溶酶体功能障碍, 形成恶性循环^[21]。线粒体功能障碍在 GBA1-PD 发病中的作用越来越受到重视。葡萄糖脑苷脂蓄积可改变线粒体形态和功能, 引发氧化应激和能量代谢紊乱^[22]。线粒体损伤又可加剧 GCase 缺陷, 恶化溶酶体的病理改变^[23]。因此, GCase、 α -Syn 和线粒体三者之间的相互作用可能是 GBA1-PD 发病的关键机制。深入探讨其网络调控机制, 有助于阐明各类型 PD 的共同分子通路, 为发现新的治疗靶点提供线索。

GBA1-PD 患者的生存期、运动并发症发生率、生活质量评分等预后指标均劣于散发性 PD, 而不同类型 GBA1 突变与 PD 表型和预后的关系也存在差异。例如, N370S 纯合突变导致的神经病型 Gaucher 病发生 PD 的风险低于 L444P 纯合突变, 提示前者残留酶活性可能更高^[24]。L444P 突变的 PD 患者认知功能下降更快, 预后更差^[25]。因此, 对于 GBA1-PD 患者, 须进行密切随访, 尽早干预和管理各种运动及非运动并发症, 以延缓其功能衰退, 提高生存质量。同时, 还须评估 GBA1 突变类型、残留酶活性等因素与预后的关系, 实现更精准的预后预测。此外, 深入研究不同突变的功能影响, 将有助于指导个体化诊疗。

GBA1-PD 的治疗目前仍以多巴胺替代为主。本例患者经左旋多巴治疗后, 症状明显改善, 进一步证实多巴胺治疗的有效性。然而, 研究^[26-27]显示, GBA1 突变患者长期预后欠佳, 更易出现运动并发症。针对 GBA1 通路的特异性治疗策略正处于研究阶段, 包括 GCase 增强剂、分子伴侣、底物减少治疗等^[28]。其中, Ambroxol、AT2101 等药物在临床前及早期临床研究中显示出一定疗效和安全性^[29-30], 但尚需大样本临床试验以验证其长期疗效。此外, 进一步探讨 Thr408Met 等罕见突变的功能缺陷程度和残留酶活性, 对指导个体化治疗具有重要意义。随着对 GBA1-PD 发病机制的深入了解, 以基因型为导向的精准医疗有望改善患者预后。除药物治疗外, 康复训练、心理支持等非药物治疗, 对提高 GBA1-PD 患者生活质量也同等重要。

综上所述, 本文报道了 1 例 GBA1 基因 Thr408Met 突变的 PD 病例, Thr408Met 突变的功能影响和临床意义有待深入研究。本例患者未检测 GCase 活性, 且随访时间仅半年, Thr408Met 突变对预后的影响尚不明确。后续应开展 Thr408Met 等罕见突变的酶学和临床随访研究, 以期对 GBA1-PD 的诊治提供更多证据。

伦理声明 本研究获得上海市徐汇区中心医院伦理委员会审批〔(2024)科审第 032 号〕。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 赵轶: 临床诊治、文献查阅、文章撰写; 李俊雯、左博: 文献查阅、病史收集和整理; 鞠春莲、邱炜斌: 临床诊治、病历随访; 杨志刚、李焰生: 文章指导及审阅。

参考文献

- [1] MELE B, VAN S, HOLROYD-LEDUC J, et al. Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e037632.
- [2] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2024, 403(10423): 293-304.
- [3] CHATTERJEE D, KRAINC D. Mechanisms of glucocerebrosidase dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Mol Biol*, 2023, 435(12): 168023.
- [4] SEO B A, KIM D, HWANG H, et al. TRIP12 ubiquitination of glucocerebrosidase contributes to neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2021, 109(23): 3758-3774.
- [5] SIDRANSKY E, NALLS M A, AASLY J O, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(17): 1651-1661.
- [6] BO R X, LI Y Y, ZHOU T T, et al. The neuroinflammatory role of glucocerebrosidase in Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 207: 108964.
- [7] GOETZ C G, TILLEY B C, SHAFTMAN S R, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170.
- [8] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准

- (2016 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016)[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(4): 268-271.
- [9] SMITH L, SCHAPIRA A H V. GBA variants and Parkinson disease: mechanisms and treatments[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1261.
- [10] BEN-SHLOMO Y, DARWEESH S, LLIBRE-GUERRA J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2024, 403(10423): 283-292.
- [11] 王 坚, 邬剑军, 常 颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书 [J]. *中国临床神经科学*, 2024, 32(S1): 1-41.
- WANG J, WU J J, CHANG Y, et al. The bluebook for Parkinsonian Disorders in China[J]. *Chin J Clin Neuro Sci*, 2024, 32(S1): 1-41.
- [12] 张 硕, 高 健, 姜立刚. 帕金森病患病率及相关因素的流行病学研究现状[J]. *吉林医药学院学报*, 2021, 42(6): 437-439.
- ZHANG S, GAO J, JIANG L G. Epidemiological study on prevalence and related factors of Parkinson's disease[J]. *J Jilin Med Coll*, 2021, 42(6): 437-439.
- [13] ABELIOVICH A, HEFTI F, SEVIGNY J. Gene therapy for Parkinson's disease associated with GBA1 mutations[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(s2): S183-S188.
- [14] ZHANG Y, SHU L, SUN Q Y, et al. Integrated genetic analysis of racial differences of common GBA variants in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 43.
- [15] CHEN J, LI W, ZHANG T, et al. Glucocerebrosidase gene mutations associated with Parkinson's disease: a meta-analysis in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115747.
- [16] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.
- [17] CERRI S, MUS L, BLANDINI F. Parkinson's disease in women and men: what's the difference?[J]. *J Parkinsons Dis*, 2019, 9(3): 501-515.
- [18] ESFANDIARY A, FINKELSTEIN D I, VOELCKER N H, et al. Clinical sphingolipids pathway in Parkinson's disease: from GCase to integrated-biomarker discovery[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1353.
- [19] DEN HEIJER J M, KRUIHOF A C, MOERLAND M, et al. A phase 1B trial in GBA1-associated Parkinson's disease of BIA-28-6156, a glucocerebrosidase activator[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(7): 1197-1208.
- [20] KIM S, WONG Y C, GAO F D, et al. Dysregulation of mitochondria-lysosome contacts by GBA1 dysfunction in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1807.
- [21] ZHANG C L, HAN Q W, CHEN N H, et al. Research on developing drugs for Parkinson's disease[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 168: 100-109.
- [22] REN J R, YAN L, ZHOU H, et al. Unraveling neurotransmitter changes in de novo GBA-related and idiopathic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185: 106254.
- [23] PETERSCHMITT M J, SAIKI H, HATANO T, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral venglustat in patients with Parkinson's disease and a GBA mutation: results from part 1 of the randomized, double-blinded, placebo-controlled MOVES-PD trial[J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(2): 557-570.
- [24] RAJAN S, KAAS B. Parkinson's disease: risk factor modification and prevention[J]. *Semin Neurol*, 2022, 42(5): 626-638.
- [25] YE H, ROBAK L A, YU M G, et al. Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 95-121.
- [26] ANDICA C, KAMAGATA K, UCHIDA W, et al. Fiber-specific white matter alterations in Parkinson's disease patients with GBA gene mutations[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(11): 2019-2030.
- [27] KHAN A U, AKRAM M, DANIYAL M, et al. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(1): 55-93.
- [28] ROSETY I, ZAGARE A, SARAIVA C, et al. Impaired neuron differentiation in GBA-associated Parkinson's disease is linked to cell cycle defects in organoids[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1): 166.
- [29] MULLIN S, SMITH L, LEE K, et al. Ambroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(4): 427-434.
- [30] RICHTER F, FLEMING S M, WATSON M, et al. A GCase chaperone improves motor function in a mouse model of synucleinopathy[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(4): 840-856.

[本文编辑] 殷 悦

引用本文

赵 轶, 李俊雯, 鞠春莲, 等. GBA1 基因突变帕金森病 1 例报告[J]. *中国临床医学*, 2025, 32(3): 524-528.ZHAO Y, LI J W, JU C L, et al. GBA1 Thr408Met mutation in a patient with Parkinson's disease[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(3): 524-528. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241363](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20241363)