

亨廷顿病

亨廷顿病的早期诊治临床研究进展

陈韦洁, 叶 民

(南京医科大学附属明基医院神经内科, 南京 210019)



【摘要】亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,由 Htt 基因内 CAG 三核苷酸重复序列异常扩增所致。典型症状包括舞蹈样症状、认知和精神障碍。现如今已经进行了许多卓有成效的研究,新的诊断和治疗策略正在研究中。相信在未来该疾病也将会被越来越多的临床医师所熟识及有效诊治。

【关键词】亨廷顿病;早期诊断;治疗

【中图分类号】R745

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-12-17

Advances in clinical research on early diagnosis and treatment of Huntington disease

Chen Weijie, Ye Min

(Department of Neurology, BenQ Affiliated Hospital of Nanjing Medical University)

【Abstract】Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disease with autosomal dominant inheritance and is caused by abnormal amplification of CAG trinucleotide repeats in the Htt gene. Classical symptoms include dance-like symptoms and cognitive and mental disorders. Many fruitful studies have been conducted in recent years, and new diagnostic and therapeutic strategies are being developed. It is believed that in the future, more and more clinicians will become familiar with this disease and patients with this disease will obtain effective diagnosis and treatment.

【Key words】Huntington disease; early diagnosis; treatment

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是一种常染色体显性遗传的进展性神经退行性疾病,HD 从儿童到 80 岁以上均可发病,但多在 35 ~ 50 岁发病^[1]。流行病学研究发现西方国家人群中 HD 患病率为 10.6/10 万~13.7/10 万人。日本、中国台湾地区其发生率仅为欧洲和北美的 1/10。这种差异考虑可能是由于 HTT 位点的基因异质性所致。

作者介绍:陈韦洁, Email: 2021208948@qq.com,

研究方向:神经变性病的研究与治疗。

通信作者:叶 民, 主任医师、副教授、硕士生导师、澳大利亚墨尔本大学医学院神经病学研究所访问学者。南京医科大学附属明基医院神经内科科主任, 南京医科大学明基神经病学研究所所长。中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 中国医师协会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 中华医学会老年病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 江苏省医学会帕金森病及运动障碍学组副组长, 南京市医学会神经精神病学学组委员兼秘书; 担任“临床神经病学杂志”“上海交通大学学报(医学版)”、“现代神经病学杂志”, *Neural Regeneration Research* 等多家神经病学杂志编委; 获得高等学校自然科学奖一、二等奖, 上海科技进步一、二等奖, 南京市技术引进奖一等奖, 江苏省卫生系统拔尖人才、江苏省三三工程培养对象、南京市学术带头人。以第一作者或通讯作者发表论文 30 余篇, 其中 SCI 论文 15 篇; 专著 2 部; 参与国家自然科学基金 4 项, 省部级课题 7 项; 获各种奖励 6 项; 专利成果 1 项。Email: yemin1970@163.com, 研究方向: 神经病学。

1 发病机制 / 病理生理学

1.1 遗传学或基因调节因素

HTT 基因定位于染色体 4p16.3 并负责编码亨廷顿蛋白, 其氨基末端附近有一个由 CAG 三核苷酸重复序列所编码的长度可变的 PolyQ 部分。正常人群中这一重复序列的长度为 6~35 个, 如果扩增超过 40 个, 则会导致运动症状的出现, 进而导致疾病的发生。而如果在 36~39 个, 则部分患者会发病, 部分患者无明显临床表现。

1.2 亨廷顿蛋白结构和功能

亨廷顿蛋白在全身广泛表达, 但它会根据细胞类型的不同呈现不同的表达水平。亨廷顿蛋白的正常功能尚未被完全了解, 但一些正常蛋白质所具有生物学功能已经被发现, 包括它对神经系统发育的影响, 特别是对脑源性神经生长因子 (brain-derived growth factor, BDNF) 的产生和转运的作用以及对细胞粘附的影响^[2]。

1.3 HD 的病理生物学机制

大量研究数据表明, 亨廷顿蛋白的片段化是 HD 发病过程的关键性步骤。不同类型细胞间亨廷顿蛋白的相对浓度高低部分依赖于 Htt 基因表达的水平; 它在神经元中表达高于胶质细胞, 这可能主要取决于神经病理学。亨廷顿蛋白具有多个修饰位点, 扩增的 PolyQ 片段可以影响其翻译修饰过程, 进而影响其毒性作用。HD 的诊断主要基于临床评估、家族史以及对 CAG 重复扩增序列的基因学检测。基因诊断学

技术可以提高疾病的诊断率,尤其是针对老年人群中晚发型 HD 的确诊^[3]。

2 早期诊断与临床预后评估方法方面

目前较有影响的临床研究是国际多中心的 TRACK-HD 研究^[4],它是 HD 的临床前瞻性观察研究。研究结果发现,临床前期 HD 和早期 HD 患者的脑萎缩率高于对照组,而临床前期 HD 患者的年生存率高于早期 HD 患者。基于影像学的形态学研究显示,在病情较严重的 HD 患者中,存在灰质和白质萎缩。定量成像显示,脑萎缩和疾病严重程度在统计学上显著相关。相对于对照组,认知功能和定量运动功能在临床前期 HD 和早期 HD 患者中可发现显著下降,在早期 HD 中,动眼神经功能的恶化也是如此。此研究还说明:通过 1 年的随访观察到影像学定量测定 HD 患者脑组织(全脑和尾状核)体积,可作为评估早期 HD 患者疾病进展快慢程度的敏感指标,而对临床前期 HD 患者进行认知和定量运动障碍的检测也可作为疾病预后评估的指标。这说明临床前期 HD 患者、HD 早期患者有着可量化的诊断与预后评估的可行性指标。

现如今,利用预测模型可以使 Htt 基因携带者在临床诊断之前被发现。由于之前预测何时出现明显的运动症状的各种模型均太不精确,所以用预测模型评估突变基因携带者个体何时出现运动症状的作用也是有限的。寻找可靠 HD 临床诊断的影像学标记也是寻找疾病修饰疗法的工作之一。有研究^[5]尝试将多模态神经影像多标记器应用于静息状态和结构 MRI 研究。结果发现当所有的措施相结合时产生的多项标记预测出现 HD 临床运动症状具有高准确度。这可作为预测一定时间内临床前期 HD 基因携带者出现运动症状的工具。此研究是第一个开发研究具有预测 HD 能力的多模态神经影像多标记器,它可以用于准确识别那些在 5 年内发展出 HD 运动特征的患者,这有助于预测疾病发生和促进临床前试验的开展。但是,因为数据样本量少,研究者希望通过大数据与智能分析软件完善多模态神经影像多标记器来学习分析脑结构异常变化。

现如今,有研究发现通过确定 HD 影像学标志物设计了呈现 HD 时间进展的独特模型^[6],如从临床前期到临床阶段。它是利用 TRACK-HD 研究中的结构 MRI 方法,通过使用基于概率事件的模型确定脑萎缩的出现顺序,该研究通过检测排列出了以下大脑区域体积的变化:壳核、尾状、苍白球、脑岛白质、非脑室脑脊液、杏仁核、视交叉、第三脑室、后岛叶和前脑基底部。这种排序主要机制是将事件序列中的不确定性数据经交叉统计分析研究而形成序列研究。使用来自基线的 6 年随访数据进行纵向分析证实了该模型的有效性,在受试者完成全阶段随访研究后,在评估的阶段观察到预估的影像学变化与非影像学标记间有显著的相关性。研究结果为我们提供了预测 HD 进展的新方法和基于影像学标记物对 HD 早期临床诊断的新方法。其他的检查方法还包括 MRS 显示神经元活性降低、PET 成像显示代谢改变等。此外,小胶质细胞激活 PET 成像可能作为症状前期检测方法之一^[7]。

有研究发现有关神经元损伤的血液生物标志物也有助于 HD 的临床管理和治疗药物的研发进程。近期,Wild 教授等进行了 1 项研究^[8],评估了血液神经丝轻链蛋白(NL)是否可作为预测 HD 患者的一个潜在预后指标。研究者对进行

了 3 年的 TRACK-HD 研究中的 Htt 基因 CAG 扩增突变的携带者和健康对照者进行了一项回顾性分析。评估血浆 NL 的浓度与受试者临床和神经影像学表现,即认知、运动功能和大脑(局灶性和全脑)体积之间的相关性,他们还进一步评估了血浆中 NL 的浓度是否与脑脊液中的 NL 浓度相关。研究结果发现,携带者的血浆 NL 浓度较健康对照者而言显著升高;且 2 组人群中的这种差异性与疾病严重程度呈正相关。在校正了年龄和 CAG 重复序列数值后,血浆 NL 浓度与患者后续的认知功能、运动功能下降以及脑萎缩严重程度显著相关。在随访的 104 例临床前 HD 的患者中,血浆 NL 浓度与 3 年随访期内发病风险显著相关。脑脊液和血浆中的 NL 浓度在 Htt 基因突变携带者中发现也存在相关性。结合该研究结果,说明血浆 NL 可作为 HD 发病和疾病进展的一个潜在的具有预测性的血液生物标志物。

将脑脊液中 mhtt 蛋白的定量检测作为 HD 的生物标志物也是目前研究的热点。突变 htt 蛋白是 HD 的主要病理学改变,但在脑脊液中含量较低,很难检测到。有研究发现用单分子计数试剂盒(SMC)在 CSF 中可以检测到可溶性的突变型及野生型 htt 蛋白,而且这种方法对于检测突变 htt 的敏感性较高。最近有研究^[9]发现在 HD 患者中 mhtt 蛋白可以作为反映疾病活动性的生物标记物,Wild 等招募了 9 名前驱期、早期及中期的 HD 患者进行检测,其中检测到的 mHTT 水平与疾病发作的严重程度及认知和运动功能的下降有关。这些结果都说明脑脊液中突变 htt 蛋白的定量检测有助于临床试验的观察及疾病进程的评估。

有研究发现微管相关蛋白 Tau 与 HD 患者认知障碍有关。既往研究中 Tau 被发现与 HD 关系密切^[10]。Vuono 等^[11]通过寻找过度磷酸化的 Tau 的存在来研究 Tau 的病理机制,并对 16 例 HD 患者的死后脑样本进行尸检,寻找突变 HTT 的 Tau 及其寡聚中间体的共定位。研究证实 HD 患者大脑中存在 Tau 寡聚体(被认为是最可能的神经毒性 Tau 实体),而且 Tau 异常沉积及编码 Tau 蛋白的 MAPT 基因的单倍体与 HD 认知障碍有关。另外,他们还发现 Tau 病理和疾病进展有关而与年龄无明显关联。不仅如此,Vuono 还发现其中 MAPT 有 H1 和 H2 二个单倍体。H1 与 PD 痴呆有关。HD 患者分成 H1 及 H2 携带(H1/H2 或 H2/H2)组。发现 H2 携带者认知下降速率明显快。其中 MAPT 单倍体似乎仅 HD 认知障碍有关,不影响运动症状加重速度。该研究明确了 Tau 病理可能与 HD 一些特点有关,包括认知障碍的范围。

现如今研究 Tau 的方法层出不穷,例如细胞修复方法也正在尝试突破^[12],甚至包括用现代正电子发射断层扫描在 HD 患者中监测 Tau 的病理模式,这些都说明 Tau 在 HD 的病理进程中的研究可能会产生新的突破。

所以,生物标志物作为评估药物疗效、疾病本身以及严重程度的重要依据,它们的开发将更有助于治疗进程的推动。

3 早期治疗与最新进展

目前对于 HD 的治疗并没有极为有效的方法,目前的治疗方案主要是对症治疗。突触囊泡单胺转运体抑制剂——丁苯那嗪(TBZ)于 2008 年获得 FDA 批准,用于抑制 HD 患者中的不自主运动。其他的治疗方法还有诸如脑深部电刺激术治疗和氟化丁苯那嗪分子等方法。对于青少年 HD 患者,治

疗时应特别注意其家属患病情况。HD 晚期治疗也不应被忽略,若照顾得当,患者可生存 5~10 年。

近年在 HD 治疗方面的临床研究进展主要是多巴胺稳定剂 Pridopidine 的临床 2、3 期研究^[13]。Pridopidine 主要作用于多巴胺 2 型受体。临床研究结果显示它能够改善患者不自主运动症状。为了解 Pridopidine 的安全性,Squitieri 等^[14]进行了 1 项研究。研究结果显示:Pridopidine(≤ 90 mg/d)治疗 1 年的安全性情况可以接受,耐受良好。但与之相反的是,另一项旨在探索 Pridopidine 对 HD 症状有无治疗作用的 HD 试验得出了不同的结论。他们研究发现 Pridopidine 未能改善 HD 患者的运动功能,但对眼部运动和肌张力障碍的改善值得进一步研究。

另外在 HD 的患者中通常报告有攻击行为。虽然人们经常推测攻击行为与这类人具有攻击型人格有关。但有研究发现,关于攻击行为发生率的研究报告显示其临床症状的阳性率很高,在大多数研究中比例为 22%~66%。攻击行为在有 HD 的男性中更常见,经常跌倒、伴有强迫症状和自杀意念的患者中发现率较高。目前发生攻击行为原因并不清楚。但是,根据目前的文献尚没有提出明确的治疗建议。目前已经研究了 2 种非药物疗法,如行为支持和感觉干预治疗。然而,由于这些研究的方法学限制,在推荐它们作为一线干预措施之前,还需要进一步的研究^[15]。

而在 HD 基因治疗方面,由于 HD 患者或携带者是常染色体显性遗传,且为单基因遗传,使得基因靶向性治疗药物成为一种潜在的治疗手段^[16]。研究 HTT 的靶向转录及其 mRNA 的翻译是一个值得深入研究的领域。“减少 HD 基因表达”策略包括靶向 mRNA 的反义寡核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, ASOS)、RNA 干扰化合物、锌指蛋白转录抑制因子(zinc finger protein transcription inhibitor, ZFTR)和旨在干扰靶向 DNA 的转录的新的 CRISPR/CAS9 方法等。鞘内注射 ASO 靶向治疗 HD 现在已经进入一期人类临床试验,其他的 ASO 方法也会在接下来的 1~2 年内进入试验。在动物模型中病毒递送 RNA 干扰(RNAi)和 ZFTR 也已经进入下一个阶段。而且最近的研究方法更加着眼于提高其疗效、安全性、耐受性和疗效持续时间。

HD 的未来临床研究将会更多针对潜在发病机制的疾病修饰治疗研究,在症状发生之前就进行干预。例如以寡核苷酸为基础的治疗正在研发中,旨在通过药物选择性结合 Htt 基因的 mRNA,从而利用分子机制来降解亨廷顿蛋白。这些药物可以是短链干扰 RNA(siRNA)或者小 RNA;也可以是反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)。其他一些可能的治疗靶点还包括增强巨噬细胞吞噬功能从而增强亨廷顿蛋白的清除、通过抑制组蛋白去乙酰化酶来预防突变 Htt 所诱导的转录障碍、利用磷酸二酯酶 PDE10A 来调节纹状体突触功能从而减少 HD 的运动障碍和抑制纹状体萎缩、直接或间接补充治疗 BDNF 从而改进 HD 神经营养因子 BDNF 缺乏等。

4 总 结

本文回顾了近年 HD 的早期诊断和临床预后以及治疗的临床研究进展。尽管目前并没有有效的疾病治疗方案,但

许多新的治疗策略正在研究中。许多靶向降低亨廷顿蛋白的药物研究及生物标志物的研究都在开发中,这将更有助于相关研究的开展,推动该疾病进一步诊治策略的研发。

参 考 文 献

- [1] 沈 原,赵永波. 亨廷顿病发病机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2010,37(1):70-72.
- [2] Zuccato C, Cattaneo E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease[J]. Progress in Neurobiology, 2007, 81(5-6): 294-330.
- [3] Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2015, 1:15005.
- [4] Tabrizi S, Scahill R, Durr A, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis[J]. Lancet Neurology, 2011, 10(1):31-42.
- [5] Mason SL, Daws RE, Soreq E, et al. Predicting clinical diagnosis in Huntington's disease: an imaging polymarker[J]. Annals of Neurology, 2018, 83(3):532-543.
- [6] Wijeratne PA, Young AL, Oxtoby NP, et al. An image-based model of brain volume biomarker changes in Huntington's disease[J]. Annals of Clinical & Translational Neurology, 2018, 5(5):570-582.
- [7] Tai YF, Pavese N, Gerhard A, et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers[J]. Brain, 2007, 130(7):1759-1766.
- [8] Byrne LM, Rodrigues FB, Blennow K, et al. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis[J]. The Lancet Neurology, 2017, 16(8):601-609.
- [9] Wild EJ, Boggio R, Langbehn D, et al. Quantification of mutant Huntingtin protein in cerebrospinal fluid from Huntington's disease patients[J]. Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(5):1979-1986.
- [10] Blum D, Herrera F, Francelle L, et al. Mutant huntingtin alters Tau phosphorylation and subcellular distribution[J]. Human Molecular Genetics, 2015, 24(1):76-85.
- [11] Vuono R, Winder-Rhodes S, Silva RD, et al. The role of tau in the pathological process and clinical expression of Huntington's disease[J]. Brain, 2015, 138(Pt 7):1907-1918.
- [12] Cisbani G, Maxam A, Kordower JH, et al. Presence of tau pathology within foetal neural allografts in patients with Huntington's and Parkinson's disease[J]. Brain, 2017, 140(11):2982-2992.
- [13] Squitieri F, Pardo AD, Favellato M, et al. Pridopidine, a dopamine stabilizer, improves motor performance and shows neuroprotective effects in Huntington disease R6/2 mouse model[J]. Journal of Cellular & Molecular Medicine, 2015, 19(11):2540-2548.
- [14] Squitieri F, Landwehrmeyer B, Reilmann R, et al. One-year safety and tolerability profile of pridopidine in patients with Huntington disease[J]. Neurology, 2013, 80(12):1086-1094.
- [15] Fisher CA, Sewell K, Brown A, et al. Aggression in Huntington's disease: a systematic review of rates of aggression and treatment methods[J]. J Huntingtons Dis, 2014, 3(4):319-332.
- [16] Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease[J]. The Lancet Neurology, 2017, 16(10):837-847.

(责任编辑:冉明会)