

老年性痴呆 (AD) 包括痴呆前阶段 (pre-MCI 和 MCI 期) 和痴呆阶段, 其病理生理过程在临床诊断痴呆的 5~10 年前就开始了, 这一漫长的 AD 痴呆前阶段是治疗干预的关键时期. 针对 AD 痴呆前阶段, 发现和确定 pre-MCI 和 / 或 MCI 期转化为 AD 痴呆阶段的易感基因, 对 AD 的早期诊断和干预有着重要的意义.

——贾建平

老年性痴呆早期的基因变异研究进展*

贾建平** 王 芬 袁 泉 秦 伟 唐 毅 左秀美 韩 阅

(首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 又称老年性痴呆, 是老年人常见的神经系统变性疾病. AD 包括痴呆前阶段和痴呆阶段, 年龄老化与遗传因素为目前公认的发病因素. AD 的病理生理过程在痴呆诊断前的 5~10 年就已开始了, 这一漫长的 AD 痴呆前阶段是治疗干预的关键时期, 因此目前痴呆前阶段已成为 AD 相关研究的热点. 本文综述了近年来有关 AD 各主要阶段基因变异的研究进展.

关键词 阿尔茨海默病, 痴呆前阶段, 轻度认知功能障碍, 基因多态性, 遗传学

学科分类号 R 749.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00210

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 是一种以记忆障碍为核心的慢性、进行性老年疾病, 主要神经病理特征为老年斑、神经原纤维缠结和神经元丢失. 随着人口老龄化进程的加速, AD 患病率逐年增高, 世界范围内对 AD 的研究投入了大量的科研力量.

2011 年美国国立老化研究所和 AD 协会推荐了新的 AD 诊断标准^[1], 其中明确提出 AD 是一个连续的病理生理过程, 包括轻度认知障碍前期 (pre-mild cognitive impairment, pre-MCI)、轻度认知障碍期 (mild cognitive impairment, MCI) 和痴呆期. 在此基础上, 我们又将整个过程分为两个阶段, 即痴呆前阶段和痴呆阶段 (图 1), 其中, pre-MCI 期是指 MCI 发生前时期, 患者此期没有任何认知障碍或有轻微的认知功能下降, 这种下降超过了正常老龄化, 但未达到 MCI 诊断标准, 可

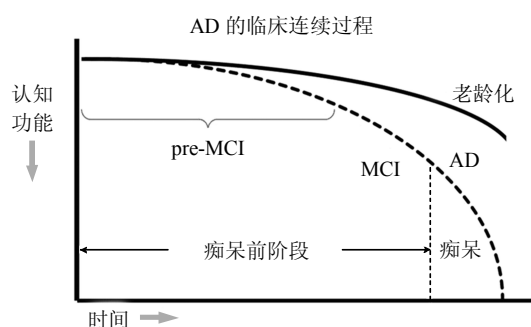


Fig. 1 Clinical process of AD
图 1 AD 临床进程 pre-MCI、MCI 发生在 AD 痴呆前阶段

* 国家自然科学基金重点资助项目 (30830045).

** 通讯联系人.

Tel: 010-83198730, E-mail: jiajp@vip.126.com

收稿日期: 2012-04-27, 接受日期: 2012-06-26

以是常染色体显性遗传突变的携带者,也可以是无症状的生物标记物阳性的中、老年人,部分有家族遗传史或受特定环境因素影响,可通过脑脊液或影像学(PIB-PET)检查诊断,有进展为 MCI 和痴呆的风险;MCI 期是指发生于 AD 痴呆前,患者此期仅有轻度认知功能损害,但一般不影响日常功能,达不到痴呆的程度。

既往关于 AD 的研究多集中在痴呆阶段,这一阶段神经元已经大量死亡,针对此阶段所开发的药物效果往往不佳,难以逆转病程。近年来,国际学术界逐渐认识到 AD 的发生是一个连续的病理生理过程,这一过程在临床诊断为痴呆之前的 5~10 年就已经开始^[2],AD 的研究重点逐渐从痴呆阶段转移到痴呆前阶段,即 pre-MCI 和 MCI 期,AD 漫长的痴呆前阶段为疾病的治疗干预提供关键窗口。AD 分为家族性和散发性,研究发现遗传因素在其发病中起重要作用,基因变异与 AD 不同发病阶段的发生密切相关。本文综述了近年来关于 AD 不同发展阶段基因变异研究的主要进展。

1 AD 痴呆前阶段 (pre-MCI 期和 MCI 期) 的遗传学研究进展

pre-MCI 和 MCI 患者是一个重要的临床群体。针对这一群体的遗传学研究,对于 AD 的早期诊断和早期干预有着重要的意义,是当前 AD 研究的热点。

载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE) $\epsilon 4$ 等位基因是公认的散发性 AD 的危险因素,因此,许多学者研究了 APOE $\epsilon 4$ 等位基因与 pre-MCI 和 MCI 发病之间的相关性及其在 pre-MCI 和 MCI 发展为 AD 痴呆阶段过程中的作用。Tervo 等^[3]对 747 名认知正常者进行了平均 3 年的随访研究,发现其中 8.8% 的认知正常者发展为 MCI,并且携带 APOE $\epsilon 4$ 等位基因是 MCI 发病的危险因素之一。这与 Barabash 等^[4]的研究结论相似,后者对 89 例 MCI 和 90 例健康对照进行了 APOE $\epsilon 4$ 基因多态性分析,并对 89 例 MCI 进行了平均 49 个月的随访研究,发现 APOE $\epsilon 4$ 是 MCI 发生的危险因素。同样, Lopez 等^[5]进行的纵向临床随访研究也证实了 APOE $\epsilon 4$ 等位基因与 MCI 发病之间的相关性。Hashimoto 等^[6]通过核磁张量形态测定法(tensor-based morphometry, TBM)对 pre-MCI 患者进行 APOE $\epsilon 4$ 等位基因和脑体积的相关性分析,结果显示, APOE $\epsilon 4$ 等位基因携带者会出现明显的时间相

关的内颞叶减小, APOE $\epsilon 4$ 等位基因可能增加 pre-MCI 患者发展为 MCI 和痴呆的风险。此外, Petersen 等^[7]对 66 例 MCI 患者进行了随访研究,并于 18 个月(全部病例)、36 个月(36 例病例)及 54 个月(22 例病例)进行了 3 次临床再测评,显示 MCI 发展为 AD 痴呆阶段的比例分别为 24%, 44% 和 55%, 该研究认为 APOE $\epsilon 4$ 等位基因可作为 MCI 发展为 AD 痴呆阶段的预测指标。然而部分研究却发现,携带 APOE $\epsilon 4$ 等位基因与 MCI 发病无明显相关^[8-9],或与 MCI 发展为 AD 痴呆阶段无明显相关性^[4]。这提示我们,关于 APOE $\epsilon 4$ 等位基因与 pre-MCI 和 MCI 发病之间的相关性及其在 pre-MCI 和 MCI 发展为 AD 痴呆阶段过程中作用的结论尚需更大样本、更为严格的研究来进一步证实。

除 APOE $\epsilon 4$ 等位基因外,近年来有多篇关于其他基因多态性与 pre-MCI 和 MCI 发病关系的研究报道,其中关于 pre-MCI 的探索多为纵向性前瞻性研究。Fu 等^[10]对 281 名中国老人(其中包括 121 例认知正常,101 例 MCI 和 59 例 AD 痴呆阶段)进行了两年的随访,发现胆固醇 24 羟化酶(CYP46A1)多态性与认知功能的快速下降相关。Hashimoto 等^[6]针对 pre-MCI 患者进行脑源性神经营养因子基因(BDNF)Val/Met 多态性和脑体积的相关性分析,结果显示 Met 携带者可以出现明显的时间相关边缘叶的体积减小,认知功能减退和进展为痴呆的风险增加。Barabash 等^[4]对 89 例 MCI 和 90 例健康对照进行了 APOE $\epsilon 4$ 、 $\alpha 1$ 抗糜蛋白酶基因(ACT)及神经型尼古丁受体 $\alpha 7$ 亚单位基因(CHRNA7)多态性分析发现, ACT 基因信号肽区 Ala/Thr 多态性位点可能加速 MCI 向 AD 痴呆阶段的转变,而位于 CHRNA7 基因启动子区 -86 C/T 多态性位点对于 MCI 向 AD 痴呆阶段的转变有一定的保护性作用。ACT 基因编码的 $\alpha 1$ 抗糜蛋白酶作为 AD 的一种病理伴侣蛋白,通过影响 β -淀粉样蛋白(A β)沉积而参与 AD 的病理过程。因此,既往有多篇 ACT 基因多态性与 AD 发病关系的研究,但结论并不一致^[11-13]。此外, Tang 等^[14]发现胆碱乙酰转移酶多态性(rs3810950)与 MCI 及 AD 痴呆阶段的发病相关。胆碱乙酰转移酶是乙酰胆碱合成的关键酶,是胆碱能神经系统功能活动的重要标志,中枢胆碱能系统与记忆的形成和储存有关,有研究显示,在额叶皮质和海马区胆碱乙酰转移酶活性上调,可能对于 MCI 向 AD 痴呆阶段转化具有一定的保护作用^[15]。与大量 AD 易感基因研究相比,有

关 pre-MCI、MCI 向 AD 痴呆阶段转化的风险基因研究则相对较少, 一些已知的 AD 易感基因在 MCI 转归中的作用尚不清楚, 因而有必要进一步扩大样本人群, 深入研究并发现确实参与 AD 痴呆前阶段向痴呆阶段转化的关键易感基因, 这将有助于阐明 AD 的遗传机制, 为针对关键机制的干预治疗提供理论依据。

2 AD 痴呆阶段的遗传学研究进展

AD 可以分为散发性 AD 和家族性 AD 两大类。现已发现, 30%~40% 的家族性 AD 患者发病原因来自淀粉样前体蛋白基因、早老素 1 基因、早老素 2 基因突变^[16]。对于散发性 AD 目前公认的遗传易感基因仅有载脂蛋白 APOE ϵ 4 等位基因^[17], 而 APOE ϵ 4 只能解释不到 50% 的 AD 遗传变异, 这就提示还有其他遗传因素参与 AD 发病。通过候选基因研究相继发现了一些新的与 AD 有关的基因位点。Bertram 等^[18]总结了世界范围内关于 LOAD 易感基因的文献, 建立了 AlzGene 数据库, 包括了 30 年来近 1 100 项研究及 200 多项 Meta 分析结果, 有近 600 个基因被认为与 AD 发病有关, 而系统的 Meta 分析结果显示与 AD 发病相关基因已经多达 30 余个, 如有研究报道位于 sortilin 相关受体 SORL1 基因^[19-20]、GRB2 相关结合蛋白 2 基因^[21]、血管紧张素转化酶基因^[22]、半胱氨酸抑制酶 C 基因的多态性位点^[23]与 AD 发病相关。此外, 还有一系列与 A β , Tau 代谢相关基因变异位点与 AD 发病相关研究的报道。但是这些多态性与 AD 发病关系的研究仅在部分人群中得到证实, 在不同地区和不同人种之间存在着一定的差异。随着研究的深入, 散发性 AD 被认为是一种复杂遗传疾病, 一个或几个基因变异对其发病只有微弱效应。全基因组关联研究(genome-wide association, GWAS)的出现, 使研究者有可能在全基因组范围内寻找易感基因, 为探寻散发性 AD 的遗传基础带来了新的视角。目前, 一系列以高加索人种为主要研究对象的全基因组关联研究, 报道了多个与 AD 发病相关的基因多态性位点, 如位于 CLU、PICALM、CD2AP、CD33、EPHA1、GALP、TNK1、LRAT 及 PCDH11X 等基因的多态性位点与散发性 AD 发病相关^[24-28]。此外, 散发性 AD 易感基因变异的功能学研究也取得很大进展, 研究者对 AD 易感基因的启动子区和 3' 非翻译区的单核苷酸多态性进行功

能学研究^[29-31], 对于明确相关基因在 AD 发病中的作用机制具有一定的意义。

3 结 语

AD 是一种复杂疾病, 其发病是由遗传易感性与环境因素共同作用的结果。我们提出了 AD 痴呆前阶段这一概念, 吻合了 AD 出现症状前早已发生病理生理改变这一普遍认可的观点, 具有里程碑式的意义, 给 AD 的早期诊治带来了希望^[32]。目前 AD 的研究重点应该集中在痴呆前阶段, 随访社区人群(正常、pre-MCI、MCI 和 AD 痴呆), 发现和确定 pre-MCI 和 MCI 转化为 AD 痴呆阶段的易感基因, 分析环境危险因素对不同易感基因携带个体患病风险的影响, 这些研究有助于揭示 AD 的发病机制, 为进一步的预防性药物干预研究奠定基础, 同时有助于找到 AD 诊治的新技术和新方法, 延缓或逆转 AD 的发生与发展。

参 考 文 献

- [1] Sperling R A, Aisen P S, Beckett L A, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, **7**(3): 280-292
- [2] Morris J C. Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2005, **19**(3): 163-165
- [3] Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, *et al.* Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, **17**(3): 196-203
- [4] Barabash A, Marcos A, Ancin I, *et al.* APOE, ACT and CHRNA7 genes in the conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, **30**(8): 1254-1264
- [5] Lopez O L, Jagust W J, Dulberg C, *et al.* Risk factors for mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study: part 2. *Arch Neurol*, 2003, **60**(10): 1394-1399
- [6] Hashimoto R, Hirata Y, Asada T, *et al.* Effect of the brain-derived neurotrophic factor and the apolipoprotein E polymorphisms on disease progression in preclinical Alzheimer's disease. *Genes Brain Behav*, 2009, **8**(1): 43-52
- [7] Petersen R C, Smith G E, Ivnik R J, *et al.* Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 1995, **273**(16): 1274-1278
- [8] Lautenschlager N T, Flicker L, Vasikaran S, *et al.* Subjective memory complaints with and without objective memory impairment: relationship with risk factors for dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, **13**(8): 731-734
- [9] Heun R, Guhne U, Luck T, *et al.* Apolipoprotein E allele 4 is not a sufficient or a necessary predictor of the development of Mild

- Cognitive Impairment. *Eur Psychiatry*, 2010, **25**(1): 15–18
- [10] Fu B Y, Ma S L, Tang N L, *et al.* Cholesterol 24-hydroxylase (CYP46A1) polymorphisms are associated with faster cognitive deterioration in Chinese older persons: a two-year follow up study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, **24**(9): 921–926
- [11] Kamboh M I, Sanghera D K, Ferrell R E, *et al.* APOE allele epsilon 4-associated Alzheimer's disease risk is modified by alpha 1-antichymotrypsin polymorphism. *Nat Genet*, 1995, **10**(4): 486–488
- [12] Morgan K, Morgan L, Carpenter K, *et al.* Microsatellite polymorphism of the alpha 1-antichymotrypsin gene locus associated with sporadic Alzheimer's disease. *Hum Genet*, 1997, **99**(1): 27–31
- [13] Muller U, Bodeker R H, Gerundt I, *et al.* Lack of association between alpha 1-antichymotrypsin polymorphism, Alzheimer's disease, and allele epsilon 4 of apolipoprotein E. *Neurology*, 1996, **47**(6): 1575–1577
- [14] Tang M, Rao D, Ma C, *et al.* Evaluation of choline acetyltransferase gene polymorphism (2384 G/A) in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, **26**(1): 9–14
- [15] DeKosky S T, Ikonomic M D, Styren S D, *et al.* Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 2002, **51**(2): 145–155
- [16] Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*, 2001, **412**(1): 1–12
- [17] Farrer L A, Cupples L A, Haines J L, *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997, **278**(16): 1349–1356
- [18] Bertram L, McQueen M B, Mullin K, *et al.* Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet*, 2007, **39**(1): 17–23
- [19] Rogaeva E, Meng Y, Lee J H, *et al.* The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*, 2007, **39**(2): 168–177
- [20] Tan E K, Lee J, Chen C P, *et al.* SORL1 haplotypes modulate risk of Alzheimer's disease in Chinese. *Neurobiol Aging*, 2009, **30**(7): 1048–1051
- [21] Ikram M A, Liu F, Oostra B A, *et al.* The GAB2 gene and the risk of Alzheimer's disease: replication and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2009, **65**(11): 995–999
- [22] Elkins J S, Douglas V C, Johnston S C. Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE: a meta-analysis. *Neurology*, 2004, **62**(3): 363–368
- [23] Balbin M, Abrahamson M. SstII polymorphic sites in the promoter region of the human cystatin C gene. *Hum Genet*, 1991, **87**(6): 751–752
- [24] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2009, **41**(10): 1088–1093
- [25] Naj A C, Jun G, Beecham G W, *et al.* Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2011, **43**(5): 436–441
- [26] Reiman E M, Webster J A, Myers A J, *et al.* GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron*, 2007, **54**(5): 713–720
- [27] Bertram L, Lange C, Mullin K, *et al.* Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. *Am J Hum Genet*, 2008, **83**(5): 623–632
- [28] Carrasquillo M M, Zou F, Pankratz V S, *et al.* Genetic variation in PCDH11X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2009, **41**(2): 192–198
- [29] Delay C, Calon F, Mathews P, *et al.* Alzheimer-specific variants in the 3'UTR of Amyloid precursor protein affect microRNA function. *Mol Neurodegener*, 2011, **6**: 70
- [30] Wang S, Jia J. Promoter polymorphisms which modulate BACE1 expression are associated with sporadic Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, **153B**(1): 159–166
- [31] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54–62
- [32] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348–355

Progresses on Genetics of Predementia Phase of Alzheimer's Disease*

JIA Jian-Ping**, WANG Fen, YUAN Quan, QIN Wei, TNAG Yi, ZUO Xiu-Mei, HAN Yue

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a genetically complex disorder, and the pathophysiological process of AD is thought to begin many years before the diagnosis of AD dementia. This long pre-dementia phase of AD would provide a critical opportunity for therapeutic intervention. Therefore, pre-dementia stage of AD, including mild cognitive impairment (MCI) and pre-MCI, have attracted great interest and become a focus of the research for AD. Many genes have been reported to contribute to the disease susceptibility. So far, the apolipoprotein E gene (*APOE*) $\epsilon 4$ allele is considered as an only undisputed genetic risk factor for sporadic AD (SAD). A large number of studies aimed to help uncover the remaining disease-related loci in recent decades, but the genetic researches associated with conversion of pre-MCI, MCI to AD dementia are still rare. Here we provide a review on some main AD candidate genes.

Key words Alzheimer's disease, pre-dementia phase, MCI, polymorphism, genetics

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00210

* This work was supported by a grant from The Key Project of The National Natural Science Foundation of China(30830045).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-83198730, E-mail: jiajp@vip.126.com

Received: April 27, 2012 Accepted: June 26, 2012