

中国人群 *ApoE* 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病关系的 Meta 分析

刘淑玲 张婷 张雅静 岳伟 石志鸿 管雅琳 刘帅 王晓丹 纪勇

【摘要】目的 探讨中国人群载脂蛋白 E (*ApoE*) 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病的关系。**方法** 以载脂蛋白 E 基因 (*ApoE*)、迟发性阿尔茨海默病 (late onset Alzheimer's disease)、基因多态性 (polymorphism)、China 和 Chinese 等中英文词组, 检索美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统、荷兰医学文摘、EBSCO-CINAHL、Cochrane 图书馆, 以及中国生物医学文献数据库、中国知网中国知识基础设施工程、万方数据库等近 20 年发表的关于中国人群 *ApoE* 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病关系的病例对照研究, 采用 Newcastle-Ottawa 量表 (NOS) 进行文献质量评价, RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。**结果** 共获得 249 篇文献, 经剔除重复和不符合纳入标准者并补充相关文献, 最终纳入 13 篇高质量临床研究 (NOS 评分 ≥ 5 分), 共 3372 例受试者 (迟发性阿尔茨海默病患者 1360 例、对照者 2012 例)。Meta 分析显示: 携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因者发生迟发性阿尔茨海默病的风险高于携带 *ApoE* $\epsilon 3$ 等位基因者 ($OR = 3.710, 95\%CI: 2.960 \sim 4.640; P = 0.000$); 表现为 *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($OR = 3.160, 95\%CI: 2.390 \sim 4.180; P = 0.000$)、*ApoE* $\epsilon 2/\epsilon 4$ ($OR = 3.410, 95\%CI: 2.160 \sim 5.380; P = 0.000$) 和 *ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ ($OR = 16.400, 95\%CI: 8.200 \sim 32.810; P = 0.000$) 基因型者发生迟发性阿尔茨海默病的风险高于 *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$ 基因型者。**结论** 携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因, 以及 *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ 、*ApoE* $\epsilon 2/\epsilon 4$ 和 *ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型是中国人群发生迟发性阿尔茨海默病的危险因素。

【关键词】 载脂蛋白 E 类; 基因; 阿尔茨海默病; Meta 分析; 中国

Meta-analysis on correlation between genetic polymorphism of *ApoE* and late onset Alzheimer's disease in Chinese population

LIU Shu-ling, ZHANG Ting, ZHANG Ya-jing, YUE Wei, SHI Zhi-hong, GUAN Ya-lin, LIU Shuai, WANG Xiao-dan, JI Yong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

【Abstract】Objective To systematically review the correlation between genetic polymorphism of apolipoprotein E (*ApoE*) and late onset Alzheimer's disease (LOAD) in Chinese population. **Methods** Taking "*ApoE*, late onset Alzheimer's disease, polymorphism, China and Chinese" as retrieval words, databases of PubMed, EMBASE/SCOPUS, EBSCO-CINAHL, Cochrane Library, China Biology Medicine (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Data were retrieved with computer for collecting case-control studies about the correlation between genetic polymorphism of *ApoE* and LOAD in Chinese population in recent 20 years. Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was used for methodological quality assessment. Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.0 software. **Results** There were a total of 249 records through preliminary searching. After eliminating 113 duplicate ones and 124 articles which did not meet the inclusion criteria and adding one article by searching the references of 27 screened articles, 13 high-quality clinical trials were finally selected (NOS score ≥ 5). A total of 3372 subjects (1360 LOAD patients and 2012 controls) were included. Meta-analysis showed that the LOAD risk in population with allele *ApoE* $\epsilon 4$ was significantly higher than those with allele *ApoE* $\epsilon 3$ ($OR = 3.710, 95\%CI:$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.01.006

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81300947);天津市科技支撑计划重点项目(项目编号:12ZCZDSY02900);天津市卫生行业重点攻关项目(项目编号:14KG117)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:纪勇(Email:jiyongusa@126.com)

2.960–4.640; $P = 0.000$), while had no statistical difference from those with allele *ApoE* $\epsilon 2$. Meta-analysis also showed that the LOAD risk in those with genotype *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($OR = 3.160$, 95% CI: 2.390–4.180; $P = 0.000$), genotype *ApoE* $\epsilon 2/\epsilon 4$ ($OR = 3.410$, 95% CI: 2.160–5.380; $P = 0.000$), genotype *ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ ($OR = 16.400$, 95% CI: 8.200–32.810; $P = 0.000$) was significantly higher than those with genotype *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$, while had no statistical differences from those with genotype *ApoE* $\epsilon 2/\epsilon 3$ and genotype *ApoE* $\epsilon 2/\epsilon 2$.

Conclusions The evidences indicate that *ApoE* $\epsilon 4$ allele and *ApoE* genotype $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 4$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$ are high risk factors for LOAD in Chinese population.

【Key words】 Apolipoproteins E; Genes; Alzheimer disease; Meta-analysis; China

This study was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (No. 81300947), Tianjin Municipal Science and Technology Key Support Program (No. 12ZCZDSY02900), and Key Research Project of Tianjin Public Health (No. 14KG117).

阿尔茨海默病(AD)系进行性神经退行性变导致的认知功能减退,临床以进行性记忆力减退、获得性知识丧失直至最终日常生活活动能力(ADL)丧失为特征,给社会和家庭带来沉重负担。据国际阿尔茨海默病联合会(ADI)发布的《2014年世界阿尔茨海默病报告》统计数据显示,目前全球约有 44×10^6 例痴呆病例,截至 2030 年将达 88×10^6 例^[1]。迟发性阿尔茨海默病(LOAD)系指年龄 ≥ 65 岁的阿尔茨海默病患者,为阿尔茨海默病的主要类型。尽管,目前尚无治疗迟发性阿尔茨海默病的有效方法,但筛查易感人群、早期诊断和干预对延缓病情进展、减轻家庭和社会负担具有重要意义。载脂蛋白 E(*ApoE*)基因定位于第 19 号染色体,共包括 3 个等位基因 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$,分为 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 共 6 种基因型。*ApoE* 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病关系密切^[2-4]。自 Ji 等^[4]于 1998 年发现阿尔茨海默病患者 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因频率明显升高后,国内外众多学者对 *ApoE* 等位基因和基因型进行广泛研究。目前,已有多项关于国人 *ApoE* 基因与阿尔茨海默病相关性的病例对照研究,但结果差异较大。本研究对中国人 *ApoE* 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病关系的病例对照研究进行 Meta 分析,旨在提供国人阿尔茨海默病遗传易感性的循证医学证据。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 研究类型 国内外公开发表的关于中国人群 *ApoE* 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病关系的临床研究。

2. 研究设计 为病例对照研究,病例组存在

ApoE $\epsilon 4$ 等位基因突变、对照组不存在 *ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因突变。

3. 研究对象 阿尔茨海默病的诊断符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)或美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制定的标准,年龄 ≥ 65 岁的中国人群。

4. 结局指标 迟发性阿尔茨海默病发病风险。

5. 排除标准 (1)重复发表的文献。(2)数据信息少或描述不翔实且无法获取的文献。(3)诊断不明的文献。(4)非病例对照研究、动物实验或综述类文献。

二、文献检索

分别以载脂蛋白 E 基因(*ApoE*)、迟发性阿尔茨海默病(late onset Alzheimer's disease)、基因多态性(polymorphism)、China 和 Chinese 等中英文词组为检索词,计算机检索 1995 年 1 月–2015 年 3 月在美国国立医学图书馆生物医学信息检索系统(PubMed)、荷兰医学文摘(EMBASE/SCOPUS)、EBSCO-CINAHL、Cochrane 图书馆,以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)和万方数据库等国内外知名数据库发表的关于中国人群 *ApoE* 基因多态性与迟发性阿尔茨海默病关系的病例对照研究;同时以 Google Scholar、Medical Martix 等搜索引擎补充检索网络数据库,查找和阅读纳入研究的参考文献,以避免漏检相关文献。所检索到的文献缺乏临床资料者,通过电话、信件与作者或通讯作者联系,获取并补充相关信息。

三、文献筛选、质量评价及数据提取

1. 文献筛选 由两位相互独立的评价者根据纳入与排除标准,分别对文献进行筛选。(1)初筛:预

览纳入文献的文题和摘要,剔除不符合要求者,以及非病例对照研究、动物实验、综述类文献。(2)阅读全文:对经初筛纳入的文献逐一阅读全文,并交叉核对结果,以确定是否合格。(3)异议处理:对筛选过程中存在争议的文献,与第三位评价者讨论决定取舍。

2. 文献质量评价 根据 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)^[5]对所纳入的文献进行方法学质量评价:(1)研究对象的选择,包括4项条目(4分),即病例的确定、病例的代表性、对照者的选择、对照者的确定。(2)组间可比性,包括1项条目(2分),即病例与对照者的可比性。(3)暴露因素测量,包括3项条目(3分),即暴露因素的确定、是否采用相同方法确定病例和对照者的暴露因素、有无应答率。总评分为9分,评分 ≥ 5 分者为高质量文献、评分 < 5 分者为低质量文献。两位评价者意见不一致时,应与第三位评价者讨论后决定。

3. 数据提取 提取的数据按照以下形式逐一列出:第一作者、发表年限、研究所在地区,以及研究对象、诊断标准、基因检测方法、研究方法学(随机分组、随机化隐藏、盲法、退出与失访)、异质性分析和亚组分析、结局评价等。

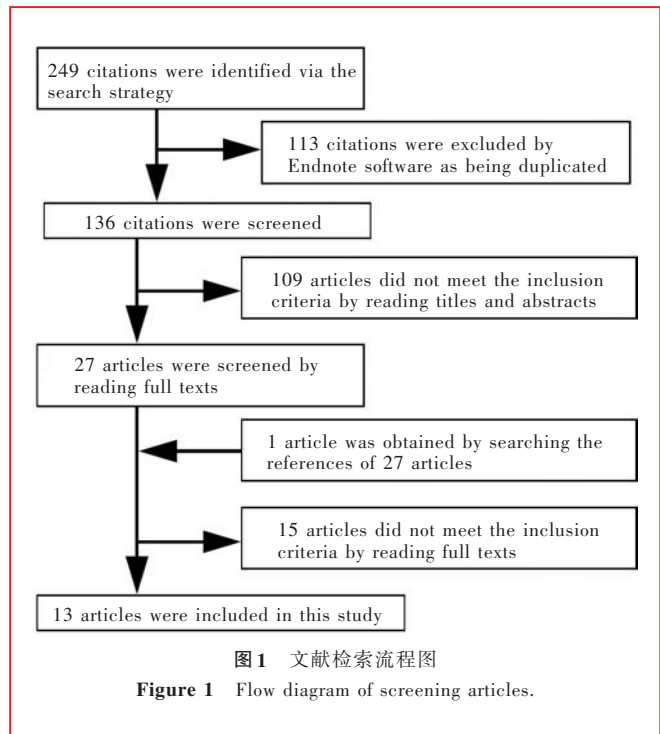
四、统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。计数资料以比值比(OR)表示,区间估计以 95%CI 表示,效应量的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。各项研究之间的异质性检验行 χ^2 检验,当 $P > 0.100$ 和 $I^2 < 50.000\%$ 时,无异质性,采用固定效应模型进行合并效应分析;当 $P \leq 0.100$ 和 $I^2 \geq 50.000\%$ 时,存在异质性,先行亚组分析以寻找异质性来源,再决定是否采用随机效应模型进行合并效应分析。绘制漏斗图并采用 Stata 12.1 统计软件中的 Egger 法对所纳入文献的潜在发表偏倚进行评价,以漏斗图基本对称或 Egger 法 $P > 0.05$ 为不存在发表偏倚。

结 果

一、文献检索结果

经初步筛选获得相关文献 249 篇,英文 93 篇、中文 156 篇;其中重复文献 113 篇,通过阅读文题和摘要剔除 109 篇不符合纳入标准者;余 27 篇文献经阅读全文,补充 1 篇相关研究(来自纳入文献的参考文献),同时剔除 15 篇不符合纳入标准者,最终入选



13 篇文献^[6-18],英文 1 篇^[6]、中文 12 篇^[7-18],均为高质量文献(NOS 评分 ≥ 5 分),文献检索流程参见图 1。13 项研究共纳入 3372 例受试者,其中迟发性阿尔茨海默病组 1360 例、对照组 2012 例,各项研究的基线资料和质量评价参见表 1。

二、Meta 分析结果

1. *ApoE* 等位基因与迟发性阿尔茨海默病的关系 入选的 13 项临床研究^[6-18]均对中国人群 *ApoE* 等位基因与迟发性阿尔茨海默病的关系进行分析,以 *ApoEε3* 等位基因为对照, *ApoEε4* ($P = 0.070, I^2 = 40.000\%$) 和 *ApoEε2* ($P = 0.010, I^2 = 54.000\%$) 等位基因与迟发性阿尔茨海默病关系的研究结果存在异质性,故采用随机效应模型进行合并效应分析。结果显示:携带 *ApoEε4* 等位基因者发生迟发性阿尔茨海默病的风险高于携带 *ApoEε3* 等位基因者,差异具有统计学意义 ($OR = 3.710, 95\%CI: 2.960 \sim 4.640, P = 0.000$; 图 2); 而携带 *ApoEε2* 与 *ApoEε3* 等位基因者发病风险差异无统计学意义 ($OR = 1.060, 95\%CI: 0.780 \sim 1.440; P = 0.710$)。

2. *ApoE* 基因型与迟发性阿尔茨海默病的关系

入选的 13 项临床研究^[6-18]均对中国人群 *ApoE* 基因型与迟发性阿尔茨海默病的关系进行分析,以 *ApoEε3/ε3* 基因型为对照, *ApoEε3/ε4* ($P = 0.030, I^2 = 47.000\%$) 和 *ApoEε2/ε3* ($P = 0.009, I^2 = 55.000\%$) 基因型与迟发性阿尔茨海默病关系的研究结果存在异

表 1 所纳入 13 项临床研究的基线资料和质量评价

Table 1. Baseline data and methodological quality assessment of 13 included studies

Study	Region	LOAD		Control		Diagnostic criteria	Gene detection	NOS (score)
		N	Age (year)	N	Age (year)			
Ji, et al ^[6] (2013)	Tianjin	346	75.30 ± 8.20	381	71.60 ± 7.50	DSM-IV	PCR-RFLP	6
Feng, et al ^[7] (2004)	Hebei	26	79.00 ± 6.52	68	75.17 ± 7.91	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	5
Lü and Zhong ^[8] (2012)	Shanghai	100	77.00 ± 4.80	104	79.50 ± 5.00	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	6
Lü, et al ^[9] (2013)	Guangxi	79	72.80 ± 9.50	156	71.20 ± 9.30	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	5
Wu, et al ^[10] (2009)	Shanghai	159	76.91 ± 5.10	118	60.72 ± 4.88	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	6
Zhou, et al ^[11] (1999)	Guangdong	44	78.90 ± 1.00	37	78.00 ± 7.50	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	6
Zhu, et al ^[12] (2000)	Shandong	36	≥ 65.00	36	Not reported	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	5
Li, et al ^[13] (2001)	Tianjin	52	76.31 ± 6.42	106	67.10 ± 5.30	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	5
Yang ^[14] (2008)	He'nan	102	78.50 ± 7.30	98	76.50 ± 9.30	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	6
Lai, et al ^[15] (2001)	Guangdong	110	≥ 75.00	518	≥ 75.00	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	6
Chen, et al ^[16] (2003)	Beijing/Xi'an	115	69.40 ± 9.50	195	69.80 ± 7.80	NINCDS-ADRDA	PCR-RFLP	5
Ma, et al ^[17] (2000)	Guangdong	103	83.00 ± 12.60	98	80.60 ± 9.50	DSM-IV	PCR-RFLP	5
Mai, et al ^[18] (2007)	Guangdong	88	79.60 ± 9.20	97	79.70 ± 8.60	DSM-IV	PCR-RFLP	5

LOAD, late onset Alzheimer's disease, 迟发性阿尔茨海默病; NOS, Newcastle-Ottawa Scale, Newcastle-Ottawa 量表; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, 美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会; PCR-RFLP, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性

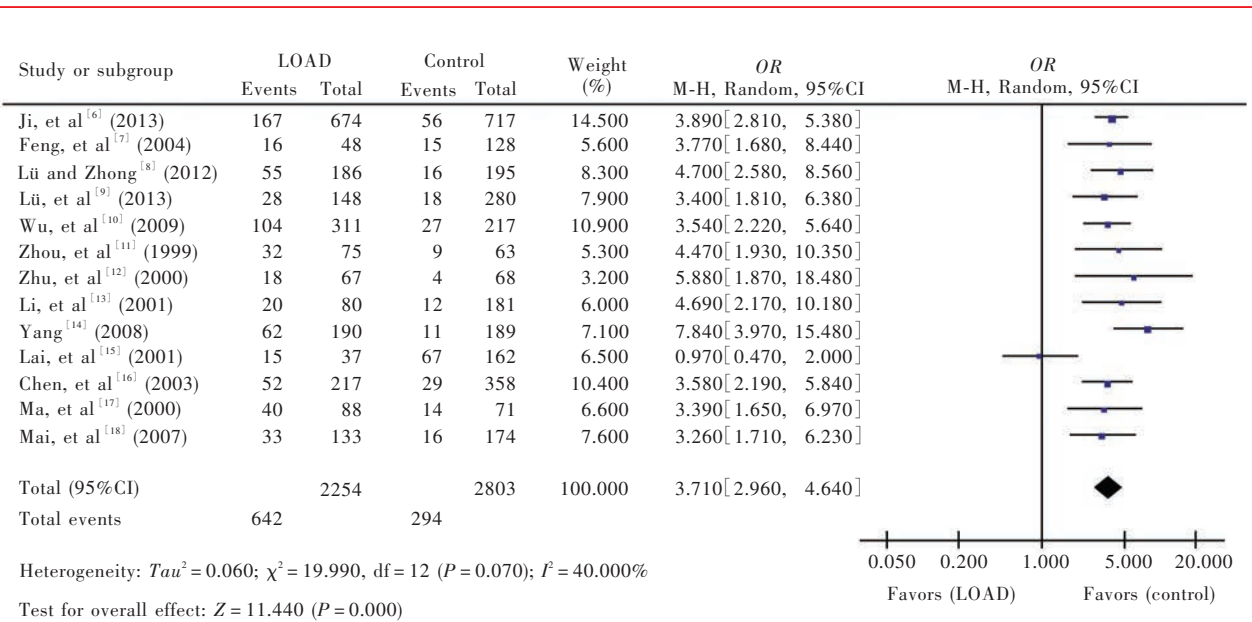
质性,故采用随机效应模型进行合并效应分析;而 $ApoE\epsilon 2/\epsilon 4 (P=0.330, I^2=12.000\%)$ 、 $ApoE\epsilon 4/\epsilon 4 (P=0.980, I^2=0.000\%)$ 和 $ApoE\epsilon 2/\epsilon 2 (P=0.570, I^2=0.000\%)$ 基因型的研究结果无异质性,故采用固定效应模型进行合并效应分析。结果显示: $ApoE\epsilon 3/\epsilon 4 (OR=3.160, 95\% CI: 2.390 \sim 4.180, P=0.000; 图 3)$ 、 $ApoE\epsilon 2/\epsilon 4 (OR=3.410, 95\% CI: 2.160 \sim 5.380, P=0.000; 图 4)$ 和 $ApoE\epsilon 4/\epsilon 4 (OR=16.400, 95\% CI: 8.200 \sim 32.810, P=0.000; 图 5)$ 基因型者发生迟发性阿尔茨海默病的风险高于 $ApoE\epsilon 3/3$ 基因型者,且差异有统计学意义;而 $ApoE\epsilon 2/\epsilon 3 (OR=0.970, 95\% CI: 0.660 \sim 1.420; P=0.860)$ 和 $ApoE\epsilon 2/\epsilon 2 (OR=1.600, 95\% CI: 0.690 \sim 3.750; P=0.280)$ 基因型者发病风险与 $ApoE\epsilon 3/3$ 基因型者差异无统计学意义。

三、发表偏倚评价

漏斗图可见各点基本对称,表明发表偏倚较小(图 6);采用 Egger 法分别对 $ApoE\epsilon 4 (P=0.054)$ 和 $ApoE\epsilon 2 (P=0.356)$ 等位基因,以及 $ApoE\epsilon 3/\epsilon 4 (P=0.089)$ 、 $ApoE\epsilon 2/\epsilon 4 (P=0.163)$ 、 $ApoE\epsilon 4/\epsilon 4 (P=0.062)$ 、 $ApoE\epsilon 2/3 (P=0.118)$ 和 $ApoE\epsilon 2/2 (P=0.517)$ 基因型与迟发性阿尔茨海默病关系的发表偏倚行进一步评价,结果显示发表偏倚较小(均 $P>0.05$)。

讨 论

阿尔茨海默病是一种以记忆力减退、认知功能障碍为主要表现的神经变性病,情景记忆缺失是其重要特征。迟发性阿尔茨海默病是阿尔茨海默病的主要类型,也是痴呆的主要形式。自 1907 年 Alois Alzheimer 医生对迟发性阿尔茨海默病进行描述后^[19],迄今仍未阐明其病因和发病机制。早发性阿尔茨海默病(EOAD)相关基因包括 β -淀粉样蛋白前体(APP)、早老素 1 和 2(PS-1 和 PS-2),这 3 种基因突变并非晚发性阿尔茨海默病的发病机制,而位于第 19 号染色体的 $ApoE$ 基因是目前唯一公认的晚发性阿尔茨海默病的致病基因^[2-4,20]。1998 年的一项基于日本人群 $ApoE\epsilon 4$ 等位基因的临床研究分别对 255 例迟发性阿尔茨海默病、87 例血管性痴呆(VaD)、123 例缺血性脑血管病患者和 117 例性别、年龄相匹配的健康对照者进行分析,结果显示:上述人群携带 $ApoE\epsilon 4$ 等位基因的频率分别为 25.99% (105/404)、21.02% (37/176)、14.96% (38/254) 和 8.04% (18/224),其中迟发性阿尔茨海默病患者携带 $ApoE\epsilon 4$ 等位基因频率明显高于健康对照者($P=0.000$)^[4]。我国开展的同类研究亦证实 $ApoE\epsilon 4$ 等



LOAD, late onset Alzheimer's disease, 迟发性阿尔茨海默病。The same for figures below

图2 携带ApoEε4与ApoEε3等位基因者发生迟发性阿尔茨海默病风险比较的森林图

Figure 2 Forest plot of risk for LOAD in people with ApoEε4 and ApoEε3.

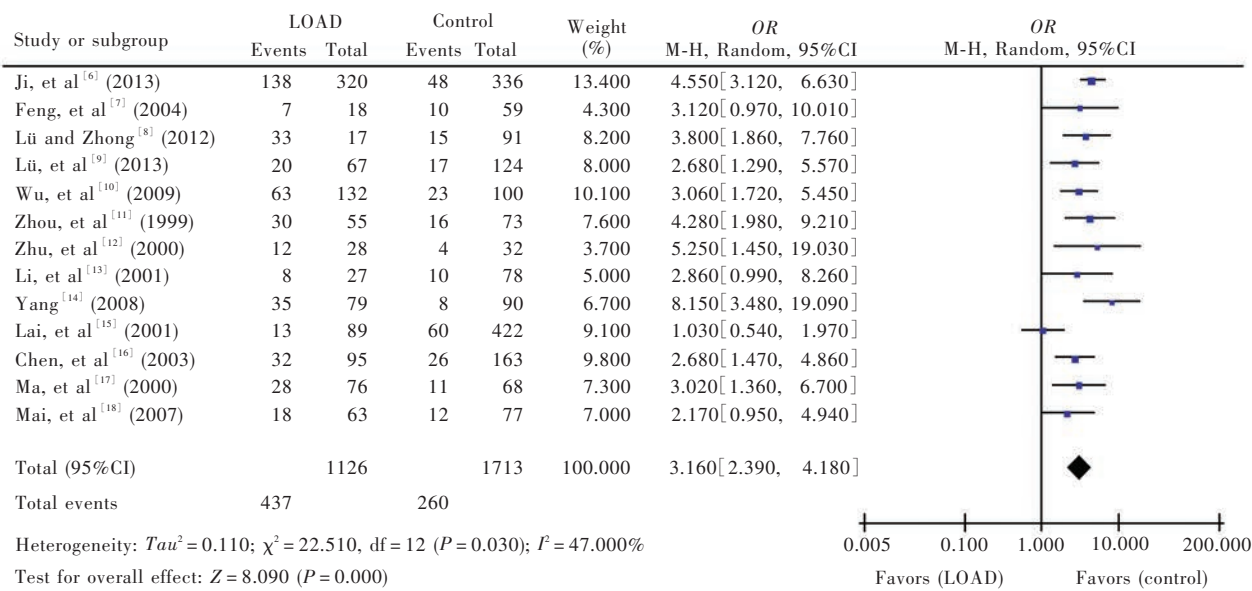


图3 ApoEε3/ε4与ApoEε3/ε3基因型者发生迟发性阿尔茨海默病风险比较的森林图

Figure 3 Forest plot of risk for LOAD in people with ApoEε3/ε4 and ApoEε3/ε3.

位基因与迟发性阿尔茨海默病密切相关。例如，2003年的一项临床研究显示，年龄≥65岁的携带ApoEε4等位基因者发生阿尔茨海默病的风险是未携带者的5.38倍^[16]；同年的另一项研究显示，中国人群中以迟发性阿尔茨海默病患者携带ApoEε4等位基因频率最高(24.86%)，其次依次为早发性阿尔茨海默病(18.02%)、额颞叶痴呆(FTD, 16.13%)、健

康对照者(7.34%)，迟发性阿尔茨海默病患者携带ApoEε4等位基因频率明显高于健康对照者($P = 0.000$)^[6]。

ApoE蛋白在肝脏合成、分泌和代谢，参与体内脂质运输、存储和代谢。阿尔茨海默病患者体内ApoE基因参与脑组织神经炎性斑[NPs, 亦称老年斑(SPs)]和神经原纤维缠结(NFTs)的形成。ApoE基

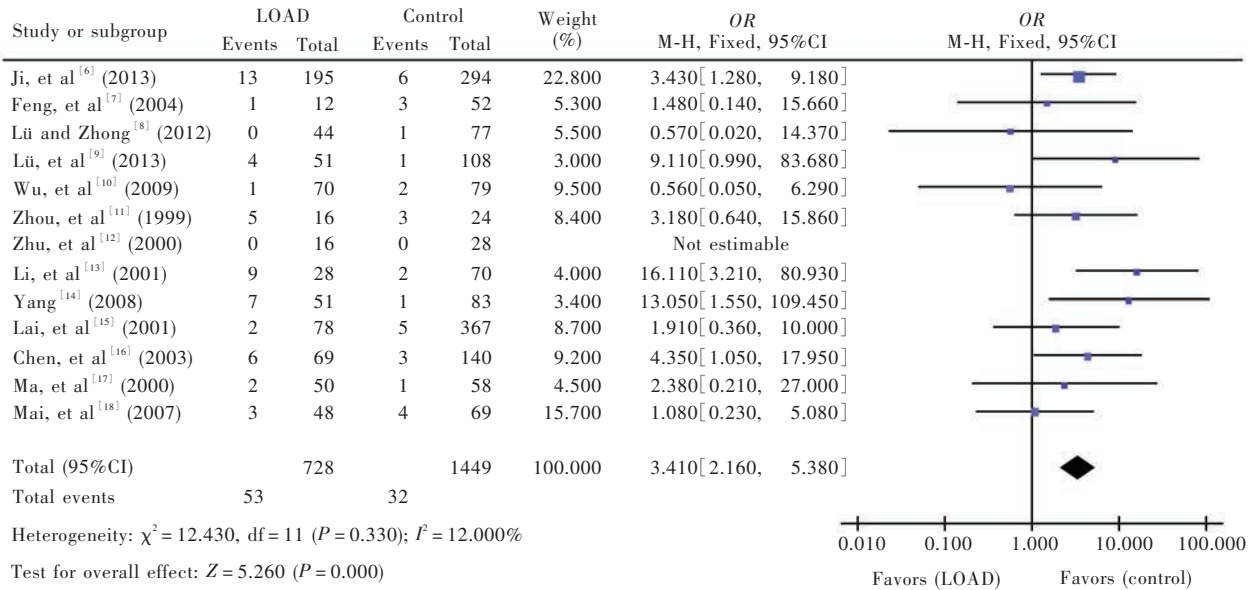


图4 ApoEε2/ε4与ApoEε3/ε3基因型者发生迟发性阿尔茨海默病风险比较的森林图

Figure 4 Forest plot of risk for LOAD in people with ApoEε2/ε4 and ApoEε3/ε3.

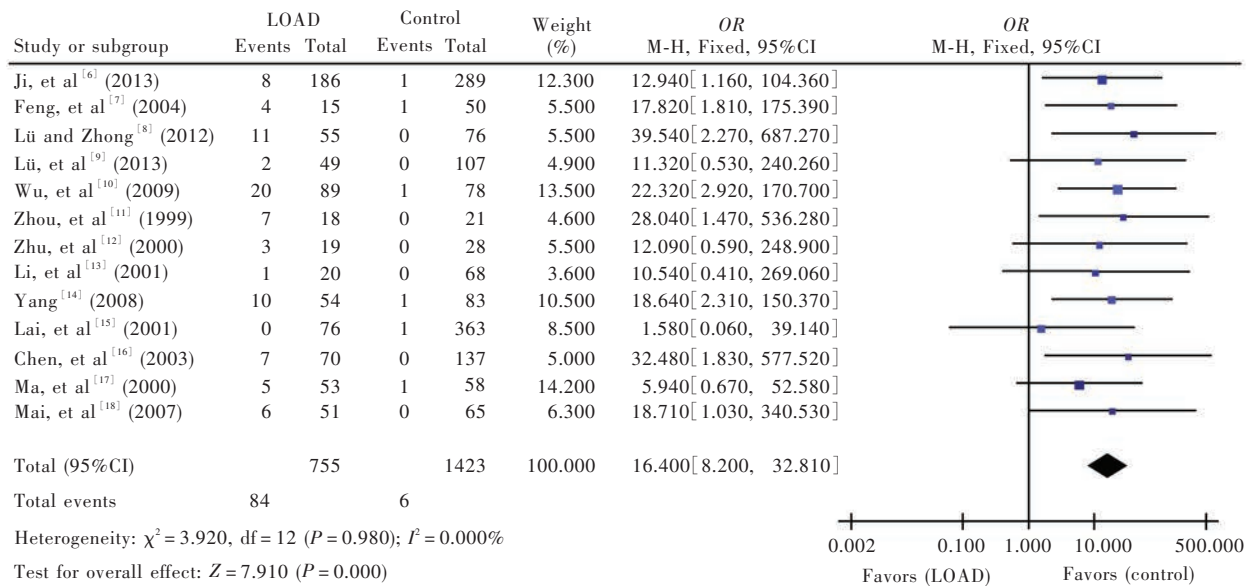
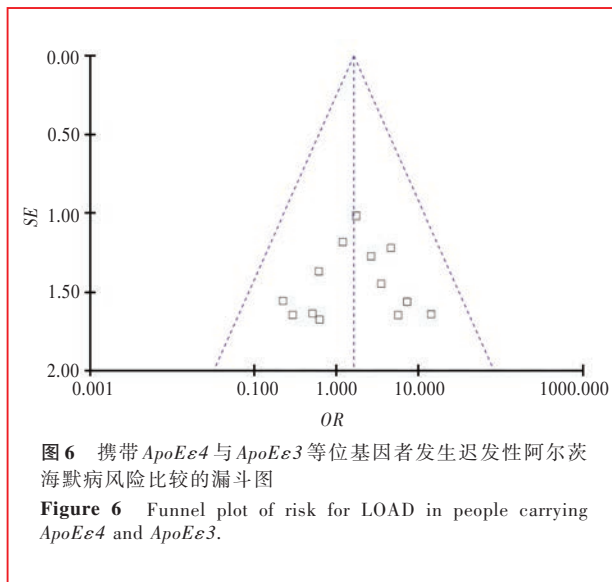


图5 ApoEε4/ε4与ApoEε3/ε3基因型者发生迟发性阿尔茨海默病风险比较的森林图

Figure 5 Forest plot of risk for LOAD in people with ApoEε4/ε4 and ApoEε3/ε3.

因可通过与β-淀粉样蛋白(Aβ)的高亲和性结合而参与其代谢,其中ApoEε4等位基因的亲和力强于ApoEε3和ApoEε2,故可促进Aβ沉积于脑血管壁和神经元,使老年斑沉积增加;与此同时,ApoEε3等位基因能够与脑组织tau蛋白结合,阻止tau蛋白磷酸化,而ApoEε4等位基因不能与tau蛋白结合,tau蛋白磷酸化增强,形成纤维蛋白丝,使神经原纤维缠结形成增加。目前,通过基因检测可以提高阿尔茨

海默病诊断的准确性^[6]。本研究结果显示,ApoEε4等位基因,以及ApoEε3/ε4、ε2/ε4、ε4/ε4基因型同为中国人群迟发性阿尔茨海默病的危险因素,与同类研究结果相一致^[20-22]。然而,本研究未发现ApoEε2等位基因是中国人群迟发性阿尔茨海默病的保护因素,此与Rubinsztein和Easton^[23]有关ApoEε2等位基因是阿尔茨海默病保护因素的结论不尽一致。本研究纳入的13篇文献均为病例对照研究,1篇英



文文献、12 篇中文文献,各项研究不同组间基线资料可比性良好、文献质量较高,但仍存在影响本研究文献质量的因素,包括对照者的选择和暴露因素的测量等。在发表偏倚方面,漏斗图和 Egger 法均显示发表偏倚较小,Meta 分析结果可靠。

综上所述,*ApoEε4* 等位基因,以及 *ApoEε4/ε4*、*ApoEε3/ε4* 和 *ApoEε2/ε4* 基因型均是迟发性阿尔茨海默病的危险因素,由于本研究纳入文献和病例数的限制,上述结论尚待设计严格、大样本病例对照研究加以验证。

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Disease International. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. World Alzheimer Report, 2014 [2014 - 08 - 17]. <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2014>.
- [2] Ji Y, Gong Y, Gan W, Beach T, Holtzman DM, Wisniewski T. Apolipoprotein E isoform-specific regulation of dendritic spine morphology in apolipoprotein E transgenic mice and Alzheimer's disease patients. *Neuroscience*, 2003, 122:305-315.
- [3] Ji Y, Permann B, Sigurdsson EM, Holtzman DM, Wisniewski T. Amyloid beta40/42 clearance across the blood-brain barrier following intra-ventricular injections in wild-type, ApoE knockout and human ApoE3 or E4 expressing transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 2001, 3:23-30.
- [4] Ji Y, Urakami K, Adachi Y, Maeda M, Isoe K, Nakashima K. Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1998, 9:243-245.
- [5] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies. *J Chronic Dis*, 1987, 40:893-903.
- [6] Ji Y, Liu M, Huo YR, Liu S, Shi Z, Liu S, Wisniewski T, Wang J. Apolipoprotein E ε4 frequency is increased among Chinese patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 36:163-170.
- [7] Feng YQ, Wang JH, Guo X, Zhao DW, Gao JS, Liu GF, Li ZL, Zhang ZF. Analysis of the polymorphisms of ApoE gene and ACE gene in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2004, 6: 181-183.[冯亚青, 王建华, 郭雪, 赵大卫, 高俊淑, 刘桂芳, 李志立, 张振凤. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血管紧张素转换酶和载脂蛋白 E 基因多态性分析. *中华老年心脑血管病杂志*, 2004, 6:181-183.]
- [8] Lü XR, Zhong Y. The correlation of apolipoprotein E gene polymorphism with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2012, 32:917-919.[吕小荣, 钟远. 轻度认知障碍及阿尔茨海默病与载脂蛋白 E 基因多态性的相关性. *中国老年学杂志*, 2012, 32:917-919.]
- [9] Lü ZP, Hu CY, Zhou Q, Yang Z, Liang QH, Huang CL, Pang GF, Yang XT. APOE and LRP gene polymorphism are associated with clinical symptoms in patients with dementia. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2013, 20:331-334.[吕泽平, 胡才友, 周琴, 杨泽, 梁庆华, 黄春丽, 庞国防, 杨秀塔. Alzheimer 病和血管性痴呆患者 APOE 及 LRP 基因多态性与认知及精神行为症状相关性研究. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2013, 20:331-334.]
- [10] Wu P, Guo QH, Chen MR, Zhou Y, Hong Z. Relationship between apolipoprotein E gene polymorphism and early-onset Alzheimer's disease. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2009, 17:261-266.[吴平, 郭起浩, 陈美蓉, 周燕, 洪震. 载脂蛋白 E 基因多态性与早发性阿尔茨海默病的相关性. *中国临床神经科学*, 2009, 17:261-266.]
- [11] Zhou BR, Hu XQ, Xu ZQ, Qian CY, Zhang YD, Lin HC. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing*, 1999, 6:6-8.[周伯荣, 胡昔权, 许治强, 钱采韵, 张颖冬, 林宏川. 载脂蛋白 E 基因多态性与 Alzheimer 病. *卒中与神经疾病*, 1999, 6:6-8.]
- [12] Zhu JY, Xu WL, Gao Y, Xu LL, Xu XH, Feng Y, Wang JJ. The association of apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Shi Yong Lao Nian Yi Xue*, 2000, 14:23-25.[朱济璞, 徐文玲, 高颖, 徐玲玲, 许贤豪, 冯颖, 王建俊. Alzheimer 病与遗传基因载脂蛋白 E 的多态性分析. *实用老年医学*, 2000, 14:23-25.]
- [13] Li J, Liu X, Cao HY, Chen T, Xie YH. The analysis of apolipoprotein E gene genotype of patients with Alzheimer's disease. *Tianjin Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2001, 7:6-8.[李洁, 刘欣, 曹海燕, 陈涛, 解用虹. 阿尔茨海默病患者载脂蛋白 E 基因型分析. *天津医科大学学报*, 2001, 7:6-8.]
- [14] Yang LJ. The correlative study of apolipoprotein E gene polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Yi Sheng*, 2008, 46:89-90.[杨利杰. 载脂蛋白 E 基因多态性与散发性阿尔茨海默病相关性研究. *中国现代医生*, 2008, 46:89-90.]
- [15] Lai SL, Chen YB, Wen ZH, Hou MJ, Liang WX, Wang Q, Yang ZM. Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease: a population-based study in Guangzhou, China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2001, 22:46-48.[赖世隆, 陈云波, 温泽淮, 侯孟君, 梁伟雄, 王奇, 杨志敏. 广州 75 岁以上老年人中载脂蛋白 E 基因多态性与阿尔茨海默病关系的研究. *中华流行病学杂志*, 2001, 22:46-48.]
- [16] Chen D, Zhang JW, Zhang ZX, Zhao HL, Li XQ, Wu YN, Qu QM. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer disease. *Yi Chuan Xue Bao*, 2003, 30:1167-1170.[陈等, 张俊武, 张振馨, 赵华路, 李晓青, 吴亚宁, 屈秋明. 载脂蛋白 E 基因多态性与阿尔茨海默病. *遗传学报*, 2003, 30:1167-1170.]
- [17] Ma C, Shi JJ, Li Q, Feng RM, Guo YB, Wang DP, Miao GD. Genetic association among polymorphism in presenilin 1 gene, ApoE gene and late-onset Alzheimer's disease. *Zhongguo Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2000, 26:345-347.[马崔, 施佳

- 军, 李强, 冯容妹, 郭扬波, 王达平, 苗国栋. 晚发阿尔茨海默病与早老素 1 基因及载脂蛋白 E 基因的关联分析. 中国神经精神疾病杂志, 2000, 26:345-347.]
- [18] Mai YC, Luo YN, Gu H, Yao XW, Fu Y, Zheng HB, Hu WS, Li Y, Wu ZY, Lin JJ. A correlated study of apoE gene polymorphism and Alzheimer's disease. Lin Chuang Jing Shen Yi Xue Za Zhi, 2007, 17:365-366.[麦以成, 罗有年, 顾鸿, 么宪伟, 付燕, 郑洪波, 胡文生, 黎艳, 吴仲扬, 林静静. 载脂蛋白 E 基因多态性与 Alzheimer 病的关联研究. 临床精神医学杂志, 2007, 17:365-366.]
- [19] Ji Y. A 200-year history of Alzheimer's disease. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:156-160.[纪勇. 阿尔茨海默病 200 年. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:156-160.]
- [20] Lu RC, Wang H, Tan MS, Yu JT, Tan L. TMEM106B and APOE polymorphisms interact to confer risk for late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121:283-287.
- [21] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science, 1993, 261: 921-923.
- [22] Alzheimer's Disease Collaborative Group. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. Lancet, 1993, 342:737-738.
- [23] Rubinsztein DC, Easton DF. Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease: a meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999, 10:199-209.

(收稿日期: 2015-12-14)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 抗干燥综合征 B 型抗体
B type Sjögren's syndrome antibody(SSB)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗核糖体核糖核蛋白抗体
anti-ribosome ribonucleoprotein antibody(rRNP)
- 抗溶血性链球菌素 O anti-streptolysin O(ASO)
- 抗双链 DNA 抗体
anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
- 抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- Newcastle-Ottawa 量表 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)
- Cochrane 临床对照试验中心注册库
Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 磷脂酶 A2 phospholipase A2(PLA2)
- 颅内静脉窦血栓形成
cerebral venous sinus thrombosis(CVST)
- 美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-
阿尔茨海默病及相关疾病协会
National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition(DSM-IV)
- 美国食品与药品管理局
Food and Drug Administration(FDA)
- 美国心脏协会 American Heart Association(AHA)
- 美国卒中协会 American Stroke Association(ASA)
- 脑出血快速降低动脉压试验
Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial(ICH ADAPT)
- 脑循环时间 cerebral circulation time(CCT)
- 脑卒中溶栓安全性监测研究
Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study(SITS-MOST)
- 平均动脉压 mean arterial pressure(MAP)
- 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)
- 全面性强直-阵挛发作
generalized tonic-clonic seizure(GTCS)
- 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)
- 日常生活活动能力 activities of daily living(ADL)
- 神经炎性斑 neuritic plaques(NPs)
[老年斑 senile plaques(SPs)]
- 神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)
- 随机对照试验 randomized controlled trial(RCT)
- Cochrane 系统评价数据库
The Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR)
- 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)
- 相对危险度 relative risk(RR)
- 血管内皮生长因子
vascular endothelial growth factor(VEGF)
- 血管性痴呆 vascular dementia(VaD)
- 烟雾病 moyamoya disease(MMD)
- Beck 抑郁量表 Beck Depression Inventory(BDI)
- Montgomery-Asber 抑郁量表
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS)
- 意向治疗 intention to treat(ITT)
- 载脂蛋白 E apolipoprotein E(ApoE)
- 早老素 1 presenilin-1(PS-1)
- 早老素 2 presenilin-2(PS-2)
- Barthel 指数 Barthel Index(BI)
- 中国生物医学文献数据库 China Biology Medicine(CBM)
- 中国知识基础设施工程
China National Knowledge Infrastructure(CNKI)
- 主要组织相容性复合物
major histocompatibility complex(MHC)