

阿尔茨海默病基因学研究进展

黄越 马建芳 黄山

【关键词】 阿尔茨海默病； 基因； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.007

阿尔茨海默病(AD)为老年性痴呆,是由环境因素和遗传因素相互影响而发生的复杂异质性疾病,随着人口的老齡化,痴呆患病率呈不断上升趋势。“阿尔茨海默病”的概念最早由德国精神病和神经病理学家 Alois Alzheimer 于 1906 年提出。病理学研究显示,其男性和女性患病率几乎相等,而临床和流行病学调查资料显示女性阿尔茨海默病发病率略高于男性^[1]。年龄是阿尔茨海默病的重要影响因素,在 65 岁以上人群中,阿尔茨海默病的发生率仅约 1%,而在 95 岁以上人群中则为 40%~50%^[1]。家族性阿尔茨海默病(FAD)患者的发病年龄较早,截至 2009 年 9 月,全球约有 35×10^6 例阿尔茨海默病患者;至 2050 年,预计世界上每 85 人中即有一人罹患阿尔茨海默病^[2]。阿尔茨海默病患者主要表现为记忆障碍,以及进行性推理、逻辑、计划、语言和概念性功能障碍;发病隐匿,呈进行性不可逆性进展;以神经炎性斑[NPs, 又称老年斑(SPs)]、神经原纤维缠结(NFTs)和脑血管淀粉样变性(CAA)为典型病理特征。脑组织内淀粉样蛋白质片段异常增加或聚集是导致神经元死亡的主要原因^[3]。目前对于阿尔茨海默病的基因学研究,建议采用以发病年龄区分的模式,早发性阿尔茨海默病(发病年龄 < 65 岁)主要由 β -淀粉样蛋白前体(APP)、早老素-1(PS-1)和早老素-2(PS-2)基因突变引起,而临床较为常见的晚发性阿尔茨海默病(发病年龄 ≥ 65 岁)

则由于多个基因的协同作用而增强了阿尔茨海默病的易感性^[4]。近年来,阿尔茨海默病全基因组相关性(GWA)研究提出了众多阿尔茨海默病易感基因和等位基因^[4,5]。虽然,这些基因产物均与阿尔茨海默病发病的生物学机制相关联,但其全基因组相关性研究结果尚有待在不同人群中加以验证。目前,全基因组相关性研究已逐渐成为探索阿尔茨海默病等复杂疾病的有效工具,代表着未来研究慢性复杂性疾病病因学、生理病理学机制的前沿^[5]。本文将简要概述早发性阿尔茨海默病的致病基因,分析归纳晚发性阿尔茨海默病的易感基因及阿尔茨海默病转基因动物模型的研究现状,拟为阿尔茨海默病基因学的进一步研究,以及在临床和治疗方面的应用提供基础。

一、阿尔茨海默病的基因学研究

1. 早发性阿尔茨海默病的致病基因 (1)APP 基因:到目前为止,在 76 个阿尔茨海默病家系中共发现 28 个与阿尔茨海默病有关的不同 APP 基因突变,发病年龄 30~65 岁。这些基因突变或增加 β -淀粉样蛋白 42($A\beta_{42}$)表达水平,或可同时增加 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$ 表达水平。APP 基因通过两种方式剪切 $A\beta$:由 α 分泌酶在 $A\beta$ 片段中间切断,或由 β 和 γ 分泌酶共同切断而产生 $A\beta_{40}$ 或 $A\beta_{42}$ 。病理性 APP 基因突变接近于 α 、 β 或 γ 分泌酶 APP 基因剪切位点^[4]。(2)PS-1 和 PS-2 基因:18%~50% 早发性阿尔茨海默病患者(发病年龄 16~65 岁)是由 PS-1 基因突变引起的。至今,在 361 个阿尔茨海默病家系中共发现 165 个不同的 PS-1 基因突变。PS-1 和 PS-2 基因均位于染色体 1q31~q42。然而,由 PS-2 基因突变引起的阿尔茨海默病临床更为少见且病情严重。迄今,已报告 18 个阿尔茨海默病家系中的 10 个不同 PS-2 基因突变,PS-2 基因突变者发病年龄为 40~85 岁。PS 基因突变可引起 $A\beta$ 过度生成,此外,早老素-1 和早老

基金项目:中国科学院和澳大利亚科学院学术交流基金(Scientific Visits to China, Australia-China Exchange Program)资助项目;澳大利亚阿尔茨海默病研究基金(Alzheimer's Australia Research)资助项目

作者单位:澳大利亚新南威尔士大学威尔士亲王医学研究所(黄越);上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科(马建芳);哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科(黄山)

通信作者:黄越(Email:y.huang@powmri.edu.au)

素-2 同时还是其他数种蛋白质的剪切酶,对信号转导具有重要作用,这些信号转导通路的异常可能对基因突变携带者的神经变性具有一定作用^[4]。

2. 晚发性阿尔茨海默病的易感基因 上述基因突变引起的阿尔茨海默病不到阿尔茨海默病的 1%,绝大多数阿尔茨海默病患者呈散发性发病。据估计,60%~80%阿尔茨海默病发病危险源自遗传因素^[6]。散发性阿尔茨海默病最具显著意义的遗传因素是载脂蛋白 E4(ApoE4)。ApoEε4 等位基因携带者较非携带者发生晚发性阿尔茨海默病的发生率增加 2~4 倍^[4]。除 ApoEε4 等位基因,引起散发性阿尔茨海默病其他常见遗传学危险因素尚未阐明。家族性早发性阿尔茨海默病的致病基因主要参与 Aβ 的过度生成,而 ApoE 和其他新发现的晚发性阿尔茨海默病易感基因可能与 Aβ 代谢有关^[4]。对于晚发性阿尔茨海默病遗传相关性的研究方式有两种:候选基因模式和高通路全基因组相关性研究^[7]。近期高通路全基因组相关性研究已取代传统的候选基因模式,该方法可同时检测百万以上的单核苷酸多态性(SNP),使研究者可以全面、无偏倚地进行全基因组相关性分析。(1)高通路全基因组相

关性研究应用于阿尔茨海默病易感基因的发现:这些阿尔茨海默病相关基因统一整理在一个公共信息数据库即 AlzGene 数据库(<http://www.alzgene.org>)。AlzGene 数据库收集、概括和荟萃分析了所有关于阿尔茨海默病遗传学的相关研究,包括全基因组相关性研究,可以检索到以英文发表于同类综述类杂志可引用的文献和研究;并从原文中提取关键词,例如家系、阿尔茨海默病诊断类型、样本量、发病年龄和基因型分类等;进行易感基因的随机效应模型 Meta 分析,这种方法总和了来自不同人群或实验室对同一位点多态性的研究,从而提供了一项概括不同研究之间阿尔茨海默病患者风险的评价^[8]。至 2009 年底,共发表了 9 篇关于阿尔茨海默病全基因组相关性研究的文献,重点介绍了 ApoE 基因和阿尔茨海默病易感基因^[4,5,7-13],关于全基因组相关性研究和 AlzGene 数据库中优势比(OR 值)具有显著意义的易感基因见表 1。虽然,这些来自全基因组相关性研究的结果有望提供新的发病机制及其所涉及的分子通路,但是更为重要的是这些结果能够被其他独立研究所重复,需要更多的研究证据对相关流行病学资料进行评价。上述与发病机制和途

表 1 全基因组相关性研究和 AlzGene 数据库的阿尔茨海默病易感基因及其功能和多态性

| 易感基因 | 功能 | 多态性 |
|--|--|--|
| 修剪同源蛋白 2(PRUNE2) ^[11] | 细胞凋亡 | rs10781380 |
| cullin-相关的 neddylation 分离蛋白 1(CAND1) ^[11] | 泛素化、细胞凋亡 | rs1082714 |
| 含 WW 和 PDZ 域 2 的膜相关鸟苷酸激酶(MAGI2) ^[11] | 泛素化 | rs11525066 |
| EFNA5 ^[2] | 海马发育 | rs10074258 rs12654281 rs12657273 |
| ARSB ^[11] | 氧化性坏死 | rs337847 |
| 磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白(PICALM) ^[15] | 参与网格蛋白介导的内吞过程而调节细胞内蛋白质、脂质、生长因子和神经递质的转运 | rs541458 rs11136000 rs3851179 |
| Protocadherin 11 X 连锁(PCDH11X) ^[13] | 神经发育和钙调节 | rs5984894 |
| 血管紧张素 I 转换酶(ACE)(基因库:AlzGene) | 降解分泌的 Aβ | rs1800764 rs4291 rs1799752 |
| 烟碱样乙酰胆碱受体(CHRN2)(基因库:AlzGene) | 调控离子通道 | rs4845378 |
| 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CST3)(基因库:AlzGene) | 抑制纤维化的 Aβ 纤维形成、参与脑血管淀粉样变性 | rs1064039 |
| 低密度脂蛋白受体 11(LDLR11)(基因库:AlzGene) | 细胞内运输功能 | rs169102 rs2070045 rs3824968 |
| LMNA(基因库:AlzGene) | 细胞骨架成分 | rs505058 |
| 转铁蛋白(TF)(基因库:AlzGene) | 参与铁代谢的主要循环糖蛋白 | rs1049269 rs1800562 |

注:EFNA5,为一种酪氨酸激酶配体;ARSB,为一种芳香基硫酸酯酶;LMNA,为一种中间纤维蛋白;Aβ,β-淀粉样蛋白

径有关的基因均需要更多的证据来证实它们作为阿尔茨海默病重要标志的临床实用性,揭示阿尔茨海默病的神经病理学机制及其与发病机制间的密切关系。

① *ApoE* 基因。*ApoE* 由 299 个氨基酸构成,存在 3 种同形异构体,分别为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$,区别在于第 112 和 158 位点的残基不同,*ApoE $\epsilon 2$* 含有 2 个半胱氨酸,*ApoE $\epsilon 4$* 含有 2 个精氨酸,而 *ApoE $\epsilon 3$* 的第 112 位点为半胱氨酸、第 158 位点则为精氨酸。*ApoE* 参与 $A\beta$ 异常沉积、神经原纤维缠结形成、脂质代谢和神经元死亡。*ApoE $\epsilon 4$* 等位基因携带者阿尔茨海默病发病较早且存在更为广泛的弥漫性老年斑,此现象与 *ApoE $\epsilon 4$* 等位基因数目有关。*ApoE $\epsilon 3$* 起源于 *ApoE $\epsilon 4$* ,在人群中最为常见。*ApoE $\epsilon 2$* 与阿尔茨海默病发病风险和病理严重程度呈负相关,但在老年性痴呆的神经原纤维缠结亚型中较常见。在阿尔茨海默病累及的脑区,*ApoE* 表达水平下降。有研究表明,*ApoE $\epsilon 4$* 等位基因突变在阿尔茨海默病早期对认知功能的影响更为严重,而至疾病晚期则影响相对较弱^[6]。我们的研究结果显示,伴轻至中度认知障碍的阿尔茨海默病患者,若分别携带 *ApoE $\epsilon 2$* 或 *ApoE $\epsilon 3$* 等位基因,则阿尔茨海默病发病后可保留较好的认知功能(尚未发表)。线粒体外膜转移酶 40 (*TOMM40*) 基因多态性可增加阿尔茨海默病的易感性,然而,由于 *TOMM40* 与 *ApoE* 基因的染色体分布关系密切,因此,*TOMM40* 基因与阿尔茨海默病易感性之间的联系是否由于该基因与 *ApoE* 基因连锁失衡所致,有待进一步探讨^[14]。

② 载脂蛋白 J [*ApoJ*, 又称聚集素 (*clusterin*)] 基因。全基因组相关性研究显示,*ApoJ* 基因多态性与阿尔茨海默病患病风险密切相关。*ApoJ* 有多种生物功能,可与可溶性 $A\beta$ 以特异性和可逆性方式结合,形成易透过血-脑屏障的复合体。与 *ApoE* 相似,*ApoJ* 可以调节可溶性 $A\beta$ 毒性,将其转化为不可溶性。另外,*ApoE* 和 *ApoJ* 联合可抑制 $A\beta$ 沉积,协同调控 $A\beta$ 经血-脑屏障的清除,提示,*ApoJ* 在淀粉样变性过程中发挥重要作用。*ApoE* 表达水平与 *ApoE $\epsilon 4$* 等位基因数目呈负相关关系,*ApoE $\epsilon 4$* 纯合子表达水平较 *ApoE $\epsilon 4$* 杂合子表达水平显著降低;此时,*ApoJ* 表达水平在 *ApoE $\epsilon 4$* 纯合子标本中明显升高。提示:*ApoE* 表达水平降低可以诱导 *ApoJ* 生成,*ApoE* 与 *ApoJ* 之间存在功能互补作用^[9-11,15]。

③ 补体受体 1 (*CR1*) 基因。有研究表明, $A\beta$ 聚集可激活并结合补体 C3b^[6],转基因鼠模型研究显示,补体 C3 表达水平升高与 $A\beta$ 聚集同时出

现,而 *CR1* 通过产生和结合补体 C3b 参与并介导 $A\beta$ 的吞噬、降解和清除,从而起到神经元保护作用^[6]。*CR1* 基因 rs1408077 多态性对阿尔茨海默病易感性具有极显著的意义^[6]。

④ 结合生长因子受体蛋白 2 (*GRB2*) 相关结合蛋白 2 (*GAB2*) 基因。*GAB2* 是进化高度保守的适配器蛋白 (adaptor protein) 家族中的一员,参与多种信号转导通路,尤其是细胞生长受体 [如细胞因子、激素和生长因子受体 (*GFR*)] 的信号转导,*GAB2* 基因主要表达于前额皮质和下丘脑,检测其所有单核苷酸多肽性,均显示与阿尔茨海默病显著相关,其中,rs1385600 多态性定位于 *GAB2* 编码区,但未引起氨基酸序列的改变^[6]。曾有两项全基因组相关性研究证实阿尔茨海默病与 *GAB2* 基因之间存在相关性,但最近来自法国、英国和中国的一项病例对照临床试验结果并未显示 *GAB2* 基因与阿尔茨海默病发病风险之间存在显著相关性^[6,7],但值得注意的是,其基因型分布在两项全基因组相关性研究中的作用方向是相同的,表明次要等位基因对阿尔茨海默病具有脑保护作用。*GAB2* 表达水平可影响 tau 蛋白糖原合成酶激酶-3 (*GSK-3*) 依赖的磷酸化作用,以及阿尔茨海默病病理学标志神经原纤维缠结形成。显然,尚需更多的独立遗传学和功能学基因组数据,方能更为确切地评价 *GAB2* 基因在阿尔茨海默病发病风险中的可能作用^[7]。

⑤ 朊蛋白 (*PRNP*) 基因。朊蛋白是膜连接糖蛋白,在所有脑区尤其是神经元呈高表达。虽然其生理学功能尚不十分清楚,但是 *PRNP* 基因突变及多态性是家族性和散发性克雅病 (*CJD*) 的主要决定因素。大多数朊蛋白病出现快速进展性神经变性,以海绵样变性和淀粉样斑块含有错误折叠的朊蛋白聚集体为特征。已有 20 余篇关于 *PRNP* 基因错义突变导致家族性朊蛋白病的报道,这些基因突变呈常染色体显性遗传,100% 外显率,其临床表现和病程进展由一个常见的单核苷酸多态性 (rs1799990, Met129Val) 进一步修饰^[6]。在散发性朊蛋白病患者中,纯合子基因型 (*Met/Met* 或 *Val/Val*) 较杂合子基因型 (*Met/Val*) 更为常见^[6]。阿尔茨海默病患者脑组织老年斑内常存在朊蛋白的沉积,近期对 *APP/PRNP* 双重转染小鼠研究显示,朊蛋白还可通过介导 $A\beta$ 聚集而促进阿尔茨海默病小鼠脑内老年斑的形成^[7]。在国内散发性阿尔茨海默病患者中已发现较为罕见的 *PRNP* 基因杂合错义突变^[16]。

⑥ 微管相关蛋白 tau 蛋白 (*MAPT*) 基因。微管相关蛋白 (tau 蛋

白)沉积形成神经原纤维缠结,此为阿尔茨海默病的主要神经病理学标志之一。曾经怀疑 *MAPT* 基因是引起阿尔茨海默病的致病基因,但在阿尔茨海默病患者中始终未发现 *MAPT* 基因突变。然而, *MAPT* 基因突变引起另外一种类型痴呆,即与 17 号染色体连锁的伴帕金森综合征的额颞叶痴呆(FTD)。尽管目前尚缺乏 *MAPT* 基因在阿尔茨海默病患者脑组织中发生突变的证据,但是 tau 蛋白功能失调可能仍是阿尔茨海默病发病的主要危险因素^[7]。 *MAPT* 基因定位于染色体 17q21,是人类基因组已知的、最长的连锁不平衡区域,这一扩展的连锁不平衡可由一 900 kb 碱基片段的翻转变异来解释,这一片段的翻转变异可以产生两个异源性单倍体柱,分别用符号 H1 和 H2 表示;研究结果显示,高加索人群以 H2 单倍体型(20%)最为常见,而东南亚后裔则未检出 H2 单倍体型^[7]。与 H1 单倍体型不同, H2 单倍体型几乎没有进一步的变异,即无 H2 单倍体型亚型的存在,故可被许多不同单核苷酸多态性精确标记。有趣的是, H1 单倍体型携带者较 H2 单倍体型携带者更易发生帕金森病(PD)。有些学者认为, *MAPT* 基因与阿尔茨海默病发病风险之间具有相关性^[17,18],但也有学者认为,由于阿尔茨海默病临床上与额颞叶痴呆或帕金森病痴呆(PDD)难以鉴别,故这种相关性往往是由研究的病例中混杂有额颞叶痴呆或帕金森病痴呆患者所致^[19,20];已知 H1 单倍体型与额颞叶痴呆和帕金森病痴呆相关^[21-24],至于 H1 单倍体型是否与阿尔茨海默病发病风险相关,尚不十分清楚^[7]。(2)高通路全基因组相关性研究技术应用于阿尔茨海默病定量遗传学(quantitative genetics)的研究:定量遗传学是对连续性特征的内在遗传学基础的分析。阿尔茨海默病遗传易感性研究通常是将阿尔茨海默病本身作为表现型,以探讨基因型与表现型之间的关系。而近年来的定量遗传学观点则是将阿尔茨海默病的定量性第二特征(QT)作为表现型来探讨基因型与第二特征表现型之间的关系。阿尔茨海默病的定量性第二特征主要表现在临床和病理两方面。临床上,阿尔茨海默病主要发生于老年人,引起记忆、认知障碍及人格、定向力改变等;MRI 检查显示海马萎缩;脑脊液 A β 和 tau 蛋白表达水平异常升高。在病理上,则表现为特异性神经病理学损害,例如,神经元 tau 蛋白异常磷酸化,神经原纤维缠结和老年斑形成。这些特征可以用神经心理学测验量表[例如简易智能状态检查量表

(MMSE)]、影像学特点和病理学特征来表示,如神经原纤维缠结和老年斑严重程度分期^[10,11]。而且,上述指标在阿尔茨海默病早期即有所改变,并贯穿于阿尔茨海默病的整个过程,与临床表现密切相关,并能够进行准确测定,故可作为阿尔茨海默病研究中的定量性第二特征表现型。尽管,目前大多数高通路全基因组相关性研究都是探讨阿尔茨海默病的易感基因,但相比之下,阿尔茨海默病的定量遗传学研究更为客观,并具显著优势,其统计功效(statistical power)增强 4~8 倍,减少样本量以达到足够的统计功效^[10,11]。阿尔茨海默病的易感基因并不一定与阿尔茨海默病定量性第二特征表现型相关^[15]。例如一项流行病学调查结果显示, *ApoE ϵ 4* 等位基因与老年人海马及其他脑区体积缩小程度呈正相关,而与是否罹患阿尔茨海默病无关^[12]。此结论与 *ApoE ϵ 4* 等位基因是诱发阿尔茨海默病发病的易感基因这一结论相反。发现影响阿尔茨海默病定量性第二特征表现型易感基因有助于揭示疾病发生与发展过程,进一步调控基因的生物学功能,为阿尔茨海默病的治疗提供新的理论基础^[11]。(3)阿尔茨海默病全基因组相关性研究设计:为了节约成本和充分利用研究样本,两步法(two-stage design)或多步法(multiple-stage design)研究更适宜阿尔茨海默病的高通路全基因组相关性研究。第一阶段,先在小样本中对入选全基因组相关性研究的单核苷酸多态性进行基因分型,经统计分析筛选出含有阳性单核苷酸多态性的基因。第二阶段,在更大样本中对第一阶段获得的单核苷酸多态性样本进行检测,再对这两个阶段的研究结果进行综合分析。第三阶段,在不同种族的人群中进一步验证前两个阶段获得的结果。第四阶段,通过免疫组织化学染色、细胞生物学和蛋白质组学等多种方法探讨前 3 个阶段发现的基因所翻译的蛋白质与阿尔茨海默病特异性病理改变(如老年斑、神经原纤维缠结)或与 tau 蛋白和(或) A β 之间的生物学联系^[5,8]。理论上讲,在第一阶段,用于基因分型的阿尔茨海默病样本应为确诊的阿尔茨海默病病理标本,排除混杂的其他疾病造成的误差。然而,目前具有一定规模的阿尔茨海默病的脑库较少。第二和第三阶段通常分别采用不相关的病例对照研究、流行病学研究和以家系为基础的相关性研究,临床病例较病理标本更易获得,能够在更大样本量中确认阳性单核苷酸多态性基因。目前关于阿尔茨海默病的全

基因组相关性研究多采用一阶段模式,少数运用两阶段模式,即截止于第二阶段。

二、阿尔茨海默病转基因小鼠模型

A β 或 tau 蛋白异常聚集、炎症反应和突触缺失是复制阿尔茨海默病转基因小鼠模型的标准。过表达 APP 小鼠可出现与人脑相似的年龄依赖性 A β 异常聚集。转基因小鼠老年斑结构与人脑老年斑相近,在老年斑出现之前,阿尔茨海默病转基因小鼠即存在认知功能障碍,表明可溶性 A β 多聚体更具神经毒性。过表达 APP 的小鼠不形成神经原纤维缠结,但可发生 tau 蛋白过度磷酸化。提示 A β 不引起 tau 蛋白的神经原纤维缠结这一病理改变,神经原纤维缠结的形成还需要其他因素的参与。由 APP/MAPT 双重突变基因转染和 APP/PS-1/MAPT 三重基因转染的小鼠模型亦可出现与人类阿尔茨海默病相同的神经原纤维缠结,而且 A β 的病理改变(老年斑)早于 tau 蛋白的病理改变(神经原纤维缠结)。在阿尔茨海默病患者和阿尔茨海默病转基因小鼠的脑组织中,激活的神经胶质细胞围绕 A β (老年斑),急性炎症反应可起到清除老年斑的作用,而慢性炎症反应则加重 tau 蛋白的病理改变(神经原纤维缠结)。人类神经元及其突触的缺失与认知功能障碍密切相关,而上述转基因小鼠可因其本身的遗传因素而表现为不同的表型^[25]。

多数散发性阿尔茨海默病的发病机制尚不清楚,目前研究采用的阿尔茨海默病转基因小鼠模型源于模拟罕见的家族性阿尔茨海默病。今后的研究方向是:通过对小鼠基因修饰而建立散发性阿尔茨海默病小鼠模型,而非引入发生突变的人类基因。转基因小鼠模型揭示了阿尔茨海默病发生和发展过程中的不同机制,例如,药物联合治疗、免疫调控等。事实上,联合用药的药理学机制受到阿尔茨海默病转基因小鼠模型研究的启发,随着对阿尔茨海默病转基因小鼠模型的进一步了解,阿尔茨海默病的治疗将会获得更大的裨益^[25]。

三、小结

阿尔茨海默病具有较高的可遗传性,目前发病机制不明确,尚有许多问题有待探索。全基因组相关性研究所揭示的近 2/3 的遗传学变异定位于以往关于发病假说而检测的候选基因,基因功能涉及 APP 代谢、A β 降解和清除、信号转导、tau 蛋白功能失调、蛋白质转运、胆碱能神经元缺失、胆固醇代谢及重金属稳态。高通量全基因组相关性研究将阿

尔茨海默病遗传学研究提高至新的水平,不仅应以是否存在阿尔茨海默病本身作为表现型,而且需以是否存在某种阿尔茨海默病症状和阿尔茨海默病的严重程度作为表现型,通过对基因功能和信号转导通路的诠释,最终将更有助于发现阿尔茨海默病和其他神经变性疾病的发病机制,为鉴定复杂疾病的遗传因素且对理解慢性复杂疾病潜在的病因学、生物学、发病机制,以及提供恰当的基因学检测和遗传学咨询奠定了基础^[5,7]。与此同时,最大程度地复制阿尔茨海默病病理及临床表现型的转基因动物模型,有利于新型阿尔茨海默病药物的研发和利用,阿尔茨海默病基因学研究的最终目的是为了临床更好地服务于患者及其家属,为药物治疗和遗传学咨询提供理论指导,从而帮助阿尔茨海默病高危人群及其家属更好地安排生活,了解阿尔茨海默病患者预后,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11:111-128.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2007, 3:186-191.
- [3] Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 2009, 118:5-36.
- [4] Bertram L. Alzheimer's disease genetics current status and future perspectives. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 84:167-184.
- [5] Bertram L, Tanzi RE. Genome-wide association studies in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2009, 18:R137-145.
- [6] Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9:768-778.
- [7] Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2008, 65:329-334.
- [8] Potkin SG, Turner JA, Guffanti G, et al. Genome-wide strategies for discovering genetic influences on cognition and cognitive disorders: methodological considerations. *Cogn Neuropsychiatry*, 2009, 14(4/5):391-418.
- [9] Khoury MJ, Bertram L, Boffetta P, et al. Genome-wide association studies, field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases. *Am J Epidemiol*, 2009, 170:269-279.
- [10] 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, 83:623-632.
- [11] Potkin SG, Guffanti G, Lakatos A, et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2009, 4:E6501.
- [12] 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, 41:1088-1093.

- [13] Carrasquillo MM, Zou F, Pankratz VS, et al. Genetic variation in PCDH11X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2009, 41:192-198.
- [14] Yu CE, Seltman H, Peskind ER, et al. Comprehensive analysis of ApoE and selected proximate markers for late-onset Alzheimer's disease: patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. *Genomics*, 2007, 89:655-665.
- [15] Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2009, 41:1094-1099.
- [16] 刘峥, 贾建平. 162 例散发性阿尔茨海默病 APOE 基因突变的研究. *脑与神经疾病杂志*, 2008, 4:273-276.
- [17] Bullido MJ, Aldudo J, Frank A, et al. A polymorphism in the tau gene associated with risk for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2000, 278(1/2):49-52.
- [18] Myers AJ, Kaleem M, Marlowe L, et al. The H1c haplotype at the MAPT locus is associated with Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2005, 14:2399-2404.
- [19] Abraham R, Sims R, Carroll L, et al. An association study of common variation at the MAPT locus with late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, 150B:1152-1155.
- [20] Mukherjee O, Kauwe JS, Mayo K, et al. Haplotype-based association analysis of the MAPT locus in late-onset Alzheimer's disease. *BMC Genet*, 2007, 8:3.
- [21] van der Zee J, Rademakers R, Engelborghs S, et al. A Belgian ancestral haplotype harbours a highly prevalent mutation for 17q21-linked tau-negative FTL. *Brain*, 2006, 129(Pt 4):841-852.
- [22] Kaivorinne AL, Krüger J, Kuivaniemi K, et al. Role of MAPT mutations and haplotype in frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *BMC Neurol*, 2008, 8:48.
- [23] Vandrovceva J, Pittman AM, Malzer E, et al. Association of MAPT haplotype-tagging SNPs with sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:1477-1482.
- [24] Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, et al. Tau and alpha-synuclein in susceptibility to, and dementia in, Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2007, 62:145-153.
- [25] Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *J Alzheimers Dis*, 2008, 15:507-521.

(收稿日期:2010-03-10)

2010 年神经内科学术活动信息

| 日期 | 会议名称 | 重点内容 | 地点 | 截稿日期 | 联系单位 | 联系人 | 邮政编码 |
|--------------------|------------------------------|--|----|-----------------|---|-----|--------|
| 2010 年 5 月 21-24 日 | 第十一届全国肌电图与临床神经电生理学术会议暨规范化研讨会 | 肌电图、各种反射及脑诱发电位、脑电图的临床与基础研究 | 昆明 | 2010 年 3 月 30 日 | 北京市东四西大街 42 号《中华神经科杂志》编辑部 | 李鹏 | 100710 |
| 2010 年 5 月 26-29 日 | 第七届帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会 | 帕金森病及其他运动障碍性疾病(包括帕金森病、小舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、亨廷顿病、抽动秽语综合征、迟发性运动障碍等)相关基础与临床研究 | 上海 | 2010 年 3 月 30 日 | 北京市东四西大街 42 号《中华神经科杂志》编辑部 | 高蓓蕾 | 100710 |
| 2010 年 6 月 4-6 日 | 第七届全国神经康复学术研讨会 | (1)神经康复医学理论、实践及进展。(2)神经系统疾病所致运动障碍、语言障碍、认知障碍、心理障碍、吞咽障碍及各种并发症等方面的流程、评价及康复方法等。(3)神经康复体系的建立。(4)矫形支具、强制性运动疗法、减重步行训练、肉毒毒素等新技术在神经康复领域的应用。(5)神经康复护理与临床经验介绍 | 南京 | - | 北京市丰台区角门北路 10 号中国康复中心北京博爱医院神经康复科 | 李冰洁 | 100077 |
| 2010 年 6 月 24-27 日 | 天坛国际脑血管病会议 2010 | 世界华人脑血管病论坛; UT 论坛; 神经介入论坛; 脑血管病外科治疗论坛; 神经影像学论坛; TISC 论坛; 叩诊锤论坛; 青年论坛; 研究生论坛; 脑血管病科研方法培训论坛; 中国卒中杂志论坛; 卒中危险因素控制与二级预防策略论坛; NICU 论坛; 缺血性卒中病因与发病机制论坛; 卒中后情感与认知障碍论坛; 中医防治论坛; 卒中感染论坛; 脑血管病创新药物临床平台论坛; 中国卒中防治: 问题与挑战论坛; 社区防治论坛 | 北京 | 2010 年 5 月 1 日 | 北京市朝阳区小营路 25 号房地置业大厦 606 室“天坛国际脑血管病会议组委会” | - | 100101 |
| 2010 年 9 月 23-26 日 | 中华医学会第十三次全国神经病学学术会议 | 肌电图诊断标准及检测规范、脑电图与癫痫研究进展、中国脑血管病诊断与治疗指南、神经系统遗传性疾病的研究展望、神经心理学与行为神经病学研究进展、中国痴呆与认知障碍诊断与治疗指南、脑脊液细胞学研究展望、周围神经病的电生理学研究进展、帕金森病治疗指南、神经免疫学治疗进展等 | 成都 | 2010 年 7 月 15 日 | 北京市东四西大街 42 号中华医学会学术会务部 | - | 100710 |