

分拣蛋白受体 1 基因多态位点 rs1133174 与中国汉族遗忘型轻度认知损伤风险的关联研究

张丽俐¹, 刘晓伟², 王百灵³, 朱建中², 张 峰², 程灶火², 金春慧²

(¹南京市祖堂山精神病院, 江苏 南京 211153; ²南京医科大学附属无锡精神卫生中心, 江苏 无锡 214151; ³青岛市精神卫生中心, 山东 青岛 266034)

[摘要] 目的: 探讨分拣蛋白受体 1 (sortilin-related receptor 1, SORL1) 基因 rs1133174 多态性位点与遗忘型轻度认知损伤 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 风险的相关性。方法: 募集了 63 例 aMCI 患者和 179 例正常健康对照, 利用连接酶检测-聚合酶链反应 (LDR-PCR) 方法对 SORL1 基因多态性位点 rs1133174 进行基因分型, 比较等位基因和基因型与 aMCI 发病风险的关系。结果: aMCI 组中 SORL1 基因 rs1133174 等位基因 G 的频率显著高于正常对照组 (OR = 2.221, 95%CI = 1.396~3.533, P = 0.000 6)。Logistic 回归分析显示 G 等位基因携带者患病风险较非携带者增加 (GG + GA vs. AA, OR = 2.713, 95%CI = 1.495~4.918, P = 0.000 5)。此外, 分层分析发现多态性位点 rs1133174 可能是独立的风险因素。结论: SORL1 基因 rs1133174 多态性位点与中国汉族人群 aMCI 风险相关。

[关键词] 分拣蛋白受体 1 基因; 轻度认知损伤; 单核苷酸多态性; 中国汉族

[中图分类号] R394.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-358-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20160321

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种严重的中枢神经系统退行性病变, 以认知功能障碍和记忆力损伤为主要临床表现。其最主要的病理特征是细胞外淀粉样蛋白沉积形成的老年斑和细胞内的神经纤维缠结^[1]。轻度认知功能损伤 (mild cognitive impairment, MCI) 是指患者表现为记忆或认知损害, 但不影响日常能力, 还未达到痴呆的程度, 被认为是介于痴呆和正常衰老的中间阶段, 分为遗忘型 MCI (amnesic MCI, aMCI) 和非遗忘型 MCI (non-amnesic MCI, naMCI)。其中, aMCI 每年转化为 AD 的比例为 10%~15%^[2]。这个转化率明显高于健康老年人群。近年来的研究发现分拣蛋白受体 1 (sortilin-related receptor 1, SORL1) 基因遗传变异与 AD 和 aMCI 风险相关^[3-8]。本课题组前期通过基因测序方法在 SORL1 基因的启动子区和非编码区鉴定了 14 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, 其中 SNP rs1133174 的 G 等位与中国汉族 AD 患病风险显著相关^[9], 但这个多态性位点是否与 aMCI 风险关联仍然未知。因此, 本研究初步调查了 SORL1 基因 SNP rs1133174 与 aMCI 风险的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

所有研究对象均为中国江苏省汉族人, 相互间无任何血缘关系。aMCI 组: 根据 Peterssen 等^[2,10] 标准募集了 63 例 aMCI 患者, 其中男 28 例, 女 35 例, 平均年龄 (77.4 ± 9.3) 岁, 平均教育年限 (12.8 ± 5.1) 年。所有病例符合以下入组标准: ①临床痴呆评定量表 (CDR) 为 0.5 分; ②简明智能状态检查 (MMSE) 总分 ≥ 24 分; ③日常生活能力量表 (ADL) 正常或轻微受损 (14~22 分); ④听觉词语记忆测验——20 分钟延迟回忆 (AVLT) ≤ 4 分; ⑤不符合痴呆的诊断标准 [(美国精神病学会的精神障碍诊断手册第 4 版修订版 (DSM-IV)] 和 NINCDS-ADRDA (美国神经病学、语言障碍和卒中、老年痴呆和相关疾病学) AD 的诊断标准。排除标准: 确诊为痴呆的病例; Hachiski 缺血评分 > 4 分; 中枢神经系统疾病和精神疾病; 药物滥用; 服用认知改善药物; 合并其他躯体疾病。正常对照组: 募集了 179 例健康对照, 其中男 83 例, 女 96 例, 平均年龄 (78.2 ± 8.7) 岁, 平均教育年限 (13.2 ± 3.6) 年。无记忆力减退主诉, 无严重躯体疾病、精神疾病和酒精药物依赖。MMSE 总分 ≥ 26 分; CDR=0; AVLT 延迟回忆 > 4 分。所有被试者签署知情同意书, 并经无锡市精神卫生中心伦理委员会批准。研究对象的人口学资料和神经心理学评估详见表 1。

表 1 人口学资料和神经心理评估

观察指标	对照组 (n=179)	aMCI 组 (n=63)
女[n(%)]	96(53.6)	35(55.6)
男[n(%)]	83(46.4)	28(44.4)
年龄(岁)	78.2 ± 8.7	77.4 ± 9.3
受教育程度(年)	13.2 ± 3.6	12.8 ± 5.1
临床痴呆评定量表(分)	0.0	0.5
简明智能状态检查(分)	28.3 ± 2.2	24.2 ± 1.4*
日常生活能力量表(分)	15.1 ± 0.5	15.3 ± 0.8
听觉词语记忆测验延迟回忆(分)	8.01 ± 1.42	3.14 ± 1.85*

与对照组比较, *P < 0.05 (Mann-Whitney U 检验)。

1.2 方法

抽提所有入组样本的外周血 DNA, 委托上海翼和应用生物技术有限公司通过连接酶检测-聚合酶链反应(LDR-PCR)方法对 SORL1 基因 SNP rs1133174 进行基因分型。

1.3 统计学方法

利用 SHEsis 软件^[11]进行 Hardy-Weinberg 平衡检验、等位基因和基因型频率分布检测, 计算比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(confi-

dence interval, 95%CI)表示相对风险度; 采用 Logistic 回归分析校正年龄和性别后风险等位基因与 aMCI 风险的相互关系。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

病例和对照样本基因分型率均为 100%, 且符合 Hardy-Weinberg 平衡(对照组: P = 0.742; aMCI 组: P = 0.433)。关联分析结果显示 SORL1 基因 SNP rs1133174 等位基因 G 和基因型的分布频率在 aMCI 组与对照组之间存在显著差异(等位基因: OR = 2.221, 95%CI = 1.396~3.533, P = 0.000 6; 基因型: P = 0.002, 表 2)。分层分析结果显示, rs1133174 的 G 等位分布频率在 apoEε4 等位基因非携带者间存在显著差异(OR = 2.464, 95%CI = 1.453~4.178, P = 0.000 7), 而在 apoEε4 等位基因携带者间无统计学意义(表 3)。此外, Logistic 回归分析发现等位基因 G 携带者较非携带者显著增加患病风险(表 4)。

表 2 SORL1 基因 SNP rs1133174 与 aMCI 风险的相关性

组别	基因型				等位基因			
	GG	GA	AA	P 值	G	A	P 值	OR (95% CI)
aMCI 组(n=63)	5	30	28	0.002	40	86	0.000 6	2.221(1.396~3.533)
对照组(n=179)	6	50	123		62	296		

表 3 apoEε4 等位基因分层分析

组别	基因型				等位基因			
	GG	GA	AA	P 值	G	A	P 值	OR(95% CI)
apoEε4 携带者				0.990 4			0.895 4	0.933(0.334~2.612)
aMCI(n=12)	2	6	4		10	14		
对照组(n=20)	3	10	7		16	24		
apoEε4 非携带者				0.002 4			0.000 7	2.464(1.453~4.178)
aMCI 组(n=51)	3	24	24		30	72		
对照组(n=159)	3	40	116		46	272		

表 4 Logistic 回归模型分析 SORL1 基因 SNP rs1133174 风险

模型	OR(95% CI)*	P 值
G vs. A	2.186(1.369~3.492)	0.000 6
(GG + GA) vs. AA	2.713(1.495~4.918)	0.000 5

*: aMCI 组 vs. 对照组, 并通过性别、年龄和受教育程度校正。

3 讨论

AD 发病机制复杂, 目前仍没有特效的治疗手段。因此, 积极开展有效的 AD 早期特别是 MCI 阶段的诊断和干预是目前学术界的共识。研究发现, 低密度脂蛋白家族成员 SORL1 基因能通过与淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)相互作

用, 调节细胞内 APP 的运输和定位, 减少溶解性 APP 和淀粉样蛋白的产生, 具有抑制淀粉样病变的保护作用^[12-14]。近年来, SORL1 基因与 AD 发生的相关性已经得到广泛关注。多个研究报道了 SORL1 基因遗传变异与 AD 和(或)MCI 风险相关。如 Feng 等^[4]发现 rs1784933 的 AA 基因型携带者较非携带者显著增加 AD 患病风险; Gao 等^[5]发现 rs2070045 等位基因频率在 AD 患者和正常老年人群中的分布具有显著差异。本课题组也发现 rs985421 多态性位点与 AD 和 MCI 风险显著相关^[6]。此外, 最近一项研究报道了 SORL1 基因变异能够显著增加 MCI 向 AD 转化的风险^[15]。这些研究成果提示, 深入探讨 SORL1 基因

遗传变异与 AD 早期发病风险的关联对于辅助临床诊断具有重要价值。本研究发现 SORL1 基因 SNP rs1133174 与 aMCI 风险显著关联,结合课题组早期研究结果^[9],初步证实 rs1133174 多态性位点风险等位携带者很可能具有较高的 AD 转化风险,进一步支持了 SORL1 基因遗传变异很可能是识别 MCI 向 AD 转化风险的有效工具这一假说,并从遗传学角度为 AD 早期识别提供了新的研究依据。但本研究也存在一些不足。结果显示 OR 值较高,统计学意义显著,但由于本研究中只募集了 63 例 aMCI 患者,不能完全排除病例组样本量偏少造成假阳性结果的可能。因此,当前结果仍然有待后续大样本的重复验证。尽管我们发现 rs1133174 与疾病风险相关,但单个 SNP 的作用效能仍然较低。因此,进一步深入探讨多基因及多位点联合作用对疾病风险的影响,将为揭示 AD 遗传发病机制提供重要依据。

[参考文献]

- [1] Roses AD. The alzheimer diseases[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1996, 6(5): 644-650
- [2] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992
- [3] Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5): 501-512
- [4] Feng X, Hou D, Deng Y, et al. SORL1 gene polymorphism association with late-onset Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 382-389
- [5] Gao X, Liu M, Sun L, et al. SORL1 genetic variants modulate risk of amnesic mild cognitive impairment in northern Han Chinese[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(4): 296-301
- [6] Jin C, Zhang L, Xian Y, et al. The SORL1 polymorphism rs985421 may confer the risk for amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in the Han Chinese population[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 563: 80-84
- [7] Miyashita A, Koike A, Jun G, et al. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e58618
- [8] Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(2): 168-177
- [9] Zhang F, Liu X, Wang B, et al. An exploratory study of the association between SORL1 polymorphisms and sporadic Alzheimer's disease in the Han Chinese population [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 1443-1448
- [10] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment; clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303-308
- [11] Shi YY, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci [J]. *Cell Res*, 2005, 15(2): 97-98
- [12] Cam JA, Bu G. Modulation of beta-amyloid precursor protein trafficking and processing by the low density lipoprotein receptor family[J]. *Mol Neurodegener*, 2006, 1: 8
- [13] Offe K, Dodson SE, Shoemaker JT, et al. The lipoprotein receptor LR11 regulates amyloid beta production and amyloid precursor protein traffic in endosomal compartments[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(5): 1596-1603
- [14] Yin RH, Yu JT, Tan L. The role of SORL1 in alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 909-918
- [15] Piscopo P, Tosto G, Belli C, et al. SORL1 gene is associated with the conversion from mild cognitive impairment to alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(3): 771-776

[收稿日期] 2015-10-12

(上接第 334 页)

- transactivation of interleukin-8 gene[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30772
- [12] Guan C, Ye C, Yang X, et al. A review of current large-scale mouse knockout efforts[J]. *Genesis*, 2010, 48(2): 73-85
- [13] Gatt ME, Zhao JJ, Ebert MS, et al. MicroRNAs 15a/16-1 function as tumor suppressor genes in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2010, 117(26): 7188-7188
- [14] Lichter P. All you need is a Mir-acle; the role of non-translated RNAs in the suppression of B cell chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 3-4
- [15] Klein U, Lia M, Crespo M, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 28-40

[收稿日期] 2015-10-23