

循环胆固醇及其相关基因变异在早发型阿尔茨海默病中的作用及机制

赛米热·沙塔尔¹, 布祖克拉·阿布都艾尼², 穆妮热·沙塔尔³, 雍雨暄¹, 孟新玲⁴, 杨新玲¹

1. 新疆医科大学第二附属医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐 830063

2. 新疆医科大学第一附属医院急救中心, 新疆 乌鲁木齐 830054

3. 新疆医科大学基础医学院组织胚胎学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830000

4. 新疆医科大学附属中医医院脑病一科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 早发型阿尔茨海默病 (EOAD) 是 65 岁之前发病的以进行性认知障碍及行为异常为特征的神经系统退行性疾病。作为常染色体显性遗传疾病, EOAD 的发病机制主要与基因突变有关。研究表明胆固醇及其相关基因变异参与 EOAD 发病。胆固醇可能通过载脂蛋白 E 基因 $\epsilon 4$ 等位基因 (ApoE $\epsilon 4$) 介导促进 EOAD 发生, 也可能是 EOAD 独立于 ApoE $\epsilon 4$ 的危险因素, 具体作用机制尚不明确。对 EOAD 患者进行基因检测发现, 与胆固醇代谢相关的载脂蛋白 A1 (ApoA1) 基因、载脂蛋白 B (ApoB) 基因、载脂蛋白 C1 (ApoC1) 基因、载脂蛋白 C2 (ApoC2) 基因、载脂蛋白 D (ApoD) 基因、载脂蛋白 E (ApoE) 基因、三磷酸腺苷结合盒 A1 转运蛋白 (ABCA1) 基因、三磷酸腺苷结合盒 A2 转运蛋白 (ABCA2) 基因、三磷酸腺苷结合盒 A7 转运蛋白 (ABCA7) 基因、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 基因、分选蛋白相关受体 1 (SORL1) 均与 EOAD 有关。现将胆固醇及相关基因变异在 EOAD 发病机制中的作用做一综述, 旨在为 EOAD 早期诊断提供临床思路, 为 EOAD 的治疗提供新的靶点。

关键词: 早发型阿尔茨海默病; 胆固醇; 基因

中图分类号: R742

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.05.018

The role of circulating cholesterol and its related gene mutations in early-onset Alzheimer's disease and its mechanism

SAIMIRE · Shataer¹, BUZUKELA · Abuduaini², MUNIRE · Shataer³, YONG Yu-Xuan¹, MENG Xin-Ling⁴, YANG Xin-Ling¹. 1. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang, China; 2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 3. Department of Histology and Embryology, Basic Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China; 4. Department of Encephalopathy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, Xinjiang, China

Corresponding author: YANG Xin-Ling, Email: yangxinlin92014@163.com

Abstract: Early-onset Alzheimer's disease (EOAD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment and behavioral abnormalities. The disease develops before the age of 65. EOAD, as an autosomal dominant genetic disease, has a pathogenesis mainly related to gene mutations. Studies have shown that cholesterol and its related gene mutations are involved in the pathogenesis of EOAD. Cholesterol may promote the development of EOAD through the mediation of apolipoprotein E $\epsilon 4$ allele (ApoE $\epsilon 4$), or it may be a risk factor for EOAD independent of ApoE $\epsilon 4$, the mechanism of which remains unclear. Genetic tests in patients with EOAD found that all of the following genes associated with the metabolism of cholesterol were related to the development of EOAD: apolipoprotein A1 (ApoA1) gene, apolipoprotein B (ApoB) gene, apolipoprotein C1 (ApoC1) gene, apolipoprotein C2 (ApoC2) gene, apolipoprotein D (ApoD) gene, apolipoprotein E (ApoE) gene, ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene, ATP-

收稿日期: 2020-05-06; 修回日期: 2020-09-15

作者简介: 赛米热·沙塔尔 (1994-), 女, 维吾尔族, 硕士研究生在读, 主要从事神经系统退行性疾病的临床研究及基础。

通信作者: 杨新玲 (1967-), 女, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事神经系统退行性疾病的基础及临床研究。Email: yangxinlin92014@163.com。

binding cassette transporter A2 (ABCA2) gene, ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) gene, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) gene, and sortilin-related receptor 1 (SORL1) gene. This review summarizes the role of cholesterol and its related gene mutations in the pathogenesis of EOAD, aiming to shed clinical light on early diagnosis of EOAD and to provide a new target for the treatment of EOAD.

Key words: early-onset Alzheimer's disease; cholesterol; gene

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人中常见的神经系统变性疾病, 在所有类型的痴呆中占 50% ~ 75%, 给患者带来了极大的痛苦和经济负担, 目前尚无有效的治疗方法^[1]。以 65 岁为界, AD 可分为早发型阿尔茨海默病 (early-onset AD, EOAD) 和晚发型阿尔茨海默病 (late-onset AD, LOAD); 以是否与家族发病有关分为家族性 (familial AD, FAD) 和散发性 (sporadic AD, SAD)。其中 EOAD 年发病率约为 6.3/10 万, 患病率约为 24.2/10 万, 随着年龄越接近 65.7 岁, EOAD 患病率呈指数上升。由于 EOAD 临床表现不典型、病程进展快, 诊治过程中容易出现漏诊、误诊, 诊断平均延迟约 1.6 年, 故 EOAD 的早期诊断尤为关键^[2]。研究表明胆固醇及其代谢相关基因在 AD 发病机制中发挥重要作用, 他汀类药物的使用可延缓 AD 的进展。而 EOAD 是 AD 的一种特殊类型, 可推测胆固醇及其代谢相关基因可能参与 EOAD 的发病。

1 EOAD 的发病机制

AD 被认为是年龄、教育、遗传和环境等多种因素相互作用导致的一种复杂的疾病。相比之下, EOAD 几乎完全由基因决定, 遵循孟德尔遗传定律, 呈常染色体显性遗传, 遗传率在 92% ~ 100% 之间。在 35% ~ 60% 的 EOAD 患者中至少有 1 个一级亲属受影响^[3]。位于 14、21、1 号染色体上的淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因、早老素 1 (presenilin 1, PSEN1) 基因和早老素 2 (presenilin 2, PSEN2) 基因虽然被认为是 EOAD 的三大致病基因, 但在其发病机制中只占 5% ~ 10%, 这表明其他致病基因参与了 EOAD 的发病^[3]。有关研究认为载脂蛋白 E ϵ 4 等位基因 (apolipoprotein E ϵ 4, ApoE ϵ 4) 是 EOAD 的危险因素, 可增加 EOAD 的患病率^[4], 在后文中将进行详细描述。在 Vo Van Giau 等^[5]对病理确诊为 EOAD 患者的 21 个痴呆相关基因检测时鉴定出 70 个非同义变异。利用下一代基因测序技术对早发家族性阿尔茨海默病 (early-onset FAD, EOFAD) 的研究确定了一些可能

导致 EOFAD 的候选基因, 如 TYROBP 基因、NOTCH3 基因和 SORL1 基因^[6-7]。EOFAD 患者 miR-5704、miR-4693-3 P、miR-107、miR-5572、miR-204-3 P、miR-542-5 P 和 miR-115-5 P 通过影响神经营养因子信号通路参与 EOFAD 的发病^[8]。而 Frigerio 则认为早发散发性阿尔茨海默病 (early-onset SAD, EOSAD) 可以用种系或体细胞嵌合体来解释, 其嵌合程度与 EOAD 发病年龄和临床表现有关^[9]。

2 循环胆固醇在 EOAD 中的作用

胆固醇通过促进 APP 的降解, 增加 β 淀粉样蛋白的生成, 成为 AD 的危险因素, 而他汀类药物的使用可以显著减少 β 淀粉样蛋白的沉积, 改善 AD 患者的病情^[10]。在 Thomas 等的研究中发现 EOAD 患者循环总胆固醇含量明显高于对照组, 其中以低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 升高为主, 认为胆固醇作为 EOAD 的危险因素促进其发病, 这种变化部分是由 ApoE ϵ 4 介导的, 同时也提出 ApoE 作为 LDL 的配体受体, 胆固醇是独立于 ApoE ϵ 4 的 EOAD 危险因素^[11]。目前胆固醇在 EOAD 发病机制中的作用尚不明确, 但有研究认为胆固醇与 ApoE 通过相互作用促使 AD 的发生, 即胆固醇的氧化产物促进 ApoE 基因过度表达, 而这种过表达触发了多种免疫反应及神经毒性, 最终使神经元广泛变性; 而高水平的 β 淀粉样蛋白通过影响胆固醇的合成、胆固醇与 ApoE 及 LDL 的结合从而影响着脂质代谢平衡^[12]。

3 循环胆固醇与相关基因变异在 EOAD 中的作用

在 Bertram 等^[13]的研究中提出了 149 个胆固醇代谢相关基因, 其中有 34 个与 AD 发病相关。而涉及 EOAD 发病的胆固醇代谢相关基因有以下 11 个: 载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 基因、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 基因、载脂蛋白 C1 (apolipoprotein C1, ApoC1) 基因、载脂蛋白 C2 (apolipoprotein C2, ApoC2) 基因、载脂蛋白 D (apolipoprotein D, ApoD) 基因、ApoE 基因、三磷酸腺苷结合盒 A1 转运蛋白 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 基因、三磷酸腺苷结合盒 A2 转运蛋白

(ATP-binding cassette transporter A2, ABCA2) 基因、三磷酸腺苷结合盒 A7 转运蛋白(ATP-binding cassette transporter A7, ABCA7) 基因、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR) 基因、分拣蛋白相关受体 1(sortilin-related receptor1, SORL1) 基因。

3.1 载脂蛋白基因

载脂蛋白以不同的形式和比例存在于各种类型的脂蛋白中,能激活脂质代谢酶。其中, ApoA1 基因、ApoB 基因、ApoC1 基因、ApoC2 基因、ApoD 基因与 EOAD 相关。

ApoA1 基因在 11 号染色体 q23-q24,其编码的 ApoA1 是血浆高密度脂蛋白的主要组成部分。血浆低水平的 ApoA1 促进 AD 发病,且与认知水平的严重程度相关。而脑脊液中 ApoA1 水平与其他类型的痴呆无显著差异,ApoA1 不能作为 AD 与其他类型痴呆的鉴别依据。在 EOAD 患者中,脑脊液 ApoA1 的水平与 LOAD 和健康对照组没有差异^[14]。在 Vollbach 等^[15]对 EOAD 患者进行基因检测后指出 ApoA1-75bp 位点的 A 等位基因增加了 EOAD 的发病风险。

ApoB 基因编码的 ApoB 是 LDL 的构成部分,能够识别并参与 LDL 受体的代谢过程。有研究指出 AD 患者 ApoB 的水平明显高于对照组,且血浆 ApoB 水平与认知功能有关^[16]。Thomas 等^[11]对 267 例 EOAD 组和对照组中的 ApoE ϵ 4 基因调整后发现 EOAD 患者中 ApoB 变异体明显富集。在此基础上对 2066 个样本进行荟萃分析显示,在调整性别和遗传成分后,ApoB 与 EOAD 之间强关联,由此提出 ApoB 是 EOAD 独立的危险因素。

ApoC1 基因位于 19q13.2,作为 ApoE/ApoC1/ApoC4/ApoC2 集群的一部分,有研究证实 ApoC1 基因缺失 rs11568822 位点时可增加 AD 发病风险,被认为是 AD 的危险因素^[17]。在 EOAD 病例组中 ApoC1 的 HPAL 限制性位点出现的频率高于对照组。ApoC2 基因在 ApoE 基因下游约 35 000 个碱基上,ApoC2 的 F 等位基因与 FAD 之间存在关联。而 ApoC2 基因重复的短等位基因 D19S178(CA) n 与 EOAD 发病相关^[18]。

ApoD 基因位于 3q26.2-qter,在 AD 易患区附近,AD 患者脑组织中 ApoD 含量较高,以海马和脑脊液为主。对芬兰东部人群基因检测中发现-352G 等位基因单倍型在 EOAD 患者中更常见,使 EOAD 发

病风险增加 3 倍^[19]。在 ApoE ϵ 4 表达阴性的日本 EOAD 患者中 ApoD 基因非编码区 rs7659 位点与 EOAD 有显著关系^[20],ApoD 可能是 EOAD 独立的危险因素。

ApoE 基因位于 19q13.2,其编码的 ApoE 在大脑中发挥胆固醇载体来调节胆固醇的运输和分布。ApoE ϵ 4 被认为是脂质代谢紊乱的重要危险因素,同时也是 AD 中最强的遗传风险因子^[21],1 个 ϵ 4 等位基因可使患 AD 的风险增加 3.7 倍,含有 2 个 ϵ 4 等位基因时 AD 发病风险增加 12 倍,其作用机制可能是 ApoE ϵ 4 诱导 tau 蛋白的异常磷酸化促进神经元纤维的缠结,调节 β 淀粉样蛋白(A β) 的形成,促进神经炎症斑块形成,导致 AD 的发生^[22]。同时 ApoE ϵ 4 被认为是显著增加 EOAD 风险独立的危险因素,EOAD 患者 ApoE ϵ 4 拷贝数增加时可显著提高 EOAD 的患病率^[4]。综上所述,ApoE ϵ 4 作为脂代谢和 EOAD 共同的危险因素,在 EOAD 和胆固醇代谢之间提供了遗传联系。

3.2 ABCA

ABCA1 基因位于 9q31.1,其编码的 ABCA1 通过介导细胞胆固醇流出在脂质代谢中发挥核心作用^[23]。Hagit 等^[24]的研究中发现 ABCA1 基因的 rs2230808 和 rs2066718 位点在 EOAD 中较对照组有显著差异,认为 ABCA1 基因单倍型效应在 EOAD 中更为突出。ABCA2 基因位于 9q34 上,其编码的 ABCA2 通过调节 LDL 受体的表达参与脂质代谢。ABCA2 基因的 rs908832 位点罕见 T 等位基因被描述为与 EOAD 相关,认为 ABCA2 是 EOAD 很强的遗传风险因素^[25]。ABCA7 基因编码的 ABCA7 是 ABC 超家族的成员,ABCA7 通过参与 β 淀粉样蛋白的加工而促进 AD 的发病^[26]。在对 928 名欧洲 EOAD 患者 ABCA7 基因进行测序时发现,大约有 3% 的 EOAD 患者 ABCA7 终止密码子突变,提出在基因不明的 EOAD 患者中筛查 ABCA7 突变是有必要的^[27]。

3.3 HMGCR

HMGCR 基因位于 5q13.3-q14,其编码的 HMGCR 在胆固醇生物合成中充当限速酶的作用。HMGCR 基因的 rs3846662 位点的主要等位基因可促进第 13 个外显子的拼接,通过降低胆固醇水平从而降低了 AD 风险,可作为 AD 的预防基因。在 Sage 等^[28]的研究中发现携带 ApoE ϵ 4 的患者中 rs3846662 和 AD 之间有更强的关联。有研究认为

相比于LOAD, HMGCR基因在EOAD中含量更高^[29]。

3.4 SORL1

SORL1基因位于11q23.2-q24.2,是VPS10受体家族的成员。Cuccaro等^[30]研究结果证实,SORL1基因的突变通过改变抗体水平和干扰APP转运影响AD的发生发展。在对1524例EOAD患者的3个家系中检测到SORL1错义突变^[31]。在外显子组测序和全基因组测序研究中发现常染色体显性遗传性EOAD患者中与APP和β淀粉样蛋白转运有关的SORL1存在多个突变^[7]。

4 总结

综上所述,胆固醇是EOAD的危险因素,但在EOAD中的作用机制尚不明确。而胆固醇代谢相关的ApoA1基因、ApoB基因、ApoC1基因、ApoC2基因、ApoD基因、ApoE基因、ABCA1基因、ABCA2基因、ABCA7基因、HMGCR基因和SORL1基因与EOAD发病相关,胆固醇相关基因可能成为EOAD早期诊断的生物指标,为EOAD的治疗提供新的基因靶点。

参 考 文 献

[1] Shah C, DeMichele-Sweet MA, Sweet RA. Genetics of psychosis of Alzheimer disease [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2017, 174(1): 27-35.

[2] Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease [J]. *Neurol Clin*, 2017, 35(2): 263-281.

[3] Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6): 733-748.

[4] López-Riquelme N, Alom-Poveda J, Viciano-Morote N, et al. Apolipoprotein E ε4 allele and malondialdehyde level are independent risk factors for Alzheimer's disease [J]. *SAGE Open Med*, 2016, 4: 2050312115626731.

[5] Giau VV, Bagyinszky E, Yang YS, et al. Genetic analyses of early-onset Alzheimer's disease using next generation sequencing [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8368.

[6] Pottier C, Ravenscroft TA, Brown PH, et al. TYROBP genetic variants in early-onset Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 48: 222.e9-222.e15.

[7] Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 831-836.

[8] 王全全,吕占云,孙大芳,等.早发家族性阿尔茨海默病家系患者血清miRNA检测及初步分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(6):554-559.

[9] Sala Frigerio C, Lau P, Troakes C, et al. On the identifica-

tion of low allele frequency mosaic mutations in the brains of Alzheimer's disease patients [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(11): 1265-1276.

[10] Griffin JM, Kho D, Graham ES, et al. Statins inhibit fibrillary β-amyloid induced inflammation in a model of the human blood brain barrier [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157483.

[11] Wingo TS, Cutler DJ, Wingo AP, et al. Association of early-onset Alzheimer disease with elevated low-density lipoprotein cholesterol levels and rare genetic coding variants of APOB [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7): 809-817.

[12] 全红飞,李世英.阿尔茨海默病发病机制的研究进展 [J].世界最新医学信息文摘,2016,16(101):54-57.

[13] Bertram L, McQueen MB, Mullin K, et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(1): 17-23.

[14] Stoye NM, Jung P, Guilherme MDS, et al. Apolipoprotein A1 in cerebrospinal fluid is insufficient to distinguish Alzheimer's disease from other dementias in a naturalistic, clinical setting [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2020, 4(1): 15-19.

[15] Vollbach H, Heun R, Morris CM, et al. APOA1 polymorphism influences risk for early-onset nonfamilial AD [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(3): 436-441.

[16] 郭盼,李菁媛,刘颖,等.阿尔茨海默病患者血脂及甲状腺激素水平变化的研究 [J].中国医师杂志,2019,21(12):1848-1851.

[17] Prendecki M, Florczak-Wyspianska J, Kowalska M, et al. Biothiols and oxidative stress markers and polymorphisms of TOMM40 and APOC1 genes in Alzheimer's disease patients [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(81): 35207-35225.

[18] Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region [J]. *Hum Mol Genet*, 1994, 3(4): 569-574.

[19] Dassati S, Waldner A, Schweigreiter R. Apolipoprotein D takes center stage in the stress response of the aging and degenerative brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7): 1632-1642.

[20] Shibata N, Nagata T, Shinagawa S, et al. Genetic association between APOA1 and APOD polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population [J]. *J Neural Transm*, 2013, 120(11): 1599-1603.

[21] Dankner R, Ben Avraham S, Harats D, et al. ApoE genotype, lipid profile, exercise, and the associations with cardiovascular morbidity and 18-year mortality [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(10): 1887-1893.

- [22] Kulminski AM, Huang J, Wang J, et al. Apolipoprotein E region molecular signatures of Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12779.
- [23] Lyssenko NN, Haider N, Picataggi A, et al. Directional ABCA1-mediated cholesterol efflux and apoB-lipoprotein secretion in the retinal pigment epithelium [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(10): 1927-1939.
- [24] Katzov H, Chalmers K, Palmgren J, et al. Genetic variants of ABCA1 modify Alzheimer disease risk and quantitative traits related to β -amyloid metabolism [J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(4): 358-367.
- [25] Macé S, Cousin E, Ricard S, et al. ABCA2 is a strong genetic risk factor for early-onset Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(1): 119-125.
- [26] Xi J, Ding D, Zhao Q, et al. Joint effect of ABCA7 rs4147929 and body mass index on progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the Shanghai aging study [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(2): 185-195.
- [27] De Roeck A, Van den Bossche T, Verheijen J, et al. Deleterious ABCA7 mutations contribute to early-onset Alzheimer's disease and are subject to transcript rescue mechanisms [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(7): P589-P590.
- [28] Wright SM, Jensen SL, Cockriel KL, et al. Association study of rs3846662 with Alzheimer's disease in a population-based cohort: the Cache County study [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 242.e1-242.e6.
- [29] Licastro F, Porcellini E, Caruso C, et al. Genetic risk profiles for Alzheimer's disease: integration of APOE genotype and variants that up-regulate inflammation [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(11): 1637-1643.
- [30] Cuccaro ML, Carney RM, Zhang Y, et al. SORL1 mutations in early- and late-onset Alzheimer disease [J]. *Neurol Gen*, 2016, 2(6): e116.
- [31] Kunkle BW, Vardarajan BN, Naj AC, et al. Early-onset Alzheimer disease and candidate risk genes involved in endolysosomal transport [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1113-1122.