

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000563

脑源性神经营养因子基因多态性与重庆地区血管性
认知功能障碍的相关性研究何 祺¹, 柳 青¹, 丁艳辉¹, 陈国俊²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 临床研究中心; 2. 神经内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨汉族人群中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与重庆地区血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的关系。**方法:**选取 60 例 VCI 患者, 99 例健康老年人(对照组)采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)结合限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)技术对 BDNF 基因 G11757C、G196A、C270T 进行多态性分析, 采用 SHEsis 在线软件进行连锁不平衡及单体型分析。**结果:**VCI 组 G11757C 位点基因型 GG(30.4%)、GC(53.6%)、CC(16.1%), 等位基因 G(57.1%)、C(42.9%); 对照组 G11757C 位点基因型 GG(30.9%)、GC(47.4%)、CC(21.6%), 等位基因 G(54.6%)、C(45.4%) ($\chi^2=0.837, P=0.658; \chi^2=0.180, P=0.671$)。VCI 组 G196A 位点基因型 AA(23.3%)、AG(51.7%)、GG(25.0%), 等位基因 A(49.2%)、G(50.8%); 对照组 G196A 位点基因型 AA(22.2%)、AG(46.5%)、GG(31.3%), 等位基因 A(45.5%)、G(54.5%) ($\chi^2=0.744, P=0.689; \chi^2=0.413, P=0.520$)。VCI 组 C270T 位点基因型 CC(8.30%)、CT(56.7%)、TT(35.0%), 等位基因 C(36.7%)、T(63.3%); 对照组 C270T 位点基因型 CC(24.2%)、CT(50.5%)、TT(25.3%), 等位基因 C(49.5%)、T(50.5%), 2 组基因型频率及等位基因频率差异有统计学意义 ($\chi^2=6.68, P=0.035; \chi^2=4.98, P=0.026$)。VCI 组 GGT 单体型频率(14.3%)与对照组 GGT 单体型频率(6.3%)差异有统计学意义 (Fisher's $P=0.025$)。**结论:**BDNF 基因多态性可能与重庆地区部分汉族人群 VCI 发病有关。

【关键词】血管性认知功能障碍; 脑源性神经营养因子; 单核苷酸多态性

【中图分类号】R394.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-11-06

Association of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with
vascular cognitive impairment in ChongqingHe Qi¹, Liu Qing¹, Ding Yanhui¹, Chen Guojun²(1. Department of Clinical Research Center; 2. Department of Neurology,
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms with vascular cognitive impairment (VCI) in Chongqing. **Methods:** Totally 60 patients with VCI (VCI group) 99 health (normal control group) were chosen simultaneously. The genotypes and alleles frequencies of BDNF gene were analyzed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The software SHEsis was used to analyze the linkage disequilibrium and the haplotypes between the two groups. **Results:** G11757C genotypes frequencies between VCI group (GG(30.4%), GC(53.6%), CC(16.1%)) and normal control group (GG(30.9%), GC(47.4%), CC(21.6%)) showed no significant difference and alleles frequencies between VCI group (G(57.1%), C(42.9%)) and normal control group (G(54.6%), C(45.4%)) also showed no significant difference ($\chi^2=0.837, P=0.658; \chi^2=0.180, P=0.671$). G196A genotypes frequencies between VCI group (AA(23.3%), AG(51.7%), GG(25.0%)) and normal control group (AA(22.2%), AG(46.5%), GG(31.3%)) showed no significant difference and alleles frequencies between VCI group (A(49.2%), G(50.8%)) and normal control group (A(45.5%), G(54.5%)) also showed no significant difference ($\chi^2=0.744, P=0.689; \chi^2=0.413, P=0.520$). C270T genotypes frequencies (CC(8.30%), CT(56.7%), TT(35.0%)) vs. CC(24.2%), CT(50.5%), TT(25.3%)) and alleles frequencies (C(36.7%), T(63.3%) vs. C(49.5%), T(50.5%)) showed significant differences between VCI group and normal control group ($\chi^2=6.68, P=0.035; \chi^2=4.98, P=0.026$). And these were significant differences in the frequency haplotype GGT (Fisher's $P=0.025$) between VCI group and normal control group. **Conclusion:** The polymorphisms of BDNF gene may be related to VCI in Han population in Chongqing.

【Key words】vascular cognitive impairment; brain-derived neurotrophic factor; single nucleotide polymorphisms

作者介绍: 何 祺, Email: qihe77@126.com,

研究方向: 分子遗传学。

通信作者: 柳 青, Email: qingliu5566@yahoo.cn。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150314.1132.001.html>

(2015-03-14)

随着人口老龄化,老年期痴呆的发病率日益增高,认知功能障碍对老年人群健康的影响日益突出。老年期痴呆包括:阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)、混合型痴呆(mixed dementia, MD)及其他痴呆。血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是 1993 年由 Hachinski 和 Bowler^[1]首次提出的新概念,它指的是由脑血管病危险因素(如高血压、糖尿病和高血脂等)、明显(如脑梗死和脑出血等)或不明显的脑血管病(如白质输送和慢性脑出血)引起的从轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)到痴呆的一大类综合征^[2],是血管因素导致的或与之相关的认知障碍,为一种获得性智能及认知功能障碍,分为 3 个临床亚型:非痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)、VD 和 MD^[3]。对 VCI 认知功能障碍的早期发现,有利于为早期痴呆的预防提供可能。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子(neurotrophins, NTs)家族的重要一员,可以调节长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制效应(long-term depression, LTD),因而对学习和记忆等认知过程密切相关,BDNF 还可以影响神经元细胞的增殖、分化和突触的可塑性,突触连接和修复过程^[4]。有报道 G/A 单核苷酸多态性(singe nucleotide polymorphism, SNP)(NCBI SNP 数据库编号:rs6265, 又称 G196A),可对 BDNF 基因的蛋白表达产生影响(缬氨酸替代蛋氨酸),影响 BDNF 的生物学活性,从而引起认知功能障碍^[5]。BDNF 基因存在多种基因多态性,但研究结果缺乏一致性。本研究旨在探讨我国重庆地区部分汉族人群中 BDNF 基因 G11757C、G196A、C270T 多态性、连锁不平衡及单体型频率,并分析其与 VCI 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

VCI 组 60 例,其中男性 39 例,占 65%,女性 21 例,占 35%,年龄 54~96 岁,平均(79.20 ± 9.02)岁,均为重庆医科大学附属第一医院于 2013 年 7 月~2014 年 9 月收治的患者,均为汉族人。VCI 患者入选标准符合 Rockwood 等^[6]制定的诊断标准。排除标准:(1)无影响学资料者;(2)严重的失语或肢体残疾不能完成神经心理检查者;(3)符合美国精神疾病统计

和诊断手册第四版 DSM-IV 抑郁症和精神病的患者;(4)可能导致认知障碍的系统性疾病(如肝肾功能不全、内分泌疾病、维生素缺乏);(5)脑外伤、癫痫、脑炎、正常颅压脑积水等神经系统疾病;(6)酗酒或者药物滥用者。对照组 99 例,其中男性 49 例,占 49.5%,女性 50 例,占 50.5%,年龄 58~93 岁,平均(74.20 ± 8.79)岁,均为重庆医科大学附属第一医院健康体检者,受试者均为汉族人。排除标准:无能够引起认知功能改变的其他中枢神经损伤的疾病及病史,无影响认知功能测试的严重视力、听力障碍。本研究已通过伦理委员会同意,且所有患者均签署知情同意书。由于病源的影响,对照组年纪稍小,考虑患者从发病至今,患者的全基因组 DNA 并未发生改变,故将患者发病年龄纳入统计分析。VCI 组发病年龄 51~95 岁,平均(76.20 ± 8.97)岁,与对照组进行统计分析($t=1.323$, $P=0.188$),差异无统计学意义。2 组性别比较($\chi^2=3.634$, $P=0.057$),差异无统计学意义。

1.2 研究方法

1.2.1 血液基因组 DNA 的提取 病人在无干扰的条件下,清晨抽取肘静脉血 5~8 ml, EDTA-K₂ 抗凝,采用饱和盐析法提取血液基因组 DNA,紫外分光光度计测定 DNA 浓度, -20 °C 保存。

1.2.2 聚合酶链反应结合限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测 BDNF 基因 G11757C、G196A、C270T 位点多态性。

引物序列合成:在美国国家生物信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)的 SNP 数据库查询 G11757C、C270T 多态性位点序列,利用 Primer Premier 5.0 软件设计 2 个多态性位点的引物,并用 NCBI 的 BLAST 在线软件检测其扩增特异性。G196A^[6]见本研究 PCR 引物序列表 1,由上海英骏生物技术有限公司合成。

PCR 扩增:PCR 体系均为 25 μ l: TransGen 公司的 Easy-Taq DNA Polymerase for PAGE (5 U/ μ l) 0.2 μ l, 10 × EasyTaq Buffer for PAGE (Mg²⁺ plus) 2.5 μ l, 10 mM dNTPs 0.5 μ l, 上下游引物(10 μ mol/L)各 0.5 μ l, 含基因组 DNA (50 ng/ μ l) 1 μ l, 加去离子水至 25 μ l。参照表 1 PCR 扩增条件行 PCR 扩增,获得相应产物。反应结束后,用 2% 琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像系统观察 PCR 产物特异性。

取 PCR 产物 10 μ l, 加 10 U/ μ l 内酶切 1 μ l, 1 × 酶切缓冲液 2 μ l, 加去离子水 18 μ l, 37 °C 酶切 16 h。

12% 非变性聚丙烯酰胺凝胶(后称 PAGE 电泳), Bio-rad 小型垂直电泳仪 120 V, 电泳 80 min, GoldView (100 ml 加 10 μ l goldview) 泡染 30 min, 凝胶成像系统成像并进行基因分型。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,年龄构成用两独立样本 t 检验,性别构成用卡方检验,组间基因型和等位基因频率比较

表 1 BDNF 基因 SNPs 的引物序列、限制内切酶、退火温度和 PCR 产物酶切分型

Tab.1 Primer sequences, restriction enzymes, annealing temperatures and enzyme-digested fragments of BDNF-SNPs

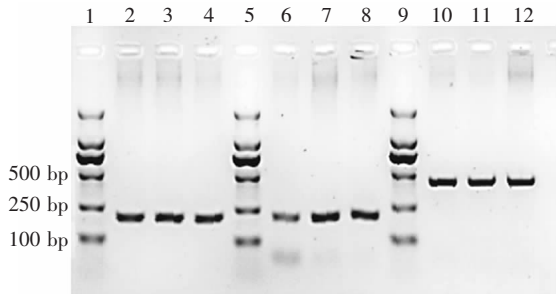
BDNF SNPs	PCR引物序列	限制性内切酶	退火温度 (°C)	产物全长 (bp)	基因型片段 (bp)
G11757C	F5' ACCTGCCTGTGAGAAGCC R5' CCACCAGAAAGCTCAATC	<i>Eco47</i> I	55	201	GG (201) GC (201/157/44) CC (157/44)
G196A	F5' CTGGAGAGCGTGAATGGGCC R5' TCCAGCAGAAAGAGAAGAGGAGGC	<i>Eco72</i> I	60	206	AA (206) AG (206/137/69) GG (137/69)
C270T	F5' TGGAGGTAGAAAGAGGGC R5' GGGATGTGAGATTGTGGG	<i>Psp1406</i> I	55	434	TT (434) CT (434/288/146) CC (288/146)

用卡方检验。按 Hardy-Weinberg 平衡法检测样本群体代表性。用在线遗传分析软件 SHEsis 软件进行单倍体和连锁不平衡分析(linkage disequilibrium, LD), 2 组单体型频率 <0.03 时, 数据会被自动删除。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 PCR 反应扩增结果

经 PCR 扩增后, BDNF-G196A 位点目的片段大小为 206 bp, G11757C 位点目的片段大小为 201 bp, C270T 位点目的片段大小为 434 bp, 见图 1。



1、5、9 泳道为 DM2000 DNA Marker, 2、3、4 泳道为 G11757C-PCR 产物, 片段大小为 201 bp, 6、7、8 泳道为 G196A-PCR 产物, 片段长度为 206 bp, 10、11、12 泳道为 C270T-PCR 产物, 片段长度为 434 bp

图 1 BDNF-SNPs PCR 扩增结果电泳图

Fig.1 Electrophoregram of BDNF-SNPs PCR amplification

2.2 BDNF 基因 G11757C、G196A、C270T 的 PCR-RFLP 检测结果

BDNF 基因 3 个多态性位点经 PCR-RFLP 后均可产生 3 种酶切格局, 分别代表不同的基因型。PCR 产物为双链 DNA 分子, 且限制性内切酶有固定的酶切序列, 故 PCR 产物经内切酶酶切后可因每条链产生酶切和不产生酶切而出现 3 种不同酶切结果, 也就能代表不同的基因型。如 G11757C-PCR

产物(野生纯合子 GG)经 *Eco47* I 酶酶切后不产生酶切, PAGE 电泳后出现 201 bp 1 个酶切片段; G11757C-PCR 产物(杂合子 GC)经 *Eco47* I 酶酶切后产生部分酶切, PAGE 电泳后出现 201、157 bp 和 44 bp 3 个酶切片段; G11757C-PCR 产物(突变纯合子 CC)经 *Eco47* I 酶酶切后产生完全酶切, PAGE 电泳后出现 157 bp 和 44 bp 2 个酶切片段。G196A-PCR 产物(突变纯合子 AA)经 *Eco72* I 内切酶酶切后不产生酶切, PAGE 电泳后出现 206 bp 1 个酶切片段; G196A-PCR 产物(杂合子 AG)经 *Eco72* I 内切酶酶切产生部分酶切, PAGE 电泳后出现 206、137 bp 和 69 bp 3 个酶切片段; G196A-PCR 产物(野生纯合子 GG)经 *Eco72* I 内切酶酶切产生完全酶切, PAGE 电泳后出现 137 bp 和 69 bp 2 个酶切片段。C270T-PCR 产物(野生纯合子 TT)经 *Psp1406* I 酶酶切后不产生酶切, PAGE 电泳后出现 434 bp 1 个酶切片段; C270T-PCR 产物(杂合子 CT)经 *Psp1406* I 酶酶切后产生部分酶切, PAGE 电泳后出现 434、288 bp 和 146 bp 3 个酶切片段; C270T-PCR 产物(突变纯合子 CC)经 *Psp1406* I 酶酶切后产生完全酶切, PAGE 电泳后出现 288 bp 和 146 bp 2 个酶切片段。该基因 3 个多态性位点 PAGE 电泳图, 见图 2~图 4。

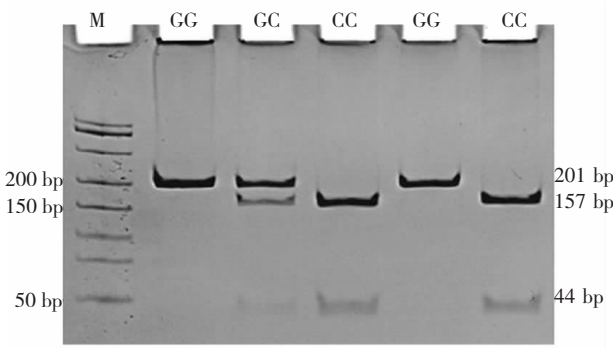


图 2 G11757C 酶切 PAGE 电泳图

Fig.2 PAGE electrophoregram of G11757C enzyme-digested fragments

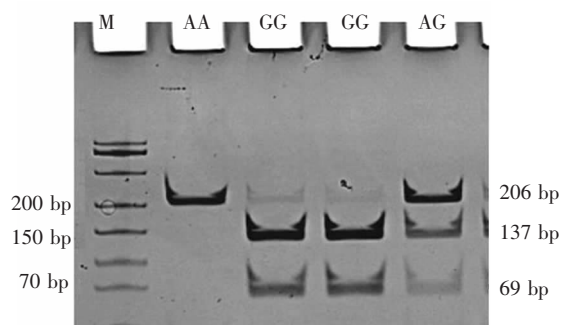


图 3 G196A 酶切 PAGE 电泳图

Fig.3 PAGE electrophoregram of G196A enzyme-digested fragments

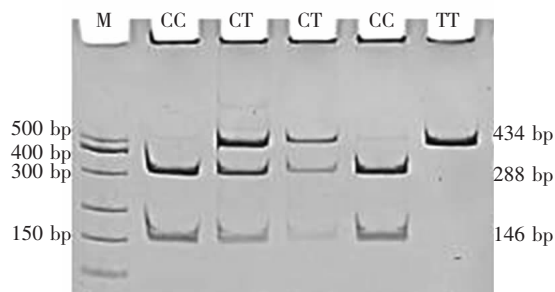


图 4 C270T 酶切 PAGE 电泳图

Fig.4 PAGE electrophoregram of C270T enzyme-digested fragments

2.3 VCI 组和健康对照组 BDNF 基因各 SNPs 基因型和等位基因频率分布比较

BDNF 3 个位点基因型频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。G11757C 位点在 VCI 组 4 个样本、对照组 2 个样

本未能正确分辨基因型,且 PCR 产物经测序呈现双峰干扰,故统计分析时用 0 代替。VCI 组与健康对照组比较,G11757C 和 G196A 基因型频率及等位基因频率差异无统计学意义 ($G11757C: \chi^2=0.837, P=0.658; \chi^2=0.180, P=0.671$ 。G196A: $\chi^2=0.744, P=0.689; \chi^2=0.413, P=0.520$),而 C270T 位点基因型频率及等位基因频率差异有统计学意义 ($\chi^2=6.68, P=0.035; \chi^2=4.98, P=0.026$)。将病例组进行分层,VCIND 与对照组比较,G11757C 及 G196A 基因型频率及等位基因频率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.54, P=0.462; \chi^2=0.113, P=0.736; \chi^2=1.66, P=0.435; \chi^2=0.108, P=0.741$)。VD 与对照组比较 G11757C 及 G196A 位点基因型及等位基因频率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.24, P=0.536; \chi^2=0.463, P=0.496. \chi^2=0.555, P=0.757; \chi^2=0.372, P=0.541$)。MD 与对照组比较 G11757C 及 G196A 位点基因型及等位基因频率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.051, P=0.974; \chi^2=0.040, P=0.840; \chi^2=0.095, P=0.953; \chi^2=0.094, P=0.759$)。3 个临床亚型分别与对照组比较,G11757C 和 G196A 基因型频率及等位基因频率差异无统计学意义。见表 2~表 4。

2.4 BDNF 基因 SNPs 间 LD 分析

在汉族人群中,G196A 与 G11757C 之间、G196A 与 C270T 之间、G11757C 与 C270T 之间 LD 系数 D' 均 $>0.5, r^2$ 均 >0.33 , 均存在连锁不平衡。见表 5。

2.5 VCI 组和健康对照组之间 BDNF 基因 SNPs 配对单体型频率比较

等位基因 G11757C、G196A 与 C270T 配对成单体型 GGT 时,VCI 组与健康对照组间 GGT 单体型频率差异有统计学意义 (Fisher's $P=0.025$);单体型 CAT 和 GGC 频率最常见 (均 $>80\%$)。见表 6。

表 2 VCI 组与健康对照组 BDNF 基因 G11757C 位点基因型及等位基因频率

Tab.2 Genotypes and alleles frequencies of G11757C between VCI group and normal control group

组别	基因型 (例, %)			等位基因 (%)	
	G/G (例, %)	G/C (例, %)	C/C (例, %)	G (%)	C (%)
VCI 组 (56 例)	17 (30.4)	30 (53.6)	9 (16.1)	64 (57.1)	48 (42.9)
对照组 (97 例)	30 (30.9)	46 (47.4)	21 (21.6)	106 (54.6)	88 (45.4)
χ^2 值	0.837			0.180	
P 值	0.658			0.671	

表 3 VCI 组与健康对照组 BDNF 基因 G196A 位点基因型及等位基因频率

Tab.3 Genotypes and alleles frequencies of G196A between VCI group and normal control group

组别	基因型 (例, %)			等位基因 (%)	
	A/A (例, %)	A/G (例, %)	G/G (例, %)	A (%)	G (%)
VCI 组 (60 例)	14 (23.3)	31 (51.7)	15 (25.0)	59 (49.2)	61 (50.8)
对照组 (99 例)	22 (22.2)	46 (46.5)	31 (31.3)	90 (45.5)	108 (54.5)
χ^2 值	0.744			0.413	
P 值	0.689			0.520	

表 4 VCI 组与健康对照组 BDNF 基因 C270T 位点基因型及等位基因频率

Tab.4 Genotypes and alleles frequencies of C270T between VCI group and normal control group

组别	基因型(例,%)			等位基因(%)	
	C/C(例,%)	C/T(例,%)	T/T(例,%)	C(%)	T(%)
VCI组(60例)	5(8.30)	34(56.7)	21(35.0)	44(36.7)	76(63.3)
对照组(99例)	24(24.2)	50(50.5)	25(25.3)	98(49.5)	100(50.5)
χ^2 值	6.680			4.975	
P 值	0.035			0.026	

表 5 BDNF 基因 SNPs 之间的 LD 分析

Tab.5 Analysis of LD among BDNF-SNPs

BDNF-SNPs	D'		χ^2	
	G196A	C270T	G196A	C270T
G11757C	0.937	0.876	0.877	0.623
G196A	—	0.928	—	0.703

注:D' 位于 0~1 之间,D' ≥ 0.5 , $r^2 > 0.33$ 为强 LD,D' =1 为完全 LD。
“—”,没有意义,LD 连锁分析位于不同的位点之间

表 6 VCI 组与对照组 BDNF 基因 SNPs 间配对单倍体频率(%)

Tab.6 Haplotypes frequencies of BDNF-SNPs between VCI group and normal control group

单体型 1-2-3	VCI组(%)	对照组(%)	Fisher's P 值
CAC	0.00(0.00)	3.20(1.6)	—
CAT	48.00(42.9)	81.76(42.1)	0.907
CGC	0.00(0.00)	2.03(1.0)	—
CGT	0.00(0.00)	1.01(0.5)	—
GAT	5.00(4.5)	3.04(1.6)	0.140
GGC	43.00(38.4)	90.77(46.8)	0.093
GGT	16.00(14.3)	12.19(6.3)	0.025

注:1=G11757C,2=G196A,3=C270T。“—”,2 组单体型频率 <0.03 时,数据会被自动删除,故也未能进行统计分析

3 讨论

BDNF 基因位于染色体 11p13,其包括 11 个外显子和 10 个内含子,其中最后一个外显子的编码序列对神经元的存活非常重要。人类 BDNF 是神经营养因子家族成员之一,主要由海马和大脑皮层的神经元产生,在中枢神经系统广泛表达,如大脑皮层、海马和杏仁复合体,它能支持神经元细胞生存、发育、分化及修复,可以营养和保护海马和其他大脑皮质区域^[7]。研究表明,BDNF 不但有助于神经元存活,促使其损伤修复,还能调节突触传递和突触可塑性,引起突触前后的 LTP。另有研究提示,降低 BDNF 水平可能影响 AD 和亨廷顿病的认知功能障

碍,表明 BDNF 基因可能在多种认知功能障碍的发病机制中起重要作用^[8-9]。BDNF 基因存在多种基因多态性,其中受关注的是 G11757C、G196A 和 C270T,G11757C 存在于 BDNF 基因的 3'-UTR 区,导致 G→C 碱基替换,可能影响 BDNF 蛋白合成^[10];G196A(也称 rs6265),G196A 多态性位点的突变(缬氨酸替代蛋氨酸)对 BDNF 基因和蛋白表达均产生明显影响^[11];C270T 存在于 BDNF 基因的 5 端启动子区域,导致 T→C 碱基替换,可能影响 BDNF 基因转录和蛋白合成^[12]。VCI 是临床上较为常见的痴呆类型,临床表现有认知功能障碍。大量研究表明,BDNF 基因多态性和认知功能障碍相关,提示 BDNF 基因可能是 VCI 的候选基因。

本研究结果显示,BDNF 基因各 SNPs Hardy-Weinberg 平衡检验差异均无统计学意义,表明 VCI 组和健康对照组均具有群体代表性。本研究发现重庆地区部分汉族人群 G196A 位点基因型频率和等位基因频率在 2 组间差异无统计学意义,而 C270T 基因型频率及等位基因频率在 VCI 组与健康对照组之间差异均有统计学意义。G11757C 多态性位点基因型频率及等位基因频率在两组间差异无统计学意义,该位点与 VCI 的关系还未见报道。G11757C 位点位于 BDNF 基因的 3'-UTR 区,虽然有 G→C 碱基的替换,有可能替换的结果对 BDNF 蛋白合成影响很小,也有可能由于本研究中样本来源和数量的局限,而导致该位点在本研究中出现阴性结果。G196A 位点是国外首先发现的有功能的错义突变,但有可能由于人种不同、地区不同而导致该错义突变对国人 BDNF 基因及蛋白表达影响较小,也有可能由于本研究样本来源和数量的局限,而导致该位点在本研究中出现阴性结果。而 C270T 位点位于 BDNF 基因 5'端启动子区域,启动子可以被 RNA 聚合酶辨认,并开始转录,该启动子区域的 T→C 突变,可能影响 BDNF 基因的转录进而影响 BDNF 蛋白

的合成,进而影响认知功能。本研究结果提示重庆地区部分汉族人群血管性认知功能障碍可能与 C270T 位点有关系,而 VCI 与其他 2 个位点无明显相关性。

本研究对 BDNF 3 个多态性位点进行配对 LD 分析,结果显示在中国汉族人群中,G196A 与 G11757C 之间、G196A 与 C270T 之间、G11757C 与 C270T 之间均存在较强的 LD ($D' > 0.5$, $r^2 > 0.33$)。虽然观察到的 LD 具有极复杂的模式,但是单体型模型分析能够以简单而直观的方式捕获基因组 LD 的一些显著特征。

本研究单体型分析结果显示,VCI 组和健康对照组之间单体型频率分布比较,VCI 组中 G11757C、G196A 与 C270T 配对单体型 GGT (14.3%) 显著高于健康对照组 (6.3%) (Fisher's $P = 0.025$),可能是 VCI 的 1 个危险因素。本研究首次发现了 VCI 与 BDNF 基因 GGT 单体型可能有关,而与其他单体型无明显关系。

综上所述,BDNF 基因部分多态性位点突变率在不同人种与不同地区间存在差异,因而导致众多研究结果的不一致。本研究认为 BDNF 基因位点多态性及单体型与重庆地区部分汉族人群 VCI 可能存在密切的关系,因此,如何利用外源性 BDNF 来预防和改善 VCI 的认知功能,还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia[J]. Neurology, 1993, 43 (10): 2159-2160.
- [2] Bowler JV. The concept of vascular cognitive impairment[J]. J Neurol Sci, 2002 (203-204): 11-15.
- [3] Rockwood K, Black SE, Song X, et al. Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study[J]. J Neurol Sci, 2006, 240 (1-2): 7-14.
- [4] Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? [J]. Neurobiol Learn Mem, 2008, 89 (3): 312-323.
- [5] Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18 (3): 185-191.
- [6] Zhai J, Yu Q, Chen M, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6 (8): 1617-1623.
- [7] 卢卫红, 张晨, 易正辉, 等. 精神分裂症患者脑源性神经营养因子与多巴胺 D1 受体基因交互作用研究[J]. 中华精神科杂志, 2013 (2): 94-98.
- [8] Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41 (5): 387-394.
- [9] Zuccato C, Marullo M, Conforti P, et al. Systematic assessment of BDNF and its receptor levels in human cortices affected by Huntington's disease[J]. Brain Pathol, 2008, 18 (2): 225-238.
- [10] Borroni B, Grassi M, Archetti S, et al. BDNF genetic variations increase the risk of Alzheimer's disease-related depression[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18 (4): 867-875.
- [11] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function[J]. Cell, 2003, 112 (2): 257-269.
- [12] Kunugi H, Ueki A, Otsuka M, et al. A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2001, 6 (1): 83-86.

(责任编辑: 关蕴良)

《中华医学教育探索杂志》邮发代号: 78-127