

# 血液透析者低密度脂蛋白受体基因多态性 及其对血脂的影响

王玉新<sup>1</sup>, 李清芹<sup>1</sup>, 陆元善<sup>2</sup>, 徐琴君<sup>2</sup>, 邹和群<sup>1</sup>, 唐孝达<sup>2</sup>

(1. 中山大学附属第五医院肾内科, 广东 珠海 519000; 2. 上海市第一人民医院, 上海 200080)

**摘要:**【目的】探讨血液透析患者低密度脂蛋白受体(LDLR)基因多态性及其对脂代谢的影响。【方法】生化方法检测 112 例血液透析血清脂质水平,多聚酶链反应-限制性片段长度法检测 105 例血液透析患者 LDLR 内含子 4 *Taq* I 位点与 80 例血液透析患者外显子 13 *Ava* II 位点基因多态性。【结果】血液透析患者脂代谢紊乱主要表现为血清甘油三酯、载脂蛋白 B 水平显著增高。血液透析组与对照组 LDLR 内含子 4 *Taq* I 位点与外显子 13 *Ava* II 位点基因型及等位基因分布频率无显著差异 ( $P > 0.05$ )。LDLR 内含子 4 *Taq* I 位点基因多态性对血脂水平的影响表现为,对照组血清总胆固醇水平按 LDLR 内含子 4 *Taq* I 位点基因型 -/-、+/-、+/+ 的顺序递减 ( $P < 0.01$ ),但均在正常水平,血液透析患者血清总胆固醇不同基因型无显著差异 ( $P > 0.05$ );血液透析组血清甘油三酯水平按上述基因型顺序递减 ( $P < 0.05$ ),对照组不同基因型的甘油三酯水平无显著差异 ( $P > 0.05$ )。LDLR 外显子 13 *Ava* II 位点基因多态性对血脂水平的影响表现为,对照组基因型为 +/+ 者血清甘油三酯水平显著增高 ( $P < 0.05$ ),不同基因型血液透析患者血脂水平无显著影响 ( $P > 0.05$ )。【结论】正常人 LDLR 内含子 4 *Taq* I 位点存在基因多态性,并对脂代谢有显著影响。血液透析患者该基因多态性与正常人无显著差异,但不同基因型患者脂代谢紊乱有不同特点,其机理与不同基因型血液透析患者 LDLR 活性的差异有关。

**关键词:** 血液透析; 脂质; 低密度脂蛋白受体; 基因多态性

中图分类号: R692

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)04-0354-05

## Effect of Low Density Lipoprotein Receptor Gene Polymorphism on Serum Lipid Level in Hemodialysis Patients

WANG Yu-xin<sup>1</sup>, LI Qing-qin<sup>1</sup>, LU Yuan-shan<sup>2</sup>, XU Qin-jun<sup>2</sup>, ZOU He-qun<sup>1</sup>, TANG Xiao-da<sup>2</sup>

(1. Department of Nephrology, The Fifth Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Zhuhai 519000;

2. The Center of Nephrology and Organins, The First People's Hospital of Shanghai, Shanghai 200080, China)

**Abstract:** 【Objective】To investigate characteristics of dislipidemia and the effect of low density lipoprotein receptor (LDLR) gene polymorphism in hemodialysis patients. 【Method】Serum total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, high density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A1, B, E and lipoprotein(a) were measured, and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) was used to determine gene polymorphism of LDLR intron 4 and exon 13 in hemodialysis patients. 【Results】The levels of serum triglyceride and apolipoprotein B were significantly higher than those in control. The data of LDLR intron 4 *Taq* I and LDLR exon 13 *Ava* II gene polymorphism detected showed neither polymorphism of LDLR intron 4 *Taq* I nor LDLR exon 13 *Ava* II was significantly different between control and hemodialysis patients. The effect of LDLR gene polymorphism on serum lipid levels was different in control and hemodialysis patients. LDLR intron 4 *Taq* I genotypes were associated with the serum total cholesterol level of control, but with serum triglyceride level of hemodialysis patients in the following order: -/-, +/-, and +/+ ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively). The effect of

收稿日期 2003-05-08

基金项目: 上海市医学领先重点学科发展基金资助项目(983005)

作者简介: 王玉新(1963-),男,山东潍坊人,博士,副主任医师. E-mail: yuxinwang@citiz.net

LDLR exon 13 *Ava* II genotypes showed that serum triglyceride level in control with LDLR exon 13 *Ava* II genotype “+ / +” was significantly higher than that in others ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference of any lipid levels in hemodialysis patients with different genotypes of LDLR exon 13 *Ava* II ( $P > 0.05$ ). 【Conclusion】 There is significant effect of LDLR intron 4 *Taq* I gene polymorphism on lipid levels. No significant difference was found in LDLR intron 4 *Taq* I gene polymorphism between hemodialysis patients and control, but hemodialysis patients with different LDLR intron 4 *Taq* I genotypes had the different characteristics of lipid disorder, and the mechanism is that LDLR activities are different in hemodialysis patients with different LDLR intron 4 *Taq* I genotypes.

**Key words** : hemodialysis ; lipid ; low density lipoprotein receptor ; gene polymorphism

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(4): 354 - 358]

血液透析患者常伴有脂代谢紊乱,原因与机制尚不完全明确,可能与肾功能减退、透析充分性、透析膜的种类及尿毒症的基础疾病、遗传等因素有关<sup>[1]</sup>。低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR)在脂代谢中起重要作用,基因多态性可影响其活性,进而影响血脂水平与心血管并发症的发生与发展<sup>[2, 3]</sup>。我们采用聚合酶链反应-限制性长度片段多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)方法检测血液透析患者 LDLR 基因内含子 4 *Taq* I 位点及外显子 13 *Ava* II 位点基因多态性,同时测定血脂水平,观察 LDLR 基因多态性对血液透析患者脂代谢的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

病例组为血液透析患者 112 例 (男 58 例,女 54 例),年龄 (61 ± 11) 岁。透析时间 2 ~ 21 年,平均 (6.1 ± 3.7) 年。原发病为慢性肾小球肾炎 86 例、多囊肾 4 例、慢性肾盂肾炎 2 例、慢性间质性肾炎 2 例、系统性红斑狼疮 2 例、病因不明 16 例。每周透析 12 h,均采用动静脉内瘘、醋酸纤维膜透析器,普通肝素体外抗凝,血流量 0.24 ~ 0.25 L/min,碳酸氢盐透析液,透析液流量 0.5 L/min。近 3 个月内未服用降脂药物,有糖尿病、肝功能障碍及服用  $\beta$  受体阻滞剂者除外。对照组为健康体检者 307 例 (男 163 例,女 144 例),年龄 (49 ± 10) 岁。

### 1.2 血脂检测

血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 甘油三酯 (triglyceride, TG) 用酶法 (英国 RANDOX 公司产

品)。高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 用直接法 (德国宝灵曼公司产品)。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A 1, Apo A 1) 载脂蛋白 B (ApoB)、载脂蛋白 (ApoE)、脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 用免疫比浊法 (日本 WAKO 公司产品)。

### 1.3 其它检查

常规做心电图、X 线胸片,检测血常规、碱性磷酸酶、电解质、肝功能、血浆蛋白及透析前后血肌酐、尿素氮、尿酸,计算 KT/V 值。

### 1.4 PCR-RFLP LDLR 基因多态性检测

1.4.1 引物设计 LDLR 内含子 4 上游引物序列为 5'-G TTGGGAGACTTCACACG GTGA TGG -3', 下游引物序列为 5'-G GAAAACCAGAT GGCC AGCGCTC -3', 扩增产物片段长度为 1 540 bp, 酶切后产物片段长度为 1 200、770、500、350 bp。LDLR 外显子 13 上游引物序列为 5'-GTCATCTTCCTTGCTGCCTCTTTA G -3', 下游引物序列为: 5'-GTTTCCACAAGGTTACAAGGTT-3', 扩增产物片段长度为 228 bp, 酶切后产物片段长度分别为 228 bp、141 bp、87 bp。

1.4.2 抽提基因组 DNA 采用小量血液基因组 DNA 快速抽提纯化法,试剂盒为上海华舜公司产品,按说明书操作。

1.4.3 PCR 扩增 反应体系为 10 × Buffer 2.5  $\mu$ L 2.5 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 2  $\mu$ L 2.5 mmol/L dNTP 2  $\mu$ L, *Taq* DNA 聚合酶 1.25 U 引物 0.8 pmol/ $\mu$ L, DNA 模板 0.3 ~ 0.7  $\mu$ g,加水至 25  $\mu$ L。扩增程序如下:95  $^{\circ}$ C 预变性 5 min 进入循环,95  $^{\circ}$ C 变性 1 min,退火 1 min (退火温度:内含子 4 为 65  $^{\circ}$ C、外显子 13 为 68

℃),72℃延伸 1 min,共 35 循环,最后保温 7 min 终止反应。

1.4.4 酶切 取扩增成功的产物 18 μL,加酶切 Buffer 2 μL,BSA 0.2 μL 及相应内切酶 5 U 进行消化(Taq I:65℃ 4 h;Ava II 37℃ 4 h)。

1.4.5 LDLR 内含子 4、LDLR 外显子 13 基因多态性检测 酶切产物 5~10 μL,20 g/L 琼脂糖凝胶电泳 30 min(电压 8 V/cm),紫外光下观察结果。

#### 1.5 统计学处理

组间均数比较采用 *t* 检验或方差分析,构成比用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 血液透析患者脂代谢的变化

表现为 TG、ApoB 水平显著增高,HDLC 等指标显著降低(表 1)。以本院检验科建立的正常值为界,血液透析组 TG 水平高于正常上限(1.7 mmol/L)者 37 例(33%),ApoB 水平高于正常上限(3 g/L)者 11 例(9.8%),HDLC 水平低于正常下限(0.85 mmol/L)者 12 例(10.7%),TC 水平均在正常范围或低于正常值。

表 1 血液透析患者与对照组血脂水平的比较

Table 1 Comparison of serum lipid levels between hemodialysis patients and control

	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDLC(mmol/L)	LDLC(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	ApoE(mg/L)	Lp(a)(mg/L)
Control (n=372)	4.68±0.37	1.27±0.86	1.30±0.30	2.48±0.71	1.20±0.17	1.02±0.31	52±11	337±204
Hemodialysis patient (n=112)	3.70±0.78	1.56±0.65	1.03±0.21	2.02±0.61	1.12±0.23	1.33±0.93	45±12	221±149
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDLC: high density lipoprotein cholesterol; LDLC: low density lipoprotein cholesterol; Apo: apolipoprotein; LP(a): lipoprotein(a)

### 2.2 LDLR 基因型与等位基因发生频率

2.2.1 LDLR 内含子 4 Taq I 位点 本实验从基因组 DNA 上的扩增片段为 LDLR 基因外显子 4-内含子 4-外显子 5 片段,长度为 1 550 bp,若内含子 4 上含有 Taq I 酶切位点,切为纯合状态(+ / +),扩增产物酶切后有 350 bp、500 bp 和 750 bp 3 个片段;若为杂合状态(+ / -),酶切后有 350 bp、500 bp、700 bp 和 1 200 bp。血液透析组 3 种基因型(+ / +、+ / -、- / -)分布频率分别为 9、60、36 例,对照组分别为 9、55、33 例,等位基因分布频率(+、-)血液透析组分别为 37.1%、62.9%,对照组分别为 37.6%、62.4%,两组间基因型与等位基因分布频率差异无显著性。

2.2.2 LDLR 外显子 13 Ava II 位点 从基因组 DNA 上扩增的 LDLR 外显子 13 片段长度为 228 bp,Ava II 位点酶切后有 3 种基因型,纯合子 + / + 有 141 bp 和 87 bp 2 个条带,杂合子 + / - 有 228 bp、141 bp 和 87 bp 3 个条带,纯合子 - / - 只有 228 bp 1 个条带。血液透析组 3 种基因型(+ / +、+ / -、- / -)分布频率分别为 28、4、48 例,对照组分别为 20、2、47 例,等位基因(+、-)发生频率血液透析组分别为 37.5%、63.5%,对照组分别为 30.4%、69.6%。两组间基因型与等位基因分布频

率差异无显著性。

2.2.3 LDLR 内含子 4 Taq I 位点 LDLR 内含子 4 Taq I 位点 3 种基因型分别为纯合子 - / -、杂合子 + / - 与纯合子 + / +。血液透析组 3 种基因型(- / -、+ / -、+ / +)分布频率分别为 36、60、9 例,对照组分别为 33、55、9 例。等位基因(+、-)分布频率血液透析组分别为 37.1%、62.9%,对照组分别为 37.6%、62.4%,两组间基因型与等位基因分布频率差异无显著性。

2.2.4 LDLR 外显子 13 Ava II 位点 LDLR 外显子 13 Ava II 位点 3 种基因型分别为纯合子 - / -、杂合子 + / - 与纯合子 + / +。血液透析组 3 种基因型(- / -、+ / -、+ / +)分布频率分别为 48、28 例,对照组分别为 47、2、20 例。等位基因(+、-)分布频率血液透析组分别为 37.5%、63.5%,对照组分别为 30.4%、69.6%。两组间基因型与等位基因分布频率差异无显著性。

### 2.3 LDLR 基因多态性与血脂水平

2.3.1 LDLR 内含子 4 Taq I 位点基因多态性与血脂水平 对照组 TC 水平按基因型 - / -、+ / -、+ / + 顺序递增,但均在正常水平,血液透析组不同基因型的 TC 水平无显著差异;血液透析组 TG 水平按此顺序递减,- / - 基因型患者 TG 水平显

著高于另外两种基因型患者 ( $P < 0.05$ ) ,对照组不同基因型者 TG 水平无显著差异 (表 2)。

### 2.3.2 LDLR 外显子 13 *Ava* II 基因多态性与血

脂水平 对照组基因型为 + / + 者 TG 显著高于另外 2 种基因型者 ,血液透析组不同基因型间血脂水平无显著差异 (表 3)。

表 2 对照组与病例组 LDLR *Taq* I 位点不同基因型间血脂水平的比较

Table 2 Comparison of lipid levels between the patients with different genotype of LDLR *Taq* I

	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDLc(mmol/L)	LDLc(mmol/L)	Apo A1(g/L)	ApoB(g/L)	Apo E(mg/L)	Lp(a)(mg/L)
Control								
- / -	4.96 ± 0.87	1.21 ± 0.38	3.06 ± 0.93	1.64 ± 0.38	1.56 ± 0.30	0.93 ± 0.31	54 ± 15	78 ± 44
+ / -	4.43 ± 0.82	1.13 ± 0.31	2.65 ± 0.86	1.65 ± 0.36	1.45 ± 0.24	0.89 ± 0.28	49 ± 13	74 ± 41
+ / +	3.57 ± 0.64	1.05 ± 0.26	2.31 ± 0.61	1.69 ± 0.25	1.32 ± 0.25	0.83 ± 0.22	48 ± 11	68 ± 26
<i>P</i>	< 0.01	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05
Hemodialysis patients								
- / -	3.69 ± 1.00	1.79 ± 0.78	1.01 ± 0.23	2.06 ± 0.77	1.09 ± 0.25	0.95 ± 0.23	46 ± 11	214 ± 138
+ / -	3.83 ± 0.70	1.53 ± 0.54	1.06 ± 0.24	1.08 ± 0.54	1.14 ± 0.21	0.91 ± 0.17	47 ± 16	242 ± 148
+ / +	3.57 ± 0.61	1.14 ± 0.37	1.07 ± 0.13	1.98 ± 0.42	1.22 ± 0.28	0.86 ± 0.11	38 ± 6	146 ± 120
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

The symbols “- / - , + / - , + / + ” represent three genotypes of LDLR *Taq* I

表 3 对照组与病例组 LDLR *Ava* II 位点不同基因型间血脂水平的比较

Table 3 Comparison of lipid levels between the patients with different genotype of LDLR *Ava* II

	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDLc(mmol/L)	LDLc(mmol/L)	Apo A1(g/L)	ApoB(g/L)	Apo E(mg/L)	Lp(a)(mg/L)
Control								
- / -	5.01 ± 0.91	1.30 ± 0.75	1.28 ± 0.30	2.55 ± 0.65	1.14 ± 0.14	1.08 ± 0.31	58 ± 11	318 ± 178
+ / -	4.75 ± 0.96	1.13 ± 0.60	1.29 ± 0.27	2.31 ± 0.73	1.13 ± 0.16	0.97 ± 0.16	50 ± 8	345 ± 230
+ / +	5.75 ± 0.71	2.75 ± 2.53	1.27 ± 0.25	3.00 ± 0.42	1.17 ± 0.13	1.22 ± 0.25	73 ± 28	365 ± 190
<i>P</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Hemodialysis patients								
- / -	3.95 ± 0.72	1.42 ± 0.57	1.04 ± 0.27	1.92 ± 0.53	1.12 ± 0.27	0.88 ± 0.18	46 ± 13	201 ± 125
+ / -	3.73 ± 0.86	1.45 ± 1.02	1.02 ± 0.19	2.06 ± 0.68	1.08 ± 0.23	0.89 ± 0.24	45 ± 17	230 ± 116
+ / +	3.90 ± 0.46	2.13 ± 0.24	1.21 ± 0.16	1.75 ± 0.51	1.21 ± 0.11	1.10 ± 0.04	44 ± 4	248 ± 116
<i>P</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

The symbols “- / - , + / - , + / + ” represent three genotypes of LDLR *Ava* II

## 3 讨论

慢性肾功能衰竭患者肌酐清除率小于 40 mL/min 时即可出现血脂代谢紊乱,随着肾功能的恶化,脂代谢异常更加明显,多表现为血清 TG 增高,而 TC 正常或降低<sup>[5]</sup>。LDLR 是一种细胞膜表面的糖蛋白,在体内胆固醇代谢中起双重作用,可以通过清除低密度脂蛋白,限制其生成,还可介导细胞摄取低密度脂蛋白,增加其降解,血浆胆固醇水平增高也可反馈性抑制 LDLR 的活性。LDLR 还可与中间密度脂蛋白、极低密度脂蛋白结合,促进它们的代谢,因此 LDLR 也可影响甘油三酯的水平。LDLR 基因位于第 19 号染色体短臂末端,全长 45

kb,分为 18 个外显子与 17 个内含子。LDLR 活性降低或基因缺陷可导致高脂血症,LDLR 基因多态性对其活性及脂代谢有一定影响,但既往未见有关其基因多态性对血液透析患者脂代谢影响的报道<sup>[2-5]</sup>。

本研究显示:对照组与病例组 LDLR 内含子 4 与外显子 13 基因型分别与等位基因发生频率无显著差异,提示上述基因多态性不是透析患者原发疾病的发病机制。本研究对同基因型患者血脂代谢指标的进一步分析显示,LDLR 内含子 4 *Taq* I 位点基因多态性对脂代谢有影响,正常对照组基因型纯合子 - / - 者 TC 水平较高,纯合子 + / + 者较低,血液透析患者该基因多态性反而对 TC 水平无显著影响;正常对照组不同基因型间 TG 水平无显著差

异,而血液透析组基因型纯合子 $-/-$ 的患者 TG 水平显著增高,并高于正常水平,纯合子 $+/+$ 者最低,与正常对照组无显著差异。此结果提示,LDLR 内含子 4 *Taq I* 位点基因多态性在血液透析患者脂代谢紊乱发生机制中至少有部分作用,并影响脂代谢紊乱的类型和程度。具体讲,在血液透析患者,LDLR 内含子 4 *Taq I* 位点等位基因 *Taq I* $+$  或基因型 $+/+$ 有增加 LDLR 活性、降低血脂的作用。等位基因 *Taq I* $-$  或基因型 $-/-$ 的作用较复杂,在血液透析患者主要表现为 TG 水平的升高,正常对照组主要表现为 TC 水平升高和 LDLC 水平降低,其机制尚不清楚。本研究还发现:LDLR 外显子 13 *Ava II* 位点基因多态性可显著影响正常人 TG 水平,基因型 $+/+$ 者 TG 水平显著增高;血液透析患者不同基因型间血脂水平无显著差异,LDLR 外显子 13 *Ava II* 基因多态性对血液透析患者脂质水平无显著影响。

综上所述,LDLR 内含子 4 *Taq I* 基因多态性可显著影响血液透析患者 LDLR 活性及血清 TG 水平,LDLR *Taq I* 基因型纯合子 $-/-$ 的血液透析患者易发生高甘油三酯血症,LDLR 外显子 13 *Ava II* 基因多态性对血液透析患者 LDLR 活性及血脂水平无显著影响。

参考文献:

[1] Senti M, Romero R, Petro-Botet J, *et al.* Lipoprotein

abnormalities in hyperlipidemic and normal lipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure[J]. *Kidney Int*, 1991, 41(5): 1394-9.

- [2] Masayuki Y, Robert H, Shun I, *et al.* Diet-induced hypercholesterolemia in mice: prevention by overexpression of LDL receptors[J]. *Science*, 1990, 250(4985): 1273-5.
- [3] Leitersdorf E, Chakravarti A, Hobbs H H. Polymorphic DNA haplotypes at LDL receptor locus[J]. *Am J Hum Genet*, 1989, 44(3): 409-21.
- [4] Strikland D K, Ranganathan S. Diverse role of LDL receptor-related protein in the clearance of proteases and in signaling[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(7): 1633-70.
- [5] Jones C, Hammer R E, Li W P, *et al.* Normal sorting but defective endocytosis of the low density lipoprotein receptor in mice with autosomal recessive hypercholesterolemia[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 29024-30.
- [6] Stephen G R, Katherine A K, Edwin A R. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insights from coronary angiography[J]. *Kidney Int*, 1984, 25(4): 653-9.
- [7] 赵水平,肾脏疾病与高脂血症[A]. 见:赵水平主编. 临床血脂学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社, 1999. 132-4.
- [8] Mariusz K, Mirosław S, Zhenmin N, *et al.* Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure role of excess parathyroid hormone[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(10): 2167-73.

(编辑 黄小延)

## 第四届全国老年性痴呆与相关疾病研讨会暨老年性痴呆国际讨论会纪要

第四届全国老年性痴呆与相关疾病研讨会暨老年性痴呆国际讨论会于 5 月 14-16 日在广州召开,由中华医学会老年医学分会主办,中山大学附属第一医院承办。会议共收到论文 221 篇,约 350 名代表参加了此次会议。会议主要围绕老年性痴呆发病机制和治疗新进展及流行病学和病理学专题进行了讨论和交流。关于“AD 治疗的现状和未来”,瑞士日内瓦大学医学院康复和老年科 Ezio Giacobini 教授认为,AD 治疗已经由抗胆碱能靶点向着阻止疾病发生和进展方面发展。预防阶段:在无临床症状阶段甚至是轻度认知功能障碍(MCI)之前的时期,主要是长期抗炎、抗氧化、降胆固醇和抗糖尿病并注意其副作用;一期治疗阶段:有 MCI 或行为异常并有转化为 AD 危险性的前驱期,可以使用抗胆碱酯酶抑制剂、干预  $A\beta$  产生的策略、免疫治疗或联合抗炎或抗胆碱酯酶抑制剂;二期治疗阶段:强化免疫治疗并延长其作用是必要的,同时不要忽视神经原纤维缠结的控制。大会认为,应用神经营养药物促进神经再生,是一个有前景的 AD 治疗策略,这些药物可能包括左旋黄皮酰胺和知母根茎提取物 *sapogenin* 等。流行病学研究发现:中国痴呆发病率和西方国家相仿,血管性痴呆(VaD)和 AD 发病率存在地区差异;发现非农村居民的、职业、婚姻状况、民族与痴呆与其主要亚型明显相关;一定条件下,性别和受教育水平与痴呆也明显相关;推算中国大约存在 500 万痴呆患者,其中 310 万 AD,140 万 VaD,可能是世界上痴呆患者最多的国家。美国纽约州立大学 D. Goldgaber 作了关于  $A\beta$  沉积和调控的报告: $A\beta$  是 APP 异常加工产生的病理产物; $A\beta$  可以不依赖其它有机或无机分子而很容易的聚集并形成淀粉样; $A\beta$  有毒性并可以杀伤细胞;AD 病人及正常人血浆和脑脊液中可以测到  $A\beta$ ;如果  $A\beta$  逃脱宿主的清除机制则引起 AD; $A\beta$  的调控与甲状腺运载蛋白(TTR)水平有关,而 TTR 又可由诸多因素调控。盛树力教授作了题为“散发性 AD 和胰岛素信号传导系统”的报告。美国纽约龚成新教授认为 tau 蛋白的糖基化在 AD 发病的分子机制中发挥重要作用。血管性因素在 AD 发病中的作用引起与会者的兴趣。王新德教授作了题为“老年性痴呆的定义、分类、发病机制、诊断和鉴别诊断”的专题报告。周江宁教授报告:在 AD 脑中生物钟基因表达已失去同步性,松果体昼夜节律消失是 AD 的早期表现,其下降可能参与了 AD 的发病机制。张国玺研究员作了题为“中药防治老年性痴呆的药理作用”的报告,从中医角度阐述老年性痴呆的防治现状和前景。中山大学解剖和脑研究室汪华侨教授报告了该研究室近年来  $A\beta$  疫苗研究进展。

(钱采颀)