

## 论著·临床研究

中国汉族 *FOS* 基因 rs1063169 多态性与阿尔茨海默病的  
关联性研究陈 艳<sup>1</sup>, 方新宇<sup>1</sup>, 汪也微<sup>1</sup>, 倪建良<sup>2</sup>, 张江涛<sup>2</sup>, 卢卫红<sup>1</sup>, 李 涛<sup>3</sup>, 张登峰<sup>4</sup>, 张 晨<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化研究室, 上海 200030; 2. 浙江省立同德医院精神卫生科, 杭州 310007; 3. 四川大学华西医院心理卫生中心, 成都 610041; 4. 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223

**[摘要]** **目的**·探索 *FOS* 基因与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的关联性, 以及在中国汉族人群中该基因标签单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点 rs1063169 与 AD 的关联性。**方法**·使用 Alzdata 网站比较 *FOS* 基因在 AD 患者不同脑区与健康人群的表达差异, 通过 String 数据库将 *FOS* 蛋白与 28 个 AD 相关易感基因编码的蛋白构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 探索该基因在已知数据库中是否与 AD 存在关联性。收集中国东部和西南部地区汉族人群中的 AD 患者 715 例和健康对照 760 人, 选取 *FOS* 基因标签 SNP 位点 rs1063169, 采用 SNaPshot SNP 分型技术对该位点进行分析。**结果**·Alzdata 网站的跨平台规范化表达数据显示, AD 患者 *FOS* 基因在内嗅皮质 ( $P=0.003$ ) 和海马区域 ( $P=0.001$ ) 的表达量与正常人群相比差异有统计学意义。PPI 网络显示, *FOS* 蛋白与载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE)、聚集素 (clusterin, CLU)、淀粉样前体蛋白 ( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)、酪氨酸蛋白激酶-2 $\beta$  (protein-tyrosine kinase 2 $\beta$ , PTK2B) 这 4 个 AD 相关易感基因编码蛋白间存在交互作用。中国东部和西南部地区汉族人群中的 AD 患者与健康对照 rs1063169 位点基因型及等位基因的分布频率间差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。**结论**·虽然 *FOS* 基因在 AD 患者与健康对照的内嗅皮质和海马中存在差异性表达, 且 *FOS* 蛋白可能通过与 AD 相关易感基因编码蛋白的交互作用在 AD 的发生发展过程中发挥作用, 但在该研究收集的中国汉族人群中并未发现 *FOS* 基因 rs1063169 多态性与 AD 之间的关联性。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; *FOS* 基因; 单核苷酸多态性; rs1063169; 生物信息学

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.01.009 **[中图分类号]** R741 **[文献标志码]** A

Association analysis of *FOS* gene rs1063169 polymorphism and Alzheimer's disease in Han Chinese peopleCHEN Yan<sup>1</sup>, FANG Xin-yu<sup>1</sup>, WANG Ye-wei<sup>1</sup>, NI Jian-liang<sup>2</sup>, ZHANG Jiang-tao<sup>2</sup>, LU Wei-hong<sup>1</sup>, LI Tao<sup>3</sup>, ZHANG Deng-feng<sup>4</sup>, ZHANG Chen<sup>1</sup>

1. Biochemical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Department of Mental Health, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310007, China; 3. Psychological Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate the relation between *FOS* gene and Alzheimer's disease (AD), and the relation between tag single nucleotide polymorphism (SNP) in rs1063169 and AD in Han Chinese people. **Methods**·The difference in *FOS* gene expression in various brain regions between AD patients and healthy people was studied using Alzdata website, and protein-protein interaction (PPI) network among *FOS* protein and 28 proteins encoded by AD-related susceptibility genes was constructed through String database in order to explore whether *FOS* gene was associated with AD in these known database. Then, 715 AD patients and 760 healthy controls from Southwest and East China were collected to analyze tag SNP rs1063169 by SNaPshot assay. **Results**·The cross-platform normalized expression data on Alzdata showed that *FOS* gene in AD patients expressed differently in entorhinal cortex ( $P=0.003$ ) and hippocampus ( $P=0.001$ ) compared with healthy people. PPI network found out that *FOS* protein had interactions with 4 proteins encoded by AD-related susceptibility genes, which were apolipoprotein E (APOE), clusterin (CLU),  $\beta$ -amyloid precursor protein (APP), and protein-tyrosine kinase 2 $\beta$  (PTK2B). However, there was no significant difference in the frequencies of genotypes and alleles in rs1063169 between the AD cases and the healthy controls ( $P>0.05$ ). **Conclusion**·There is differential expression of *FOS* in the entorhinal cortex and hippocampus of AD patients and healthy people, and *FOS* protein may have effects on the development of AD through the interaction with proteins encoded by AD-related susceptibility genes, but no relation was found between rs1063169 polymorphism and AD in the collected Han Chinese people.

**[Key words]** Alzheimer's disease; *FOS* gene; single nucleotide polymorphism (SNP); rs1063169; bioinformatics

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81471358); 上海市科学技术委员会西医引导类项目 (14411969000); 上海市卫生和计划生育委员会科研项目 (201540029) (National Natural Science Foundation of China, 81471358; Western Medicine Guide Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission, 14411969000; Scientific Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540029)。

**[作者简介]** 陈 艳 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: yanc820@163.com。

**[通信作者]** 张 晨, 电子信箱: zhangchen645@gmail.com。



随着人们寿命的延长,阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的患病率逐渐升高。《世界阿尔茨海默病 2018 年报告》<sup>[1]</sup> 中显示全世界约有 5 000 万人口存在痴呆症状,有学者估计该数字在 2050 年将会超过 1 亿 5 200 万。作为造成痴呆的重要原因,AD 是一种伴严重认知损害的神经退行性病变;其对患者造成的严重认知损害、近事记忆障碍、性格改变等症状对患者家庭造成极大的影响,同时也极大地增加了社会负担。然而,目前并无有效的治疗方法,且绝大多数新药物的临床试验均指向失败<sup>[2]</sup>;因此探究 AD 相关的病理机制显得尤为重要。越来越多的研究<sup>[3-5]</sup> 发现遗传因素在 AD 发病过程中具有重要作用。

*FOS* 基因,又名 *C-FOS*,是较早被发现的即早期基因 (immediate early gene, *IEG*) 之一,其激活后合成的 *FOS* 蛋白可与 *JUN* 蛋白形成激活蛋白-1 (activator protein-1, *AP-1*),该二聚体在许多细胞功能中均起着重要作用,特别是在突触可塑性以及长时记忆形成中的作用不可忽视<sup>[6-7]</sup>。*AP-1* 可通过上调相关基因的转录,从而调节与突触可塑性和长时记忆相关蛋白质的合成<sup>[8-9]</sup>,并且在认知障碍和衰老患者中可检测到 *AP-1* 功能活动的改变<sup>[10]</sup>。

在小鼠中,*Fos* 基因脑内表达量的减少可导致空间和语境学习能力的受损,并伴有长时程增强 (long-term potentiation, *LTP*) 的降低;而褪黑素可通过上调 *Fos* 表达从而改善 AD 所致的空间记忆障碍以及情绪记忆障碍<sup>[11]</sup>。另外多项研究<sup>[12-13]</sup> 发现大鼠在进行学习任务时,*Fos* 的表达量可快速而短暂地升高,而抑制 *Fos* 的表达将损害记忆的形成。

因此,推测 *FOS* 基因可能也参与了 AD 的发生过程。本研究拟通过采集中国东部以及西南地区的 2 组独立样本中 AD 患者与正常对照组之间 *FOS* 基因 rs1063169 多态性的分布信息,并结合生物信息学数据,探讨 *FOS* 基因在 AD 发生过程中可能的作用机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究 2 组样本分别来自中国东部 (上海交通大学医学院附属精神卫生中心、浙江省立同德医院) 以及西南部 (四川大学华西医院)。最终收集中国东部 AD 患者样本 382 例,健康对照 426 例;中国西南部 AD 患者样本 333 例,健康对照 334 例。

AD 患者入组标准:由 2 名或以上高年资精神科医师鉴定,符合《精神疾病诊断与统计手册 (第 4 版)》(*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

*IV*, *DSM-IV*) 和美国国立神经病、语言功能紊乱和脑卒中研究所及 AD 和相关疾病协会 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, *NINCDS-ADRDA*) 临床诊断标准中的 AD 诊断标准。

健康对照组入组标准:一级亲属无 AD 病史;简易精神状态评价量表 (Mini-Mental State Examination, *MMSE*) 评分、*Hachinski* 缺血量表评分和门诊系统体检证实为健康人。

所有受试者均为汉族且排除患有任何其他神经退行性疾病、血管疾病或全身性疾病者,所有入组对象均签署知情同意书。本研究经中国科学院昆明动物研究所伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 各脑区 *FOS* 基因表达差异分析** 为研究 AD 患者 (AD 组) 与健康人群 (对照组) 之间 *FOS* 基因在各个脑区中表达量的差异,通过 *Alzdata* 网站<sup>[14]</sup> ([http://alzdata.org/Normalized\\_differential.html](http://alzdata.org/Normalized_differential.html)) 判断 *FOS* 基因在 AD 患者的各个脑区中是否存在差异性表达。该网站使用跨平台规范化表达数据,提供 AD 组与对照组大脑内嗅皮质 (entorhinal cortex)、海马 (hippocampus)、颞叶皮质 (temporal cortex) 和额叶皮质 (frontal cortex) 这 4 个区域的基因表达量信息,采用线性回归模型对年龄和性别进行校正后,将 AD 组该基因表达量与对照组的比值 (fold change, *FC*) 以 2 为底取对数的绝对值,即  $|\log_2 FC|$ ,若  $|\log_2 FC| > 0.1$ ,且错误发现率 (false discovery rate, *FDR*) 小于 0.05,则认为该基因为差异表达基因。

**1.2.2 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络** 将 *FOS* 基因以及全基因组关联分析研究<sup>[3]</sup> (Genome-wide association study, *GWAS*) 识别的 28 个 AD 相关易感基因上传至 *String* 数据库 (<http://www.string-db.org/>) 中的 Multiple proteins 模块,构建这 29 个基因编码蛋白之间的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, *PPI*) 网络,以进一步确定 *FOS* 基因在 AD 发生机制中的潜在作用。*String* 数据库主要是利用既往不同来源的数据得出基因编码蛋白之间的 *PPI*,并可通过将 *PPI* 的不同方面得分进行整合,从而形成一个综合评分来代表其交互作用的大小。本研究选择综合评分大于 0.4 (*String* 数据库中的默认阈值) 的数据构建 *PPI* 网络。

**1.2.3 基因组 DNA 提取和位点选择** 抽取研究对象外周静脉血 2 mL,保存于 EDTA 抗凝管,其中 1 mL 用于提取 DNA,另外 1 mL 于 -20 °C 冷冻保存备用。使用天根生化科技 (北京) 有限公司的离心柱型血液基因组 DNA 提取

试剂盒提取 DNA。

根据 HapMap 数据库中国北京汉族人群数据进行标签单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点选择。按照决定系数  $r^2>0.8$ , 最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) $>20\%$ , 筛选得到标签 SNP 位点 rs1063169。

**1.2.4 基因型检测** 根据之前的研究方法<sup>[15-16]</sup>, 采用 SNaPshot SNP 分型技术对 rs1063169 位点进行分析。主要步骤: ①根据引物设计软件 premier 3.0 设计 SNP 位点的上、下游引物。②应用 9600 型 PCR 仪 (美国应用生物系统公司, ABI) 对该 SNP 位点进行扩增。③采用 SNaPshot SNP 分型技术进行 SNP 分型。

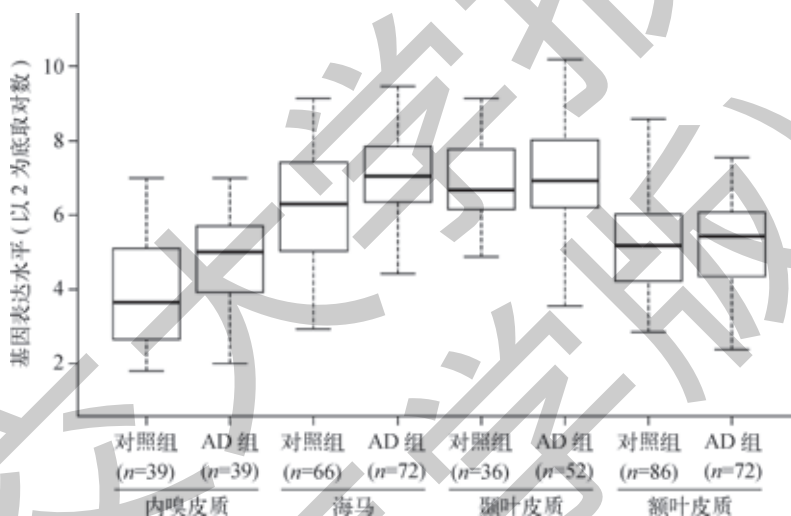
### 1.3 统计学方法

采用 SHEsis 遗传分析软件 (<http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>) 进行 Hardy-Weinberg 平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) 检验; 等位基因和基因型的分布频率分析采用  $\chi^2$  检验进行组间比较。检验水准  $\alpha=0.05$ , 双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 各脑区 *FOS* 基因表达差异分析

如图 1 所示, AD 组 *FOS* 基因在内嗅皮质和海马区域的表达量与对照组相比, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ),  $P$  值经校正后得到的 FDR 也均小于 0.05; 但在颞叶皮质和额叶皮质区域 *FOS* 并无差异性表达。



注: 内嗅皮质, log<sub>2</sub>FC=0.93,  $P=0.003$ , FDR=0.029; 海马, log<sub>2</sub>FC=0.78,  $P=0.001$ , FDR=0.024; 颞叶皮质, log<sub>2</sub>FC=0.12,  $P=0.677$ , FDR=0.829; 额叶皮质, log<sub>2</sub>FC=0.23,  $P=0.147$ , FDR=0.288。

图 1 *FOS* 基因在 AD 患者与对照组中的跨平台规范化表达数据

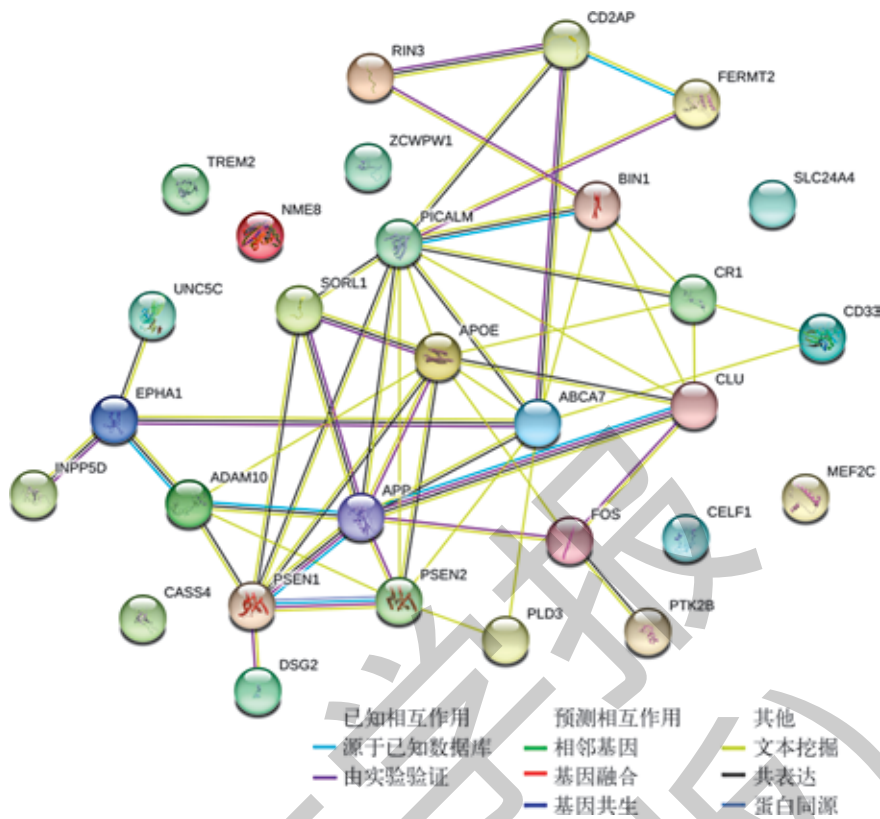
Fig 1 Cross-platform normalized expression data of *FOS* gene in AD patients and normal control group

### 2.2 *FOS* 蛋白与 AD 相关易感基因编码蛋白的 PPI 网络

PPI 网络包含 29 个节点以及 51 条节点间连线。每个节点表示一个蛋白, 而节点之间的连线则表示蛋白之间的交互作用。如图所示, *FOS* 蛋白与 4 个 AD 相关易感基因编码的蛋白之间存在相互作用, 这 4 个基因分别为载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *APOE*)、聚集素 (clusterin, *CLU*)、淀粉样前体蛋白 ( $\beta$ -amyloid precursor protein, *APP*)、酪氨酸蛋白激酶-2 $\beta$  (protein-tyrosine kinase 2 $\beta$ , *PTK2B*) 基因, 详见图 2。

### 2.3 *FOS* 基因型和等位基因的分布频率

本研究招募的中国东部和中国西南部人群中各有 1 例样本的 rs1063169 位点未能成功分型, 完成分型的 2 组队列人群中的健康对照组 *FOS* 基因的基因型频率均符合 HWE 检验。2 组人群中, AD 患者组与健康对照组 *FOS* 基因 rs1063169 位点基因型及等位基因的分布频率间差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ) (表 1)。



注：圆圈代表对应基因所编码的蛋白质，圆圈内的图案为蛋白质的结构，线条代表 PPI，线条颜色表示 PPI 的证据等级以及来源。PSEN1 为早老素 1，PSEN2 为早老素 2，ADAM10 为去整合素金属蛋白酶 10，UNC5C 为 UNC5 同源蛋白 C，PLD3 为磷脂酶 D3，TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体，DSG2 为桥粒芯糖蛋白 2，SORL1 为分选蛋白相关受体 1，CD2AP 为 CD2 相关蛋白，CASS4 为 Cas 骨架蛋白 4，FERMT2 为 fermitin 家族蛋白 2，RIN3 为 Ras 及 Rab 作用因子 3，ZCWPW1 为 CW 型锌指蛋白（含 PWWP 结构域），PICALM 为磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白，NME8 为 NME/NM23 家族蛋白 8，BIN1 为桥联整合蛋白 1，INPP5D 为磷酸肌醇-5-磷酸酶，ABCA7 为 ATP 结合盒式转运蛋白 A 亚家族蛋白 7，CR1 为补体成分（3b/4b）受体 1，CD33 为分化抗原 33，SLC24A4 为溶质载体家族蛋白 24，CELF1 为 CUG 结合蛋白 1，EPHA1 为 EPH 受体蛋白 A1，MEF2C 为肌细胞促进因子 2C。

图 2 FOS 蛋白与 28 个 AD 相关易感基因编码蛋白的 PPI 网络分析  
Fig 2 PPI network analysis of FOS protein and 28 proteins encoded by AD-related susceptibility genes

表 1 AD 患者组与健康对照组 FOS 基因 rs1063169 位点基因型及等位基因的分布频率比较  
Tab 1 Comparison of genotypes and allele frequencies of rs1063169 polymorphisms in FOS gene between AD group and control group

地区	基因型 / 等位基因	AD 患者组 /n (%)	健康对照组 /n (%)	$\chi^2$ 值	P 值	HWE 检验
中国东部	TT	22 (5.77)	30 (7.04)	0.068	0.794	0.301
	GT	149 (39.11)	151 (35.45)			
	GG	210 (55.12)	245 (57.51)			
	T	193 (25.33)	211 (24.77)			
	G	569 (74.67)	641 (75.23)			
中国西南部	TT	25 (7.53)	13 (3.89)	1.519	0.218	0.517
	GT	112 (33.73)	118 (35.33)			
	GG	195 (58.73)	203 (60.78)			
	T	162 (24.40)	144 (21.56)			
	G	502 (75.60)	524 (78.44)			
中国东部 + 西南部	TT	47 (6.59)	43 (5.66)	0.953	0.329	0.761
	GT	261 (36.61)	269 (35.39)			
	GG	405 (56.80)	448 (58.95)			
	T	355 (24.89)	355 (23.36)			
	G	1 071 (75.11)	1 165 (76.64)			



### 3 讨论

本研究首先通过 Alzdata 网站的跨平台规范化数据发现 *FOS* 基因在 AD 患者内嗅皮质和海马这 2 个区域与对照组比较存在差异性表达。海马与大脑新皮层之间的联系被认为是情景记忆形成、巩固和恢复的基础<sup>[17]</sup>；内嗅皮质位于海马附近，其与海马以及储存记忆的新皮质均存在相互联系，是皮质记忆网络的中枢，故其发生的细微变化可能对记忆的产生造成较大的影响<sup>[18]</sup>。

另一方面，通过构建 *FOS* 蛋白与 28 个 AD 相关易感基因编码蛋白的 PPI 网络发现，*FOS* 蛋白与 4 个基因 (*APOE*、*CLU*、*APP*、*PTK2B*) 编码的蛋白有交互作用；该结果在一定程度上提示 *FOS* 蛋白可能参与或影响 AD 相关易感基因的分子通路。其中，*APP* 和 *APOE* 被认为是 AD 相关的高风险基因<sup>[3]</sup>。*APP/PSEN1* 双转基因小鼠作为 AD 的动物模型而被广泛使用。Embury 等<sup>[19]</sup>的研究发现，*APP/PSEN1* 双转基因小鼠体内表达 *FOS* 的神经细胞显著少于野生型小鼠，而最近的一项研究<sup>[20]</sup>也发现人 *APOE* 在结合其受体后可促进 *APP* 基因转录和  $\beta$  淀粉样蛋白合成，而在这个过程中 *FOS* 基因的激活，以及 AP-1 的形成起到了重要作用。

然而本研究发现 *FOS* 基因 rs1063169 位点的基因型 / 等位基因分布频率在中国东部和西南部汉族人群的 AD 患者与健康人群间无显著差异，提示 *FOS* 基因 rs1063169 位

点不是这 2 个地区汉族人群 AD 的易感风险位点。至于 AD 患者 *FOS* 基因在多个脑区与对照组之间表达量的差异可能并不是 AD 的病因，而可能是 AD 发生发展过程中海马以及内嗅皮质区域神经元受到损伤而引起的变化，或是这 2 个区域中尚未受损的神经元所产生的相应代偿性变化。

本研究仍存在一定的不足之处。首先，本研究仅选用了 *FOS* 基因的 1 个 SNP，很难代表整个 *FOS* 基因，结论具有较大的局限性；其次，作为基因多态性关联研究，本研究的样本量仍相对较小，检验效能不高，结论可能存在假阴性；最后，Alzdata 网站中的数据与本研究的数据来源于不同的人群，两者之间可能存在一定的差异，利用这样的数据分析得出的结果不一定适用于本研究中的中国东部和西南部汉族人群。

综上所述，本研究通过生物信息学与遗传学的方法探索了 *FOS* 基因在 AD 发病机制中可能存在的作用以及与 AD 的关联性。结果发现，虽然 *FOS* 基因在 AD 患者和健康对照的内嗅皮质和海马中存在差异性表达，且其可能通过与 AD 相关易感基因编码蛋白的交互作用在 AD 的发生发展过程中发挥作用，但在样本本人群 *FOS* 基因 rs1063169 位点多态性分析中并未发现其与 AD 的关联性。因此下一步研究有必要扩大样本量、增加 SNP 位点，以及对各脑区的 *FOS* 基因表达量进行检测。

### 参 考 文 献

- [1] Christina P. World Alzheimer Report 2018[R]. London: Alzheimer's Disease International, 2018.
- [2] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517.
- [3] Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(1): 43-51.
- [4] Xiao H, Gao Y, Liu L, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of the apolipoprotein E (*APOE*) gene and Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. EXCLI J, 2017, 16: 921-938.
- [5] Chen J, Qi Y, Liu CF, et al. MicroRNA expression data analysis to identify key miRNAs associated with Alzheimer's disease[J]. J Gene Med, 2018, 20(6): e3014.
- [6] Boyajyan A, Zakharyan R, Atshemyan S, et al. Schizophrenia-associated risk and protective variants of c-Fos encoding gene[J]. Recent Adv DNA Gene Seq, 2015, 9(1): 51-57.
- [7] Sagar SM, Sharp FR, Curran T. Expression of c-fos protein in brain: metabolic mapping at the cellular level[J]. Science, 1988, 240(4857): 1328-1331.
- [8] Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity[J]. Physiol Rev, 2009, 89(1): 121-145.
- [9] Glyvukn, Tsytsyura Y, Geumann C, et al. AP-1/ $\sigma$  1B-adaptin mediates endosomal synaptic vesicle recycling, learning and memory[J]. EMBO J, 2014, 29(8): 1318-1330.
- [10] Medicherla R, Leers-Sucheta S, Luo Y, et al. Impaired activation of AP-1 and altered expression of constituent proteins in rat adrenal during ageing[J]. Mech Ageing Dev, 2001, 122(11): 1169-1186.
- [11] Peng C, Hong X, Chen W, et al. Melatonin ameliorates amygdala-dependent emotional memory deficits in Tg2576 mice by up-regulating the CREB/c-Fos pathway[J]. Neurosci Lett, 2017, 638: 76-82.
- [12] Kathe C, Medina JH. Requirement of an early activation of BDNF/c-Fos cascade in the retrosplenial cortex for the persistence of a long-lasting aversive memory[J]. Cereb Cortex, 2017, 27(2): 1060-1067.
- [13] Jee YS, Ko IG, Sung YH, et al. Effects of treadmill exercise on memory and c-Fos expression in the hippocampus of the rats with intracerebroventricular injection of streptozotocin[J]. Neurosci Lett, 2008, 443(3): 188-192.
- [14] Xu M, Zhang DF, Luo R, et al. A systematic integrated analysis of brain expression profiles reveals *YAP1* and other prioritized hub genes as important upstream regulators in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(2): 215-229.
- [15] Bi R, Zhao L, Zhang C, et al. No association of the LRRK2 genetic variants with Alzheimer's disease in Han Chinese individuals[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(2): 444.
- [16] Zhu Y, Wang Z, Ni J, et al. Genetic variant in *NDUFS1* gene is associated with schizophrenia and negative symptoms in Han Chinese[J]. J Hum Genet, 2015, 1(60): 11-16.
- [17] Remondes M, Schuman EM. Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory[J]. Nature, 2004, 431(7009): 699-703.
- [18] Takehara-Nishiuchi K. Entorhinal cortex and consolidated memory[J]. Neurosci Res, 2014, 84: 27-33.
- [19] Embury CM, Dyavarshetty B, Lu Y, et al. Cathepsin B improves  $\beta$ -amyloidosis and learning and memory in models of Alzheimer's disease[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(2): 340-352.
- [20] Huang YA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 differentially stimulate APP transcription and A $\beta$  secretion[J]. Cell, 2017, 168(3): 427-441.

[收稿日期] 2018-09-03

[本文编辑] 瞿麟平

