

论著·临床研究

EGR1 基因与中国汉族人群阿尔茨海默病发病风险的关联研究

方新宇¹, 卢卫红¹, 王慧珍², 倪建良³, 张江涛³, 蔡 军¹, 李 涛⁴, 张登峰², 张 晨¹

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. 中国科学院昆明动物研究所, 昆明 650223; 3. 浙江省立同德医院精神卫生科, 杭州 310007; 4. 四川大学华西医院心理卫生中心, 成都 610041

[摘要] **目的**·探讨早期生长反应基因 1 (early growth response gene 1, *EGR1*) 与中国汉族人群阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发病风险的关联。**方法**·纳入 2 个独立样本共计 715 例 AD 患者和 760 例健康对照 (包括来自华东地区的 382 例 AD 患者和 426 例健康对照以及来自西南地区的 333 例 AD 患者和 334 例健康对照)。采取外周静脉血并提取 DNA, 利用 SNaPshot 技术对单核苷酸多态性位点 rs11743810 进行分型。结合公共数据库探索 *EGR1* 基因在 AD 患者和健康对照的大脑中是否存在差异表达; 并通过 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质交互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图, 以明确 *EGR1* 与 AD 高风险基因之间是否存在联系; 采用表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTL) 关联分析探讨 rs11743810 多态性与 AD 易感性的关系。**结果**·差异表达分析发现, AD 患者与健康对照脑内 *EGR1* 基因在颞叶皮层表达存在显著差异 (校正前 $|\log_{10}FC|=0.780$, $P=0.000$; FDR 校正后 $P=0.001$)。PPI 结果也表明 *EGR1* 蛋白与 AD 高风险基因表达的蛋白如淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP) 以及载脂蛋白 J (clusterin, CLU) 之间存在交互作用。然而, eQTL 分析结果显示, *EGR1* 基因单核苷酸多态性 rs11743810 不同基因型在 10 个脑区的表达无明显差异 (校正后 $P>0.05$)。外周血 DNA 样本分析结果也提示 AD 组和健康对照组的 rs11743810 位点基因型和等位基因分布频率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论**·rs11743810 多态性位点可能不是中国汉族人群 AD 的主要致病位点。

[关键词] 阿尔茨海默病; 基因多态性; 早期生长反应基因 1; 表达数量性状基因座; 差异表达

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.02.009 **[中图分类号]** R741 **[文献标志码]** A

Association analysis of *EGR1* gene and Alzheimer's disease in Han Chinese people

FANG Xin-yu¹, LU Wei-hong¹, WANG Hui-zhen², NI Jian-liang³, ZHANG Jiang-tao³, CAI Jun¹, LI Tao⁴, ZHANG Deng-feng², ZHANG Chen¹

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

[Abstract] **Objective**·To investigate the association between early growth response gene 1 (*EGR1*) and Alzheimer's disease (AD) in Han Chinese people. **Methods**·A total of 715 AD patients and 760 health controls were recruited in two independent samples from Eastern China (382 AD patients and 426 normal individuals) and Southwest China (333 AD patients and 334 normal individuals). SNaPshot technique was utilized to analyse the single nucleotide polymorphism (SNP) of rs11743810. A public database was used to explore whether *EGR1* gene was differentially expressed in the brain of AD patients and health controls. Then the protein-protein interaction (PPI) assessment was conducted using the STRING database, and the brain eQTL (expression quantitative trait loci) analysis was used to explore the difference in rs11743810 expression between different genotypes in different brain regions. **Results**·Cross-platform normalized data showed that there was significant difference of *EGR1* expression in temporal cortex between AD patients and control subjects ($|\log_{10}FC|=0.780$, $P=0.000$ before FDR corrected; $P=0.001$ after FDR corrected). PPI analysis revealed that *EGR1* was physically connected with amyloid precursor protein (APP) and clusterin (CLU) protein in the network. However, different genotypes of rs11743810 showed no significant difference in expression in 10 brain regions, and no significant difference in the genotype and allele frequency of rs11743810 between AD patients and controls were found in our two independent samples. **Conclusion**·The rs11743810 in *EGR1* may not be major susceptibility gene site for AD in Han Chinese people.

[Key words] Alzheimer's disease; gene polymorphism; early growth response gene 1 (*EGR1*); expression quantitative trait loci (eQTL); differential expression

[基金项目] 国家自然科学基金 (81471358, 81771450); 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20152530); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题重点项目 (201540029) (National Natural Science Foundation of China, 81471358, 81771450; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152530; Key Scientific Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540029)。

[作者简介] 方新宇 (1991—), 男, 硕士生; 电子信箱: fxywilbur@163.com。

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

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一组常见的慢性进行性精神衰退性疾病, 主要表现为认知功能尤其是记忆的减退^[1]。随着全球老龄化的迅速加剧, AD 逐渐成为社会的一大主要负担^[2]。近年来, 很多研究者及临床医师致力于探索 AD 的病因, 但是其发病机制仍未完全阐释。流行病学研究^[3]显示, AD 的危险因素主要有肥胖、高血压、吸烟、饮酒、抑郁症状以及低的教育程度等。全基因组关联研究^[4]发现了 20 多个 AD 高风险遗传位点, 这些新发现的基因主要指向免疫炎症、糖脂代谢相关通路, 如淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP)、早老素 1 (presenilin 1, PSEN1)、早老素 2 (presenilin 2, PSEN2)、载脂蛋白 E4 (apolipoprotein E4, APOE4) 和载脂蛋白 J (clusterin, CLU) 等。虽然这些基因多态性在人群中很常见, 但对个体患病风险的影响却很小, 提示了与这些基因或通路相关的其他遗传因素可能共同参与 AD 的发病过程。

早期生长反应基因 1 (early growth response gene 1, EGR1) 是早期基因家族转录因子的成员, 参与调节免疫炎症反应, 细胞生长、发育和分化相关基因的转录^[5]。研究^[6]证实, EGR1 在突触传递、突触可塑性、学习和长时记忆中发挥重要作用。因此, EGR1 可能参与 AD 的病理机制。动物模型研究^[7]发现, AD 小鼠存在 *Egr1* 表达量的变化。Qin 等^[8]发现抑制 *Egr1* 基因的表达, 可减轻 AD 小鼠海马损伤及改善认知。但是, Alvarez 等^[9]认为 *EGR1* 重复序列多态性与晚发 AD 的发病风险并无相关性。由此可见, *EGR1* 基因与 AD 之间的关系尚未明确。

本研究旨在探讨 *EGR1* 基因 rs11743810 位点对中国汉族人群 AD 发病风险的影响。利用公共数据库探索 rs11743810 多态性在 AD 患者和健康对照的大脑中是否存在差异表达, 并通过构建蛋白质-蛋白质交互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图明确 *EGR1* 与 AD 高风险基因之间是否存在联系, 以及结合表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTL) 分析探讨 rs11743810 多态性与 AD 易感性的关系, 以期探究 AD 的发病机制提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究纳入了 2 个独立的样本, 分别是来自华东地区的 382 例 AD 患者和 426 例健康对照 (由上海交通大学医学院附属精神卫生中心和浙江省立同德医院收集), 以及来自西南地区的 333 例 AD 患者和 334 例健康对照 (由四

川大学华西医院心理卫生中心收集)。

患者入组标准: 符合《美国精神障碍诊断和统计手册 (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; 一级亲属无 AD 病史; 汉族人群。对照组为无认知缺损及神经系统异常的汉族健康人群, 且一级亲属无 AD 病史。本研究由中国科学院昆明动物研究所牵头并经该单位伦理委员会审核批准。所有入组对象均签署知情同意书。

1.2 DNA 提取和位点选择

抽取各入组对象外周静脉血 2 mL, 保存于 EDTA 抗凝管中。其中 1 mL 于 -20 °C 冷冻保存备用, 取另外 1 mL, 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 数据库中的中国北京汉族人群数据库进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 标签选择。根据条件决定系数 $r^2 > 0.8$, 最小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF) $> 20\%$, 筛选得到 SNP rs11743810。采用 SNaPshot SNP 分型技术对 rs11743810 位点进行分型。实验流程参照之前已发表的文献^[10-11]。

1.3 差异表达分析

为了探索 *EGR1* 基因在 AD 患者和健康对照的不同脑区中是否存在表达差异, 我们利用由中国科学院昆明动物研究所开发的 AlzData 公共数据库平台^[12]进行跨平台标准化表达分析。跨平台标准化表达是一种将不同芯片研究的数据采用标准化手段进行合并的方法; 该方法可以去除不同平台之间批量处理的异质性, 保持不同实验条件下真实的生物学差异, 并被认为是比 meta 分析在发现生物标志物方面具有更大的优势^[13]。跨平台标准化表达数据主要探讨 AD 患者和对照在内嗅皮层、海马、颞叶皮层以及额叶皮层 4 大脑区中基因表达的差异。基因表达量的差异倍数 (fold change, FC) 以 2 为底的对数 ($|\log_2 FC|$) 大于 0.1, 或假阳性率 (false discovery rate, FDR) 小于 0.05 的基因被定义为存在差异表达的基因。

1.4 eQTL 分析

为了进一步分析 AD 患者 rs11743810 位点不同基因型

在大脑中表达的差异, 我们利用由英国脑表达联盟 (the UK Brain Expression Consortium, UKBEC) 基于 134 例尸脑的 DNA 及 RNA 数据分析结果开发合成的公共数据库 Braineac 对 rs11743810 位点进行 eQTL 分析。该数据库涵盖人类大脑的 10 个区域, 包括额叶皮层、枕叶皮层、颞叶皮层、黑质、丘脑、下橄榄核、壳核、海马、小脑白质、小脑皮层^[14]。校正前 $P<0.05$, 以及 Bonferroni 校正后 $P<0.005$ ($0.05/10$), 被认为该脑区不同基因型之间基因表达水平的差异有统计学意义。

1.5 PPI 分析

为了明确 *EGRI* 与全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 研究识别的 AD 高风险基因^[4]之间是否存在联系, 我们利用相互作用基因 / 蛋白的检索工具 STRING 数据库进行 PPI 分析来构建蛋白质之间交互作用网络图^[15]。STRING 可以利用既往不同来源的基因数据构建基因编码蛋白之间相互作用的关系。该数据库可通过将蛋白质交互作用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。本文选择了综合评分大于 0.4 (STRING 数据库中的默认阈值) 的基因间相互作用来构建 PPI 网络^[15]。

1.6 统计学分析

运用 SHEsis 软件进行哈迪温伯格平衡 (Hardy-

Weinberg equilibrium, HWE) 检验、基因型以及等位基因频率分析。HWE 检验, 等位基因、基因型分布采用 χ^2 检验进行组间比较。以上分析均先分别在 2 个独立样本中进行, 然后再合并样本分析。

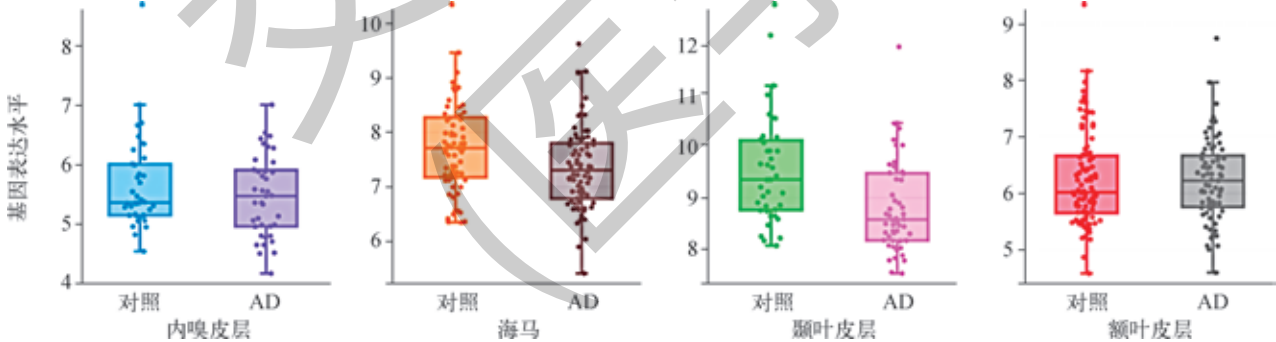
2 结果

2.1 *EGRI* 基因差异表达分析

跨平台标准化表达分析结果显示, AD 患者与健康对照脑内 *EGRI* 基因在海马、颞叶皮层、额叶皮层的表达存在显著差异 ($|\log_2FC|>0.1$, $P<0.05$)。经过 FDR 校正后, 仅 *EGRI* 基因在颞叶皮层的表达在 AD 患者与健康对照之间差异存在统计学意义 (FDR 校正后 $P=0.001$)。AD 患者 *EGRI* 基因在颞叶皮层的表达量低于健康对照。结果见表 1 和图 1。

表 1 AD 患者与健康对照脑内 *EGRI* 基因的跨平台规范化表达分析
Tab 1 Cross-platform normalized expression analysis of *EGRI* in AD patients and healthy controls

脑区	Log ₂ FC	P 值	FDR
内嗅皮层	-0.110	0.491	0.663
海马	-0.360	0.008	0.072
颞叶皮层	-0.780	0.000	0.001
额叶皮层	-0.230	0.040	0.122



注: 纵坐标为以 2 为底对数的值。
图 1 AD 患者与健康对照脑内 *EGRI* 基因的跨平台规范化表达数据
Fig 1 Cross-platform normalized expression data of *EGRI* gene in AD patients and healthy controls

2.2 PPI 分析

如图 2 所示, PPI 网络图共包含 29 个节点 (基因编码蛋白) 以及 49 条节点间连线, 节点间连线即为 AD 易感

基因编码蛋白之间的相互作用。结果表明 *EGR1* 蛋白与 2 个 AD 相关易感基因表达的蛋白 APP 和 CLU 有直接的交互作用。



注: APOE 为载脂蛋白 E (apolipoprotein E), ADAM10 为去整合素金属蛋白酶 10 (a disintegrin and metalloproteinase domain 10), UNC5C 为 UNC5 同源蛋白 C (Unc-5 homolog C), PLD3 为磷脂酶 D3 (phospholipase D family member 3), TREM2 为 2 型髓样细胞触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2), DSG2 为桥粒芯糖蛋白 2 (desmoglein 2), SORL1 为分拣蛋白相关受体 1 (sortilin related receptor 1), CD2AP 为 CD2 相关蛋白 (CD2 associated protein), CASS4 为 Cas 骨架蛋白 4 (Cas scaffold protein family member 4), FERMT2 为 fermitin 家族蛋白 2 (fermitin family member 2), RIN3 为 Ras 及 Rab 作用因子 3 (Ras and Rab interactor 3), ZCWPW1 为 CW 型锌指蛋白 (含 PWWP 结构域) (zinc finger CW-type and PWWP domain containing 1), PICALM 为磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白 (phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), NME8 为 NME/NM23 家族蛋白 8 (NME/NM23 family member 8), BIN1 为桥联整合蛋白 1 (bridging integrator 1), INPP5D 为磷酸肌醇-5-磷酸酶 D (inositol polyphosphate-5-phosphatase D), ABCA7 为 ATP 结合盒式转运蛋白 A 亚家族蛋白 7 (ATP binding cassette subfamily A member 7), CR1 为补体成分 (3b/4b) 受体 1 [complement C3b/C4b receptor 1 (Knops blood group)], CD33 为分化抗原 33 (CD33 molecule), SLC24A4 为溶质载体家族蛋白 24 成员 4 (solute carrier family 24 member 4), CELF1 为 CUG 结合蛋白 1 (CUGBP Elav-like family member 1), EPHA1 为 EPH 受体蛋白 A1 (EPH receptor A1), PTK2B 为酪氨酸蛋白激酶-2β (protein tyrosine kinase 2β), MEF2C 为肌细胞促进因子 2C (myocyte enhancer factor 2C)。

图 2 EGR1 与 28 个 AD 相关易感基因编码蛋白的 PPI 分析
Fig 2 PPI analysis of EGR1 protein and 28 AD-related susceptibility gene coding proteins

2.3 HWE 检验

rs11743810 位点基因型分布频率在健康对照 (华东地区, $P=0.858$; 西南地区, $P=0.321$; 合并样本, $P=0.594$) 中均符合 HWE。研究样本具有较好的群体代表性。

2.4 AD 组与对照组 rs11743810 位点等位基因及基因型频率的比较

在 2 个独立样本及合并样本中, AD 患者组和健康对照组的 rs11743810 位点基因型和等位基因分布频率的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结果见表 2。

表 2 AD 患者与健康对照 rs11743810 位点基因型和等位基因频率的比较
Tab 2 Comparison of genotype and allele frequencies of *ERG1* gene rs11743810 polymorphism between AD patients and healthy controls

组别	N	基因型				等位基因			
		TT/n	CT/n	CC/n	χ^2 值	P 值	T/n	C/n	χ^2 值
华东地区人群					0.611	0.737			0.274
AD 患者	381	8	113	260			129	633	
健康对照	426	10	116	300			136	716	

(续表 2)

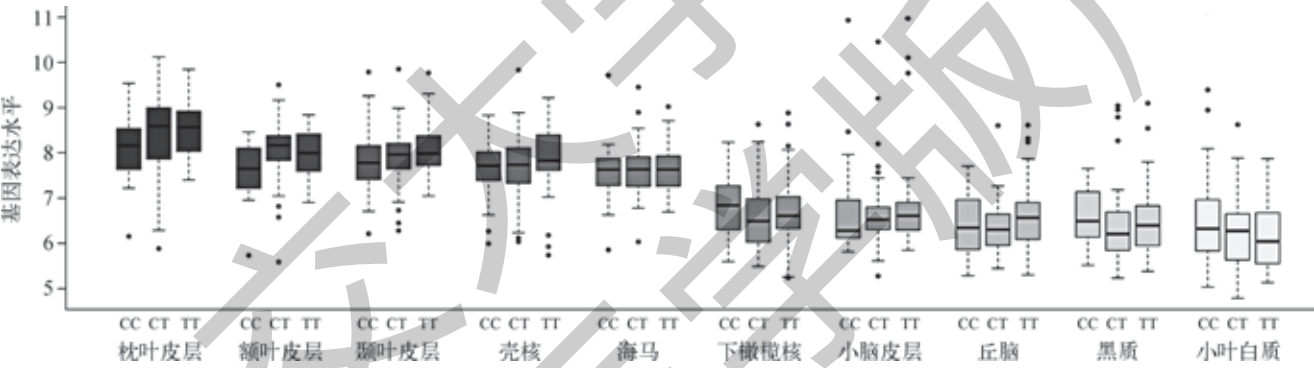
组别	N	基因型			等位基因				
		TT/n	CT/n	CC/n	χ^2 值	P 值	T/n	C/n	χ^2 值
西南地区人群					1.118	0.572			0.971
AD 患者	332	13	98	221			124	540	
健康对照	334	12	87	235			111	557	
合并人群					1.550	0.461			1.162
AD 患者	713	21	211	481			253	1 173	
健康对照	760	22	203	535			247	1 273	

注：华东地区和西南地区人群中各有 1 例 AD 患者 rs11743810 位点未能成功分型，最终纳入分析 713 例 AD 患者。

2.5 rs11743810 位点与人脑内 *EGR1* 基因表达的关系

eQTL 分析结果显示, *EGR1* 基因 rs11743810 位点不同基因型之间在枕叶皮层 ($P=0.043$) 和小叶白质 ($P=0.041$) 区的基因表达差异存在统计学意义 (图 3)。在枕叶皮层区, CT 基因型的表达量高于纯合子 CC 或 TT

基因型的表达量;而在小叶白质区, CT 基因型较 CC 或 TT 基因型的表达量低,但是这些差异均未通过 Bonferroni 校正 (Bonferroni 校正后 $P>0.005$), 即人脑 10 个脑区 *EGR1* 基因 rs11743810 位点不同基因型之间的基因表达无明显差异。



注：纵坐标为以 2 为底取对数的值。10 个脑区不同基因型之间基因表达水平差异的 P 值分别为 0.043、0.054、0.150、0.200、0.930、0.790、0.450、0.015、0.990、0.041。eQTL 分析基于 134 例尸脑中 *EGR1* 基因的表达数据, 其中 CC 基因型 29 例, CT 基因型 65 例, TT 基因型 40 例。

图 3 大脑 10 个脑区中 *EGR1* 基因 rs11743810 多态性的 eQTL 分析
Fig 3 eQTL analysis of rs11743810 in *EGR1* gene in 10 brain regions

3 讨论

AD 是痴呆的常见形式, 其特征性的病理改变为脑内 β 样淀粉蛋白和 tau 蛋白沉积^[16]。动物模型和尸脑研究^[17-19]均证实了脑内遗传物质改变与 AD 的病理机制显著相关。*EGR1* 属于锌指蛋白家族, 人 *EGR1* 基因位于染色体 5q31.2。文献^[20-21]报道 *EGR1* 可调节哺乳动物大脑中 tau 蛋白的磷酸化, 影响 APP 蛋白的 γ - 解离酶切。并且锌离子在大脑发育过程中起着重要作用, 可能参与 AD 的病理机制。研究^[22]发现编码锌离子受体——G 蛋白偶联受体 39 (G protein-coupled receptor 39, GPR39) 的基因在海马、额叶皮层等脑区的表达存在差异。我们的基因差异

表达结果显示, AD 患者和健康对照的 *EGR1* 基因在海马、额叶皮层和颞叶皮层区的表达存在差异。AD 患者在颞叶和海马区的表达较健康对照低, 而在额叶皮层区的表达高于健康对照。经 FDA 校正后, 2 组之间的差异仅体现在颞叶皮层区。Lanke 等^[23]也发现 AD 患者海马区 *EGR1* 基因表达降低。并且 Desjardins 等^[24]通过动物实验发现海马区 *EGR1* 的表达随年龄增长降低。然而, 也有一些研究^[25-26]发现 AD 患者和 AD 动物模型中 *EGR1* 基因表达上调。上述研究结果具有差异的原因可能与研究对象的遗传背景以及 AD 患者病情的严重程度不同有关。尽管这种差异背后的具体原因仍不明晰, 但是以上研究均表明在 AD 患者中存在 *EGR1* 基因表达异常的现象。颞叶、额叶和海马区均

与记忆有关。大量研究^[27]发现, AD 患者存在颞叶皮层、额叶皮层和海马区结构与功能的异常。而海马区主要负责学习和记忆。动物实验研究^[28]发现记忆提取抑制性回避 (memory retrieval of inhibitory avoidance) 过程中海马区 *EGR1* 基因的表达会发生改变, 提示 *EGR1* 可能参与 AD 的发病机制。

我们的 PPI 分析结果发现, *EGR1* 与 APP 蛋白和 CLU 蛋白之间存在明显交互作用。CLU 是一种多功能蛋白质, 具有稳定细胞间的相互关系, 参与脂质转运、细胞凋亡, 抑制补体激活等作用。CLU 在基因组学和蛋白质组学水平均与年龄相关的疾病有关, 包括 AD^[29]。而 APP 是形成 AD 患者脑内 β -淀粉样蛋白的前体物质。*APP* 和 *CLU* 基因均是 GWAS 研究识别的 AD 高风险基因^[4]。我们的 PPI 结果在一定程度上显示了 *EGR1* 基因可能参与或影响 AD 相关易感基因形成的分子通路, 且与 *APP* 和 *CLU* 等基因共同参与 AD 的发病过程。

为了探索 *EGR1* 基因 rs11743810 位点不同基因型在人体的表达是否存在差异, 我们对 10 个脑区进行了 eQTL 分析; 结果发现该基因不同基因型仅在枕叶皮层和小叶白质区存在表达差异, 但是经过 Bonferroni 多重校正后差异并不具统计学意义; 提示人脑 *EGR1* 基因 rs11743810 位点不同基因型的表达没有明显差异。

为了进一步验证 *EGR1* 基因与 AD 的相关性, 我们对 715 例 AD 患者和 760 例对照者 rs11743810 多态性进行了

探索; 结果发现, 无论是华东地区还是西南地区, AD 患者和健康对照 rs11743810 基因型和等位基因频率均无显著差异。据我们所知, 这是第 1 次探索中国汉族人群 *EGR1* 基因 rs11743810 多态性与 AD 发病风险相关性的研究; 结果发现, *EGR1* 基因 rs11743810 可能不是 AD 的风险位点。这一结果与我们的基因差异表达分析结果不一致的原因可能是: 纳入人群的遗传背景不同, 而不同遗传背景的人群其疾病的功能变异可能不同^[30]; 并且, 我们只分析了 rs11743810 这一个位点, 可能存在其他与中国汉族人群 AD 的发病风险相关的 *EGR1* 基因多态性位点。因此, 将来的研究有必要对 *EGR1* 基因的其他位点开展进一步的探索。

综上所述, 我们的研究认为 *EGR1* 基因可能参与中国汉族人群 AD 的发病机制, 但是 *EGR1* 基因 rs11743810 多态性位点可能不是中国汉族人群 AD 的风险位点。然而, 本研究也存在一定局限性。首先, 本研究是一个横断面研究, 部分健康对照人群也可能转变成 AD 患者, 因此会干扰研究结果。其次, 我们只探讨了 *EGR1* 基因与 AD 发病之间的关系, 没有考虑该基因与 AD 发病年龄的关系及在 AD 患者中性别分布上的差异。最后, 我们只分析了 *EGR1* 基因的 1 个位点, 该位点很难代表整个 *EGR1* 基因, 结论具有一定局限性。因此有必要在扩大样本的基础上对本研究结果进行纵向研究验证, 并进一步明确 *EGR1* 基因其他常见多态性位点在 AD 发生机制中的作用。

参·考·文·献

- [1] Ghosh A, Giese KP. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease[J]. Mol Brain, 2015, 8(1): 78.
- [2] An N, Jin L, Yang J, et al. Data platform for the research and prevention of Alzheimer's disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1028: 55-78.
- [3] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(9): 819-828.
- [4] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517.
- [5] Knapska E, Kaczmarek L. A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: *Zif268/Egr-1/NGF1-A/Krox-24/TIS8/ZENK*?[J]. Prog Neurobiol, 2004, 74(4): 183-211.
- [6] Koldamova R, Schug J, Lefterova M, et al. Genome-wide approaches reveal *EGR1*-controlled regulatory networks associated with neurodegeneration[J]. Neurobiol Dis, 2014, 63: 107-114.
- [7] Dickey CA, Loring JF, Montgomery J, et al. Selectively reduced expression of synaptic plasticity-related genes in amyloid precursor protein + presenilin-1 transgenic mice[J]. J Neurosci, 2003, 23(12): 5219-5226.
- [8] Qin X, Wang Y, Paudel HK. Inhibition of early growth response 1 in the hippocampus alleviates neuropathology and improves cognition in an Alzheimer model with plaques and tangles[J]. Am J Pathol, 2017, 187(8): 1828-1847.
- [9] Alvarez V, Gonzalez P, Corao AI, et al. The Sp1/Egr1-tandem repeat polymorphism in the 5-lipoxygenase gene promoter is not associated with late onset Alzheimer disease[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008, 22(2): 177-180.
- [10] Zhang C, Zhang DF, Wu ZG, et al. Complement factor H and susceptibility to major depressive disorder in Han Chinese[J]. Br J Psychiatry, 2016, 208(5): 446-452.
- [11] 卢卫红, 王慧珍, 倪建良, 等. 丝裂酶原活化蛋白激酶 1 基因多态性与中国汉族阿尔茨海默病的关联研究[J]. 临床精神医学杂志, 2016(5): 293-295.
- [12] 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.
- [13] Taminiau J, Lazar C, Meganck S, et al. Comparison of merging and meta-analysis as alternative approaches for integrative gene expression analysis[J]. ISRN Bioinform, 2014, 2014: 345106.
- [14] Ramasamy A, Trabzuni D, Guelfi S, et al. Genetic variability in the regulation of gene expression in ten regions of the human brain[J]. Nat Neurosci, 2014, 17(10): 1418-1428.
- [15] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(Database issue): D447-D452.
- [16] Jazvinskak JM, Slade N, Hof PR, et al. The interactions of p53 with tau and A β as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol, 2018, 168: 104-127.
- [17] Nicolia V, Ciraci V, Cavallaro RA, et al. GSK3 β 5'-flanking DNA methylation and expression in Alzheimer's disease patients[J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14(7): 753-759.
- [18] Benedet AL, Yu L, Labbe A, et al. CYP2C19 variant mitigates Alzheimer disease pathophysiology *in vivo* and postmortem[J]. Neurol Genet, 2018, 4(1): e216.
- [19] 林芳波, 刘鑫, 谢婧雯, 等. *SORL1* 基因敲除小鼠可作为散发性阿尔茨海默病模型[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(3): 289-295.

- [20] Lu Y, Li T, Qureshi HY, et al. Early growth response 1 (Egr-1) regulates phosphorylation of microtubule-associated protein tau in mammalian brain[J]. J Biol Chem, 2011, 286(23): 20569-20581.
- [21] Zhu QB, Unmehopa U, Bossers K, et al. MicroRNA-132 and early growth response-1 in nucleus basalis of Meynert during the course of Alzheimer's disease[J]. Brain, 2016, 139(Pt 3): 908-921.
- [22] Khan MZ. A possible significant role of zinc and GPR39 zinc sensing receptor in Alzheimer disease and epilepsy[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 79: 263-272.
- [23] Lanke V, Moolamalla S, Roy D, et al. Integrative analysis of hippocampus gene expression profiles identifies network alterations in aging and Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 153.
- [24] Desjardins S, Mayo W, Vallee M, et al. Effect of aging on the basal expression of c-Fos, c-Jun, and Egr-1 proteins in the hippocampus[J]. Neurobiol Aging, 1997, 18(1): 37-44.
- [25] Gomez RM, Rosso OA, Berretta R, et al. Uncovering molecular biomarkers that correlate cognitive decline with the changes of hippocampus' gene expression profiles in Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10153.
- [26] Gatta V, D'Aurora M, Granzotto A, et al. Early and sustained altered expression of aging-related genes in young 3xTg-AD mice[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1054.
- [27] Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(1): 95-103.
- [28] Gonzalez-Salinas S, Medina AC, Alvarado-Ortiz E, et al. Retrieval of inhibitory avoidance memory induces differential transcription of arc in striatum, hippocampus, and amygdala[J]. Neuroscience, 2018, 382: 48-58.
- [29] Padhy B, Hayat B, Nanda GG, et al. Pseudoexfoliation and Alzheimer's associated *CLU* risk variant, rs2279590, lies within an enhancer element and regulates *CLU*, *EPHX2* and *PTK2B* gene expression[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(22): 4519-4529.
- [30] Zhang XY, Chen DC, Tan YL, et al. BDNF polymorphisms are associated with schizophrenia onset and positive symptoms[J]. Schizophr Res, 2016, 170(1): 41-47.

[收稿日期] 2018-10-12

[本文编辑] 崔黎明

