

阿尔茨海默病和血管性痴呆患者的代谢综合征和对氧磷酶-2 基因 311 多态性研究

沐楠 徐世超 饶冬萍 陈建平 马崔 潘集阳

【摘要】 目的 探讨阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VD)患者间代谢综合征组分与对氧磷酶-2(PON2)311 基因多态性的差异。**方法** 研究对象包括49例AD患者和23例VD患者。用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析法检测患者PON2 基因311 位点多态性。测量患者体重、身高、腹围、血压,计算体质指数。检测空腹血清胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖(FBS)等。应用简明智能评定量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)、Hachinski 缺血量表等评定三组患者的认知等临床特征。**结果** AD 和 VD 两组间的血压、体质指数、腹围、血清甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖差异无统计学意义($P>0.05$)。组间的PON2 311 基因型C/C、C/S 和S/S 分布差异无统计学意义,组间C 和S 等位基因频率也无统计学差异。AD 组中C/C 型的舒张压高于C/S 型,S/S 型的血清甘油三酯水平高于C/S 型($P<0.05$)。VD 组中上述三种基因型间血脂、血糖、血压、腹围等无统计学差异。**结论** AD 和 VD 患者代谢综合征各项组分、PON2 311 基因型和等位基因频率均无显著性差异。AD 患者PON2 311C 纯合子可能与较高的舒张压有关;而PON2 311S 纯合子可能与较高的甘油三酯水平有关。而在VD 患者中未发现这种关系。

【关键词】 阿尔茨海默病; 痴呆,血管性; 多态性,单核苷酸; 代谢综合征; 对氧磷酶-2 基因

The study on components of metabolism syndrome and paraoxonase 2-311 polymorphism in Alzheimer disease and vascular dementia MU Nan, XU Shi-chao, RAO Dong-ping, CHEN Jian-ping, MA Cui, PAN Ji-yang.

Department of Geriatric Psychiatry, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: MU Nan, Email: gzmunan@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the difference of metabolic syndrome and paraoxonase 2 (PON-2) 311 polymorphism between Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD). **Methods** The subjects were 49 patients with AD and 23 patients with VD. The following were collected by the investigators: demographic data, height, weight, waist circumference, blood pressure and et al. Blood sera were used for biochemical analysis including fasting blood glucose, triglyceride, cholesterol, HDL and LDL. The PON-2-311 polymorphism was measured by restriction fragment length polymorphism analysis. Clinical presentation of AD was assessed by MMSE, ADL and Hachinski ischemic scale. **Results** There were no significant differences in blood pressure, body mass index, waist circumference, fasting blood glucose, serum triglyceride, cholesterol, LDL and HDL level between AD and VD groups ($P>0.05$). No significant differences in genotype distribution or allele frequencies were identified for PON-2-311 between AD and VD group. Diastolic pressure of AD patients with PON-2 C311C was significantly higher than that of patients with PON-2 C311S. Serum triglyceride of AD patients with PON-2 S311S was significantly higher than that of patients with PON-2 C311S ($P<0.05$). No significant differences were observed among three polymorphisms of PON-2 in patients with VD ($P>0.05$). **Conclusions** Our finding suggests that there were no significant differences in components of metabolic syndrome and genotype distribution or allele frequencies between patients with AD and VD. For AD patients, significant association were observed between the PON-2 C311C genotype and higher level of diastolic pressure, and what's more, between the PON-2 S311S genotype and higher serum triglyceride, but not for that of VD.

【Key words】 Alzheimer disease; Dementia, vascular; Polymorphism, single nucleotide; Metabolic syndrome; Paraoxonase-2

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.15.018

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(8151037001000006)

作者单位: 广州市脑科医院老年精神科[沐楠(现暨南大学第一临床医学院临床医学在读博士)、徐世超、饶冬萍、陈建平、马崔];暨南大学第一临床医学院(潘集阳)

通讯作者: 沐楠, Email: gzmunan@hotmail.com

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和血管性痴呆(VD)是老年期痴呆最常见的类型。随着世界老龄化的到来,与年龄相关的AD不仅是发达国家面临的社会问题,也是发展中国家面临的世界难题。对氧磷酶(paraoxonase, PON)基因产物具有解毒和抗脂质氧化的特性, PON-2 基因是 PON 家族的第2个成员, PON-2 基因在位点311拥有基因多态性,是编码区311位丝氨酸(Ser)被半胱氨酸(Cys)取代。近年来国内外不少研究表明 PON-2 基因和代谢综合征与 AD、VD 的发生、发展可能相关,但结论仍有争议^[1-3]。本文以 AD 和 VD 患者为研究对象,探讨不同类型痴呆患者之间 PON-2 基因311位点多态性与代谢综合征组分血脂、血糖、血压以及血清胰岛素(Fins)水平、胰岛素敏感性的差异特点,希望对痴呆的临床防治有参考价值。

对象和方法

一、对象

选取自2008年3月至2010年12月期间在广州市脑科医院老年精神科住院病房以及门诊的患者,分为AD组和VD组。

AD组:49例AD患者,其中男19例,女30例,年龄58~90岁,平均 (76.61 ± 8.51) 岁,教育年限 (6.47 ± 5.41) 年,病程 (4.49 ± 2.49) 年。本组患者均符合美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-AD和相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)“可能的AD”的诊断标准。

VD组:23例,其中男10例,女13例,年龄70~93岁,平均 (78.09 ± 5.93) 岁,教育年限 (6.13 ± 4.81) 年,病程 (4.43 ± 2.48) 年。本组患者均符合美国国立神经系统疾病与卒中研究所和瑞士神经科学研究国际协会(NINDS-AIREN)“可能的血管性痴呆”的诊断标准。

两组间性别、年龄、教育年限、病程差异无统计学意义($P > 0.05$)。均获患者家属知情同意。

二、方法

1. 一般资料搜集:自行设计问卷调查表,调查检测内容包括姓名、性别、年龄、教育年限、体重、身高、腰围、血压、既往史、家族史等情况。体质指数 = 体重/身高²。

2. 血液生化指标的检测:抽取空腹静脉血5 ml 血液标本。采用雅培 C-8000 全自动生化分析仪上检测血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹血糖(FBS)。在拜尔 Centaur 免疫发光仪上,利用化学发光法测空腹 Fins。胰岛素抵抗性,采用李光伟提出的基础状态法^[4]评定胰岛素抵抗性,使用胰岛素敏感指数(ISI)表达,

ISI 等于血清胰岛素与空腹血糖乘积倒数的自然对数, $ISI = \ln(1/FBS \times 1/Fins)$ 。

3. 基因组 DNA 提取和 PON-2 基因 311 位点多态性检测:抽取外周静脉血 5 ml, 枸橼酸钠抗凝, 采用常规酚-氯仿抽提法提取基因组 DNA。采用 PCR-RELP 方法测定。引物分别为 5'-GTGACATGCATGTACGGTG-GTCT-3' 和 5'-ACAAGGCTCTGTGCTATAAAGTGCC-3', PCR 反应体积为 25 μ l, 其中 Taq DNA 聚合酶 0.2 μ l (5 U/ μ l), 10 \times PCR Buffer (含 Mg^{2+} 缓冲液) 2.5 μ l; dNTP 混合物 2 μ l (各为 2.5 mmol/L); DNA 模板 2 μ l (≤ 2.5 ng); 引物各 0.5 μ l (10 pmol/ μ l); 加双蒸水至 25 μ l。PCR 反应条件为 94 $^{\circ}$ C 5 min; 继而 94 $^{\circ}$ C 30 s, 57 $^{\circ}$ C 45 s 和 72 $^{\circ}$ C 60 s (共 38 个循环); 之后 72 $^{\circ}$ C 7 min; 4 $^{\circ}$ C 低温保存。PCR 产物的片断大小为 197 bp, 将 PCR 产物中加入 5 U 限制性内切酶 Dde I, 建立酶切反应体系, 置 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴箱内消化 4~16 h。消化完成后于每一个标本内加入 5 μ l 的 6 \times loading buffer, 于 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 电压为 180 V, 电泳 3 h 后, 进行硝酸银染色, 分型。S/S 纯合子为 78 bp、70 bp, C/C 纯合子为 148 bp, C/S 杂合子为 148 bp、78 bp、70 bp。

4. 应用神经心理学量表评定三组患者的临床特征:包括简易智能评定量表(MMSE)评估认知功能、日常生活能力量表(ADL)评估日常生活功能损害程度、Hachinski 缺血量表鉴别 VD 和老年性痴呆、Hamilton 抑郁量表(HAMD)评估抑郁症状、神经精神科问卷(NPI)评定痴呆伴发的精神行为症状。

5. 统计学分析:应用 SPSS 16.0 软件进行统计处理。各种计量资料测定结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计量资料两组以上比较采用方差分析; 计数资料、等级资料间比较采用卡方检验, 组间等位基因和基因型频率比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. AD 和 VD 两组间患者神经心理学量表 MMSE、ADL、Hachinski 缺血量表、HAMD 和 NPI 评分比较:结果显示两组间仅 Hachinski 缺血量表得分有统计学差异, VD 组得分高于 AD 组($P < 0.01$)。临床上该量表主要用于鉴别上述两类痴呆, 一般 VD 得分大于 7, 而 AD 得分小于 4。其余量表包括评定认知功能的 MMSE, 评定日常生活能力的 ADL 和评定痴呆伴发的精神行为症状的神经精神科量表 NPI 得分两组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示两组患者认知功能和精神行为症状病情无统计学差异。见表 1。

表1 AD与VD两组间神经心理学量表评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MMSE	HAMD	Hachinski 缺血量表	ADL	NPI
AD 组	8.29 ± 5.36	7.63 ± 5.55	2.57 ± 1.24	40.23 ± 8.88	42.53 ± 20.73
VD 组	7.73 ± 5.44	7.20 ± 3.82	4.10 ± 1.76	41.78 ± 7.59	32.10 ± 17.06
P 值	0.69	0.75	0	0.48	0.05

表2 AD与VD组间代谢综合征组分与血清 Fins、ISI 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	腰围 (m)	体质指数 (kg/m ²)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	FBS (mmol/L)	Fins (μIU/ml)	ISI
AD 组	125.94 ± 15.80	74.41 ± 9.91	0.81 ± 0.11	21.52 ± 2.57	1.27 ± 0.94	4.83 ± 1.00	1.51 ± 0.34	3.16 ± 1.07	5.87 ± 1.27	6.38 ± 4.45	-3.32 ± 0.97
VD 组	132.17 ± 18.09	72.96 ± 9.10	0.83 ± 0.13	22.12 ± 4.49	1.22 ± 0.59	4.61 ± 1.25	1.38 ± 0.38	2.92 ± 1.04	5.45 ± 1.00	4.97 ± 3.25	-3.02 ± 0.63
P 值	0.14	0.55	0.50	0.48	0.82	0.41	0.15	0.39	0.18	0.19	0.22

2. AD 和 VD 两组间代谢综合征组分的比较:比较两组间代谢综合征组分包括:血压(收缩压、舒张压)、体质指数、腰围、血清 TC、TG、HDL、LDL、FBS 和血清 Fins、ISI 的比较。结果显示上述指标两组间无统计学差异($P > 0.05$),见表2。

3. AD 和 VD 两组间 PON-2 基因 311 位点多态性基因型和等位基因频率的比较:AD 与 VD 两组间 PON-2 基因 311 位点基因型和等位基因频率经卡方检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 AD与VD组间 PON-2 基因 311 位点多态分布

组别	例数	基因型(例)			等位基因频率	
		C/C	C/S	S/S	C	S
AD 组	49	4	15	30	0.23	0.77
VD 组	23	1	5	17	0.15	0.85

4. 将 AD 和 VD 组分别再按三种不同的 PON-2 基因型分组,C/C、C/S、S/S 各型间代谢综合征组分的比较:AD 组中,C/C 型 4 例,C/S 型 15 例,S/S 型 30 例。经方差分析,三型间血压(收缩压、舒张压)、体质指数、腰围、血清 TC、TG、HDL、LDL、FBS 和血清 Fins、ISI 各指标中,C/C 与 C/S 型间舒张压差异有统计学意义, $P = 0.037$ ($P < 0.05$),提示 C/C 型舒张压高于 C/S 型。C/S 与 S/S 型间 TG 差异有统计学意义, $P = 0.034$ ($P < 0.05$),提示 S/S 型 TG 浓度高于 C/S 型。余项差异无统计学意义。见表4。

VD 组中,C/C 型 1 例,C/S 型 5 例,S/S 型 17 例。经方差分析,三型间血压(收缩压、舒张压)、体质指数、腰围、血清 TC、TG、HDL、LDL、FBS 和血清 Fins、ISI 各指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨 论

AD 的研究是近 20 年来神经精神科的热点,也是

表4 AD 组 PON-2 311 不同基因型间代谢综合征组分的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	C/C 型	C/S 型	S/S 型
收缩压(mm Hg)	134.75 ± 17.46	121.93 ± 14.49	126.77 ± 16.14
舒张压(mm Hg)	82.75 ± 15.39	71.13 ± 10.67	74.93 ± 8.22
腰围(m)	0.82 ± 0.06	0.80 ± 0.11	0.82 ± 0.11
体质指数(kg/m ²)	21.05 ± 2.42	21.26 ± 2.54	21.71 ± 2.67
TG(mmol/L)	0.69 ± 0.21	0.92 ± 0.35	1.54 ± 1.11
TC(mmol/L)	5.58 ± 0.78	4.52 ± 0.74	4.90 ± 1.10
HDL(mmol/L)	1.73 ± 0.40	1.55 ± 0.36	1.47 ± 0.32
LDL(mmol/L)	3.63 ± 0.59	2.80 ± 0.78	3.27 ± 1.22
FBS(mmol/L)	4.78 ± 0.56	5.80 ± 1.08	6.05 ± 1.37
Fins(μIU/ml)	8.03 ± 10.15	4.84 ± 2.44	6.86 ± 3.94
ISI	-2.68 ± 2.08	-3.23 ± 0.62	-3.46 ± 0.84

全世界进入老龄化社会必然面对的热点话题之一。AD 的主要病理改变包括:神经炎性斑、神经元纤维缠结、神经细胞和突触的丢失、淀粉样血管病及颗粒空泡变性等。AD 最常鉴别的是 VD,VD 是由于脑血管疾病和心血管病变的原因,因缺血性组织缺氧和出血性脑损害所导致的认知损害。AD、VD 两种疾病的危险因素都涉及代谢综合征和遗传因素。有关血清 TC、TG、HDL、LDL、FBS、空腹 Fins 和 AD 的病因学及流行病学有大量研究,同时有关 PON-2 基因 311 位点多态性在 AD 中的发病机制也已经有很多报道,尤其与血管因素已得到了肯定。下面分别讨论。

经济的发展带来生活方式的改变,随之代谢综合征增加。代谢综合征是一系列心血管危险因素的综合征,包括高血压、高血脂、高血糖和肥胖等^[5-6]。目前有多种诊断标准,其中主要的三种是 2005 年美国国家胆

固醇教育计划成人组第三次报告(NCEP-ATPⅢ)、2005年国际糖尿病联盟(IDF)和2004年中华医学会糖尿病分会提出的关于中国人群的代谢综合征(CDS)诊断标准。它们的内容是本研究检测指标设计的来源,如血脂、血糖、腰围、血压等。本研究检测VD和AD患者未发现上述各指标间差异有统计学意义。迄今为止,关于代谢综合征与痴呆的研究很多,但结果仍存在矛盾。例如Luchsinger等^[7]研究认为中心性肥胖增加迟发性AD的风险,不过也有研究认为作用相反或无关^[8-9]。这些结果的矛盾可能与样本选择的偏倚有关,也可能与选择的肥胖的评价指标-体质指数的有效性(validity)有关,建议使用腰臀比(waist to hip ratio)^[7]。日本Hisayama研究对668例年龄在65~79岁的社区老人随访17年,结果认为中年期高血压和老年期高血压都是VD发生的危险因素,但它们却不是AD的危险因素^[10]。

流行病学资料显示高脂血症可早发于AD 10~15年^[8],目前认为它是引发AD的独立危险因素。与本研究相似,吕丽华等^[11]小样本研究也未发现AD和VD患者的血清TG、总TC、HDL、LDL水平有显著性差异。Desouza等^[12]对8845例受试者中年期心血管危险因素与老年期痴呆风险之间的相关性进行了分析,发现30年后有721例受试者出现痴呆,其中有中年期高胆固醇血症者的比例明显高于非痴呆者;与胆固醇水平正常者相比,高胆固醇血症者发生痴呆的风险比为1.29。但也有一些研究只发现高胆固醇血症或低高密度脂蛋白血症与VD有一定的相关性,而与AD无关。Mielke等^[13]对392例70岁老年人为期18年的观察研究发现,校正其他因素后,70岁、75岁和79岁时的胆固醇水平升高与79~88岁时的痴呆风险下降显著相关,而甘油三酯水平与痴呆无关。这种老年期高胆固醇血症与痴呆之间的关系之所以与中年期不同,可能是胆固醇检测与痴呆发病之间的时间间隔不同所致。Notkola等^[14]认为,高胆固醇血症是30年后痴呆发病的危险因素,而在痴呆发病前胆固醇水平会有所下降,以致最后的交叉分析发现低胆固醇血症与痴呆存在正相关性。本研究AD组年龄在58~90岁之间,年龄跨度大,年轻的老人较多,而VD组年龄跨度在70~93岁,虽然两组平均年龄都在78岁左右,无统计学差异。这可能影响了最终的血脂结果。

胰岛素抵抗是指胰岛素介导的降血糖能力降低,机体为保护内环境稳定和血糖正常,代偿性胰岛素分泌增加而致高胰岛素血症。胰岛素抵抗被认为是代谢综合征的重要机制。研究表明胰岛素抵抗导致的高血

糖和高胰岛素血症可能通过加速神经元纤维缠结的形成,影响A β 聚集、Tau蛋白的异常磷酸化和诱发炎症等机制促进AD的发生。胰岛素和胰岛素样生长因子在与学习和记忆密切相关的神经元存活、能量代谢和可塑性过程中发挥重要作用^[15-16]。本研究未发现AD与VD之间代表周围性胰岛素抵抗性的指标——Fins、FBS、ISI有显著性差异,这是否提示AD可能是一种缺乏周围性胰岛素抵抗,而仅表现为特异性的中枢神经系统胰岛素缺陷或胰岛素抵抗的“3型糖尿病”^[17]。

PON-2是一种相对分子质量为44 000的蛋白,广泛表达于除血清外的各种组织及细胞质内,包括巨噬细胞。脂蛋白代谢的改变以及氧化应激的异常,是神经系统变性疾病AD的重要原因,PON作为抗氧化酶,可能是通过保护机体对有毒环境暴露而发挥作用。PON-2能够降低细胞内氧化应激水平,阻止细胞介导的LDL氧化作用,还可能参与PON-1、PON-3的减少血管氧自由基的作用,从而对细胞的凋亡及动脉硬化过程产生影响^[18]。

本研究未发现AD和VD患者间PON-2 311位点等位基因频率和基因型分布有统计学差异。Shi等^[19]对中国人群的研究发现,中国人AD患者中PON-2 311C等位基因频率明显增加,通过与apoE ϵ 4相关性研究显示,311C是独立于apoE ϵ 4的危险因子。Klimkowicz-Mrowiec等^[20]报道波兰人群的PON-2 311多态性与散发性AD的风险无关。多数研究报告PON-2 311多态性与脑梗死无关^[21]。

当将AD和VD组分别再按三种不同的PON-2基因型分组,C/C、C/S、S/S各型间代谢综合征组分的比较时,仅在AD患者组中发现S/S型TG浓度高于C/S型,余项比较未发现具有统计学意义的差异。目前关于不同人种的PON-2 311与血脂的关系的研究报道是不一致的。Choumerianou等^[22]认为希腊人的PON-2 311C等位基因与血浆TC、LDL-C及apoB的高水平明显相关。但Mackness等^[23]则认为PON-2 311基因多态性与英国人的血脂水平无关。本研究提示AD患者PON-2 311S纯合子可能与TG水平增高有关,而在VD中则未发现这种趋势。本研究发现C/C型舒张压高于C/S型,差异有显著性,提示PON-2 311C纯合子可能与较高的舒张压有关,但未发现类似的研究报告。以上说明PON-2与血脂代谢、血压的相关性还需要进一步的研究。

本研究可以改进的地方在于进一步提高样本的均一性,采用更新的诊断标准,如2011年NIA-AA联合推出的修订版AD的NINCDS-ADRDA诊断标准,以减少

AD患者中非AD型痴呆的干扰。

参 考 文 献

- [1] Erlich PM, Lunetta KL, Cupples LA. Polymorphisms in the PON gene cluster are associated with Alzheimer disease. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15: 77-85.
- [2] 许宏伟, 赵真, 袁宁, 等. PON2 基因 C311S、G148A 多态性与脑卒中关系的研究. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24: 328-331.
- [3] Pasdar A, Ross-Adams H, Cumming A, et al. Paraoxonase gene polymorphisms and haplotype analysis in a stroke population. *BMC Med Genet*, 2006, 7: 28.
- [4] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志*, 1993, 32: 656-660.
- [5] Festa A, Williams K, Hanley AJ, et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the insulin resistance atherosclerosis study. *Circulation*, 2005, 111: 3465-3472.
- [6] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland coronary prevention study. *Circulation*, 2003, 108: 414-419.
- [7] Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX, et al. Central Obesity in the Elderly is Related to Late-onset Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012, 26: 101-105.
- [8] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol*, 2009, 66: 336-342.
- [9] Stewart R, Masaki K, Xue QL, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Arch Neurol*, 2005, 62: 55-60.
- [10] Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*, 2011, 58: 22-28.
- [11] 吕丽华, 陈燕浩, 王郦. 阿尔茨海默病与血管性痴呆血脂水平及血管性疾病危险因素的研究. *河北医药*, 2011, 33: 20-21.
- [12] Desouza LA, Ladiwala U, Daniel SM, et al. Thyroid hormone regulates hippocampus 5 neurogenesis in the adult rat brain. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 29: 414-426.
- [13] Mielke MM, Zandi PP, Sjgren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*, 2005, 64: 1689-1695.
- [14] Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer disease. *Neuroepidemiology*, 1998, 17: 14-20.
- [15] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama Study. *Neurology*, 2010, 75: 764-770.
- [16] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5: 64-74.
- [17] de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep*, 2009, 42: 475-481.
- [18] Erlich PM, Lunetta KL, Cupples LA. Polymorphisms in the PON gene cluster are associated with Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 77-85.
- [19] Shi J, Zhang S, Tang M, et al. Possible association between Cys311Ser polymorphism of paraoxonase 2 gene and late onset Alzheimer's disease in Chinese. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 120: 201-204.
- [20] Klimkowicz-Mrowiec A, Marona M, Wolkow P, et al. Paraoxonase gene polymorphism and the risk for Alzheimer's disease in the polish population. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31: 417-423.
- [21] Imai Y, Morita H, Kurihara H, et al. Evidence for association between paraox-gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis*, 2000, 149: 435-442.
- [22] Choumerianou DM, Maumus S, Skoumas J, et al. Polymorphisms associated with apolipoprotein B levels in Greek patients with familial hypercholesterolemia. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44: 799-806.
- [23] Mackness B, Meelduff P, Mackness MI. The paraoxonase2 310 polymorphism is associated with the presence of microvascular complications in diabetes mellitus. *J Intern Med*, 2005, 258: 363-368.

(收稿日期: 2012-02-03)

(本文编辑: 戚红丹)

沐楠, 徐世超, 饶冬萍, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者的代谢综合征和对氧磷酶-2 基因 311 多态性研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(15): 4238-4242.