

脑内表达的 *CYP450* 基因参与内源性物质代谢研究进展

杨辛兰, 吕 丹, 张连峰*

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京协和医学院比较医学中心, 卫计委人类疾病比较医学重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 为一类亚铁血红素蛋白超家族, 其参与多种内源性 & 外源性物质 (食物成分、药物及污染物等) 的代谢与活化。关于 *CYP450* 基因, 以往的研究主要集中在药物代谢方面, 近年来的研究发现 *CYP450* 家族成员的作用不仅仅局限于药物代谢, 还参与多种疾病的发生及发展进程, 包括帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、癌症、心肌病及心衰等。目前, 关于脑组织内 *CYP450* 家族成员参与内源物质代谢的过程及机制尚不十分清楚。本文特总结了脑内表达的 *CYP450* 基因对机体内源物质代谢的研究进展, 以期探索脑内表达的 *CYP450* 基因的作用提供新的思路。

【关键词】 脑组织; 细胞色素 P450; 内源物质; 代谢

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2018) 01-0113-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.01.020

Research progress of *CYP450* genes expressed in brain involved in the metabolism of endogenous substances

YANG Xinlan, LV Dan, ZHANG Lianfeng*

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, National Health and Family Planning Commission (NHFP) of P. R. C; Beijing 100021, China)

【Abstract】 Cytochrome P450 (CYP450) is a superfamily of heme-thiolate proteins, which is involved in the metabolism and activation of various endogenous and exogenous substances, including food, drugs and pollutants. Previous studies of the *CYP450* genes mainly focused on their function in drug metabolism. However, in recent years, studies have found that *CYP450* are also involved in the development and progression of various diseases, including Parkinson's disease (PD), cancer, cardiomyopathy and heart failure (HF). By far, the process and related mechanisms of *CYP450* in the metabolism of endogenous substances in brain tissues has not been clarified yet. In this paper, we summarized the research progress of *CYP450* genes involved in the metabolism of endogenous substances, in order to provide a new idea for the exploration of the functions of *CYP450* genes expressed in the brain.

【Key words】 brain tissues; cytochrome P450; endogenous substances; metabolism

[基金项目] 北京市自然科学基金 (编号: 5172027); 国家自然科学基金 (编号: 31301932)。

[作者简介] 杨辛兰 (1992 —), 女, 硕士研究生, 专业: 比较医学。E-mail: bsuyxl@sina.com

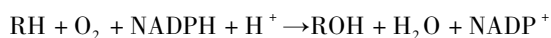
[通信作者] 张连峰, 男。E-mail: zhanglf@cnilas.org

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 为一类亚铁血红素蛋白超家族, 由进化上保守的基因编码, 广泛分布于植物、动物、真菌和部分细菌内, 甚至病毒中, 目前已经确定的 CYP450 蛋白已接近 20 万种^[1-2]。目前在小鼠中已经发现 103 个 CYPs, 大鼠中已经发现 89 个 CYPs^[3]。人类 CYP450 基因包括 18 个家系, 43 个亚系, 共 57 个基因和 59 个假基因。在小鼠、大鼠、兔和犬等常用哺乳类实验动物中, CYP450 基因与人类更接近, 但存在部分基因差异和表达谱差异, 如 CYP2D 亚家族在大鼠中有 6 个同型 (CYP2D1-5 和 CYP2D18), 但在人类中只有 CYP2D6 一种有代表性的异形体^[4], 这也正是动物与人类对部分药物毒性反应不一致的原因之一。大部分 CYP450 蛋白具有单加氧酶活性, 参与多种内源性物质和外源性物质 (食物成分、药物及污染物等) 的代谢与活化。因为 CYP450 是药物代谢的关键酶, 与药物有效性及毒性等关系密切, 所以以往的研究主要集中在药物代谢方面。

近几年的研究发现, CYP450 的作用不仅仅局限于药物代谢, 其还参与多种疾病的发生及发展过程, CYP450 基因介导的机体内源物质代谢涉及阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD)、雷夫叙姆病 (Refsum disease, RD)、白质营养不良 (X-linked adrenoleukodystrophy, X-ALD) 等疾病^[5-7]。因此, CYP450 家族成员对机体内源物质的代谢及其病理生理功能, 已逐渐引起学者的广泛关注。所以本文特总结了脑内表达的 CYP450 基因及其参与酮体、脂肪酸、固醇类激素及其他内源性物质代谢的研究进展。

1 脑内表达的 CYP450 基因

在哺乳动物细胞中, CYP450 成员主要分布在微粒体、内质网和线粒体内膜上, 其中 CYP2E1 在微粒体、内质网和线粒体内膜上都有分布。CYP450 可分为微粒体 CYP450 系统和线粒体 CYP450 系统。其中, 微粒体 CYP450 需要一类 P450 还原酶的协助来完成电子传递过程, 而线粒体 CYP450 系统需要一类皮质铁氧蛋白协助来完成电子传递过程, 二者都需要氧气和 NADPH, 总反应式如下:



CYP450 基因在多种组织中表达, 且同一个基因在不同物种中的组织分布有一定的差异性。根据人类、小鼠、大鼠和犬的相关研究数据, CYP1A、

CYP1B、CYP2B、CYP2C、CYP2D、CYP2E1、CYP2J、CYP2U、CYP3A 及 CYP4A 等基因在脑组织中表达^[8-10]。部分基因在脑中广泛表达, 且不同区域表达水平不同。而另一部分基因具有区域表达特异性, 例如 CYP2B 在皮层的星型胶质细胞高表达, CYP2D 在锥体神经元表达, CYP2D6 主要在颗粒层表达等。

除了参与抗抑郁类、抗精神病类及止痛类等相关药物的代谢过程, 以及参与外源物代谢而产生神经毒性作用外, 脑内表达的 CYP450 基因还参与酮体、脂肪酸、固醇类激素及神经递质等内源物质的代谢过程。

2 脑内 CYP450 基因与酮体代谢

丙酮是酮体的主要成分, 体外研究证实, 脑组织内 CYP2E1 和 CYP3A 可以将丙酮转化为丙酮醇, 进而转化为丙酮醛^[11]。反应式如下:



丙酮醇和丙酮醛都可进入到糖异生途径, 研究表明将小鼠的 CYP2E1 基因敲除, 会造成丙酮代谢障碍, 并引起血液中丙酮的积累^[12]。

在生理状态下, 脑内主要能量来源是葡萄糖。但在病理状态下, 例如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发病早期, 脑内普遍存在葡萄糖代谢率减退现象, 而此时酮体成为 AD 脑组织的替代能源^[6]。所以, 酮体代谢与 AD 脑组织的神经元能量供应关系极为密切。此外, 研究表明, 酮体具有抗惊厥作用, 生酮饮食是目前控制难治性癫痫的一种重要方法^[13-14]。酮体代谢并不仅仅是能量代谢的基础, 因为酮体在许多组织中也可以作为脂质和甾醇生物合成的基质, 包括发育中的大脑、哺乳期的乳腺和肝脏^[15]。

3 脑内 CYP450 基因与脂肪酸代谢

脂肪酸在 C-端的 ω -羟化 (ω -hydroxylation) 是 CYP450 催化的一类氧化反应, 形成单羟或二羟脂肪酸, 随后进入 β -氧化途径产生乙酰辅酶 A, 乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环产生 ATP。所以脂肪酸在 ω -羟化是脂肪酸代谢的关键环节, 同时可防止一些脂肪酸毒性^[16]。在人类、小鼠、大鼠、兔和犬等常用哺乳类实验动物中, CYP450 催化的 ω -羟化反应涉及月桂酸、花生四烯酸、十八炔酸等几乎所有脂

肪酸^[17]。

脑组织内的 CYP2E1、CYP2J、CYP2U、CYP3A 及 CYP4A 参与脂肪酸的 ω -羟化反应和环氧化反应。以花生四烯酸和花生四烯酸衍生物为例, CYP2J2 是主要的花生四烯酸表氧化酶^[18], 可以催化花生四烯酸的 5~6 位、8~9 位、11~12 位和 14~15 位碳原子氧化, 形成不同位置的环氧二十碳三烯酸 (EETs)。CYP2E1、CYP2U、CYP3A 和 CYP4A 都有脂肪酸 C-端 ω -羟化活性, 可以催化花生四烯酸、环氧二十碳三烯酸、5-羟花生四烯酸、白三烯及脂氧素等花生四烯酸衍生物 20 位碳原子的羟化^[19-20]。

脂肪酸的羟化除了促进脂肪酸代谢产生能量之外, 还参与脂类生物活性物质的合成与代谢, 例如, 维生素 A、E、K, 大麻素, 花生四烯酸, 环氧二十碳三烯酸及白三烯等物质的代谢, 调节血管离子转运、睡眠、神经炎症等病理生理过程。其中 CYP3A 和 CYP4A 对花生四烯酸为原料的生物活性物质的合成尤为关键。

4 脑内 CYP450 基因与固醇类激素代谢

CYP450 主要通过胆固醇的侧链断裂酶活性将胆固醇转化为孕烯醇酮, 再通过 11、18 及 21 位碳原子羟化和 18 位甲基氧化等步骤参与固醇类激素的合成, 包括 26 种雄激素、雌激素、孕酮及肾上腺皮质激素等。在肾上腺和性腺中表达的 CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17A1、CYP21A1 及 CYP19A 等是参与固醇类激素合成的主要 CYP450 成员^[21-23]。

脑组织中表达的 CYP1A、CYP1B、CYP2B、CYP2C 和 CYP2D 也具有固醇类激素的羟化酶活性^[24-25]。其中 CYP2C 和 CYP2D 在脑中对固醇类激素代谢的作用研究较多^[26-27]。CYP1A、CYP1B 及 CYP2B 等在脑组织中对固醇类激素代谢的研究相对较少^[23], 今后需要更精细的生化研究, 以阐明 CYP1A、CYP1B 及 CYP2B 对固醇类激素代谢的具体作用环节和生理作用。

5 CYP450 基因与其他内源性物质代谢

多巴胺是哺乳动物大脑中主要的儿茶酚胺类神经递质, 合成多巴胺的脑区及其纤维投射组成四条通路: ①黑质纹状体束; ②中脑边缘系统束; ③中脑皮质束; ④结节漏斗束。多巴胺对运动控制起重

要作用, 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是由于多巴胺能神经元变性引起严重的多巴胺减少所致。在经典途径中, 多巴胺是由苯丙氨酸合成的, 它通过苯丙氨酸羟化酶转化成酪氨酸, 然后被酪氨酸羟化酶转化为二羟基苯丙氨酸 (L-DOPA); 后者被芳香氨基酸脱羧酶转化为多巴胺^[28]。然而, 除这条途径外, CYP2D 与内源性化合物的代谢有关, 如花生四烯酸乙醇胺和神经递质^[29-31], 可以将酪胺转化为多巴胺, 被报道为帕金森氏病^[7]和精神疾病的危险因素^[32]。大脑中 CYP2D 活动最活跃的时刻是 PD 患者的黑质纹状体路径开始时达到的^[33]。另外研究表明, CYP2E1 可以调节多巴胺释放和自由基生成^[34]。

脑血清素与精神疾病 (如抑郁症、焦虑及精神分裂症) 的病理生理学以及精神类药物 (如抗抑郁药物、抗焦虑药物及抗精神病药物) 的作用机制有关^[35]。研究表明, 血清素可能由 5-甲氧色胺在大鼠脑微粒体 O-去甲基化产生, CYP2D 亚型 (2D1/2/4/D18) 能催化该反应, 使褪黑激素-血清素的循环关闭。因此, 大脑 CYP2D 可能会积极地影响吲哚胺和褪黑素的正常水平, 两者都具有抗抑郁性^[36]。目前认为, 酒精或尼古丁可以诱导脑内 CYP2D6^[37-38], CYP2D6 多态可能影响人的性格特征^[39], Miller 等研究了慢性乙醇自我管理和尼古丁治疗对非洲绿猴 CYP2D 表达的独立和综合作用^[40], 发现在猴子体内, 乙醇和尼古丁会增加大脑 CYP2D 蛋白水平, 提示神经退行性疾病和人格可能会受到饮酒和尼古丁的影响, 表明 CYP2D 在大脑内源性神经活动基质的新陈代谢方面的重要性。

综上, 神经退行性变是对人类威胁最大的中枢神经系统疾病, PD 和 AD 是其中最主要的两种。PD 是黑质多巴胺分泌神经元丢失引起运动障碍的一类疾病, 而 CYP2D6 基因异常是 PD 的危险因素, CYP2D6 可能是 PD 的保护因子^[41-42]。AD 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病, 临床表现为进行性记忆减退和认知障碍, 主要神经病理表现为大脑皮质萎缩, 神经细胞丧失, 细胞外存在大量由淀粉样蛋白组成的老年斑 (senile plaques, SP) 以及神经细胞内神经纤维丝缠结。目前, 更多的学者倾向于认为 AD 是代谢性疾病, 其中 CYP19、CYP46、CYP2J、CYP17 及 CYP2D 等基因多态性与 AD 易感性有关^[43-47]。

总之, CYP450 基因对脑组织内源物质代谢的作

用体现在外源药物、毒性物质代谢、能量代谢及生物活性物质代谢等多个层面上^[8,15,18,24,26,34,39,48-49]。然而,关于 CYP450 在脑组织中对内源物质代谢的作用,目前我们的了解还很肤浅,尤其是在酮体代谢和脂肪酸氧化对能量供应的影响方面,更需要建立全面的基因工程修饰动物模型工具,同时结合生物化学和病理学分析手段,深入研究 CYP450 在脑组织中的作用机制。这些研究皆有助于我们对于 AD 及 PD 等退行性神经系统疾病的了解和治疗。

参考文献:

- [1] Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans [J]. *Curr Drug Metab*, 2002, 3(6): 561-597.
- [2] Lamb DC, Lei L, Warrilow AG, et al. The first virally encoded cytochrome P450 [J]. *J Virol*, 2009, 83(16): 8266-8269.
- [3] Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants [J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(1): 1-18.
- [4] Chow T, Imaoka S, Hiroi T, et al. Developmental changes in the catalytic activity and expression of CYP2D isoforms in the rat liver [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(2): 188-192.
- [5] Edson KZ, Rettie AE. CYP4 enzymes as potential drug targets: focus on enzyme multiplicity, inducers and inhibitors, and therapeutic modulation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE) synthase and fatty acid ω -hydroxylase activities [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(12): 1429-1440.
- [6] Moya-Alvarado G, Gershoni-Emek N, Perlson E, et al. Neurodegeneration and Alzheimer's disease (AD). What can proteomics tell us about the Alzheimer's brain? [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15(2): 409-425.
- [7] Gołęb-Janowska M, Honeczarenko K, Gawrońska-Szklarz B, et al. CYP2D6 gene polymorphism as a probable risk factor for Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2007, 41(2): 113-121.
- [8] Stamou M, Wu X, Kania-Korwel I, et al. Cytochrome P450 mRNA expression in the rodent brain: species-, sex-, and region-dependent differences [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(2): 239-244.
- [9] Ferguson CS, Tyndale RF. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(12): 708-714.
- [10] Meyer RP, Gehlhaus M, Knoth R, et al. Expression and function of cytochrome P450 in brain drug metabolism [J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(4): 297-306.
- [11] Koop DR, Casazza JP. Identification of ethanol-inducible P-450 isozyme 3a as the acetone and acetol monooxygenase of rabbit microsomes [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(25): 13607-13612.
- [12] Bondoc FY, Bao Z, Hu WY, et al. Acetone catabolism by cytochrome P450 2E1: studies with CYP2E1-null mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(3): 461-463.
- [13] Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014, 69(10): 699-705.
- [14] Ruskin DN, Masino SA. The nervous system and metabolic dysregulation: Emerging evidence converges on ketogenic diet therapy [J]. *Front Neurosci*, 2012, 6: 33.
- [15] Morris AA. Cerebral ketone body metabolism [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2005, 28(2): 109-121.
- [16] Johnson AL, Edson KZ, Totah RA, et al. Cytochrome P450 ω -hydroxylases in inflammation and cancer [J]. *Adv Pharmacol*, 2015, 74: 223-262.
- [17] Draye JP, Vamecq J. The gluconeogenicity of fatty acids in mammals [J]. *Trends Biochem Sci*, 1989, 14(12): 478-479.
- [18] Konkel A, Schunck WH. Role of cytochrome P450 enzymes in the bioactivation of polyunsaturated fatty acids [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1814(1): 210-222.
- [19] Gandhi AV, Saxena S, Relles D, et al. Differential expression of cytochrome P450 omega-hydroxylase isoforms and their association with clinicopathological features in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(Suppl 3): S636-S643.
- [20] Chuang SS, Helvig C, Taimi M, et al. CYP2U1, a novel human thymus- and brain-specific cytochrome P450, catalyzes ω - and (ω -1)-hydroxylation of fatty acids [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 6305-6314.
- [21] Niwa T, Murayama N, Imagawa Y, et al. Regioselective hydroxylation of steroid hormones by human cytochromes P450 [J]. *Drug Metab Rev*, 2015, 47(2): 89-110.
- [22] Luu-The V. Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137: 176-182.
- [23] Moon JY, Kang SM, Lee J, et al. GC-MS-based quantitative signatures of cytochrome P450-mediated steroid oxidation induced by rifampicin [J]. *Ther Drug Monit*, 2013, 35(4): 473-484.
- [24] Hedlund E, Gustafsson JA, Warner M. Cytochrome P450 in the brain; a review [J]. *Curr Drug Metab*, 2001, 2(3): 245-263.
- [25] Ferguson CS, Tyndale RF. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(12): 708-714.
- [26] Wang X, Li J, Dong G, et al. The endogenous substrates of brain CYP2D [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724: 211-218.
- [27] Lee AJ, Cai MX, Thomas PE, et al. Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome P450 isoforms [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(8): 3382-3398.
- [28] Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine

- by CYP2D6 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 249 (3): 838–843.
- [29] Snider NT, Sikora MJ, Sridar C, et al. The endocannabinoid anandamide is a substrate for the human polymorphic cytochrome P450 2D6 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 327(2): 538–545.
- [30] Ozdemir V, Gunes A, Dahl ML, et al. Could endogenous substrates of drug-metabolizing enzymes influence constitutive physiology and drug target responsiveness? [J]. Pharmacogenomics, 2006, 7(8): 1199–1210.
- [31] Yu AM, Idle JR, Herraiz T, et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase [J]. Pharmacogenetics, 2003, 13(6): 307–319.
- [32] Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, et al. Molecular diversity at the CYP2D6 locus in healthy and schizophrenic southern Brazilians [J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(9): 1457–1466.
- [33] Bromek E, Haduch A, Daniel WA. The ability of cytochrome P450 2D isoforms to synthesize dopamine in the brain: an *in vitro* study [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 626(2–3): 171–178.
- [34] Shahabi HN, Andersson DR, Nissbrandt H. Cytochrome P450 2E1 in the substantia nigra: relevance for dopaminergic neurotransmission and free radical production [J]. Synapse, 2008, 62(5): 379–388.
- [35] Waider J, Araragi N, Gutknecht L, et al. Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective [J]. Psychoneuroendocrinology, 2011, 36(3): 393–405.
- [36] Haduch A, Bromek E, Sadakierska-Chudy A, et al. The catalytic competence of cytochrome P450 in the synthesis of serotonin from 5-methoxytryptamine in the brain: an *in vitro* study [J]. Pharmacol Res, 2013, 67(1): 53–59.
- [37] Yue J, Miksys S, Hoffmann E, et al. Chronic nicotine treatment induces rat CYP2D in the brain but not in the liver: an investigation of induction and time course [J]. J Psychiatry Neurosci, 2008, 33(1): 54–63.
- [38] Mann A, Miksys S, Lee A, et al. Induction of the drug metabolizing enzyme CYP2D in monkey brain by chronic nicotine treatment [J]. Neuropharmacology, 2008, 55(7): 1147–1155.
- [39] González I, Peñas-Lledó EM, Pérez B, et al. Relation between CYP2D6 phenotype and genotype and personality in healthy volunteers [J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(7): 833–840.
- [40] Miller RT, Miksys S, Hoffmann E, et al. Ethanol self-administration and nicotine treatment increase brain levels of CYP2D in African green monkeys [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(12): 3077–3088.
- [41] Elbaz A, Levecque C, Clavel J, et al. CYP2D6 polymorphism, pesticide exposure, and Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 430–434.
- [42] Mann A, Miksys SL, Gaedigk A, et al. The neuroprotective enzyme CYP2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(9): 2160–2171.
- [43] Garcia AN, Muniz MT, Souza e Silva HR, et al. Cyp46 polymorphisms in Alzheimer's disease: a review [J]. J Mol Neurosci, 2009, 39(3): 342–345.
- [44] Butler HT, Warden DR, Hogervorst E, et al. Association of the aromatase gene with Alzheimer's disease in women [J]. Neurosci Lett, 2010, 468(3): 202–206.
- [45] Yan H, Kong Y, He B, et al. CYP2J2 rs890293 polymorphism is associated with susceptibility to Alzheimer's disease in the Chinese Han population [J]. Neurosci Lett, 2015, 593: 56–60.
- [46] Corbo RM, Gambina G, Broggio E, et al. Association study of two steroid biosynthesis genes (COMT and CYP17) with Alzheimer's disease in the Italian population [J]. J Neurol Sci, 2014, 344(1–2): 149–153.
- [47] Lu Y, Qin X, Li S, et al. Quantitative assessment of CYP2D6 polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis [J]. J Neurol Sci, 2014, 343(1–2): 15–22.
- [48] Xing Y, Jia JP, Ji XJ, et al. Estrogen associated gene polymorphisms and their interactions in the progress of Alzheimer's disease [J]. Prog Neurobiol, 2013, 111: 53–74.
- [49] Li L, Yin Z, Liu J, et al. CYP46A1 T/C polymorphism associated with the APOE ϵ 4 allele increases the risk of Alzheimer's disease [J]. J Neurol, 2013, 260(7): 1701–1708.

[收稿日期]2017-08-04