

# 阿尔兹海默病的整合数据库进展

## 摘要:

阿尔兹海默病(AD, Alzheimer Disease)是一种神经退行性疾病，在老年人群众发病率较高，我国正面临老龄化问题，对 AD 的科学探究具有十分重要的现实意义。AD 的外周血转录组研究对发现该疾病的早期诊断生物标志物提供了重要帮助，AD 的脑组织转录组研究可以帮助人们更加清楚的理解其致病机理。总结前人的 AD 相关研究经验，构建 AD 相关的在线数据库会为更多的研究者探索提供有意义的借鉴。为此，我们有必要总结阿尔兹海默病的整合数据库进展。

关键词: 阿尔兹海默病 数据库

阿尔茨海默病(AD, Alzheimer Disease)，又叫老年性痴呆，是一种常见的发生于中枢神经系统的退行性神经疾病，其临床表现主要为进行性认知障碍和记忆力损害。AD 会导致大量神经细胞死亡，从而破坏人正常记忆、思维能力，甚至最终使患者丧失脑生理功能和基本的生活自理能直至死亡。AD 分为两种类型；家族型 AD 和散发型 AD。家族型是少见型，发病年龄较早（通常在 65 岁之前）[1]。它是一种常染色体显性遗传病，遗传因素为主导因素。与 21 号染色体 APP 基因，14 号染色体 PSEN1 基因，1 号染色体 PSEN2 基因突变相关。散发型是常见型（占到 AD 疾病的 97% 以上），发病年龄较晚（通常 65 岁以后），遗传因素与环境因素共同作用，致病机制复杂，与 19 号染色体以及 APOE 基因 e 位点多态性相关。

## 研究背景

AD 疾病系统层面的研究主要包括遗传研究和转录组研究。早期遗传学研究的结果已经构建了很多数据库[2]。全基因组关联分析揭示的更多晚发型 AD 的更可信的结果，这些结果显示 21 个基因对 LOAD 具有中度的风险或者保护性[3]。同时，过去十五年来脑转录组研究已经证明 AD 基因失调的保守模式，包括下调的神经元功能和上调的免疫应答[4]。所有这些系统层面的发现对鉴定关键的 AD 基因都是一种有价值的资源。

过去十年来，阿尔兹海默病遗传学关联研究的系统元分析已经有研究者进行过并且收录这些结果的数据库已经建成和不断更新[2]。由于 AD 疾病的复杂性，我们整理在线数据库，这个数据库将提供更多更详细的专注于 AD 疾病并且提供更加友好的用户界面。它可以帮助研究者为了进一步的 AD 研究筛选候选基因，发现疾病进程中的重要基因和在基因表达层面理解疾病的机制。

## AlzBiomarker 数据库

在瑞典哥德堡大学 Bob Olsson 领导的研究人员报道了迄今为止公布的阿尔茨海默病液体生物标志物数据的最全面的元分析。研究人员搜集了 30 年来关于 15 种脑脊液和血浆 AD 和神经退行性疾病标记物研究的文献。从 4000 多份出版物中，他们发现符合纳入标准的 231 篇，获得了 15699 名 AD 患者和 13018 名对照的数据。

该研究的数据在 Alzforum 的开放式访问 AlzBiomarker 数据库中进行策划，并将在 Alzforum 网络研讨会上发布。在 AlzBiomarker 数据库上了解 AD 生物标记元分析

## AlzPedia 数据库

AlzPedia 包含了阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病的病理生理学中涉及的各种基因和蛋白质的简要概述。它将随着时间的推移而不断扩大并定期更新，以反映当前的知识状态。

## AlzRisk 数据库

AlzRisk 数据库[5]是来自已发表流行病学报告的一项研究结果汇总，用于评估阿尔茨海默病的环境和其他非遗传风险因素。对于数据库中包含的每个风险因素，都包括研究的关键特征摘要以及解释性评论。随机效应荟萃分析是从至少四个独立样本中获得可比数据时进行的。

AlzRisk 数据库旨在提供全面，公正的，集中的，公开可用的和定期更新的流行病学报告集合，用于评估定义明确的研究队列中阿尔茨海默病（AD）的环境（即非遗传）风险因素。通过与每个队列研究联系并通过文献的系统回顾进行补充来确定合格的出版物。对数据库的补充正在进行中，新的风险因素，目前涵盖的风险因素的更新以及未来一年要添加的其他功能。

## 抗体数据库

该数据库包含有关阿尔茨海默氏病和相关神经退行性疾病研究相关抗体的信息。包括市售抗体以及来自学术实验室和其他私人来源的抗体。

## 脑银行数据库

这个数据库列出了世界各地的脑库，这些脑库收集来自各种神经退行性疾病和正常老化

控制的中枢神经系统组织。银行与世界各地的合格研究人员共享样本和随之而来的人口和临床信息。许多大脑库作为大型财团的一部分运营，维持其合并持股的虚拟库存，并提供一个中央门户网站以将组织请求与当地供应相匹配。

## 遗传学数据库

### ALZGENE 数据库

AlzGene 数据库是已发表的阿尔茨海默氏病遗传学关联研究的集合，对至少三个病例对照样本中的基因型数据进行多态性随机效应荟萃分析[6]。

### HEX (HEALTHY EXOMES) 数据库

健康的外显子组数据库是预测对年龄相关的神经退行性脑疾病是良性的遗传变体的储存库。它包含来自 60 岁以上的近 500 个人的全外显子组测序结果，他们在死亡时没有神经退行性疾病诊断或疾病相关的神经病理学。这个数据库提供了一个独特的老年人参考队列，没有神经退行性疾病的证据。HEX 数据库是与 Jose Bras 和伦敦大学学院的 Rita Guerreiro 合作开发的。

## 突变数据库

该数据库是阿尔茨海默氏病相关基因变体的储存库。目前，它包括与常染色体显性 AD (APP, PSEN1, PSEN2) 相关的三个基因以及两个通过遗传学或编码蛋白质的神经病理学 (TREM2 和 MAPT) 与 AD 相关的基因。目标是提供这些基因中罕见变异的综合列表，从致病到良性，并简要概述文献报道的任何相关临床特征、神经病理学和功能影响。

## 讨论

2015 年，全球约有 2980 万人拥有 AD[7]。它通常始于 65 岁以上的人，尽管 4% 至 5% 的病例是在此之前开始的早发性阿尔茨海默病[1]。它影响 65 岁及以上人群的约 6%。2015 年，痴呆导致约 190 万人死亡[8]。在发达国家，AD 是成本最高的疾病之一[9]。

我们总结了生物标志物数据库，AlzPedia 数据库，AlzPedia 数据库，AlzRisk 数据库，抗体数据库，脑银行数据库，遗传学数据库和突变数据库。总结前人的 AD 相关研究经验，构建 AD 相关的在线数据库会为更多的研究者探索提供有意义的借鉴。为此，研究兹海默病的整合数据库进展有着重要的意义。

## 参考文献

1. Mendez MF: **Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD.** *Archives of medical research* 2012, **43**(8):677-685.
2. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE: **Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database.** *Nature genetics* 2007, **39**(1):17-23.
3. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, DeStafano AL, Bis JC, Beecham GW, Grenier-Boley B *et al.* **Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease.** *Nature genetics* 2013, **45**(12):1452-1458.
4. Zhang B, Gaiteri C, Bodea LG, Wang Z, McElwee J, Podtelezhnikov AA, Zhang C, Xie T, Tran L, Dobrin R *et al.* **Integrated systems approach identifies genetic nodes and networks in late-onset Alzheimer's disease.** *Cell* 2013, **153**(3):707-720.
5. Weuve J, McQueen MB, Blacker D. The AlzRisk Database. Alzheimer Research Forum. Available at: <http://www.alzforum.org>.
6. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. (2007) "Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database." *Nat Genet* 39(1): 17-23.
7. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016, **388**(10053):1545-1602.
8. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016, **388**(10053):1459-1544.
9. Bonin-Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, Gold G, Michel JP: **[The economical impact of dementia].** *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 2005, **34**(1):35-41.