

拥有积极健康的老年生活,这正是老年人所期盼的目标!

## 6 参考文献

- 郭念锋. 心理咨询师. 国家职业资格培训教程(上册) [M]. 北京: 民族出版社, 2002: 169-173.
- 吴振云, 许淑莲, 李娟. 老年心理健康问卷的编制 [J]. 中国临床心理学杂志, 2002; 10(1): 1-3.
- 关念红, 唐济湘, 易欢琼, 等. 高校离退休老人心理状况与家庭特征的相关性研究 [J]. 中国民政医学杂志, 1999; 11(3): 164-166.
- 李权超, 何英强, 胡葱, 等. 军队离退休干部心理状况分析 [J]. 中国老年学杂志, 2001; 21(2): 145-146.
- 赵春元, 丁素荣, 张宝华, 等. 3099 位老年人心理健康水平及相关因素分析 [J]. 山东医科大学学报(社科版), 1998; 1: 41-42.
- 吴振云. 我国老年人的心理状况及其相关因素和改善措施. 见: 陈可冀主编. 老龄化中国: 问题与对策 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 90-110.
- 吴振云. 我国的老年心理学研究 [J]. 中国老年学杂志, 1995; 15(5): 305-308.
- 陈学涛. 《中国大百科全书》(心理学卷) [M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 1991: 442.

[2003-10-15 收稿]

# 认知年老化的行为遗传学研究进展

韩布新 (中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101)

〔关键词〕 认知年老化; 行为遗传学; 老年性痴呆

〔中图分类号〕 R394 R749.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9202(2003)12-0801-02

行为遗传学(Behavior genetics, BG)也称心理遗传学(Psychogenetics),是结合心理学和遗传学理论、知识和技术,系统探讨基因型与表现型之间的关系,以及环境因素在各种关系中的相对作用。这不仅有助于了解行为学测验的结构,还可了解测验之间关联,以及遗传与环境因素对认知及健康(比如AD的发病)的相对影响。100年来的研究证实基因的确影响人类的人格、认知风格和精神障碍,且遗传可解释从婚姻、职业态度到尿床、怯生等各类行为30%~70%的总变异<sup>[1]</sup>。

行为遗传学研究方法主要有家谱法(pedigree method)、孪生子法(twin method)、群体调查分析法(analysis of population investigation)、细胞遗传学方法(cytogenetic method)、动物繁殖法、条件性基因调控技术[conditional gene manipulation,包括转基因和基因敲除(knock-out)]。本文简要介绍认知年老化的遗传标记及老年性痴呆的遗传机理方面的研究进展。

## 1 认知年老化与老年性痴呆的遗传机理

健康老龄化的主要含义是长寿并保持良好认知能力<sup>[2]</sup>。从人口老龄化的现状、功能基因组研究方法学的进展和已经取得的研究成果来看,研究人类认知毕生发展在多大程度上受遗传因素影响的时机已经成熟。Petrill等<sup>[3]</sup>证实g因素(与不同认知测验成绩高相关的一般智力)不仅反映速度负荷随增龄而增加,而且遗传对g因素的影响也不断增加,即遗传对速度有影响。换句话说,认知能力(特别是那些与速度相关者)之间的关系受遗传因素的影响不断增加。近期我国遗传学家发现中国广西人群中转铁蛋白基因多肽与LOAD显著相关,且75岁以上携带者的患病概率显著增加;与此相反,75岁以上携带载脂蛋白第4等位基因(ApoE4)这一已知LOAD危险因子的老年人群,患病概率却逐渐变小。这说明该基因表达有“开/关”年龄,并因此控制携带者是否发病。

每个基因的作用(是否或何时表达)受个体所处的生物(年龄、身体素质状态等)、环境因素(压力、饮食习惯等)的复合影响。所有成人都经历过的青春期即是典型的由多基因表达(分别控制身高、性征等)的发育过程。由于环境是不断变化的,故毕生发展过程中环境和遗传因素的相对重要性也在不断发展变化之中。关于遗传与环境相互作用的几个纵向研究多关于儿童或老年遗传力发展,以中青年为研究对象的只有零星报道。根据现有研究结果,遗传力的发展曲线是30岁以前呈上升趋势,31~50岁为平台期,51岁之后则呈下降趋势。相应地,环境因素的影响则呈相反趋势(尽管在老年阶段作用已不显著)。共享因素在个体发育早期尤其重要。

Finkel等<sup>[4]</sup>使用群组序列(cohort-sequential)设计得到的结果稍有不同:54~69岁期间,遗传与环境因素对一般认知能力的影响相对稳定;而70岁以后遗传因素的影响显著下降,而环境因素稍有上升——说明老年人遗传力下降主要是由于遗传变异减少所致。

已有许多研究证明,淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、早老蛋白1(presenilin-1, PS-1)、早老蛋白2(presenilin-2, PS-2)、载脂蛋白(ApoE, apolipoprotein)和线粒体DNA等与AD相关。上述前四种基因对于AD的解释率总和为50%。尽管中国汉族人群患AD的百分率显著低于美国、英国和日本人群,但在东、西方不同人群中均已证实ApoE4与散发性和家族性迟发性痴呆(Late-onset AD, LOAD)有关,并且有“剂量效应”,即携带ApoE4纯合子者,患AD的可能性比携带杂合子者的高。

近年Nature、Science周刊对APP(淀粉样蛋白)、PS1和PS2与SDAT关系的研究报道较多。这些基因在人类认知正常老化与病理性老化过程中起什么作用?这些正是当前深入探讨的热点领域。在结构基因组工作顺利完成,功能基因图谱的绘制将是研究的主要目的,确定特定认知功能与行为的相关基因(组)已成为近期心理学和行为遗传学跨学科研究的前沿<sup>[5]</sup>。对于痴呆病人认知障碍与基因表型关联研究,将从另一

基金项目:中国科学院生物科学与技术支持项目(STZ-01-03)

作者简介:韩布新(1966-),男,博士,副研究员,从事老年心理学研究。

个角度为早期诊断指标的筛选提供线索。

Erik Kandel 等<sup>[6]</sup>因对记忆细胞机制(突触传递)的突破性研究获得 2002 年 NOBEL 生理和医学奖。对于记忆障碍的相关基因研究,在分子水平上探讨大脑结构与认知功能的关系刚刚开始。由于认知障碍是 AD 的典型症状,因此有研究探讨了 AD 相关基因 ApoE 与记忆系统的关系,并发现 ApoE 与情境记忆(特别是动作记忆)显著相关<sup>[7]</sup>。Raber 等<sup>[8]</sup>发现带有 ApoE4 人类转基因鼠空间记忆能力下降,而带有 ApoE3 者则没有这种表现,即 ApoE4 与认知老化显著相关。马永兴等<sup>[9]</sup>采用韦氏记忆量表(WMS)测定 6 000 名中、老年人,发现 70% 有记忆障碍,但认知功能障碍与 ApoE4 不相关。不同研究之间的差异可能是由于认知障碍测量方法的不同所导致。

其他与 AD 发病独立或相关起作用的基因还有:  $\alpha$ -抗糜蛋白酶( $\alpha$ -1-antichymotrypsin gene, AACT)、极低密度脂蛋白受体(very low density lipoprotein receptor, VLDL-R)和非淀粉样前体(non-amyloid precursor, NACP)等,但它们的作用机制及其与认知老化的关系尚有待进一步研究。此外,目前已知有 6 种血清多型蛋白(serum protein polymorphisms)与记忆功能有关。它们分别是:补体(complement)C3、触珠蛋白(haptoglobin, HP)、裂解素 B(properdin factor B)、血清类粘蛋白(orosomucoid, ORM1)、群体特异成分(group-specific components, GC)和转铁蛋白(transferrin)C。其中 C3 和 HP 与情节记忆显著相关且有性别差异,说明后者是受性别决定的多维可遗传物质<sup>[8]</sup>。

## 2 讨论

后基因组时代的行为遗传学研究有两个特点:一是技术密集, PET、MRI 遗传工程、行为科学等多学科方法交叉,以行为学观察为重点;二是多层次控制与观察(从基因到细胞、细胞群、器官、有机体整体)功能。比如采用“转基因技术”给老鼠加入一个额外的基因 NR2B 后,老鼠变得聪明了——6 项行为学指标(尤其是学习和记忆)均明显优于普通小鼠。

目前相关研究主要集中在人格或认知的个体差异,这是心理学家的思维定势所致。尽管纵向研究已初步摸清遗传力在毕生发展中的变化趋势,但基因在发育变化过程中如何作用、何时作用仍需进一步探讨。比如认知发展或衰退的关键点/基因是什么?遗传因素的作用到底有多大?另外生物计算方法、设计开发大规模变量统计方法以了解特定基因型与表现型的关系,亦是近期研究重点。

行为遗传学在我国研究很少,近年有零星报道。《中国大百科全书·心理学卷》提及(502 页)但未列专条,并报道我国心理学家曾发现在类似环境中长大的同卵双生子之成绩相关系数要比异卵双生子的高得多(501 页)。结构基因组学在思路、方法和技术上的突破给行为遗传学带来了深刻的影响,而功能基因组学研究的全面展开将不断为行为遗传学研究开辟新领域。从基因到行为的多层次、多技术协同攻关方法将成为规范模式;研究对象也将因基因安全技术的成熟而从动物为主逐渐过渡

到以人为主;正常衰老与病理性衰老的相关基因、遗传标记及其表达的关键诱发因素;心理健康和疾病相关基因对人类行为的影响、相关诊断方法及干预措施(如通过控制或改善环境以抑制/阻断该基因的表达)、基因表达的时程特征及其行为学表现与监控、行为遗传学在药物开发中的作用等将是未来的发展方向。

Science 杂志近期建立了老年生物学网站,老年知识环境的科学(The science of aging knowledge environment, SA GEKE, www.scienceag.org)网,提供最新研究报告、评论、综述、会议信息、基因库、老化动物模型库、主要研究人员名录。浏览者还可检索世界各地学术期刊出版的最新文献。该网站还在 2003 年 2 月 28 日出版的 Science 上组织专辑文章,系统地就老年学、生理学、遗传学等方面阐述近期关于老年学的研究进展。

认知老化的行为遗传学研究不仅成为阐明老年生物学基础的直接方法(approach),而且也可为制定相关医疗、保健、保险、就业等政策提供非常重要的依据。毕竟,老龄化对每个人都是必经之路。

## 3 参考文献

- Hamer D. Rethinking behavior genetics [J]. Science, 2002; 298: 71-72.
- Yanker BA. A century of cognitive decline [J]. Nature, 2000; 404: 125.
- Petrill SA, Plomin R, Berg S, et al. The genetic and environmental relationship between general and specific cognitive abilities in twins age 80 and older [J]. Psychological Science, 1998; 9: 25-31.
- Finkel D, Pedersen NL, Plomin R, et al. Longitudinal and cross-sectional twin data on cognitive abilities in adulthood: The Swedish Adoption/Twin Study of Aging [J]. Developmental Psychology, 1998; 34: 1400-1413.
- McGuffin P, Riley B, & Plomin R. Toward behavioral genomics [J]. Science, 2001; 291: 1232-1249.
- Kandel ER, Squire LR. Neuroscience: Breaking down scientific barriers to the study of brain and mind [J]. Science, 2002; 290: 1113-1120.
- Nilsson L-G. Aging, dementia, and memory. In: Nilsson L-G. & Markowitsch HJ (Ed.) Cognitive Neuroscience of Memory [M]. USA, Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, 1999: 147-162.
- Raber J, Wong D, Yu GQ, et al. Apolipoprotein E and cognitive performance [J]. Nature, 2000; 404: 352-354.
- 马永兴, 王传颢, 陆佩芳, 等. 1463 例老年人, 337 例中青年人 ApoE4 与 8 种老年病的相关性研究 [M]. 见: 马永兴, 王传颢, 石凤英. 老龄化与老年医学新进展. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 206-211.

[2003-10-15 收稿]

## 敬告作者——《中国老年学杂志》扩大征稿

本刊自 2003 年(23 卷)改为月刊以来,得到了广大作者和读者的欢迎与支持。为适应科技进步的形势,满足广大作者的要求,扩大用稿量,本刊拟于 2004 年开始增加版面,由原来每期 64 页增至 80 页来稿须符合本刊“稿约”规定,稿件内容可涉及老年学的各个方面,如衰老生物学和衰老与抗衰老研究与经验,老年基础医学及各科老年病防治研究,治疗经验与心得,老年护理,老年保健与健康促进,老年病的康复,老年病用药及保健品应用,老年心理学和医学心理学,心理卫生,城市与农村的老年保障,老年社会学,经济学,人口学,老年教育和老年文化,老年管理和老年工作研究等。望广大作者竭诚支持,积极投稿。