

LOX-1 基因 *G501C* 变异对脑白质高信号患者 脑结构变化及认知功能的影响

周亚军,陈书剑,王志鑫,王亚宇,黄超娟,周霞,朱小群

(安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022)

摘要 目的 探讨凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)基因 *G501C* 对白质高信号(WMH)患者脑结构和认知功能的影响。方法 本研究共纳入符合 WMH 纳入标准的 118 例受试者。所有受试者均接受 T1 结构像和 T2-液体衰减反转恢复序列(T2-FLAIR)磁共振成像,用于评估脑灰质结构及 WMH 负荷,并完成简易精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)测试。利用偏相关分析和中介分析,探讨 LOX-1 基因变异对 WMH 患者认知功能的影响。结果 根据基因型分为 GG+GC 组($n=35$)和 CC 组($n=83$)。GG+GC 组 MMSE 和 MoCA 评分均低于 CC 组(MMSE: $P=0.003$; MOCA: $P=0.015$),且 WMH 负荷更高(均 $P<0.001$)。基于体素的形态学(VBM)分析显示,GG+GC 组左侧丘脑体积减小,该变化与认知评分相关(均 $P<0.05$)。进一步的丘脑亚区分析显示,GG+GC 组在丘脑外侧部、腹侧部、内侧部和枕部体积均减少(均 $P<0.05$),这些体积变化与认知评分呈正相关(均 $P<0.05$)。中介分析结果表明,丘脑内侧部和枕部体积在基因型影响认知功能(MMSE、MoCA)的过程中起中介作用,此外 WMH 体积对 MoCA 评分也具有中介效应。结论 LOX-1 *G501C* 基因多态性可能通过影响丘脑特定亚区体积和白质损伤,间接影响认知功能。丘脑结构在遗传背景与认知障碍之间具有潜在的中介作用。

关键词 LOX-1; *G501C* 基因多态性;丘脑体积;白质高信号;认知功能;中介分析

中图分类号 R 741

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)03-0562-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.03.024

脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)是指在 T2 加权或 T2-液体衰减反转恢复(T2-fluid-attenuated inversion recovery, T2-FLAIR)磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中,脑室周围或深部白质区域出现的异常高信号影像表现,是脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的典型影像标志物之一^[1]。大量研究表明,WMH 不仅与认知功能下降密切相关,还与步态异常、抑郁等多种神经系统事件显著关联^[2-3],并可预测阿尔茨海默病、血管性认知障碍等疾病的发生风险^[4-5],提示 WMH 在老年人群中不仅是结构性损伤的体现,更是疾病发展的关键中介。

凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)是氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein,

ox-LDL)的主要受体,参与动脉粥样硬化、内皮细胞功能障碍与慢性炎症过程^[6]。既往研究^[7-8]表明,LOX-1 基因的 *G501C* 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与多种心脑血管疾病如动脉粥样硬化、卒中有关;同时也有研究指出该突变可能是冠心病的保护因素^[9]。研究结果的不一致性反映了 LOX-1 *G501C* 位点变异的复杂性。目前,该变异与 CSVD,尤其是 WMH 之间的关系尚不明确。因此,本研究收集了 WMH 患者的基因数据、脑部磁共振影像及认知功能评估结果,旨在探索三者之间的关联性,为白质改变的遗传背景提供新的研究依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究连续招募了 118 例年龄在 50~80 岁之间的 WMH 患者。根据 Fazekas 视觉评分标准,分别对脑室旁白质高信号(periventricular white matter hyperintensities, PWMH)和深部白质高信号(deep white matter hyperintensities, DWMH)的严重程度进行评估。PWMH 的评分标准为:0 分为无病灶,1 分为“帽状”或铅笔状薄线,2 分为平滑的“光环”,3 分为不规则形态并延伸至深部白质;

2025-12-11 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82401420);安徽省自然科学基金项目(编号:2108085MH274);安徽省高校自然科学研究重大项目(编号:2022AH040159)

作者简介:周亚军,男,博士研究生;

朱小群,女,副教授,主任医师,博士生导师,通信作者, E-mail:zxq_ayfy@163.com

DWMH的评分标准为:0分为无病灶,1分为点状灶,2分为病灶开始融合,3分为大片融合灶^[10]。总Fazekas评分为PWMH与DWMH评分之和。本研究纳入的研究对象Fazekas评分至少为1分。

排除标准如下:①有外伤性脑损伤、脑出血、脑梗死、颅内肿瘤、严重躯体疾病或精神疾病史;②颅内或颅外动脉狭窄超过50%;③新发的皮质下或皮质梗死病灶;④其他疾病导致的白质病变,如正常压力脑积水、多发性硬化、视神经脊髓炎谱系病以及其他遗传性或代谢性疾病;⑤肝、肾、心、肺功能不全或全身性恶性肿瘤;⑥影响神经心理评估的听力或视力障碍;⑦不能配合完成认知评估及磁共振检查。本研究经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(编号:20210036)。

1.2 LOX-1 G501C基因型检测 受试者在隔夜禁食后,于清晨空腹状态下采集2 mL外周静脉血样,置于含有乙二胺四乙酸的抗凝管中,采血后立即轻柔颠倒混匀5~8次,防止凝血,随后将抗凝整血分装至灭菌1.5 mL EP管中并于-80 °C冰箱保存。上述血样送至华大基因(BGI Genomics)进行LOX-1 G501C(*rs11053646*)位点的测序和分型。用人血液基因组DNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取外周血细胞中的人基因组DNA。用在线Primer 3软件设计引物。PCR反应体系共20 μ L,包含1 \times GC缓冲液I(TAKARA)、2.5 mmol/L Mg²⁺、0.2 mmol/L dNTP、每个引物0.2 μ mol/L、1 U HotStarTaq聚合酶(TAKARA)以及1 μ L模板DNA。PCR扩增程序为:95 °C预变性2 min,接着进行11个循环:94 °C变性20 s,起始温度为63 °C并逐渐下降0.5 °C/循环,持续40 s;72 °C延伸1 min。随后进行24个循环:94 °C变性20 s,57 °C退火40 s,72 °C延伸1 min。最后,72 °C延伸2 min,4 °C恒温保存。PCR产物纯化:向8 μ L PCR产物中加入0.5 U SAP和4 U Exo I,混合物在37 °C下孵育60 min,随后在75 °C下孵育15 min。测序反应体系包括:3 μ L BigDye 3.1混合液、2 μ L测序引物(1 μ mol/L)和1~2 μ L纯化后的PCR产物。循环程序为:96 °C,1 min;28个循环 \times (96 °C,10 s;50 °C,5 s;60 °C,4 min);4 °C,恒温保存。测序产物用ABI3730XL测序仪,测序文件用Polyphred软件分析,并结合人工校对记录后整理出结果。

1.3 临床与神经心理学评估 本研究收集了所有受试者的基本临床信息。神经心理学评估均由经

过培训的专业人员在磁共振扫描后1周内完成。整体认知功能通过简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)进行评估;认知障碍程度采用临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)进行判定;日常生活功能使用日常生活能力量表(activities of daily living, ADL)进行评价。

1.4 神经影像学检查 本研究使用美国GE公司3.0T磁共振成像系统(Discovery MR750w, Milwaukee, Wisconsin, USA),配备24通道头部线圈进行MRI数据采集。扫描过程中,所有受试者均被要求尽量不进行思考,闭眼保持清醒,避免入睡。采集的序列包括:矢状位三维高分辨T1加权结构像(three-dimensional T1-weighted structural imaging, 3D-T1WI)、T2-FLAIR。具体扫描参数如下。3D-T1WI:重复时间(TR)=8.464 ms,回波时间(TE)=3.248 ms,视野(FOV)=256 mm \times 256 mm,翻转角(FA)=12°,矩阵大小=256 \times 256,层数=188,层厚=1 mm,采集时间=296 s。T2 FLAIR:TR=9 000 ms,TE=119.84 ms,FOV=225 mm \times 225 mm,FA=160°,矩阵=512 \times 512,层数=19,层厚=7 mm,采集时间=117 s。

1.5 图像处理与分析

1.5.1 白质高信号体积计算 使用基于SPM的病灶分割工具箱(lesion segmentation tool, LST,版本2.0.15)^[11],在T1及T2-FLAIR图像上计算WMH病灶的体积。该算法基于二分类器开发,具体采用逻辑回归模型。该模型以类似于病灶生长算法所生成的病灶概率分布图为输入,同时结合一个空间协变量,该协变量考虑了每个体素的病灶概率信息。基于这些输入参数,病灶预测算法可为每个体素提供一个反映其属于病灶区域概率的值。在本研究中,病灶概率阈值设置为0.5,即当体素的预测概率大于或等于0.5时,该体素被判定为属于WMH病灶区域,并据此计算其总体积。

1.5.2 组间差异脑区分析 本研究的基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)在SPM12平台(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)上,利用VBM8工具箱(<https://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8/>)完成,具体分析流程参考了既往研究^[12]。为评估不同组间的脑结构差异,在SPM12中构建了一个多元回归模型,并将年龄、性别、受教育年限及颅

脑总体积(total intracranial volume, TIV)作为协变量进行控制。体素水平设定初始阈值 $P < 0.001$ 并进行团块水平校正。随后,使用DPABI脑影像数据处理与分析软件(<https://fmri.org/dpabi>)提取在组间比较中显示结构改变脑区的灰质体积,以用于进一步的感兴趣区域(region of interest, ROI)分析^[13]。

1.5.3 丘脑亚区体积提取 根据功能和解剖的重叠性,将丘脑核团分为5个组:前部(anterior)、外侧部(lateral)、腹侧部(ventral)、板内/内侧部(intralaminar/medial)以及枕部(pulvinar),该分组方式参考了Jones EG在2012年出版的书籍《The Thalamus》中的Jones分区方法。该实验通过将每个组内所有核团的体积相加,得到每一组核团的总体积。每份图像均由研究人员进行目视检查,以评估丘脑整体分割是否沿正确的解剖边界进行。由于外侧膝状体和内侧膝状体分割质量较差,这两个核团未纳入本研究分析。

1.6 统计学处理 本研究采用SPSS 26.0和PROCESS v4.2插件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料在经正态性检验后,符合正态分布者以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布者则采用中位数(四分位数)表示,并使用Mann-Whitney U 检验进

行组间比较。分类变量以频数和百分比 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方检验。

两组间丘脑亚区的体积差异经FDR校正;丘脑亚区体积与认知功能之间的相关性采用偏相关分析,同时控制年龄、性别、受教育年限和TIV等混杂因素。中介效应分析通过PROCESS宏(Model 4)完成,以LOX-1 G501C基因为自变量、丘脑亚区体积为中介变量、认知功能得分为因变量,采用Bootstrap法(5 000次重复抽样)估计95%置信区间,检验中介效应是否显著。

2 结果

2.1 基线人口学和临床特征 本研究共纳入118例受试者,其中GG+GC组35例,CC组83例。两组在年龄、性别和受教育年限方面均差异无统计学意义。认知功能方面,GG+GC组的MMSE与MoCA评分均低于CC组,差异有统计学意义($P = 0.003$; $P = 0.015$)。此外,GG+GC组的WMH评分($P < 0.001$)和WMH体积($P < 0.001$)高于CC组。见表1。

2.2 组间脑区体积差异及与认知功能的相关分析 基于MRI数据的分析结果显示,GG+GC组与CC组间灰质、白质及丘脑ROI体积差异均有统计学意义,见表1。CC组被试的灰质体积更大,白质体

表1 组间人口统计学、认知功能及磁共振指标差异比较 [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

Tab. 1 Comparison of intergroup differences in demographic characteristics, cognitive function, and MRI indicators [$\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

Variable	GG+GC (n=35)	CC (n=83)	$t/Z/\chi^2$ value	P value
Age (years)	60.71±6.35	59.31±6.52	-1.074	0.285
Gender				
Male	17(48.6)	37(44.6)	0.158	0.691
Female	18(51.4)	46(55.4)		
Education (years)	7.80±3.86	7.81±4.72	0.201	0.841
Hypertension	22(62.9)	36(43.4)	3.739	0.053
Diabetes mellitus	7(20.0)	10(12.0)	1.262	0.261
Hyperlipidemia	11(31.4)	20(24.1)	0.683	0.408
Smoking	8(22.9)	22(26.5)	0.173	0.678
MMSE	25.94±3.85	28.08±1.68	-3.167	0.003
MoCA	21.17±5.14	23.54±3.31	-2.517	0.015
CDR	0(0, 0.5)	0(0, 0.5)	-1.282	0.200
ADL	20.66±1.75	20.06±0.29	-2.009	0.052
WMH score	3(2, 5)	2(1, 4)	-3.919	<0.001
WMH volume	6.08(3.25, 28.66)	2.26(0.77, 7.44)	-3.933	<0.001
TIV	1 502.9±145.8	1 478.7±133.6	-0.875	0.383
GM/TIV	0.324±0.028	0.336±0.023	2.400	0.018
WM/TIV	0.270±0.050	0.244±0.040	-3.022	0.003
Thalamic ROI/TIV	0.000 4±0.000 08	0.000 5±0.000 06	3.157	0.003

积更小(均 $P < 0.05$)。VBM组间差异分析识别出一个941个体素大小的团块,大部分位于左侧丘脑,其峰值MNI坐标为 $(x, y, z) = [-3.0, -19.5, 10.5]$,经团块水平校正,如图1所示。其他灰质脑区未发现体积差异,颅脑总体积两组间无显著差异。丘脑差异脑区体积与总体认知功能相关分析显示,丘脑ROI体积与MMSE评分($r = 0.280, P = 0.002$)及MOCA评分($r = 0.260, P = 0.005$)均呈正相关。见图2。

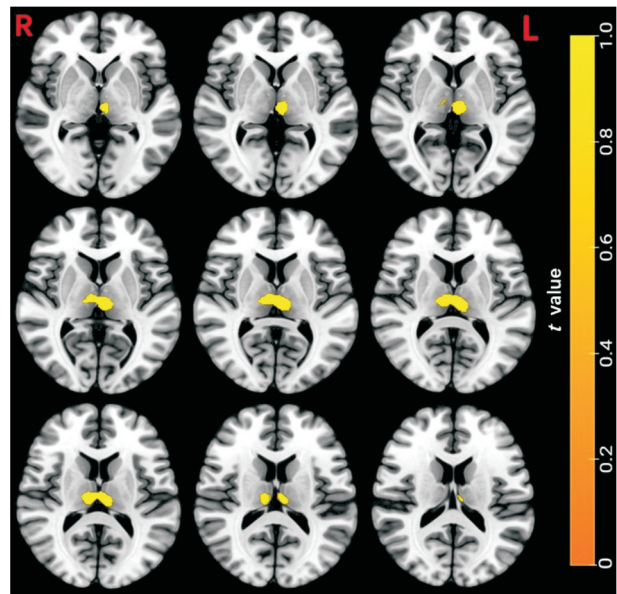


图1 基于VBM的全脑灰质体积差异图

Fig. 1 Whole-brain gray matter volume differences based on VBM L: left; R: right.

2.3 丘脑亚区体积差异分析 将左侧丘脑5个亚

区体积提取出来,组间差异如表2所示,与CC组相比,GG+GC组在多个丘脑亚区显示出显著的体积下降。包括:左侧丘脑外侧部($P_{FDR} = 0.039$)、腹侧部($P_{FDR} = 0.039$)、内侧部($P_{FDR} = 0.039$)及枕部($P_{FDR} = 0.039$);左侧丘脑前部体积亦呈下降趋势($P = 0.052$),但在FDR校正后未达显著水平。

表2 左侧丘脑亚区体积组间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of left thalamic subregion volumes between groups ($\bar{x} \pm s$)

Variable	GG+GC (n=35)	CC (n=83)	t value	P value	P_{FDR} value
ATha. L	0.36±0.08	0.39±0.52	2.000	0.052	0.052
LTha. L	0.52±0.12	0.57±0.07	2.387	0.021	0.039
VTha. L	0.30±0.07	0.33±0.04	2.269	0.028	0.039
I/MTha. L	0.46±0.09	0.50±0.05	2.608	0.012	0.039
PTha. L	0.51±0.10	0.55±0.07	2.215	0.031	0.039

ATha. L: left anterior part of the thalamus; LTha. L: left lateral part of the thalamus; VTha. L: left ventral part of the thalamus; I/MTha. L: left intralaminar and medial part of the thalamus; PTha. L: left pulvinar part of the thalamus; FDR: false discovery rate.

2.4 丘脑各亚区与认知功能的偏相关分析 在控制年龄、性别、受教育年限及TIV的前提下,采用偏相关分析探讨左侧丘脑亚区体积改变与认知功能评分(MMSE、MoCA)之间的关系。结果如表3所示,左侧丘脑外侧部、腹侧部、内侧部、枕部体积与MMSE及MoCA评分均呈正相关(均 $P_{FDR} < 0.05$);左侧丘脑前部体积与MoCA评分呈正相关($r = 0.220, P_{FDR} = 0.022$),但与MMSE评分的相关性差异无统计学意义($r = 0.130, P_{FDR} = 0.178$)。

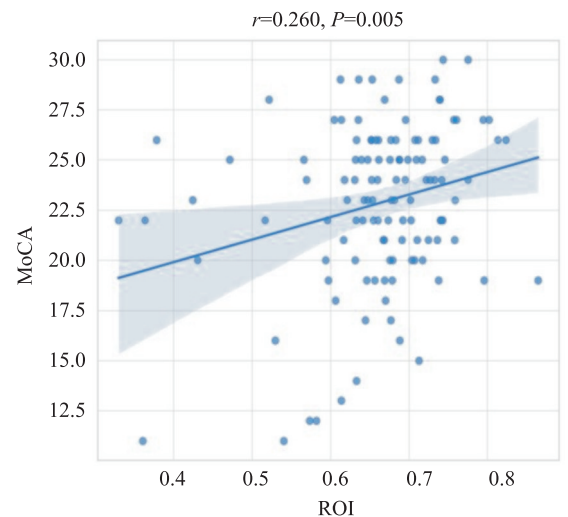
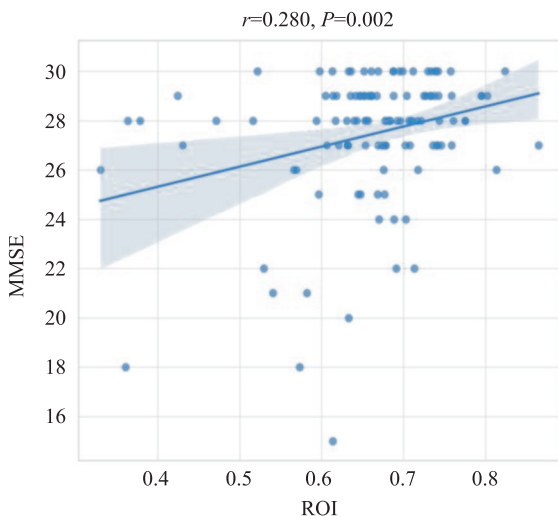


图2 丘脑差异脑区体积与MMSE、MoCA评分之间的相关性散点图

Fig. 2 Scatter plots showing the correlations between volumes of thalamic regions with MMSE and MoCA scores

表3 左侧丘脑亚区与认知功能评分的偏相关分析

Tab. 3 Partial correlation analysis between left thalamic subregion volumes and cognitive function scores

Variable	MMSE (<i>r</i> value,	<i>P</i> _{FDR}	MoCA (<i>r</i> value,	<i>P</i> _{FDR}
	<i>P</i> value)	value	<i>P</i> value)	value
ATha. L	<i>r</i> =0.13, <i>P</i> =0.178	0.178	<i>r</i> =0.22, <i>P</i> =0.020	0.022
LTha. L	<i>r</i> =0.32, <i>P</i> <0.001	0.002	<i>r</i> =0.33, <i>P</i> <0.001	0.002
VTha. L	<i>r</i> =0.30, <i>P</i> =0.001	0.002	<i>r</i> =0.32, <i>P</i> <0.001	0.002
I/MTha. L	<i>r</i> =0.29, <i>P</i> =0.002	0.003	<i>r</i> =0.29, <i>P</i> =0.002	0.003
PTha. L	<i>r</i> =0.32, <i>P</i> <0.001	0.002	<i>r</i> =0.26, <i>P</i> =0.005	0.007

ATha. L: left anterior part of the thalamus; LTha. L: left lateral part of the thalamus; VTha. L: left ventral part of the thalamus; I/MTha. L: left intralaminar and medial part of the thalamus; PTha. L: left pulvular part of the thalamus.

2.5 基因分型对认知功能的中介分析 在控制年龄、性别、受教育年限及TIV后,采用中介分析探讨基因分型是否通过丘脑特定亚区体积改变或WMH体积间接影响认知功能。结果如图3所示,以左侧丘脑内侧部体积为中介变量,对MMSE及MoCA评分存在中介效应;以左侧丘脑枕部体积为中介变量,对MMSE及MoCA评分存在中介效应。以WMH体积为中介变量,仅对MoCA评分存在中介效应。其余丘脑亚区体积对MMSE及MoCA评分均不存在

中介作用。

3 讨论

本研究在WMH患者中,系统评估了LOX-1 G501C基因多态性与脑结构及认知功能的关系。结果显示,G等位基因携带者(GG+GC)不仅WMH负荷增加,而且左侧丘脑总体及关键亚区(外侧部、腹侧部、内侧部和枕部)体积减小,并与认知评分呈正相关。中介分析进一步表明,丘脑内侧部和枕部体积及WMH体积在基因型与认知功能(MMSE、MoCA)之间起部分中介作用。

LOX-1是一种II型跨膜蛋白,属于C型凝集素家族,作为细胞表面的受体介导ox-LDL的胞吞作用,受ox-LDL激活后,表现为通过上调活性氧激活核因子κB,诱导细胞黏附分子的表达,并触发内皮细胞凋亡^[14]。LOX-1基因存在多个基因多态性位点,其中G501C SNP位于第4外显子,表现为第501位核苷酸由鸟嘌呤(G)变为胞嘧啶(C),从而导致第167密码子处的氨基酸从赖氨酸(Lys)变为天冬酰胺(Asn)。该位点编码的第167位氨基酸位于LOX-1的凝集素结构域内,而该结构域正是其配体结合区域。凝集素结构域中的碱性氨基酸残基对于增

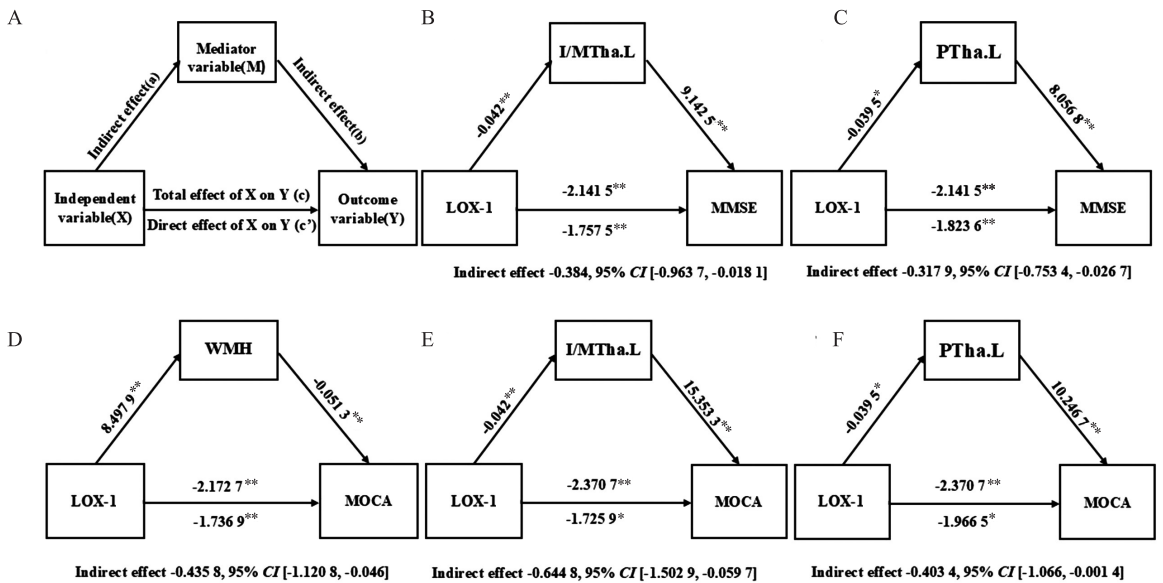


图3 中介路径图显示丘脑亚区和WMH体积作为LOX-1基因与MMSE、MoCA评分之间的中介变量

Fig. 3 The mediation path diagram showing that thalamic subregions and WMH volume serve as mediators between the LOX-1 gene and MMSE, MoCA scores

A: Conceptual diagram of the mediation analysis model with one mediator; B, C: Mediation effect of the left medial and pulvular part of the thalamic volume on the association between the LOX-1 gene and MMSE scores; D: Mediation effect of WMH volume on the association between the LOX-1 gene and MoCA scores; E, F: Mediation effect of the left medial and pulvular part of the thalamic volume on the association between the LOX-1 gene and MoCA scores; I/MTha. L: left intralaminar and medial part of the thalamus; PTha. L: left pulvular part of the thalamus; **P* < 0.05, ***P* < 0.01 compared between two groups.

强配体结合力起着重要作用,因此,当碱基发生突变时,将显著削弱 LOX-1 对 ox-LDL 的结合和内吞能力^[15-16]。

本研究结果显示,G 等位基因携带者(GG+GC)的 WMH 负荷高于 CC 型,且皮质及关键脑区体积低于 CC 型,提示 CC 型基因在本研究中对 WMH 患者可能具有保护作用。既往研究也有类似报道,Mango et al^[17]在研究急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)患者 LOX-1 基因 *K167N(G501C)* 多态性时显示,N 等位基因在 AMI 患者中的频率低于对照组(9% vs 18%),提示 N 等位基因可能具有保护作用。而 Trabetti et al^[18]在一项意大利人群(350 例 AMI 患者与 327 例对照)进行的研究中,并未发现 *K167N* 多态性与 AMI 之间的整体相关性。这些研究结果提示,LOX-1 *G501C* 基因多态性可能在不同人群或不同心脑血管疾病表型中具有异质性作用。

本研究表明,丘脑亚区体积在 LOX-1 基因型与认知功能之间具有中介效应,尤其是内侧部和枕部。研究^[19]表明,丘脑内侧背核(mediodorsal thalamic nucleus,MD)在学习和决策过程中起着关键作用,MD 可能通过支持前额叶皮质的功能,帮助其在每一次任务执行中整合多种与任务相关的信号,从而实现最优的高级认知加工。当 MD 受损时,与信息整合相关的一些信号可能无法再通过 MD 这一“跨丘脑通路”传输,从而导致多个皮质区域之间的信息传递出现扭曲,进而产生异常的行为输出。

尽管本研究在样本设计、影像分析方面具有一定优势,仍存在一些局限性:① 样本量偏小,分型不均,可能导致部分边缘统计显著性结果在扩大样本后发生变化;② 横断面设计限制了因果推断,虽然中介模型提供了一定的理论路径支持,但无法直接验证结构变化的时间序列演变,仍需纵向追踪数据支持;③ 仅关注总体认知功能及 WMH 影像病灶的评估,未进一步细分认知子领域或纳入其他重要影像学标志物;④ 仅关注结构影像指标,未结合功能 MRI 或脑灌注数据;⑤ 未考察其他候选基因或多基因交互影响,认知功能的遗传机制复杂,未来可通过构建多基因风险评估,进一步深入探索。

综上所述,本研究初步揭示了 LOX-1 *G501C* 基因多态性可能通过丘脑亚区体积减小和 WMH 体积增加,进而对认知功能产生影响。其中,丘脑内侧部与枕部作为关键中介环节,连接遗传风险与高级认知网络功能损害。该研究不仅拓展了 LOX-1 基

因在脑老化与认知损伤中的研究视角,也为早期识别高风险人群及靶向干预提供了神经影像学证据支持。

参考文献

- [1] Wardlaw J M, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5): 483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- [2] Ogama N, Endo H, Satake S, et al. Impact of regional white matter hyperintensities on specific gait function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 2045-55. doi:10.1002/jesm.12807.
- [3] Pearcey L B, Karim H T, Butters M A, et al. White matter hyperintensities and relapse risk in late-life depression[J]. J Affect Disord, 2025, 383: 298-305. doi: 10.1016/j.jad.2025.04.116.
- [4] Gouw A A, Seewann A, Vrenken H, et al. Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology[J]. Brain, 2008, 131(Pt 12): 3286-98. doi:10.1093/brain/awn265.
- [5] Hu H Y, Ou Y N, Shen X N, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 120: 16-27. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.11.007.
- [6] Akhmedov A, Sawamura T, Chen C H, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2021, 42(18): 1797-807. doi:10.1093/eurheartj/ehaa770.
- [7] Liu X, Zhu R X, Li L, et al. Association of LOX-1 gene polymorphisms with cerebral infarction in northern Chinese Han population[J]. Lipids Health Dis, 2014, 13: 55. doi: 10.1186/1476-511X-13-55.
- [8] Wang Y, Rao L, Zhou B, et al. The G501C polymorphism of the oxidized low-density lipoprotein-receptor 1 gene is associated with acute coronary syndrome in the Han Chinese population[J]. DNA Cell Biol, 2010, 29(4): 201-5. doi:10.1089/dna.2009.0965.
- [9] Kurnaz O, Aydogan H Y, Isbir C S, et al. Is LOX-1 K167N polymorphism protective for coronary artery disease? [J]. In Vivo, 2009, 23(6): 969-73.
- [10] Fazekas F, Chawluk J B, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351-6. doi: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [11] Schmidt P, Gaser C, Arsic M, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis[J]. Neuroimage, 2012, 59(4): 3774-83. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.032.
- [12] You M, Zhou X, Yin W, et al. The influence of MTHFR polymorphism on gray matter volume in patients with amnesic mild

- cognitive impairment [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 778123. doi:10.3389/fnins.2021.778123.
- [13] Yan C G, Wang X D, Zuo X N, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-51. doi:10.1007/s12021-016-9299-4.
- [14] Chen M, Masaki T, Sawamura T. LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 95(1): 89-100. doi:10.1016/s0163-7258(02)00236-x.
- [15] Chen M, Inoue K, Narumiya S, et al. Requirements of basic amino acid residues within the lectin-like domain of LOX-1 for the binding of oxidized low-density lipoprotein [J]. *FEBS Lett*, 2001, 499(3): 215-9. doi:10.1016/s0014-5793(01)02557-1.
- [16] Ohki I, Ishigaki T, Oyama T, et al. Crystal structure of human lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor 1 ligand binding domain and its ligand recognition mode to OxLDL [J]. *Structure*, 2005, 13(6): 905-17. doi:10.1016/j.str.2005.03.016.
- [17] Mango R, Clementi F, Borgiani P, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the oxidized *LDL* receptor 1 (*OLR1*) gene in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Med Genet*, 2003, 40(12): 933-6. doi:10.1136/jmg.40.12.933.
- [18] Trabetti E, Biscuola M, Cavallari U, et al. On the association of the oxidized *LDL* receptor 1 (*OLR1*) gene in patients with acute myocardial infarction or coronary artery disease [J]. *Eur J Hum Genet*, 2006, 14(1): 127-30. doi:10.1038/sj.ejhg.5201513.
- [19] Mitchell A S. The mediodorsal thalamus as a higher order thalamic relay nucleus important for learning and decision-making [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 54: 76-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.03.001.

Effects of LOX-1 gene *G501C* variation on brain structural changes and cognitive function in patients with white matter hyperintensities

Zhou Yajun, Chen Shujian, Wang Zhixin, Wang Yayu, Huang Chaojuan, Zhou Xia, Zhu Xiaoqun
(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the effects of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene *G501C* on brain structure and cognitive function in patients with white matter hyperintensities (WMH). **Methods** A total of 118 patients with WMH were enrolled. All participants underwent T1-weighted and T2-fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR) MRI to assess gray matter structure and WMH burden, and completed the mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA). Partial correlation and mediation analyses were performed to explore the impact of LOX-1 polymorphism on cognitive function. **Results** Participants were divided into GG+GC group ($n = 35$) and CC group ($n = 83$). The GG+GC group showed lower MMSE and MoCA scores (MMSE: $P=0.003$; MOCA: $P=0.015$), as well as greater WMH burden (all $P < 0.001$), compared with the CC group. Voxel-based morphometry (VBM) analysis revealed reduced left thalamic volume in the GG+GC group, which was correlated with cognitive scores (all $P < 0.05$). Subregional thalamic analysis further showed volume reductions in the lateral, ventral, medial, and pulvinar thalamic regions (all $P < 0.05$) in the GG+GC group, all positively associated with cognitive performance (all $P < 0.05$). Mediation analyses indicated that volumes of the medial and pulvinar thalamic regions mediated the association between genotype and cognitive function (MMSE, MoCA), and that WMH volume mediated the effect on MoCA scores. **Conclusion** The LOX-1 *G501C* polymorphism may indirectly affect cognitive function by influencing specific thalamic subregional volumes and white matter damage, suggesting a potential mediating role of thalamic structures between genetic background and cognitive impairment.

Key words LOX-1; *G501C* gene polymorphism; thalamic volume; white matter hyperintensities; cognitive function; mediation analysis

Fund programs Fund Programs National Natural Science Foundation of China (No. 82401420); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2108085MH274); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH040159)

Corresponding author Zhu Xiaoqun, E-mail: zxq_ayfy@163.com