

# *LRRK2* 基因突变相关语义变异型原发性进行性失语一例并文献复习

郭仕鹏 陈达宁 雷晓阳 张安妮 吴旭玲 李娅 贺电

**【摘要】** 目的 报告 1 例 *LRRK2* 基因突变相关语义变异型原发性进行性失语患者的临床表型和基因突变特点。方法与结果 对 1 例以语言理解障碍为首发症状患者的临床表现、神经心理学变化及语言功能障碍特点、脑脊液生物学标志物和头部影像学变化,以及基因检测结果进行分析,并结合相关文献进行病因讨论。结果显示,其主要表现为单词理解困难和找词困难;汉语失语成套测验提示以颞叶功能损害为主。头部 MRI 检查双侧颞叶及颞叶呈不对称萎缩,以左侧更为显著;<sup>18</sup>F-FDG PET 呈现双侧颞叶前部及双侧颞叶葡萄糖代谢降低现象。认知功能障碍和运动障碍基因检测表明存在 *LRRK2* 基因外显子 25 3468G > C 杂合突变,目前尚未被所有基因数据库所收录,临床诊断为语义变异型原发性进行性失语。结论 *LRRK2* 基因突变很可能是由于其编码的 *LRRK2* 蛋白结构和功能改变,引起 tau 蛋白病理改变,进而导致额颞叶变性萎缩和语义变异型原发性进行性失语。该基因突变的发现扩大了额颞叶变性的基因突变谱。

**【关键词】** 失语,原发进行性; 额颞叶痴呆; 基因; 突变

## *LRRK2* gene mutation-associated semantic variant primary progressive aphasia: one case report and literatures review

GUO Shi-peng<sup>1</sup>, CHEN Da-ning<sup>2</sup>, LEI Xiao-yang<sup>1</sup>, ZHANG An-ni<sup>1</sup>, WU Xu-ling<sup>1</sup>, LI Ya<sup>1</sup>, HE Dian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China

<sup>2</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Guizhou Second Provincial People's Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: HE Dian (Email: hedian@gmc.edu.cn)

**【Abstract】** **Objective** To report the clinical phenotype and gene mutation characteristics of a case with leucine-rich repeat kinase 2 (*LRRK2*) gene mutation-associated semantic variant primary progressive aphasia. **Methods and Results** The clinical data of a patient with language comprehension impairment as the first symptom were analyzed, including clinical manifestations, neuropsychological and linguistic assessments, cerebrospinal fluid biomarker tests, brain images and genetic testings. We made a systematic discussion in combination with relevant literatures. The results showed that the main clinical manifestations of the patient were difficulty in understanding words and difficulty in finding words. Aphasia Battery of Chinese test showed that the temporal lobe damage was prominent. Head MRI showed asymmetric atrophy of the bilateral frontal and temporal lobes, which was significant on the left side. <sup>18</sup>F-FDG PET further suggested that the glucose metabolism in the bilateral anterior temporal lobes and bilateral frontal lobes was reduced. Cognitive impairment and dyskinesia gene detection revealed that the patient had a heterozygous mutation in exon 25 3468G > C of *LRRK2* gene, which was the first report at home and abroad. The clinical diagnosis was semantic variant primary progressive aphasia. **Conclusions** This patient carries mutations in the *LRRK2* gene. It is likely that due to changes in the structure and function of the encoded *LRRK2* protein, which causes tau pathologic changes, and in turn leads to the degeneration and atrophy of the

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.06.012

基金项目:贵州省科技计划项目(项目编号:[2018]4615-2)

作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学附属医院神经内科(郭仕鹏,雷晓阳,张安妮,吴旭玲,李娅,贺电);550004 贵阳,贵州省第二人民医院心身科(陈达宁)

通讯作者:贺电,Email:hedian@gmc.edu.cn

frontotemporal lobe and semantic variant primary progressive aphasia. The discovery of this gene mutation expands the gene mutation spectrum of frontotemporal lobe degeneration.

**【Key words】** Aphasia, primary progressive; Frontotemporal dementia; Genes; Mutation

This study was supported by Science and Technology Plan Program in Guizhou Province, China (No. [2018] 4615-2).

**Conflicts of interest:** none declared

语义变异型原发性进行性失语(svPPA)是额颞叶痴呆(FTD)的一种少见亚型,主要表现为单词理解障碍与物体命名障碍,患者多以找词困难为首发症状,尤其是对低频使用词语的找词困难<sup>[1]</sup>。病程早期影像学表现为颞叶不对称性萎缩,最终确诊仍需组织病理学和(或)致病基因证据,大多数svPPA患者的病理类型主要呈现TAR DNA结合蛋白-43(TDP-43)型,少数为tau蛋白型<sup>[2]</sup>。额颞叶痴呆具有高度的可遗传性,约半数患者具有家族史,目前已确定的致病基因有16种<sup>[3]</sup>,包括微管相关蛋白tau(MAPT)、颗粒蛋白前体(PGRN)、9号染色体开放阅读框72(C9ORF72),以及含缬酪氨酸蛋白(VCP)和肉瘤融合基因(FUS)等<sup>[4]</sup>。本文报告1例富亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)基因突变相关svPPA病例,旨在扩充此类疾病的基因突变谱。

### 病例资料

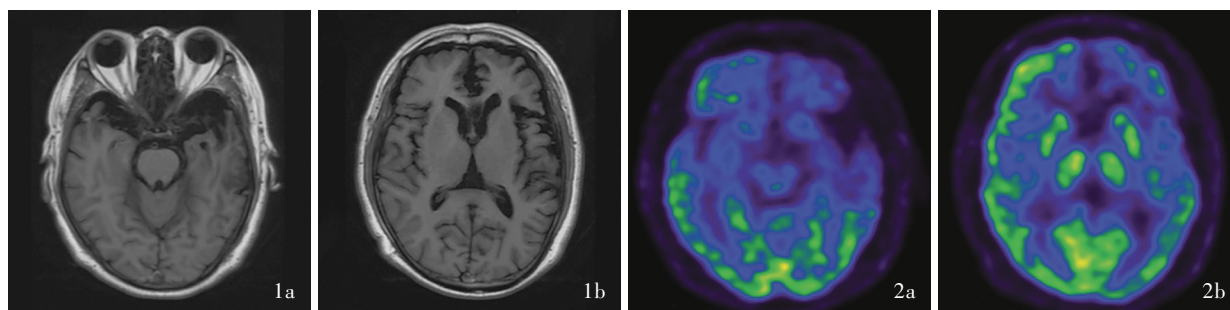
患者 男性,55岁。右利手,高中文化。因语言理解障碍3年、记忆力减退1年余,于2019年1月4日至我院就诊。患者在3年前被其家属发现存在语言理解障碍,主要表现为不能理解不常使用的词语,且找词困难,但不影响日常语言交流;之后逐渐出现词汇减少,不能命名常用物体和不能正确理解他人话语,但语言流利度无异常。1年前出现重复语言并伴记忆力减退,常因“丢三落四”而严重影响正常工作,故提前退休,但穿衣、拖地、洗衣、简单操作手机等基本日常生活能力保留,于2018年12月12日入住外院心身科接受治疗。入院后头部MRI及各项实验室检查均未获得明确的诊断依据,未予特异性治疗,转至我院神经内科记忆障碍亚专科门诊继续接受检查并治疗。患者自患病以来精神状态尚可,意志活动减退,凡事犹豫不决、易受暗示,对做人和做事均缺乏动力与兴趣;睡眠、大小便均正常,体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 既往有高血压病史12年,糖尿病5年,规律口服氨氯地平(5 mg/d)、二

甲双胍(0.50 g/次×3次/d),血压、血糖控制良好。无吸烟及饮酒史。否认痴呆家族史,父母已故。否认近亲婚配。

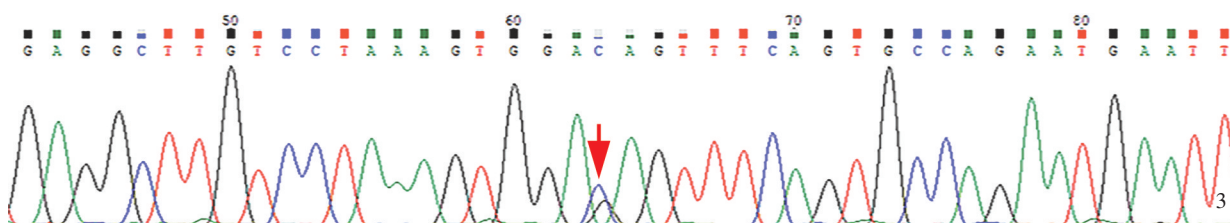
入院后体格检查 神志清晰,语言理解障碍,对答不切题,自发语言流利,未见发音和语法错误,重复口述“5年前于外院诊断为糖尿病”。脑神经检查未见明显异常;四肢肌力5级,肌张力正常;腱反射正常,病理征阴性,步态正常,Romberg征阴性。心、肺、腹体格检查无明显异常。神经心理学测验量表评估:患者因严重理解障碍无法完成简易智能状态检查量表(MMSE)及蒙特利尔认知评价量表(MoCA)检查。汉语失语成套测验之信息量为3分(0~6分)、流畅度22分(21~27分流利)、系列语言11分(1~21分)及理解0分(是/否题60分、听辨认90分、口头指令0分),复述89分(100分),命名、阅读、书写、结构与空间、运用均无法完成。额叶功能评价量表(FAB)4分(运动序列测试为1分,抓握行为3分)。

辅助检查 实验室检查:血常规未见明显异常。脑脊液常规与生化检测Aβ<sub>1-42</sub>为1325 pg/ml(562~1018 pg/ml)、T-tau水平413.40 pg/ml(116~370 pg/ml)、P-tau 58.27 pg/ml(35.84~66.26 pg/ml),其余各项指标均于正常值范围。脑电图无特异性异常。影像学检查:T<sub>1</sub>WI显示双侧额叶及颞叶不对称萎缩,以左侧更显著(图1),T<sub>2</sub>WI可见双侧半卵圆中心、左侧放射冠区少许缺血灶,Fazekas分级I级;头部SWI未见脑实质内微出血。<sup>18</sup>F-FDG PET显示双侧额叶及颞叶不对称性萎缩,双侧颞叶及双侧额叶葡萄糖代谢降低,以左侧显著(图2)。基因检测和生物信息学分析:采集患者外周静脉血2 ml,由武汉康圣达医学检验所行高通量基因测序,所测基因包括SNCA、PAPK、MAPT、FUS、PINK等与认知障碍与运动障碍相关的85种基因,结果显示,患者存在LRRK2基因突变,突变位点为第12染色体外显子25 3468G>C杂合突变,导致编码的第1156号氨基酸由谷氨酸变异为天冬氨酸(图3)。该位点在千人



**图1** 头部MRI检查所见 1a 横断面T<sub>1</sub>WI显示双侧颞叶呈不对称性萎缩,脑回变窄、脑沟增宽,以左侧明显 1b 横断面T<sub>1</sub>WI显示双侧额叶呈不对称性萎缩,脑回变窄、脑沟增宽,以左侧明显 **图2** 头部<sup>18</sup>F-FDG PET显像所见 2a 双侧颞叶葡萄糖代谢降低,以左侧显著 2b 双侧额叶葡萄糖代谢降低,以左侧显著

**Figure 1** Head MRI findings Axial T<sub>1</sub>WI showed asymmetric atrophy in the bilateral temporal lobe (Panel 1a) and bilateral frontal lobe (Panel 1b) with narrowed gyri and widened sulci, which was more remarkable in the left side. **Figure 2** <sup>18</sup>F-FDG PET examination <sup>18</sup>F-FDG PET showed decreased glucose metabolism in bilateral temporal lobe (Panel 2a) and bilateral frontal lobe (Panel 2b), which was significant in the left side.



**图3** 高通量基因测序显示,*LRRK2*基因外显子25 3468G>C错义突变,为杂合型变异(箭头所示)

**Figure 3** High-throughput sequencing results An exon 25 3468G > C missense mutation (a heterozygous variant, arrow indicates) in the *LRRK2* gene was found.

基因组 (<http://www.internationalgenome.org/>)、ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>)，以及 gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) 等数据库中均未被收录。通过 SIFT (<http://sift.jcvi.org/>)、LRT (<http://www.genetics.wustl.edu/jflab/>)、MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>) 等多个蛋白功能预测方法分析该位点的变异,结果显示可能有害,经美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)标准判断为意义未明的变异。结合患者临床表现、实验室检查、影像学检查以及基因检测结果,临床诊断为 svPPA。

**治疗与随访** 给予卡巴拉汀 3 mg/次(2次/d)口服改善认知功能,同时采取控制血压、血糖等相关药物治疗。连续服药7天后复诊症状与体征无明显改善,继续服用上述药物,6个月后电话随访,语言障碍症状如前,但基本日常生活能力仍保留,未出现明显的精神行为异常。

### 讨 论

额颞叶痴呆是一组临床表现与病理改变均存在异质性的神经变性病,以突出的社会行为与人格改变或失语为特征,伴额叶和(或)颞叶萎缩变性,

部分患者可伴有帕金森综合征或运动神经元病。根据其主要临床表现,额颞叶痴呆可分为行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)和原发性进行性失语(PPA),后者包括语法错乱型进行性失语(nvPPA)和svPPA。svPPA以单词理解障碍和物体命名障碍为典型症状,但语言流利性、复述能力和语法结构保留。病程早期表现为找词困难,尤其是低频使用的词语,此阶段对完整句子的理解能力仍保留,但理解单个物体名词的能力已受损;随着病情进展,患者逐渐失去对物体特征的认识,语言理解障碍的范围逐渐扩大。该病的影像学表现主要呈大脑半球优势侧颞叶萎缩,随着病情的不断进展最终累及对侧,双侧颞叶受累者可出现行为刻板、语言减少、失去同情心和强迫书写等表现。当病变从颞叶内侧皮质延展至前颞叶后,则可出现情景记忆下降,但视空间能力和执行功能仍相对正常。本文病例的临床表现和疾病演变过程均符合典型的svPPA特征,语言理解障碍是其最为突出的症状,并成为该患者无法继续工作的主要原因,但病程中语言流利性不受损,逐渐出现情景记忆障碍,就诊时影像学检查提示额颞叶明显萎缩及代谢降低,以左侧显

著,根据原发性进行性失语的诊断标准<sup>[5]</sup>,临床诊断为svPPA。

额颞叶变性(FTLD)系额颞叶痴呆的病理学术语,病理学根据异常包涵体成分分为FTLD-tau、FTLD-TDP和FTLD-FUS[肉瘤融合蛋白(FUS)]3种类型,其中半数病例致病包涵体由P-tau蛋白构成,称FTLD-tau型;缺乏P-tau蛋白包涵体的患者,大多数在病理检查时可发现泛素包涵体,称FTLD-U型,泛素化蛋白包括两种,一种是TDP-43蛋白,称为FTLD-TDP型;一种为FUS蛋白,称FTLD-FUS型。绝大多数额颞叶变性的病理类型属于FTLD-tau型和FTLD-TDP型,而且这两种病理类型的发生率相当,而FTLD-FUS型相对少见,在全部额颞叶变性中仅占5%~10%<sup>[6-7]</sup>。尽管额颞叶变性致病蛋白已明确,但目前通过脑脊液致病蛋白(P-tau和TDP-43蛋白)检测以辅助诊断额颞叶变性、鉴别不同病理亚型的意义仍不明确<sup>[8-9]</sup>。有研究表明,额颞叶变性患者的脑脊液T-tau和P-tau水平可于正常值范围,而 $A\beta_{1-42}$ 水平则变化不一<sup>[10-11]</sup>,即使FTLD-tau型患者,其脑脊液T-tau和P-tau水平亦可于正常值范围<sup>[10]</sup>。本文患者脑脊液 $A\beta_{1-42}$ 和T-tau水平高于正常值,而P-tau水平正常,此结果可以进一步排除阿尔茨海默病(AD),但不能排除该患者的病理亚型即为FTLD-tau型。

额颞叶变性具有较强的遗传倾向,据文献报道,约20%~50%的患者具有家族史<sup>[4]</sup>,呈常染色体显性遗传,其中伴肌萎缩侧索硬化的行为异常型额颞叶痴呆患者遗传倾向最强,而svPPA可遗传性最弱<sup>[11]</sup>。目前公认的引起家族性额颞叶变性的基因包括MAPT、GRN和C9ORF72基因<sup>[3-4]</sup>;此外,引起散发病例的少见致病基因包括VCP、CHMP2B、TARDBP、FUS和TBK1等<sup>[3-4]</sup>。其中MAPT和C9ORF72基因突变与FTLD-tau型有关,FTLD-tau型主要引起行为异常型额颞叶痴呆和非流利型进行性失语<sup>[12]</sup>,但也可引起svPPA;而GRN、VCP和C9ORF72基因突变则主要与FTLD-TDP型有关,FTLD-TDP型除可诱发行为异常型额颞叶痴呆和非流利型进行性失语外,还可导致svPPA和皮质基底节变性<sup>[2]</sup>;FUS基因突变则主要引起FTLD-FUS型,常导致行为异常型额颞叶痴呆,并与肌萎缩侧索硬化的发病有关。由此可见,行为异常型额颞叶痴呆和原发性进行性失语潜在的病理学亚型具有较大的异质性,临床额颞叶痴呆综合征与潜在的病理学

亚型无固定的相关性,提示不能单纯依靠变性的组织病理学表现来确定额颞叶痴呆的临床亚型,总之,临床额颞叶痴呆综合征与脑萎缩部位及程度具有较好的相关性<sup>[1]</sup>。因此,本文病例泛素化蛋白包涵体成分可能为TDP-43蛋白,也可能为过度磷酸化的tau蛋白。

本文患者通过NGS测序检测认知功能障碍和运动障碍相关疾病基因,并通过高通量基因测序验证,发现LRRK2基因外显子25 3468G>C发生杂合错义突变,查阅相关数据库,发现该位点尚无文献报道,为国内外首次报道。通过SIFT、LRT、MutationTaster等多个蛋白质功能预测方法分析该位点的变异,结果提示可能有害。LRRK2基因是公认的帕金森病致病基因之一<sup>[13]</sup>,其编码的蛋白质是一种在种系发生上保守、普遍存在的蛋白质,在人脑神经元和胶质细胞等多种细胞中表达<sup>[14]</sup>,包括额颞顶叶皮质、基底节区和黑质。多项研究表明,LRRK2基因除外了与 $\alpha$ -突触核蛋白病的发生有关,还与tau蛋白病发生有关<sup>[14-17]</sup>。目前在经病理诊断的原发性tau蛋白病(进行性核上性麻痹和皮质基底节变性)的病例中,已确定存在致病的LRRK2基因突变<sup>[18]</sup>,此外,LRRK2基因存在额颞叶痴呆的易感位点<sup>[19]</sup>,并且与tau蛋白包涵体的产生密切相关<sup>[15]</sup>。其中,LRRK2 G2019S突变与额颞叶变性的发病有关<sup>[20]</sup>。目前认为,LRRK2蛋白在神经变性致病蛋白如tau蛋白的上游发挥作用<sup>[21]</sup>,可能以直接或间接的方式与泛素蛋白酶体途径发生联系,对细胞内tau蛋白水平产生调节作用。由LRRK2蛋白介导的tau蛋白酶体降解障碍可使微管相关tau蛋白磷酸化,增加细胞内tau蛋白水平,促进tau蛋白分泌增加,导致tau蛋白的病理程度不断加重<sup>[10]</sup>。研究发现,LRRK2 G2019S还可加强tau蛋白在神经元之间的传播<sup>[16]</sup>,进一步提示LRRK2基因突变可能加重tau蛋白的病理程度。

综上所述,本文患者携带LRRK2基因外显子25 3468G>C的错义突变,导致其编码的LRRK2蛋白结构和功能发生改变,从而影响tau蛋白的病理改变,进而导致额颞叶萎缩以及svPPA的发生。本文报告1例LRRK2基因突变相关语义变异型原发性进行性失语,扩大了额颞叶变性的基因突变谱,为未来更加深入研究额颞叶变性的遗传学奠定了一定的基础。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the language network: the 2013 H. Houston Merritt Lecture [J]. *Neurology*, 2013, 81:456-462.
- [2] Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos - Santos MA, Wilson SM, Agosta F, Grinberg LT, Huang EJ, Trojanowski JQ, Meyer M, Henry ML, Comi G, Rabinovici G, Rosen HJ, Filippi M, Miller BL, Seeley WW, Gorno - Tempini ML. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81:430-443.
- [3] Ji T, Ye S, Fan DS. Gene characteristics in frontotemporal dementia and its correlations with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2017, 56:781-784. [冀拓, 叶珊, 樊东升. 额颞叶痴呆的致病基因特点及其与肌萎缩侧索硬化关系[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56:781-784.]
- [4] Olszewska DA, Lonergan R, Fallon EM, Lynch T. Genetics of frontotemporal dementia [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16:107.
- [5] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants [J]. *Neurology*, 2011, 76:1006-1014.
- [6] Hales CM, Hu WT. From frontotemporal lobar degeneration pathology to frontotemporal lobar degeneration biomarkers [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2013, 25:210-220.
- [7] Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, Moore P, de Koning I, Clark CM, Rosso S, Trojanowski J, Lee VM, Grossman M. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology [J]. *Neurology*, 2008, 70:1827-1835.
- [8] Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, Jesse S, von Arnim CA, Lehnert S, Pabst A, Uttner I, Tumani H, Lee VM, Trojanowski JQ, Kretschmar HA, Ludolph A, Neumann M, Otto M. TDP - 43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65:1481-1487.
- [9] Kuiperij HB, Versleijen AA, Beenes M, Verwey NA, Benussi L, Paterlini A, Binetti G, Teunissen CE, Raaphorst J, Schelhaas HJ, Küsters B, Pijnenburg YA, Ghidoni R, Verbeek MM. Tau rather than TDP - 43 proteins are potential cerebrospinal fluid biomarkers for frontotemporal lobar degeneration subtypes: a pilot study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55:585-595.
- [10] Goossens J, Bjerke M, Van Mossevelde S, Van den Bossche T, Goeman J, De Vil B, Sieben A, Martin JJ, Cras P, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, van der Zee J, Engelborghs S. Diagnostic value of cerebrospinal fluid tau, neurofilament, and progranulin in definite frontotemporal lobar degeneration [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10:31.
- [11] Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, Lomen - Hoerth C, Wilhelmsen KC, Lee VM, Grossman M, Miller BL. Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies [J]. *Neurology*, 2005, 65: 1817-1819.
- [12] Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59:156-165.
- [13] Rajput A, Dickson DW, Robinson CA, Ross OA, Dächsel JC, Lincoln SJ, Cobb SA, Rajput ML, Farrer MJ. Parkinsonism, LRRK2 G2019S, and tau neuropathology [J]. *Neurology*, 2006, 67:1506-1508.
- [14] Guerreiro PS, Gerhardt E, Lopes da Fonseca T, Bähr M, Outeiro TF, Eckermann K. LRRK2 promotes tau accumulation, aggregation and release [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53:3124-3135.
- [15] Miklossy J, Qing H, Guo JP, Yu S, Wszolek ZK, Calne D, McGeer EG, McGeer PL. LRRK2 and chronic inflammation are linked to pallido - ponto - nigral degeneration caused by the N279K tau mutation [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114:243-254.
- [16] Nguyen APT, Daniel G, Valdés P, Islam MS, Schneider BL, Moore DJ. G2019S LRRK2 enhances the neuronal transmission of tau in the mouse brain [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27:120-134.
- [17] Bailey RM, Covy JP, Melrose HL, Rousseau L, Watkinson R, Knight J, Miles S, Farrer MJ, Dickson DW, Giasson BI, Lewis J. LRRK2 phosphorylates novel tau epitopes and promotes tauopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126:809-827.
- [18] Sanchez-Contreras M, Heckman MG, Tacik P, Diehl N, Brown PH, Soto-Ortolaza AI, Christopher EA, Walton RL, Ross OA, Golbe LI, Graff - Radford N, Wszolek ZK, Dickson DW, Rademakers R. Study of LRRK2 variation in tauopathy: progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration [J]. *Mov Disord*, 2017, 32:115-123.
- [19] Broce I, Karch CM, Wen N, Fan CC, Wang Y, Tan CH, Kouri N, Ross OA, Höglinger GU, Muller U, Hardy J, Momeni P, Hess CP, Dillon WP, Miller ZA, Bonham LW, Rabinovici GD, Rosen HJ, Schellenberg GD, Franke A, Karlsen TH, Veldink JH, Ferrari R, Yokoyama JS, Miller BL, Andreassen OA, Dale AM, Desikan RS, Sugrue LP. Immune - related genetic enrichment in frontotemporal dementia: an analysis of genome-wide association studies [J]. *PLoS Med*, 2018, 15:e1002487.
- [20] Dächsel JC, Ross OA, Mata IF, Kachergus J, Toft M, Cannon A, Baker M, Adamson J, Hutton M, Dickson DW, Farrer MJ. LRRK2 G2019S substitution in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive neuronal inclusions [J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 113:601-606.
- [21] Wider C, Dickson DW, Wszolek ZK. Leucine-rich repeat kinase 2 gene - associated disease: redefining genotype - phenotype correlation [J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7:175-179.

(收稿日期:2020-06-02)

(本文编辑:袁云)