

# 伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的早发型阿尔茨海默病一家系临床研究

蔡洪钱 张安妮 徐子茜 龚慧蓝 曾红梅 贺电

**【摘要】目的** 报道 1 例伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的早发型阿尔茨海默病患者的临床表型和基因变异特点, 并进行家系分析。**方法与结果** 男性先证者, 58 岁发病, 病程 5 年, 以记忆力减退为首发表现, 症状进行性加重, 无痴呆家族史。简易智能状态检查量表评分 1 分, 蒙特利尔认知评价量表评分为零, 日常生活活动力量表评分 71 分, Hachinski 缺血评分 3 分。头部 MRI 显示大脑皮质广泛萎缩, 以双侧海马萎缩显著, 深部脑白质多发高信号 (Fazekas 分级 2 级)。痴呆相关基因外显子高通量测序显示, 先证者及其妹均存在 *PSEN2* 基因第 8 号外显子 c.640G > T (p.V214L) 杂合错义突变和 *SORL1* 基因第 28 号外显子 c.3815-4A > C 杂合剪接突变。先证者最终诊断为伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的早发型阿尔茨海默病, 其妹考虑为阿尔茨海默病绝对风险人群, 该家系明确为早发型阿尔茨海默病家系。**结论** *PSEN2* 基因 V214L 突变很可能导致早发型阿尔茨海默病, 尚待研究证实该突变对  $\beta$ -淀粉样蛋白 40 和 42 的影响以验证其致病性。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 早老素 2; 基因; 突变; 系谱

## A pedigree study on early-onset Alzheimer's disease associated with *PSEN2* V214L mutation

CAI Hong-qian, ZHANG An-ni, XU Zi-qian, GONG Hui-lan, ZENG Hong-mei, HE Dian

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China

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

**【Abstract】Objective** To report clinical phenotype and gene mutation characteristics of one case of early-onset Alzheimer's disease (EOAD) associated with *PSEN2* V214L mutation and conduct a pedigree analysis. **Methods and Results** A 63-year-old male proband with no family history of dementia, onset at 58 years old, had memory loss as the first manifestation and progressive aggravation of symptoms. Neuropsychological tests showed a score of 1 on Mini-Mental State Examination (MMSE), 0 on Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 71 on Activities of Daily Living Scale (ADL), and 3 on Hachinski Ischemic Score (HIS). Head MRI revealed extensive cortical atrophy, with prominent atrophy of bilateral hippocampal, multiple hyperintensity in deep white matter (Fazekas grade 2). Exons of high-throughput sequencing of dementia-related genes showed that both the proband and his sister had heterozygous missense mutations in exon 8 of *PSEN2* gene c.640G > T (p.V214L) and heterozygous splicing mutations in exon 28 of *SORL1* gene c.3815-4A > C. The proband was finally diagnosed with EOAD associated with *PSEN2* V214L mutation, and the proband's sister was considered as an absolute risk group for Alzheimer's disease (AD). **Conclusions** The *PSEN2* V214L mutation probably causes EOAD. Further investigations should be conducted to evaluate the effects on the production of amyloid  $\beta$ -protein 40 and 42 ( $A\beta_{40}$  and  $A\beta_{42}$ ), then verify its pathogenicity.

**【Key words】** Alzheimer disease; Presenilin-2; Genes; Mutation; Pedigree

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82060235), and Science and Technology Foundation of Guizhou Health Commission (No. gzwkj2021-018).

**Conflicts of interest:** none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.04.010

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82060235); 贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目(项目编号: gzwkj2021-018)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院神经内科

通讯作者: 贺电, Email: hedian@gmc.edu.cn

阿尔茨海默病是一种以慢性进行性认知功能障碍为主要临床特征的神经系统变性疾病,起病隐匿。根据发病年龄分为早发型阿尔茨海默病(EOAD)和晚发型阿尔茨海默病(LOAD),前者发病年龄通常 < 65 岁,占全部阿尔茨海默病的 5% ~ 10%,其中有 10% ~ 15% 呈家族遗传倾向,为常染色体显性遗传<sup>[1]</sup>;后者发病年龄通常 ≥ 65 岁,多数患者无明确病因,呈散发性<sup>[2]</sup>。*PSEN1*、*PSEN2* 和 *APP* 为家族性阿尔茨海默病(FAD)主要致病基因,尤以 *PSEN1* 基因变异最为常见,*PSEN2* 基因变异致病的报道相对较少<sup>[3]</sup>。迄今为止,国内外报道的 *PSEN2* 基因突变位点有 88 个(<https://www.alzforum.org/mutations/psen-2>)。本文报道贵州医科大学附属医院神经内科诊断与治疗的 1 例伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的早发型阿尔茨海默病患者的临床表型和基因变异特点并复习相关文献,探究其发病机制,以丰富阿尔茨海默病相关基因变异数据库。

### 病历资料

先证者 男性,63 岁,因记忆力减退 5 年余并进行性加重,于 2021 年 8 月 31 日首次就诊于我院神经内科记忆障碍专科门诊。患者 5 年前无明显诱因出现记忆力减退,以近事记忆减退为主,常忘记刚说过的话或做过的事,无法回忆前一天吃过的食物及物品摆放位置,无体位性头晕、幻视、嗅觉减退、动作迟缓、肢体震颤、行为异常等,最初不影响日常生活。3 年前记忆力减退进行性加重,表现为如厕后忘记冲水,忘记回家的路,不能说出亲戚姓名,部分日常生活活动能力损害,外院诊断为“阿尔茨海默病”,予多奈哌齐 5 mg/d 口服,但记忆力无明显改善。2 年前逐渐出现言语减少、反应迟钝、动作迟缓、双手摸索动作,易紧张,睡眠增多,偶有被害妄想,日常生活无法自理。患者自发病以来,精神尚可,饮食和大小便正常,近期体重无明显改变。既往有高血压病史,不规律服用氨氯地平 2.50 mg/d,血压控制欠佳;个人史、家族史无特殊,家族成员无认知功能障碍症状。

诊断与治疗经过 神经系统检查:神志清楚,主动语言减少,可以进行简单对答,粗测记忆力、计算力、定向力、执行功能减退;双侧瞳孔等大、等圆,直径约为 3 mm,对光反射灵敏,各向眼动正常,无眼震;双侧额纹以及鼻唇沟对称,伸舌居中;四肢动作

迟缓,肌张力正常,腱反射正常,四肢肌力、共济运动、深浅感觉检查不配合,双侧病理征未引出,脑膜刺激征呈阴性。神经心理学测验:简易智能状态检查量表(MMSE)<sup>[4]</sup>评分为 1 分,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)<sup>[5]</sup>评分为零,日常生活活动能力量表(ADL)<sup>[4]</sup>评分为 71 分,Hachinski 缺血评分(HIS)<sup>[6]</sup>评分为 3 分。常规实验室检查各项指标均于正常值范围。载脂蛋白 E(*ApoE*)基因多态性分析呈  $\epsilon 3/\epsilon 4$  基因型。头部 MRI 显示大脑皮质广泛萎缩,以双侧海马萎缩显著(图 1a ~ 1c),FLAIR 成像可见深部脑白质多发高信号(Fazekas 分级 2 级,图 1d)。综合患者临床表现以及各项辅助检查结果,临床考虑阿尔茨海默病。进一步行基因检测,征得先证者妻子及其妹和其子知情同意后,各采集肘正中静脉血 5 ml,送检北京迈基诺基因科技股份有限公司,采用痴呆相关基因外显子高通量测序,其结果显示,先证者存在 *PSEN2* 基因(NM\_000447)第 8 号外显子 c.640G > T(p.V214L)杂合错义突变以及 *SORL1* 基因(NM\_003105)第 28 号外显子 c.3815-4A > C 杂合剪接突变;经 Sanger 测序验证发现,先证者之妹亦存在相同位点突变,*ApoE* 基因型亦为  $\epsilon 3/\epsilon 4$  型,其子未见上述位点突变(图 2)。根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级<sup>[7]</sup>,*PSEN2* 基因 c.640G > T 突变位点及 *SORL1* 基因 c.3815-4A > C 剪接突变位点均为临床意义未明;进一步应用 REVEL(<https://sites.google.com/site/revelgenomics/>)、MutationTaster(<http://www.mutationtaster.org/>)、PolyPhen\_2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、GERP+(<http://mendel.stanford.edu/SidowLab/downloads/gerp/>) 软件分析 *PSEN2* 基因 c.640G > T 位点突变对蛋白功能的影响,均显示为有害,应用 SPIDEX(<http://www.deepgenomics.com/spidex>) 和 SpliceAI(<https://spliceailookup.broadinstitute.org/>) 软件分析 *SORL1* 基因 c.3815-4A > C 位点突变对剪接的影响,综合判定为无影响。参照 2021 年《阿尔茨海默病临床诊断:国际工作组推荐标准》<sup>[8]</sup>,先证者诊断为伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的早发型阿尔茨海默病,先证者之妹因携带 *PSEN2* 基因 V214L 突变考虑为阿尔茨海默病绝对风险人群,该家系明确为早发型阿尔茨海默病家系(图 3)。先证者予美金刚 20 mg/d、多奈哌齐 10 mg/d 口服,随访 18 个月,痴呆症状无明显改善,病情进行性加重,日常生活完全依赖他人。

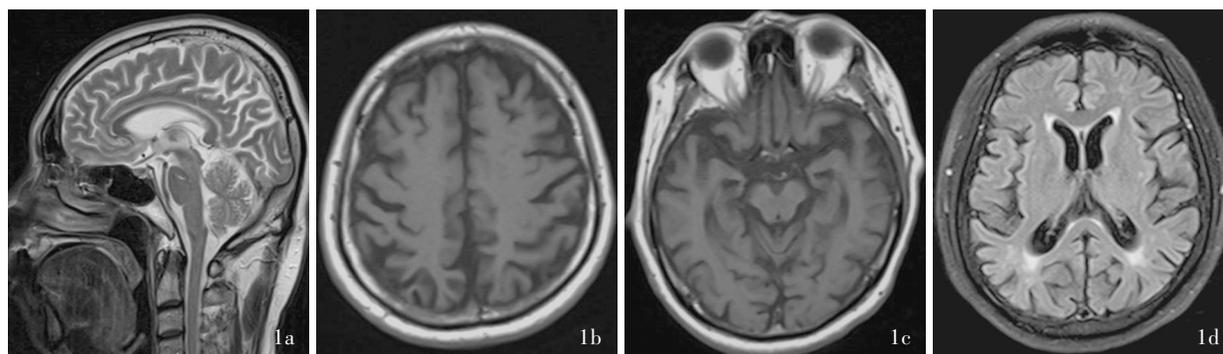


图1 先证者头部MRI检查所见 1a 矢状位T<sub>2</sub>WI显示大脑皮质广泛萎缩 1b 横断面T<sub>1</sub>WI(半卵圆中心层面)显示大脑皮质广泛萎缩 1c 横断面T<sub>1</sub>WI(中脑层面)显示双侧海马明显萎缩 1d 横断面抑脂FLAIR成像(基底节和内囊层面)显示深部脑白质多发高信号(Fazekas分级2级)

Figure 1 Head MRI findings of the proband Sagittal T<sub>2</sub>WI showed extensive atrophy of the cerebral cortex (Panel 1a). Axial T<sub>1</sub>WI through the level of centrum semiovale showed extensive atrophy of the cerebral cortex (Panel 1b). Axial T<sub>1</sub>WI through the midbrain level showed marked atrophy of bilateral hippocampus (Panel 1c). Axial lipid suppression FLAIR through the level of basal ganglia and internal capsule showed multiple white matter hyperintensity (Fazekas grade 2, Panel 1d).

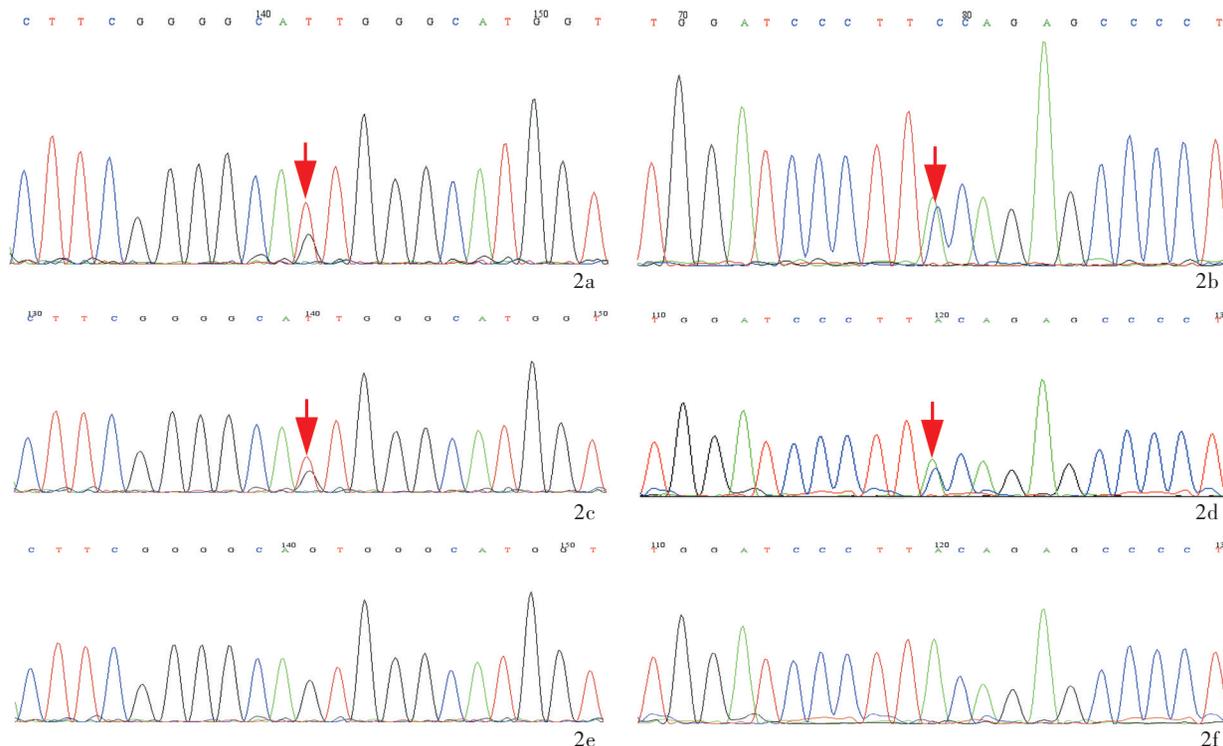


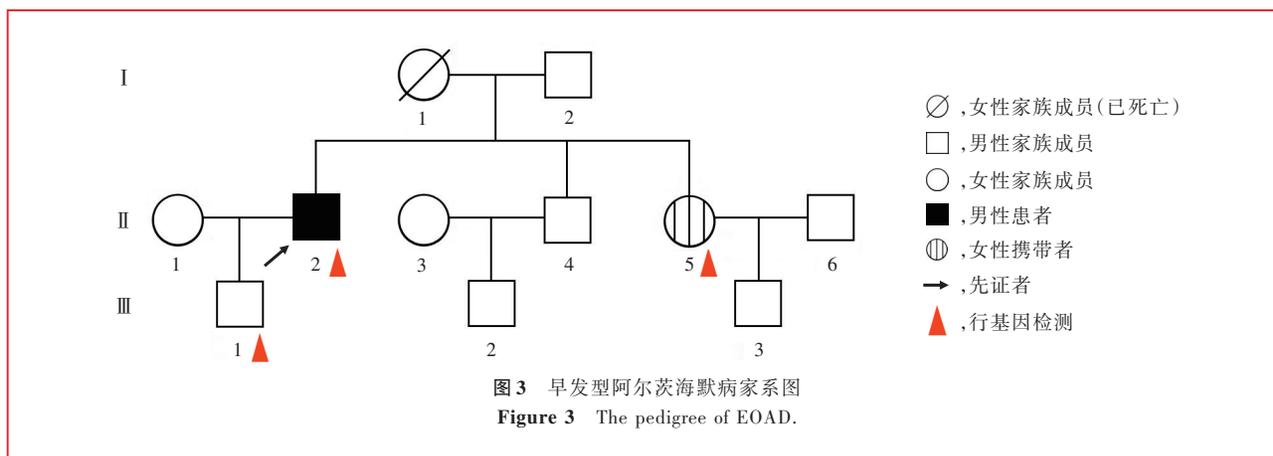
图2 痴呆相关基因外显子高通量测序以及Sanger测序验证结果 2a 先证者存在PSEN2基因第8号外显子c.640G>T(p.V214L)杂合错义突变(箭头所示) 2b 先证者存在SORLI基因第28号外显子c.3815-4A>C杂合剪接突变(箭头所示) 2c 先证者之妹存在PSEN2基因第8号外显子c.640G>T(p.V214L)杂合错义突变(箭头所示) 2d 先证者之妹存在SORLI基因第28号外显子c.3815-4A>C杂合剪接突变(箭头所示) 2e 先证者之子未见PSEN2基因变异 2f 先证者之子未见SORLI基因变异

Figure 2 Exome high-throughput sequencing of dementia-related genes and Sanger sequencing The proband carried heterozygous missense mutation c.640G>T (p.V214L) in exon 8 of the PSEN2 gene (arrow indicates, Panel 2a) and heterozygous splicing mutation c.3815-4A>C in exon 28 of the SORLI gene (arrow indicates, Panel 2b). The proband's sister carried heterozygous missense mutation c.640G>T (p.V214L) in exon 8 of the PSEN2 gene (arrow indicates, Panel 2c) and heterozygous splicing mutation c.3815-4A>C in exon 28 of the SORLI gene (arrow indicates, Panel 2d). No mutation of this site of PSEN2 gene (Panel 2e) and SORLI gene (Panel 2f) was seen in the proband's son.

## 讨 论

阿尔茨海默病危险因素较多,病因及发病机制复杂,具体病理生理学机制尚不明确,性别、年龄、

环境因素、遗传因素、心脑血管病等因素均可能影响其发生发展,尤其是遗传和环境因素,在阿尔茨海默病病程中具有重要作用。遗传因素包括致病基因和风险基因,目前已经明确的3个致病基因为



*PSEN1*、*PSEN2* 和 *APP*, 广泛认可的风险基因为 *ApoE*、*SORL1*、*TREM2*、*ABCA7*, 其中 *ApoEε4* 纯合子是最强的遗传风险基因<sup>[9]</sup>。*PSEN2* 基因定位于染色体 1q31~q42, 由 12 个外显子组成, 编码 448 个氨基酸, 包含 9 个跨膜蛋白结构域。*PSEN2* 基因编码的早老素 2 蛋白是  $\gamma$  分泌酶复合体的重要组分, *PSEN2* 基因变异可引起  $\gamma$  分泌酶活性增强, 导致  $\beta$ -淀粉样蛋白 42 ( $A\beta_{42}$ ) 生成增加, 促进阿尔茨海默病的发生。

本文先证者以记忆力减退发病, 病程早期情景记忆损害突出, 并进行性加重, 发病 5 年后进展为全面性痴呆, 虽有高血压病史, 但头部 MRI 显示双侧海马明显萎缩, HIS 评分 3 分, 符合阿尔茨海默病的临床诊断标准, 因发病年龄 < 65 岁, 考虑早发型阿尔茨海默病; 基因检测显示患者携带风险基因 *ApoEε4* 杂合子, 痴呆相关基因外显子高通量测序显示患者携带 *PSEN2* 基因 c.640G > T (p.V214L) 杂合错义突变。关于此位点突变与阿尔茨海默病的关系, 国内外文献数据库有相关报道, 且部分文献将此变异列为致病性变异。2014 年, 韩国报道首例伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的晚发型阿尔茨海默病病例, 蛋白结构分析表明该突变可能是一种有害性较强的变异<sup>[10]</sup>。国内最早由天津市环湖医院纪勇教授团队于 2015 年报道 1 例 63 岁男性患者, 无痴呆家族史, 以及 1 例 64 岁女性患者, 其父有痴呆家族史, 此 2 例最终诊断为早发型阿尔茨海默病<sup>[11]</sup>。2016 年, 韩国再次报道 1 例携带此位点突变的早发型阿尔茨海默病患者, 其第一代亲属中无痴呆家族史<sup>[12]</sup>。2017 年, 上海交通大学医学院附属瑞金医院王刚教授团队报告 1 例 *PSEN2* 基因 V214L 突变引起的家族性阿尔茨海默病患者, 83 岁发病, 家族中有 3 名成员出现认知功能障碍并诊断为阿尔茨海默病<sup>[13]</sup>。

2018 年, 汤荟冬教授团队又报道 2 例此位点突变的早发型阿尔茨海默病患者, 1 例为女性, 50 岁发病, 其父携带 *PSEN2* 基因 V214L 突变但未出现认知功能障碍; 1 例为男性, 48 岁发病, 无痴呆家族史<sup>[14]</sup>。2019 年, 韩国学者报道 2 例家族性阿尔茨海默病病例, 1 例诊断为早发型阿尔茨海默病, 1 例诊断为晚发型阿尔茨海默病, 均存在 *PSEN2* 基因 V214L 位点突变<sup>[15]</sup>。2020 年, 首都医科大学宣武医院贾建平教授团队在 *Alzheimers Dement* 报道 404 个中国家族性阿尔茨海默病家系的 *PSEN1*、*PSEN2* 和 *APP* 基因变异数据, 其中两家系存在 *PSEN2* 基因 V214L 突变, 共影响两代人 11 名成员, 一家系先证者诊断为阿尔茨海默病, 一家系先证者考虑为阿尔茨海默病源性轻度认知障碍<sup>[16]</sup>。2021 年, 汤荟冬教授团队再次报告 1 例 69 岁发病的晚发型阿尔茨海默病患者, 基因检测结果显示 *PSEN2* 基因 V214L 突变<sup>[17]</sup>。2023 年, 华中科技大学同济医学院附属协和医院刘志军教授团队报告 1 例携带该突变位点的女性早发型阿尔茨海默病患者, 发病年龄 47 岁, 无痴呆家族史<sup>[18]</sup>。包括本文病例在内, 迄今共报道 14 例伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的阿尔茨海默病患者, 10 例为早发型阿尔茨海默病, 其中 4 例有家族史; 4 例为晚发型阿尔茨海默病, 其中 2 例有家族史 (表 1)。

*PSEN2* 基因 V214L 突变位于早老素 2 蛋白跨膜区<sup>[3]</sup>和疏水区<sup>[16]</sup>, 疏水区是蛋白质结构中非极性氨基酸残基组成的区域, 这些氨基酸残基通常会在蛋白质内部形成疏水核心, 参与多种生物过程如蛋白质折叠、酶催化、信号转导等, 对于维持蛋白稳定性和结构十分重要。位于疏水区的基因发生变异易引起蛋白质错误折叠<sup>[19]</sup>、导致蛋白稳定性和结构改变<sup>[20]</sup>, 发生信号转导异常等功能障碍而致病<sup>[21]</sup>。本

**表 1** 文献报道的 14 例伴 *PSEN2* 基因 V214L 突变的阿尔茨海默病患者的临床资料

**Table 1.** The clinical data of 14 patients with V214L mutation in *PSEN2* gene in the literature

序号	文献来源	国籍	性别	发病年龄(岁)	主要临床症状	家族史	<i>ApoE</i> 基因型	诊断
1	Youn 等 <sup>[10]</sup> (2014)	韩国	女性	69	记忆力减退	—	$\epsilon 4/\epsilon 3$ 型	LOAD
2	An 等 <sup>[12]</sup> (2016)	韩国	女性	54	记忆力减退、命名障碍	无	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	EOAD
3	Giau 等 <sup>[15]</sup> (2019)	韩国	男性	56	—	有	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	EOAD
4	Giau 等 <sup>[15]</sup> (2019)	韩国	女性	70	—	有	$\epsilon 4/\epsilon 3$ 型	LOAD
5	Shi 等 <sup>[11]</sup> (2015)	中国	男性	63	记忆力减退	无	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	EOAD
6	Shi 等 <sup>[11]</sup> (2015)	中国	女性	64	记忆力减退	有(影响 1 人)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ 型	EOAD
7	Xu 等 <sup>[14]</sup> (2018)	中国	女性	50	记忆力减退、行为异常	无	$\epsilon 4/\epsilon 3$ 型	EOAD
8	Xu 等 <sup>[14]</sup> (2018)	中国	男性	48	记忆力减退	无	$\epsilon 4/\epsilon 4$ 型	EOAD
9	Jia 等 <sup>[16]</sup> (2020)	中国	—	42	—	有(影响 7 人)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	AD 源性轻度认知障碍
10	Jia 等 <sup>[16]</sup> (2020)	中国	—	58	—	有(影响 4 人)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	EOAD
11	Liang 等 <sup>[18]</sup> (2023)	中国	女性	47	记忆力减退、淡漠、易激惹	无	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	EOAD
12	蒋倩雯和汤荟冬 <sup>[17]</sup> (2021)	中国	女性	69	记忆力减退	无	—	LOAD
13	高颖等 <sup>[13]</sup> (2017)	中国	女性	83	记忆力减退	有(影响 3 人)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ 型	LOAD
14	本文患者	中国	男性	58	记忆力减退	无	$\epsilon 4/\epsilon 3$ 型	EOAD

—, not reported, 未报道。EOAD, early-onset Alzheimer's disease, 早发型阿尔茨海默病; LOAD, late-onset Alzheimer's disease, 晚发型阿尔茨海默病; AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病

研究多个预测软件显示出 *PSEN2* 基因 V214L 突变对蛋白功能的有害性。早在 2014 年有韩国学者对该位点突变致早老素 2 蛋白结构变化进行研究,证实该突变可能是一种有害性较强的变异;此外,该位点突变属于早老素 1 与早老素 2 蛋白之间的保守序列,致病性测算显示该位点突变损害早老素 2 蛋白的可能性较大<sup>[22]</sup>。由此可见,*PSEN2* 基因 V214L 突变对早老素 2 蛋白结构和功能均有较大影响。

有研究显示,*PSEN2* 基因 V214L 突变的外显率较低<sup>[23]</sup>,这也是患者和携带者通常无家族史的原因,本研究先证者之妹目前未出现认知功能障碍,除与年龄尚小还未发病有关外,也可能与该位点突变外显率较低有关。除 *PSEN2* 基因 V214L 突变外,本研究先证者还携带 *SORL1* 基因 c.3815-4A > C 杂合剪接突变,目前该位点尚未被 ClinVar 数据库收录,参照 ACMG 分级标准,判定为临床意义未明。*SORL1* 基因参与胆固醇代谢过程,诱导  $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)通过内吞途径回收;作为结合脂蛋白受体,*SORL1* 基因还可以通过胞吞途径介导脂蛋白摄取<sup>[24-25]</sup>。此外,*SORL1* 基因在  $\beta$ -淀粉样蛋白( $A\beta$ )生成及脑代谢过程中发挥关键调节作用<sup>[25-26]</sup>,维持神经信号转导。*SORL1* 基因是阿尔茨海默病的重要风险基因<sup>[27]</sup>,在阿尔茨海默病中具有重要疾病修饰

作用,可影响患者发病年龄、临床表型等特征<sup>[28]</sup>。本研究家系 2 名成员同时发现 *PSEN2* 和 *SORL1* 基因变异,但尚不清楚 *SORL1* 基因是否在阿尔茨海默病发生发展过程中发挥促进、协同或修饰作用。

本研究未对先证者取得更多的生物学标志物,如脑脊液  $A\beta$  和 tau 蛋白测定或  $A\beta$ -PET 和 tau-PET 显像;而且,先证者之母已去世,且未能采集其父血液样本验证基因变异来源。尽管蛋白结构分析和多种预测模型均判定 *PSEN2* 基因 V214L 突变损害蛋白功能的可能性较大,但目前尚缺乏基于细胞和动物实验证实该变异引起  $A\beta_{42}$  生成增多和(或)  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  比值增加的证据<sup>[22]</sup>,ClinVar 数据库将该位点突变的致病性列为不能确定重要性的变异;参照 ACMG 分级,该变异也判定为临床意义未明<sup>[3]</sup>。因此,未来有必要开展细胞和动物实验对 *PSEN2* 基因 V214L 突变进行功能验证,以证实其致病性。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-onset Alzheimer's disease: what is missing in research[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2021, 21:4.
- [2] Uddin MS, Hasana S, Hossain MF, Islam MS, Behl T, Perveen A, Hafeez A, Ashraf GM. Molecular genetics of early- and late-onset Alzheimer's disease[J]. Curr Gene Ther, 2021, 21:43-52.

- [3] Xiao X, Liu H, Liu X, Zhang W, Zhang S, Jiao B. *APP, PSEN1, and PSEN2 variants in Alzheimer's disease: systematic re-evaluation according to ACMG guidelines* [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:695808.
- [4] Zhang MY. *Manual of the psychiatric rating scale* [M]. Changsha: Hu'nan Science and Technology Press, 1998. [张明园. *精神科评定量表手册* [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998.]
- [5] Lu J, Li D, Li F, Zhou A, Wang F, Zuo X, Jia XF, Song H, Jia J. *Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: a population-based study* [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24:184-190.
- [6] Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L. *Cerebral blood flow in dementia* [J]. *Arch Neurol*, 1975, 2:632-637.
- [7] Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, Raca G, Ritter DI, South ST, Thorland EC, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Martin CL. *Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)* [J]. *Genet Med*, 2020, 22:245-257.
- [8] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M, Habert MO, Nordberg A, Blennow K, Galasko D, Stern Y, Rowe CC, Salloway S, Schneider LS, Cummings JL, Feldman HH. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group* [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:484-496.
- [9] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. *APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches* [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:68-80.
- [10] Youn YC, Bagyinszky E, Kim H, Choi BO, An SS, Kim S. *Probable novel PSEN2 Val214Leu mutation in Alzheimer's disease supported by structural prediction* [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14:105.
- [11] Shi Z, Wang Y, Liu S, Liu M, Liu S, Zhou Y, Wang J, Cai L, Huo YR, Gao S, Ji Y. *Clinical and neuroimaging characterization of Chinese dementia patients with PSEN1 and PSEN2 mutations* [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39:32-40.
- [12] An SS, Park SA, Bagyinszky E, Bae SO, Kim YJ, Im JY, Park KW, Park KH, Kim EJ, Jeong JH, Kim JH, Han HJ, Choi SH, Kim S. *A genetic screen of the mutations in the Korean patients with early-onset Alzheimer's disease* [J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11:1817-1822.
- [13] Gao Y, Wang G, Ren RJ. *Familial Alzheimer's disease caused by PSEN2 mutation: one case report* [J]. *Chongqing Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2017, 42:731-732. [高颖, 王刚, 任汝静. PSEN2 突变引起的家族性阿尔茨海默病 1 例报道 [J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42:731-732.]
- [14] Xu Y, Liu X, Shen J, Tian W, Fang R, Li B, Ma J, Cao L, Chen S, Li G, Tang H. *The whole exome sequencing clarifies the genotype-phenotype correlations in patients with early-onset dementia* [J]. *Aging Dis*, 2018, 9:696-705.
- [15] Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. *APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in Asian patients with early-onset Alzheimer disease* [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20:4757.
- [16] Jia L, Fu Y, Shen L, Zhang H, Zhu M, Qiu Q, Wang Q, Yan X, Kong C, Hao J, Wei C, Tang Y, Qin W, Li Y, Wang F, Guo D, Zhou A, Zuo X, Yu Y, Li D, Zhao L, Jin H, Jia J. *PSEN1, PSEN2, and APP mutations in 404 Chinese pedigrees with familial Alzheimer's disease* [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16:178-191.
- [17] Jiang QW, Tang HD. *Sporadic Alzheimer's disease caused by PSEN2 gene mutation: one case report* [J]. *A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing Za Zhi*, 2021, 4:302-305. [蒋倩雯, 汤荟冬. PSEN2 基因突变所致的散发性阿尔茨海默病 1 例报告 [J]. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2021, 4:302-305.]
- [18] Liang Z, Wu Y, Li C, Liu Z. *Clinical and genetic characteristics in a central-southern Chinese cohort of early-onset Alzheimer's disease* [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1119326.
- [19] De Marothy MT, Elofsson A. *Marginally hydrophobic transmembrane  $\alpha$ -helices shaping membrane protein folding* [J]. *Protein Sci*, 2015, 24:1057-1074.
- [20] Tang S, Li J, Huang G, Yan L. *Predicting protein surface property with its surface hydrophobicity* [J]. *Protein Pept Lett*, 2021, 28:938-944.
- [21] Aryal P, Sansom MS, Tucker SJ. *Hydrophobic gating in ion channels* [J]. *J Mol Biol*, 2015, 427:121-130.
- [22] Hsu S, Pimenova AA, Hayes K, Villa JA, Rosene MJ, Jere M, Goate AM, Karch CM. *Systematic validation of variants of unknown significance in APP, PSEN1 and PSEN2* [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 139:104817.
- [23] Koriath C, Kenny J, Adamson G, Druey R, Taylor W, Beck J, Quinn L, Mok TH, Dimitriadis A, Norsworthy P, Bass N, Carter J, Walker Z, Kipps C, Coulthard E, Polke JM, Bernal-Quiros M, Denning N, Thomas R, Raybould R, Williams J, Mummery CJ, Wild EJ, Houlden H, Tabrizi SJ, Rossor MN, Hummerich H, Warren JD, Rowe JB, Rohrer JD, Schott JM, Fox NC, Collinge J, Mead S. *Predictors for a dementia gene mutation based on gene-panel next-generation sequencing of a large dementia referral series* [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25:3399-3412.
- [24] Barthelson K, Newman M, Lardelli M. *Sorting out the role of the *sortilin-related receptor 1* in Alzheimer's disease* [J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2020, 4:123-140.
- [25] Yin RH, Yu JT, Tan L. *The Role of SORL1 in Alzheimer's Disease* [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51:909-918.
- [26] Spoelgen R, von Arnim CA, Thomas AV, Peltan ID, Koker M, Deng A, Irizarry MC, Andersen OM, Willnow TE, Hyman BT. *Interaction of the cytosolic domains of sorLA/LR11 with the amyloid precursor protein (APP) and beta-secretase beta-site APP-cleaving enzyme* [J]. *J Neurosci*, 2006, 26:418-428.
- [27] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chélat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. *Alzheimer's disease* [J]. *Lancet*, 2021, 397:1577-1590.
- [28] Schramm C, Charbonnier C, Zaréa A, Lacour M, Wallon D, Boland A, Deleuze JF, Olaso R, Alarcon F, Campion D, Nuel G, Nicolas G; CNRMAJ Collaborators, ADES Consortium. *Penetrance estimation of Alzheimer disease in SORL1 loss-of-function variant carriers using a family-based strategy and stratification by APOE genotypes* [J]. *Genome Med*, 2022, 14:69.

(收稿日期: 2023-04-18)

(本文编辑: 柏钰)