

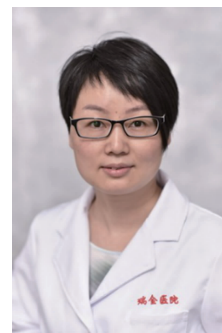
遗传基因检测

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002862

阿尔茨海默病及相关认知障碍基因检测的临床策略

车向前, 谢心怡, 王 刚, 任汝静

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025)



【摘要】对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及认知障碍的患者进行基因检测有助于使患者得到临床确诊, 帮助患者家属评估日后患病风险及必要时接受早期干预治疗。临床上需要对痴呆患者进行全面评估, 明确临床诊断, 选择合适的基因检测方式。对于有 AD 家族史的痴呆患者, 或发病年龄<60 岁的早发 AD, 推荐痴呆基因 Panel 检测; 行为变异性额颞叶痴呆 (behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)、额颞叶痴呆-肌萎缩侧索硬化症 (frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis, FTD-ALS)、有家族史的原发性进行性失语症 (primary progressive aphasia, PPA) 或皮质基底节综合征 (cortico-basal syndrome, CBS) 患者, 推荐痴呆基因 Panel 检测[如果同时合并肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) 则推荐加做 C9orf72 六核苷酸异常重复扩增检测]; 临床考虑亨廷顿病 (Huntington disease, HD) 或朊蛋白病的患者, 推荐单基因检测, 如果单基因检测结果是阴性但具有早发痴呆家族史的患者需要全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES)/全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS)+C9orf72 六核苷酸异常重复扩增检测。二代测序识别的诸多单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 推荐按照 ACMG-AMP 进行分类, 分析 SNP 致病的可能性。

【关键词】阿尔茨海默病; 认知障碍; 基因检测

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-31

Clinical strategies for genetic testing of Alzheimer's disease and related cognitive impairments

Che Xiangqian, Xie Xinyi, Wang Gang, Ren Ruijing

(Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University)

【Abstract】Clinical genetic testing in the patients with Alzheimer's disease (AD) and related cognitive impairments offers a precise molecular diagnosis, and could help members of an affected family to determine personal risk. Patients with dementia should be offered a full diagnostic assessment to determine their likely clinical diagnosis. We recommend gene panel testing for all patients with AD and a strong family history or early-onset disease (<60 years), all patients with behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) or frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis (FTD-ALS), and patients with primary progressive aphasia (PPA) or a cortico-basal syndrome (CBS) and a positive family history. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia are recommended to perform C9orf72 repeat testing additionally. Patients with Huntington disease (HD) or prion disease phenotypes should

作者介绍:车向前, Email: xiaochet20082008@126.com,

研究方向: 认知障碍及神经系统发作性疾病。

通信作者:任汝静, 医学博士, 副主任医师, 硕士生导师, 曾赴美国加州大学洛杉矶分校及埃默里大学医学院进行临床进修和博士后研究。中国医师学会神经内科医师分会脑与脊髓损害学组委员、中国医疗保健国际交流促进会神经病学分会神经变性学组委员、中国微循环学会神经变性病专业委员会青年委员会委员等。国内外专业期刊上发表 SCI 论文 30 余篇, 单篇最高引用超过 183 次; 主持国家自然科学基金 2 项, 获得国家版权局计算机软件著作权及发明专利 1 项, 出版参编及主译专著 2 本。研究方向: 以痴呆为代表的神经变性疾病发病机制及实验治疗和临床防治。Email: doctoren2001@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (编号: 81671043, 81801045)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210615.1720.002.html>

(2021-06-16)

undergo a single-gene test first and, if this test is negative, whole-exome sequencing (WES) or whole-genome sequencing (WGS) should be performed. WES and WGS become financially feasible but raise complex issues such as variants of uncertain significance. The American College of Medical Genetics and Genomics and the Association of Molecular Pathology (ACMG-AMP) guidelines for the classification of single nucleotide polymorphisms are designed to combine several pieces of evidence to classify that a variant is pathogenic or benign.

【Key words】Alzheimer's disease; cognitive disorders; genetic testing

近年来,基因检测技术在临床工作中得到越来越广泛的应用,对于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)及相关认知障碍的患者,基因学检测阳性有助于患者得到临床确诊,帮助患者家属评估日后患病风险及必要时接受早期干预治疗。然而并非推荐所有 AD 及相关认知障碍患者都进行基因检测,也并非所有接受检测的患者都需要进行全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)或全基因组测序(whole genome sequencing, WGS),同时临床上对于 AD 及相关认知障碍的基因检测目的、方法和结果解读还存在很多问题和混淆。本文拟从临床医师的角度对 AD 及相关认知障碍基因检测的临床策略进行全面阐述,以使 AD 及相关认知障碍基因检测更加规范、合理和有效,从而真正有助于临床诊断和治疗。

1 AD 及相关认知障碍患者基因检测的临床策略

在记忆门诊,通常需要对痴呆患者进行全面的评估,评估的具体内容包括:进行细致的神经系统查体以发现是否有阳性体征;进行辅助检查判断是否有阳性生物标志物;询问病史分析是否具有常染色体显性遗传模式的家族史。临床中特别需要注意一点,没有家族史也不能排除遗传性的可能,因为有时家族史采集存在不可避免的缺陷(患病家属的诊断不明确、被误诊或有些亲属在临床表型出现前因其他疾病已经死亡)。所以,即使没有家族史的痴呆患者,特别是发病年龄早,或表现为某些特殊的临床综合征,或家族史采集缺陷的,有时也需要进行基因检测。

此外,一个明确了致病基因的家系中,没有认知障碍损害表型的家属也需要做基因检测吗?单基因遗传模式的家系中,无临床表型的家属也推荐针对致病基因的检测。如果检测阴性,可以预测该个体今后患病的可能性非常小;如果检测阳性,作为携带者可早期进行临床干预。

如何选择检测方法呢?单基因病中,如亨廷顿病(Huntington disease, HD)、朊蛋白病,具有高度特异的临床表现,可以单基因检测, Sanger 测序是可靠的检测手段。然而,多基因疾病中,如 AD、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD),多个基因的突变均可导致该疾病的发生,仅检测 1 个基因容易漏掉其他基因的致病突变及一些未被报道的新发致病突变。所以,在 AD 或 FTD 患者中,不推荐做单基因检测,推荐使用痴呆基因 Panel(对选择的感兴趣区域进行扩增后测序,或进行 WES 或 WGS,然后将其分析限定在可以辅助诊断的基因上),以利于患者的基因学诊断,对基因携带者进行有效的干预措施。此处强调临床诊断的重要性,单基因病或多基因病具有不同的检测方式。对于大多数患者,推荐的基因检测方法是使用痴呆基因 Panel。尽管 WES 及 WGS 技术不断进步,且价格呈下跌趋势,但是经常得到意义不明的基因及单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),从而影响临床判断的准确性。

2 AD 患者的基因检测

AD 是最常见的痴呆类型, 占所有痴呆病例的 60%~80%, 按照起病年龄, AD 分为起病年龄 ≤ 65 岁的早发型 AD^[1]和 >65 岁的晚发型 AD。实际上, 家族性 AD 的数量较少, 约占 5%, 其中常染色体显性遗传的早发 AD 仅占所有病例的 1%, 而散发性 AD 基因诊断相比家族性 AD 临床意义较小, 研究价值更大。AD 是多基因疾病, 由多个基因突变及环境因素综合导致, 目前已经报道的 AD 致病基因包括淀粉样前体蛋白基因(amyloid precursor protein, APP), 早老素 1 基因(presenilin1, PSEN1)和早老素 2 基因(presenilin2, PSEN2)等, 其中 PSEN1 突变最常见, 平均发病年龄比 APP 突变患者的发病年龄更早, 突变易导致行为异常、语言功能受损、计算障碍等^[2]。PSEN2 突变很罕见, 而且发病年龄更大^[3], 易导致幻觉^[4]。同一个家系中, 相同致病突变患者的发病年龄接近, 但是同一突变在不同家系中的发病年龄会有很大差异^[5]。此外, 目前已知超过 30 个基因位点(loci)可以增加 AD 的患病风险^[6-7]。单独一个基因风险位点对 AD 发病风险的增加作用非常轻微, 但是结合其他临床资料, 诊断 AD 的准确率超过 2/3^[8]。散发性 AD 最公认的风险位点是载脂蛋白 E4(APOE $\epsilon 4$), APOE 基因编码的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)存在 3 种同工型(分别由等位基因 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 编码)^[9]。ApoE $\epsilon 4$ 杂合子携带者 AD 的患病风险增加 2~4 倍, ApoE $\epsilon 4$ 纯合子携带者患病风险更高(8~16 倍)^[10-11]。尽管 ApoE 可以增加患病风险, 但其并非 AD 的致病基因, 所以在临床应用中, 常规检测 APOE 只能反映发病风险, 或有助于评估预后, 还无法和确诊 AD 划等号。临床有些未出现认知损害的患者因为 $\epsilon 4$ 阳性就诊, 表现出过于担心和焦虑, 认为自己已经患有 AD, 但事实上临床上只能建议其维持或改进健康的生活方式, 伦理学上并不支持提早采用药物治疗。

无论患者的发病年龄早晚, 有痴呆家族史(家族史不限于 AD)的 AD 患者都推荐行基因检测, 尤其是家族史结合发病年龄和临床表型是预测有害变异(deleterious variants, DV)的重要预测因子^[12]。鉴于临床表型和基因型的多样性, 常染色体显性遗传 AD 家系推荐使用基因 Panel 或 WES/WGS 检测。临床应用基因检测的益处还表现为可扩展常染色体显性遗传 AD 的临床表型谱。本课题组先前在中国 FAD 先证者中进行了 APP、PSENs 基因突变筛查, 发现整体突变频率为 8.8%, 且 PSEN2 突变携带者发病年龄均 >65 岁, 推荐在晚发型 FAD 人群中首选 PSEN2 检测^[13]。此外, 对晚发 FAD 群体进行候选基因靶向测序, 发现在晚发 FAD 中 ApoE $\epsilon 4$ 遗传风险更高, 且突变频率较高的位点依次位于 CR1、TREM2 及 ACE 基因。

3 其他痴呆的基因检测

3.1 FTD

大约 40% 的 FTD 患者具有家族史, 但仅有 10% 呈现明确

的常染色体显性遗传模式,行为变异性额颞叶痴呆(behavioral variant frontotemporal dementia,bvFTD)临床亚型的遗传力高于语言变异性额颞叶痴呆(language variant frontotemporal dementia,LvFTD)^[14]。自 1998 年发现微管相关蛋白(microtubule-associated protein,MAPT)基因突变会导致 FTD^[15]以来,迄今国外报道的最常见致病基因依次是 C9orf72、编码前颗粒蛋白(granulin,GRN)和 MAPT(tau)^[16]。其他相关基因 TBK1、VCP、CHMP2B、TARDBP、FUS、SQSTM1、TARDBP、CHCHD10、OPTN、TIA1 和 CCNF 导致的 FTD 少见^[16]。遗传因素具有地理差异,MAPT 和 CHCHD10 在中国 FTD 患者中更常见,而国内患者罕见检测到 C9orf72 六核苷酸异常重复扩增^[17]。

FTD 中同一个致病基因会导致不同的临床表型,临床表型包括典型的 FTD 综合征,即 bvFTD 和原发性进行性失语(primary progressive aphasia,PPA),以及 FTD 谱系疾病——肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration,CBD)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy,PSP)或 HD 样表型^[18]。但突变基因和临床表型也存在一定的关联,如 GRN 突变更容易导致 PPA,C9orf72 异常扩增更容易导致 FTD-ALS。不同基因对认知影响的侧重点不同,如 MAPT 突变侧重影响记忆力,GRN 突变侧重影响注意力,C9orf72 异常扩增患者认知功能损害全面但是稳定^[18-19]。不同的突变基因可能还导致影像学表型的差异,包括萎缩部位、时间等。MAPT 突变携带者可在预期症状发生的 15 年前出现海马和杏仁核萎缩,随时间进展到颞叶及岛叶;在 GRN 组中,突变携带者与非携带者相比,最先出现岛叶萎缩,随后是颞叶、顶叶,皮质下最先受累部位为纹状体;而 C9orf72 组中变异携带者皮质下区域萎缩出现更早,在预期症状发生的 25 年之前即可出现丘脑、岛叶和后皮质区域萎缩,随后是颞叶、顶叶和小脑。特别需要指出的是,GRN 突变携带者非对称性萎缩更突出^[20],且携带 GRN 突变患者白质高信号整体负荷增加^[21]。尽管所有患者均会出现内侧颞叶萎缩,但不同突变基因携带者海马亚区萎缩模式也不同:MAPT 突变携带者海马萎缩最明显(CA1-4);C9orf72 变异携带者 CA1、CA4 和齿状回区域萎缩更明显;GRN 突变携带者海马前下脚和下脚萎缩更明显^[22]。

按照遗传力大小,依次是 bvFTD、FTD-ALS、PPA、不典型的帕金森综合征(Parkinson syndrome,PDS)^[19]。所以诊断为 bvFTD、FTD-ALS 的所有患者,均推荐基因检测。诊断为 PPA、不典型 PDS 患者,仅推荐对有家族史的患者进行检测,而无家族史的患者,找到致病基因的可能性非常小。推荐的基因检测方式是 WES/WGS 联合 C9orf72 异常扩增。根据我国患者的特点和既往研究,目前优先推荐同时合并 ALS 和 FTD 患者加做 C9orf72 六核苷酸异常重复扩增检测^[17,23-25],不合并 ALS 的 FTD 患者仅需 WES/WGS。

3.2 朊蛋白病和 HD

朊蛋白病和 HD 是单基因病,推荐进行 Sanger 测序。朊蛋白病包括散发性[也称散发性克雅病(sporadic Creutzfeldt-Jakob disease,sCJD)]、获得性和遗传性 3 种类型,其中遗传

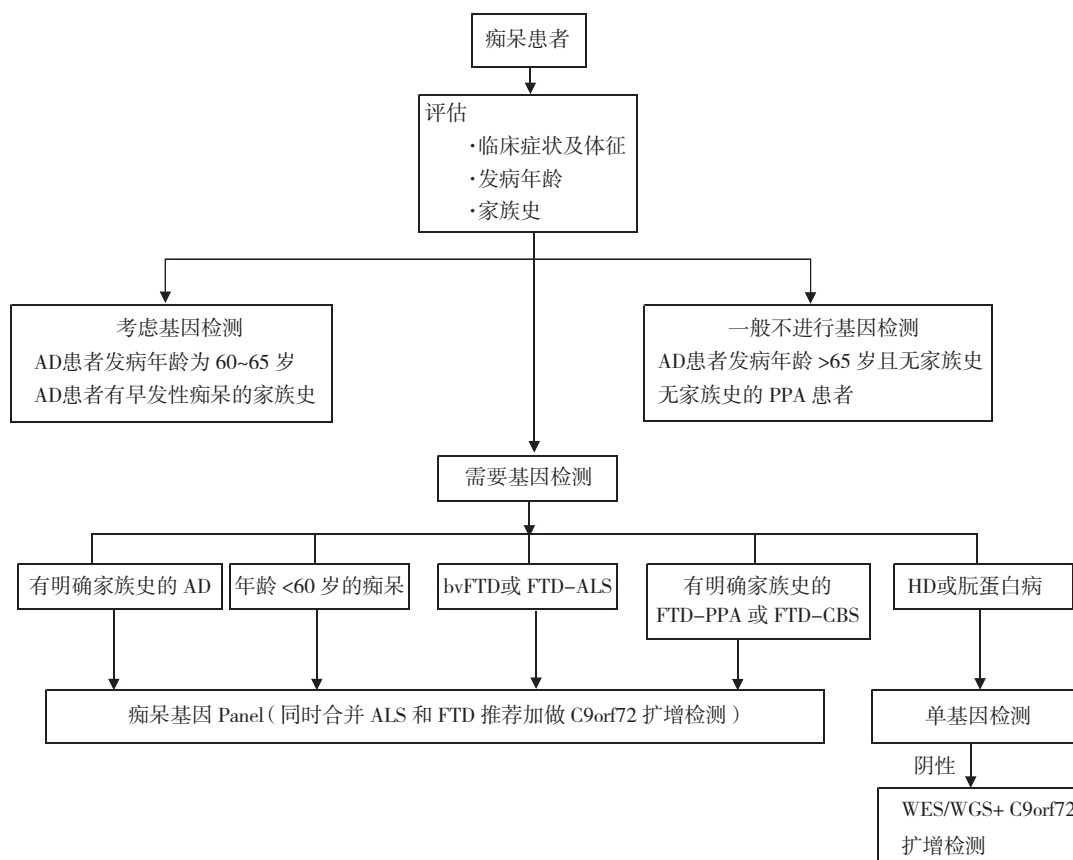
性朊蛋白病(genetic prion diseases,gPrDs)占 10%~15%,呈现常染色体显性遗传模式,由 PRNP 点突变或八肽重复序列插入突变导致,gPrDs 可分为 3 种表型不同的疾病:家族性克雅病(familial Creutzfeldt-Jakob disease,fcJD)、格斯特曼-施特劳勒-沙因克(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome,GSS)和致死性家族型失眠症(fatal familial insomnia,FFI)^[26]。sCJD 可根据 PRNP 基因第 129 位密码子的多态性[甲硫氨酸(methionine,M)/缬氨酸(valine,V)]以及致病的朊病毒蛋白类型(2 种,1 和 2,可由 Western blot 分析确定)分为 6 种不同的亚型:MM1、MV1、VV1、MM2、MV2 和 VV2^[27-28]。本课题组先前报道 1 例 sCJD 病例,患者表现为进行性痴呆,基因检测结果显示 PRNP 基因 129 号密码子为纯合的甲硫氨酸^[29]。HD 由 HTT 基因第一个外显子中 CAG 重复拷贝数异常所致,CAG 重复数目 36~39,临床症状不完全外显,CAG 重复数目超过 40,临床症状会完全外显。CAG 重复数目与发病年龄有关,下一代会遗传早现。临床上不自主运动,精神异常,进行性痴呆的患者,99%的患者 HD 基因检测结果为阳性。

如果一个患者怀疑是朊蛋白病或 HD,但基因检测是阴性,下一步可以采取 WES/WGS 提高诊断,同时还要进行 C9orf72 异常扩增的检测,因为 C9orf72 异常扩增可能会导致 HD 综合征^[30]。

4 基因检测的优缺点和结果解读

基因诊断的优点很多^[31],主要有帮助明确诊断;减少不必要的临床检查;对疾病进行针对性的治疗;方便进行临床实验。同时,基因诊断也存在缺点:导致患者甚至是未出现症状的携带者出现心理问题(焦虑、抑郁等),影响患者的家庭社会关系;影响患者的工作及购买相关医疗保险;检测到临床意义不明的 SNP,既不能排除基因相关的疾病,也不能通过对家系进行进一步基因检测来明确诊断,使患者不知所措。

二代测序识别的诸多 SNP,可按照 ACMG-AMP(American College of Medical Genetics and Genomics and the Association of Molecular Pathology)进行分类^[32]:良性、可能良性、不明意义 SNP、可能致病和致病 5 大类。临床中检测出 SNP,需要分析 SNP 致病性的可能性。支持致病性 SNP 的证据有:SNP 可改变翻译的氨基酸;SNP 在人群出现的频率非常低;2 个或更多的独立预测软件提示 SNP 具有致病性。良性 SNP 的证据有:SNP 在人群出现的频率很高;之前的研究支持 SNP 是良性的。本课题组在 130 例 AD 患者中,对 CHCHD2 外显子部分进行了 Sanger 测序,发现 3 个 SNP,分别是 rs142444896、rs752705344 和 rs145190179^[33]。这 3 个 SNP 首先会导致氨基酸序列改变(P2L,S5R 和 A32T),其次在人群中出现的频率很低,而且经过 3 个不同的独立软件——Polyphen-2^[34]、Mutation Taster^[35]及 SIFT^[36]进行功能预测,预测结果是致病或可能致病,所以判断这 3 个 SNP 可能为致病性。后续如果有家系或蛋白功能验证,会更明确突变的意义。

图 1 AD 及相关认知障碍的诊断流程 (参考 Koriath CAM 等^[37])

5 总结

对于痴呆患者的基因诊断流程,已成为临床诊断的主要组成部分,并可能指导后续的治疗,因此需要综合评估临床症状、发病年龄、是否有家族史,然后选择合适的基因检测方法(图 1);对于有 AD 家族史的痴呆患者,或发病年龄<60 岁的早发 AD,推荐基因学检测。值得注意的是,后部皮质萎缩的 EOAD 患者,通常与 AD 基因突变无关,所以一般不需要基因学检测。bvFTD、FTD-ALS、有家族史的 PPA 或者 CBS 患者,推荐进行基因学检测。临床考虑 HD 或朊蛋白病的患者,推荐单基因检测,如果单基因检测结果是阴性但具有早发痴呆家族史的患者需要 WES/WGS 检测。除此之外,60~65 岁发病的早发型 AD 或有家族史的痴呆患者,也可考虑进行基因学检测;>65 岁的晚发 AD 且无痴呆家族史的患者,一般不推荐进行基因学检测;新的测序技术——长序列三代测序(long read sequencing)可以同时检测 SNP 及异常扩增,但是由于价格昂贵,目前还没有在临床广泛应用。

参考文献

[1] Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, et al. The diagnosis of young-

onset dementia[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(8): 793-806.

[2] Ryan NS, Nicholas JM, Weston PSJ, et al. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(13): 1326-1335.

[3] Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Neurology, 2014, 83(3): 253-260.

[4] Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, et al. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: systematic review of literature and genotype-phenotype correlation[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 42: 170-179.

[5] Fox NC, Kennedy AM, Harvey RJ, et al. Clinicopathological features of familial Alzheimer's disease associated with the M139V mutation in the presenilin 1 gene. Pedigree but not mutation specific age at onset provides evidence for a further genetic factor[J]. Brain, 1997, 120(Pt 3): 491-501.

[6] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74 046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease[J]. Nat Genet, 2013, 45(12): 1452-1458.

[7] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at AB-CA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease[J]. Nat Genet, 2011, 43(5): 429-435.

[8] Escott-Price V, Sims R, Bannister C, et al. Common polygenic variation enhances risk prediction for Alzheimer's disease[J]. Brain, 2015,

- 138(Pt 12):3673–3684.
- [9] Wolf AB, Valla J, Bu G, et al. Apolipoprotein E as a beta-amyloid-independent factor in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(5):38.
- [10] Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD. A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: progress to date and the path forward[J]. *Neuron*, 2019, 101(5):820–838.
- [11] Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(10):1178–1189.
- [12] Koriath C, Kenny J, Adamson G, et al. Predictors for a dementia gene mutation based on gene-panel next-generation sequencing of a large dementia referral series[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12):3399–3412.
- [13] Gao Y, Ren RJ, Zhong ZL, et al. Mutation profile of APP, PSEN1, and PSEN2 in Chinese familial Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 77:154–157.
- [14] Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration[J]. *Neurology*, 2009, 73(18):1451–1456.
- [15] Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17[J]. *Nature*, 1998, 393(6686):702–705.
- [16] Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia[J]. *J Neurol*, 2019, 266(8):2075–2086.
- [17] Che XQ, Zhao QH, Huang Y, et al. Genetic features of MAPT, GRN, C9orf72 and CHCHD10 gene mutations in chinese patients with frontotemporal dementia[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(10):1102–1108.
- [18] Poos JM, Jiskoot LC, Leijdesdorff SMJ, et al. Cognitive profiles discriminate between genetic variants of behavioral frontotemporal dementia[J]. *J Neurol*, 2020, 267(6):1603–1612.
- [19] Moore KM, Nicholas J, Grossman M, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2):145–156.
- [20] Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the genetic frontotemporal dementia initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(3):253–262.
- [21] Sudre CH, Bocchetta M, Cash D, et al. White matter hyperintensities are seen only in GRN mutation carriers in the GENFI cohort[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15:171–180.
- [22] Bocchetta M, Iglesias JE, Scelsi MA, et al. Hippocampal subfield volumetry: differential pattern of atrophy in different forms of genetic frontotemporal dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2):497–504.
- [23] Tang M, Gu X, Wei J, et al. Analyses MAPT, GRN, and C9orf72 mutations in Chinese patients with frontotemporal dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 46:235.e11–235.e5.
- [24] Shi Z, Liu S, Xiang L, et al. Frontotemporal dementia-related gene mutations in clinical dementia patients from a Chinese population[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(12):1003–1008.
- [25] Jiao B, Tang B, Liu X, et al. Identification of C9orf72 repeat expansions in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia in mainland China[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(4):936.e19–936.e22.
- [26] Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(1):21–37.
- [27] Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Ann Neurol*, 1996, 39(6):767–778.
- [28] Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 10):2659–2668.
- [29] Liu XY, Shi Q, Wang G. Long survival sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*, 2020, 95(2):87–88.
- [30] Bourinaris T, Houlden H. C9orf72 and its relevance in parkinsonism and movement disorders: a comprehensive review of the literature[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5(6):575–585.
- [31] Prokop JW, May T, Strong K, et al. Genome sequencing in the clinic: the past, present, and future of genomic medicine[J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(8):563–579.
- [32] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5):405–424.
- [33] Che XQ, Zhao QH, Huang Y, et al. Mutation screening of the CHCHD2 gene for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia in Chinese mainland population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(4):1283–1288.
- [34] Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations[J]. *Nat Methods*, 2010, 7(4):248–249.
- [35] Schwarz JM, Rodelsperger C, Schuelke M, et al. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations[J]. *Nat Methods*, 2010, 7(8):575–576.
- [36] Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(7):1073–1081.
- [37] Koriath CAM, Kenny J, Ryan NS, et al. Genetic testing in dementia—utility and clinical strategies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(1):23–36.

(责任编辑:冉明会)