

文章编号:1003-2754(2022)09-0777-07

doi:10.19845/j.cnki.zfyjbjzz.2022.0195

SORL1 基因多态性与阿尔茨海默病的相关性研究

包瑞婷¹, 戴莉莉², 周涛², 吐玛热斯·塔外库力², 宋雨影², 卡力比努尔·赛买提², 哈斯也提·依不来音²

摘要: **目的** 探讨 SORL1 基因位点多态性与散发性阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之间的关联。**方法** 采用病例对照研究方法,通过 PCR 扩增技术及 DNA 测序检测法对新疆地区 131 例散发性 AD 患者和 128 例健康对照组的 SORL1 基因的 SNP 位点 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 的多态性进行对比分析。**结果** SORL1 基因的 SNP 位点 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 的多态性在 AD 组与对照组中差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SORL1 基因的 SNP 位点 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 的多态性与 AD 发病无相关性。

关键词: 阿尔茨海默病; SORL1 基因; 单核苷酸多态性

中图分类号:R745.7;R749.1+6 文献标识码:A

Correlation between SORL1 gene polymorphism and Alzheimer's disease BAO Ruiting, DAI Lili, ZHOU Tao, et al. (Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between SORL1 gene polymorphism and sporadic Alzheimer's disease (Alzheimer's disease, AD). **Methods** The SNP loci of SORL1 gene rs1010159, rs2282649, rs3824968, rs1699102, rs3781836, rs2070045, rs3781834, rs641120, rs689021, rs668387 and rs12364988 in 131 sporadic AD patients and 128 healthy controls in Xinjiang were detected by PCR amplification and DNA sequencing. **Results** There was no significant difference between AD group and control group in the polymorphisms of SNP loci rs1010159, rs2282649, rs3824968, rs1699102, rs3781836, rs2070045, rs3781834, rs641120, rs689021, rs668387, rs12364988 and rs985421 of SORL1 gene ($P > 0.05$). **Conclusion** The polymorphisms of SNP loci rs1010159, rs2282649, rs3824968, rs1699102, rs3781836, rs2070045, rs3781834, rs641120, rs689021, rs668387, rs12364988 and rs985421 of SORL1 gene have no correlation with the pathogenesis of AD.

Key words: Alzheimer's disease; SORL1 gene; Polymorphism

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的、多因素的神经退行性疾病^[1],是导致老年人痴呆的主要原因,该病给患者、照顾者和社会带来了巨大的负担,随着人类预期寿命不断的延长,AD的发病率和患病率不断增加,这些事实突出了阿尔茨海默病成为未来国民主要健康负担的可能性,并强调了确定该病主要危险因素的必要性及确定诊断、治疗和预防目标的迫切性。AD大脑中表现出广泛的病理变化,包括神经元丢失以及细胞内神经纤维缠结中异常磷酸化的 tau 蛋白和细胞外由 β 淀粉样肽(A β)组成的神经炎斑块的积累,^[2]血管异常^[3]等。目前关于 AD 的治疗也集中在其神经病理特征^[4]。为了调查潜在的阿尔茨海默病的遗传风险,大规模全基因组关联研究(GWAS)、候选基因研究和通路分析已经被广泛地进行^[5],自 20 世纪 90 年代初以来,分子遗传学研究已证实目前已有数百种基因与阿尔茨海默病的风险有关^[6]。2004 年

Scherzer 等首次发现了山梨素相关受体 1(SORL1)基因是与 AD 发生相关的候选基因后^[7],SORL1 基因作为 LOAD 的易感基因于 2007 年开始被广泛研究^[8]。目前已有大量研究证实 SORL1 与 AD 患病风险密切相关。SORL1 是一种神经元载脂蛋白 E 受体,主要表达在中枢神经系统,近年来,SORL1 的异常表达被认为只要与 AD 的发病机制有关^[9]。因此研究 SORL1 基因变异对阿尔茨海默病发生发展的预测价值可能有助于更好的预防和治疗 AD,目前有关 SORL1 基因多态性与 AD 相关性的探索已

收稿日期:2022-03-02;修订日期:2022-07-26

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2016D01C200)

作者单位:(1. 新疆医科大学第五附属医院神经内科,新疆 乌鲁木齐 830000;2. 新疆医科大学第二附属医院神经内科,新疆 乌鲁木齐 830000)

通讯作者:哈斯也提·依不来音, E-mail:3236321936@qq.com

在很多种族、民族之间进行,但由于阿尔茨海默病是由遗传和环境因素共同作用引起, SORL1 基因变异与 AD 的相关性在不同研究中的结果并不完全一致,所以,我们检测了来自新疆地区阿尔茨海默病患者及健康对照者 SORL1 的单核苷酸多态性 (SNPs), 以确定这些基因座的基因型和等位基因频率与新疆地区 AD 发病的相关性。本实验结果将为阐明 AD 的发病机制和寻找新的治疗靶点提供依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 我们选取在 2016 年 8 月 - 2018 年 6 月期间就诊于新疆医科大学第二附属医院和乌鲁木齐市周边医院的 131 例阿尔茨海默病患者作为本研究的病例组。病例组患者年龄均 ≥ 65 岁, 平均 (74.40 ± 7.921) 岁, 其中男性 61 例、女性 70 例, 维吾尔族 72 例, 汉族 59 例, 均为散发性阿尔茨海默病患者。同时间在新疆医科大学第二附属医院体检的健康人群中选取与病例组在年龄、性别、生活环境及方式、学历等方面相类似的非 AD 患者或健康志愿者 128 例作为对照组, 年龄均 ≥ 65 岁, 平均年龄 (75.20 ± 7.857) , 其中男性 53 例、女性 75 例, 维吾尔族 63 例, 汉族 65 例。并对两组受试者的性别、年龄、学历方面进行统计学分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

本研究为病例对照研究, 所有研究对象均签署知情同意书, 通过新疆医科大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 标本收集 对所有受试者均采集清晨空腹静脉血 3ml, 使用抗凝剂后保存于 -80°C 冰箱, 分批进行 DNA 提取。

1.2.2 基因组 DNA 的提取 用全血提取基因组 DNA: 将加用抗凝剂低温保存的血液放置室温下解冻, 购买并使用 TIANamp Genomic DNA kit 提取试剂盒 (北京天根生物技术公司), 严格按照试剂盒说明书进行 DNA 提取, 所有样品提取 DNA 后, 测定 DNA 浓度和纯度。

1.2.3 目的基因测定 在公共数据库 NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) 上查询并记录 SORL1 基因 SNP 基因座的标准序列, 其位点序列号 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421。采用 Primer Premier 5.0 软件设计本实验选用的 SNP 位点的 KASP 引物 (见表 2), 采用 PCR 扩增技术及

DNA 测序检测方法 SORL1 基因。委托北京博森生物科技有限公司通过连接酶检测-聚合酶链反应 (LDR-PCR) 方法对 SORL1 基因多态位点进行基因分型。

1.3 统计学分析

1.3.1 实验为病例对照, 年龄为计量资料, 若符合正态分布, 两组比较采用 t 检验, 若不符合正态, 数据用中位数 \pm 四分位间距表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。性别及文化程度为计数资料, 采用 χ^2 检验。

1.3.2 H-W 吻合度检测采用 Hardy-Weinberg 均衡检验确定群体代表性。检测结果表明, SORL1 基因型及等位基因的观望值和期望值之间无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 3)。

1.3.3 基因频率和基因型的分布采用基因计数法, 计数资料以例数和率 (%) 表示, 采用 SPSS26.0 进行统计学分析, 两组间相互比较采用 χ^2 检验和 (或) Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 位点多态性比较结果 本实验中 SORL1 基因目标位点的基因型及等位基因检测结果符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 ($P > 0.05$) (见表 3)。

2.2 病例组与对照组 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 位点的基因型及等位基因分布的比较 由表 4 可见, 本实验所选中的 SORL1 基因中的各个位点的基因型及等位基因的分布在 AD 组与对照组中相比较差异均无统计学意义, 说明 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 位点多态性与 AD 无关 ($P > 0.05$)。

2.3 AD 患者 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 位点等位基因分布情况 散点图是根据 DNA 产物峰面积大小计算得到 SNP 位点所有分型点状图, 本实验所有位点等位基因正常聚类图中 2 个纯合子分型根据产物峰高分别在聚类在靠近横、纵轴附近, 在二者之间单独聚类的一组为杂合子 (见图 1)。根据散点

图可见聚类良好。

表1 AD组与对照组一般特征比较

组别	男/女(例)	年龄(岁)	文化程度		
			小学及以下	初中	高中及以上
病例组	61/70	74.40 ± 7.921	79	26	26
对照组	53/75	75.20 ± 7.587	80	23	25
$\chi^2(t)$	3.71	0.673		0.175	
<i>P</i>	0.054	0.413		0.916	

表2 SORL1 基因多态性位点引物序列

位点	引物名称	PCR 引物序列
rs1010159	2nd-PCR	ACGTTGGATGACCTGCCGAGAACCAAGAAG
	1st-PCR	ACGTTGGATGGAAAGAACAGGAAAGAGGTG
	UEP_SEQ	ctgTAGATGAACAGCTAGTCATG
rs2282649	2nd-PCR	ACGTTGGATGGGGAGAAGAAAGTTGTGTG
	1st-PCR	ACGTTGGATGCCCTTTCAAATGACTTTCAG
	UEP_SEQ	gctcAACTACGTTTCTCCATTTTCC
rs3824968	2nd-PCR	ACGTTGGATGGTGACTTTGACCTGGATGAG
	1st-PCR	ACGTTGGATGACAAAGATGGGACCTACCTG
	UEP_SEQ	CCAAAAAATGCCCTCTGC
rs1699102	2nd-PCR	ACGTTGGATGAGAAGTGCAATGGATTCCGC
	1st-PCR	ACGTTGGATGATCAGAGCAATCACGCAGAC
	UEP_SEQ	ATTCGGCTGCCCAA
rs3781836	2nd-PCR	ACGTTGGATGAGAAGTGCAATGGATTCCGC
	1st-PCR	ACGTTGGATGATCAGAGCAATCACGCAGAC
	UEP_SEQ	ATTCGGCTGCCCAA
rs2070045	2nd-PCR	ACGTTGGATGAACTGCAGTTCGGCATGTG
	1st-PCR	ACGTTGGATGAGTACTGACCGGTACAGTTG
	UEP_SEQ	aaACTGCAGGGACTGGTC
rs3781834	2nd-PCR	ACGTTGGATGGAACTGGAATCCATGTCTC
	1st-PCR	ACGTTGGATGACTGACAAGGAGTACTGTG
	UEP_SEQ	CCATGTCTCCCATTTTCT
rs641120	2nd-PCR	ACGTTGGATGCAGCATTTATATCATGATCC
	1st-PCR	ACGTTGGATGCTAGTCTATTACCAGCAACC
	UEP_SEQ	ATCCAAATTATATGTGAAAAATTAATT
rs689021	2nd-PCR	ACGTTGGATGACCTTACAGATGATGCAGCC
	1st-PCR	ACGTTGGATGGCCATAGTTTCTAGCATC
	UEP_SEQ	tcTGATGCAGCCACCCAC
rs668387	2nd-PCR	ACGTTGGATGTGGGACAGATTGACTGAAGG
	1st-PCR	ACGTTGGATGACTTCTAGCACCTGCCAAG
	UEP_SEQ	GACAACATTGACGAACATTC
rs12364988	2nd-PCR	ACGTTGGATGGGAATTGATCCCTATGAC
	1st-PCR	ACGTTGGATGTTCCGAAGACAGTGGAGTAG
	UEP_SEQ	ATACCATCTACATTGAACGACA
rs985421	2nd-PCR	ACGTTGGATGCTGAAGGTGAAGCCAATAGG
	1st-PCR	ACGTTGGATGCATTTGCTCAGGCCAAAAATC
	UEP_SEQ	GCATAAAACAAATGTGAAATCAA

注:1st-PCR,前引物;2nd-PCR,后引物;UEP_SEQ,单碱基延伸反应引物

表3 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验结果[$n(\%)$]

SNP 位点	例数	基因型			等位基因		HWE(P 值)	
rs1010159		TT	TC	CC	T	C		
	病例组	130	23	65	42	111	149	0.82
	对照组	128	29	56	43	114	142	
rs2282649		CC	CT	TT	C	T		
	病例组	131	22	67	42	111	151	0.723
	对照组	128	29	59	40	117	139	
rs3824968		AA	AT	TT	A	T		
	病例组	131	26	64	41	116	146	0.978
	对照组	128	29	59	40	117	139	
rs2070045		GG	GT	TT	G	T		
	病例组	130	30	66	34	126	134	0.419
	对照组	128	30	53	45	113	143	
rs1699102		TT	TC	CC	T	C		
	病例组	131	11	40	80	62	200	0.983
	对照组	128	12	41	75	65	191	
rs3781836		AA	AG	GG	A	G		
	病例组	129	5	44	80	54	204	0.913
	对照组	127	8	41	78	57	197	
rs3781834		GG	GA	AA	G	A		
	病例组	131	4	37	90	45	217	0.841
	对照组	128	7	36	85	50	206	
rs641120		AA	AG	GG	A	G		
	病例组	126	30	64	32	124	128	0.146
	对照组	126	35	57	34	121	125	
rs689021		AA	AG	GG	A	G		
	病例组	130	31	68	31	130	130	0.845
	对照组	128	36	58	34	130	123	
rs668387		TT	TC	CC	T	C		
	病例组	131	30	69	32	129	133	0.92
	对照组	128	34	60	34	128	128	
rs12364988		CC	CT	TT	C	T		
	病例组	131	23	64	44	110	152	0.598
	对照组	128	22	53	53	97	159	
rs985421		AA	AG	GG	A	G		
	病例组	121	5	31	85	41	201	0.768
	对照组	128	5	26	97	36	220	

注:rs1010159 病例组中有 1 例未检出;rs2070045 病例组中有 1 例未检出;rs3781836 病例组中有 2 例未检出、对照组中有 1 例未检出;rs641120 病例组中有 5 例未检出、对照组中有 2 例未检出;rs689021 病例组中有 1 例未检出;rs985421 病例组中有 10 例未检出

表4 病例组与对照组基因位点基因型及等位基因频率比较[n(%)]

SNP 位点	例数	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值	
rs1010159		TT	TC	CC			T	C			
	病例组	130	23	65	42	1.358	0.507	111	149	0.177	0.674
	对照组	128	29	56	43			114	142		
rs2282649		CC	CT	TT			C	T			
	病例组	131	22	67	42	1.483	0.476	111	151	0.585	0.444
	对照组	128	29	59	40			117	139		
rs3824968		AA	AT	TT			A	T			
	病例组	131	26	64	41	0.345	0.842	116	146	0.107	0.744
	对照组	128	29	59	40			117	139		
rs2070045		GG	GT	TT			G	T			
	病例组	130	30	66	34	2.936	0.23	126	134	0.969	0.325
	对照组	128	30	53	45			113	143		
rs1699102		TT	TC	CC			T	C			
	病例组	131	11	40	80	0.182	0.913	62	200	0.209	0.648
	对照组	128	12	41	75			65	191		
rs3781836		AA	AG	GG			A	G			
	病例组	129	5	44	80	0.808	0.668	54	204	0.172	0.678
	对照组	127	8	41	78			57	197		
rs3781834		GG	GA	AA			G	A			
	病例组	131	4	37	90	0.94	0.625	45	217	0.48	0.489
	对照组	128	7	36	85			50	206		
rs641120		AA	AG	GG			A	G			
	病例组	126	30	64	32	0.85	0.654	124	128	0	0.997
	对照组	126	35	57	34			121	125		
rs689021		AA	AG	GG			A	G			
	病例组	130	31	68	31	1.29	0.525	130	130	0.098	0.754
	对照组	128	36	58	34			130	123		
rs668387		TT	TC	CC			T	C			
	病例组	131	30	69	32	0.904	0.636	129	133	0.03	0.862
	对照组	128	34	60	34			128	128		
rs12364988		CC	CT	TT			C	T			
	病例组	131	23	64	44	1.857	0.395	110	152	0.905	0.324
	对照组	128	22	53	53			97	159		
rs985421		AA	AG	GG			A	G			
	病例组	121	5	31	85	1.034	0.596	41	201	0.789	0.374
	对照组	128	5	26	97			36	220		

注:rs1010159 病例组中有 1 例未检出;rs2070045 病例组中有 1 例未检出;rs3781836 病例组中有 2 例未检出、对照组中有 1 例未检出;rs641120 病例组中有 5 例未检出、对照组中有 2 例未检出;rs689021 病例组中有 1 例未检出;rs985421 病例组中有 10 例未检出

3 讨论

在人类中,神经元山梨素相关受体(SORL1,又称 SorLA 或 LR11)位于染色体 11q23.2-q24.2 的长臂上,全长 177.49 kb,编码一个 250 kD 的膜蛋白,在中枢和外周神经系统神经元中均有表达,参与了物质在膜和细胞内、细胞器之间的细胞内运输^[10]。目前研究已证明 SORL1 基因变异可明显增加晚发型阿尔兹海默病的患病风险。主要原因是研究发现

在晚发型阿尔兹海默病患者脑组织中发现 SORL1 表达明显降低^[11]、SORL1 的表达减少与淀粉样多肽的产生增加有关、SORL1 基因多态性与 AD 特异性脑结构(即海马和海马旁回)的萎缩有关^[12]、SORL1 缺陷神经元中 A β 多肽的增加,A β 多肽的增加的原因可能部分是由于 A β 或 APP 由高尔基体转运到溶酶体的减少所致^[13]。SORL1 编码的蛋白质(SORLA)已被证明与老年斑的主要成分淀粉样蛋白- β 的

加工、运输和降解有关。SORL1 还是载脂蛋白 E/低密度脂蛋白受体家族的成员,具有分类和运输蛋白的功能,引导 β -APP 进入循环内体途径,导致 AD 老年斑的主要成分 A β 的产生。但 SORL1 的上述致病作用在不同人群实验中的相关性不尽相同,可能原因是人群差异,或是生活环境差异,亦或是因为上述作用在不同人群中的影响不同,某些人群中呈现为致病性,而某些人群中影响不足以致病,我们称之为因果影响与修饰影响。

Cong 等的一项 meta 分析表示,亚洲人群中单核苷酸多态性(rs1010159、rs641120)与阿尔茨海默病易感性之间的风险增加^[14]。Ning 等对 144 例中国 LOAD 患者和 476 例健康对照 SORL1 的 6 个 SNPs (rs2070045, rs661057, rs668387, rs689021, rs3824968, rs2282649)进行了基因分型,结果发现 SORL1 中的 3 个 SNPs rs2070045、rs3824968 和 rs2282649 与样本中的 LOAD 显著相关^[15],其余 3 个 SNPs rs661057, rs668387, rs689021 与样本中的 LOAD 无关。Xue 等为探讨 SORL1 SNP rs2070045 单核苷酸多态性(SNP)与 LOAD 的关系,对 77 例 LOAD 患者和 100 例对照人群进行病例对照研究,结果发现 T 等位基因携带者患 AD 的危险性显著高于对照组($OR = 2.616, \chi^2 = 6.627, P = 0.010$)^[16]。Liu 等通过调查了在欧洲 EOAD 中发现的这 11 种 SORL1 变体,以及在欧洲祖先中的个体在大规模的 EOAD 和 GWA 中的负荷风险,发现 rs2070045、rs1699102 和 rs3824968 这三个基因变体可以显著调节人脑组织中 SORL1 的表达^[17]。Wen 等在日本对 583 例神经病理学特征的脑供体受试者(见表 1)的 SORL1 基因的 19 个 SNPs 进行了基因分型,通过基于 SNP 的病例对照关联研究和多元 Logistic 回归分析,发现 19 个 SNP 基因型中有 5 个与 LOAD 有关:rs12364988, rs985421, rs4598682, rs3781834, rs3781836^[18]。荷兰研究者在研究鹿特丹市研究的 6741 例参与者和伊拉斯谟鲁芬家族研究的 2883 例个体中测试了与阿尔茨海默病和认知功能的关联,未能发现 SORL1 基因与 AD 事件之间的关联^[19]。目前 SORL1 基因多态性与 AD 之间的相关性的研究已在多国多民族间进行了复制研究,我们无法将研究结果一一例举,但通过相似的研究方法得出不同的研究而言,科学家们相信阿尔茨海默病是一种遗传上的异质性和复杂性疾病,这种差异可能是由于不同种族、不同群体、不同地区间遗传异质性的影响,也可能是其他遗传因素和环境因素协同作用导致的样本的差异。

在我们的实验研究中,我们对 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 位点的基因型及等位基因进行分组评估,结果发现差异均无统计学意义。目前有关新疆地区的研究已有 2 例,张玉洁等的研究发现 SORL1 基因 2070045、rs3824968 位点可能与新疆哈萨克族及汉族 SAD 无相关性^[20]。另一例本实验组研究结果所得,对实验数据进行民族间分组讨论,认为 SORL1 基因 rs378183、rs3781834 位点多态性与新疆汉族 AD 与维吾尔族 AD 无关^[21]。由以上实验结果我们无法断定 SORL1 基因变异在新建人群不导致 AD 的发生,因为新疆是一个多民族聚居的地区,生活在这里的民族有 47 个,且地广人稀,我们的实验入组对象民族成分单一,仅包含了维吾尔族与汉族,我们实验对象的来源也单一,仅收集了乌鲁木齐市及周边少数地区的病例。考虑到以上几点,我们认为我们样本的代表性不足以证明整个新疆地区,我们无法否认 SORL1 基因与 AD 之间的关联性。因此我认为在新疆仍需要大样本、多中心、跨民族、跨区域的研究来证明 SORL1 基因与 AD 的关联性。

综上所述,我们的研究没有发现 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 位点的多态性与 AD 相关,导致该结果的原因可能是(1)样本量小、纳入民族单一、涵盖地域单一,希望未来能有 大样本、多中心的研究。(2)AD 是一种遗传上和环境上具有异质性和复杂性的疾病,不能用单一的因素解释其相关性。

[参考文献]

- [1] Yin RH, Yu JT, Tan L. The Role of SORL1 in Alzheimer's Disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3):909-918.
- [2] Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(1):43-51.
- [3] Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, et al. Evans AC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11934.
- [4] Knupp A, Mishra S, Martinez R, et al. Depletion of the AD Risk Gene SORL1 Selectively Impairs Neuronal Endosomal Traffic Independent of Amyloidogenic APP Processing [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(9):107719.
- [5] Liu G, Sun JY, Xu M, et al. SORL1 Variants Show Different Association with Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease Risk [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(4):1121-1128.
- [6] Jiang T, Yu JT, Tan L, et al. Epidemiology and etiology of Alzheimer's disease: from genetic to non-genetic factors [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(8):852-867.

[7] Scherzer CR, Offe K, Gearing M, et al. Loss of apolipoprotein E receptor LR11 in Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 2004, 61(8): 1200-1205.

[8] Rogava E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease [J]. Nat Genet, 2007, 39(2): 168-177.

[9] Chou CT, Liao YC, Lee WJ, et al. SORL1 gene, plasma biomarkers, and the risk of Alzheimer's disease for the Han Chinese population in Taiwan [J]. Alzheimers Res Ther, 2016, 8(1): 53.

[10] Yano K, Hirayama S, Misawa N, et al. Soluble LR11 competes with amyloid β in binding to cerebrospinal fluid-high-density lipoprotein [J]. Clin Chim Acta, 2019, 489(2): 29-34.

[11] Dodson SE, Andersen OM, Karmali V, et al. Loss of LR11/SORLA enhances early pathology in a mouse model of amyloidosis; evidence for a proximal role in Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2008, 28(48): 12877-12886.

[12] Yin RH, Li J, Tan L, et al. Impact of SORL1 genetic variations on MRI markers in non-demented elders [J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 31689-31698.

[13] Knupp A, Mishra S, Martinez R, et al. Depletion of the AD Risk Gene SORL1 Selectively Impairs Neuronal Endosomal Traffic Independent of Amyloidogenic APP Processing [J]. Cell Rep, 2020, 31(9): 107719.

[14] Cong L, Kong X, Wang J, et al. Association between SORL1 polymorphisms and the risk of Alzheimer's disease [J]. J Integr Neurosci, 2018, 17(2): 185-192.

[15] Ning M, Yang Y, Zhang Z, et al. Amyloid- β -related genes SORL1 and ACE are genetically associated with risk for late-onset Alzheimer disease in the Chinese population [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2010, 24(4): 390-396.

[16] Xue X, Zhang M, Lin Y, et al. Association between the SORL1 rs2070045 polymorphism and late-onset Alzheimer's disease; interaction with the ApoE genotype in the Chinese Han population [J]. Neurosci Lett, 2014, 559(1): 94-98.

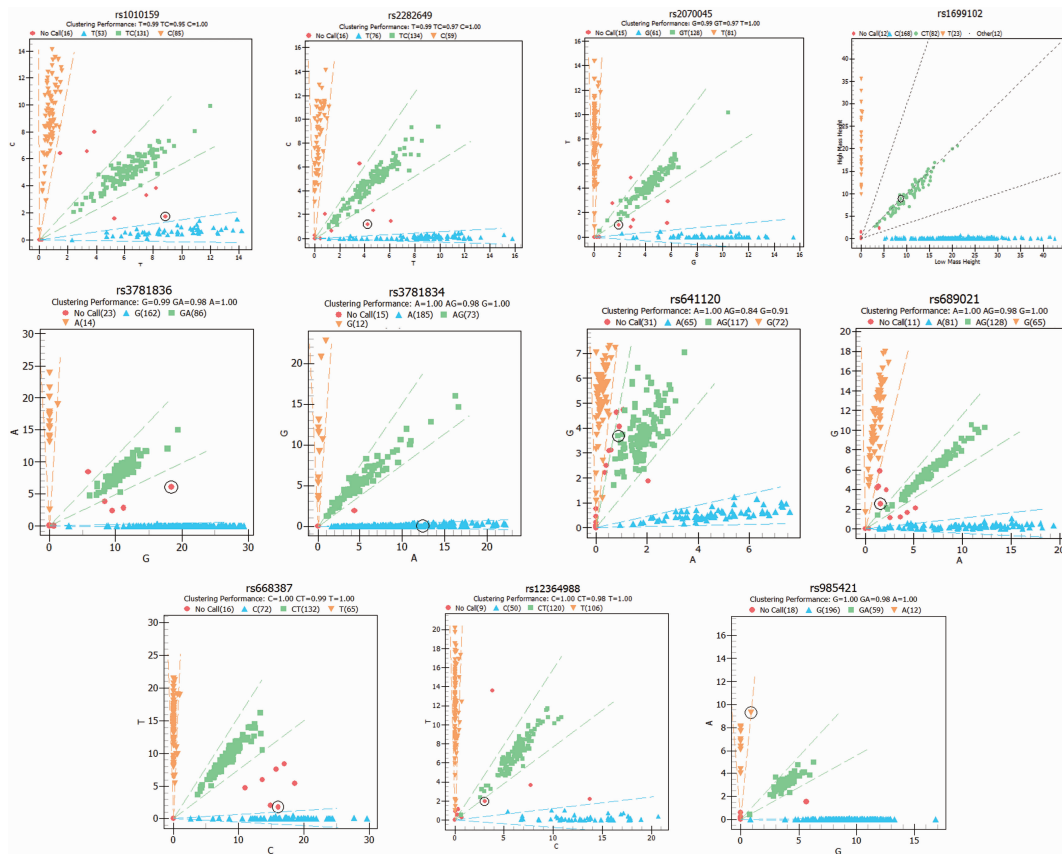
[17] Liu G, Sun JY, Xu M, et al. SORL1 Variants Show Different Association with Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease Risk [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(4): 1121-1128.

[18] Wen Y, Miyashita A, Kitamura N, et al. SORL1 is genetically associated with neuropathologically characterized late-onset Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2013, 35(2): 387-394.

[19] Liu F, Ikram MA, Janssens AC, et al. A study of the SORL1 gene in Alzheimer's disease and cognitive function [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(1): 51-64.

[20] 张玉洁, 张燕, 孟新玲, 等. SORL1 基因多态性与新疆哈萨克族及汉族阿尔茨海默病的相关性 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(7): 1003-1008.

[21] 王晓蓓, 再图那木·麦麦提明, 马衣日木·赛买提, 等. SORL1 基因多态性与新疆维吾尔族和汉族患阿尔兹海默病的相关性 [J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(2): 177-181.



注: No Call 未发现等位基因的病例个数

图1 SORL1 基因 rs1010159、rs2282649、rs3824968、rs1699102、rs3781836、rs2070045、rs3781834、rs641120、rs689021、rs668387、rs12364988、rs985421 等位基因位点散点图