

认知障碍疾病基因诊断策略中国专家共识 (2025 版)

中国老年医学学会认知障碍分会

通信作者: 沈璐, 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008, Email: shenlu@csu.edu.cn; 贾建军, 解放军总医院第二医学中心老年医学研究所, 北京 100853, Email: jiajianjun301@126.com; 陈晓春, 福建医科大学协和医院神经内科, 福州 350001, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn

【摘要】 遗传相关的认知障碍疾病种类繁多、遗传方式多样、突变类型复杂, 目前针对该类疾病基因变异的分类和解读, 以及规范化的基因诊断流程缺乏系统性共识, 为规范基因检测在认知障碍疾病诊断中的应用, 本共识围绕常见遗传相关认知障碍疾病的致病基因检测方法的选择、突变位点致病性解读、基因型-表型的关系等方面, 参照国际指南共识、当前研究进展以及国内专家意见制定了针对中国人群遗传性认知障碍相关疾病的基因诊断流程, 以便在临床工作中应用。

【关键词】 认知障碍; 遗传学; 表型; 诊断

基金项目: 科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0201803); 国家自然科学基金联合基金重点支持项目(U22A20300)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2025.09.002

Chinese expert consensus on genetic diagnosis strategies for cognitive impairment diseases(2025 edition)

Cognitive Disorders Branch of Chinese Geriatrics Society

Corresponding author: Shen Lu, Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China, Email: shenlu@csu.edu.cn; Jia Jianjun, Institute of Geriatrics, the Second Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China, Email: jiajianjun301@126.com; Chen Xiaochun, Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn

【Abstract】 Genetic-related cognitive disorders are characterized as diverse in type, inheritable patterns, and complex mutations. Currently, there is a lack of systematic consensus on classification and interpretation of gene variations for such disorders, as well as standardized genetic diagnostic procedures. To standardize the application of genetic testing in diagnosing cognitive disorders, this consensus focuses on aspects such as the selecting pathogenic gene detection methods, interpretation of pathogenicity of mutation sites, and the relationship between genotype and phenotype for common genetic related cognitive disorders. With reference to the consensus of international guidelines, current research progress and domestic experts' opinions, a genetic diagnostic procedure for hereditary cognitive impairment related diseases in the Chinese population has been developed for clinical application.

【Key words】 Cognitive impairment; Genetics; Phenotype; Diagnosis

Fund Programs: STI2030-Major Projects(2021ZD0201803); National Natural Science Foundation of China(U22A20300)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2025.09.002

一、概述

认知障碍疾病是一类涉及记忆、语言、注意、执行功能和视空间功能等一个或多个认知域受损, 并导致患者日常生活和工作能力减退及精神行为异常的综合征, 由遗传、环境和老化等因素共同作用引起^[1]。遗传相关的认知障碍疾病种类较多, 根据

遗传方式不同, 可分为染色体病、单基因遗传病、多基因遗传病和线粒体遗传病。(1)染色体病如 21 三体(唐氏)综合征等;(2)单基因遗传病包括: ①常染色体显性遗传病, 如亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)等; ②常染色



体隐性遗传病,如伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL)等;③X-连锁显性遗传病,如脆性 X 综合征等;④X-连锁隐性遗传病,如法布里病(Fabry disease)等;(3)多基因遗传病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等;(4)线粒体遗传病,如线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)等。遗传因素在不同认知障碍疾病中的贡献度不同,其中染色体病、单基因遗传病和线粒体遗传病主要由遗传因素所致,而多基因遗传病可由遗传和环境因素等共同作用引起^[2]。

基因检测技术包括一代测序(又称 Sanger 测序)、二代测序(包括靶向测序、全外显子组测序和全基因组测序)、三代测序(又称长读长测序)、多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)和重复引物聚合酶链式反应(repeat-primed polymerase chain reaction, RP-PCR)等^[3]。基因突变的类型包括单核苷酸变异、小片段插入或缺失突变(1~50 bp)、剪切突变、拷贝数变异、串联重复突变和染色体异常等^[4],不同认知障碍疾病根据其携带的致病基因突变类型,选择基因检测方法也存在差异,见表 1。基因检测不仅有助于遗传相关认知障碍疾病患者的精准诊断,而且可为临床用药选择和未来的基因治疗提供指导。然而,由于认知障碍疾病临床表型复杂,且存在遗传异质性,加之基因检测技术的多样性、变异结果解读标准不一致等原因,临床医生在认知障碍疾病基因诊断的临床实践中仍存在诸多困惑。

本共识由中国老年医学学会认知障碍分会牵

头,共组织 31 名神经内科、老年医学科、精神科等长期从事认知障碍疾病诊治工作的临床专家撰写。共识的主体章节部分按照疾病分类进行临床和致病基因概述,并围绕疾病的遗传学特征提出相应的推荐意见。撰写人员通过对 PubMed、Web of Science、Cochrane Library 等英文数据库以及中国知网、万方医学、中国科技期刊全文数据库等中文数据库进行检索和对相关文献系统分析,英文检索的关键词为“cognitive impairment”“dementia”“genetics”“genetic diagnosis”“genetic testing”“genetic therapy”“Alzheimer's disease”“Frontotemporal lobar degeneration”“Frontotemporal dementia”“Prion disease”“Creutzfeldt-Jakob disease”“Huntington disease”“Neuronal intranuclear inclusion disease”“Vascular cognitive impairment”等;中文检索的关键词包括“认知障碍”“痴呆”“遗传学”“基因诊断”“基因检测”“基因治疗”“阿尔茨海默病”“额颞叶变性”“额颞叶痴呆”“朊蛋白病”“克-雅病”“亨廷顿病”“神经元核内包涵体病”“血管性认知障碍”等。文献纳入标准包括标准随机对照研究、非随机观察性研究、临床病例或队列研究、荟萃分析、诊治指南、专家共识等,文献检索截止日期为 2024 年 7 月 31 日。本共识采用共识形成会议法,于 2024 年 7 月形成共识第一版并提交撰写专家组审核;随后在 2024 年 9 月形成第二版,由撰写专家组和审核组专家审核;最后在 2024 年 11 月形成共识最终版并获得全体编写委员会专家的审核通过。本共识在深入分析认知障碍疾病基因型-表型复杂性的基础上,提出了中国认知障碍疾病基因诊断策略的推荐意见,供神经内科、老年医学科、精神科、医学遗传学科等临床医生和生物信息分析人员使用。

表 1 认知障碍疾病基因突变类型及检测方法举例

突变类型	检测方法	举例
单核苷酸变异	一代测序、靶向测序、WES、WGS	APP、PSEN1 和 PSEN2 错义突变导致 AD
小片段插入或缺失突变	一代测序、靶向测序、WES、WGS	PSEN1 基因小片段缺失突变导致 AD
剪切突变	一代测序、靶向测序、WES、WGS	GRN 和 MAPT 剪切位点突变导致 FTLT
拷贝数变异	MLPA、三代测序	APP 基因重排突变导致 AD
串联重复突变	一代测序、RP-PCR+毛细管电泳、三代测序	HTT 的 CAG 扩增导致 HD、C9ORF72 的 GGGGCC 扩增导致 FTLT、NOTCH2NL 的 CCG 扩增导致 NIID
染色体异常	核型分析、FISH、CMA	21 号染色体数目异常引起唐氏综合征

注:WES,全外显子组测序;WGS,全基因组测序;AD,阿尔茨海默病;FTLT,额颞叶变性;MLPA,多重连接探针扩增技术;RP-PCR,重复引物聚合酶链式反应;HD,亨廷顿病;NIID,神经元核内包涵体病。



二、常见遗传相关认知障碍疾病的基因诊断思路

(一) AD

AD 是最常见的痴呆类型, 占所有痴呆类型的 60%~80%, 临床表现以情景记忆障碍为主, 伴有语言、视空间、执行功能障碍以及精神行为症状等, 影响日常生活和工作能力^[5]。根据发病年龄不同, AD 可分为早发性 AD (early-onset AD, EOAD) (发病年龄 < 65 岁) 和晚发性 AD (late-onset AD, LOAD) (发病年龄 ≥ 65 岁)。2011 年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会 (National Institute of Aging and the Alzheimer's Association, NIA-AA) 制定的 AD 诊断标准中提出了基因检测可作为早期诊断 AD 的重要手段之一^[6]。

常染色体显性遗传 AD (autosomal dominant AD, ADAD) 多见于 EOAD, 发病年龄分布在 40~60 岁。常见的致病基因为早老素 1 (presenilin 1, *PSEN1*) 基因 (MIM: 104311)、早老素 2 (presenilin 2, *PSEN2*) 基因 (MIM: 600759) 和淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, *APP*) 基因 (MIM: 104760)。3 个基因的致病或可能致病突变位点多达 300 余个, 突变类型包括错义突变、插入/缺失突变和重排突变等。高加索人群中, 约 1.35% 的 EOAD 患者携带 *APP*、*PSEN1* 和 *PSEN2* 基因致病基因突变^[7]; 中国汉族人群中, 约 4.15% 的 EOAD 患者携带上述基因致病突变^[8]。其中, *PSEN1* 基因突变占 75%~80%, *APP* 基因突变占 15%~20%, 而 *PSEN2* 基因突变占比不足 5%^[9]。*PSEN1* 致病突变主要分布在 4~8 号及 11~12 号外显子, *APP* 致病突变主要分布在 16 和 17 号外显子, *PSEN2* 致病突变主要分布在 5 和 7 号外显子。89% 的 *PSEN1* 突变为致病突变, 相比之下, 仅有 47% 的 *APP* 突变和 21% 的 *PSEN2* 突变为致病突变^[10], 因此, 对于 *APP* 和 *PSEN2* 新发序列变异, 判读其致病性时需谨慎。

携带 *PSEN1* 基因致病突变的患者发病年龄更早, 平均发病年龄在 25~65 岁, 伴发非认知症状概率高, 以非认知症状起病的平均年龄较认知症状起病的年龄晚^[11]。*APP* 基因致病突变中 75% 为错义和小片段插入、缺失突变, 几乎完全外显; 约 25% 为拷贝数变异, 外显率相对低, 且发病年龄跨度大 (34~65 岁)。*APP* 基因致病突变携带者平均发病年龄在 40~60 岁, 绝大多数患者以典型的遗忘综合征为主要表现, 非认知症状主要包括肌阵

挛和痫性发作等^[12]。*PSEN2* 基因致病突变最少见, 其突变携带者平均发病年龄在 40~70 岁^[13]。*PSEN1* 基因突变携带者可较早出现行为改变、语言障碍、执行功能障碍及肌阵挛、痫性发作、共济失调、痉挛性截瘫、帕金森综合征、肌张力障碍等; *PSEN2* 基因突变携带者可有失用、痫性发作、锥体外系症状等^[14]; *APP* 突变还可表现为脑淀粉样血管病、复发性脑出血等。同一基因不同突变位点的非认知症状也具有异质性, 见表 2。由于部分 AD 与额颞叶变性 (frontotemporal lobar degeneration, FTL D) 难以鉴别, 需通过基因检测排除如 *MAPT*、*GRN*、*VCP*、*C9ORF72*、*SQSTM1*、*TARDBP*、*CSF1R*、*NOTCH3* 等基因突变^[15]。

APOE 是散发性 AD 最重要的风险基因。相较于 *APOE*ε3/ε3 携带者, 携带 *APOE*ε3/ε4 增加 3~4 倍 AD 患病风险, 携带 *APOE*ε4/ε4 增加 8~12 倍患病风险^[16]; *APOE*ε4 也是轻度认知障碍患者向 AD 转化的危险因素; 而 *APOE*ε2 可降低 AD 患病风险。最近研究提出 *APOE*ε4/ε4 应被认定为 AD 的第 4 个致病基因。*APOE*ε4/ε4 几乎满足遗传性 AD 的三大主要特征: 即近乎完全的疾病外显率 (85 岁时可高达 60% 外显率, 已达到孟德尔遗传病的量级)、可预测发病年龄 (约在 65.6 岁时开始出现 AD 症状) 和病理及生物标志物的可预测性变化 (几乎所有 *APOE*ε4/ε4 携带者都出现 AD 神经病理)^[17]。此外, 淀粉样蛋白相关影像学异常 (amyloid-related imaging abnormalities, ARIA) 作为 Aβ 单抗类药物治疗最常见不良反应, 其发生机制可能是 Aβ 单抗清除脑实质和血管内 Aβ 的同时脑血管壁受损所致。其发生的主要危险因素之一为 *APOE*ε4 携带数量, *APOE*ε4 纯合携带者被列为 Aβ 单抗慎用人群, 其发生 ARIA 的风险较杂合携带或未携带者明显升高^[18], 建议 Aβ 单抗类药物使用前应完成 *APOE* 基因型检测, 并严密监测用药期间可能出现的 ARIA 等不良反应。

除 *APOE* 基因外, 已有 80 余个 AD 风险基因被报道^[19], 根据风险程度可分为高风险、中风险和低风险基因。*APOE*ε4/ε4 为目前公认的 AD 唯一高风险基因, 中风险基因包括 *APOE*ε3/ε4、*APOE*ε2/ε4 和 *TREM2R47H* 等, 低风险基因包括 *ACE*、*BIN1*、*PLCG2* 和 *CD33* 等。绝大部分风险基因对 AD 发病风险的贡献度有限, 不建议常规对痴呆患者进行中、低风险基因检测, 对于基因检测中发现的 AD 中、低风险基因位点序列变异的解读需谨慎。



表 2 FAD 非认知症状与基因突变的关系

临床表型	基因突变
失语	<i>PSEN1</i> :E120D、Y159C、H163R、H163Y、L166R、S170P、E184D、G209V、L226F、M233T、L235R、A246E、L250S、A260V、L262F、P264L、R278I、E280A、L282R、R377W、L392V、A431E、A434C、L435F <i>PSEN2</i> :N141I、Y231C
痫性发作	<i>PSEN1</i> :F105L、L113P、L113Q、L113_I114insT、Y115C、Y115H、P117L、P117R、P117S、E120D、E120G、N135S、M139I、M139V、I143T、M146I、M146L、H163P、H163R、H163Y、L166R、I168dup、S169L、S169P、S170F、L173W、F175del、F177L、F177S、E184D、G206D、G206V、G209V、I213T、Q222H、L232P、M233T、M233V、L235P、F237I、A246E、L250V、Y256N、A260V、P264L、P267S、R269G、R269H、E280A、E280G、L282R、L282V、L282V、S290_S319delinsC、R377W、F386S、L392V、C410Y、L420R、L424P、A431E、A434C <i>PSEN2</i> :N141I、M239V、M239I <i>APP</i> :K670_M671delinsNL、A692G、E693G、D694N、T714A、T714I、V715M、I716F、V717F、V717G、V717I、V717L、duplication
肌阵挛	<i>PSEN1</i> :L113P、L113_I114insT、Y115H、Y115C、P117R、P117S、M139V、I143T、I143V、M146L、M146I、M146V、L153V、H163R、H163Y、H163P、S169P、S169L、L174M、E184D、I202F、G206V、G209V、Q222H、L235P、F237L、F237I、L250V、L250S、A260V、P264L、R269H、R269G、L271V、V272A、R278I、E280A、E280G、L282V、L282R、L286V、L392V、G394V、C410Y、A434C <i>APP</i> :K670_M671delinsNL、A673V、A692G、E693G、T714I、V717G、V717I、V717L、T719N
帕金森综合征、肌张力障碍	<i>PSEN1</i> :C92S、A79V、L113P、Y115H、P117R、E120D、E120K、S132A、M139V、M146I、M146L、M146V、H163P、H163R、L166R、I168del、S170F、S170P、L173F、E184D、I202F、I213F、H214Y、G217D、L226F、M233L、M233T、M233V、Y256S、C263W、V272A、R278I、E280A、E280G、L282R、F283L、P284L、L286V、L286P、S290_S319delinsC、R352dup、L381V、Y389H、V391G、L392V、L420R、A431E、A434T、L435F、T440del <i>PSEN2</i> :M239V
痉挛性截瘫	<i>PSEN1</i> :I83_M84del、M84V、L85P、L113_I114insT、Y115H、E120K、N135S、M139V、M146I、Y154N、Y156delinsFIY、L166P、L166R、I168del(TTAdel)、E184D、G217D、Q223R、F237I、V261F、V261L、P264L、P264V、G266S、L271V、R278K、R278S、R278T、R278I、E280G、E280Q、P284L、P284S、L286R、S290_S319delinsC、T291P、L381V、F388S、G394V、N405S、L424R、P436Q
共济失调	<i>PSEN1</i> :Y115C、P117A、E120K、N135S、M139V、I143T、H163P、L166P、S169L、S170F、F177S、M233V、Y256S、E280A、E280G、L282V、S290C、G378E、L381F、P436Q <i>APP</i> :E693del、I716F、V717I

注：FAD，家族性阿尔茨海默病。

推荐 1：有明确家族史、早发 AD 及合并特殊临床表型的 AD 患者应进行基因检测。

推荐 2：*PSEN1* 突变是 ADAD 的主要基因型；对于 *APP*、*PSEN2* 基因新发序列变异的致病性判读需谨慎，建议进一步完成家系共分离及功能验证。

推荐 3：临床诊断的 ADAD 患者未发现 *PSEN1*、*PSEN2* 和 *APP* 基因突变时，建议进一步筛查其他神经变性病相关致病基因。

推荐 4：*APOE* 基因型检测可用于轻度认知障碍患者风险分层，预测其向 AD 转变的风险；Aβ 单抗类药物治疗前需完成 *APOE* 基因型检测，以告知发生 ARIA 的风险。

(二)额颞叶变性

额颞叶变性 (frontotemporal lobar degeneration, FTL D) 是一组以进行性精神行为异

常、执行功能障碍和语言损害为主要特征的痴呆症候群，发病年龄在 40~80 岁，是早发性痴呆的第 2 位、变性病性痴呆的第 3 位原因^[20]。FTLD 包括 3 种主要的临床亚型，即行为变异型额颞叶痴呆 (behavioral variant of frontotemporal dementia, bvFTD)、进行性非流利性失语 (progressive non-fluent aphasia, PNFA) 及语义性痴呆 (semantic dementia, SD)，其中 PNFA 和 SD 可归为原发性进行性失语 (primary progressive aphasia, PPA)；此外，FTLD 常与肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 和进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 等疾病重叠^[21]。

遗传因素在 FTL D 的病因及发病机制中起重要作用，约 30%FTLD 具有家族史，主要遗传模式



为常染色体显性遗传。迄今已发现 10 余个 FTLT 致病基因, *C9ORF72*、*MAPT* 和 *GRN* 是最常见的致病基因, 其他包括 *TBK1*、*VCP*、*CHMP2B*、*FUS*、*SQSTM1*、*TARDBP*、*CHCHD10*、*TIA1* 和 *CCNF* 基因等。*C9ORF72* 基因(MIM:614260)所致 FTLT 约占遗传性 FTLT 的 20%~30%^[22], 非编码区第 1 外显子内 GGGGCC 六核苷酸重复扩展突变大于 30 次致病, 占高加索人群遗传性 FTLT-ALS 的 25%, 散发性 FTLT-ALS 的 6%^[23]。该基因突变在亚洲人群报道较少, 而近期中国 FTLT 大队列研究发现 *C9ORF72* 动态突变为 FTLT 最常见的致病基因突变, 占 5.2%^[24]。*MAPT* 基因(MIM:157140)所致 FTLT 约占遗传性 FTLT 的 5%~20%^[22], 目前已报道致病或可能致病突变达 50 余种。*MAPT* 基因编码微管结合 tau 蛋白, 大多数突变位于 9~13 号外显子, 即位于或临近微管结合区域, 破坏 tau 蛋白与微管相互作用的能力, 而非编码区致病突变主要聚集在 10 号外显子剪切突变, 导致不同亚型的 tau 蛋白比例失衡^[25]。*GRN* 基因(MIM: 607485)所致 FTLT 约占遗传性 FTLT 的 5%~25%^[22], 目前已发现致病或可能致病突变达 81 种。*GRN* 基因编码颗粒前体蛋白(progranulin, PGRN), 大多数突变为移码、剪接和无义突变^[25], 导致 PGRN 功能丧失或单倍体功能不足而致病^[26]。FTLT 常见致病基因与临床表型、影像学和病理学的关系总结见表 3。

其他罕见的基因突变如 *CHCHD10*、*TBK1* 等在中国人群 FTLT 患者中也有少量报道, 但解读这些较罕见的基因突变致病性时需谨慎。

FTLT 中遗传性最强的是 bvFTD, 其次是 FTD-ALS、PPA 和 FTD-PD 表型^[4], 其不同临床表型与致病基因突变位点之间存在关联, 见表 4。临床上最常见的 bvFTD 亚型可见于多个致病基因突变, 其中最常见的为 *MAPT* 和 *GRN*, 也可见于 *C9ORF72*、*CHCHD10*、*TBK1*、*VCP*、*CHMP2B*、*OPTN*、*UBQLN2*、*CYLD* 和 *TIA1*; PPA 暂无明显的家族聚集倾向; FTLT-ALS 亚型中 *C9ORF72* 动态突变和 *TBK1* 突变较常见; FTLT-PD 亚型中需重点关注 *MAPT* 突变, 可导致与 17 号染色体相关的额颞叶痴呆和帕金森综合征, 其次, *GRN* 和 *C9ORF72* 突变也可呈现 FTLT-CBD 表型。

推荐 5:具有明确家族史的 FTLT 患者推荐基因检测。

推荐 6:散发性 bvFTD 患者重点关注 *MAPT*、*GRN* 和 *C9ORF72*; 散发性 FTD-ALS 患者重点关注 *C9ORF72* 和 *TBK1*; 散发性 FTD-PDS 患者重点关注 *MAPT* 和 *GRN*; 仅推荐有明确家族史的 PPA 患者进行基因筛查。

推荐 7:FTLT 患者如高度怀疑携带致病基因突变, 二代测序无阳性发现时, 应通过 RP-PCR 完成 *C9ORF72* 重复次数检测。

表 3 FTLT 常见致病基因与临床表型、影像学和病理学关系

常见致病基因	临床表型	影像学特征	病理特征
<i>C9ORF72</i>	发病年龄 27~83 岁, 平均 58 岁。最常见的是 bvFTD 和 FTD-ALS, 部分患者也可伴有帕金森综合征、局灶性肌张力障碍及小脑体征等	以背外侧前额叶萎缩较常见, 皮质下(特别是丘脑与小脑)受累相对突出。 <i>C9ORF72</i> 突变携带者脑萎缩较 <i>GRN</i> 突变携带者更为对称, 较 <i>MAPT</i> 突变携带者颞叶受累程度更轻	主要病理表现为脑内神经元和/或胶质细胞内 TDP-43 包涵体沉积
<i>MAPT</i>	发病年龄 45~65 岁, 平均 50 岁。bvFTD 最常见, 以脱抑制、强迫行为和刻板动作多见; 其次是 PNFA, 部分患者可合并帕金森叠加综合征	眶额区、外侧前额区和前额叶对称性萎缩。编码区突变常累及外侧颞叶, 10 号外显子剪切位点突变常累及内侧颞叶	脑内神经元和/或胶质细胞大量纤维丝状样的 tau 蛋白沉积
<i>GRN</i>	发病年龄 45~73 岁, 平均 58 岁。可出现 bvFTD、PNFA 和 FTD-CBS。约 25% 患者伴有语言表达障碍和词语理解困难; 10%~30% 患者以情节记忆受损为起病症状, 与早期 AD 难鉴别	额颞叶和顶叶皮质不对称性萎缩, 进展速度较快, 常伴脑白质病变, 且比 <i>MAPT</i> 基因突变携带者更易出现顶枕叶萎缩	与 TDP 病理相关, 被认为是导致 TDP 病理改变的第二大因素

注: FTLT, 额颞叶变性; bvFTD, 行为变异型额颞叶痴呆; FTD-ALS, 额颞叶痴呆-肌萎缩侧索硬化症; PNFA, 进行性非流利性失语; FTD-CBS, 额颞叶痴呆-皮质基底节综合征。



表 4 FTLD 临床表型与不同基因突变位点的关系

临床表型	基因突变
bvFTD	<i>MAPT</i> : IVS9-15、K257T、K280del、P301L、S305S、S305I、IVS10+3、IVS10+4、IVS10+16、IVS10+19、L315A、S320F、S356T、K369I、E372G、G389R、P397S、R406W、N410H <i>GRN</i> : P439fs、P50fs、P50fs、V473fs、P451L、W2X、V200GfsX18、V121TfsX35、R110X、C253X、A412fsXI、C314X、W7R、A155Tfsx56、L271fsX10、A412fsXI、G130SfsX125、P127RfsX2、C314X、C157KfsX97、Q300E、D250E、V500I、P451L <i>C9ORF72</i> (G ₄ C ₂)重复扩增突变 <i>CHCHD10</i> : S59L、Q41X、H22Y、P23S、A32D、V57E <i>TBK1</i> : T457fs、Q2X、K30_E76del、K30_E76del、R117X、G272_T331del、W445X、E643del、L688fs、E703X、E706fs <i>VCP</i> : R93C、T127A、R155C、M158T、R159S、R159H、T262S、D395G、R159C <i>CHMP2B</i> : D148Y、G165X、S194L、S187N、K130R、M78Vfs2 <i>OPTN</i> : K360Vfs * 18、K328E * 11 <i>UBQLN2</i> : P500S <i>CYLD</i> : R397S <i>TIA1</i> : P362L
PNFA	<i>GRN</i> : W2X、G35Efs * 19、T462fs、G117Vfs * 138、Y294X、G401X、C366fsXI <i>TBK1</i> : Y325Lfs * 4、K29fs、T156fs、R117X、T156fs、N254fs、G272_T331del、W445X、L654fs、L683X、E703X <i>MAPT</i> : G55R、E342V、V363I、G389R <i>OPTN</i> : c. 1242+1G>A、K328E * 11 <i>TIA1</i> : A381T
SD	<i>GRN</i> : c. 560delT、T462fs、L187fs、G498fsX11、p. G401X <i>TBK1</i> : T457fs、T462fs、c. 359-1G>A、IVS18+1_+2dup、Q655X <i>MAPT</i> : R5H、P301L <i>CHCHD10</i> : P23L <i>VCP</i> : R155C、M158V、N401S、P188T <i>TARDBP</i> : I383V <i>QSTM1</i> : E362K <i>DCTN1</i> : R292H <i>TIA1</i> : M334I、P362L
FTD-PD	<i>MAPT</i> : N279K、L284R、S285R、N296N、N296del、P301L、P301S、P301T、G303V、S305S、IVS10+3、IVS10+16、L315A、G389R、N410H <i>GRN</i> : IVS7+1G>A、IVS7+1G>A、T487I、G498fsX11 <i>C9ORF72</i> (G ₄ C ₂)重复扩增突变 <i>TBK1</i> : K29fs、T156fs、W445X、Y482X、E643del、E703X <i>TARDBP</i> : K176I <i>OPTN</i> : K328E * 11
FTD-ALS	<i>C9ORF72</i> (G ₄ C ₂)重复扩增突变 <i>TBK1</i> : E653fs、L688Rfs * 14、K29fs、K30_E76del、T79del、R117X、T156fs、N254fs、G272_T331del、R440X、T462fs、E643del、IVS18+1_+2dup、L654fs、Q655X、N681X、E703X <i>GRN</i> : C139R <i>CHCHD10</i> : P34S <i>FUS</i> : G231del <i>TARDBP</i> : A382T <i>UBQLN2</i> : P500S、P506S <i>CCNF</i> : V167M、S621G <i>SIGMAR1</i> : c. 672 * 51G>T <i>OPTN</i> : K360Vfs * 18、E516Q、L430Rfs * 16 <i>CYLD</i> : M719V

注: FTLD, 额颞叶变性; bvFTD, 行为变异型额颞叶痴呆; PNFA, 进行性非流利性失语; SD, 语义性痴呆; FTD-PD, 额颞叶痴呆-帕金森病; FTD-ALS, 额颞叶痴呆-肌萎缩侧索硬化症。

(三) 朊蛋白病

朊蛋白病(prion disease),是一种人和动物共患的致死性神经系统变性病,由错误折叠的朊蛋白(PrPsc)导致大脑出现致命性损伤,主要病理表现为受累脑组织海绵样变性、胶质细胞增生及 PrPsc 在中枢神经系统的沉积^[27]。人类朊蛋白病主要包括克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)、格斯特曼综合征(Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, GSS)、致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia, FFI)和库鲁病等^[28]。其中,由 PRNP 基因突变导致的遗传性朊蛋白病包括家族性 CJD(family CJD, fCJD)、GSS 和 FFI,呈常染色体显性遗传。CJD 是朊蛋白病中最常见的疾病类型,包括散发性 CJD(sporadic CJD, sCJD)、fCJD 和医源性 CJD, sCJD 是最常见的类型,主要临床表现为快速进展性痴呆、肌阵挛和共济失调^[28]; GSS 主要为小脑性共济失调、认知障碍; FFI 主要为进行性睡眠障碍和自主神经功能失调。

PRNP 基因(MIM:176640)突变类型包括错义突变、Pro-His-Gly-Gly-Gly-Trp-Gly-Gln 八肽重复序列插入(octa-peptide repeat insertion, OPRI)及缺失(octa-peptide repeat deletion, OPRD)突变等,呈常染色体显性遗传,目前已报道 60 余种致病性突变及多种影响临床表型的常见多态位点^[29]。E200K 突变是最常见的 PRNP 致病突变位点,患者发病年龄较早,常表现为快速进展性痴呆、小脑性共济失调、精神行为异常、肌阵挛、锥体束受损,可伴有帕金森样症状、肌张力障碍、睡眠障碍等; D178N 突变患者的临床表型与 129 位点氨基酸序列相关;如 D178N-129V 常导致 fCJD,而 D178N-129M 常表现为 FFI^[30]; P102L 是 GSS 中最常见的致病突变位点,病情进展较缓慢^[29]; V180I、T183A 突变的临床表现和病理改变与 sCJD 相似^[31]; E200K 和 T188K 为国内 fCJD 最常见的突变位点^[32]; PRNP 基因在 51~91 位氨基酸序列发生 2~12 个 OPRI 或 2 个 OPRD 时,可导致 fCJD、GSS 等疾病,以进展性认知障碍、小脑性共济失调、锥体束受损和锥体外系症状为主要特点,该突变还可导致 HD 表型,也是类亨廷顿病综合征(Huntington disease-like syndrome 1, HDL1)的致病基因突变^[33], 129MM 基因型携带者发病年龄较早,而 129VV 携带者则相对较晚^[34]; 129 位氨基酸序列对 sCJD 患者表型亦有影响, sCJD 携带 129MM 的患者常表现为快速进展的认知障碍,而携带 129VV 或

129MV 基因型的患者则表现为缓慢进展的认知障碍和共济失调^[29]。

推荐 8:临床考虑朊蛋白病患者建议常规采用 Sanger 或靶向测序筛查 PRNP 基因,无阳性发现时建议进一步采用巢式 PCR 鉴定有无 OPRI 或 OPRD 突变。

推荐 9:129 位氨基酸位点检测可协助判断表型及预后。

(四) 亨廷顿病

亨廷顿病(Huntington disease, HD)是一种常染色体显性遗传神经退行性疾病,依据发病年龄可分为青少年型(≤ 20 岁)、成年型(21~59岁)和老年型(≥ 60 岁)。典型症状包括舞蹈样症状、认知障碍和精神行为异常,部分患者早期舞蹈样症状不明显,可表现为肌张力障碍、帕金森样表现、共济失调等;部分患者认知障碍可早于运动障碍出现,主要表现为执行力和注意力损害;精神行为异常表现为抑郁、易激惹、淡漠,也可出现躁狂、攻击行为、强迫、焦虑、幻觉、妄想等^[35]。

HD 由位于 4 号染色体的 HTT 基因 1 号外显子内 CAG 三核苷酸重复序列异常扩增所致^[36]。CAG 重复次数在正常人中 ≤ 26 ;当 CAG 重复次数为 27~35 时,不会发病但传递给子代时 CAG 重复次数可扩增,子代可能发病;CAG 重复次数为 36~39 时,不完全外显,部分携带者会发病;CAG 重复次数 ≥ 40 时,临床完全外显,携带者均会发病^[37]。该突变可采用毛细管电泳进行检测。HD 患者 CAG 重复次数通常超过 36 次。由于 CAG 重复在亲代传递给子代过程中可出现扩增,因此 HD 家系常存在遗传早现现象,即子代较亲代发病年龄提前、进展更快、表型更重^[38]。

临床疑诊 HD,但 HTT 基因检测为阴性的患者称为类 HD 表型患者,需进一步与 HDL1、HDL2、C9ORF72-FTLD 等疾病进行鉴别^[39]。HDL1 发病年龄早于 HD,为 20~45 岁,与 PRNP 基因突变相关,其中从 PRNP 基因 CDS 序列插入 192 个核苷酸导致的 8-OPRI 最为常见^[33]; HDL2 由 JPH3 基因的 CTG 重复扩展突变导致,当扩增超过 39 次时可诊断 HDL2^[40]; C9ORF72-FTLD 临床异质性显著,部分表型可与 HD 高度重叠,易与 HD 混淆。但 C9ORF72 突变类 HD 表型患者其起病年龄常早于 C9ORF72 突变相关 FTLD,且病程中更少出现 ALS 相关症状,而认知障碍症状则更突出。此外, C9ORF72 突变的 HD 表型中出现舞蹈样症状和肌



张力障碍的患者发病年龄更早^[41]。

推荐 10:临床拟诊 HD 患者推荐采用毛细管电泳筛查 *HTT* 基因 CAG 重复扩展突变;如无阳性发现,需进一步筛查 HDL 相关基因、*C9ORF72* 基因、共济失调相关基因等。

(五) NIID

NIID 是一种罕见的以中枢及周围神经系统、内脏等器官内嗜酸性透明包涵体形成为特征的变性病^[42],大部分为散发,部分可呈常染色体显性遗传。2019 年,国内学者发现人类特异的 *NOTCH2NLC* 基因 5' 端 GGC 异常重复扩增与该病相关,当重复扩增 > 66 次时可诊断 *NOTCH2NLC* 相关 NIID^[43],我国 95% 以上的 NIID 患者为 *NOTCH2NLC* 基因 GGC 重复扩增突变所致,临床上常采用 RP-PCR 和气相色谱聚合酶链式反应(gas chromatography-polymerase chain reaction, GC-PCR)方法检测。

NIID 临床表现具有高度异质性。根据患者首发症状及主要临床表现,可分为认知障碍、运动障碍、肌无力及发作性症状 4 种亚型,其中认知障碍型在 NIID 中占比达 38.1%,且认知障碍症状可在 49.4%~78.5% 的患者中出现^[44-45]。NIID 患者以皮层下痴呆症状更为显著,疾病早期更易出现执行功能受损及近记忆力减退^[42]。需要注意的是,NIID 患者可出现发作性意识障碍、卒中样发作、脑炎样发作等发作性症状^[44],或早期可出现自主神经症状,如直肠或膀胱功能障碍、恶心呕吐、瞳孔缩小、晕厥/直立性低血压等,当疾病进展过程中出现认知障碍症状而就诊时上述症状容易被忽略,因而被误诊为 AD、FTLD 或 VD 等^[43,46]。NIID 的影像学特征为 DWI 皮髓交界区绸带征^[44-45],部分患者表现为中重度脑白质病变,肌无力型患者早期头颅 MRI 多正常^[44]。超过 90% 的 *NOTCH2NLC* 基因突变携带者肌电图检查可发现多发周围神经病变,其中 50% 为亚临床电生理改变^[44]。皮肤活检可发现 p62(+)、泛素(+)包涵体,电镜下为无膜结构的纤维样物质,但此种包涵体亦可出现在脆性 X 相关震颤/共济失调综合征(FXTAS)患者中。如病理阳性但未发现 *NOTCH2NLC* 基因突变时,应进一步完善 *FMR1* 基因检测排除 FXTAS。

推荐 11:认知障碍合并发作性症状、自主神经症状和/或运动症状时,且 DWI 显示皮髓交界区高信号或发现中重度脑白质病变,建议完善电生理检

查和皮肤活检,同时采用 RP-PCR 或 GC-PCR 检测 *NOTCH2NLC* 基因 GGC 重复扩增次数。

(六) 遗传相关的血管性认知障碍

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病及其危险因素导致的认知功能障碍,包括从轻度认知障碍到痴呆的整个过程。其中,遗传相关的 VCI 通常由单基因致病突变导致^[47],常见类型如下:

1. 伴皮质下梗死及白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL):最常见的单基因遗传脑小血管病,呈常染色体显性遗传,其致病基因为 *NOTCH3* 基因(MIM:600276)。典型临床表现为偏头痛,反复小卒中、情感障碍及阶梯样或缓慢进展的认知障碍,罕见症状包括痫性发作、CADASIL 昏迷、脊髓病变等^[48]。双侧颞极和外囊受累是其相对特异性的改变。皮肤活检发现血管平滑肌细胞内嗜银颗粒(granular electron dense osmiophilic material, GOM)沉积是诊断 CADASIL 的金标准^[49]。*NOTCH3* 基因致病突变(错义、小缺失及插入突变)通常导致 *NOTCH3* 蛋白 EGFR 域丢失或获得新的半胱氨酸,从而产生 5 或者 7 个半胱氨酸残基^[50]。奇数半胱氨酸的形成打破原有的二硫键结构导致 *NOTCH3* 构象改变,同时使其多聚化特性增加。与 EGFR7-34 区域内致病变异相比,EGFR 1-6 区域内致病变异携带者卒中发病年龄更早、脑白质病变负荷更重、存活率更低^[51]。临床症状较轻、发病年龄较晚或伴有血管危险因素的患者也不能排除 CADASIL 的诊断^[52]。

2. 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL):一种罕见的常染色体隐性遗传脑小血管病,由 *HTRA1* 基因(MIM:602194)纯合错义、无义、移码突变或复合杂合突变所引起^[53]。*HTRA1* 基因编码丝氨酸蛋白酶同源三聚体,通过调节转化生长因子- β 信号通路维持脑小血管的完整性。患者以男性居多,表现为青春期弥漫性脱发,反复腔隙性卒中,早发血管性认知障碍及颈椎、腰椎退行性变相关的腰背痛^[54]。MRI 可观察到弥漫性脑白质病变、多发腔隙性梗死、微出血,通常不累及 U 型纤维,部分患者亦可累及颞极和外囊。病理学检查可发现血管



周围呈松“双环样”改变,而无 GOM 的沉积^[55]。*HTRA1* 相关疾病除 CARASIL 外,还包括其杂合突变导致的 *HTRA1* 常染色体显性遗传病(AD-HTRA1)。*HTRA1* 杂合突变可能通过负性显性效应导致 *HTRA1* 激活级联反应受损或无法形成稳定的三聚体^[56]。除有家族史外,杂合子 *HTRA1* 相关脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)的临床特征与散发性 CSVD 相似,其平均发病年龄大于 20 岁,出现认知障碍比例低,且通常缺乏早发性脊椎病和脱发等神经系统以外的症状。由于该病发病较晚且血管危险因素比例高,其家族史可能被忽视^[57]。

3. 伴卒中和白质脑病的组织蛋白酶 A 相关性动脉病(cathepsin-A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy,CARASAL):一种极罕见的常染色体显性遗传性脑小血管病,由 *CTSA* 基因(MIM:613111)突变所致^[58],目前报道的该基因致病突变均为错义突变,分别是 R325C 和 G182R。临床上多于 30~50 岁起病,可表现为偏头痛、步态异常和脑卒中等。MRI 显示脑白质病变累及脑干和皮层下白质,多不累及颞极,U 型纤维豁免^[59]。

4. 视网膜血管病变伴白质脑病和系统性表现(retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations,RVCL-S):一种常染色体显性遗传多器官小血管病,由 *TREX1* 基因(MIM:606609)移码突变导致^[60]。目前已报道的致病突变包括:V235fs、T236fs、T249fs、T270fs、T284fs 和 L287fs。该病主要累及眼、脑和肾脏的微血管,同一家系的患者可能因症状不同就诊于不同科室,导致误诊率高。通常在 20 岁左右发病,表现为血管性视网膜病变和雷诺现象引起的进行性视力障碍;35~40 岁出现多发内脏器官疾病,如肾病、肝病、胃肠道出血导致的贫血、偏头痛和亚临床甲状腺功能减退症等^[61];40~50 岁出现脑小血管病的临床表现等。MRI 可见伴占位效应的环状强化病灶,伴或不伴结节状强化的点片状脑白质高信号,CT 可见白质内钙化^[62]。

5. 法布里病(Fabry disease):一种 X 连锁隐性遗传的溶酶体贮积症,是由于 X 染色体上 *GLA* 基因(MIM:300644)突变引起的溶酶体 α -半乳糖苷酶 A 缺乏,造成糖鞘磷脂在多脏器贮积,引起多脏器病变甚至危及生命。*GLA* 突变形式有错义、无义、部分缺失、插入和可变剪切突变等^[63]。该病以男性发病为主,临床表现可分为两型:(1)经典型:残余 α -半乳糖苷酶活性<1%正常值,通常多系

统受累,儿童青少年期起病,表现为感觉异常、出汗异常(少/多汗)、角膜营养不良/晶状体浑浊、皮肤血管角质瘤以及心脑血管(如心肌病、卒中等)和肾脏疾病(如蛋白尿、尿毒症)等^[64]。(2)迟发型:具有不同水平的 α -半乳糖苷酶活性,通常受累较轻,疾病表现可能仅限于单个器官,多 40~60 岁之后发病^[65]。基底动脉延长扩张是 Fabry 病的常见影像学特征;Pulvinar 征是该病的特异性征象,即 T1 加权呈现双侧丘脑枕高信号^[66]。典型病理改变是组织内出现糖鞘磷脂结晶沉积,光镜下可见组织细胞空泡样变性,电镜下可见胞质内充满嗜锇“髓样小体”^[67]。

6. IV 型胶原蛋白 A1/2 脑小动脉病(collagen 4A1/2 microangiopathy):一种常染色体显性遗传脑小血管病,由 *COL4A1* 基因(MIM:120130)和 *COL4A2* 基因(MIM:120090)突变所致,多数致病突变是错义或无义突变。患者发生卒中的平均年龄为 30~40 岁,其中出血性卒中是缺血性卒中的 2 倍。脑出血发病年龄跨度较大,与体力活动、外伤和抗凝治疗相关,该病可在婴儿期、儿童期出现,临床表现包括脑穿通畸形、偏瘫、发育迟缓、认知障碍、癫痫及颅内出血等,其他表现包括脑内动脉瘤、蛋白尿、肾功能不全、肾囊肿、肝囊肿、局灶性视网膜出血、早期白内障或眼前段发育异常等。MRI 可见颅内动脉瘤、脑白质病变、脑穿通畸形、颅内出血及微出血等^[68]。组织病理学检查可见毛细血管基底膜增厚和局灶性破裂,基底膜在真皮-上皮交界处和肾小管异常扩展等^[69]。

7. 淀粉样脑血管病(cerebral amyloid angiopathy,CAA):一组以淀粉样蛋白在软脑膜、皮质动脉及小动脉壁中沉积为特征的疾病。*APOE4* 基因型是目前较明确的散发性 CAA 的危险因素;而遗传性 CAA 通常呈常染色体显性遗传,可分为 $A\beta$ 遗传性 CAA 和非 $A\beta$ 遗传性 CAA,前者由 *APP* 基因突变引起,后者指由各种淀粉样肽(如 A β 1, ACys, ATTR, ABri 和 ADan 等)沉积导致的 CAA,分别由 *GSN* (MIM:137350)、*CST3* (MIM:604312)、*TTR* (MIM:176300) 和 *ITM2B* (MIM:603904) 基因突变引起^[70]。遗传性 CAA 的共同特征是小的皮质梗死和复发性脑叶出血,同时可出现认知功能减退。MRI 可见脑叶出血、脑小血管病、脑组织表面铁沉积和皮层下梗死等^[71]。脑膜和皮质小血管壁内的淀粉样肽沉积是 CAA 的特征性病理改变^[72]。不同类型的遗传性 CAA 其临床表型也存在异质性,见表 5。



表 5 遗传性 CAA 相关的致病基因与临床特点

基因	淀粉样肽	疾病	常见临床表现
APP	Aβ	遗传性脑出血伴淀粉样变性-荷兰型(HCHWA-D)	反复脑叶和皮质下的单发或多发性脑出血和进行性认知功能下降;可出现癫痫、头痛、偏瘫和偏身感觉障碍;也可出现短暂性局灶性神经系统症状发作、精神行为障碍和认知障碍
GSN	AGel	芬兰型家族性淀粉样变性(FAF)/遗传性凝溶胶蛋白淀粉样变性(HGA)	慢性进行性神经-眼-皮肤综合征,典型表现为多颅神经病变、角膜晶格样营养不良及皮肤松弛症,还可出现肾脏及心脏病变
CST3	ACys	遗传性脑出血伴淀粉样变性-冰岛型(HCHWA-D)	脑淀粉样血管病、脑出血和青年卒中
TTR	ATTR	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性(hATTR)	周围神经、自主神经受累、玻璃体混浊、青光眼、角膜炎等眼部症状、中枢神经受累(癫痫、共济失调、认知障碍)、心脏、肾脏受累等
ITM2B	ABri ADan	家族性英国型痴呆(FBD)、家族性丹麦型痴呆(FDD)	Bri:痴呆、小脑性共济失调和痉挛性四肢轻瘫;Dan:进行性共济失调、痴呆、白内障和耳聋

注:CAA,淀粉样脑血管病;APP,淀粉样前体蛋白;GSN,凝溶胶蛋白;CST3,血清胱抑素 C;TTR,甲状腺素转运蛋白;ITM2B,整合膜蛋白 2B。

推荐 12:血管性认知障碍患者如有明确家族史,或者呈现特殊临床表型及影像学特征,推荐行基因检测明确是否携带致病基因突变,必要时需完成相应病理检查以明确诊断。

推荐 13:基因检测发现 NOTCH3 突变但半胱氨酸数量未发生改变时需谨慎,建议根据其他检查(如皮肤活检)进一步确认 CADASIL 的诊断。

推荐 14:对于不明原因反复发生的腔隙性梗死、严重脑白质病变,伴早秃、腰痛、颈椎病的患者,无论其是否具有家族史,均应筛查 HTRA1 基因;突变后酶活性及其形成三聚体的能力评估有助于确定 HTRA1 杂合变异的致病性。

推荐 15:血管性认知障碍患者如出现多器官系统受累,需重点关注 TREX1、COL4A1/2、GLA 等基因。

推荐 16:临床考虑 CAA 患者推荐行 APOE、APP、GSN、CST3、TTR、ITM2B 等基因检测。

三、认知障碍疾病基因诊断策略

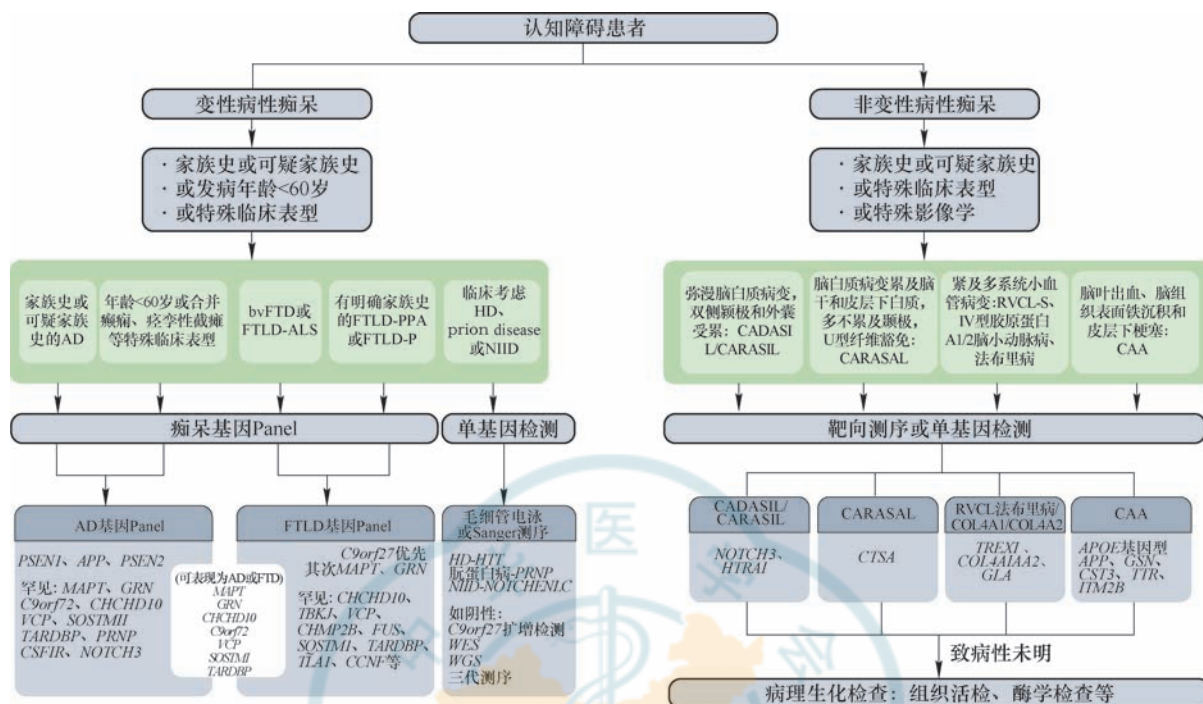
临床诊断为认知障碍患者如需基因检测,针对变性病痴呆,若患者发病年龄早、合并特殊临床表型或存在明确的家族史,则应根据其具体的临床表型选择基因 Panel、Sanger 单基因测序或多核苷酸重复扩展突变检测;针对非变性病性痴呆,若存在阳性家族史或可疑家族史,或特殊临床表现(如累及多系统等)或特殊的影像学改变等需要完成靶向或 Sanger 测序。详细的基因诊断策略见图 1。

四、基因检测结果判读

针对变异致病性等级评判,目前主要参考美国医学遗传学与基因组学学会(The American

College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)制定的序列变异分类标准和指南,根据变异的类型、功能实验、软件预测、家系共分离、人群频率等证据,整合分析后,将变异分为以下 5 个等级:“致病”“可能致病”“意义不明确”“可能良性”和“良性”。致病性分级有助于疾病的诊治和产前检查。由于分类证据不足或存在冲突,部分变异被分类为意义不明的突变(variants of unknown significance,VUS)^[73]。随着证据的补充,VUS 的致病性有望进一步得到明确。携带 VUS 的患者或家属可能难以理解检测的结果。临床医师可告知患者或家属变异致病性尚不明确,需进行家系共分离或功能研究,以便获得更多证据并对变异致病性进行重新分类^[4]。

对于明确携带致病基因致病突变的患者,应建议其有血缘关系的同胞及子女完善该基因位点的检测,并提供随访干预及遗传咨询等指导。对于已有基因治疗药物或正在临床试验阶段药物的适应证患者群体,应充分告知基因治疗可能的获益,并提供针对性治疗方案。知情同意是认知障碍患者开展基因检测的前提,当患者判断力和决策力受损时,应与监护人沟通,征得监护人同意后方可实施。值得注意的是,基因检测也可能给患者及其家庭带来相关伦理问题,增加患者、子女及其配偶等的心理负担,影响其家庭及社会关系,尤其是症状前携带突变者在生活中可能面临被特殊对待甚至歧视,或出现负面的社会影响(如就业和购买相关保险等);检测出 VUS 不能明确其致病性时,如不能给予合理的解释,也会给患者及其家属带来困扰。因此,



注：AD, 阿尔茨海默病；bvFTD, 行为变异型额颞叶痴呆；FTLD-ALS, 额颞叶变性-肌萎缩侧索硬化症；FTLD-PPA, 额颞叶变性-原发性进行性失语；FTLD-P, 额颞叶变性-帕金森综合征；HD, 亨廷顿病；prion disease, 朊蛋白病；NIID, 神经元核内包涵体病；CADASIL, 伴皮质下梗死及白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病；CARASIL, 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病；CARASIL, 伴卒中和白质脑病的组织蛋白酶 A 相关性动脉病；RVCL-S, 视网膜血管病变伴白质脑病和系统性表现；COL4A1/COL4A2；IV 型胶原蛋白 A1/2 脑小动脉病；CAA, 淀粉样脑血管病。

图 1 认知障碍疾病基因诊断策略

临床医生需高度重视基因检测中的伦理问题,在充分尊重患者及家属的意愿下开展相关检测。

五、基因治疗

针对认知障碍疾病的治疗手段非常有限,近年来,随着对认知障碍疾病致病基因及其功能研究的深入,靶向基因治疗已逐渐走向临床。例如:(1)靶向 *APOE4* 的 AD 基因治疗:LX1001 是一种基于腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)的基因疗法,通过表达保护性的 *APOE2* 转基因递送到携带两个 *APOE4* 等位基因 AD 患者的中枢神经系统内,以阻止或减缓疾病进展。(2)靶向 *MAPT* 的 FTLT 基因治疗:MAPT_{rx} 靶向 *MAPT* 基因 pre-mRNA 的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO),可以与 *MAPT* 基因 mRNA 结合,抑制 tau 蛋白的合成^[74]。(3)靶向 *GRN* 的 FTLT 基因治疗:AVB-101 可通过 *GRN* 基因的功能拷贝,恢复前颗粒蛋白水平以阻止携带 *GRN* 突变 FTLT 患者的疾病进展。(4)靶向 *C9ORF72* 的 FTLT 基因治疗:WVE-004 可选择性靶向 *C9ORF72* 基因六核苷酸重复扩增的转录

体,抑制其 RNA 毒性^[75]。(5)靶向 *HTT* 的 HD 基因治疗:如靶向 *HTT* mRNA 的 ASO,与相应的 mRNA 形成杂交复合物,并通过募集核糖核酸酶 H 导致目标 mRNA 降解等。目前仍有多种其他疾病的基因靶向药物处于研发阶段。

六、总结

随着高通量测序技术的发展和测序成本的不断下降,基因检测将越来越多地被临床医生应用于认知障碍疾病的精准诊断。本共识对于适用于基因检测的认知障碍患者人群、不同变性病性痴呆的基因检测方法以及基因检测结果的解读流程均给出了专家指导建议,以期规范临床工作中广泛实施的基因检测行为。

主要执笔者:焦彬(中南大学湘雅医院)、沈璐(中南大学湘雅医院)

撰写组(按姓名拼音排序):陈晓春(福建医科大学协和医院)、贾建军(解放军总医院第二医学中心)、李雪梅(解放军总医院第一医学中心)、钱海蓉(解放军总医院第三医学中心)、魏文石(复旦大学华东医院)、王永军(深圳市康宁医院)、徐俊(首都医科大学天坛医院)、章军建(武汉大学中南医院)

专家组成员(按姓名拼音排序):曹云鹏(中国医科大学第一医院)、陈晓春(福建医科大学协和医院)、郭起浩(上海市第六人民医院)、



顾平(河北医科大学第一医院)、贾建军(解放军总医院第二医学中心)、李霞(上海交通大学医学院精神卫生中心)、李雪梅(解放军总医院第一医学中心)、刘军(广州医科大学附属第二医院)、焦彬(中南大学湘雅医院)、宁玉萍(广州脑科医院)、屈秋民(西安交通大学医学院第一附属医院)、钱海蓉(解放军总医院第三医学中心)、孙璇(解放军总医院第二医学中心)、沈璐(中南大学湘雅医院)、陶卫群(深圳市康宁医院)、王刚(上海交通大学医学院仁济医院)、王延江(陆军军医大学陆军特色医学中心)、王永军(深圳市康宁医院)、王华丽(北京大学第六医院)、魏翠柏(首都医科大学宣武医院)、魏文石(复旦大学华东医院)、肖卫忠(北京大学第三医院)、肖军(四川省人民医院)、徐俊(首都医科大学北京天坛医院)、叶钦勇(福建医科大学协和医院)、郁金泰(复旦大学华山医院)、章军建(武汉大学中南医院)、张占军(北京师范大学脑与认知科学研究院)、张巍(首都医科大学北京天坛医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、周玉颖(天津市环湖医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 倪秀石, 吴方, 宋娟, 等. 老年人认知障碍评估中国专家共识(2022)[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(12): 1430-1440. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2022. 12. 006.
- Ni XS, Wu F, Song J, et al. Chinese expert consensus on assessment for cognitive impairment in the elderly (2022)[J]. Chin J Geriatr, 2022, 41(12): 1430-1440. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2022. 12. 006.
- [2] Visscher PM, Yengo L, Cox NJ, et al. Discovery and implications of polygenicity of common diseases[J]. Science, 2021, 373(6562): 1468-1473. DOI: 10. 1126/science. abi8206.
- [3] Kernohan KD, Boycott KM. The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases[J]. Nat Rev Genet, 2024, 25(6): 401-415. DOI: 10. 1038/s41576-023-00683-w.
- [4] 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. DOI: 10. 1038/s41582-020-00416-1.
- [5] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10. 1016/s0140-6736(20)32205-4.
- [6] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 263-269. DOI: 10. 1016/j. jalz. 2011. 03. 005.
- [7] Nudelman KNH, Jackson T, Rumbaugh M, et al. Pathogenic variants in the Longitudinal Early-onset Alzheimer's Disease Study cohort[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(suppl 9): S64-S73. DOI: 10. 1002/alz. 13482.
- [8] Jiao B, Liu H, Guo L, et al. The role of genetics in neurodegenerative dementia: a large cohort study in South China[J]. NPJ Genom Med, 2021, 6(1): 69. DOI: 10. 1038/s41525-021-00235-3.
- [9] Latimer CS, Lucot KL, Keene CD, et al. Genetic insights into Alzheimer's disease[J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 351-376. DOI: 10. 1146/annurev-pathmechdis-012419-032551.
- [10] Xiao X, Liu H, Liu X, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 variants in Alzheimer's disease: systematic re-evaluation according to ACMG guidelines[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 695808. DOI: 10. 3389/fnagi. 2021. 695808.
- [11] Bagaria J, Bagyinszky E, An SSA. Genetics, functions, and clinical impact of presenilin-1 (PSEN1) gene[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10970. DOI: 10. 3390/ijms231810970.
- [12] Liu Y, Xiao X, Liu H, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation analysis of familial Alzheimer's disease patients with pathogenic/likely pathogenic amyloid protein precursor mutations[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1013295. DOI: 10. 3389/fnagi. 2022. 1013295.
- [13] Dong L, Liu C, Sha L, et al. PSEN2 mutation spectrum and novel functionally validated mutations in Alzheimer's disease: data from PUMCH dementia cohort[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 87(4): 1549-1556. DOI: 10. 3233/jad-220194.
- [14] 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. DOI: 10. 1016/s1474-4422(16)30193-4.
- [15] 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. DOI: 10. 1038/s41380-018-0224-0.
- [16] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(1): 68-80. DOI: 10. 1016/s1474-4422(20)30412-9.
- [17] Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2024, 30(5): 1284-1291. DOI: 10. 1038/s41591-024-02931-w.
- [18] Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(3): 362-377. DOI: 10. 14283/jpad. 2023. 30.
- [19] Andrews SJ, Renton AE, Fulton-Howard B, et al. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions[J]. EBioMedicine, 2023, 90: 104511. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2023. 104511.
- [20] Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, et al. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(3): 258-272. DOI: 10. 1016/s1474-4422(21)00341-0.
- [21] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 额颞叶变性专家共识撰写组. 额颞叶变性诊治中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(8): 893-907. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2022. 08. 002.



- China[J]. Chin J Geriatr, 2022, 41(8): 893-907. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2022. 08. 002.
- [22] Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, et al. Frontotemporal lobar degeneration[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 40. DOI: 10. 1038/s41572-023-00447-0.
- [23] Ng AS. Genetics of frontotemporal dementia in Asia: Advancing knowledge through collaboration [J]. Neurology, 2015, 85(23): 2060-2062. DOI: 10. 1212/wnl. 0000000000002045.
- [24] Xu T, Weng L, Zhang C, et al. Genetic spectrum features and diagnostic accuracy of four plasma biomarkers in 248 Chinese patients with frontotemporal dementia [J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(10): 7281-7295. DOI: 10. 1002/alz. 14215.
- [25] Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, et al. Frontotemporal dementia: from genetics to therapeutic approaches [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2024, 33(6): 561-573. DOI: 10. 1080/13543784. 2024. 2349286.
- [26] Huang M, Modeste E, Dammer E, et al. Network analysis of the progranulin-deficient mouse brain proteome reveals pathogenic mechanisms shared in human frontotemporal dementia caused by GRN mutations[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1): 163. DOI: 10. 1186/s40478-020-01037-x.
- [27] Pi ñar-Morales R, Barrero-Hernández F, Aliaga-Martínez L. Human prion diseases: an overview[J]. Med Clin (Barc), 2023, 160(12): 554-560. DOI: 10. 1016/j. medcli. 2023. 03. 001.
- [28] Zerr I, Ladogana A, Mead S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases [J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 14. DOI: 10. 1038/s41572-024-00497-y.
- [29] Kim MO, Takada LT, Wong K, et al. Genetic PrP Prion Diseases[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(5): a033134. DOI: 10. 1101/cshperspect. a033134.
- [30] Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: updates and best practices [J]. Genet Med, 2022, 24(10): 1993-2003. DOI: 10. 1016/j. gim. 2022. 06. 003.
- [31] Takada LT, Kim MO, Metcalf S, et al. Prion disease [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 148: 441-464. DOI: 10. 1016/b978-0-444-64076-5. 00029-6.
- [32] Rasheed U, Khan S, Khalid M, et al. A systemic analysis of Creutzfeldt Jakob disease cases in Asia [J]. Prion, 2024, 18(1): 11-27. DOI: 10. 1080/19336896. 2024. 2311950.
- [33] Moore RC, Xiang F, Monaghan J, et al. Huntington disease phenocopy is a familial prion disease[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(6): 1385-1388. DOI: 10. 1086/324414.
- [34] Noor H, Baqai MH, Naveed H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a comprehensive review of current understanding and research [J]. J Neurol Sci, 2024, 467: 123293. DOI: 10. 1016/j. jns. 2024. 123293.
- [35] Li X, Tong H, Xu S, et al. Neuroinflammatory proteins in Huntington's disease: insights into mechanisms, diagnosis, and therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11787. DOI: 10. 3390/ijms252111787.
- [36] Maestri S, Scalzo D, Damaggio G, et al. Navigating triplet repeats: sequencing: concepts, methodological challenges and perspective for Huntington's disease [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(1): gake1155. DOI: 10. 1093/nar/gkae1155.
- [37] Aqel S, Ahmad J, Saleh I, et al. Advances in Huntington's disease biomarkers: a 10-year bibliometric analysis and a comprehensive review[J]. Biology (Basel), 2025, 14(2): 129. DOI: 10. 3390/biology14020129.
- [38] Shafie A, Ashour AA, Anwar S, et al. Exploring molecular mechanisms, therapeutic strategies, and clinical manifestations of Huntington's disease [J]. Arch Pharm Res, 2024, 47(6): 571-595. DOI: 10. 1007/s12272-024-01499-w.
- [39] Cardoso F. Differential diagnosis of Huntington's disease: what the clinician should know [J]. Neurodegener Dis Manag, 2014, 4(1): 67-72. DOI: 10. 2217/nmt. 13. 78.
- [40] Krause A, Anderson DG, Ferreira-Correia A, et al. Huntington disease-like 2: insight into neurodegeneration from an African disease [J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20(1): 36-49. DOI: 10. 1038/s41582-023-00906-y.
- [41] Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies [J]. Neurology, 2014, 82(4): 292-299. DOI: 10. 1212/wnl. 0000000000000061.
- [42] Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Brain, 2016, 139(Pt 12): 3170-3186. DOI: 10. 1093/brain/aww249.
- [43] Tian Y, Wang JL, Huang W, et al. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease-related disorders [J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(1): 166-176. DOI: 10. 1016/j. ajhg. 2019. 05. 013.
- [44] Tian Y, Zhou L, Gao J, et al. Clinical features of NOTCH2NLC-related neuronal intranuclear inclusion disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(12): 1289-1298. DOI: 10. 1136/jnnp-2022-329772.
- [45] Tai H, Wang A, Zhang Y, et al. Clinical features and classification of neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Neurol Genet, 2023, 9(2): e200057. DOI: 10. 1212/nxg. 0000000000200057.
- [46] Jiao B, Zhou L, Zhou Y, et al. Identification of expanded repeats in NOTCH2NLC in neurodegenerative dementias [J]. Neurobiol Aging, 2020, 89: 142. e1-142. e7. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2020. 01. 010.
- [47] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019) [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 345-354. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2019. 04. 001.
- Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics, Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease of China (2019) [J]. Chin J Geriatr, 2019, 38(4): 345-354. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2019. 04. 001.
- [48] Yuan L, Chen X, Jankovic J, et al. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease [J]. J Adv Res, 2024, 66: 223-235. DOI: 10. 1016/j.



- jare. 2024. 01. 001.
- [49] Morroni M, Marzioni D, Ragno M, et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of cadasil syndrome: a study of 32 patients [J]. PLoS One, 2013, 8 (6): e65482. DOI: 10. 1371/journal.pone.0065482.
- [50] Rutten JW, Haan J, Terwindt GM, et al. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2014, 14 (5): 593-603. DOI: 10. 1586/14737159. 2014. 922880.
- [51] Rutten JW, Hack RJ, Duering M, et al. Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance [J]. Neurology, 2020, 95 (13): e1835-e1843. DOI: 10. 1212/wnl. 00000000000010525.
- [52] 王丽莎, 徐艳. 炎症与脑小血管病 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25 (8): 729-733. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4165. 2017. 08. 007.
- Wang LS, XY. Inflammation and cerebral small vessel disease [J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2017, 25 (8): 729-733. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4165. 2017. 08. 007.
- [53] Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (17): 1729-1739. DOI: 10. 1056/NEJMoa0801560.
- [54] Bersano A, Kraemer M, Burlina A, et al. Heritable and non-heritable uncommon causes of stroke [J]. J Neurol, 2021, 268 (8): 2780-2807. DOI: 10. 1007/s00415-020-09836-x.
- [55] Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. Stroke, 2014, 45 (11): 3447-3453. DOI: 10. 1161/strokeaha. 114. 004236.
- [56] Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, et al. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL [J]. Neurology, 2016, 86 (21): 1964-1974. DOI: 10. 1212/wnl. 0000000000002694.
- [57] Liu JY, Zhu YC, Zhou LX, et al. HTRA1-related autosomal dominant cerebral small vessel disease [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 134 (2): 178-184. DOI: 10. 1097/cm9. 0000000000001176.
- [58] Mancuso M, Arnold M, Bersano A, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology [J]. Eur J Neurol, 2020, 27 (6): 909-927. DOI: 10. 1111/ene. 14183.
- [59] Bugiani M, Kevelam SH, Bakels HS, et al. Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL) [J]. Neurology, 2016, 87 (17): 1777-1786. DOI: 10. 1212/wnl. 0000000000003251.
- [60] McGlasson S, Reid K, Klingseisen A, et al. Misdirected yet intact TREX1 exonuclease activity causes human cerebral and systemic small vessel disease [J]. Brain, 2025: awaf085. DOI: 10. 1093/brain/awaf085.
- [61] Pelzer N, Hoogeveen ES, Haan J, et al. Systemic features of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a monogenic small vessel disease [J]. J Intern Med, 2019, 285 (3): 317-332. DOI: 10. 1111/joim. 12848.
- [62] Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations [J]. Brain, 2016, 139 (11): 2909-2922. DOI: 10. 1093/brain/aww217.
- [63] Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66 (Suppl 1): s10-s16. DOI: 10. 1590/1806-9282. 66. S1. 10.
- [64] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients [J]. Mol Genet Metab, 2018, 123 (4): 416-427. DOI: 10. 1016/j. ymgme. 2018. 02. 014.
- [65] Chan B, Adam DN. A review of Fabry disease [J]. Skin Therapy Lett, 2018, 23 (2): 4-6.
- [66] Mishra V, Banerjee A, Gandhi AB, et al. Stroke and Fabry disease: a review of literature [J]. Cureus, 2020, 12 (12): e12083. DOI: 10. 7759/cureus. 12083.
- [67] Germain DP. Fabry disease [J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 30. DOI: 10. 1186/1750-1172-5-30.
- [68] Gasparini S, Balestrini S, Saccaro LF, et al. Multiorgan manifestations of COL4A1 and COL4A2 variants and proposal for a clinical management protocol [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2024, 196 (4): e32099. DOI: 10. 1002/ajmg. c. 32099.
- [69] Alamowitch S, Plaisier E, Favrole P, et al. Cerebrovascular disease related to COL4A1 mutations in HANAC syndrome [J]. Neurology, 2009, 73 (22): 1873-1882. DOI: 10. 1212/WNL. 0b013e3181c3fd12.
- [70] Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies [J]. Acta Neuropathol, 2009, 118 (1): 115-130. DOI: 10. 1007/s00401-009-0501-8.
- [71] Chen SJ, Tsai HH, Tsai LK, et al. Advances in cerebral amyloid angiopathy imaging [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1756286419844113. DOI: 10. 1177/1756286419844113.
- [72] 田成林. 脑淀粉样血管病 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54 (5): 499-507. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113694-20210104-00010.
- Tian CL. Cerebral amyloid angiopathy [J]. Chin J Neurol, 2021, 54 (5): 499-507. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113694-20210104-00010.
- [73] 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. DOI: 10. 1038/gim. 2015. 30.
- [74] Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPT (Rx) in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial [J]. Nat Med, 2023, 29 (6): 1437-1447. DOI: 10. 1038/s41591-023-02326-3.
- [75] Liu Y, Andreucci A, Iwamoto N, et al. Preclinical evaluation of WVE-004, an investigational stereopure oligonucleotide for the treatment of C9orf72-associated ALS or FTD [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 28: 558-570. DOI: 10. 1016/j. omtn. 2022. 04. 007.

(收稿日期: 2024-11-13)

(本文编辑: 岑颜)

